(19) Евразийское патентное ведомство

(21) 202391661 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2023.10.04

(22) Дата подачи заявки
2021.12.03

(51) Int. Cl. ***A61K 38/20*** (2006.01)
A61P 37/06 (2006.01)

(54) СПОСОБЫ ПРИМЕНЕНИЯ АГЕНТОВ НА ОСНОВЕ ИНТЕРЛЕЙКИНА-2

(31) **63/121,726; 63/283,822**
(32) **2020.12.04; 2021.11.29**
(33) **US**
(86) **PCT/US2021/061883**
(87) **WO 2022/120224 2022.06.09**

(71) Заявитель:
ВИСТЕРРА, ИНК.; ДЗЕ ДЖЕНЕРАЛ ХОСПИТАЛ КОРПОРЕЙШН (US)

(72) Изобретатель:
Карлсон Скотт Мур, Шрайвер Закари, Рамакришнан Боопати, Бэбкок Грегори, Де Хесус Боргес Тьяго, Риелла Леонардо Видал (US)

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

(57) Раскрыты агенты на основе IL-2, которые включают варианты IL-2, а также способы, композиции и их применения. Агенты на основе IL-2, описанные в настоящем изобретении, можно использовать для лечения и/или профилактики различных расстройств и состояний.

202391661 A1

202391661 A1

ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

2420-578387EA/025

СПОСОБЫ ПРИМЕНЕНИЯ АГЕНТОВ НА ОСНОВЕ ИНТЕРЛЕЙКИНА-2

Перекрестная ссылка на родственные заявки

Настоящая заявка испрашивает преимущество согласно предварительным заявкам США №№ 63/121726, подана 4 декабря 2020 г., и 63/283822, подана 29 ноября 2021 г. Содержание указанных выше заявок включено в настоящую заявку путем ссылки во всей полноте.

Перечень последовательностей

Настоящая заявка содержит Перечень последовательностей, который подан в электронном виде в формате ASCII и включен в настоящую заявку путем ссылки во всей полноте. Указанная копия ASCII, согданная 1 декабря 2021 г., имеет название P2029-7042WO_SL.txt и размер 1728569 байт.

Предпосылки создания изобретения

Интерлейкин-2 (IL-2) представляет собой цитокин, который регулирует активности иммунной системы. Он продуцируется лейкоцитами, такими как Т-клетки, природные киллерные (NK) клетки, дендритные клетки и макрофаги, в ответ на антигенную или митогенную стимуляцию. IL-2 важен для Т-клеточной пролиферации, В-клеточной стимуляции и других активностей, связанных с иммунитетом и толерантностью. Он является частью адаптивного иммунного ответа организма и способен различать чужеродные антигены и антигены хозяина. IL-2 опосредует свои эффекты путем связывания с IL-2 рецепторами, которые, в свою очередь, активируют нисходящие сигнальные события.

Человеческий IL-2 является одобренным FDA лекарственным средством для лечения таких заболеваний, как метастатическая карцинома почки и меланома. Применение IL-2 у подходящих пациентов иногда ограничивается из-за тяжелой токсичности, связанной с IL-2 терапией, и только небольшая субпопуляция подходящих пациентов действительно может получать терапию. Токсичность, связанная с IL-2 терапией, может включать сильную лихорадку, тошноту, рвоту, пропотевание жидкости через стенку сосудов и серьезную гипотензию. Однако, несмотря на эту токсичность, IL-2 обычно эффективен при одобренных показаниях.

Для пациентов с различными заболеваниями и состояниями, которые поддаются лечению IL-2, по-прежнему существует неудовлетворенная потребность в новых агентах на основе IL-2, обладающих характеристиками, достаточными для разработки безопасного и эффективного терапевтического средства.

Сущность изобретения

Настоящее изобретение обеспечивает, по меньшей мере частью, агенты на основе IL-2 (*например,* варианты IL-2, слитые белки IL-2, комплексы IL-2 и конъюгаты IL-2), которые включают одно или более аминокислотных изменений (например, замен) в IL-2, и которые включают одно или более из структурных или функциональных свойств,

раскрытых в настоящей заявке. В варианте осуществления также обеспечиваются молекулы нуклеиновых кислот, кодирующие агенты на основе IL-2, векторы экспрессии, клетки-хозяева, композиции (например, фармацевтические композиции), наборы, контейнеры и способы для получения агентов на основе IL-2. Агенты на основе IL-2, раскрытые в настоящей заявке, можно использовать (отдельно или в комбинации с другими агентами или терапевтическими методами) для лечения, профилактики и/или диагностики расстройств, таких как расстройства и состояния, раскрытые в настоящей заявке.

Настоящее изобретение основано, по меньшей мере частью, на открытии, состоящем в том, что комбинацию мутаций в IL-2, которые стабилизируют белок, снижают его аффинность к CD122 (например, CD122/CD132 гетеродимеру) и/или снижают или имеют не более чем минимальный эффект на его аффинность к CD25, можно использовать для селективного усиления активности регуляторных Т-клеток (Treg) через IL-2 путь и, следовательно, для достижения благоприятных терапевтических эффектов для лечения расстройств и состояний, таких как аутоиммунные заболевания. Агенты на основе IL-2, включающие такие мутации, являются подходящими для лечения состояний, возникающих в результате аномальных иммунных ответов, таких как аутоиммунные заболевания.

Соответственно, в одном аспекте настоящее изобретение обеспечивает способ лечения или предотвращения отторжения трансплантата у субъекта, при этом способ включает введение субъекту агента на основе IL-2, например, агента на основе IL-2, описанного в настоящей заявке, например варианта IL-2, описанного в настоящей заявке, или слитого белка IL-2, описанного в настоящей заявке.

В одном варианте осуществления субъекту была проведена, проводится или будет проведена трансплантация. В одном варианте осуществления отторжение трансплантата представляет собой заболевание «трансплантат против хозяина» (GVHD).

В одном варианте осуществления трансплантация представляет собой трансплантацию органа, трансплантацию ткани (например, кожи) или трансплантацию клеток. В одном варианте осуществления трансплантация представляет собой трансплантацию кожи.

В одном варианте осуществления способ дополнительно включает введение субъекту одного или более дополнительных иммуносупрессивных средств, выбранных из циклоспорина, такролимуса, микофенолата мофетила, преднизона, азатиоприна, сиролимуса, даклизумаба или базиликсимаба.

В одном варианте осуществления агент на основе IL-2 включает вариант IL-2, описанный в настоящей заявке. В одном варианте осуществления агент на основе IL-2 включает слитый белок IL-2, описанный в настоящей заявке.

В одном варианте осуществления агент на основе IL-2 включает вариант IL-2 или слитый белок IL-2, включающий вариант IL-2, и при этом вариант IL-2 включает: (i) аминокислотную замену H16L или H16N, и/или аминокислотную замену I92S; и (ii) аминокислотные замены V69A, Q74P и C125S, в соответствии с человеческим IL-2 (SEQ ID NO: 1031). В одном варианте осуществления вариант IL-2 дополнительно включает

аминокислотную замену T3A. В одном варианте осуществления вариант IL-2 включает аминокислотную последовательность любой из SEQ ID NO: 4, 5, 11, 1000, 1001 или 1002, аминокислотную последовательность, которая идентична ей по меньшей мере на 95% или отличается от нее не более чем 1, 2, 3, 4 или 5 аминокислотами, или ее функциональный фрагмент.

В одном варианте осуществления слитый белок IL-2 также включает Fc-область. В одном варианте осуществления Fc-область включает Fc-область IgG1 аллотипа m3, включающую N297G замену в соответствии с EU-нумерацией. В одном варианте осуществления Fc-область включает аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 1003 или аминокислотную последовательность, которая идентична ей по меньшей мере на 95% или отличается от нее не более чем 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 или 10 аминокислотами, или ее функциональный фрагмент. В одном варианте осуществления Fc-область слита с C-концом варианта IL-2. В одном варианте осуществления слитый белок образует димер.

В одном варианте осуществления слитый белок IL-2 дополнительно включает линкер. В одном варианте осуществления линкер включает $(G_4S)_4$ (SEQ ID NO: 48).

В одном варианте осуществления слитый белок включает аминокислотную последовательность любой из SEQ ID NO: 1004, 1005, 1006, 1007, 1008 или 1009, аминокислотную последовательность, которая идентична ей по меньшей мере на 95% или отличается от нее не более чем 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 или 10 аминокислотами, или ее функциональный фрагмент.

В одном варианте осуществления субъектом является человек. В одном варианте осуществления субъектом является отличный от человека примат. В одном варианте осуществления субъектом является мышь.

В одном варианте осуществления способ дополнительно включает определение активности регуляторных Т-клеток, например, путем анализа супрессии ex vivo (например, анализа супрессии ex vivo, описаного в настоящей заявке).

В одном аспекте настоящее изобретение обеспечивает способ лечения отторжения трансплантата у субъекта, включающий введение субъекту агента на основе IL-2, например агента на основе IL-2, описанного в настоящей заявке, например варианта IL-2, описанного в настоящей заявке, или слитого белка IL-2, описанного в настоящей заявке.

В одном варианте осуществления отторжение трансплантата представляет собой заболевание «трансплантат против хозяина» (GVHD).

В одном варианте осуществления трансплантация представляет собой трансплантацию органа, трансплантацию ткани (например, кожи) или трансплантацию клеток. В одном варианте осуществления трансплантация представляет собой трансплантацию кожи.

В одном варианте осуществления способ дополнительно включает введение субъекту одного или более дополнительных иммуносупрессивных средств, выбранных из циклоспорина, такролимуса, микофенолата мофетила, преднизона, азатиоприна, сиролимуса, даклизумаба или базиликсимаба.

В одном варианте осуществления агент на основе IL-2 включает вариант IL-2, описанный в настоящей заявке. В одном варианте осуществления агент на основе IL-2 включает слитый белок IL-2, описанный в настоящей заявке.

В одном варианте осуществления агент на основе IL-2 включает вариант IL-2 или слитый белок IL-2, включающий вариант IL-2, и при этом вариант IL-2 включает: (i) аминокислотную замену H16L или H16N, и/или аминокислотную замену I92S; и (ii) аминокислотные замены V69A, Q74P и C125S, в соответствии с человеческим IL-2 (SEQ ID NO: 1031). В одном варианте осуществления вариант IL-2 дополнительно включает аминокислотную замену T3A. В одном варианте осуществления вариант IL-2 включает аминокислотную последовательность любой из SEQ ID NO: 4, 5, 11, 1000, 1001 или 1002, аминокислотную последовательность, которая идентична ей по меньшей мере на 95% или отличается от нее не более чем 1, 2, 3, 4 или 5 аминокислотами, или ее функциональный фрагмент.

В одном варианте осуществления слитый белок IL-2 также включает Fc-область. В одном варианте осуществления Fc-область включает Fc-область IgG1 аллотипа m3, включающую N297G замену в соответствии с EU-нумерацией. В одном варианте осуществления Fc-область включает аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 1003 или аминокислотную последовательность, которая идентична ей по меньшей мере на 95% или отличается от нее не более чем 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 или 10 аминокислотами, или ее функциональный фрагмент. В одном варианте осуществления Fc-область слита с C-концом варианта IL-2. В одном варианте осуществления слитый белок образует димер.

В одном варианте осуществления слитый белок IL-2 дополнительно включает линкер. В одном варианте осуществления линкер включает $(G_4S)_4$ (SEQ ID NO: 48).

В одном варианте осуществления слитый белок включает аминокислотную последовательность любой из SEQ ID NO: 1004, 1005, 1006, 1007, 1008 или 1009, аминокислотную последовательность, которая идентична ей по меньшей мере на 95% или отличается от нее не более чем 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 или 10 аминокислотами, или ее функциональный фрагмент.

В одном варианте осуществления субъектом является человек. В одном варианте осуществления субъектом является отличный от человека примат. В одном варианте осуществления субъектом является мышь.

В одном варианте осуществления способ дополнительно включает определение активности регуляторных Т-клеток, например, путем анализа супрессии ex vivo (например, анализа супрессии ex vivo, описаного в настоящей заявке).

В одном аспекте настоящее изобретение обеспечивает способ кондиционирования субъекта перед трансплантацией, включающий введение субъекту эффективного количества агента на основе IL-2, например агента на основе IL-2, описанного в настоящей заявке, например варианта IL-2, описанного в настоящей заявке, или слитого белка L-2, описанного в настоящей заявке.

В одном варианте осуществления кондиционирование субъекта перед

трансплантацией включает повышение количества регуляторных Т-клеток у субъекта или в образце от субъекта (например, в образце периферической крови). В одном варианте осуществления кондиционирование субъекта перед трансплантацией включает увеличение доли регуляторных Т-клеток относительно нерегуляторных Т-клеток у субъекта или в образце от субъекта (например, в образце периферической крови), например, увеличение примерно на 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 100% или более, или примерно в 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 раз или более по сравнению с долей до введения агента на основе IL-2. В одном варианте осуществления кондиционирование субъекта перед трансплантацией включает увеличение доли регуляторных Т-клеток относительно NK-клеток у субъекта или в образце (например, в образце периферической крови) от субъекта, например, увеличение примерно на 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 100% или более, или примерно в 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 раз или более по сравнению с долей до введения агента на основе IL-2.

В одном варианте осуществления способ дополнительно включает введение слитого белка IL-2 во время трансплантации и/или после трансплантации.

В одном варианте осуществления трансплантация представляет собой трансплантацию органа, трансплантацию ткани (например, кожи) или трансплантацию клеток. В одном варианте осуществления трансплантация представляет собой трансплантацию кожи.

В одном варианте осуществления способ дополнительно включает введение субъекту одного или более дополнительных иммуносупрессивных средств, выбранных из циклоспорина, такролимуса, микофенолата мофетила, преднизона, азатиоприна, сиролимуса, даклизумаба или базиликсимаба.

В одном варианте осуществления агент на основе IL-2 включает вариант IL-2, описанный в настоящей заявке. В одном варианте осуществления агент на основе IL-2 включает слитый белок IL-2, описанный в настоящей заявке.

В одном варианте осуществления агент на основе IL-2 включает вариант IL-2 или слитый белок IL-2, включающий вариант IL-2, и при этом вариант IL-2 включает: (i) аминокислотную замену H16L или H16N, и/или аминокислотную замену I92S; и (ii) аминокислотные замены V69A, Q74P и C125S, в соответствии с человеческим IL-2 (SEQ ID NO: 1031). В одном варианте осуществления вариант IL-2 дополнительно включает аминокислотную замену T3A. В одном варианте осуществления вариант IL-2 включает аминокислотную последовательность любой из SEQ ID NO: 4, 5, 11, 1000, 1001 или 1002, аминокислотную последовательность, которая идентична ей по меньшей мере на 95% или отличается от нее не более чем 1, 2, 3, 4 или 5 аминокислотами, или ее функциональный фрагмент.

В одном варианте осуществления слитый белок IL-2 также включает Fc-область. В одном варианте осуществления Fc-область включает Fc-область IgG1 аллотипа m3, включающую N297G замену в соответствии с EU-нумерацией. В одном варианте осуществления Fc-область включает аминокислотную последовательность SEQ ID NO:

1003 или аминокислотную последовательность, которая идентична ей по меньшей мере на 95% или отличается от нее не более чем 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 или 10 аминокислотами, или ее функциональный фрагмент. В одном варианте осуществления Fc-область слита с С-концом варианта IL-2. В одном варианте осуществления слитый белок образует димер.

В одном варианте осуществления слитый белок IL-2 дополнительно включает линкер. В одном варианте осуществления линкер включает $(G_4S)_4$ (SEQ ID NO: 48).

В одном варианте осуществления слитый белок включает аминокислотную последовательность любой из SEQ ID NO: 1004, 1005, 1006, 1007, 1008 или 1009, аминокислотную последовательность, которая идентична ей по меньшей мере на 95% или отличается от нее не более чем 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 или 10 аминокислотами, или ее функциональный фрагмент.

В одном варианте осуществления субъектом является человек. В одном варианте осуществления субъектом является отличный от человека примат. В одном варианте осуществления субъектом является мышь.

В одном варианте осуществления способ дополнительно включает определение активности регуляторных Т-клеток, например, путем анализа супрессии ex vivo (например, анализа супрессии ex vivo, описаного в настоящей заявке).

В одном аспекте настоящее изобретение обеспечивает способ индукции и/или модуляции, например усиления, иммуносупрессии у субъекта, включающий введение агента на основе IL-2, например агента на основе IL-2, описанного в настоящей заявке, например варианта IL-2, описанного в настоящей заявке, или слитого белка L-2, описанного в настоящей заявке, где субъекту была проведена, проводится или будет проведена трансплантация.

В одном варианте осуществления усиление иммуносупрессии у субъекта включает повышение количества регуляторных Т-клеток у субъекта или в образце от субъекта (например, в образце периферической крови). В одном варианте осуществления усиление иммуносупрессии у субъекта перед трансплантацией включает увеличение доли регуляторных Т-клеток относительно нерегуляторных Т-клеток у субъекта или в образце от субъекта (например, в образце периферической крови), например, увеличение примерно на 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 100% или более, или примерно в 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 раз или более по сравнению с долей до введения агента на основе IL-2. В одном варианте осуществления усиление иммуносупрессии у субъекта перед трансплантацией включает увеличение доли регуляторных Т-клеток относительно NK-клеток у субъекта или в образце (например, в образце периферической крови) от субъекта, например, увеличение примерно на 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 100% или более, или примерно в 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 раз или более по сравнению с долей до введения агента на основе IL-2.

В одном варианте осуществления трансплантация представляет собой трансплантацию органа, трансплантацию ткани (например, кожи) или трансплантацию клеток. В одном варианте осуществления трансплантация представляет собой

трансплантацию кожи.

В одном варианте осуществления способ дополнительно включает введение субъекту одного или более дополнительных иммуносупрессивных средств, выбранных из циклоспорина, такролимуса, микофенолата мофетила, преднизона, азатиоприна, сиролимуса, даклизумаба или базиликсимаба.

В одном варианте осуществления агент на основе IL-2 включает вариант IL-2, описанный в настоящей заявке. В одном варианте осуществления агент на основе IL-2 включает слитый белок IL-2, описанный в настоящей заявке.

В одном варианте осуществления агент на основе IL-2 включает вариант IL-2 или слитый белок IL-2, включающий вариант IL-2, и при этом вариант IL-2 включает: (i) аминокислотную замену H16L или H16N, и/или аминокислотную замену I92S; и (ii) аминокислотные замены V69A, Q74P и C125S, в соответствии с человеческим IL-2 (SEQ ID NO: 1031). В одном варианте осуществления вариант IL-2 дополнительно включает аминокислотную замену T3A. В одном варианте осуществления вариант IL-2 включает аминокислотную последовательность любой из SEQ ID NO: 4, 5, 11, 1000, 1001 или 1002, аминокислотную последовательность, которая идентична ей по меньшей мере на 95% или отличается от нее не более чем 1, 2, 3, 4 или 5 аминокислотами, или ее функциональный фрагмент.

В одном варианте осуществления слитый белок IL-2 также включает Fc-область. В одном варианте осуществления Fc-область включает Fc-область IgG1 аллотипа m3, включающую N297G замену в соответствии с EU-нумерацией. В одном варианте осуществления Fc-область включает аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 1003 или аминокислотную последовательность, которая идентична ей по меньшей мере на 95% или отличается от нее не более чем 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 или 10 аминокислотами, или ее функциональный фрагмент. В одном варианте осуществления Fc-область слита с C-концом варианта IL-2. В одном варианте осуществления слитый белок образует димер.

В одном варианте осуществления слитый белок IL-2 дополнительно включает линкер. В одном варианте осуществления линкер включает $(G_4S)_4$ (SEQ ID NO: 48).

В одном варианте осуществления слитый белок включает аминокислотную последовательность любой из SEQ ID NO: 1004, 1005, 1006, 1007, 1008 или 1009, аминокислотную последовательность, которая идентична ей по меньшей мере на 95% или отличается от нее не более чем 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 или 10 аминокислотами, или ее функциональный фрагмент.

В одном варианте осуществления субъектом является человек. В одном варианте осуществления субъектом является отличный от человека примат. В одном варианте осуществления субъектом является мышь.

В одном варианте осуществления способ дополнительно включает определение активности регуляторных Т-клеток, например, путем анализа супрессии ex vivo (например, анализа супрессии ex vivo, описаного в настоящей заявке).

В одном аспекте настоящее изобретение обеспечивает способ селективного

увеличения регуляторных Т-клеток у субъекта, включающий введение субъекту агента на основе IL-2, например агента на основе IL-2, описанного в настоящей заявке, например варианта IL-2, описанного в настоящей заявке, слитого белка IL-2, описанного в настоящей заявке, комплекса IL-2, описанного в настоящей заявке, или конъюгата IL-2, описанного в настоящей заявке, где субъекту была проведена, проводится или будет проведена трансплантация.

В одном варианте осуществления регуляторные Т-клетки увеличиваются, например, на около 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 100% или более, или примерно в 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 раз или более, относительно нерегуляторных Т-клеток. В одном варианте осуществления регуляторные Т-клетки увеличиваются, например, на около 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 100% или более, или примерно в 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 раз или более относительно NK-клеток.

В одном варианте осуществления регуляторные Т-клетки увеличиваются относительно нерегуляторных CD4+ Т-клеток, например, на около 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 100% или более, или примерно в 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 раз или более относительно нерегуляторных CD4+ Т-клеток. В одном варианте осуществления регуляторные Т-клетки увеличиваются относительно CD8+ клеток, например, на около 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 100% или более, или примерно в 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 раз или более относительно CD8+ клеток.

В одном варианте осуществления трансплантация представляет собой трансплантацию органа, трансплантацию ткани (например, кожи) или трансплантацию клеток. В одном варианте осуществления трансплантация представляет собой трансплантацию кожи.

В одном варианте осуществления способ дополнительно включает введение субъекту одного или более дополнительных иммуносупрессивных средств, выбранных из циклоспорина, такролимуса, микофенолата мофетила, преднизона, азатиоприна, сиролимуса, даклизумаба или базиликсимаба.

В одном варианте осуществления агент на основе IL-2 включает вариант IL-2, описанный в настоящей заявке. В одном варианте осуществления агент на основе IL-2 включает слитый белок IL-2, описанный в настоящей заявке.

В одном варианте осуществления агент на основе IL-2 включает вариант IL-2 или слитый белок IL-2, включающий вариант IL-2, и при этом вариант IL-2 включает: (i) аминокислотную замену H16L или H16N, и/или аминокислотную замену I92S; и (ii) аминокислотные замены V69A, Q74P и C125S, в соответствии с человеческим IL-2 (SEQ ID NO: 1031). В одном варианте осуществления вариант IL-2 дополнительно включает аминокислотную замену T3A. В одном варианте осуществления вариант IL-2 включает аминокислотную последовательность любой из SEQ ID NO: 4, 5, 11, 1000, 1001 или 1002, аминокислотную последовательность, которая идентична ей по меньшей мере на 95% или отличается от нее не более чем 1, 2, 3, 4 или 5 аминокислотами, или ее функциональный фрагмент.

В одном варианте осуществления слитый белок IL-2 также включает Fc-область. В одном варианте осуществления Fc-область включает Fc-область IgG1 аллотипа m3, включающую N297G замену в соответствии с EU-нумерацией. В одном варианте осуществления Fc-область включает аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 1003 или аминокислотную последовательность, которая идентична ей по меньшей мере на 95% или отличается от нее не более чем 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 или 10 аминокислотами, или ее функциональный фрагмент. В одном варианте осуществления Fc-область слита с C-концом варианта IL-2. В одном варианте осуществления слитый белок образует димер.

В одном варианте осуществления слитый белок IL-2 дополнительно включает линкер. В одном варианте осуществления линкер включает $(G_4S)_4$ (SEQ ID NO: 48).

В одном варианте осуществления слитый белок включает аминокислотную последовательность любой из SEQ ID NO: 1004, 1005, 1006, 1007, 1008 или 1009, аминокислотную последовательность, которая идентична ей по меньшей мере на 95% или отличается от нее не более чем 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 или 10 аминокислотами, или ее функциональный фрагмент.

В одном варианте осуществления субъектом является человек. В одном варианте осуществления субъектом является отличный от человека примат. В одном варианте осуществления субъектом является мышь.

В одном варианте осуществления способ дополнительно включает определение активности регуляторных Т-клеток, например, путем анализа супрессии ex vivo (например, анализа супрессии ex vivo, описаного в настоящей заявке).

В одном аспекте изобретение обеспечивает применение агента на основе IL-2, например агента на основе IL-2, описанного в настоящей заявке, например варианта IL-2, описанного в настоящей заявке, или слитого белка L-2, описанного в настоящей заявке, для получения лекарственного средства для лечения или профилактики расстройства у субъекта, например, в соответствии со способом, описанным в настоящей заявке.

В одном аспекте настоящее изобретение обеспечивает комбинацию, включающую агент на основе IL-2, например агент на основе IL-2, описанный в настоящей заявке, например вариант IL-2, описанный в настоящей заявке, слитый белок IL-2, описанный в настоящей заявке, комплекс IL-2, описанный в настоящей заявке, или конъюгат IL-2, описанный в настоящей заявке, и трансплантацию, например, для применения в качестве лекарственного средства.

В одном варианте осуществления трансплантация представляет собой трансплантацию органа, трансплантацию ткани (например, кожи) или трансплантацию клеток. В одном варианте осуществления трансплантация представляет собой трансплантацию кожи.

В одном варианте осуществления комбинация дополнительно включает одно или более дополнительных иммуносупрессивных средств, выбранных из циклоспорина, такролимуса, микофенолата мофетила, преднизона, азатиоприна, сиролимуса, даклизумаба или базиликсимаба.

В одном варианте осуществления агент на основе IL-2 включает вариант IL-2, описанный в настоящей заявке. В одном варианте осуществления агент на основе IL-2 включает слитый белок IL-2, описанный в настоящей заявке.

В одном варианте осуществления агент на основе IL-2 включает вариант IL-2 или слитый белок IL-2, включающий вариант IL-2, и при этом вариант IL-2 включает: (i) аминокислотную замену H16L или H16N, и/или аминокислотную замену I92S; и (ii) аминокислотные замены V69A, Q74P и C125S, в соответствии с человеческим IL-2 (SEQ ID NO: 1031). В одном варианте осуществления вариант IL-2 дополнительно включает аминокислотную замену T3A. В одном варианте осуществления вариант IL-2 включает аминокислотную последовательность любой из SEQ ID NO: 4, 5, 11, 1000, 1001 или 1002, аминокислотную последовательность, которая идентична ей по меньшей мере на 95% или отличается от нее не более чем 1, 2, 3, 4 или 5 аминокислотами, или ее функциональный фрагмент.

В одном варианте осуществления слитый белок IL-2 также включает Fc-область. В одном варианте осуществления Fc-область включает Fc-область IgG1 аллотипа m3, включающую N297G замену в соответствии с EU-нумерацией. В одном варианте осуществления Fc-область включает аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 1003 или аминокислотную последовательность, которая идентична ей по меньшей мере на 95% или отличается от нее не более чем 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 или 10 аминокислотами, или ее функциональный фрагмент. В одном варианте осуществления Fc-область слита с C-концом варианта IL-2. В одном варианте осуществления слитый белок образует димер.

В одном варианте осуществления слитый белок IL-2 дополнительно включает линкер. В одном варианте осуществления линкер включает $(G_4S)_4$ (SEQ ID NO: 48).

В одном варианте осуществления слитый белок включает аминокислотную последовательность любой из SEQ ID NO: 1004, 1005, 1006, 1007, 1008 или 1009, аминокислотную последовательность, которая идентична ей по меньшей мере на 95% или отличается от нее не более чем 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 или 10 аминокислотами, или ее функциональный фрагмент.

В одном аспекте настоящее изобретение обеспечивает комбинацию, например комбинацию, описанную в настоящей заявке, например комбинацию, включающую агент на основе IL-2, например агент на основе IL-2, описанный в настоящей заявке, например вариант IL-2, описанный в настоящей заявке, или слитый белок L-2, описанный в настоящей заявке, и трансплантацию, для применения в лечении или профилактике отторжения трансплантата у субъекта.

В одном варианте осуществления отторжение трансплантата представляет собой заболевание «трансплантат против хозяина» (GVHD).

В одном варианте осуществления агент на основе IL-2 вводят субъекту перед трансплантацией, во время трансплантации и/или после трансплантации.

В одном варианте осуществления трансплантация представляет собой трансплантацию органа, трансплантацию ткани (например, кожи) или трансплантацию

клеток. В одном варианте осуществления трансплантация представляет собой трансплантацию кожи.

В одном варианте осуществления способ дополнительно включает введение субъекту одного или более дополнительных иммуносупрессивных средств, выбранных из циклоспорина, такролимуса, микофенолата мофетила, преднизона, азатиоприна, сиролимуса, даклизумаба или базиликсимаба.

В одном варианте осуществления агент на основе IL-2 включает вариант IL-2, описанный в настоящей заявке. В одном варианте осуществления агент на основе IL-2 включает слитый белок IL-2, описанный в настоящей заявке.

В одном варианте осуществления агент на основе IL-2 включает вариант IL-2 или слитый белок IL-2, включающий вариант IL-2, и при этом вариант IL-2 включает: (i) аминокислотную замену H16L или H16N, и/или аминокислотную замену I92S; и (ii) аминокислотные замены V69A, Q74P и C125S, в соответствии с человеческим IL-2 (SEQ ID NO: 1031). В одном варианте осуществления вариант IL-2 дополнительно включает аминокислотную замену T3A. В одном варианте осуществления вариант IL-2 включает аминокислотную последовательность любой из SEQ ID NO: 4, 5, 11, 1000, 1001 или 1002, аминокислотную последовательность, которая идентична ей по меньшей мере на 95% или отличается от нее не более чем 1, 2, 3, 4 или 5 аминокислотами, или ее функциональный фрагмент.

В одном варианте осуществления слитый белок IL-2 также включает Fc-область. В одном варианте осуществления Fc-область включает Fc-область IgG1 аллотипа m3, включающую N297G замену в соответствии с EU-нумерацией. В одном варианте осуществления Fc-область включает аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 1003 или аминокислотную последовательность, которая идентична ей по меньшей мере на 95% или отличается от нее не более чем 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 или 10 аминокислотами, или ее функциональный фрагмент. В одном варианте осуществления Fc-область слита с C-концом варианта IL-2. В одном варианте осуществления слитый белок образует димер.

В одном варианте осуществления слитый белок IL-2 дополнительно включает линкер. В одном варианте осуществления линкер включает $(G_4S)_4$ (SEQ ID NO: 48).

В одном варианте осуществления слитый белок включает аминокислотную последовательность любой из SEQ ID NO: 1004, 1005, 1006, 1007, 1008 или 1009, аминокислотную последовательность, которая идентична ей по меньшей мере на 95% или отличается от нее не более чем 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 или 10 аминокислотами, или ее функциональный фрагмент.

В одном варианте осуществления субъектом является человек. В одном варианте осуществления субъектом является отличный от человека примат. В одном варианте осуществления субъектом является мышь.

В одном аспекте настоящее изобретение обеспечивает комбинацию, например комбинацию, описанную в настоящей заявке, например комбинацию, включающую агент на основе IL-2, например агент на основе IL-2, описанный в настоящей заявке, например

вариант IL-2, описанный в настоящей заявке, или слитый белок L-2, описанный в настоящей заявке, и трансплантацию, для применения для индукции и/или модуляции, например усиления, иммуносупрессии у субъекта.

В одном варианте осуществления трансплантация представляет собой трансплантацию органа, трансплантацию ткани (например, кожи) или трансплантацию клеток. В одном варианте осуществления трансплантация представляет собой трансплантацию кожи.

В одном варианте осуществления способ дополнительно включает введение субъекту одного или более дополнительных иммуносупрессивных средств, выбранных из циклоспорина, такролимуса, микофенолата мофетила, преднизона, азатиоприна, сиролимуса, даклизумаба или базиликсимаба.

В одном варианте осуществления агент на основе IL-2 включает вариант IL-2, описанный в настоящей заявке. В одном варианте осуществления агент на основе IL-2 включает слитый белок IL-2, описанный в настоящей заявке.

В одном варианте осуществления агент на основе IL-2 включает вариант IL-2 или слитый белок IL-2, включающий вариант IL-2, и при этом вариант IL-2 включает: (i) аминокислотную замену H16L или H16N, и/или аминокислотную замену I92S; и (ii) аминокислотные замены V69A, Q74P и C125S, в соответствии с человеческим IL-2 (SEQ ID NO: 1031). В одном варианте осуществления вариант IL-2 дополнительно включает аминокислотную замену T3A. В одном варианте осуществления вариант IL-2 включает аминокислотную последовательность любой из SEQ ID NO: 4, 5, 11, 1000, 1001 или 1002, аминокислотную последовательность, которая идентична ей по меньшей мере на 95% или отличается от нее не более чем 1, 2, 3, 4 или 5 аминокислотами, или ее функциональный фрагмент.

В одном варианте осуществления слитый белок IL-2 также включает Fc-область. В одном варианте осуществления Fc-область включает Fc-область IgG1 аллотипа m3, включающую N297G замену в соответствии с EU-нумерацией. В одном варианте осуществления Fc-область включает аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 1003 или аминокислотную последовательность, которая идентична ей по меньшей мере на 95% или отличается от нее не более чем 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 или 10 аминокислотами, или ее функциональный фрагмент. В одном варианте осуществления Fc-область слита с C-концом варианта IL-2. В одном варианте осуществления слитый белок образует димер.

В одном варианте осуществления слитый белок IL-2 дополнительно включает линкер. В одном варианте осуществления линкер включает $(G_4S)_4$ (SEQ ID NO: 48).

В одном варианте осуществления слитый белок включает аминокислотную последовательность любой из SEQ ID NO: 1004, 1005, 1006, 1007, 1008 или 1009, аминокислотную последовательность, которая идентична ей по меньшей мере на 95% или отличается от нее не более чем 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 или 10 аминокислотами, или ее функциональный фрагмент.

В одном варианте осуществления субъектом является человек. В одном варианте

осуществления субъектом является отличный от человека примат. В одном варианте осуществления субъектом является мышь.

В одном аспекте настоящее изобретение обеспечивает комбинацию, например комбинацию, описанную в настоящей заявке, например комбинацию, включающую агент на основе IL-2, например агент на основе IL-2, описанный в настоящей заявке, например вариант IL-2, описанный в настоящей заявке, или слитый белок L-2, описанный в настоящей заявке, и трансплантацию, для применения для селективного увеличения регуляторных Т-клеток у субъекта.

В одном варианте осуществления трансплантация представляет собой трансплантацию органа, трансплантацию ткани (например, кожи) или трансплантацию клеток. В одном варианте осуществления трансплантация представляет собой трансплантацию кожи.

В одном варианте осуществления способ дополнительно включает введение субъекту одного или более дополнительных иммуносупрессивных средств, выбранных из циклоспорина, такролимуса, микофенолата мофетила, преднизона, азатиоприна, сиролимуса, даклизумаба или базиликсимаба.

В одном варианте осуществления агент на основе IL-2 включает вариант IL-2, описанный в настоящей заявке. В одном варианте осуществления агент на основе IL-2 включает слитый белок IL-2, описанный в настоящей заявке.

В одном варианте осуществления агент на основе IL-2 включает вариант IL-2 или слитый белок IL-2, включающий вариант IL-2, и при этом вариант IL-2 включает: (i) аминокислотную замену H16L или H16N, и/или аминокислотную замену I92S; и (ii) аминокислотные замены V69A, Q74P и C125S, в соответствии с человеческим IL-2 (SEQ ID NO: 1031). В одном варианте осуществления вариант IL-2 дополнительно включает аминокислотную замену T3A. В одном варианте осуществления вариант IL-2 включает аминокислотную последовательность любой из SEQ ID NO: 4, 5, 11, 1000, 1001 или 1002, аминокислотную последовательность, которая идентична ей по меньшей мере на 95% или отличается от нее не более чем 1, 2, 3, 4 или 5 аминокислотами, или ее функциональный фрагмент.

В одном варианте осуществления слитый белок IL-2 также включает Fc-область. В одном варианте осуществления Fc-область включает Fc-область IgG1 аллотипа m3, включающую N297G замену в соответствии с EU-нумерацией. В одном варианте осуществления Fc-область включает аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 1003 или аминокислотную последовательность, которая идентична ей по меньшей мере на 95% или отличается от нее не более чем 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 или 10 аминокислотами, или ее функциональный фрагмент. В одном варианте осуществления Fc-область слита с C-концом варианта IL-2. В одном варианте осуществления слитый белок образует димер.

В одном варианте осуществления слитый белок IL-2 дополнительно включает линкер. В одном варианте осуществления линкер включает $(G_4S)_4$ (SEQ ID NO: 48).

В одном варианте осуществления слитый белок включает аминокислотную

последовательность любой из SEQ ID NO: 1004, 1005, 1006, 1007, 1008 или 1009, аминокислотную последовательность, которая идентична ей по меньшей мере на 95% или отличается от нее не более чем 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 или 10 аминокислотами, или ее функциональный фрагмент.

В одном варианте осуществления субъектом является человек. В одном варианте осуществления субъектом является отличный от человека примат. В одном варианте осуществления субъектом является мышь.

В одном аспекте настоящее изобретение обеспечивает агент на основе IL-2, например агент на основе IL-2, описанный в настоящей заявке, например вариант IL-2, описанный в настоящей заявке, слитый белок IL-2, описанный в настоящей заявке, комплекс IL-2, описанный в настоящей заявке, или конъюгат IL-2, описанный в настоящей заявке, для применения в способе, описанном в настоящей заявке, в комбинации с трансплантацией (например, трансплантацией, описанной в настоящей заявке).

В одном аспекте в настоящем изобретении предусматривается трансплантация (например, трансплантация, описанная в настоящей заявке) для применения в способе, описанном в настоящей заявке, в комбинации с агентом на основе IL-2, например агентом на основе IL-2, описанным в настоящей заявке, например вариантом IL-2, описанным в настоящей заявке, слитым белком IL-2, описанным в настоящей заявке, комплексом IL-2, описанным в настоящей заявке, или конъюгатом IL-2, описанным в настоящей заявке.

В одном аспекте настоящее изобретение обеспечивает применение агента на основе IL-2, например агента на основе IL-2, описанного в настоящей заявке, например варианта IL-2, описанного в настоящей заявке, слитого белка IL-2, описанного в настоящей заявке, комплекса IL-2, описанного в настоящей заявке, или конъюгата IL-2, описанного в настоящей заявке, для получения лекарственного средства для лечения или профилактики расстройства, описанного в настоящей заявке, в комбинации с трансплантацией (например, трансплантацией, описанной в настоящей заявке), например, в соответствии со способом, описанным в настоящей заявке.

В одном аспекте настоящее изобретение обеспечивает применение трансплантации (например, трансплантации, описанной в настоящей заявке) для получения лекарственного средства для лечения или профилактики расстройства, описанного в настоящей заявке, у субъекта в комбинации с агентом на основе IL-2, например агентом на основе IL-2, описанным в настоящей заявке, например вариантом IL-2, описанным в настоящей заявке, слитым белком IL-2, описанным в настоящей заявке, комплексом IL-2, описанным в настоящей заявке, или конъюгатом IL-2, описанным в настоящей заявке, например, в соответствии со способом, описанным в настоящей заявке.

В одном аспекте настоящее изобретение обеспечивает способ лечения расстройства (например, расстройства, описанного в настоящей заявке) у субъекта, включающий введение субъекту эффективного количества агента на основе IL-2, описанного в настоящей заявке, например варианта IL-2, описанного в настоящей заявке, или слитого белка L-2, описанного в настоящей заявке, где субъекту уже вводили другой агент на основе IL-2,

например другой вариант IL-2 или другой слитый белок IL-2.

В одном варианте осуществления введение другого агента на основе IL-2, например другого варианта IL-2 или другого слитого белка IL-2, прекращается. В одном варианте осуществления другой агент на основе IL-2, например другой вариант IL-2 или другой слитый белок IL-2, не включает одну или более мутаций, присутствующих в агенте на основе IL-2, описанном в настоящей заявке, например варианте IL-2, описанном в настоящей заявке, или слитом белке L-2, описанном в настоящей заявке. В одном варианте осуществления другой агент на основе IL-2, например другой вариант IL-2 или другой слитый белок IL-2, включает алдеслейкин (ПРОЛЕЙКИН®).

В одном аспекте настоящее изобретение обеспечивает агент на основе IL-2, описанный в настоящей заявке, например вариант IL-2, описанный в настоящей заявке, или слитый белок L-2, описанный в настоящей заявке, для применения в способе лечения расстройства (например, расстройства, описанного в настоящей заявке) у субъекта, где субъекту уже вводили другой агент на основе IL-2, например другой вариант IL-2 или другой слитый белок IL-2.

В одном варианте осуществления введение другого агента на основе IL-2, например другого варианта IL-2 или другого слитого белка IL-2, прекращается. В одном варианте осуществления другой агент на основе IL-2, например другой вариант IL-2 или другой слитый белок IL-2, не включает одну или более мутаций, присутствующих в агенте на основе IL-2, описанном в настоящей заявке, например варианте IL-2, описанном в настоящей заявке, или слитом белке L-2, описанном в настоящей заявке. В одном варианте осуществления другой агент на основе IL-2, например другой вариант IL-2 или другой слитый белок IL-2, включает алдеслейкин (ПРОЛЕЙКИН®).

Настоящее изобретение также включает любой из следующих пронумерованных вариантов осуществления:

1. Способ лечения или профилактики отторжения трансплантата у субъекта, включающий введение субъекту агента на основе IL-2, описанного в настоящей заявке, например варианта IL-2, описанного в настоящей заявке, или слитого белка L-2, описанного в настоящей заявке.

2. Способ в соответствии с вариантом осуществления 1, где субъекту была проведена, проводится или будет проведена трансплантация.

3. Способ лечения отторжения трансплантата у субъекта, включающий введение субъекту агента на основе IL-2, описанного в настоящей заявке, например варианта IL-2, описанного в настоящей заявке, или слитого белка L-2, описанного в настоящей заявке.

4. Способ в соответствии с любым из вариантов осуществления 1-3, где отторжение трансплантата представляет собой заболевание «трансплантат против хозяина» (GVHD).

5. Способ кондиционирования субъекта перед трансплантацией, включающий введение субъекту эффективного количества агента на основе IL-2, описанного в настоящей заявке, например варианта IL-2, описанного в настоящей заявке, или слитого белка L-2, описанного в настоящей заявке.

6. Способ варианта осуществления 5, где кондиционирование субъекта перед трансплантацией включает повышение количества регуляторных Т-клеток у субъекта или в образце от субъекта (например, в образце периферической крови).

7. Способ в соответствии с вариантом осуществления 5 или 6, где кондиционирование субъекта перед трансплантацией включает увеличение доли регуляторных Т-клеток относительно нерегуляторных Т-клеток у субъекта или в образце от субъекта (например, в образце периферической крови), например, увеличение примерно на 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 100% или более, или примерно в 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 раз или более, например, по сравнению с долей до введения агента на основе IL-2.

8. Способ в соответствии с любым из вариантов осуществления 5-7, где кондиционирование субъекта перед трансплантацией включает увеличение доли регуляторных Т-клеток относительно NK-клеток у субъекта или в образце (например, в образце периферической крови) от субъекта, например, увеличение примерно на 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 100% или более, или примерно в 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 раз или более, например, по сравнению с долей до введения агента на основе IL-2.

9. Способ в соответствии с любым из вариантов осуществления 5-8, где способ дополнительно включает введение агента на основе IL-2 во время трансплантации и/или после трансплантации.

10. Способ индукции и/или модуляции, например усиления, иммуносупрессии у субъекта, включающий введение агента на основе IL-2, описанного в настоящей заявке, например варианта IL-2, описанного в настоящей заявке, или слитого белка L-2, описанного в настоящей заявке, где субъекту была проведена, проводится или будет проведена трансплантация.

11. Способ в соответствии с вариантом осуществления 10, где усиление иммуносупрессии у субъекта включает повышение количества регуляторных Т-клеток у субъекта или в образце от субъекта (например, в образце периферической крови).

12. Способ в соответствии с вариантом осуществления 10 или 11, где усиление иммуносупрессии у субъекта перед трансплантацией включает увеличение доли регуляторных Т-клеток относительно нерегуляторных Т-клеток у субъекта или в образце от субъекта (например, в образце периферической крови), например, увеличение примерно на 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 100% или более, или примерно в 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 раз или более, например, по сравнению с долей до введения агента на основе IL-2.

13. Способ в соответствии с любым из вариантов осуществления 10-12, где усиление иммуносупрессии у субъекта перед трансплантацией включает увеличение доли регуляторных Т-клеток относительно NK-клеток у субъекта или в образце (например, в образце периферической крови) от субъекта, например, увеличение примерно на 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 100% или более, или примерно в 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 раз или более, например, по сравнению с долей до введения агента на основе IL-2.

14. Способ селективного увеличения регуляторных Т-клеток у субъекта, включающий введение субъекту агента на основе IL-2, описанного в настоящей заявке,

например варианта IL-2, описанного в настоящей заявке, слитого белка IL-2, описанного в настоящей заявке, комплекса IL-2, описанного в настоящей заявке, или конъюгата IL-2, описанного в настоящей заявке, где субъекту была проведена, проводится или будет проведена трансплантация.

15. Способ в соответствии с вариантом осуществления 14, где количество регуляторных Т-клеток увеличивается, например, на около 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 100% или более, или примерно в 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 раз или более, относительно нерегуляторных Т-клеток.

16. Способ в соответствии с вариантом осуществления 14 или 15, где количество регуляторных Т-клеток увеличивается, например, на около 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 100% или более, или примерно в 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 раз или более, относительно NK-клеток.

17. Способ в соответствии с любым из вариантов осуществления 14-16, где количество регуляторных Т-клеток увеличивается относительно нерегуляторных CD4+ Т-клеток.

18. Способ в соответствии с любым из вариантов осуществления 14-17, где количество регуляторных Т-клеток увеличивается относительно CD8+ клеток.

19. Способ в соответствии с любым из описанных выше вариантов осуществления, где трансплантация представляет собой трансплантацию органа, трансплантацию ткани (например, кожи) или трансплантацию клеток.

20. Способ в соответствии с любым из описанных выше вариантов осуществления, дополнительно включающий введение одного или более дополнительных иммуносупрессивных средств, выбранных из циклоспорина, такролимуса, микофенолата мофетила, преднизона, азатиоприна, сиролимуса, даклизумаба или базиликсимаба.

21. Способ в соответствии с любым из описанных выше вариантов осуществления, где агент на основе IL-2 включает вариант IL-2, описанный в настоящей заявке.

22. Способ в соответствии с любым из вариантов осуществления 1-18, где агент на основе IL-2 включает слитый белок IL-2, описанный в настоящей заявке.

23. Способ в соответствии с любым из описанных выше вариантов осуществления, где субъектом является человек или отличный от человека примат.

24. Способ в соответствии с любым из вариантов осуществления 1-22, где субъектом является мышь.

25. Способ в соответствии с любым из описанных выше вариантов осуществления, дополнительно включающий определение активности регуляторных Т-клеток, например, путем анализа супрессии ex vivo (например, анализа супрессии ex vivo, описанного в настоящей заявке).

26. Комбинация, включающая агент на основе IL-2, описанный в настоящей заявке, например вариант IL-2, описанный в настоящей заявке, слитый белок IL-2, описанный в настоящей заявке, комплекс IL-2, описанный в настоящей заявке, или конъюгат IL-2, описанный в настоящей заявке, и трансплантацию.

27. Комбинация в соответствии с вариантом осуществления 26, где агент на основе IL-2 включает вариант IL-2, описанный в настоящей заявке.

28. Комбинация в соответствии с вариантом осуществления 26, где агент на основе IL-2 включает слитый белок IL-2, описанный в настоящей заявке.

29. Комбинация в соответствии с любым из вариантов осуществления 26-28, дополнительно включающая одно или более дополнительных иммуносупрессивных средств, выбранных из циклоспорина, такролимуса, микофенолата мофетила, преднизона, азатиоприна, сиролимуса, даклизумаба или базиликсимаба.

30. Комбинация в соответствии с любым из вариантов осуществления 26-29, где трансплантация представляет собой трансплантацию органа, трансплантацию ткани или трансплантацию клеток.

31. Комбинация в соответствии с любым из вариантов осуществления 26-30 для применения для предотвращения отторжения трансплантата у субъекта.

32. Комбинация для применения в соответствии с вариантом осуществления 31, где отторжение трансплантата представляет собой заболевание «трансплантат против хозяина» (GVHD).

33. Комбинация для применения в соответствии с вариантом осуществления 31 или 32, где агент на основе IL-2 вводят субъекту перед трансплантацией, во время трансплантации и/или после трансплантации.

34. Комбинация в соответствии с любым из вариантов осуществления 26-30 для применения для индукции и/или модуляции, например усиления, иммуносупрессии у субъекта.

35. Комбинация в соответствии с любым из вариантов осуществления 26-30 для применения для селективного увеличения регуляторных Т-клеток у субъекта.

36. Комбинация в соответствии с любым из вариантов осуществления 31-35, где субъектом является человек или отличный от человека примат.

37. Комбинация в соответствии с любым из вариантов осуществления 31-35, где субъектом является мышь.

Настоящее изобретение также включает любой из следующих пронумерованных вариантов осуществления:

1. Агент на основе IL-2 для применения в способе лечения или профилактики отторжения трансплантата у субъекта,

где агент на основе IL-2 включает или состоит из варианта IL-2 или слитого белка IL-2, включающего вариант IL-2, и при этом вариант IL-2 включает мутацию, описанную в Таблице 9, при этом необязательно вариант IL-2 включает:

(i) аминокислотную замену H16L или H16N, и/или аминокислотную замену I92S; и

(ii) аминокислотные замены V69A, Q74P и C125S,

в соответствии с человеческим IL-2 (SEQ ID NO: 1031).

2. Агент на основе IL-2 для применения в соответствии с вариантом осуществления 1, где субъекту была проведена, проводится или будет проведена трансплантация.

3. Агент на основе IL-2 для применения в способе лечения отторжения трансплантата у субъекта,

где агент на основе IL-2 включает или состоит из варианта IL-2 или слитого белка IL-2, включающего вариант IL-2, и при этом вариант IL-2 включает мутацию, описанную в Таблице 9, при этом необязательно вариант IL-2 включает:

(i) аминокислотную замену H16L или H16N, и/или аминокислотную замену I92S; и

(ii) аминокислотные замены V69A, Q74P и C125S,

в соответствии с человеческим IL-2 (SEQ ID NO: 1031).

4. Агент на основе IL-2 для применения в соответствии с любым из вариантов осуществления 1-3, где отторжение трансплантата представляет собой заболевание «трансплантат против хозяина» (GVHD).

5. Агент на основе IL-2 для применения в способе кондиционирования субъекта перед трансплантацией,

где агент на основе IL-2 включает или состоит из варианта IL-2 или слитого белка IL-2, включающего вариант IL-2, и при этом вариант IL-2 включает мутацию, описанную в Таблице 9, при этом необязательно вариант IL-2 включает:

(i) аминокислотную замену H16L или H16N, и/или аминокислотную замену I92S; и

(ii) аминокислотные замены V69A, Q74P и C125S,

в соответствии с человеческим IL-2 (SEQ ID NO: 1031).

6. Агент на основе IL-2 для применения в соответствии с вариантом осуществления 5, где кондиционирование субъекта перед трансплантацией включает повышение количества регуляторных Т-клеток у субъекта или в образце от субъекта (например, в образце периферической крови).

7. Агент на основе IL-2 для применения в соответствии с вариантом осуществления 5 или 6, где кондиционирование субъекта перед трансплантацией включает увеличение доли регуляторных Т-клеток относительно нерегуляторных Т-клеток у субъекта или в образце от субъекта (например, в образце периферической крови), при этом необязательно доля увеличивается примерно на 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 100% или более, или примерно в 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 раз или более.

8. Агент на основе IL-2 для применения в соответствии с любым из вариантов осуществления 5-7, где кондиционирование субъекта перед трансплантацией включает увеличение доли регуляторных Т-клеток относительно NK-клеток у субъекта или в образце (например, в образце периферической крови) от субъекта, при этом необязательно доля увеличивается примерно на 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 100% или более, или примерно в 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 раз или более.

9. Агент на основе IL-2 для применения в соответствии с любым из вариантов осуществления 5-8, где способ дополнительно включает введение агента на основе IL-2 во время трансплантации и/или после трансплантации.

10. Агент на основе IL-2 для применения в способе индукции и/или модуляции (например, усиления) иммуносупрессии у субъекта,

где субъекту была проведена, проводится или будет проведена трансплантация,

где агент на основе IL-2 включает или состоит из варианта IL-2 или слитого белка IL-2, включающего вариант IL-2, и при этом вариант IL-2 включает мутацию, описанную в Таблице 9, при этом необязательно вариант IL-2 включает:

(i) аминокислотную замену H16L или H16N, и/или аминокислотную замену I92S; и

(ii) аминокислотные замены V69A, Q74P и C125S,

в соответствии с человеческим IL-2 (SEQ ID NO: 1031).

11. Агент на основе IL-2 для применения в соответствии с вариантом осуществления 10, где усиление иммуносупрессии у субъекта включает повышение количества регуляторных Т-клеток у субъекта или в образце от субъекта (например, в образце периферической крови).

12. Агент на основе IL-2 для применения в соответствии с вариантом осуществления 10 или 11, где усиление иммуносупрессии у субъекта перед трансплантацией включает увеличение доли регуляторных Т-клеток относительно нерегуляторных Т-клеток у субъекта или в образце от субъекта (например, в образце периферической крови), при этом необязательно доля увеличивается примерно на 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 100% или более, или примерно в 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 раз или более, например, по сравнению с долей до введения агента на основе IL-2.

13. Агент на основе IL-2 для применения в соответствии с любым из вариантов осуществления 10-12, где усиление иммуносупрессии у субъекта перед трансплантацией включает увеличение доли регуляторных Т-клеток относительно NK-клеток у субъекта или в образце (например, в образце периферической крови) от субъекта, при этом необязательно доля увеличивается примерно на 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 100% или более, или примерно в 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 раз или более, например, по сравнению с долей до введения агента на основе IL-2.

14. Агент на основе IL-2 для применения в способе селективного увеличения регуляторных Т-клеток у субъекта,

где субъекту была проведена, проводится или будет проведена трансплантация, и

где агент на основе IL-2 включает или состоит из варианта IL-2 или слитого белка IL-2, включающего вариант IL-2, и при этом вариант IL-2 включает мутацию, описанную в Таблице 9, при этом необязательно вариант IL-2 включает:

(i) аминокислотную замену H16L или H16N, и/или аминокислотную замену I92S; и

(ii) аминокислотные замены V69A, Q74P и C125S,

в соответствии с человеческим IL-2 (SEQ ID NO: 1031).

15. Агент на основе IL-2 для применения в соответствии с вариантом осуществления 14, где количество регуляторных Т-клеток увеличивается примерно на 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 100% или более, или примерно в 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 раз или более, относительно нерегуляторных Т-клеток.

16. Агент на основе IL-2 для применения в соответствии с вариантом осуществления 14 или 15, где количество регуляторных Т-клеток увеличивается примерно на 20%, 30%,

40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 100% или более, или примерно в 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 раз или более, относительно NK-клеток.

17. Агент на основе IL-2 для применения в соответствии с любым из вариантов осуществления 14-16, где количество регуляторных Т-клеток увеличивается примерно на 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 100% или более, или примерно в 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 раз или более, относительно нерегуляторных CD4+ Т-клеток.

18. Агент на основе IL-2 для применения в соответствии с любым из вариантов осуществления 14-17, где количество регуляторных Т-клеток увеличивается примерно на 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 100% или более, или примерно в 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 раз или более, относительно CD8+ клеток.

19. Агент на основе IL-2 для применения в качестве лекарственного средства в комбинации с трансплантацией.

20. Агент на основе IL-2 для применения в соответствии с вариантом осуществления 19 для предотвращения отторжения трансплантата у субъекта.

21. Агент на основе IL-2 для применения в соответствии с вариантом осуществления 20, где отторжение трансплантата представляет собой заболевание «трансплантат против хозяина» (GVHD).

22. Агент на основе IL-2 для применения в соответствии с вариантом осуществления 19 для индукции и/или модуляции (например, усиления) иммуносупрессии у субъекта.

23. Агент на основе IL-2 для применения в соответствии с вариантом осуществления 19 для селективного увеличения регуляторных Т-клеток у субъекта.

24. Агент на основе IL-2 для применения в соответствии с любым из вариантов осуществления 20-23, где агент на основе IL-2 вводят субъекту до, во время и/или после трансплантации.

25. Агент на основе IL-2 для применения в соответствии с любым из вариантов осуществления 1-24, где трансплантация представляет собой трансплантацию органа, трансплантацию ткани или трансплантацию клеток.

26. Агент на основе IL-2 для применения в соответствии с любым из вариантов осуществления 1-25, где трансплантация представляет собой трансплантацию кожи.

27. Агент на основе IL-2 для применения в соответствии с любым из вариантов осуществления 1-20, дополнительно включающий введение одного или более дополнительных иммуносупрессивных средств, выбранных из циклоспорина, такролимуса, микофенолата мофетила, преднизона, азатиоприна, сиролимуса, даклизумаба или базиликсимаба.

28. Агент на основе IL-2 для применения в соответствии с любым из вариантов осуществления 1-27, где агент на основе IL-2 представляет собой вариант IL-2.

29. Агент на основе IL-2 для применения в соответствии с любым из вариантов осуществления 1-27, где агент на основе IL-2 представляет собой слитый белок IL-2.

30. Агент на основе IL-2 для применения в соответствии с любым из вариантов осуществления 1-29, где вариант IL-2 дополнительно включает аминокислотную замену

T3A.

31. Агент на основе IL-2 для применения в соответствии с любым из вариантов осуществления 1-30, где вариант IL-2 включает аминокислотную последовательность любой из SEQ ID NO: 4, 5, 11, 1000, 1001 или 1002, аминокислотную последовательность, которая идентична ей по меньшей мере на 95% или отличается от нее не более чем 1, 2, 3, 4 или 5 аминокислотами, или ее функциональный фрагмент.

32. Агент на основе IL-2 для применения в соответствии с любым из вариантов осуществления 1-27 или 29-31, где слитый белок IL-2 также включает Fc-область.

33. Агент на основе IL-2 для применения в соответствии с вариантом осуществления 32, где Fc-область включает Fc-область IgG1 аллотипа m3, включающую N297G замену в соответствии с EU-нумерацией.

34. Агент на основе IL-2 для применения в соответствии с вариантом осуществления 32 или 33, где Fc-область включает аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 1003 или аминокислотную последовательность, которая идентична ей по меньшей мере на 95% или отличается от нее не более чем 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 или 10 аминокислотами, или ее функциональный фрагмент.

35. Агент на основе IL-2 для применения в соответствии с любым из вариантов осуществления 32-34, где Fc-область слита с С-концом варианта IL-2.

36. Агент на основе IL-2 для применения в соответствии с любым из вариантов осуществления 1-27 или 29-35, где слитый белок IL-2 дополнительно включает линкер.

37. Слитый белок IL-2 для применения в соответствии с вариантом осуществления 36, где линкер включает $(G_4S)_4$ (SEQ ID NO: 48).

38. Агент на основе IL-2 для применения в соответствии с любым из вариантов осуществления 1-27 или 29-37, где слитый белок включает аминокислотную последовательность любой из SEQ ID NO: 1004, 1005, 1006, 1007, 1008 или 1009, аминокислотную последовательность, которая идентична ей по меньшей мере на 95% или отличается от нее не более чем 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 или 10 аминокислотами, или ее функциональный фрагмент.

39. Агент на основе IL-2 для применения в соответствии с любым из вариантов осуществления 1-27 или 29-38, где слитый белок образует димер.

40. Агент на основе IL-2 для применения в соответствии с любым из вариантов осуществления 1-39, где субъектом является человек или отличный от человека примат.

41. Агент на основе IL-2 для применения в соответствии с любым из вариантов осуществления 1-39, где субъектом является мышь.

42. Агент на основе IL-2 для применения в соответствии с любым из вариантов осуществления 1-41, дополнительно включающий определение активности регуляторных Т-клеток, например, путем анализа супрессии ex vivo (например, анализа супрессии ex vivo, описаного в Примере 13).

Краткое описание чертежей

Фиг. 1А представляет схематическую иллюстрацию доменной структуры

иллюстративного неограничивающего варианта осуществления агента на основе IL-2, предусмотренного в настоящей заявке. Агент на основе IL-2 включает фрагмент или вариант IL-2 (также указанный в настоящей заявке как “мутеин”), пептидный линкер, Fc-область, содержащую шарнирную последовательность, и CH2 и CH3 домены антитела, как указано. **Фиг. 1B** иллюстрирует аминокислотную последовательность человеческого IL-2 (SEQ ID NO: 1030), показывая иллюстративные неограничивающие положения, где мутация приводит к эффекту на связывание с IL-2 рецептором и IL-2-опосредованную сигнальную активность in vitro и in vivo.

Фиг. 2 представляет схематическую иллюстрацию способа на основе клеток для создания библиотек вариантов IL-2 с использованием дисплея поверхности дрожжей и отбора стабильных и активных клонов из этих библиотек. Мутации IL-2 или варианта IL-2, экспрессируемые исходным клоном, генерируют путем синтеза ДНК или допускающей ошибки ПЦР и трансформируют в дрожжевые клетки. Дрожжевые клетки окрашивают анти-Myc-антителом и флуоресцентным вторичным антителом для определения экспрессии IL-2 (ось x), а также рекомбинантным CD25, анти-6xHis-антителом ("6xHis" раскрыт как SEQ ID NO: 1028) и флуоресцентным вторичным антителом для измерения связанного CD25 (ось Y). В некоторых вариантах эксперимента HA-метка используется в дополнение или вместо Myc-метки. Флуоресцентно-активированный клеточный сортинг используют для обогащения вариантов IL-2, демонстрирующих как высокую экспрессию, так и высокую связывающую активность.

Фиг. 3A представляет график, показывающий результаты способа с использованием титрования IL-2 рецептора для определения аффинности и связывающей способности мутеинов IL-2, обнаруживаемых на поверхности дрожжей. Клоны дрожжей, экспрессирующие указанные мутеины IL-2, инкубировали с различными концентрациями внеклеточного домена CD25, меченного 6xHis ("6xHis" раскрыт как SEQ ID NO: 1028). Связанный CD25 измеряли путем окрашивания анти-6xHis антителом ("6xHis" раскрыт как SEQ ID NO: 1028) и флуоресцентным вторичным антителом. Показаны некоторые иллюстративные мутеины IL-2. Подбор кривой использовали для определения аффинности связывания (K_D) и максимального сигнала связывания (данные не показаны). **Фиг. 3B** представляет график, показывающий относительную связывающую способность для выбранных мутеинов IL-2 (максимальный сигнал связывания, нормализованный к уровню экспрессии IL-2).

Фиг. 4A представляет график, иллюстрирующий термическую денатурацию (кривые плавления) выбранных агентов на основе IL-2 (слитых белков IL-2-Fc), как определено с использованием флуоресцентного красителя SYPRO оранжевого. Нативный слитый IL-2-Fc демонстрировал максимальный сигнал при низкой температуре, что указывает на присутствие разворачивающегося белка, в то время как мутеин V69A/Q74P демонстрирует развертывание при повышении температуры. **Фиг. 4B** представляет хроматограмму эксклюзионной ВЭЖХ, показывающую, что бóльшая часть нативного слитого IL-2-Fc очень рано элюируется из колонки (>670 кДа), что указывает на агрегацию

несвернутого белка. Напротив, IL-2-Fc V69A/Q74P элюируется в виде одного пика в ожидаемое время для белка с массой 84 кДа.

Фиг. 5A-5B представляют диаграммы рассеивания, показывающие результаты процедуры сортинга клеток дрожжей, используемой для идентификации мутаций, которые влияют на взаимодействие с рецепторами IL-2 CD122 и/или CD132. Дрожжи, экспрессирующие библиотеку вариантов IL-2 на их поверхности, окрашивали CD122/CD132 Fc гетеродимером при указанной концентрации и связанные рецепторы определяли с использованием флуоресцентного вторичного антитела против человеческого Fc. Поверхностную экспрессию IL-2 определяли с использованием анти-Myc антитела и флуоресцентного вторичного антитела. Клетки в показанных гейтах (рамках) сортировали и выделяли и мутеины IL-2, которыми обогащены эти популяции, определяли с использованием комбинации секвенирования по Сэнгеру и секвенирования нового поколения.

Фиг. 6A представляет график, показывающий результаты метода определения фракционного насыщения дрожжей, экспрессирующих указанный мутеин IL-2 на их поверхности, после титрования с гетеродимером CD122/CD132 Fc при указанных концентрациях. Все показанные мутеины содержат V69A/Q74P в дополнение к указанной мутации. Связанный CD122/CD132 метили, используя вторичное флуоресцентное антитело против Fc человека, и измеряли с использованием проточного цитометра Accuri C6. Фракционную насыщенность рассчитывали путем подбора каждой кривой для 4-параметрической доза-ответ для оценки максимального сигнала связывания для каждой кривой, затем нормализовали, чтобы расчетный максимум был определен как 1. **Фиг. 6B** представляет график, показывающий результаты того же метода, что и на **Фиг. 6A**, за исключением того, что выбранные мутеины инкубируют с 6xHis-меченным ("6xHis" раскрыт как SEQ ID NO: 1028) рекомбинантным внеклеточным доменом CD25, и связанный CD25 определяют с использованием анти-6xHis антитела ("6xHis" раскрыт как SEQ ID NO: 1028).

Фиг. 7 представляет ряд графиков, показывающих аффинность слитых белков IL-2-Fc, включающих различные варианты IL-2, как указано, в отношении гетеродимера CD122/CD132 Fc и внеклеточного домена CD25, измеренную на интерферометрическом устройстве Octet biolayer. Варианты IL-2 содержат V69A/Q74P плюс указанные мутации. Слитые белки IL-2-Fc иммобилизовали на кончиках игл для захвата античеловеческого Fc, а затем инкубировали с диапазоном концентраций указанного рецептора IL-2. Кинетику фаз ассоциации и диссоциации использовали для оценки аффинности связывания. Избыточное количество нерелевантного антитела использовали для предотвращения неспецифического связывания или захвата на кончиках игл CD122/CD132 Fc белка.

Фиг. 8 представляет схематическую иллюстрацию стратегии гейтирования и соответствующие данные проточной цитометрии для идентификации IL-2-чувствительных клеточных популяций из PBMC человека. Синглетные лимфоциты, идентифицированные на основе прямого и бокового рассеяния. Популяции определяются как: регуляторные T-

клетки (CD4+CD25^{high}Foxp3+), CD25^{high} Т-хелперные клетки (CD4+CD25^{high}Foxp3-) и природные киллерные клетки (CD3-CD56+).

Фиг. 9A-9D представляют графики, показывающие сигнальный ответ IL-2 в IL-2-чувствительных клеточных популяциях (**Фиг. 9A**, Treg; **Фиг. 9B**, CD25+(high) Т-хелперные клетки; **Фиг. 9C**, NK-клетки; **Фиг. 9D** CD8+ цитотоксические Т-клетки) в PBMC человека после обработки IL-2-Fc слияниями, содержащими мутации, которые снижают аффинность в отношении димера CD122/CD132, что определяется степенью фосфорилирования STAT5. Клетки обрабатывали в указанных концентрациях в течение 30 минут слитым белком IL-2-Fc, содержащим мутации V69A/Q74 плюс указанные мутации, или мутеином IL-2 N88D, слитым с С-концом несвязывающего антитела (С-концевой N88D). Неактивный слитый белок IL-2-Fc содержит несколько мутаций для снижения его IL-2 сигнальной активности (F42A, Y45A, L72G, N88D, V69A, Q74P). После обработки клетки фиксировали формальдегидом, пермеабилизировали холодным метанолом и окрашивали на поверхностные маркеры и фактор транскрипции STAT5, фосфорилированный по Tyr694 (pSTAT5). Каждая популяция идентифицируется на основе гейтирования, как описано на **Фиг. 8**. Выбранные мутеины также оценивали на сигнальную активность на CD8+ цитотоксических Т-клетках. Эти клетки гейтировали, как показано на **Фиг. 8**, за исключением того, что использовали поверхностный маркер CD8 вместо CD4. Медианный уровень pSTAT5 (медиана интенсивности флуоресценции, MFI) показан для каждой концентрации слитого белка IL-2-Fc, протестированного в каждой клеточной популяции. Подбор кривой осуществляли с использованием GraphPad Prism v5.03 с подгонкой по 4 параметрам для log(агонист) vs ответ.

Фиг. 10A-10C представляют графики, показывающие сигнальный ответ IL-2 в IL-2-чувствительных клеточных популяциях (**Фиг. 10A**, Tregs; **Фиг. 10B**, CD25+(high) Т-хелперные клетки; **Фиг. 10C**, NK-клетки) в PBMC человека после обработки IL-2-Fc слияниями, содержащими мутации, которые снижают аффинность в отношении CD25. Человеческие PBMC обрабатывали и анализировали, как показано на **Фиг. 9**. Медианный уровень pSTAT5 (MFI) показан для каждой обработки в каждой популяции. Чтобы подчеркнуть эффект на EC_{50}, передачу сигналов в пределах каждого мутеина нормализовали от 0 до 1 в диапазоне концентраций обработки IL-2-Fc.

Фиг. 11A-11C представляют графики, показывающие сигнальный ответ IL-2 в IL-2-чувствительных клеточных популяциях (**Фиг. 11A**, Treg; **Фиг. 11B**, CD25+(high) Т-хелперные клетки; **Фиг.** 11C, NK-клетки) в PBMC человека после обработки IL-2-Fc слияниями, содержащими парные мутации, снижающие аффинность в отношении CD25 и димера CD122/CD132. Человеческие PBMC обрабатывали и анализировали, как показано на **Фиг. 9**. Слитые белки IL-2-Fc, включающие различные мутеины IL-2, для ясности разделены на верхнюю и нижнюю панели, как указано. Медианный уровень pSTAT5 (MFI) показан для каждой обработки в каждой популяции.

Фиг. 12A-12C представляют графики, иллюстрирующие экспансию Tregs in vivo, измеренную в процентах от общего числа CD3+ Т-клеток, у мышей Tg32, обработанных IL-

2-Fc H16N (**Фиг. 12A**) или C-концевым N88D (**Фиг. 12B**). Гомозиготным мышам Tg32 путем инъекции в хвостовую вену вводили указанное количество каждого слитого белка IL-2 Fc (уровни доз приблизительно эквимолярны). В указанный момент времени популяции лимфоцитов профилировали, с Treg, определенными как CD45+CD3+CD4+CD25^{high}CD127- клетки. Данные на **Фиг. 12A** и **Фиг. 12B** представляют собой среднее значение для трех мышей на группу обработки. **Фиг. 12C** показывает данные по отдельным мышам при самой высокой дозе каждого протестированного слитого белка IL-2-Fc.

Фиг. 13A-13C представляют графики, иллюстрирующие изменение уровня CD4+ Т-хелперных клеток, измеренное в процентах от общего количества CD3+ Т-клеток, у Tg32 мышей, обработанных IL-2-Fc H16N (**Фиг. 13A**) или C-концевым N88D (**Фиг. 13B**). Мыши получали дозы, как показано на **Фиг. 12**. CD4+ Т-хелперные клетки были определены как CD45+CD3+CD4+ клетки, а не CD25^{high}CD127-. Данные на **Фиг. 13A** и **Фиг. 13B** представляют собой среднее значение для трех мышей на группу обработки. **Фиг. 13C** показывает данные от отдельных мышей при наивысшей испытанной дозе каждого слитого белка IL-2-Fc.

Фиг. 14A-14C представляют графики, иллюстрирующие изменение уровня CD8+ цитотоксических Т-клеток, измеренное в процентах от общего количества CD3+ Т-клеток, у Tg32 мышей, обработанных IL-2-Fc H16N (**Фиг. 14A**) или C-концевым N88D (**Фиг. 14B**). Мыши получали дозы, как показано на **Фиг. 12**. Цитотоксические Т-клетки были определены как CD45+CD3+CD8+ клетки. Данные на **Фиг. 14A** и **Фиг. 14B** представляют собой среднее значение для трех мышей на группу обработки. **Фиг. 14C** показывает данные от отдельных мышей при наивысшей испытанной дозе каждого слитого белка IL-2-Fc.

Фиг. 15A-15C представляют графики, иллюстрирующие изменение уровня NK-клеток, измеренное в процентах от общего количества CD45+ лимфоцитов, у Tg32 мышей, обработанных IL-2-Fc H16N (**Фиг. 15A**) или C-концевым N88D (**Фиг. 15B**). Мыши получали дозы, как показано на **Фиг. 12**. NK клетки были определены как CD45+CD3-CD56+ клетки. Данные на **Фиг. 15A** и **Фиг. 15B** представляют собой среднее значение для трех мышей на группу обработки. В каждом случае процент NK-клеток нормализовали для каждой мыши так, что значение до обработки равно 1. **Фиг. 15C** показывает данные от отдельных мышей при наивысшей испытанной дозе каждого слитого белка IL-2-Fc.

Фиг. 16A-16B представляют графики, иллюстрирующие кинетику связывания гетеродимера Fc CD122/CD132 или внеклеточного домена CD25 в диапазоне концентраций со слитыми белками IL-2-Fc, содержащими только V69A/Q74P мутации (дикого типа; **Фиг. 16A**) или инактивирующие мутации (42A, Y45A, L72G, N88D, V69A, Q74P; неактивный; **Фиг. 16B**), которые иммобилизованы на конце иглы Octet с античеловеческим Fc. Кинетику связывания использовали для определения K_D каждого взаимодействия.

Фиг. 17A-17D представляют графики, иллюстрирующие кинетику клиренса слитых белков IL-2 Fc у мышей. Собирали плазму мышей, обработанных, как показано на **Фиг. 12**, различными дозами, как указано, слитого белка IL-2-Fc, содержащего V69A/Q74P/H16N

мутации, или С-концевого N88D (**Фиг. 17А-17В**), или слитого белка IL-2-Fc, содержащего инактивирующие мутации (42A, Y45A, L72G, N88D, V69A, Q74P; неактивный; **Фиг. 17С-17D**). Количество присутствующего IL-2-Fc или С-концевого N88D в каждой временной точке измеряли с использованием анализа ELISA с анти-IL-2 захватывающим антителом (R&D Systems, AF-202) и вторичным антителом против Fc человека, конъюгированным с пероксидазой хрена (Jackson ImmunoResearch 109-035-008). 100% исходного вещества было определено как количество, определяемое в плазме крови через 1 час после инъекции. Следует отметить, что х-ось является категориальной, а не масштабируемой по времени.

Фиг. 18A-18D показывают экспансию иммунных клеток in vivo после введения образцов слитых белков IL-2 Fc у гуманизированных мышей. **Фиг. 18A** представляет схему экспериментальной модели, показывающую различные моменты времени, в которые брали кровь у гуманизированных мышей, которым вводили слитые полипептиды IL-2 Fc и контрольные полипептиды. Проточную цитометрию использовали для измерения различных популяций лимфоцитов в каждой из указанных временных точек. **Фиг. 18B** представляет кратное увеличение регуляторных Т-клеток по оси Y для каждого слитого полипептида IL-2 Fc и его соответствующей дозы (низкая или высокая), показанных по оси X. **Фиг. 18C** представляет кратное увеличение Т-хелперных клеток по оси Y для каждого слитого полипептида IL-2 Fc и его соответствующей дозы (низкая или высокая), показанных по оси X. **Фиг. 18D** представляет кратное увеличение числа NK-клеток по оси Y для каждого слитого полипептида IL-2 Fc и его соответствующей дозы (низкая или высокая), показанных по оси X. Исследуемые слитые полипептиды IL-2 Fc, показанные слева направо по оси X на **Фиг. 18B-18D**, являются следующими: контрольное моноклональное антитело (мотавизумаб), неактивный IL-2, мутеин IL-2, включающий мутацию N88D, IL-2 дикого типа, мутеин IL-2, включающий мутации H16N/V69A/Q74P/C125S (SEQ ID NO: 1007) и мутеин IL-2, включающий мутации H16L/V69A/Q74P/C125S (SEQ ID NO:1008).

Фиг. 19A-19B представляет устойчивость и эффективное время полужизни иллюстративных слитых белков IL-2 у мышей Tg32. **Фиг. 19A** представляет концентрацию слитых белков IL-2 с указанными комбинациями мутаций в крови мышей по оси Y в течение определенного количества дней после введения дозы, как показано по оси X. **Фиг. 19B** представляет сравнение времени полужизни слитого белка IL-2 с указанной комбинацией мутаций в фрагменте IL-2 с дополнительной мутацией или без дополнительной мутации в Fc-области. Концентрация указанного слитого белка IL-2 в крови представлена по оси Y, дни после введения дозы представлены по оси X.

Фиг. 20 представляет фармакокинетический профиль иллюстративного слитого белка IL-2-Fc (содержащего мутации H16L/V69A/Q74P/C125S (SEQ ID NO:1008) (IL2-118, слитый с IgG1 Fc N297G аллотипа m3)) у обезьян Cynomolgus. Уровни слитого белка IL-2-Fc в сыворотке измеряли с течением времени у четырех обезьян (с номерами 3501, 3502, 3503 и 3504) после четырех еженедельных инъекций 100 мкг/кг слитого белка IL-2-Fc.

Фиг. 21A-21B представляют эффекты иллюстративного слитого белка IL-2-Fc

(содержащего мутации H16L/V69A/Q74P/C125S (SEQ ID NO:1008) (IL2-118, слитый с IgG1 Fc N297G аллотипа m3)) на экспансию и пролиферацию регуляторных Т-клеток у обезьян Cynomolgus. **Фиг. 21A** представляет экспансию регуляторных Т-клеток, выраженную как кратное изменение от исходного уровня (исходный уровень=до введения дозы) с течением времени после четырех еженедельных инъекций 100 мкг/кг слитого белка IL-2-Fc. **Фиг. 21B** представляет процент $Ki67^+$ регуляторных Т-клеток (показатель пролиферирующих регуляторных Т-клеток), нормализованный к общему количеству регуляторных Т-клеток, в течение определенного времени после четырех еженедельных инъекций 100 мкг/кг слитого белка IL-2-Fc.

Фиг. 22A-22D представляют эффекты иллюстративного слитого белка IL-2-Fc (содержащего мутации H16L/V69A/Q74P/C125S (SEQ ID NO:1008) (IL2-118, слитый с IgG1 Fc N297G аллотипа m3)) на циркулирующие иммунные клетки у обезьян Cynomolgus после четырех еженедельных инъекций 100 мкг/кг слитого белка IL-2-Fc. **Фиг. 22A** представляет эффекты слитого белка IL-2-Fc на количество NK-клеток с течением времени, **Фиг. 22B** представляет эффекты на цитотоксические Т-клетки с течением времени, **Фиг. 22C** представляет эффекты на Т-хелперные клетки с течением времени, а **Фиг. 22D** представляет эффекты на общее количество Т-клеток с течением времени. Данные показаны как кратное изменение от исходного уровня (исходный уровень=до введения дозы) для каждого типа клеток.

Фиг. 23A-23C показывают эффекты иллюстративного слитого белка IL-2-Fc, описанного в настоящей заявке, на прогрессирование заболевания в мышиной модели системной красной волчанки, когда поражаются почки, подобно волчаночному нефриту. **Фиг. 23A** представляет оценку протеинурии, определяемую еженедельно у мышей после обработки иллюстративным слитым белком IL-2-Fc 40 мкг/кг или PBS носителем в качестве контроля, которые вводили раз в 3 дня, начиная с 3-недельного возраста и продолжая вплоть до 18-недельного возраста. Оценка протеинурии показана на оси Y, и возраст мышей в неделях показан на оси X. **Фиг. 23B** представляет ряд графиков, показывающих оценку протеинурии на оси Y у отдельных мышей, которых обрабатывали носителем в качестве контроля или иллюстративным слитым белком IL-2-Fc, как показано на оси X. Слева направо, первая панель показывает оценки протеинурии в 11-недельном возрасте, центральная панель показывает оценки в 12-недельном возрасте, а последняя панель показывает оценки в 13-недельном возрасте. **Фиг. 23C** представляет гломерулярные поражения с количественной оценкой по оси Y в конце исследования (когда мыши достигали 18-недельного возраста) у отдельных мышей, которых обрабатывали носителем в качестве контроля или иллюстративным слитым белком IL-2-Fc, как показано на оси X.

Фиг. 24A-24H представляют эффекты иллюстративного слитого мутеина IL-2 человека, слитого с Fc-доменом человеческого антитела (IL-2-Fc) (включает мутации H16L/V69A/Q74P/C125S (SEQ ID NO:1008) (IL2-118 слитый с IgG1 Fc N297G аллотипа m3)), (указанного как mIL-2), на выживание кожного трансплантата и количество и функцию регуляторных Т-клеток. **Фиг. 24A** представляет кривую Каплана-Мейера,

представляющую процент выживания кожного аллотрансплантата через указанное количество дней после трансплантации у мышей, которых обрабатывали mIL-2 или PBS-контролем. Группы сравнивали с использованием лог-рангового критерия. **Фиг. 24B** представляет процент циркулирующих регуляторных Т-клеток через указанное количество дней после трансплантации у мышей, которых обрабатывали mIL-2 или PBS-контролем. **Фиг. 24C** представляет процент циркулирующих NK-клеток через указанное количество дней после трансплантации у мышей, которых обрабатывали mIL-2 или PBS-контролем. **Фиг. 24D** показывает процент пролиферирующих Т-клеток (среднее значение ± SD) против соотношения Treg:Tconv для мышей, которых обрабатывали mIL-2 или неактивным IL-2-Fc контролем (*p<0,05, **p<0,01 по данным двухфакторного дисперсионного анализа с использованием апостериорного критерия Тьюки). Данные представляют пул от 2 животных на группу, и все данные получали путем измерений в трех повторах. **Фиг. 24E** показывает экспансию Tregs в крови и селезенке после продолжительного введения инъекций mIL-2 или контрольного IgG. **Фиг. 24F** показывает уровни функциональных маркеров после однократной инъекции mIL-2 или контрольного IgG. **Фиг. 24G** показывает уровни в крови Tregs и NK-клеток при трансплантации кожи от самца к самке у мышей B6, которым вводили mIL-2 или контрольный IgG. **Фиг. 24H** показывает выживаемость трансплантата при трансплантации кожи от самца к самке у мышей B6, которым вводили mIL-2 или контрольный IgG.

Фиг. 25A-25C показывают дозозависимые эффекты иллюстративного слитого белка IL-2-Fc (включающего мутации H16L/V69A/Q74P/C125S (SEQ ID NO:1008) (IL2-118 слитый с IgG1 Fc N297G аллотипа m3)) (указан как mIL-2) на циркулирующие иммунные клетки у отличных от человека приматов после однократных подкожных инъекций 100 мкг/кг, 33 мкг/кг, 14 мкг/кг или 4 мкг/кг слитого белка IL-2-Fc по сравнению с плацебо-контролем. **Фиг. 25A** представляет дозозависимые эффекты слитого белка IL-2-Fc на кратность изменения от исходного уровня регуляторных Т-клеток с течением времени. **Фиг. 25B** представляет дозозависимые эффекты слитого белка IL-2-Fc на процент пролиферирующих регуляторных Т-клеток по сравнению с общим количеством регуляторных Т-клеток с течением времени. **Фиг. 25C** представляет дозозависимые эффекты слитого белка IL-2-Fc на кратность изменения от исходного уровня NK-клеток с течением времени.

Фиг. 26A-26D показывают дозозависимые эффекты иллюстративного слитого белка IL-2-Fc (включающего мутации H16L/V69A/Q74P/C125S (SEQ ID NO:1008) (IL2-118 слитый с IgG1 Fc N297G аллотипа m3)) (указан как mIL-2) на циркулирующие иммунные клетки у отличных от человека приматов после однократных подкожных инъекций 100 мкг/кг, 33 мкг/кг, 14 мкг/кг или 4 мкг/кг слитого белка IL-2-Fc по сравнению с пятью ежедневными инъекциями 37 мкг/кг или 5 мкг/кг Пролейкина в качестве контроля. **Фиг. 26A** представляет дозозависимые эффекты слитого белка IL-2-Fc по сравнению с Пролейкином на кратность изменения от исходного уровня соотношения Treg:Tcon с течением времени. **Фиг. 26B** представляет дозозависимые эффекты слитого белка IL-2-Fc

по сравнению с Пролейкином на кратность изменения от исходного уровня Т-хелперных клеток с течением времени. **Фиг. 26C** представляет дозозависимые эффекты слитого белка IL-2-Fc по сравнению с Пролейкином на кратность изменения от исходного уровня цитотоксических Т-клеток с течением времени. **Фиг. 26D** представляет дозозависимые эффекты слитого белка IL-2-Fc по сравнению с Пролейкином на кратность изменения от исходного уровня NK-клеток с течением времени.

Фиг. 27 показывают дозозависимые эффекты иллюстративного слитого белка IL-2-Fc (включающего мутации H16L/V69A/Q74P/C125S (SEQ ID NO:1008) (IL2-118, слитый с IgG1 Fc N297G аллотипа m3)) (указанн как mIL-2) на индукцию регуляторных Т-клеток с течением времени у отличных от человека приматов после однократных подкожных инъекций 100 мкг/кг, 33 мкг/кг или 14 мкг/кг слитого белка IL-2-Fc по сравнению с пятью ежедневными инъекциями низкой дозы (5 мкг/кг) Пролейкина в качестве контроля.

Фиг. 28A-28E показывают эффекты иллюстративного слитого белка IL-2-Fc (включающего мутации H16L/V69A/Q74P/C125S (SEQ ID NO:1008) (IL2-118, слитый с IgG1 Fc N297G аллотипа m3)) (указан как mIL-2) на индукцию регуляторных Т-клеток с течением времени у отличных от человека приматов после однократной подкожной инъекции 100 мкг/кг слитого белка IL-2-Fc по сравнению с пятью ежедневными инъекциями высокой дозы (37 мкг/кг) Пролейкина в качестве контроля. **Фиг. 28A** представляет эффекты 100 мкг/кг слитого белка IL-2-Fc по сравнению с высокой дозой Пролейкина в качестве контроля на кратность изменения от исходного уровня регуляторных Т-клеток с течением времени. **Фиг. 28B** представляет эффекты 100 мкг/кг слитого белка IL-2-Fc по сравнению с высокой дозой Пролейкина в качестве контроля на соотношение Treg:Tcon с течением времени. **Фиг. 28C** представляет эффекты 100 мкг/кг слитого белка IL-2-Fc по сравнению с высокой дозой Пролейкина в качестве контроля на кратность изменения от исходного уровня Т-хелперных клеток с течением времени. **Фиг. 28D** представляет эффекты 100 мкг/кг слитого белка IL-2-Fc по сравнению с высокой дозой Пролейкина в качестве контроля на кратность изменения от исходного уровня цитотоксических Т-клеток с течением времени. **Фиг. 28E** представляет эффекты 100 мкг/кг слитого белка IL-2-Fc по сравнению с высокой дозой Пролейкина в качестве контроля на кратность изменения от исходного уровня NK-клеток с течением времени.

Фиг. 29A сравнивает фармакокинетический профиль у отличных от человека приматов иллюстративного слитого белка IL-2-Fc (включающего мутации H16L/V69A/Q74P/C125S (SEQ ID NO:1008) (IL2-118, слитый с IgG1 Fc N297G аллотипа m3)) (указан как mIL-2) по сравнению с контролем IL-2 Fc дикого типа с течением времени после однократной инъекции при концентрации 100 мкг/кг, 33 мкг/кг, 14 мкг/кг или 4 мкг/кг. **Фиг. 29B** показывает фармакокинетический профиль Пролейкина, импользуемого в качестве контроля, у отличных от человека приматов с течением времени после 5 ежедневных инъекций при концентрации 37 мкг/кг или 5 мкг/кг. Пунктирная линия на каждом чертеже означает нижний предел детекции (LLOQ), который представлял собой приблизительно 3 нг/мл.

Подробное описание изобретения

В настоящей заявке раскрыты агенты на основе IL-2 (например, варианты IL-2, слитые белки IL-2, комплексы IL-2 или конъюгаты IL-2), которые имеют одно или более структурных и/или функциональных свойств, описанных в настоящей заявке. Предпочтительно некоторые из агентов на основе IL-2, описанных в настоящей заявке, имеют одно или более улучшенных или желаемых свойств по сравнению с агентом на основе IL-2, включающим IL-2 дикого типа. Не желая ограничиваться какой-либо теорией, считается, что в одном варианте осуществления агенты на основе IL-2, описанные в настоящей заявке, селективно усиливают активность регуляторных Т-клеток (Treg) через путь IL-2. Также обеспечиваются молекулы нуклеиновых кислот, кодирующие агенты на основе IL-2, векторы экспрессии, клетки-хозяева, композиции (например, фармацевтические композиции), наборы, контейнеры и способы для получения агентов на основе IL-2. Агенты на основе IL-2 и фармацевтические композиции, раскрытые в настоящей заявке, можно использовать (отдельно или в комбинации с другими агентами или терапевтическими методами) для лечения, профилактики и/или диагностики расстройств и состояний, например, расстройств и состояний, связанных с Т-клеточной активностью, например расстройства или состояния, описанного в настоящей заявке (например, аутоиммунного расстройства, описанного в настоящей заявке).

Иммунный ответ обычно контролируется распознаванием специфических чужеродных или собственных антигенов, связью между врожденными и адаптивными иммунными путями, перекрестными взаимодействиями между В-клетками и Т-клетками и другими факторами. Некоторые аутоиммунные заболевания могут характеризоваться широким распознаванием аутоантигенов. Эти заболевания можно лечить с использованием терапий, которые в целом усиливает процессы, защищающие аутоантигены от атаки иммунной системы. Tregs представляют собой тип Т-клеток, которые распознают собственные антигены. В ответ на стимуляцию антигеном они высвобождают иммуносупрессорные цитокины и непосредственно ингибируют другие Т-клетки посредством межклеточных контактов. Нарушение активности Treg способствует широкому спектру аутоиммунных расстройств (например, слишком мало клеток или менее активные клетки). IL-2 представляет собой цитокин, который вызывает экспансию и активацию многих типов клеток, но Treg, как правило, гораздо более чувствительны к IL-2 по сравнению с другими типами клеток. Было показано, что введение низких доз IL-2 связано с преимущественной устойчивой экспансией Treg клеток in vivo и уменьшением проявлений хронической реакции «трансплантат против хозяина» (GVHD) у значительной части пациентов (Koreth et al., N Engl J Med., 2011; 365(22): 2055-2066). В одном варианте осуществления агенты на основе IL-2, описанные в настоящей заявке, представляют собой долгоживущий иммуномодулятор (например, иммунодепрессант) для ряда расстройств (например, аутоиммунных показаний).

Длительная иммуносупрессия может предрасполагать пациентов после трансплантации к большему риску инфекции, злокачественных новообразований и

почечной токсичности, поэтому необходимы альтернативные подходы к регуляции иммунной системы. Не желая ограничиваться какой-либо теорией, считается, что в варианте осуществления агенты на основе IL-2, описанные в настоящей заявке, могут обеспечивать экспансию регуляторных Т-клеток с уменьшенным или минимальным воздействием на эффекторные клетки у субъектов, которым осуществляют или было осуществлено введение трансплантата, например трансплантата органа или трансплантата ткани, обеспечивая иммунную регуляцию и супрессию.

Настоящее изобретение основано, по меньшей мере частью, на открытии того, что агенты на основе IL-2, содержащие полипептид IL-2 человека со специфическими комбинациями аминокислотных замен, описанных в настоящей заявке, могут иметь выгодные технические эффекты, например, повышение стабильности агента на основе IL-2 и/или обеспечение селективной активации регуляторных Т-клеток. Агенты на основе IL-2, описанные в настоящей заявке, обычно требуют CD25 для эффективной передачи сигнала через рецепторы IL-2, что делает их высокоселективными в отношении Treg. Передача сигналов IL-2 способствует супрессорным функциям Treg и стимулирует пролиферацию. Не желая ограничиваться какой-либо теорией, считается, что Treg, активированные агентами на основе IL-2, описанными в настоящей заявке, могут ослаблять аутоиммунную активность посредством различных механизмов.

В одном варианте осуществления агенты на основе IL-2, описанные в настоящей заявке,

В одном варианте осуществления было обнаружено, что агенты IL-2, описанные в настоящей заявке, селективно связываются с регуляторными Т-клетками и активируют их с одновременным отсутствием эффекта на другие типы иммунных клеток (например, $CD25^{high}$ Т-клетки и NK-клетки). Не желая ограничиваться какой-либо теорией, считается, что в одном варианте осуществления аминокислотные замены, описанные в настоящей заявке, промотируют способность агента на основе IL-2 сохранять активную конформацию и модулируют аффинность связывания агента на основе IL-2 с димерным рецептором, включающим IL-2Rβ (CD122) и IL-2Rγ (CD132), и тримерным рецептором, включающим IL-2Rα (CD25) вместе с CD122 и CD132. В одном варианте осуществления агенты на основе IL-2, описанные в настоящей заявке, обладают аффинностью, которая является оптимальной для селективного связывания и активации передачи сигналов IL-2 в регуляторных Т-клетках, что приводит к селективной активации регуляторных Т-клеток и экспансии как in vitro, так и in vivo. Не желая ограничиваться какой-либо теорией, считается, что в одном варианте осуществления связывание IL-2 с рецепторами IL-2 является основным путем клиренса IL-2 in vivo. Например, агенты на основе IL-2, описанные в настоящей заявке, имеющие пониженную аффинность к димерным и тримерным рецепторам IL-2, показали увеличенный период полужизни, что указывает на то, что снижение аффинности к рецепторам IL-2 снижает клиренс агента на основе IL-2 in vivo. Агенты на основе IL-2, описанные в настоящей заявке, такие как агенты, имеющие аминокислотные замены, которые повышают стабильность и снижают аффинность к

рецепторам IL-2, могут селективно активировать регуляторные Т-клетки и демонстрировать увеличенное время полужизни in vivo. Агенты на основе IL-2, описанные в настоящей заявке, такие как те, которые имеют мутации, предотвращающие связывание CD25, могут иметь улучшенный период полужизни in vivo. В одном варианте осуществления агент на основе IL-2 не способствует, или по существу не способствует, экспансии, активации, выживанию и/или пролиферации эффекторных Т-клеток и/или NK-клеток in vitro и/или in vivo. Не желая ограничиваться какой-либо теорией, считается, что в одном варианте осуществления агенты на основе IL-2, описанные в настоящей заявке, могут иметь большее терапевтическое окно по сравнению с низкой дозой IL-2.

Существуют различные технические эффекты, связанные с присутствием определенных наборов мутаций, описанных в настоящей заявке, например, набора мутаций, включающего аминокислотную замену в положении H16 в комбинации с аминокислотными заменами в положениях V69, Q74 и C125 (например, H16L, V69A, Q74P и C125S). Не желая ограничиваться какой-либо теорией, считается, что в одном варианте осуществления агент на основе IL-2 (например, вариант IL-2 или слитый белок IL-2), включающий H16L, V69A, Q74P и C125S, является значительно стабильным, например, из-за присутствия стабилизирующих мутаций V69A и Q74P. Например, неожиданно было обнаружено, что замены V69A и Q74P существенно не увеличивают (или существенно снижают) аффинность связывания агента на основе IL-2 в отношении CD25, а скорее стабилизируют агент на основе IL-2 в активной конформации, достаточной для связывания с CD25. Не желая ограничиваться какой-либо теорией, также считается, что в одном варианте осуществления агент на основе IL-2, включающий указанные выше мутации, имеет пониженную аффинность связывания с CD122 и/или CD132, что увеличивает эффективность и селективность агента на основе IL-2 в отношении регуляторных Т-клеток (Treg) по сравнению с другими типами Т-клеток. Поэтому агент на основе IL-2, включающий эти мутации, обычно стабилен и селективно активирует регуляторные Т-клетки (Treg). Не желая ограничиваться какой-либо теорией, считается, что в одном варианте осуществления агент на основе IL-2, включающий указанные выше мутации, имеет уменьшенную или пониженную связывающую способность и/или аффинность связывания в отношении CD25, что улучшает продолжительность жизни агента на основе IL-2. Не желая ограничиваться какой-либо теорией, считается, что в одном варианте осуществления агент на основе IL-2, включающий эти мутации, по существу не промотирует экспансию, активацию, выживание и/или пролиферацию эффекторных Т-клеток и/или природных киллерных (NK) клеток in vitro и/или in vivo. В одном варианте осуществления агент на основе IL-2, включающий мутацию H16L, имеет пониженную аффинность связывания с CD122 и/или CD132 и/или повышенную активность и селективность в отношении Treg относительно других типов Т-клеток по сравнению с агентом на основе IL-2, включающим другие мутации H16. Эти свойства делают агент на основе IL-2, включающий указанные выше мутации, особенно подходящим для лечения расстройств и состояний, возникающих в результате аномальных иммунных ответов, таких

как аутоиммунные заболевания.

Таким образом, в одном варианте осуществления агент на основе IL-2 (например, вариант IL-2 или слитый белок IL-2), включающий аминокислотную замену в положении H16 в комбинации с аминокислотными заменами в положениях V69, Q74 и C125 (например, H16L, V69A, Q74P и C125S), имеет *inter alia* одно или более (например, 2, 3, 4, 5, 6, 7 или все) из следующих свойств по сравнению с IL-2 дикого типа или референсным агентом на основе IL-2, который не включает аминокислотные замены:

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

(ii) уменьшенная или пониженная связывающая способность и/или аффинность связывания в отношении человеческого CD122 in vitro и/или in vivo;

(iii) уменьшенная или пониженная связывающая способность и/или аффинность связывания в отношении человеческого CD132 in vitro и/или in vivo;

(iv) уменьшенная или пониженная аффинность агента на основе IL-2 в отношении гетеродимерного IL-2 рецептора, состоящего из человеческого CD122 и человеческого CD132 (т.е. гетеродимера CD122/CD132 человека) in vitro и/или in vivo;

(v) уменьшенная или пониженная (например, умеренно уменьшенная или пониженная) связывающая способность и/или аффинность связывания в отношении человеческого CD25 in vitro и/или in vivo;

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

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

(viii) усиленная или повышенная способность к индукции или промотированию экспансии, активности, выживания и/или пролиферации Treg.

Определения

Используемые в настоящей заявке артикли “a” и “an” относятся к одному или более чем одному (например, по меньшей мере к одному) грамматическому объекту артикля.

Термин «или» используется в настоящей заявке для обозначения и взаимозаменяемо с «и/или», если контекст явно не указывает на иное.

«Около» и «приблизительно» обычно означают приемлемую степень погрешности измеряемой величины с учетом характера или точности измерений. Примерные степени погрешности находятся в пределах 20 процентов (%), как правило, в пределах 10% и более типично в пределах 5% от заданного значения или диапазона значений. Когда «около» или «приблизительно» присутствует перед рядом чисел или диапазоном, подразумевается, что «около» или «приблизительно» может модифицировать каждое из чисел в этом ряду или диапазоне. Аналогичным образом, когда «по меньшей мере», «больше чем», «не более чем», «меньше чем», «не менее чем» или «в пределах» присутствует перед рядом чисел или диапазоном, подразумевается, что «по меньшей мере», «больше чем», «не более чем», «меньше чем», «не менее чем» или «в пределах» могут модифицировать каждое из чисел в этом ряду или диапазоне. В контексте настоящей заявки диапазоны включают как верхний,

так и нижний предел.

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

В контексте аминокислотной последовательности термин «по существу идентичный» используется для обозначения первой аминокислотной последовательности, которая содержит достаточное или минимальное количество аминокислотных остатков, которые являются i) идентичными или ii) консервативными заменами выровненных аминокислотных остатков во второй аминокислотной последовательности, так что первая и вторая аминокислотные последовательности могут иметь общий структурный домен и/или общую функциональную активность. Например, аминокислотные последовательности, которые содержат общий структурный домен, имеющие идентичность по меньшей мере около 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% или 99% с эталонной последовательностью, например, последовательностью, представленной в настоящей заявке.

В контексте нуклеотидной последовательности термин «по существу идентичный» используется для обозначения первой нуклеиновокислотной последовательности, которая содержит достаточное или минимальное количество нуклеотидов, идентичных выровненным нуклеотидам во второй нуклеиновокислотной последовательности, таким образом, что первая и вторая нуклеотидные последовательности кодируют полипептид, обладающий общей функциональной активностью, или кодируют общий структурный домен полипептида или общую функциональную активность полипептида. Например, нуклеотидные последовательности, имеющие идентичность по меньшей мере около 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% или 99% с эталонной последовательностью, например, последовательностью, представленной в настоящей заявке.

Термин «функциональный вариант» относится к полипептидам, которые имеют по существу идентичную аминокислотную последовательность с природной последовательностью или кодируются по существу идентичной нуклеотидной последовательностью и могут иметь одну или несколько активностей природной последовательности.

Расчеты гомологии или идентичности последовательностей между последовательностями (термины используются в настоящей заявке взаимозаменяемо) осуществляют следующим образом.

Чтобы определить процент идентичности двух аминокислотных последовательностей или двух последовательностей нуклеиновых кислот, последовательности выравнивают для целей оптимального сравнения (например, гэпы могут быть введены в одну или обе из первой и второй последовательностей аминокислот или нуклеиновых кислот для оптимального выравнивания, и негомологичные последовательности можно не учитывать для целей сравнения). В типичном варианте

осуществления длина сравниваемой последовательности, выровненной для целей сравнения, составляет по меньшей мере 30%, например, по меньшей мере 40%, 50%, 60%, например, по меньшей мере 70%, 80%, 90%, 100% от длины эталонной последовательности. Затем сравнивают аминокислотные остатки или нуклеотиды в соответствующих положениях аминокислот или положениях нуклеотидов. Если положение в первой последовательности занято тем же аминокислотным остатком или нуклеотидом, что и соответствующее положение во второй последовательности, то молекулы идентичны в этом положении.

Процент идентичности между двумя последовательностями является функцией количества идентичных положений, общих для последовательностей, с учетом количества гэпов и длины каждого гэпа, которые необходимо ввести для оптимального выравнивания двух последовательностей.

Сравнение последовательностей и определение процента идентичности между двумя последовательностями можно выполнить с использованием математического алгоритма. В одном варианте осуществления процент идентичности между двумя аминокислотными последовательностями определяют с использованием алгоритма Needleman and Wunsch ((1970) J. Mol. Biol. 48:444-453), который был включен в программу GAP в программном пакете GCG (доступный на сайте www.gcg.com), используя матрицу Blossum 62 или матрицу PAM250, штраф за открытие гэпа 16, 14, 12, 10, 8, 6 или 4 и штраф за удлинение гэпа 1, 2, 3, 4, 5 или 6. В некоторых вариантах осуществления процент идентичности между двумя нуклеотидными последовательностями определяют с использованием программы GAP в программном пакете GCG (доступный на сайте www.gcg.com), с использованием матрицы NWSgapdna.CMP и штрафа за открытие гэпа 40, 50, 60, 70 или 80 и штрафа за удлинение гэпа 1, 2, 3, 4, 5 или 6. Один подходящий набор параметров (и тот, который следует использовать, если не указано иное) представляет собой матрицу для оценки Blossum 62 со штрафом за открытие гэпа 12, штрафом за удлинение гэпа 4 и штрафом за сдвиг рамки гэпа 5.

Процент идентичности между двумя аминокислотными или нуклеотидными последовательностями может быть определен с использованием алгоритма E. Meyers и W. Miller ((1989) CABIOS, 4:11-17), который был включен в программу ALIGN (версия 2.0) с использованием таблицы весов замен остатков PAM120, штрафа за удлинение гэпа 12 и штрафа за открытие гэпа 4.

Последовательности нуклеиновых кислот и белков, описанные в настоящей заявке, можно использовать в качестве «запрашиваемой последовательности» для выполнения поиска в общедоступных базах данных, например, для идентификации других членов семейства или родственных последовательностей. Такие поиски можно проводить с использованием программ NBLAST и XBLAST (версия 2.0) Altschul, et al. (1990) *J. Mol. Biol.* 215:403-10. Поиск нуклеотидов BLAST можно проводить с использованием программы NBLAST, оценка=100, длина слова=12, для получения нуклеотидных последовательностей, гомологичных нуклеиновой кислоте, описанной в настоящей заявке.

Поиск белков BLAST можно проводить с использованием программы XBLAST, оценка=50, длина слова=3, для получения аминокислотных последовательностей, гомологичных белковым молекулам, описанным в настоящей заявке. Для получения выравниваний с гэпами в целях сравнения можно использовать Gapped BLAST, как описано в Altschul et al., (1997) Nucleic Acids Res. 25:3389-3402. При использовании программы BLAST и программы BLAST с гэпами можно использовать параметры по умолчанию соответствующих программ (например, XBLAST и NBLAST). См. www.ncbi.nlm.nih.gov.

В контексте настоящей заявки термин «гибридизуется в условиях низкой жесткости, средней жесткости, высокой жесткости или очень высокой жесткости» описывает условия для гибридизации и промывки. Руководство по осуществлению реакций гибридизации можно найти в Current Protocols in Molecular Biology, John Wiley & Sons, N.Y. (1989), 6.3.1-6.3.6, включенном в качестве ссылки. В этом ссылочном документе описаны водные и неводные способы, и можно использовать любой из них. Конкретные указанные условия гибридизации являются следующими: 1) условия гибридизации с низкой жесткостью в 6X хлориде натрия/цитрате натрия (SSC) при температуре около 45°C с последующими двумя промывками в 0,2X SSC, 0,1% SDS по меньшей мере при 50°C (температура промывок может быть увеличена до 55°C для условий низкой жесткости); 2) условия гибридизации средней жесткости в 6X SSC при температуре около 45°C с последующей одной или несколькими промывками в 0,2X SSC, 0,1% SDS при 60°C; 3) условия гибридизации высокой жесткости в 6X SSC при температуре около 45°C с последующей одной или несколькими промывками в 0,2X SSC, 0,1% SDS при 65°C; и предпочтительно 4) очень жесткие условия гибридизации: 0,5M фосфата натрия, 7% SDS при 65°C с последующей одной или несколькими промывками при 0,2X SSC, 1% SDS при 65°C. Условия очень высокой жесткости 4) являются подходящими условиями и такими, которые должны использоваться, если не указано иное.

Предполагается, что описанные в настоящей заявке молекулы могут иметь дополнительные консервативные или не имеющие существенного значения аминокислотные замены, которые не оказывают существенного влияния на их функции.

Предполагается, что термин «аминокислота» охватывает все молекулы, как природные, так и синтетические, которые включают как амино, так и кислотную функциональную группу, и могут быть включены в полимер из природных аминокислот. Примеры аминокислот включают встречающиеся в природе аминокислоты; их аналоги, производные и конгенеры; аминокислотные аналоги, имеющие вариантные боковые цепи; и все стереоизомеры любых из вышеуказанных. Используемый в настоящей заявке термин «аминокислота» включает как D- или L-оптические изомеры, так и пептидомиметики.

«Консервативная аминокислотная замена» представляет собой замену аминокислотного остатка аминокислотным остатком, имеющим сходную боковую цепь. В данной области определены семейства аминокислотных остатков, имеющих сходные боковые цепи. Эти семейства включают аминокислоты с основными боковыми цепями (например, лизин, аргинин, гистидин), кислотными боковыми цепями (например,

аспарагиновая кислота, глутаминовая кислота), незаряженными полярными боковыми цепями (например, глицин, аспарагин, глутамин, серин, треонин, тирозин, цистеин), неполярными боковыми цепями (например, аланин, валин, лейцин, изолейцин, пролин, фенилаланин, метионин, триптофан), бета-разветвленными боковыми цепями (например, треонин, валин, изолейцин) и ароматическими боковыми цепями (например, тирозин, фенилаланин, триптофан, гистидин).

Термины «полипептид», «пептид» и «белок» (если одноцепочечный) используются взаимозаменяемо для обозначения полимеров аминокислот любой длины. Полимер может быть линейным или разветвленным, он может содержать модифицированные аминокислоты и может прерываться фрагментами, не являющимися аминокислотами. Термины также охватывают аминокислотный полимер, который был модифицирован; например, образование дисульфидной связи, гликозилирование, липидирование, ацетилирование, фосфорилирование или любые другие манипуляции, такие как конъюгация с метящим компонентом. Полипептид может быть выделен из природных источников, может быть получен рекомбинантными методами из эукариотического или прокариотического хозяина или может быть продуктом синтетических процедур.

Как должно быть понятно специалистам в данной области техники, белковые фрагменты, функциональные белковые домены и гомологичные белки также входят в объем настоящего изобретения. Например, в настоящем изобретении предусмотрен любой белковый фрагмент эталонного белка (имеется в виду полипептидная последовательность, по меньшей мере на один аминокислотный остаток короче последовательности эталонного полипептида, но в остальном идентичная) 5, 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 55, 60, 70, 80, 90, 100 или более 100 аминокислот в длину. В другом примере любой белок, который включает участок около 20, около 30, около 40, около 50 или около 100 аминокислот, которые примерно на 40%, примерно 50%, примерно 60%, примерно 70%, примерно 80%, примерно 90%, примерно 95%, примерно 98% или примерно на 100% идентичны любой из описанных последовательностей, может использоваться в соответствии с изобретением. В одном варианте осуществления последовательность белка, используемая в соответствии с изобретением, включает 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 или более мутаций, как показано в любой из последовательностей, представленных или указанных в настоящей заявке.

Термины «нуклеиновая кислота», «последовательность нуклеиновой кислоты», «нуклеотидная последовательность» или «полинуклеотидная последовательность» и «полинуклеотид» используются взаимозаменяемо. Они относятся к полимерной форме нуклеотидов любой длины, либо дезоксирибонуклеотидам, либо рибонуклеотидам, либо их аналогам. Полинуклеотид может быть либо одноцепочечным, либо двухцепочечным, и, если он одноцепочечный, он может представлять собой кодирующую цепь или некодирующую (антисмысловую) цепь. Полинуклеотид может включать модифицированные нуклеотиды, такие как метилированные нуклеотиды и нуклеотидные аналоги. Последовательность нуклеотидов может прерываться ненуклеотидными компонентами. Полинуклеотид может быть дополнительно модифицирован после

полимеризации, например, путем конъюгации с метящим компонентом. Нуклеиновая кислота может представлять собой рекомбинантный полинуклеотид или полинуклеотид геномного, кДНК, полусинтетического или синтетического происхождения, который либо не встречается в природе, либо связан с другим полинуклеотидом в неприродном расположении.

В контексте настоящей заявки термин «выделенный» относится к материалу, который извлечен из его исходной или естественной среды (например, природной среды, если он встречается в природе). Например, природный полинуклеотид или полипептид, присутствующий в живом организме, не выделяют, а выделяют тот же самый полинуклеотид или полипептид, отделенный вмешательством человека от некоторых или всех сосуществующих материалов в природной системе. Такие полинуклеотиды могут быть частью вектора, и/или такие полинуклеотиды или полипептиды могут быть частью композиции, и все же быть выделенными в том смысле, что такой вектор или композиция не являются частью среды, в которой они встречаются в природе.

В контексте настоящей заявки термин «лечить» расстройство, например миелому, означает, что субъект (например, человек), страдающий заболеванием, например миеломой, и/или испытывающий симптом расстройства, например миеломы, будет, в одном варианте осуществления, страдать менее тяжелыми симптомами и/или быстрее выздоравливать при введении молекулы антитела, чем если бы молекулу антитела вообще не вводили. В одном варианте осуществления при лечении миеломы биопсия костного мозга будет показывать меньшее количество клональных плазматических клеток после эффективного лечения миеломы. Например, диагностический анализ будет определять меньшее количество клональных плазматических клеток в биологическом образце субъекта после введения молекулы антитела, описанного в настоящей заявке, для эффективного лечения миеломы. Другие анализы, анализы мочи или анализы крови также можно использовать для мониторинга лечения пациента или для выявления присутствия, например, уменьшения присутствия (или отсутствия) симптома миеломы после лечения миеломы у субъекта. В одном варианте осуществления при лечении миеломы уровень β2-микроглобулина (β2M) в сыворотке или моче будет снижаться после эффективного лечения миеломы. Лечение может, например, частично или полностью ослаблять, улучшать, облегчать, ингибировать или уменьшать тяжесть и/или уменьшать частоту и, необязательно, отсрочивать начало одного или нескольких проявлений эффектов или симптомов, признаков и/или или причин расстройства, например миеломы. В одном варианте осуществления лечение проводится субъекту, у которого не проявляются определенные признаки расстройства, например миеломы, и/или субъекту, у которого проявляются только ранние признаки расстройства, например, нефропатия. В одном варианте осуществления лечение проводится субъекту, у которого проявляются один или несколько установленных признаков расстройства, например миеломы. В одном варианте осуществления лечение проводится субъекту, у которого диагностировано заболевание, например миелома.

В контексте настоящей заявки термин «профилактика» расстройства, например миеломы, означает, что субъект (например, человек) с меньшей вероятностью будет иметь расстройство, например миелому, если субъект получает молекулу антитела.

Различные аспекты композиций и способов по настоящему изобретению более подробно описаны ниже. Дополнительные определения представлены в различных разделах описания.

Агенты на основе IL-2

Настоящее изобретение обеспечивает агенты на основе IL-2, включая, но не ограничиваясь этим, варианты IL-2, слитые белки IL-2, комплексы IL-2 и конъюгаты IL-2. Например, агенты на основе IL-2, описанные в настоящей заявке, могут иметь одно или более структурных и/или функциональных свойств, описанных в настоящей заявке. В одном варианте осуществления агент на основе IL-2 включает вариант IL-2, включающий одно или более аминокислотных изменений (например, замен), описанных в настоящей заявке. В одном варианте осуществления агент на основе IL-2 включает вариант IL-2, включающий одно или более аминокислотных изменений (например, замен), описанных в Таблице 9. В одном варианте осуществления агент на основе IL-2 включает вариант IL-2, включающий аминокислотную последовательность, описанную в Таблице 9, или ее часть. В одном варианте осуществления агент на основе IL-2 или его часть кодируется нуклеиновой кислотой, включающей нуклеотидную последовательность, описанную в настоящей заявке, например в Таблице 10. Одно или более аминокислотных изменений (например, замен), отдельно или в комбинации, могут придавать одно или более желаемых биологических свойств, описанных в настоящей заявке. В одном варианте осуществления агент на основе IL-2 может модулировать (например, повышать) пролиферацию, выживание, активацию и/или функцию Treg. В одном варианте осуществления модуляция является селективной или специфической в отношении Treg. Например, агент на основе IL-2 способен модулировать активность в Treg, обладает ограниченной или не обладает способностью промотировать активность в нерегуляторных Т-клетках. В одном варианте осуществления агент на основе IL-2 включает полипептид (иногда указан в настоящей заявке как “IL-2 полипептидный агент”).

Варианты IL-2

В одном варианте осуществления агент на основе IL-2 включает вариант IL-2, например, вариант IL-2, описанный в настоящей заявке.

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

Не желая ограничиваться какой-либо теорией, считается, что в одном варианте осуществления варианты IL-2, описанные в настоящей заявке, которые имеют пониженную аффинность связывания с человеческим CD25 и/или человеческим CD122/CD132 по сравнению с человеческим IL-2 дикого типа или референсным вариантом IL-2, могут иметь улучшенную активность и/или селективность в отношении связывания и активации регуляторных Т-клеток (Treg), по сравнению с IL-2 дикого типа или другими вариантами IL-2. Варианты IL-2, описанные в настоящей заявке, могут быть идентифицированы, например, путем скрининга библиотеки мутантных полипептидов IL-2 для идентификации вариантов IL-2, обладающих аффинностью связывания в отношении человеческого CD25 и/или человеческого CD122/CD132 в желаемом диапазоне.

В одном варианте осуществления вариант IL-2 обладает одним или более (например, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12 или более) свойствами, описанными в настоящей заявке, например, отличающимися и/или улучшенными свойствами по сравнению с IL-2 дикого типа или референсным вариантом IL-2. В одном варианте осуществления вариант IL-2 включает одно или более (например, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 или более) аминокислотных изменений (например, замен), которые обеспечивают отличающиеся и/или улучшенные свойства по сравнению с IL-2 дикого типа или референсным вариантом IL-2. В одном варианте осуществления вариант IL-2 имеет одно или более (например, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12 или все) из следующих отличающихся и/или улучшенных свойств (например, как определено с использованием анализа, описанного в настоящей заявке) по сравнению с IL-2 дикого типа или референсным вариантом IL-2:

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

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

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

iv) измененный (например, увеличенный или повышенный) период полужизни in vitro и/или in vivo;

v) измененный (например, уменьшенный или пониженный) метаболизм и/или клиренс in vivo;

vi) измененная (например, уменьшенная или пониженная) подверженность протеолизу in vitro и/или in vivo;

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

viii) измененная (например, уменьшенная или пониженная) связывающая способность и/или аффинность связывания в отношении человеческого CD25 in vitro и/или in vivo;

ix) измененная (например, уменьшенная или пониженная) связывающая способность и/или аффинность связывания в отношении человеческого CD132 in vitro

и/или in vivo;

x) измененная (например, уменьшенная или пониженная) связывающая способность и/или аффинность связывания в отношении димерного IL-2 рецептора, включающего человеческий CD122 и человеческий CD132, *in vitro* и/или in vivo;

xi) измененное (например, усиленное, повышенное, уменьшенное, пониженное и/или селективное) связывание с Tregs in vitro и/или in vivo;

xii) измененная (например, усиленная, повышенная, уменьшенная, пониженная и/или селективная) активация сигнального пути IL-2 в Tregs in vitro и/или in vivo;

xiii) измененная (например, усиленная, повышенная, уменьшенная, пониженная и/или селективная) способность к индукции или промотированию экспансии, активности, выживания и/или пролиферации Treg in vitro и/или in vivo.

В одном варианте осуществления вариант IL-2 имеет измененную (например, усиленную или повышенную) экспрессию in vitro и/или in vivo по сравнению с IL-2 дикого типа или референсным вариантом IL-2. В одном варианте осуществления вариант IL-2 имеет усиленную или повышенную экспрессию (например, в бактериальной клетке или клетке млекопитающего) по сравнению с IL-2 дикого типа. В одном варианте осуществления вариант IL-2 имеет усиленную или повышенную экспрессию (например, в бактериальной клетке или клетке млекопитающего) по сравнению с референсным вариантом IL-2. В одном варианте осуществления экспрессия варианта IL-2 повышена примерно на 1%, 5%, 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 95% или примерно на 100% или более. В одном варианте осуществления экспрессия варианта IL-2 повышена примерно 0,5-кратно, 1-кратно, 2-кратно, 3-кратно, 4-кратно, 5-кратно, 6-кратно, 7-кратно, 8-кратно, 9-кратно или примерно 10-кратно или более. В одном варианте осуществления вариант IL-2 экспрессируется на более высоком или повышенном уровне in vitro и/или in vivo, например, повышенном на примерно 1%, примерно 2%, примерно 3%, примерно 4%, примерно 5%, примерно 10%, примерно 15%, примерно 20%, примерно 25%, примерно 30%, примерно 35%, примерно 40%, примерно 45%, примерно 50%, примерно 55%, примерно 60%, примерно 65%, примерно 70%, примерно 75%, примерно 80%, примерно 85%, примерно 90%, примерно 95%, примерно 100% или более, *например,* по сравнению с агентом на основе IL-2, включающим IL-2 дикого типа, или с агентом на основе IL-2, включающим референсный вариант IL-2, например, как определено с использованием анализа концентрации белка. В одном варианте осуществления вариант IL-2 экспрессируется на более высоком или повышенном уровне, например, повышенном примерно 0,5-кратно, примерно 1-кратно, примерно 1,5-кратно, примерно 2-кратно, примерно 2,5-кратно, примерно 3-кратно, примерно 3,5-кратно, примерно 4-кратно, примерно 4,5-кратно, примерно 5-кратно, примерно 5,5-кратно, примерно 6-кратно, примерно 6,5-кратно, примерно 7-кратно, примерно 7,5-кратно, примерно 8-кратно, примерно 8,5-кратно, примерно 9-кратно, примерно 9,5-кратно, примерно 10-кратно или более, например, по сравнению с агентом на основе IL-2, включающим IL-2 дикого типа, или с агентом на основе IL-2, включающим референсный вариант IL-2, например, как

определено с использованием анализа концентрации белка.

В одном варианте осуществления вариант IL-2 имеет измененную (например, уменьшенную или пониженную) агрегацию in vitro и/или in vivo по сравнению с IL-2 дикого типа или референсным вариантом IL-2. В одном варианте осуществления вариант IL-2 имеет уменьшенную или пониженную агрегацию по сравнению с IL-2 дикого типа. В одном варианте осуществления вариант IL-2 имеет уменьшенную или пониженную агрегацию по сравнению с референсным вариантом IL-2. В одном варианте осуществления агрегация варианта IL-2 уменьшена примерно на 1%, 5%, 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 95% или примерно на 100% или более. В одном варианте осуществления агрегация варианта IL-2 уменьшена примерно 0,5-кратно, 1-кратно, 2-кратно, 3-кратно, 4-кратно, 5-кратно, 6-кратно, 7-кратно, 8-кратно, 9-кратно или примерно 10-кратно или более. В одном варианте осуществления агент на основе IL-2, включающий вариант IL-2, описанный в настоящей заявке, агрегирует на более низком или пониженном уровне in vitro и/или in vivo, например, пониженном на примерно 1%, примерно 2%, примерно 3%, примерно 4%, примерно 5%, примерно 10%, примерно 15%, примерно 20%, примерно 25%, примерно 30%, примерно 35%, примерно 40%, примерно 45%, примерно 50%, примерно 55%, примерно 60%, примерно 65%, примерно 70%, примерно 75%, примерно 80%, примерно 85%, примерно 90%, примерно 95%, примерно 100% или более, например, по сравнению с агентом на основе IL-2, включающим IL-2 дикого типа, или с агентом на основе IL-2, включающим референсный вариант IL-2, например, как определено с использованием анализа температуры плавления (например, с использованием флуориметрии), динамического светорассеяния и/или эксклюзионной хроматографии. В одном варианте осуществления агент на основе IL-2, включающий вариант IL-2, описанный в настоящей заявке, агрегирует на более низком или пониженном уровне, например, пониженном примерно 0,5-кратно, примерно 1-кратно, примерно 1,5-кратно, примерно 2-кратно, примерно 2,5-кратно, примерно 3-кратно, примерно 3,5-кратно, примерно 4-кратно, примерно 4,5-кратно, примерно 5-кратно, примерно 5,5-кратно, примерно 6-кратно, примерно 6,5-кратно, примерно 7-кратно, примерно 7,5-кратно, примерно 8-кратно, примерно 8,5-кратно, примерно 9-кратно, примерно 9,5-кратно, примерно 10-кратно или более, например, по сравнению с агентом на основе IL-2, включающим IL-2 дикого типа, или с агентом на основе IL-2, включающим референсный вариант IL-2, например, как определено с использованием анализа температуры плавления (например, с использованием флуориметрии), динамического светорассеяния и/или эксклюзионной хроматографии.

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

осуществления стабильность варианта IL-2 повышена примерно на 1%, 5%, 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 95% или примерно на 100% или более. В одном варианте осуществления стабильность варианта IL-2 повышена примерно 0,5-кратно, 1-кратно, 2-кратно, 3-кратно, 4-кратно, 5-кратно, 6-кратно, 7-кратно, 8-кратно, 9-кратно или примерно 10-кратно или более. В одном варианте осуществления агент на основе IL-2, включающий IL-вариант, описанный в настоящей заявке, имеет улучшенную или повышенную стабильность in vitro и/или in vivo, например, повышенную на примерно 1%, примерно 2%, примерно 3%, примерно 4%, примерно 5%, примерно 10%, примерно 15%, примерно 20%, примерно 25%, примерно 30%, примерно 35%, примерно 40%, примерно 45%, примерно 50%, примерно 55%, примерно 60%, примерно 65%, примерно 70%, примерно 75%, примерно 80%, примерно 85%, примерно 90%, примерно 95%, примерно 100% или более, или, например, повышенную примерно 0,5-кратно, примерно 1-кратно, примерно 1,5-кратно, примерно 2-кратно, примерно 2,5-кратно, примерно 3-кратно, примерно 3,5-кратно, примерно 4-кратно, примерно 4,5-кратно, примерно 5-кратно, примерно 5,5-кратно, примерно 6-кратно, примерно 6,5-кратно, примерно 7-кратно, примерно 7,5-кратно, примерно 8-кратно, примерно 8,5-кратно, примерно 9-кратно, примерно 9,5-кратно, примерно 10-кратно или более, например, по сравнению с агентом на основе IL-2, включающим IL-2 дикого типа, или с агентом на основе IL-2, включающим референсный вариант IL-2, например, как определено методом дисплея поверхности дрожжей, кругового дихроизма или соответствующими спектроскопическими методами, и/или с использованием анализа температуры плавления (например, с использованием флуориметрии).

В одном варианте осуществления вариант IL-2 имеет измененный (например, увеличенный или повышенный) период полужизни in vitro и/или in vivo по сравнению с IL-2 дикого типа или референсным вариантом IL-2. В одном варианте осуществления вариант IL-2 имеет увеличенный или повышенный период полужизни по сравнению с IL-2 дикого типа. В одном варианте осуществления вариант IL-2 имеет увеличенный или повышенный период полужизни по сравнению с референсным вариантом IL-2. В одном варианте осуществления период полужизни варианта IL-2 повышен примерно на 1%, 5%, 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 95% или примерно на 100% или более. В одном варианте осуществления период полужизни варианта IL-2 повышен примерно 0,5-кратно, 1-кратно, 2-кратно, 3-кратно, 4-кратно, 5-кратно, 6-кратно, 7-кратно, 8-кратно, 9-кратно или примерно 10-кратно или более. В одном варианте осуществления агент на основе IL-2, включающий вариант IL-2, описанный в настоящей заявке, имеет увеличенный или повышенный период полужизни in vitro и/или in vivo, например, повышенный на примерно 1%, примерно 2%, примерно 3%, примерно 4%, примерно 5%, примерно 10%, примерно 15%, примерно 20%, примерно 25%, примерно 30%, примерно 35%, примерно 40%, примерно 45%, примерно 50%, примерно 55%, примерно 60%, примерно 65%, примерно 70%, примерно 75%, примерно 80%, примерно 85%, примерно 90%, примерно 95%, примерно 100% или более, или, например, более чем примерно 0,5-кратно, примерно

1-кратно, примерно 1,5-кратно, примерно 2-кратно, примерно 2,5-кратно, примерно 3-кратно, примерно 3,5-кратно, примерно 4-кратно, примерно 4,5-кратно, примерно 5-кратно, примерно 5,5-кратно, примерно 6-кратно, примерно 6,5-кратно, примерно 7-кратно, примерно 7,5-кратно, примерно 8-кратно, примерно 8,5-кратно, примерно 9-кратно, примерно 9,5-кратно, примерно 10-кратно или более, например, по сравнению с агентом на основе IL-2, включающим IL-2 дикого типа, или с агентом на основе IL-2, включающим референсный вариант IL-2, например, как определено методом ELISA, проточной цитометрии и/или масс-спектрометрии.

В одном варианте осуществления вариант IL-2 имеет измененный (например, уменьшенный или пониженный) метаболизм in vitro и/или in vivo по сравнению с IL-2 дикого типа или референсным вариантом IL-2. В одном варианте осуществления вариант IL-2 имеет уменьшенный или пониженный метаболизм по сравнению с IL-2 дикого типа. В одном варианте осуществления вариант IL-2 имеет уменьшенный или пониженный метаболизм по сравнению с референсным вариантом IL-2. В одном варианте осуществления метаболизм варианта IL-2 уменьшен примерно на 1%, 5%, 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 95% или примерно на 100% или более. В одном варианте осуществления метаболизм варианта IL-2 уменьшен примерно 0,5-кратно, 1-кратно, 2-кратно, 3-кратно, 4-кратно, 5-кратно, 6-кратно, 7-кратно, 8-кратно, 9-кратно, примерно 10-кратно или более. В одном варианте осуществления агент на основе IL-2, включающий вариант IL-2, описанный в настоящей заявке, имеет более низкую, уменьшенную или пониженную скорость или уровень метаболизма и/или клиренса in vivo, например, уменьшенные на примерно 1%, примерно 2%, примерно 3%, примерно 4%, примерно 5%, примерно 10%, примерно 15%, примерно 20%, примерно 25%, примерно 30%, примерно 35%, примерно 40%, примерно 45%, примерно 50%, примерно 55%, примерно 60%, примерно 65%, примерно 70%, примерно 75%, примерно 80%, примерно 85%, примерно 90%, примерно 95%, примерно 100% или более, или, например, уменьшенные примерно 0,5-кратно, примерно 1-кратно, примерно 1,5-кратно, примерно 2-кратно, примерно 2,5-кратно, примерно 3-кратно, примерно 3,5-кратно, примерно 4-кратно, примерно 4,5-кратно, примерно 5-кратно, примерно 5,5-кратно, примерно 6-кратно, примерно 6,5-кратно, примерно 7-кратно, примерно 7,5-кратно, примерно 8-кратно, примерно 8,5-кратно, примерно 9-кратно, примерно 9,5-кратно, примерно 10-кратно или более, например, по сравнению с агентом на основе IL-2, включающим IL-2 дикого типа, или с агентом на основе IL-2, включающим референсный вариант IL-2, например, как определено методом ELISA, проточной цитометрии и/или масс-спектрометрии.

В одном варианте осуществления IL-2 имеет измененную (например, уменьшенную или пониженную) подверженность протеолизу in vitro и/или in vivo, по сравнению с IL-2 дикого типа или референсным вариантом IL-2. В одном варианте осуществления вариант IL-2 имеет уменьшенную или пониженную подверженность протеолизу по сравнению с IL-2 (например, человеческим IL-2 дикого типа). В одном варианте осуществления вариант IL-2 имеет уменьшенную или пониженную подверженность протеолизу по сравнению с

референсным вариантом IL-2. В одном варианте осуществления подверженность протеолизу варианта IL-2 уменьшена примерно на 1%, 5%, 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 95% или примерно на 100% или более. В одном варианте осуществления подверженность протеолизу варианта IL-2 уменьшена примерно 0,5-кратно, 1-кратно, 2-кратно, 3-кратно, 4-кратно, 5-кратно, 6-кратно, 7-кратно, 8-кратно, 9-кратно или примерно 10-кратно или более.

В одном варианте осуществления вариант IL-2 имеет измененную (например, усиленную или повышенную) резистентность к протеолизу in vitro и/или in vivo по сравнению с IL-2 дикого типа или референсным вариантом IL-2. В одном варианте осуществления вариант IL-2 имеет усиленную или повышенную резистентность к протеолизу по сравнению с IL-2 дикого типа. В одном варианте осуществления вариант IL-2 имеет усиленную или повышенную резистентность к протеолизу по сравнению с референсным вариантом IL-2. В одном варианте осуществления резистентность к протеолизу варианта IL-2 повышена примерно на 1%, 5%, 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 95% или примерно на 100% или более. В одном варианте осуществления резистентность к протеолизу варианта IL-2 повышена примерно 0,5-кратно, 1-кратно, 2-кратно, 3-кратно, 4-кратно, 5-кратно, 6-кратно, 7-кратно, 8-кратно, 9-кратно или примерно 10-кратно или более.

В одном варианте осуществления вариант IL-2 имеет измененную (например, уменьшенную или пониженную) связывающую способность и/или аффинность связывания в отношении человеческого CD25 in vitro и/или in vivo по сравнению с IL-2 дикого типа или референсным вариантом IL-2. В одном варианте осуществления вариант IL-2 имеет уменьшенную или пониженную связывающую способность и/или аффинность связывания в отношении CD25 человека по сравнению с человеческим IL-2 дикого типа). В одном варианте осуществления вариант IL-2 имеет уменьшенную или пониженную связывающую способность и/или аффинность связывания в отношении человеческого CD25 по сравнению с референсным вариантом IL-2. В одном варианте осуществления связывающая способность и/или аффинность связывания варианта IL-2 в отношении человеческого CD25 уменьшена примерно на 1%, 5%, 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 95% или примерно на 100% или более. В одном варианте осуществления связывающая способность и/или аффинность связывания варианта IL-2 в отношении человеческого CD25 уменьшена примерно 0,5-кратно, 1-кратно, 2-кратно, 3-кратно, 4-кратно, 5-кратно, 6-кратно, 7-кратно, 8-кратно, 9-кратно или примерно 10-кратно или более. В одном варианте осуществления агент на основе IL-2, включающий вариант IL-2, описанный в настоящей заявке, имеет уменьшенную или пониженную аффинность связывания с CD25 (например, CD25 человека), например, уменьшенную на примерно 1%, примерно 2%, примерно 3%, примерно 4%, примерно 5%, примерно 10%, примерно 15%, примерно 20%, примерно 25%, примерно 30%, примерно 35%, примерно 40%, примерно 45%, примерно 50%, примерно 55%, примерно 60%, примерно 65%, примерно 70%, примерно 75%, примерно 80%, примерно 85%, примерно 90%, примерно 95%, примерно 100% или более, или, например,

уменьшенную примерно 0,5-кратно, примерно 1-кратно, примерно 1,5-кратно, примерно 2-кратно, примерно 2,5-кратно, примерно 3-кратно, примерно 3,5-кратно, примерно 4-кратно, примерно 4,5-кратно, примерно 5-кратно, примерно 5,5-кратно, примерно 6-кратно, примерно 6,5-кратно, примерно 7-кратно, примерно 7,5-кратно, примерно 8-кратно, примерно 8,5-кратно, примерно 9-кратно, примерно 9,5-кратно, примерно 10-кратно или более, например, по сравнению с агентом на основе IL-2, включающим IL-2 дикого типа, или с агентом на основе IL-2, включающим референсный вариант IL-2, например, как определено методом дисплея поверхности дрожжей, поверхностного плазмонного резонанса (например, Biacore) и/или биослойной интерферометрии (например, анализ связывания на системе Octet).

В одном варианте осуществления вариант IL-2 связывается с CD25 (например, человеческим CD25) с низкой аффинностью, например, с константой диссоциации (K_D) около 5-500 пМ, например, около 5, около 10, около 15, около 20, около 25, около 30, около 35, около 40, около 45, около 50, около 55, около 60, около 65, около 70, около 75, около 80, около 85, около 90, около 95, около 100, около 105, около 110, около 115, около 120, около 125, около 130, около 135, около 140, около 145, около 150, около 200, около 250, около 300, около 350, около 400, около 450 или около 500 пМ, или, например, от около 10 до около 400 пМ, от около 20 до около 300 пМ, от около 50 до около 200 пМ, от около 100 до около 150 пМ, от около 5 до около 10 пМ, например, около 10 до около 20 пМ, от около 20 до около 30 пМ или около 30 до около 40 пМ, например, около 40 до около 50 пМ, от около 50 до около 60 пМ, от около 60 до около 70 пМ, от около 70 до около 80 пМ, от около 80 до около 90 пМ, от около 90 до около 100 пМ, от около 100 до около 110 пМ, от около 110 до около 120 пМ, от около 120 до около 130 пМ, от около 130 до около 140 пМ около 140 до около 150 пМ, от около 150 до около 200 пМ, от около 200 до около 250 пМ, от около 250 до около 300 пМ, от около 300 до около 350 пМ, от около 350 до около 400 пМ, от около 400 до около 500 пМ или, например, более чем около 5, около 10, около 15, около 20, около 25, около 30, около 35, около 40, около 45, около 50, около 55, около 60, около 65, около 70, около 75, около 80, около 85, около 90, около 95, около 100, около 105, около 110, около 115, около 120, около 125, около 130, около 135, около 140, около 145, около 150, около 200, около 250, около 300, около 350, около 400, около 450 или около 500 пМ, например, как определено методом дисплея поверхности дрожжей, поверхностного плазмонного резонанса (например, Biacore) и/или биослойной интерферометрии (например, анализ связывания на системе Octet).

В одном варианте осуществления вариант IL-2 связывается с CD25 (например, человеческим CD25) с низкой аффинностью, например, с константой диссоциации (K_D) около 0,1-10 нМ, например, около 0,1, около 0,2, около 0,3, около 0,4, около 0,5, около 0,6, около 0,7, около 0,8, около 0,9, около 1, около 1,5, около 2, около 2,5, около 3, около 3,5, около 4, около 4,5, около 5, около 6, около 7, около 8, около 9 или около 10 нМ, или например, от около 0,2 до около 5 нМ, от около 0,5 до около 2 нМ, от около 1 to 1,5 нМ, от около 0,1 до около 0,2 нМ, например, около 0,2 до около 0,3 нМ, от около 0,3 до около 0,4

нМ или от около 0,4 до около 0,5 нМ, например, от около 0,5 до около 0,6 нМ, от около 0,6 до около 0,7 нМ, от около 0,7 до около 0,8 нМ, от около 0,8 до около 0,9 нМ, от около 0,9 до около 1 нМ, от около 1 до около 1,5 нМ, от около 1,5 до около 2 нМ, от около 2,5 до около 3 нМ, от около 3,5 до около 4 нМ, от около 4 до около 4,5 нМ, от около 4,5 до около 5 нМ, от около 5 до около 6 нМ, от около 6 до около 7 нМ, от около 7 до около 8 нМ, от около 8 до около 9 нМ или от около 9 до около 10 нМ, или, например, более чем около 0,1, около 0,2. около 0,3, около 0,4, около 0,5, около 0,6, около 0,7, около 0,8, около 0,9, около 1, около 2, около 3, около 4, около 5, около 6, около 7, около 8, около 9 или около 10 нМ, например, как определено методом поверхностного плазмонного резонанса (например, Biacore) и/или биослойной интерферометрии (например, анализ связывания на системе Octet).

В одном варианте осуществления вариант IL-2 имеет измененную (например, уменьшенную или пониженную) связывающую способность и/или аффинность связывания в отношении человеческого CD132 in vitro и/или in vivo по сравнению с IL-2 дикого типа или референсным вариантом IL-2. В одном варианте осуществления вариант IL-2 имеет уменьшенную или пониженную связывающую способность и/или аффинность связывания в отношении человеческого CD132 по сравнению с IL-2 дикого типа. В одном варианте осуществления вариант IL-2 имеет уменьшенную или пониженную связывающую способность и/или аффинность связывания в отношении человеческого CD132 по сравнению с референсным вариантом IL-2. В одном варианте осуществления связывающая способность и/или аффинность связывания варианта IL-2 в отношении человеческого CD132 уменьшена примерно на 1%, 5%, 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 95% или примерно на 100% или более. В одном варианте осуществления связывающая способность и/или аффинность связывания варианта IL-2 в отношении человеческого CD132 уменьшена примерно 0,5-кратно, 1-кратно, 2-кратно, 3-кратно, 4-кратно, 5-кратно, 6-кратно, 7-кратно, 8-кратно, 9-кратно или примерно 10-кратно или более.

В одном варианте осуществления вариант IL-2 имеет измененную (например, уменьшенную или пониженную) связывающую способность и/или аффинность связывания в отношении димерного рецептора IL-2 человека, включающего человеческий CD122 и человеческий CD132, in vitro и/или in vivo по сравнению с IL-2 дикого типа или референсным вариантом IL-2. В одном варианте осуществления вариант IL-2 имеет уменьшенную или пониженную связывающую способность и/или аффинность связывания в отношении димерного рецептора IL-2 человека, включающего человеческий CD122 и человеческий CD132, по сравнению с IL-2 дикого типа. В одном варианте осуществления вариант IL-2 имеет уменьшенную или пониженную связывающую способность и/или аффинность связывания в отношении димерного рецептора IL-2 человека, включающего человеческий CD122 и человеческий CD132, по сравнению с референсным вариантом IL-2. В одном варианте осуществления связывающая способность и/или аффинность связывания варианта IL-2 в отношении димерного рецептора IL-2 человека, включающего человеческий CD122 и человеческий CD132, уменьшена примерно на 1%, 5%, 10%, 20%,

30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 95% или примерно на 100% или более. В одном варианте осуществления связывающая способность и/или аффинность связывания варианта IL-2 в отношении димерного рецептора IL-2 человека, включающего человеческий CD122 и человеческий CD132, уменьшена примерно 0,5-кратно, 1-кратно, 2-кратно, 3-кратно, 4-кратно, 5-кратно, 6-кратно, 7-кратно, 8-кратно, 9-кратно или примерно 10-кратно или более.

В одном варианте осуществления вариант IL-2 имеет уменьшенную или пониженную аффинность связывания в отношении гетеродимера CD122/CD132 (например, гетеродимера CD122/CD132 человека), например, уменьшенную на примерно 1%, примерно 2%, примерно 3%, примерно 4%, примерно 5%, примерно 10%, примерно 15%, примерно 20%, примерно 25%, примерно 30%, примерно 35%, примерно 40%, примерно 45%, примерно 50%, примерно 55%, примерно 60%, примерно 65%, примерно 70%, примерно 75%, примерно 80%, примерно 85%, примерно 90%, примерно 95%, примерно 100% или более, или, например, уменьшенную примерно 0,5-кратно, примерно 1-кратно, примерно 1,5-кратно, примерно 2-кратно, примерно 2,5-кратно, примерно 3-кратно, примерно 3,5-кратно, примерно 4-кратно, примерно 4,5-кратно, примерно 5-кратно, примерно 5,5-кратно, примерно 6-кратно, примерно 6,5-кратно, примерно 7-кратно, примерно 7,5-кратно, примерно 8-кратно, примерно 8,5-кратно, примерно 9-кратно, примерно 9,5-кратно, примерно 10-кратно или более, например, по сравнению с агентом на основе IL-2, включающим IL-2 дикого типа, или с агентом на основе IL-2, включающим референсный вариант IL-2, например, как определено методом дисплея поверхности дрожжей, поверхностного плазмонного резонанса (например, Biacore) и/или биослойной интерферометрии (например, анализ связывания на системе Octet).

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

0,3, около 0,4, около 0,5, около 0,6, около 0,7, около 0,8, около 0,9, около 1, около 1,1, около 1,2, около 1,3, около 1,4. около 1,5, около 2, около 3, около 4, около 5, около 6, около 7, около 8, около 9, около 10, около 11, около 12, около 13, около 14, около 15, около 16, около 17, около 18 или около 20 нМ, например, как определено методом дисплея поверхности дрожжей.

В одном варианте осуществления вариант IL-2 связывается с гетеродимером CD122/CD132 (например, гетеродимером CD122/CD132 человека) с низкой аффинностью, например, с константой диссоциации (KD) около 0,2-300 нМ, например, около 0,2 нМ, около 0,5 нМ, около 1 нМ, около 2 нМ, около 5 нМ, около 10 нМ, около 15 нМ, около 20 нМ, около 25 нМ, около 30 нМ, около 40 нМ, около 50 нМ, около 60 нМ, около 70 нМ, около 80 нМ, около 90 нМ, около 100 нМ, около 110 нМ, около 120 нМ, около 130 нМ, около 140 нМ, около 150 нМ, около 160 нМ, около 170 нМ, около 180 нМ, около 190 нМ, около 200 нМ, около 210 нМ, около 220 нМ, около 230 нМ, около 240 нМ, около 250 нМ, около 260 нМ, около 270 нМ, около 280 нМ, около 290 нМ или около 300 нМ, или, например, от около 0,5 до около 15 нМ, от около 1 до около 10 нМ, от около 2 до около 5 нМ, от около 0,2 нМ до около 0,5 нМ, от около 0,5 нМ до около 1 нМ, от около 1 до около 2 нМ, от около 2 нМ до около 5 нМ, от около 5 нМ до около 10 нМ, от около 10 нМ до около 15 нМ, от около 15 нМ до около 20 нМ, от около 20 нМ до около 25 нМ, от около 25 до около 30 нМ, от около 30 нМ до около 40 нМ, от около 40 нМ до около 50 нМ, от около 50 до около 60 нМ, от около 60 до около 70 нМ, от около 70 нМ до около 80 нМ, от около 80 нМ до около 90 нМ, от около 90 нМ до около 100 нМ, от около 100 нМ до около 110 нМ, от около 110 нМ до около 120 нМ, от около 120 нМ до около 130 нМ, от около 130 нМ до около 140 нМ, от около 140 нМ до около 150 нМ, от около 150 нМ до около 160 нМ, от около 160 нМ до около 170 нМ, от около 170 нМ до около 180 нМ, от около 180 нМ до около 190 нМ, от около 190 нМ до около 200 нМ, от около 200 нМ до около 210 нМ, от около 210 нМ до около 220 нМ, от около 220 нМ до около 230 нМ, от около 230 нМ до около 240 нМ, от около 240 нМ до около 250 нМ, от около 250 нМ до около 260 нМ, от около 260 нМ до около 270 нМ, от около 270 нМ до около 280 нМ, от около 280 нМ до около 290 нМ или от около 290 нМ до около 300 нМ, или, например, более чем около 0,2, около 0,5, около 1, около 2, около 5, около 10, около 15, около 20 нМ, около 25 нМ, около 30 нМ, около 40 нМ, около 50 нМ, около 60 нМ, около 70 нМ, около 80 нМ, около 90 нМ, около 100 нМ, около 110 нМ, около 120 нМ, около 130 нМ, около 140 нМ, около 150 нМ, около 160 нМ, около 170 нМ, около 180 нМ, около 190 нМ, около 200 нМ, около 210 нМ, около 220 нМ, около 230 нМ, около 240 нМ, около 250 нМ, около 260 нМ, около 270 нМ, около 280 нМ, около 290 нМ или более чем около 300 нМ, например, как определено методом поверхностного плазмонного резонанса (например, Biacore) и/или биослойной интерферометрии (например, анализ связывания на системе Octet).

В одном варианте осуществления вариант IL-2 имеет измененное (например, усиленное, повышенное и/или селективное) связывание с Tregs in vitro и/или in vivo по сравнению с IL-2 дикого типа или референсным вариантом IL-2. В одном варианте

осуществления вариант IL-2 имеет усиленное или повышенное связывание с Tregs по сравнению с IL-2 дикого типа. В одном варианте осуществления вариант IL-2 имеет селективное связывание с Tregs по сравнению с IL-2 (например, человеческим IL-2 дикого типа). В одном варианте осуществления вариант IL-2 имеет усиленное или повышенное связывание с Tregs по сравнению с референсным вариантом IL-2. В одном варианте осуществления вариант IL-2 имеет селективное связывание с Tregs по сравнению с референсным вариантом IL-2. В одном варианте осуществления связывание с Tregs повышено примерно на 1%, 5%, 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 95% или примерно на 100% или более. В одном варианте осуществления связывание с Tregs повышено примерно 0,5-кратно, 1-кратно, 2-кратно, 3-кратно, 4-кратно, 5-кратно, 6-кратно, 7-кратно, 8-кратно, 9-кратно или примерно 10-кратно или более.

В одном варианте осуществления вариант IL-2 имеет измененную (например, усиленную, повышенную и/или селективную) активацию сигнального пути IL-2 в Tregs in vitro и/или in vivo по сравнению с IL-2 дикого типа или референсным вариантом IL-2. В одном варианте осуществления вариант IL-2 имеет усиленную или повышенную активацию сигнального пути IL-2 в Tregs по сравнению с IL-2 дикого типа. В одном варианте осуществления вариант IL-2 имеет селективную активацию сигнального пути IL-2 в Tregs по сравнению с IL-2 дикого типа. В одном варианте осуществления вариант IL-2 имеет усиленную или повышенную активацию сигнального пути IL-2 в Tregs по сравнению с референсным вариантом IL-2. В одном варианте осуществления вариант IL-2 имеет селективную активацию сигнального пути IL-2 в Tregs по сравнению с референсным вариантом IL-2. В одном варианте осуществления активация сигнального пути IL-2 в Tregs повышена примерно на 1%, 5%, 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 95% или примерно на 100% или более. В одном варианте осуществления активация сигнального пути IL-2 в Tregs повышена примерно 0,5-кратно, 1-кратно, 2-кратно, 3-кратно, 4-кратно, 5-кратно, 6-кратно, 7-кратно, 8-кратно, 9-кратно или примерно 10-кратно или более.

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

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

около 2-3, около 3-4, около 4-5, более чем 1 и около 1-10, более чем 1 и около 1-20, более чем 1 и около 1-30, более чем 1 и около 1-40, более чем 1 и около 1-50, около 2-10, около 2-20, около 2-30, около 2-40, 2-50, около 5-10, около 5-20, около 5-30, около 5-40, около 5-50, около 10-20, около 10-30, около 10-40 около 10-50, около 20-40, около 20-50, около 50-100, около 100-200, около 200-500, около 500-1000, около 1000-2000 или около 1000-3000, по сравнению с агентом на основе IL-2, включающим IL-2 дикого типа, или с агентом на основе IL-2, включающим референсный вариант IL-2, например, согласно данным проточной цитометрии.

В одном варианте осуществления вариант IL-2 имеет измененную (например, усиленную, повышенную и/или селективную) способность к индукции или промотированию экспансии, активности, выживания и/или пролиферации Treg in vitro и/или in vivo по сравнению с IL-2 дикого типа или референсным вариантом IL-2. В одном варианте осуществления вариант IL-2 имеет усиленную или повышенную способность к индукции или промотированию экспансии, активности, выживания и/или пролиферации Treg по сравнению с IL-2 дикого типа. В одном варианте осуществления вариант IL-2 имеет селективную способность к индукции или промотированию экспансии, активности, выживания и/или пролиферации Treg по сравнению с IL-2 дикого типа. В одном варианте осуществления вариант IL-2 имеет усиленную или повышенную способность к индукции или промотированию экспансии, активности, выживания и/или пролиферации Treg по сравнению с референсным вариантом IL-2. В одном варианте осуществления вариант IL-2 имеет селективную способность к индукции или промотированию экспансии, активности, выживания и/или пролиферации Treg по сравнению с референсным вариантом IL-2. В одном варианте осуществления способность к индукции или промотированию экспансии, активности, выживания и/или пролиферации Treg повышена примерно на 1%, 5%, 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 95% или примерно на 100% или более. В одном варианте осуществления способность к индукции или промотированию экспансии, активности, выживания и/или пролиферации Treg повышена примерно 0,5-кратно, 1-кратно, 2-кратно, 3-кратно, 4-кратно, 5-кратно, 6-кратно, 7-кратно, 8-кратно, 9-кратно или примерно 10-кратно или более.

В одном варианте осуществления вариант IL-2 имеет усиленную или повышенную активность и/или способность к индукции или промотированию активности регуляторных Т-клеток, например, со значением EC50 для Tregs, которое ниже примерно на 1%, примерно 2%, примерно 3%, примерно 4%, примерно 5%, примерно 10%, примерно 15%, примерно 20%, примерно 25%, примерно 30%, примерно 35%, примерно 40%, примерно 45%, примерно 50%, примерно 55%, примерно 60%, примерно 65%, примерно 70%, примерно 75%, примерно 80%, примерно 85%, примерно 90%, примерно 95%, примерно на 100% или более, или, например, уменьшено примерно 0,5-кратно, примерно 1-кратно, примерно 1,5-кратно, примерно 2-кратно, примерно 2,5-кратно, примерно 3-кратно, примерно 3,5-кратно, примерно 4-кратно, примерно 4,5-кратно, примерно 5-кратно, примерно 5,5-кратно, примерно 6-кратно, примерно 6,5-кратно, примерно 7-кратно, примерно 7,5-кратно,

примерно 8-кратно, примерно 8,5-кратно, примерно 9-кратно, примерно 9,5-кратно, примерно 10-кратно или более, например, по сравнению с агентом на основе IL-2, включающим IL-2 дикого типа, или с агентом на основе IL-2, включающим референсный вариант IL-2, например, согласно данным проточной цитометрии.

В одном варианте осуществления вариант IL-2 имеет уменьшенную или пониженную активность и/или способность к индукции или промотированию активности регуляторных Т-клеток, например, со значением EC50 для Tregs, которое выше на примерно 1%, примерно 2%, примерно 3%, примерно 4%, примерно 5%, примерно 10%, примерно 15%, примерно 20%, примерно 25%, примерно 30%, примерно 35%, примерно 40%, примерно 45%, примерно 50%, примерно 55%, примерно 60%, примерно 65%, примерно 70%, примерно 75%, примерно 80%, примерно 85%, примерно 90%, примерно 95% или примерно на 100% или более, или, например, уменьшенную примерно 0,5-кратно, примерно 1-кратно, примерно 1,5-кратно, примерно 2-кратно, примерно 2,5-кратно, примерно 3-кратно, примерно 3,5-кратно, примерно 4-кратно, примерно 4,5-кратно, примерно 5-кратно, примерно 5,5-кратно, примерно 6-кратно, примерно 6,5-кратно, примерно 7-кратно, примерно 7,5-кратно, примерно 8-кратно, примерно 8,5-кратно, примерно 9-кратно, примерно 9,5-кратно, примерно 10-кратно, примерно 50-кратно, примерно 100-кратно, примерно 200-кратно, примерно 500-кратно, примерно 1000-кратно, примерно 2000-кратно, примерно 5000-кратно, примерно 10000-кратно, примерно 15000-кратно или примерно 20000-кратно или более, например, по сравнению с агентом на основе IL-2, включающим IL-2 дикого типа, или с агентом на основе IL-2, включающим референсный вариант IL-2, например, согласно данным проточной цитометрии.

В одном варианте осуществления Т-хелперная клетка, описанная в настоящей заявке, представляет собой CD45+CD3+CD4+Foxp3- клетку, например, согласно данным проточной цитометрии. В одном варианте осуществления Treg, описанная в настоящей заявке, представляет собой CD45+CD3+CD4+Foxp3+ клетку, например, согласно данным проточной цитометрии. В одном варианте осуществления NK клетка, описанная в настоящей заявке, представляет собой CD45+CD3- клетку, которая является CD56+ и/или CD16+, например, согласно данным проточной цитометрии. В одном варианте осуществления NK клетка, описанная в настоящей заявке, представляет собой CD45+CD3-CD56+ клетку, например, согласно данным проточной цитометрии.

В одном варианте осуществления вариант IL-2 имеет одно или более из таких же или по существу таких же структурных и/или функциональных свойств, как у IL-2 дикого типа или референсного варианта IL-2.

В одном варианте осуществления референсный вариант IL-2 включает аминокислотную последовательность, которая имеет идетичность последовательности около 75% 75%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или более с вариантом IL-2, описанным в настоящей заявке. В одном варианте осуществления референсный вариант IL-2 включает аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 1 (IL-2 C125S). В одном варианте осуществления вариант IL-2 включает аминокислотную

последовательность, которая по меньшей мере на 80%, 85%, 90%, 95% или 98% идентична аминокислотной последовательности SEQ ID NO: 1 и включает одно или более (2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 или более) аминокислотных изменений (например, замен), описанных в настоящей заявке.

Для целей настоящего раскрытия, нумерация положений в варианте IL-2 начинается с первой аминокислоты после сигнального пептида иллюстративного полипептида человеческого IL-2 дикого типа (WT):

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

В одном варианте осуществления агент на основе IL-2 включает аминокислотное изменение(изменения) (например, замену(замены)) в положении(положениях), соответствующем человеческому IL-2 (например, включающему аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 1031).

В одном варианте осуществления вариант IL-2 включает аминокислотную последовательность

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

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

в настоящей заявке.

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

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

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

В одном варианте осуществления вариант IL-2 включает аминокислотное изменение (например, замену) в положении H16, I92, D84 или их комбинацию. В одном варианте осуществления вариант IL-2 включает аминокислотное изменение (например, замену) в положении H16, при этом необязательно аминокислотная замена представляет собой H16N, H16L или H16D. В одном варианте осуществления вариант IL-2 включает аминокислотную

замену H16N. В одном варианте осуществления вариант IL-2 включает аминокислотную замену H16L. В одном варианте осуществления вариант IL-2 включает аминокислотную замену H16D.

В одном варианте осуществления вариант IL-2 включает аминокислотное изменение (например, замену) в положении I92, при этом необязательно аминокислотная замена представляет собой I92S. В одном варианте осуществления вариант IL-2 включает аминокислотную замену I92S.

В одном варианте осуществления вариант IL-2 включает аминокислотное изменение (например, замену) в положении D84, при этом необязательно аминокислотная замена представляет собой D84V. В одном варианте осуществления вариант IL-2 включает аминокислотную замену D84V.

В одном варианте осуществления вариант IL-2 включает аминокислотное изменение (например, замену) в положении K35, R38, F42, E68 или их комбинацию. В одном варианте осуществления вариант IL-2 включает аминокислотное изменение (например, замену) в положении K35, при этом необязательно аминокислотная замена представляет собой K35E. В одном варианте осуществления вариант IL-2 включает аминокислотную замену K35E.

В одном варианте осуществления вариант IL-2 включает аминокислотное изменение (например, замену) в положении R38, при этом необязательно аминокислотная замена представляет собой R38E, R38N или R38Q. В одном варианте осуществления вариант IL-2 включает аминокислотную замену R38N. В одном варианте осуществления вариант IL-2 включает аминокислотную замену R38Q. В одном варианте осуществления вариант IL-2 включает аминокислотное изменение (например, замену) в положении F42, при этом необязательно аминокислотная замена представляет собой F42K или F42Q. В одном варианте осуществления вариант IL-2 включает аминокислотную замену F42K. В одном варианте осуществления вариант IL-2 включает аминокислотную замену F42Q.

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

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

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

В одном варианте осуществления вариант IL-2 включает аминокислотное изменение (например, замену) в положении V69, Q74 и H16, при этом необязательно аминокислотная

замена представляет собой V69A, Q74P и H16N или H16L, соответственно. В одном варианте осуществления вариант IL-2 включает аминокислотные замены V69A, Q74P и H16N или H16L. В одном варианте осуществления вариант IL-2 включает аминокислотные замены V69A, Q74P и H16N. В одном варианте осуществления вариант IL-2 включает аминокислотные замены V69A, Q74P и H16L.

В одном варианте осуществления вариант IL-2 включает аминокислотное изменение (например, замену) в положении V69, Q74 и I92, при этом необязательно аминокислотная замена представляет собой V69A, Q74P и I92S, соответственно. В одном варианте осуществления вариант IL-2 включает аминокислотные замены V69A, Q74P и I92S.

В одном варианте осуществления вариант IL-2 включает аминокислотное изменение (например, замену) в положении V69, Q74 и D84, при этом необязательно аминокислотная замена представляет собой V69A, Q74P и D84V, соответственно. В одном варианте осуществления вариант IL-2 включает аминокислотные замены V69A, Q74P и D84V.

В одном варианте осуществления вариант IL-2 включает аминокислотное изменение (например, замену) в положении V69, Q74 и R38, при этом необязательно аминокислотная замена представляет собой V69A, Q74P и R38Q, соответственно. В одном варианте осуществления вариант IL-2 включает аминокислотные замены V69A, Q74P и R38Q.

В одном варианте осуществления вариант IL-2 включает аминокислотное изменение (например, замену) в положении V69, Q74 и F42, при этом необязательно аминокислотная замена представляет собой V69A, Q74P и F42Q, соответственно. В одном варианте осуществления вариант IL-2 включает аминокислотные замены V69A, Q74P и F42Q.

В одном варианте осуществления вариант IL-2 включает аминокислотное изменение (например, замену) в положении V69, Q74 и R38, при этом необязательно аминокислотная замена представляет собой V69A, Q74P и R38N, соответственно. В одном варианте осуществления вариант IL-2 включает аминокислотные замены V69A, Q74P и R38N.

В одном варианте осуществления вариант IL-2 включает аминокислотное изменение (например, замену) в положении V69, Q74 и R38, при этом необязательно аминокислотная замена представляет собой V69A, Q74P и R38E, соответственно. В одном варианте осуществления вариант IL-2 включает аминокислотную замену V69A, Q74P и R38E.

В одном варианте осуществления вариант IL-2 включает аминокислотное изменение (например, замену) в положении V69, Q74, K35 и H16, при этом необязательно аминокислотная замена представляет собой V69A, Q74P, K35E и H16N, соответственно. В одном варианте осуществления вариант IL-2 включает аминокислотные замены V69A, Q74P, K35E и H16N.

В одном варианте осуществления вариант IL-2 включает аминокислотное изменение (например, замену) в положении V69, Q74, K35, H16 и R38, при этом необязательно аминокислотная замена представляет собой V69A, Q74P, K35E, H16N и R38N, соответственно. В одном варианте осуществления вариант IL-2 включает аминокислотные замены V69A, Q74P, K35E, H16N и R38N.

В одном варианте осуществления вариант IL-2 включает аминокислотное изменение

(например, замену) в положении V69, Q74, H16 и R38, при этом необязательно аминокислотная замена представляет собой V69A, Q74P, H16N и R38N или R38Q, соответственно. В одном варианте осуществления вариант IL-2 включает аминокислотные замены V69A, Q74P, H16N и R38N или R38Q. В одном варианте осуществления вариант IL-2 включает аминокислотные замены V69A, Q74P, H16N и R38N. В одном варианте осуществления вариант IL-2 включает аминокислотные замены V69A, Q74P, H16N и R38Q.

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

В одном варианте осуществления вариант IL-2 включает аминокислотное изменение (например, замену) в положении I28, при этом необязательно аминокислотная замена представляет собой I28T или I28F. В одном варианте осуществления вариант IL-2 включает аминокислотную замену I28T. В одном варианте осуществления вариант IL-2 включает аминокислотную замену I28F.

В одном варианте осуществления вариант IL-2 включает аминокислотное изменение (например, замену) в положении E68, при этом необязательно аминокислотная замена представляет собой E68Q или E68N. В одном варианте осуществления вариант IL-2 включает аминокислотную замену E68Q. В одном варианте осуществления вариант IL-2 включает аминокислотную замену E68N.

В одном варианте осуществления вариант IL-2 включает аминокислотное изменение (например, замену) в положении S87, при этом необязательно аминокислотная замена представляет собой S87R. В одном варианте осуществления вариант IL-2 включает аминокислотную замену S87R.

В одном варианте осуществления вариант IL-2 включает аминокислотное изменение (например, замену) в положении N88, при этом необязательно аминокислотная замена представляет собой N88S, N88L или N88D. В одном варианте осуществления вариант IL-2 включает аминокислотную замену N88S, N88L или N88D. В одном варианте осуществления вариант IL-2 включает аминокислотную замену N88S. В одном варианте осуществления вариант IL-2 включает аминокислотную замену N88L. В одном варианте осуществления вариант IL-2 включает аминокислотную замену N88D.

В одном варианте осуществления вариант IL-2 включает аминокислотное изменение (например, замену) в положении Q126, при этом необязательно аминокислотная замена представляет собой Q126T, Q126K или Q126R. В одном варианте осуществления вариант IL-2 включает аминокислотную замену Q126T, Q126K или Q126R. В одном варианте осуществления вариант IL-2 включает аминокислотную замену Q126T, Q126K или Q126R. В одном варианте осуществления вариант IL-2 включает аминокислотную замену Q126T. В одном варианте осуществления вариант IL-2 включает аминокислотную замену Q126K. В одном варианте осуществления вариант IL-2 включает аминокислотную замену Q126R.

В одном варианте осуществления вариант IL-2 включает аминокислотное изменение (например, замену) в положении C125, при этом необязательно аминокислотная замена представляет собой C125S. В одном варианте осуществления вариант IL-2 включает

аминокислотную замену C125S.

В одном варианте осуществления вариант IL-2 включает аминокислотное изменение (например, замену) в положении T3, при этом необязательно аминокислотная замена представляет собой T3A. В одном варианте осуществления вариант IL-2 включает аминокислотную замену T3A.

В одном варианте осуществления вариант IL-2 включает аминокислотное изменение (например, замену) в положении V69, Q74 и C125, при этом необязательно аминокислотная замена представляет собой V69A, Q74P и C125S, соответственно. В одном варианте осуществления вариант IL-2 включает аминокислотные замены V69A, Q74P и C125S.

В одном варианте осуществления вариант IL-2 включает аминокислотное изменение (например, замену) в положении T3, H16, I92 или их комбинацию, при этом необязательно аминокислотная замена представляет собой T3A, H16N и I92S, соответственно.

В одном варианте осуществления вариант IL-2 включает аминокислотное изменение (например, замену) в положении H16, V69, Q74 и C125, при этом необязательно аминокислотная замена представляет собой H16N, V69A, Q74P и C125S, соответственно. В одном варианте осуществления вариант IL-2 включает аминокислотные замены H16N, V69A, Q74P и C125S.

В одном варианте осуществления вариант IL-2 включает аминокислотное изменение (например, замену) в положении H16, V69, Q74 и C125, при этом необязательно аминокислотная замена представляет собой H16L, V69A, Q74P и C125S, соответственно. В одном варианте осуществления вариант IL-2 включает аминокислотные замены H16L, V69A, Q74P и C125S.

В одном варианте осуществления вариант IL-2 включает аминокислотное изменение (например, замену) в положении H16, V69, Q74, I92 и C125, при этом необязательно аминокислотная замена представляет собой H16L, V69A, Q74P, I92S и C125S, соответственно. В одном варианте осуществления вариант IL-2 включает аминокислотные замены H16L, V69A, Q74P, I92S и C125S.

В одном варианте осуществления вариант IL-2 включает аминокислотное изменение (например, замену) в положении T3, V69, Q74 и C125, при этом необязательно аминокислотная замена представляет собой T3A, V69A, Q74P и C125S, соответственно. В одном варианте осуществления вариант IL-2 включает аминокислотные замены T3A, V69A, Q74P и C125S.

В одном варианте осуществления вариант IL-2 включает аминокислотное изменение (например, замену) в положении T3, H16, V69, Q74 и C125, при этом необязательно аминокислотная замена представляет собой T3A, H16N или H16L, V69A, Q74P и C125S, соответственно. В одном варианте осуществления вариант IL-2 включает аминокислотные замены T3A, H16N, V69A, Q74P и C125S. В одном варианте осуществления вариант IL-2 включает аминокислотные замены T3A, H16L, V69A, Q74P и C125S.

В одном варианте осуществления вариант IL-2 включает аминокислотное изменение (например, замену) в положении T3, V69, Q74, I92 и C125, при этом необязательно

аминокислотная замена представляет собой T3A, V69A, Q74P, I92S и C125S, соответственно. В одном варианте осуществления вариант IL-2 включает аминокислотные замены T3A, V69A, Q74P, I92S и C125S. В одном варианте осуществления вариант IL-2 включает аминокислотные замены T3A, V69A, Q74P, I92S и C125S.

В одном варианте осуществления вариант IL-2 включает аминокислотное изменение (например, замену) в положении H16, K35, V69 и Q74, при этом необязательно аминокислотная замена представляет собой H16L, K35E, V69A и Q74P, соответственно. В одном варианте осуществления вариант IL-2 включает аминокислотные замены H16L, K35E, V69A и Q74P.

В одном варианте осуществления вариант IL-2 включает аминокислотное изменение (например, замену) в положении H16, R38, V69A и Q74P, при этом необязательно аминокислотная замена представляет собой H16L, R38Q, V69A и Q74P, соответственно. В одном варианте осуществления вариант IL-2 включает аминокислотные замены H16L, R38Q, V69A и Q74P.

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

Существуют различные технические эффекты, связанные с присутствием определенных наборов мутаций, описанных в настоящей заявке, например, набора мутаций, включающего аминокислотную замену в положении H16, в комбинации с аминокислотными заменами в положениях V69, Q74 и C125 (например, H16L, V69A, Q74P и C125S). Не желая ограничиваться какой-либо теорией, считается, что в одном варианте осуществления вариант IL-2, включающий вышеуказанные мутации, также имеет пониженную аффинность связывания с CD122 и/или CD132, что повышает активность и селективность варианта IL-2 в отношении регуляторных Т-клеток (Treg) по сравнению с другими типами Т-клеток. Не желая ограничиваться какой-либо теорией, также считается, что в одном варианте осуществления вариант IL-2, включающий вышеуказанные мутации, является в значительной степени стабильным, например, благодаря присутствию стабилизирующих мутаций V69A и Q74P. Например, неожиданно было обнаружено, что V69A и Q74P замены по существу не повышают аффинность связывания варианта IL-2 с CD25, но скорее стабилизирует вариант IL-2 в активной конформации, достаточной для связывания с CD25. Поэтому вариант IL-2, включающий эти мутации, селективно активирует регуляторные Т-клетки (Treg) и является в значительной степени стабильным. Не желая ограничиваться какой-либо теорией, также считается, что в одном варианте осуществления вариант IL-2, включающий вышеуказанные мутации, имеет уменьшенную или пониженную связывающую способность и/или аффинность связывания в отношении CD25, что увеличивает продолжительность жизни варианта IL-2. Не желая ограничиваться какой-либо теорией, также считается, что в одном варианте осуществления вариант IL-2, включающий эти мутации, по существу не промотирует экспансию, активацию, выживание и/или пролиферацию эффекторных Т-клеток и/или природных киллерных (NK) клеток in

vitro и/или in vivo. Не желая ограничиваться какой-либо теорией, также считается, что в одном варианте осуществления вариант IL-2, включающий вышеуказанные мутации, имеет уменьшенное неправильное дисульфидное спаривание и улучшенную стабильность, например, благодаря присутствию мутации C125S. В одном варианте осуществления агент на основе IL-2, включающий мутацию H16L, имеет пониженную аффинность связывания с CD122 и/или CD132, и/или повышенную активность и селективность в отношении Treg относительно других типов Т-клеток, по сравнению с агентом на основе IL-2, включающим другие H16 мутации. Эти свойства делают вариант IL-2, включающий эти мутации, особенно подходящим для лечения расстройств и состояний, возникающих в результате аномальных иммунных ответов, таких как аутоиммунные заболевания.

Таким образом, в одном варианте осуществления вариант IL-2 (например, вариант IL-2 или слитый белок IL-2), включающий аминокислотную замену в положении H16 в комбинации с аминокислотными заменами в положениях V69, Q74 и C125 (например, H16L, V69A, Q74P и C125S), имеет *inter alia* одно или более (например, 2, 3, 4, 5, 6, 7 или все) из следующих свойств по сравнению с IL-2 дикого типа или референсным вариантом IL-2, который не включает аминокислотные замены: (i) улучшенная или повышенная стабильность in vitro или in vivo; (ii) уменьшенная или пониженная связывающая способность и/или аффинность связывания в отношении человеческого CD122 in vitro и/или in vivo; (iii) уменьшенная или пониженная связывающая способность и/или аффинность связывания в отношении человеческого CD132 in vitro и/или in vivo; (iv) уменьшенная или пониженная аффинность варианта IL-2 в отношении гетеродимерного IL-2 рецептора, состоящего из человеческого CD122 и человеческого CD132 (т.е. гетеродимер CD122/CD132 человека) in vitro и/или in vivo; (v) уменьшенная или пониженная связывающая способность и/или аффинность связывания в отношении человеческого CD25 in vitro и/или in vivo; (vi) селективное связывание с регуляторными Т-клетками (например, $Foxp3^+$ Т-клетками); (vii) селективная активация сигнального пути IL-2 в регуляторных Т-клетках (Tregs) in vitro или in vivo; или (viii) усиленная или повышенная способность к индукции или промотированию экспансии, активности, выживания и/или пролиферации Treg.

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

5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 20, 25 или 30 аминокислотами.

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

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

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

Не желая ограничиваться какой-либо теорией, считается, что в одном варианте осуществления вариант IL-2, включающий или состоящий из аминокислотной последовательности SEQ ID NO: 5 или ее функционального фрагмента, может иметь по меньшей мере одно или более из следующих полезных свойств: (i) имеет пониженную аффинность связывания с CD122 и/или CD132, что повышает активность и селективность агента на основе IL-2 в отношении регуляторных Т-клеток (Treg) по сравнению с другими типами Т-клеток; (ii) является в значительной степени стабильным, например, благодаря присутствию стабилизирующих мутаций V69A и Q74P; (iii) имеет уменьшенную или пониженную связывающую способность и/или аффинность связывания в отношении CD25, что увеличивает продолжительность жизни агента на основе IL-2; (iv) по существу не промотирует экспансию, активацию, выживание и/или пролиферацию эффекторных Т-клеток и/или природных киллерных (NK) клеток in vitro и/или in vivo; и/или (v) имеет уменьшенное неправильное дисульфидное спаривание и улучшенную стабильность, например, благодаря присутствию мутации C125S. В одном варианте осуществления агент на основе IL-2, включающий мутацию H16L, имеет пониженную аффинность связывания с CD122 и/или CD132, и/или повышенную активность и селективность в отношении Treg относительно других типов Т-клеток по сравнению с агентом на основе IL-2, включающим другие H16 мутации. Эти свойства делают вариант IL-2, включающий или состоящий из аминокислотной последовательности SEQ ID NO: 5, особенно подходящим для лечения расстройств и состояний, возникающих в результате аномальных иммунных ответов, таких как аутоиммунные заболевания.

Таким образом, в одном варианте осуществления вариант IL-2, включающий или состоящий из аминокислотной последовательности SEQ ID NO: 5 или ее функционального фрагмента, или аминокислотной последовательности, идентичной ей по меньшей мере на 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или более, или отличающейся от нее не более чем 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 20, 25 или 30 аминокислотами, имеет *inter alia* одно или более (например, 2, 3, 4, 5, 6, 7 или все) из следующих свойств по сравнению с IL-2 дикого типа или референсным вариантом IL-2, который не включает аминокислотные замены: (i) улучшенная или повышенная стабильность in vitro или in vivo; (ii) уменьшенная или пониженная связывающая способность и/или аффинность связывания в отношении человеческого CD122 in vitro и/или in vivo; (iii) уменьшенная или пониженная связывающая способность и/или аффинность связывания в отношении человеческого CD132 in vitro и/или in vivo; (iv) уменьшенная или пониженная аффинность варианта IL-2 в отношении гетеродимерного IL-2 рецептора, состоящего из человеческого CD122 и человеческого CD132 (т.е. гетеродимера

CD122/CD132 человека) in vitro и/или in vivo; (v) уменьшенная, или пониженная, или по существу неизмененная связывающая способность и/или аффинность связывания в отношении человеческого CD25 in vitro и/или in vivo; (vi) селективное связывание с регуляторными Т-клетками (например, $Foxp3^+$ Т-клетками); (vii) селективная активация сигнального пути IL-2 в регуляторных Т-клетках (Tregs) in vitro или in vivo; или (viii) усиленная или повышенная способность к индукции или промотированию экспансии, активности, выживания и/или пролиферации Treg.

Как описано далее в настоящей заявке, изобретение обеспечивает слитые белки IL-2, комплексы IL-2 и конъюгаты IL-2, включающие вариант IL-2, описанный в настоящей заявке. В одном варианте осуществления одно или более различных и/или улучшенных свойств, относящихся к варианту IL-2, описанному в настоящей заявке, сохраняются, передаются или придаются слитому белку IL-2, комплексу IL-2 или IL-2. Для целей настоящего изобретения термины “вариант IL-2” и “мутеин IL-2” могут использоваться взаимозаменяемо в настоящей заявке.

В одном варианте осуществления вариант IL-2 включает полипептид (иногда указанный в настоящей заявке как “вариантный полипептид IL-2”). Настоящее изобретение обеспечивает выделенную молекулу нуклеиновой кислоты, кодирующую вариант IL-2, описанный в настоящей заявке, и содержащие ее векторы и клетки-хозяева. Молекула нуклеиновой кислоты включает, но не ограничивается этим, РНК, геномную ДНК и кДНК.

Слитые белки IL-2

В одном варианте осуществления агент на основе IL-2 включает слитый белок IL-2, например, слитый белок IL-2, описанный в настоящей заявке.

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

Не желая ограничиваться какой-либо теорией, считается, что в одном варианте осуществления слитые белки IL-2, описанные в настоящей заявке, которые имеют пониженную аффинность связывания с человеческим CD25 и/или человеческим CD122/CD132 по сравнению со слитым белком IL-2, включающим человеческий IL-2 дикого типа, или референсным слитым белком IL-2, могут иметь более высокую активность и/или селективность для связывания с регуляторными Т-клетками (Tregs) и их активации, чем у слитых белков IL-2, включающих человеческий IL-2 дикого типа, или у другого слитого белка IL-2.

В одном варианте осуществления слитый белок IL-2 обладает одним или более (например, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12 или более) свойствами, описанными в настоящей

заявке, например, отличающимися и/или улучшенными свойствами по сравнению со слитым белком IL-2, включающим IL-2 дикого типа, или референсным слитым белком IL-2. В одном варианте осуществления слитый белок IL-2 включает одно или более (например, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 или более) аминокислотных изменений (например, замен), которые обеспечивают отличающиеся и/или улучшенные свойства по сравнению со слитым белком IL-2, включающим IL-2 дикого типа, или референсным слитым белком IL-2. В одном варианте осуществления слитый белок IL-2 имеет одно или более (например, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12 или все) из следующих отличающихся и/или улучшенных свойств (например, как определено с использованием анализа, описанного в настоящей заявке) по сравнению со слитым белком IL-2, включающим IL-2 дикого типа, или референсным слитым белком IL-2:

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

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

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

iv) измененный (например, увеличенный или повышенный) период полужизни in vitro и/или in vivo;

v) измененный (например, уменьшенный или пониженный) метаболизм и/или клиренс in vivo;

vi) измененная (например, уменьшенная или пониженная) подверженность протеолизу in vitro и/или in vivo;

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

viii) измененная (например, уменьшенная или пониженная) связывающая способность и/или аффинность связывания в отношении человеческого CD25 in vitro и/или in vivo;

ix) измененная (например, уменьшенная или пониженная) связывающая способность и/или аффинность связывания в отношении человеческого CD132 in vitro и/или in vivo;

x) измененная (например, уменьшенная или пониженная) связывающая способность и/или аффинность связывания в отношении димерного IL-2 рецептора, включающего человеческий CD122 и человеческий CD132, *in vitro* и/или in vivo;

xi) измененное (например, усиленное, повышенное, уменьшенное, пониженное и/или селективное) связывание с Tregs in vitro и/или in vivo;

xii) измененная (например, усиленная, повышенная, уменьшенная, пониженная и/или селективная) активация сигнального пути IL-2 в Tregs in vitro и/или in vivo; или

xiii) измененная (например, усиленная, повышенная, уменьшенная, пониженная и/или селективная) способность к индукции или промотированию экспансии, активности,

выживания и/или пролиферации Treg in vitro и/или in vivo.

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

В одном варианте осуществления слитый белок IL-2 имеет измененную (например, уменьшенную или пониженную) агрегацию in vitro и/или in vivo по сравнению со слитым белком IL-2, включающим IL-2 дикого типа, или референсным слитым белком IL-2. В одном варианте осуществления слитый белок IL-2 имеет уменьшенную или пониженную агрегацию по сравнению с IL-2 дикого типа. В одном варианте осуществления слитый белок IL-2 имеет уменьшенную или пониженную агрегацию по сравнению с референсным слитым белком IL-2. В одном варианте осуществления агрегация слитого белка IL-2 уменьшена примерно на 1%, 5%, 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 95% или

примерно на 100% или более. В одном варианте осуществления агрегация слитого белка IL-2 уменьшена примерно 0,5-кратно, 1-кратно, 2-кратно, 3-кратно, 4-кратно, 5-кратно, 6-кратно, 7-кратно, 8-кратно, 9-кратно или примерно 10-кратно или более. В одном варианте осуществления слитый белок IL-2 агрегирует на более низком или пониженном уровне in vitro и/или in vivo, например, пониженном на примерно 1%, примерно 2%, примерно 3%, примерно 4%, примерно 5%, примерно 10%, примерно 15%, примерно 20%, примерно 25%, примерно 30%, примерно 35%, примерно 40%, примерно 45%, примерно 50%, примерно 55%, примерно 60%, примерно 65%, примерно 70%, примерно 75%, примерно 80%, примерно 85%, примерно 90%, примерно 95%, примерно 100% или более, например, по сравнению со слитым белком IL-2, включающим IL-2 дикого типа, или референсным слитым белком IL-2, например, как определено с использованием анализа температуры плавления (например, с использованием флуориметрии), динамического светорассеяния и/или эксклюзионной хроматографии. В одном варианте осуществления слитый белок IL-2 агрегирует на более низком или пониженном уровне, например, пониженном примерно 0,5-кратно, примерно 1-кратно, примерно 1,5-кратно, примерно 2-кратно, примерно 2,5-кратно, примерно 3-кратно, примерно 3,5-кратно, примерно 4-кратно, примерно 4,5-кратно, примерно 5-кратно, примерно 5,5-кратно, примерно 6-кратно, примерно 6,5-кратно, примерно 7-кратно, примерно 7,5-кратно, примерно 8-кратно, примерно 8,5-кратно, примерно 9-кратно, примерно 9,5-кратно, примерно 10-кратно или более, например, по сравнению со слитым белком IL-2, включающим IL-2 дикого типа, или референсным слитым белком IL-2, например, как определено с использованием анализа температуры плавления (например, с использованием флуориметрии), динамического светорассеяния и/или эксклюзионной хроматографии.

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

95%, примерно 100% или более, или, например, повышенную примерно 0,5-кратно, примерно 1-кратно, примерно 1,5-кратно, примерно 2-кратно, примерно 2,5-кратно, примерно 3-кратно, примерно 3,5-кратно, примерно 4-кратно, примерно 4,5-кратно, примерно 5-кратно, примерно 5,5-кратно, примерно 6-кратно, примерно 6,5-кратно, примерно 7-кратно, примерно 7,5-кратно, примерно 8-кратно, примерно 8,5-кратно, примерно 9-кратно, примерно 9,5-кратно, примерно 10-кратно или более, например, по сравнению со слитым белком IL-2, включающим IL-2 дикого типа, или референсным слитым белком IL-2, например, как определено методом дисплея поверхности дрожжей, кругового дихроизма или соответствующими спектроскопическими методами, и/или с использованием анализа температуры плавления (например, с использованием флуориметрии).

В одном варианте осуществления слитый белок IL-2 имеет измененный (например, увеличенный или повышенный) период полужизни in vitro и/или in vivo по сравнению со слитым белком IL-2, включающим IL-2 дикого типа, или референсным слитым белком IL-2. В одном варианте осуществления слитый белок IL-2 имеет увеличенный или повышенный период полужизни по сравнению со слитым белком IL-2, включающим IL-2 дикого типа. В одном варианте осуществления слитый белок IL-2 имеет увеличенный или повышенный период полужизни по сравнению с референсным слитым белком IL-2. В одном варианте осуществления период полужизни слитого белка IL-2 увеличен примерно на 1%, 5%, 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 95% или примерно на 100% или более. В одном варианте осуществления период полужизни слитого белка IL-2 увеличен примерно 0,5-кратно, 1-кратно, 2-кратно, 3-кратно, 4-кратно, 5-кратно, 6-кратно, 7-кратно, 8-кратно, 9-кратно или примерно 10-кратно или более. В одном варианте осуществления слитый белок IL-2 имеет увеличенный или повышенный период полужизни in vitro и/или in vivo, например, увеличенный на примерно 1%, примерно 2%, примерно 3%, примерно 4%, примерно 5%, примерно 10%, примерно 15%, примерно 20%, примерно 25%, примерно 30%, примерно 35%, примерно 40%, примерно 45%, примерно 50%, примерно 55%, примерно 60%, примерно 65%, примерно 70%, примерно 75%, примерно 80%, примерно 85%, примерно 90%, примерно 95%, примерно 100% или более, или, например, более чем примерно 0,5-кратно, примерно 1-кратно, примерно 1,5-кратно, примерно 2-кратно, примерно 2,5-кратно, примерно 3-кратно, примерно 3,5-кратно, примерно 4-кратно, примерно 4,5-кратно, примерно 5-кратно, примерно 5,5-кратно, примерно 6-кратно, примерно 6,5-кратно, примерно 7-кратно, примерно 7,5-кратно, примерно 8-кратно, примерно 8,5-кратно, примерно 9-кратно, примерно 9,5-кратно, примерно 10-кратно или более, например, по сравнению со слитым белком IL-2, включающим IL-2 дикого типа, или референсным слитым белком IL-2, например, как определено методом ELISA, проточной цитометрии и/или масс-спектрометрии.

В одном варианте осуществления слитый белок IL-2 имеет измененный (например, уменьшенный или пониженный) метаболизм in vitro и/или in vivo, по сравнению со слитым белком IL-2, включающим IL-2 дикого типа, или референсным слитым белком IL-2. В

одном варианте осуществления слитый белок IL-2 имеет уменьшенный или пониженный метаболизм по сравнению со слитым белком IL-2, включающим IL-2 дикого типа. В одном варианте осуществления слитый белок IL-2 имеет уменьшенный или пониженный метаболизм по сравнению с референсным слитым белком IL-2. В одном варианте осуществления метаболизм слитого белка IL-2 уменьшен примерно на 1%, 5%, 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 95% или примерно на 100% или более. В одном варианте осуществления метаболизм слитого белка IL-2 уменьшен примерно 0,5-кратно, 1-кратно, 2-кратно, 3-кратно, 4-кратно, 5-кратно, 6-кратно, 7-кратно, 8-кратно, 9-кратно, примерно 10-кратно или более. В одном варианте осуществления слитый белок IL-2 имеет более низкую, уменьшенную или пониженную скорость или уровень метаболизма и/или клиренс in vivo, например, уменьшенные на примерно 1%, примерно 2%, примерно 3%, примерно 4%, примерно 5%, примерно 10%, примерно 15%, примерно 20%, примерно 25%, примерно 30%, примерно 35%, примерно 40%, примерно 45%, примерно 50%, примерно 55%, примерно 60%, примерно 65%, примерно 70%, примерно 75%, примерно 80%, примерно 85%, примерно 90%, примерно 95%, примерно 100% или более, или, например, уменьшенные примерно 0,5-кратно, примерно 1-кратно, примерно 1,5-кратно, примерно 2-кратно, примерно 2,5-кратно, примерно 3-кратно, примерно 3,5-кратно, примерно 4-кратно, примерно 4,5-кратно, примерно 5-кратно, примерно 5,5-кратно, примерно 6-кратно, примерно 6,5-кратно, примерно 7-кратно, примерно 7,5-кратно, примерно 8-кратно, примерно 8,5-кратно, примерно 9-кратно, примерно 9,5-кратно, примерно 10-кратно или более, например, по сравнению со слитым белком IL-2, включающим IL-2 дикого типа, или референсным слитым белком IL-2, например, как определено методом ELISA, проточной цитометрии и/или масс-спектрометрии.

В одном варианте осуществления слитый белок IL-2, представленный в настоящем раскрытии, включает такое свойство, что он имеет измененную (например, уменьшенную или пониженную) подверженность протеолизу in vitro и/или in vivo, по сравнению со слитым белком IL-2, включающим IL-2 дикого типа, или референсным слитым белком IL-2. В одном варианте осуществления слитый белок IL-2 имеет уменьшенную или пониженную подверженность протеолизу по сравнению с IL-2 (например, человеческим IL-2 дикого типа). В одном варианте осуществления слитый белок IL-2 имеет уменьшенную или пониженную подверженность протеолизу по сравнению с референсным слитым белком IL-2. В одном варианте осуществления подверженность протеолизу слитого белка IL-2 уменьшена примерно на 1%, 5%, 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 95% или примерно на 100% или более. В одном варианте осуществления подверженность протеолизу слитого белка IL-2 уменьшена примерно 0,5-кратно, 1-кратно, 2-кратно, 3-кратно, 4-кратно, 5-кратно, 6-кратно, 7-кратно, 8-кратно, 9-кратно или примерно 10-кратно или более.

В одном варианте осуществления слитый белок IL-2 имеет измененную (например, усиленную или повышенную) резистентность к протеолизу in vitro и/или in vivo, по сравнению со слитым белком IL-2, включающим IL-2 дикого типа, или референсным

слитым белком IL-2. В одном варианте осуществления слитый белок IL-2 имеет усиленную или повышенную резистентность к протеолизу по сравнению со слитым белком IL-2, включающим IL-2 дикого типа. В одном варианте осуществления слитый белок IL-2 имеет усиленную или повышенную резистентность к протеолизу по сравнению с референсным слитым белком IL-2. В одном варианте осуществления резистентность к протеолизу слитого белка IL-2 повышена примерно на 1%, 5%, 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 95% или примерно на 100% или более. В одном варианте осуществления резистентность к протеолизу слитого белка IL-2 повышена примерно 0,5-кратно, 1-кратно, 2-кратно, 3-кратно, 4-кратно, 5-кратно, 6-кратно, 7-кратно, 8-кратно, 9-кратно или примерно 10-кратно или более.

В одном варианте осуществления слитый белок IL-2 имеет измененную (например, уменьшенную или пониженную) связывающую способность и/или аффинность связывания в отношении человеческого CD25 in vitro и/или in vivo, по сравнению со слитым белком IL-2, включающим IL-2 дикого типа, или референсным слитым белком IL-2. В одном варианте осуществления слитый белок IL-2 имеет уменьшенную или пониженную связывающую способность и/или аффинность связывания в отношении человеческого CD25 по сравнению с человеческим IL-2 дикого типа). В одном варианте осуществления слитый белок IL-2 имеет уменьшенную или пониженную связывающую способность и/или аффинность связывания в отношении человеческого CD25 по сравнению с референсным слитым белком IL-2. В одном варианте осуществления связывающая способность и/или аффинность связывания слитого белка IL-2 в отношении человеческого CD25 уменьшена примерно на 1%, 5%, 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 95% или примерно на 100% или более. В одном варианте осуществления связывающая способность и/или аффинность связывания слитого белка IL-2 в отношении человеческого CD25 уменьшена примерно 0,5-кратно, 1-кратно, 2-кратно, 3-кратно, 4-кратно, 5-кратно, 6-кратно, 7-кратно, 8-кратно, 9-кратно или примерно 10-кратно или более. В одном варианте осуществления слитый белок IL-2 имеет уменьшенную или пониженную аффинность связывания с CD25 (например, CD25 человека), например, уменьшенную на примерно 1%, примерно 2%, примерно 3%, примерно 4%, примерно 5%, примерно 10%, примерно 15%, примерно 20%, примерно 25%, примерно 30%, примерно 35%, примерно 40%, примерно 45%, примерно 50%, примерно 55%, примерно 60%, примерно 65%, примерно 70%, примерно 75%, примерно 80%, примерно 85%, примерно 90%, примерно 95%, примерно 100% или более, или, например, уменьшенную примерно 0,5-кратно, примерно 1-кратно, примерно 1,5-кратно, примерно 2-кратно, примерно 2,5-кратно, примерно 3-кратно, примерно 3,5-кратно, примерно 4-кратно, примерно 4,5-кратно, примерно 5-кратно, примерно 5,5-кратно, примерно 6-кратно, примерно 6,5-кратно, примерно 7-кратно, примерно 7,5-кратно, примерно 8-кратно, примерно 8,5-кратно, примерно 9-кратно, примерно 9,5-кратно, примерно 10-кратно или более, например, по сравнению со слитым белком IL-2, включающим IL-2 дикого типа, или референсным слитым белком IL-2, например, как определено методом дисплея поверхности дрожжей, поверхностного плазмонного резонанса (например, Biacore) и/или

биослойной интерферометрии (например, анализ связывания на системе Octet).

В одном варианте осуществления слитый белок IL-2 связывается с CD25 (например, человеческим CD25) с низкой аффинностью, например, с константой диссоциации (K_D) около 5-500 пМ, например около 5, около 10, около 15, около 20, около 25, около 30, около 35, около 40, около 45, около 50, около 55, около 60, около 65, около 70, около 75, около 80, около 85, около 90, около 95, около 100, около 105, около 110, около 115, около 120, около 125, около 130, около 135, около 140, около 145, около 150, около 200, около 250, около 300, около 350, около 400, около 450 или около 500 пМ, или, например, от около 10 до около 400 пМ, от около 20 до около 300 пМ, от около 50 до около 200 пМ, от около 100 до около 150 пМ, от около 5 до около 10 пМ, от около 10 до около 20 пМ, от около 20 до около 30 пМ или от около 30 до около 40 пМ, например от около 40 до около 50 пМ, от около 50 до около 60 пМ, от около 60 до около 70 пМ, от около 70 до около 80 пМ, от около 80 до около 90 пМ, от около 90 до около 100 пМ, от около 100 до около 110 пМ, от около 110 до около 120 пМ, от около 120 до около 130 пМ, от около 130 до около 140 пМ, от около 140 до около 150 пМ, от около 150 до около 200 пМ, от около 200 до около 250 пМ, от около 250 до около 300 пМ, от около 300 до около 350 пМ, от около 350 до около 400 пМ, от около 400 до около 500 пМ, или, например, более чем около 5, около 10, около 15, около 20, около 25, около 30, около 35, около 40, около 45, около 50, около 55, около 60, около 65, около 70, около 75, около 80, около 85, около 90, около 95, около 100, около 105, около 110, около 115, около 120, около 125, около 130, около 135, около 140, около 145, около 150, около 200, около 250, около 300, около 350, около 400, около 450 или около 500 пМ, например, как определено методом дисплея поверхности дрожжей, поверхностного плазмонного резонанса (например, Biacore) и/или биослойной интерферометрии (например, анализ связывания на системе Octet).

В одном варианте осуществления слитый белок IL-2 связывается с CD25 (например, человеческим CD25) с низкой аффинностью, например, с константой диссоциации (K_D) около 0,1-10 нМ, например около 0,1, около 0,2, около 0,3, около 0,4, около 0,5, около 0,6, около 0,7, около 0,8, около 0,9, около 1, около 1,5, около 2, около 2,5, около 3, около 3,5, около 4, около 4,5, около 5, около 6, около 7, около 8, около 9 или около 10 нМ, или, например, от около 0,2 до около 5 нМ, от около 0,5 до около 2 нМ, от около 1 до 1,5 нМ, от около 0,1 до около 0,2 нМ, от около 0,2 до около 0,3 нМ, от около 0,3 до около 0,4 нМ или около 0,4 до около 0,5 нМ, например от около 0,5 до около 0,6 нМ, от около 0,6 до около 0,7 нМ, от около 0,7 до около 0,8 нМ, от около 0,8 до около 0,9 нМ, от около 0,9 до около 1 нМ, от около 1 до около 1,5 нМ, от около 1,5 до около 2 нМ, от около 2,5 до около 3 нМ, от около 3,5 до около 4 нМ, от около 4 до около 4,5 нМ, от около 4,5 до около 5 нМ, от около 5 до около 6 нМ, от около 6 до около 7 нМ, от около 7 до около 8 нМ, от около 8 до около 9 нМ или от около 9 до около 10 нМ, или, например, более чем около 0,1, около 0,2, около 0,3, около 0,4, около 0,5, около 0,6, около 0,7, около 0,8, около 0,9, около 1, около 2, около 3, около 4, около 5, около 6, около 7, около 8, около 9 или около 10 нМ, например, как определено методом поверхностного плазмонного резонанса (например, Biacore) и/или

биослойной интерферометрии (например, анализ связывания на системе Octet).

В одном варианте осуществления слитый белок IL-2 имеет измененную (например, уменьшенную или пониженную) связывающую способность и/или аффинность связывания в отношении человеческого CD132 in vitro и/или in vivo по сравнению со слитым белком IL-2, включающим IL-2 дикого типа, или референсным слитым белком IL-2. В одном варианте осуществления слитый белок IL-2 имеет уменьшенную или пониженную связывающую способность и/или аффинность связывания в отношении человеческого CD132 по сравнению со слитым белком IL-2, включающим IL-2 дикого типа. В одном варианте осуществления слитый белок IL-2 имеет уменьшенную или пониженную связывающую способность и/или аффинность связывания в отношении человеческого CD132 по сравнению с референсным слитым белком IL-2. В одном варианте осуществления связывающая способность и/или аффинность связывания слитого белка IL-2 в отношении человеческого CD132 уменьшена примерно на 1%, 5%, 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 95% или примерно на 100% или более. В одном варианте осуществления связывающая способность и/или аффинность связывания слитого белка IL-2 в отношении человеческого CD132 уменьшена примерно 0,5-кратно, 1-кратно, 2-кратно, 3-кратно, 4-кратно, 5-кратно, 6-кратно, 7-кратно, 8-кратно, 9-кратно или примерно 10-кратно или более.

В одном варианте осуществления слитый белок IL-2 имеет измененную (например, уменьшенную или пониженную) связывающую способность и/или аффинность связывания в отношении димерного рецептора IL-2 человека, включающего человеческий CD122 и человеческий CD132, in vitro и/или in vivo по сравнению со слитым белком IL-2, включающим IL-2 дикого типа, или референсным слитым белком IL-2. В одном варианте осуществления слитый белок IL-2 имеет уменьшенную или пониженную связывающую способность и/или аффинность связывания в отношении димерного рецептора IL-2 человека, включающего человеческий CD122 и человеческий CD132, по сравнению со слитым белком IL-2, включающим IL-2 дикого типа. В одном варианте осуществления слитый белок IL-2 имеет уменьшенную или пониженную связывающую способность и/или аффинность связывания в отношении димерного рецептора IL-2 человека, включающего человеческий CD122 и человеческий CD132, по сравнению с референсным слитым белком IL-2. В одном варианте осуществления связывающая способность и/или аффинность связывания слитого белка IL-2 в отношении димерного рецептора IL-2 человека, включающего человеческий CD122 и человеческий CD132, уменьшена примерно на 1%, 5%, 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 95% или примерно на 100% или более. В одном варианте осуществления связывающая способность и/или аффинность связывания слитого белка IL-2 в отношении димерного рецептора IL-2 человека, включающего человеческий CD122 и человеческий CD132, уменьшена примерно 0,5-кратно, 1-кратно, 2-кратно, 3-кратно, 4-кратно, 5-кратно, 6-кратно, 7-кратно, 8-кратно, 9-кратно или примерно 10-кратно или более.

В одном варианте осуществления слитый белок IL-2 имеет измененное (например, усиленное, повышенное и/или селективное) связывание с Tregs in vitro и/или in vivo по

сравнению со слитым белком IL-2, включающим IL-2 дикого типа, или референсным слитым белком IL-2. В одном варианте осуществления слитый белок IL-2 имеет усиленное или повышенное связывание с Tregs по сравнению со слитым белком IL-2, включающим IL-2 дикого типа. В одном варианте осуществления слитый белок IL-2 имеет селективное связывание с Tregs по сравнению с IL-2 (например, человеческим IL-2 дикого типа). В одном варианте осуществления слитый белок IL-2 имеет усиленное или повышенное связывание с Tregs по сравнению с референсным слитым белком IL-2. В одном варианте осуществления слитый белок IL-2 имеет селективное связывание с Tregs по сравнению с референсным слитым белком IL-2. В одном варианте осуществления связывание с Tregs повышено примерно на 1%, 5%, 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 95% или примерно на 100% или более. В одном варианте осуществления связывание с Tregs повышено примерно 0,5-кратно, 1-кратно, 2-кратно, 3-кратно, 4-кратно, 5-кратно, 6-кратно, 7-кратно, 8-кратно, 9-кратно или примерно 10-кратно или более.

В одном варианте осуществления слитый белок IL-2 имеет уменьшенную или пониженную аффинность связывания в отношении гетеродимера CD122/CD132 (например, гетеродимера CD122/CD132 человека), например, уменьшенную на примерно 1%, примерно 2%, примерно 3%, примерно 4%, примерно 5%, примерно 10%, примерно 15%, примерно 20%, примерно 25%, примерно 30%, примерно 35%, примерно 40%, примерно 45%, примерно 50%, примерно 55%, примерно 60%, примерно 65%, примерно 70%, примерно 75%, примерно 80%, примерно 85%, примерно 90%, примерно 95%, примерно 100% или более, или, например, уменьшенную примерно 0,5-кратно, примерно 1-кратно, примерно 1,5-кратно, примерно 2-кратно, примерно 2,5-кратно, примерно 3-кратно, примерно 3,5-кратно, примерно 4-кратно, примерно 4,5-кратно, примерно 5-кратно, примерно 5,5-кратно, примерно 6-кратно, примерно 6,5-кратно, примерно 7-кратно, примерно 7,5-кратно, примерно 8-кратно, примерно 8,5-кратно, примерно 9-кратно, примерно 9,5-кратно, примерно 10-кратно или более, например, по сравнению со слитым белком IL-2, включающим IL-2 дикого типа, или референсным слитым белком IL-2, например, как определено методом дисплея поверхности дрожжей, поверхностного плазмонного резонанса (например, Biacore) и/или биослойной интерферометрии (например, анализ связывания на системе Octet).

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

от около 1 до около 1,1 нМ, от около 1,1 до около 1,2 нМ, от около 1,2 до около 1,3 нМ, от около 1,3 до около 1,4 нМ, от около 1,4 до около 1,5 нМ, от около 1,5 до около 2 нМ, от около 2 до около 3 нМ, от около 3 до около 4 нМ, от около 4 до около 5 нМ, от около 5 до около 6 нМ, от около 6 до около 7 нМ, от около 7 до около 8 нМ, от около 8 до около 9 нМ, от около 9 до около 10 нМ, от около 10 до около 11 нМ, от около 11 до около 12 нМ, от около 12 до около 13 нМ, от около 13 до около 14 нМ, от около 14 до около 15 нМ, от около 15 до около 16 нМ, от около 16 до около 17 нМ, от около 17 до около 18 нМ, от около 18 до около 19 нМ или от около 19 до около 20 нМ, или, например, более чем около 0,2, около 0,3, около 0,4, около 0,5, около 0,6, около 0,7, около 0,8, около 0,9, около 1, около 1,1, около 1,2, около 1,3, около 1,4. около 1,5, около 2, около 3, около 4, около 5, около 6, около 7, около 8, около 9, около 10, около 11, около 12, около 13, около 14, около 15, около 16, около 17, около 18 или около 20 нМ, например, как определено методом дисплея поверхности дрожжей.

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

180 нМ, около 190 нМ, около 200 нМ, около 210 нМ, около 220 нМ, около 230 нМ, около 240 нМ, около 250 нМ, около 260 нМ, около 270 нМ, около 280 нМ, около 290 нМ или более чем около 300 нМ, например, как определено методом поверхностного плазмонного резонанса (например, Biacore) и/или биослойной интерферометрии (например, анализ связывания на системе Octet).

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

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

В одном варианте осуществления слитый белок IL-2 селективно активирует сигнальный путь IL-2 в регуляторных Т-клетках in vitro и/или in vivo, например, с отношением EC50 Т-хелпер/EC50 Treg более чем около 1, около 2, около 3, около 4, около

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

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

В одном варианте осуществления слитый белок IL-2 имеет измененную (например, усиленную, повышенную и/или селективную) способность к индукции или промотированию экспансии, активности, выживания и/или пролиферации Treg in vitro и/или in vivo, по сравнению со слитым белком IL-2, включающим IL-2 дикого типа, или референсным слитым белком IL-2. В одном варианте осуществления слитый белок IL-2 имеет усиленную или повышенную способность к индукции или промотированию экспансии, активности, выживания и/или пролиферации Treg по сравнению со слитым белком IL-2, включающим IL-2 дикого типа. В одном варианте осуществления слитый белок IL-2 имеет селективную способность к индукции или промотированию экспансии, активности, выживания и/или пролиферации Treg по сравнению со слитым белком IL-2, включающим IL-2 дикого типа. В одном варианте осуществления слитый белок IL-2 имеет усиленную или повышенную способность к индукции или промотированию экспансии, активности, выживания и/или пролиферации Treg по сравнению с референсным слитым белком IL-2. В одном варианте осуществления слитый белок IL-2 имеет селективную способность к индукции или промотированию экспансии, активности, выживания и/или пролиферации Treg по сравнению с референсным слитым белком IL-2. В одном варианте осуществления способность к индукции или промотированию экспансии, активности, выживания и/или пролиферации Treg повышена примерно на 1%, 5%, 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 95% или примерно на 100% или более. В одном варианте осуществления способность к индукции или промотированию экспансии, активности, выживания и/или пролиферации Treg повышена примерно 0,5-кратно, 1-кратно, 2-кратно, 3-кратно, 4-кратно, 5-кратно, 6-кратно, 7-кратно, 8-кратно, 9-кратно или примерно 10-

кратно или более.

В одном варианте осуществления слитый белок IL-2 имеет усиленную или повышенную активность и/или способность к индукции или промотированию активности регуляторных Т-клеток, например, со значением EC50 для Tregs, которое ниже на примерно 1%, примерно 2%, примерно 3%, примерно 4%, примерно 5%, примерно 10%, примерно 15%, примерно 20%, примерно 25%, примерно 30%, примерно 35%, примерно 40%, примерно 45%, примерно 50%, примерно 55%, примерно 60%, примерно 65%, примерно 70%, примерно 75%, примерно 80%, примерно 85%, примерно 90%, примерно 95%, примерно 100% или более, или, например, уменьшено примерно 0,5-кратно, примерно 1-кратно, примерно 1,5-кратно, примерно 2-кратно, примерно 2,5-кратно, примерно 3-кратно, примерно 3,5-кратно, примерно 4-кратно, примерно 4,5-кратно, примерно 5-кратно, примерно 5,5-кратно, примерно 6-кратно, примерно 6,5-кратно, примерно 7-кратно, примерно 7,5-кратно, примерно 8-кратно, примерно 8,5-кратно, примерно 9-кратно, примерно 9,5-кратно, примерно 10-кратно или более, например, по сравнению со слитым белком IL-2, включающим IL-2 дикого типа, или референсным слитым белком IL-2, например, согласно данным проточной цитометрии.

В одном варианте осуществления слитый белок IL-2 имеет уменьшенную или пониженную активность и/или способность к индукции или промотированию активности регуляторных Т-клеток, например, со значением EC50 для Tregs, которое выше примерно на 1%, примерно 2%, примерно 3%, примерно 4%, примерно 5%, примерно 10%, примерно 15%, примерно 20%, примерно 25%, примерно 30%, примерно 35%, примерно 40%, примерно 45%, примерно 50%, примерно 55%, примерно 60%, примерно 65%, примерно 70%, примерно 75%, примерно 80%, примерно 85%, примерно 90%, примерно 95% или примерно на 100% или более, или, например, уменьшенную примерно 0,5-кратно, примерно 1-кратно, примерно 1,5-кратно, примерно 2-кратно, примерно 2,5-кратно, примерно 3-кратно, примерно 3,5-кратно, примерно 4-кратно, примерно 4,5-кратно, примерно 5-кратно, примерно 5,5-кратно, примерно 6-кратно, примерно 6,5-кратно, примерно 7-кратно, примерно 7,5-кратно, примерно 8-кратно, примерно 8,5-кратно, примерно 9-кратно, примерно 9,5-кратно, примерно 10-кратно, примерно 50-кратно, примерно 100-кратно, примерно 200-кратно, примерно 500-кратно, примерно 1000-кратно, примерно 2000-кратно, примерно 5000-кратно, примерно 10000, примерно 15000-кратно или примерно 20000-кратно или более, например, по сравнению со слитым белком IL-2, включающим IL-2 дикого типа, или референсным слитым белком IL-2, например, согласно данным проточной цитометрии.

В одном варианте осуществления Т-хелперная клетка, описанная в настоящей заявке, представляет собой CD45+CD3+CD4+Foxp3- клетку, например, согласно данным проточной цитометрии. В одном варианте осуществления Treg, описанная в настоящей заявке, представляет собой CD45+CD3+CD4+Foxp3+ клетку, например, согласно данным проточной цитометрии. В одном варианте осуществления NK-клетка, описанная в настоящей заявке, представляет собой CD45+CD3- клетку, которая является CD56+ и/или

CD16+, например, согласно данным проточной цитометрии. В одном варианте осуществления NK-клетка, описанная в настоящей заявке, представляет собой CD45+CD3-CD56+ клетку, например, согласно данным проточной цитометрии.

В одном варианте осуществления слитый белок IL-2 имеет одно или более из таких же или по существу таких же структурных и/или функциональных свойств, как у слитого белка IL-2, включающего а IL-2 дикого типа, или референсного слитого белка IL-2.

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

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

В одном варианте осуществления слитый белок IL-2 включает аминокислотное изменение (например, замену) в одном или более (например, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14 или всех) из положений в IL-2, описанных в настоящей заявке. В одном варианте осуществления слитый белок IL-2 включает аминокислотное изменение (например, замену) в одном или более (например, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14 или всех) из положений, выбранных из T3, H16, I28, K35, R38, F42, E68, V69, Q74, D84, S87, N88, I92, C125 или Q126 в IL-2.

В одном варианте осуществления слитый белок IL-2 включает аминокислотное изменение (например, замену) в положении T3 в IL-2. В одном варианте осуществления слитый белок IL-2 включает аминокислотное изменение (например, замену) в положении H16 в IL-2. В одном варианте осуществления слитый белок IL-2 включает аминокислотное изменение (например, замену) в положении I28 в IL-2. В одном варианте осуществления слитый белок IL-2 включает аминокислотное изменение (например, замену) в положении K35 в IL-2. В одном варианте осуществления слитый белок IL-2 включает аминокислотное изменение (например, замену) в положении R38 в IL-2. В одном варианте осуществления слитый белок IL-2 включает аминокислотное изменение (например, замену) в положении F42 в IL-2. В одном варианте осуществления слитый белок IL-2 включает аминокислотное изменение (например, замену) в положении E68 в IL-2. В одном варианте осуществления слитый белок IL-2 включает аминокислотное изменение (например, замену) в положении V69 в IL-2. В одном варианте осуществления слитый белок IL-2 включает аминокислотное

изменение (например, замену) в положении Q74 в IL-2. В одном варианте осуществления слитый белок IL-2 включает аминокислотное изменение (например, замену) в положении D84 в IL-2. В одном варианте осуществления слитый белок IL-2 включает аминокислотное изменение (например, замену) в положении S87 в IL-2. В одном варианте осуществления слитый белок IL-2 включает аминокислотное изменение (например, замену) в положении N88 в IL-2. В одном варианте осуществления слитый белок IL-2 включает аминокислотное изменение (например, замену) в положении I92 в IL-2. В одном варианте осуществления слитый белок IL-2 включает аминокислотное изменение (например, замену) в положении C125 в IL-2. В одном варианте осуществления слитый белок IL-2 включает аминокислотное изменение (например, замену) в положении Q126 в IL-2.

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

В одном варианте осуществления слитый белок IL-2 включает аминокислотное изменение (например, замену) в положении H16, I92, D84, или их комбинацию, в IL-2. В одном варианте осуществления слитый белок IL-2 включает аминокислотное изменение (например, замену) в положении H16, при этом необязательно аминокислотная замена представляет собой H16N, H16L или H16D, в IL-2. В одном варианте осуществления слитый белок IL-2 включает аминокислотную замену H16N в IL-2. В одном варианте осуществления слитый белок IL-2 включает аминокислотную замену H16L в IL-2. В одном варианте осуществления слитый белок IL-2 включает аминокислотную замену H16D в IL-2.

В одном варианте осуществления слитый белок IL-2 включает аминокислотное изменение (например, замену) в положении I92, при этом необязательно аминокислотная замена представляет собой I92S, в IL-2. В одном варианте осуществления слитый белок IL-2 включает аминокислотную замену I92S в IL-2.

В одном варианте осуществления слитый белок IL-2 включает аминокислотное изменение (например, замену) в положении D84, при этом необязательно аминокислотная замена представляет собой D84V, в IL-2. В одном варианте осуществления слитый белок IL-2 включает аминокислотную замену, которая представляет собой D84V, в IL-2.

В одном варианте осуществления слитый белок IL-2 включает аминокислотное изменение (например, замену) в положении K35, R38, F42, E68, или их комбинацию, в IL-2. В одном варианте осуществления слитый белок IL-2 включает аминокислотное изменение (например, замену) в положении K35, при этом необязательно аминокислотная замена представляет собой K35E, в IL-2. В одном варианте осуществления слитый белок IL-2 включает аминокислотную замену K35E в IL-2.

В одном варианте осуществления слитый белок IL-2 включает аминокислотное

изменение (например, замену) в положении R38, при этом необязательно аминокислотная замена представляет собой R38E, R38N или R38Q, в IL-2. В одном варианте осуществления слитый белок IL-2 включает аминокислотную замену R38N в IL-2. В одном варианте осуществления слитый белок IL-2 включает аминокислотную замену R38Q в IL-2. В одном варианте осуществления слитый белок IL-2 включает аминокислотное изменение (например, замену) в положении F42, при этом необязательно аминокислотная замена представляет собой F42K или F42Q, в IL-2. В одном варианте осуществления слитый белок IL-2 включает аминокислотную замену F42K в IL-2. В одном варианте осуществления слитый белок IL-2 включает аминокислотную замену F42Q в IL-2.

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

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

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

В одном варианте осуществления слитый белок IL-2 включает аминокислотное изменение (например, замену) в положении V69, Q74 и H16, при этом необязательно аминокислотная замена представляет собой V69A, Q74P и H16N или H16L, соответственно, в IL-2. В одном варианте осуществления слитый белок IL-2 включает аминокислотные замены V69A, Q74P и H16N или H16L в IL-2. В одном варианте осуществления слитый белок IL-2 включает аминокислотные замены V69A, Q74P и H16N в IL-2. В одном варианте осуществления слитый белок IL-2 включает аминокислотные замены V69A, Q74P и H16L в IL-2.

В одном варианте осуществления слитый белок IL-2 включает аминокислотное изменение (например, замену) в положении V69, Q74 и I92, при этом необязательно аминокислотная замена представляет собой V69A, Q74P и I92S, соответственно, в IL-2. В одном варианте осуществления слитый белок IL-2 включает аминокислотные замены V69A, Q74P и I92S в IL-2.

В одном варианте осуществления слитый белок IL-2 включает аминокислотное изменение (например, замену) в положении V69, Q74 и D84, при этом необязательно аминокислотная замена представляет собой V69A, Q74P и D84V, соответственно, в IL-2. В одном варианте осуществления слитый белок IL-2 включает аминокислотные замены

V69A, Q74P и D84V в IL-2.

В одном варианте осуществления слитый белок IL-2 включает аминокислотное изменение (например, замену) в положении V69, Q74 и R38, при этом необязательно аминокислотная замена представляет собой V69A, Q74P и R38Q, соответственно, в IL-2. В одном варианте осуществления слитый белок IL-2 включает аминокислотные замены V69A, Q74P и R38Q в IL-2.

В одном варианте осуществления слитый белок IL-2 включает аминокислотное изменение (например, замену) в положении V69, Q74 и F42, при этом необязательно аминокислотная замена представляет собой V69A, Q74P и F42Q, соответственно, в IL-2. В одном варианте осуществления слитый белок IL-2 включает аминокислотные замены V69A, Q74P и F42Q в IL-2.

В одном варианте осуществления слитый белок IL-2 включает аминокислотное изменение (например, замену) в положении V69, Q74 и R38, при этом необязательно аминокислотная замена представляет собой V69A, Q74P и R38N, соответственно, в IL-2. В одном варианте осуществления слитый белок IL-2 включает аминокислотные замены V69A, Q74P и R38N в IL-2.

В одном варианте осуществления слитый белок IL-2 включает аминокислотное изменение (например, замену) в положении V69, Q74 и R38, при этом необязательно аминокислотная замена представляет собой V69A, Q74P и R38E, соответственно, в IL-2. В одном варианте осуществления слитый белок IL-2 включает аминокислотную замену V69A, Q74P и R38E в IL-2.

В одном варианте осуществления слитый белок IL-2 включает аминокислотное изменение (например, замену) в положении V69, Q74, K35 и H16, при этом необязательно аминокислотная замена представляет собой V69A, Q74P, K35E и H16N, соответственно, в IL-2. В одном варианте осуществления слитый белок IL-2 включает аминокислотные замены V69A, Q74P, K35E и H16N в IL-2.

В одном варианте осуществления слитый белок IL-2 включает аминокислотное изменение (например, замену) в положении V69, Q74, K35, H16 и R38, при этом необязательно аминокислотная замена представляет собой V69A, Q74P, K35E, H16N и R38N, соответственно, в IL-2. В одном варианте осуществления слитый белок IL-2 включает аминокислотные замены V69A, Q74P, K35E, H16N и R38N в IL-2.

В одном варианте осуществления слитый белок IL-2 включает аминокислотное изменение (например, замену) в положении V69, Q74, H16 и R38, при этом необязательно аминокислотная замена представляет собой V69A, Q74P, H16N и R38N или R38Q, соответственно, в IL-2. В одном варианте осуществления слитый белок IL-2 включает аминокислотные замены V69A, Q74P, H16N и R38N или R38Q в IL-2. В одном варианте осуществления слитый белок IL-2 включает аминокислотные замены V69A, Q74P, H16N и R38N в IL-2. В одном варианте осуществления слитый белок IL-2 включает аминокислотные замены V69A, Q74P, H16N и R38Q в IL-2.

В одном варианте осуществления слитый белок IL-2 включает аминокислотное

изменение (например, замену) в положении I28, E68, S87, N88, Q126, или их комбинацию, в IL-2.

В одном варианте осуществления слитый белок IL-2 включает аминокислотное изменение (например, замену) в положении I28, при этом необязательно аминокислотная замена представляет собой I28T или I28F, в IL-2. В одном варианте осуществления слитый белок IL-2 включает аминокислотную замену I28T в IL-2. В одном варианте осуществления слитый белок IL-2 включает аминокислотную замену I28F в IL-2.

В одном варианте осуществления слитый белок IL-2 включает аминокислотное изменение (например, замену) в положении E68, при этом необязательно аминокислотная замена представляет собой E68Q или E68N, в IL-2. В одном варианте осуществления слитый белок IL-2 включает аминокислотную замену E68Q в IL-2. В одном варианте осуществления слитый белок IL-2 включает аминокислотную замену E68N в IL-2.

В одном варианте осуществления слитый белок IL-2 включает аминокислотное изменение (например, замену) в положении S87, при этом необязательно аминокислотная замена представляет собой S87R, в IL-2. В одном варианте осуществления слитый белок IL-2 включает аминокислотную замену S87R в IL-2.

В одном варианте осуществления слитый белок IL-2 включает аминокислотное изменение (например, замену) в положении N88, при этом необязательно аминокислотная замена представляет собой N88S, N88L или N88D, в IL-2. В одном варианте осуществления слитый белок IL-2 включает аминокислотную замену N88S, N88L или N88D в IL-2. В одном варианте осуществления слитый белок IL-2 включает аминокислотную замену N88S в IL-2. В одном варианте осуществления слитый белок IL-2 включает аминокислотную замену N88L в IL-2. В одном варианте осуществления слитый белок IL-2 включает аминокислотную замену N88D в IL-2.

В одном варианте осуществления слитый белок IL-2 включает аминокислотное изменение (например, замену) в положении Q126, при этом необязательно аминокислотная замена представляет собой Q126T, Q126K или Q126R, в IL-2. В одном варианте осуществления слитый белок IL-2 включает аминокислотную замену Q126T, Q126K или Q126R в IL-2. В одном варианте осуществления слитый белок IL-2 включает аминокислотную замену Q126T, Q126K или Q126R в IL-2. В одном варианте осуществления слитый белок IL-2 включает аминокислотную замену Q126T в IL-2. В одном варианте осуществления слитый белок IL-2 включает аминокислотную замену Q126K в IL-2. В одном варианте осуществления слитый белок IL-2 включает аминокислотную замену Q126R в IL-2.

В одном варианте осуществления слитый белок IL-2 включает аминокислотное изменение (например, замену) в положении C125 в IL-2, при этом необязательно аминокислотная замена представляет собой C125S. В одном варианте осуществления слитый белок IL-2 включает аминокислотную замену C125S в IL-2.

В одном варианте осуществления слитый белок IL-2 включает аминокислотное изменение (например, замену) в положении T3 в IL-2, при этом необязательно

аминокислотная замена представляет собой T3A. В одном варианте осуществления слитый белок IL-2 включает аминокислотную замену T3A в IL-2.

В одном варианте осуществления слитый белок IL-2 включает аминокислотное изменение (например, замену) в положении V69, Q74 и C125 в IL-2, при этом необязательно аминокислотная замена представляет собой V69A, Q74P и C125S, соответственно. В одном варианте осуществления слитый белок IL-2 включает аминокислотные замены V69A, Q74P и C125S в IL-2.

В одном варианте осуществления слитый белок IL-2 включает аминокислотное изменение (например, замену) в положении T3, H16, I92 в IL-2, или их комбинацию, при этом необязательно аминокислотная замена представляет собой T3A, H16N и I92S, соответственно, в IL-2.

В одном варианте осуществления слитый белок IL-2 включает аминокислотное изменение (например, замену) в положении H16, V69, Q74 и C125 в IL-2, при этом необязательно аминокислотная замена представляет собой H16N, V69A, Q74P и C125S, соответственно, в IL-2. В одном варианте осуществления слитый белок IL-2 включает аминокислотные замены H16N, V69A, Q74P и C125S в IL-2.

В одном варианте осуществления слитый белок IL-2 включает аминокислотное изменение (например, замену) в положении H16, V69, Q74 и C125 в IL-2, при этом необязательно аминокислотная замена представляет собой H16L, V69A, Q74P и C125S, соответственно, в IL-2. В одном варианте осуществления слитый белок IL-2 включает аминокислотные замены H16L, V69A, Q74P и C125S в IL-2.

В одном варианте осуществления слитый белок IL-2 включает аминокислотное изменение (например, замену) в положении H16, V69, Q74, I92 и C125 в IL-2, при этом необязательно аминокислотная замена представляет собой H16L, V69A, Q74P, I92S и C125S, соответственно, в IL-2. В одном варианте осуществления слитый белок IL-2 включает аминокислотные замены H16L, V69A, Q74P, I92S и C125S в IL-2.

В одном варианте осуществления слитый белок IL-2 включает аминокислотное изменение (например, замену) в положении T3, V69, Q74 и C125 в IL-2, при этом необязательно аминокислотная замена представляет собой T3A, V69A, Q74P и C125S, соответственно, в IL-2. В одном варианте осуществления слитый белок IL-2 включает аминокислотные замены T3A, V69A, Q74P и C125S в IL-2.

В одном варианте осуществления слитый белок IL-2 включает аминокислотное изменение (например, замену) в положении T3, H16, V69, Q74 и C125 в IL-2, при этом необязательно аминокислотная замена представляет собой T3A, H16N или H16L, V69A, Q74P и C125S, соответственно, в IL-2. В одном варианте осуществления слитый белок IL-2 включает аминокислотные замены T3A, H16N, V69A, Q74P и C125S. В одном варианте осуществления слитый белок IL-2 включает аминокислотные замены T3A, H16L, V69A, Q74P и C125S в IL-2.

В одном варианте осуществления слитый белок IL-2 включает аминокислотное изменение (например, замену) в положении T3, V69, Q74, I92 и C125 в IL-2, при этом

необязательно аминокислотная замена представляет собой T3A, V69A, Q74P, I92S и C125S, соответственно, в IL-2. В одном варианте осуществления слитый белок IL-2 включает аминокислотные замены T3A, V69A, Q74P, I92S и C125S в IL-2. В одном варианте осуществления слитый белок IL-2 включает аминокислотные замены T3A, V69A, Q74P, I92S и C125S в IL-2.

В одном варианте осуществления слитый белок IL-2 включает аминокислотное изменение (например, замену) в положении H16, K35, V69 и Q74, при этом необязательно аминокислотная замена представляет собой H16L, K35E, V69A и Q74P, соответственно, в IL-2. В одном варианте осуществления слитый белок IL-2 включает аминокислотные замены H16L, K35E, V69A и Q74P в IL-2.

В одном варианте осуществления слитый белок IL-2 включает аминокислотное изменение (например, замену) в положении H16, R38, V69A и Q74P, при этом необязательно аминокислотная замена представляет собой H16L, R38Q, V69A и Q74P, соответственно, в IL-2. В одном варианте осуществления слитый белок IL-2 включает аминокислотные замены H16L, R38Q, V69A и Q74P в IL-2.

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

Не желая ограничиваться какой-либо теорией, считается, что в одном варианте осуществления слитый белок IL-2, включающий аминокислотные замены H16L, V69A, Q74P и C125S, может иметь по меньшей мере одно или более из следующих полезных свойств: (i) имеет пониженную аффинность связывания с CD122 и/или CD132, что повышает активность и селективность агента на основе IL-2 в отношении регуляторных Т-клеток (Treg) по сравнению с другими типами Т-клеток; (ii) является в значительной степени стабильным, например, благодаря присутствию стабилизирующих мутаций V69A и Q74P; (iii) имеет уменьшенную или пониженную связывающую способность и/или аффинность связывания в отношении CD25, что увеличивает продолжительность жизни агента на основе IL-2; (iv) по существу не промотирует экспансию, активацию, выживание и/или пролиферацию эффекторных Т-клеток и/или природных киллерных (NK) клеток in vitro и/или in vivo; и/или (v) имеет уменьшенное неправильное дисульфидное спаривание и улучшенную стабильность, например, благодаря присутствию мутации C125S. В одном варианте осуществления агент на основе IL-2, включающий мутацию H16L, имеет пониженную аффинность связывания с CD122 и/или CD132 и/или повышенную активность и селективность в отношении Treg относительно других типов Т-клеток по сравнению с агентом на основе IL-2, включающим другие H16 мутации. Эти свойства делают вариант IL-2, включающий аминокислотные замены H16L, V69A, Q74P и C125S, особенно подходящим для лечения расстройств и состояний, возникающих в результате аномальных иммунных ответов, таких как аутоиммунные заболевания.

Таким образом, в одном варианте осуществления слитый белок IL-2, включающий аминокислотные замены H16L, V69A, Q74P и C125S, имеет *inter alia* одно или более (например, 2, 3, 4, 5, 6, 7 или все) из следующих свойств по сравнению с IL-2 дикого типа

или референсным вариантом IL-2, который не включает аминокислотные замены: (i) улучшенная или повышенная стабильность in vitro или in vivo; (ii) уменьшенная или пониженная связывающая способность и/или аффинность связывания в отношении человеческого CD122 in vitro и/или in vivo; (iii) уменьшенная или пониженная связывающая способность и/или аффинность связывания в отношении человеческого CD132 in vitro и/или in vivo; (iv) уменьшенная или пониженная аффинность варианта IL-2 в отношении гетеродимерного IL-2 рецептора, состоящего из человеческого CD122 и человеческого CD132 (т.е. гетеродимера CD122/CD132 человека) in vitro и/или in vivo; (v) уменьшенная, или пониженная, или по существу неизмененная связывающая способность и/или аффинность связывания в отношении человеческого CD25 in vitro и/или in vivo; (vi) селективное связывание с регуляторными Т-клетками (например, Foxp3$^+$ Т-клетками); (vii) селективная активация сигнального пути IL-2 в регуляторных Т-клетках (Tregs) in vitro или in vivo; или (viii) усиленная или повышенная способность к индукции или промотированию экспансии, активности, выживания и/или пролиферации Treg.

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

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

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

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

Не желая ограничиваться какой-либо теорией, считается, что в одном варианте осуществления слитый белок IL-2, включающий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 5 или ее функциональный фрагмент, может иметь по меньшей мере одно или более из следующих полезных свойств: (i) имеет пониженную аффинность связывания с CD122 и/или CD132, что повышает активность и селективность агента на основе IL-2 в отношении регуляторных Т-клеток (Treg) по сравнению с другими типами Т-клеток; (ii) является в значительной степени стабильным, например, благодаря присутствию стабилизирующих мутаций V69A и Q74P; (iii) имеет уменьшенную или пониженную связывающую способность и/или аффинность связывания в отношении CD25, что увеличивает продолжительность жизни агента на основе IL-2; (iv) по существу не промотирует

экспансию, активацию, выживание и/или пролиферацию эффекторных Т-клеток и/или природных киллерных (NK) клеток in vitro и/или in vivo; и/или (v) имеет уменьшенное неправильное дисульфидное спаривание и улучшенную стабильность, например, благодаря присутствию мутации C125S. В одном варианте осуществления агент на основе IL-2, включающий мутацию H16L, имеет пониженную аффинность связывания с CD122 и/или CD132 и/или повышенную активность и селективность в отношении Treg относительно других типов Т-клеток по сравнению с агентом на основе IL-2, включающим другие H16 мутации. Эти свойства делают слитый белок IL-2, включающий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 5, особенно подходящим для лечения расстройств и состояний, возникающих в результате аномальных иммунных ответов, таких как аутоиммунные заболевания.

Таким образом, в одном варианте осуществления слитый белок IL-2, включающий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 5 или ее функциональный фрагмент, или аминокислотную последовательность, идентичную ей по меньшей мере на 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или более, или отличающуюся от нее не более чем 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 20, 25 или 30 аминокислотами, имеет *inter alia* одно или более (например, 2, 3, 4, 5, 6, 7 или все) из следующих свойств по сравнению с IL-2 дикого типа или референсным слитым белком IL-2, который не включает аминокислотные замены: (i) улучшенная или повышенная стабильность in vitro или in vivo; (ii) уменьшенная или пониженная связывающая способность и/или аффинность связывания в отношении человеческого CD122 in vitro и/или in vivo; (iii) уменьшенная или пониженная связывающая способность и/или аффинность связывания в отношении человеческого CD132 in vitro и/или in vivo; (iv) уменьшенная или пониженная аффинность слитого белка IL-2 в отношении гетеродимерного IL-2 рецептора, состоящего из человеческого CD122 и человеческого CD132 (т.е. гетеродимера CD122/CD132 человека) in vitro и/или in vivo; (v) уменьшенная, или пониженная, или по существу неизмененная связывающая способность и/или аффинность связывания в отношении человеческого CD25 in vitro и/или in vivo; (vi) селективное связывание с регуляторными Т-клетками (например, Foxp3$^+$ Т-клетками); (vii) селективная активация сигнального пути IL-2 в регуляторных Т-клетках (Tregs) in vitro или in vivo; или (viii) усиленная или повышенная способность к индукции или промотированию экспансии, активности, выживания и/или пролиферации Treg.

В одном варианте осуществления слитые белки IL-2, описанные в настоящей заявке, включают Fc-область, например, Fc-область, имеющую одну или более мутаций, описанных в настоящей заявке, и/или имеющую одно или более структурных или функциональных свойств, описанных в настоящей заявке. Не желая ограничиваться какой-либо теорией, считается, что в одном варианте осуществления Fc-области, описанные в настоящей заявке, могут уменьшать (или предотвращать) почечный клиренс и/или продлевать период полужизни агентов на основе IL-2 (например, через FcRn).

В контексте настоящей заявки термин “слитый белок” относится к белку, включающему два или более белковых или пептидных компонентов. Два или более

белковых или пептидных компонентов могут быть получены из разных источников или могут колироваться разными генами. Слитый белок иногда также указан как химерный белок. Fc-слитый белок (также известный как Fc-химерный слитый белок, Fc-Ig, химерный слитый белок на основе Ig или меченый белок Fc) может включать Fc-область иммуноглобулина (например, Fc-область, описанную в настоящей заявке), связанную (например, слитую) с белком или пептидом. Fc-область может быть связана (например, слита генетически) с белком или пептидом непосредственно или опосредованно, например, через линкер. В одном варианте осуществления Fc-область получена из Fc-области IgG, например, человеческого IgG, например IgG1, IgG2, IgG3 или IgG4. В одном варианте осуществления Fc-область получена из Fc-области IgG1, например человеческого IgG1.

Слитый белок IL-2 может включать вариант IL-2 (например, вариант IL-2, описанный в настоящей заявке) или его функциональный фрагмент, связанный (например, слитый) с белком или пептидом. В одном варианте осуществления слитый белок IL-2 представляет собой слитый белок IL-2-Fc, например, дополнительно включающий Fc-область иммуноглобулина (например, Fc-область, описанную в настоящей заявке), связанную (например, слитую) с полипептидом IL-2 (например, вариантом IL-2, описанным в настоящей заявке) или его функциональным фрагментом. В одном варианте осуществления слитый белок IL-2 не является слитым белком IL-2-Fc, например, вариант IL-2 слияния, описанный в настоящей заявке, или его функциональный фрагмент, связан (например, слит) с белком или пептидом, отличным от Fc-области IgG, например, человеческого IgG, например IgG1, IgG2, IgG3 или IgG4.

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

В одном варианте осуществления слитый белок IL-2 включает аминокислотную последовательность, выбранную из: SEQ ID NO: 94, SEQ ID NO: 95, SEQ ID NO: 96, SEQ ID NO: 97, SEQ ID NO: 98, SEQ ID NO: 99, SEQ ID NO: 100, SEQ ID NO: 101, SEQ ID NO: 102, SEQ ID NO: 103, SEQ ID NO: 104, SEQ ID NO: 105, SEQ ID NO: 106, SEQ ID NO: 107, SEQ ID NO: 108, SEQ ID NO: 109, SEQ ID NO: 110, SEQ ID NO: 111, SEQ ID NO: 112, SEQ ID NO: 113, SEQ ID NO: 114, SEQ ID NO: 115, SEQ ID NO: 116, SEQ ID NO: 117, SEQ ID NO: 118, SEQ ID NO: 119, SEQ ID NO: 120, SEQ ID NO: 121, SEQ ID NO: 122, SEQ ID NO:

123, SEQ ID NO: 124, SEQ ID NO: 125, SEQ ID NO: 126, SEQ ID NO: 127, SEQ ID NO: 128, SEQ ID NO: 129, SEQ ID NO: 130 или SEQ ID NO: 131, или аминокислотную последовательность, идентичную ей по меньшей мере на 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или более, или отличающуюся от нее не более чем 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 20, 25 или 30 аминокислотами.

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

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

В одном варианте осуществления слитый белок IL-2 включает аминокислотную последовательность, выбранную из: SEQ ID NO: 208, SEQ ID NO: 209, SEQ ID NO: 210, SEQ ID NO: 211, SEQ ID NO: 212, SEQ ID NO: 213, SEQ ID NO: 214, SEQ ID NO: 215, SEQ ID NO: 216, SEQ ID NO: 217, SEQ ID NO: 218, SEQ ID NO: 219, SEQ ID NO: 220, SEQ ID NO: 221, SEQ ID NO: 222, SEQ ID NO: 223, SEQ ID NO: 224, SEQ ID NO: 225, SEQ ID NO: 226, SEQ ID NO: 227, SEQ ID NO: 228, SEQ ID NO: 229, SEQ ID NO: 230, SEQ ID NO: 231, SEQ ID NO: 232, SEQ ID NO: 233, SEQ ID NO: 234, SEQ ID NO: 235, SEQ ID NO: 236, SEQ ID NO: 237, SEQ ID NO: 238, SEQ ID NO: 239, SEQ ID NO: 240, SEQ ID NO: 241, SEQ ID NO: 242, SEQ ID NO: 243, SEQ ID NO: 244 или SEQ ID NO: 245, или аминокислотную последовательность, идентичную ей по меньшей мере на 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или более, или отличающуюся от нее не более чем 1, 2, 3,

4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 20, 25 или 30 аминокислотами.

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

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

В одном варианте осуществления слитый белок IL-2 включает аминокислотную последовательность, выбранную из: SEQ ID NO: 322, SEQ ID NO: 323, SEQ ID NO: 324, SEQ ID NO: 325, SEQ ID NO: 326, SEQ ID NO: 327, SEQ ID NO: 328, SEQ ID NO: 329, SEQ ID NO: 330, SEQ ID NO: 331, SEQ ID NO: 332, SEQ ID NO: 333, SEQ ID NO: 334, SEQ ID NO: 335, SEQ ID NO: 336, SEQ ID NO: 337, SEQ ID NO: 338, SEQ ID NO: 339, SEQ ID NO: 340, SEQ ID NO: 341, SEQ ID NO: 342, SEQ ID NO: 343, SEQ ID NO: 344, SEQ ID NO: 345, SEQ ID NO: 346, SEQ ID NO: 347, SEQ ID NO: 348, SEQ ID NO: 349, SEQ ID NO: 350, SEQ ID NO: 351, SEQ ID NO: 352, SEQ ID NO: 353, SEQ ID NO: 354, SEQ ID NO: 355, SEQ ID NO: 356, SEQ ID NO: 357, SEQ ID NO: 358 или SEQ ID NO: 359, или аминокислотную последовательность, идентичную ей по меньшей мере на 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или более, или отличающуюся от нее не более чем 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 20, 25 или 30 аминокислотами.

В одном варианте осуществления слитый белок IL-2 включает аминокислотную последовательность, выбранную из: 1004, SEQ ID NO: 1005, SEQ ID NO: 1006, SEQ ID NO: 1007, SEQ ID NO: 1008, SEQ ID NO: 1009, или аминокислотную последовательность,

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

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

Не желая ограничиваться какой-либо теорией, также считается, что в одном варианте осуществления слитый белок IL-2, включающий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 1008 или ее функциональный фрагмент, может иметь по меньшей мере одно или более из следующих полезных свойств: (i) имеет пониженную аффинность связывания с CD122 и/или CD132, что повышает активность и селективность агента на основе IL-2 в отношении регуляторных Т-клеток (Treg) по сравнению с другими типами Т-клеток; (ii) является в значительной степени стабильным, например, благодаря присутствию стабилизирующих мутаций V69A и Q74P; (iii) имеет уменьшенную или пониженную связывающую способность и/или аффинность связывания в отношении CD25, что увеличивает продолжительность жизни агента на основе IL-2; (iv) по существу не промотирует экспансию, активацию, выживание и/или пролиферацию эффекторных Т-клеток и/или природных киллерных (NK) клеток in vitro и/или in vivo; (v) имеет уменьшенное неправильное дисульфидное спаривание и улучшенную стабильность, например, благодаря присутствию мутации C125S; и/или (vi) имеет пониженную эффекторную функцию, например, как результат пониженного гликозилирования Fc из-за мутации N297G в Fc-области. В одном варианте осуществления агент на основе IL-2, включающий мутацию H16L, имеет пониженную аффинность связывания с CD122 и/или CD132 и/или повышенную активность и селективность в отношении Treg относительно других типов Т-клеток по сравнению с агентом на основе IL-2, включающим другие H16 мутации. Эти свойства делают слитый белок IL-2, включающий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 1008, особенно подходящим для лечения расстройств и состояний, возникающих в результате аномальных иммунных ответов, таких как аутоиммунные заболевания.

Таким образом, в одном варианте осуществления слитый белок IL-2, включающий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 1008 или ее функциональный фрагмент, или аминокислотную последовательность, идентичную ей по меньшей мере на 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или более, или отличающуюся от нее не более чем 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45 или 50 аминокислотами, имеет *inter alia* одно или более (например, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8 или все) из следующих свойств по сравнению с IL-2 дикого типа или референсным слитым белком IL-2, который не включает аминокислотные замены: (i) улучшенная или повышенная стабильность in vitro или in vivo; (ii) уменьшенная или пониженная связывающая способность и/или аффинность связывания в отношении человеческого CD122 in vitro и/или in vivo; (iii) уменьшенная или пониженная связывающая способность и/или аффинность связывания в отношении человеческого CD132 in vitro и/или in vivo; (iv) уменьшенная или пониженная аффинность слитого белка IL-2 в отношении гетеродимерного IL-2 рецептора, состоящего из человеческого CD122 и человеческого CD132 (т.е. гетеродимера CD122/CD132 человека) in vitro и/или in vivo; (v) уменьшенная, или пониженная, или по существу неизмененная связывающая способность и/или аффинность связывания в отношении человеческого CD25 in vitro и/или in vivo; (vi)

селективное связывание с регуляторными Т-клетками (например, Foxp3$^+$ Т-клетками); (vii) селективная активация сигнального пути IL-2 в регуляторных Т-клетках (Tregs) in vitro или in vivo; (viii) усиленная или повышенная способность к индукции или промотированию экспансии, активности, выживания и/или пролиферации Treg; или (ix) уменьшенная или пониженная эффекторная функция.

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

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

В одном варианте осуществления единственными аминокислотами в слитом белке являются канонические аминокислоты. В одном варианте осуществления слитый белок содержит встречающиеся в природе аминокислоты; их аналоги, производные и конгенеры; аналоги аминокислот с вариантными боковыми цепями; и/или все стереоизомеры любых из вышеуказанных. Слитый белок может включать D- или L-оптические изомеры аминокислот и пептидомиметики.

В одном аспекте настоящее изобретение обеспечивает способ получения слитого белка IL-2, раскрытого в настоящей заявке. Слитые белки IL-2, описанные в настоящей заявке, можно получить любым подходящим методом рекомбинантных ДНК. В одном варианте осуществления способ включает культивирование клетки, содержащей нуклеиновую кислоту, кодирующую слитый белок IL-2, в условиях, обеспечивающих возможность продукции слитого белка. В другом варианте осуществления способ дополнительно включает выделение или очистку слитого белка IL-2. Еще в одном варианте осуществления способ дополнительно включает оценку эффективности слитого белка IL-2 в клеточном анализе или в животной модели. И еще в одном варианте осуществления способ дополнительно включает введение слитого белка IL-2 субъекту, например человеку.

Настоящее изобретение обеспечивает выделенную молекулу нуклеиновой кислоты, кодирующую слитый белок IL-2, описанный в настоящей заявке, и векторы и клетки-хозяева, содержащие ее. Молекула нуклеиновой кислоты включает, но не ограничивается этим, РНК, геномную ДНК и кДНК.

Комплексы IL-2

В одном варианте осуществления агент на основе IL-2 включает комплекс IL-2, например комплекс IL-2, описанный в настоящей заявке. В одном варианте осуществления комплекс IL-2 представляет собой иммунный комплекс IL-2/анти-IL-2 антитело (IL-2 ic).

Не желая ограничиваться какой-либо теорией, считается, что в одном варианте осуществления комплексы IL-2, такие как иммунные комплексы IL-2/анти-IL-2 антитело,

могут усиливать биологическую активность IL-2 in vivo. Например, эффект IL-2 на клетки (например, Tregs) можно модулировать путем образования комплекса IL-2 с различными mAb, которые специфически связываются с IL-2. Механизмы могут включать, например, пролонгирование периода полужизни цитокинов в кровотоке. В зависимости от клона анти-IL-2 антитела IL-2 ic может селективно стимулировать, например, CD25high клетки (например, иммунные комплексы IL-2/JES6-1) или CD122high клетки (например, иммунные комплексы IL-2/S4B6). Например, иммунные комплексы IL-2/JES6-1 обладают высокоселективным действием по стимуляции регуляторных Т-клеток, и они могут быть полезны при трансплантациях и лечении аутоиммунных заболеваний. В качестве еще одного примера, иммунные комплексы IL-2/S4B6 могут обладать высокой стимулирующей активностью в отношении NK-клеток и CD8+ Т-клеток памяти и они могут заменить традиционный IL-2 в иммунотерапии рака.

В одном варианте осуществления комплекс IL-2 включает вариант IL-2, описанный в настоящей заявке. В одном варианте осуществления комплекс IL-2 включает одно или более аминокислотных изменений (например, замен), описанных в Таблице 9. В одном варианте осуществления комплекс IL-2 включает аминокислотную последовательность, описанную в Таблице 9, или ее функциональный фрагмент. В одном варианте осуществления комплекс IL-2 включает молекулу анти-IL-2 антитела. В одном варианте осуществления комплекс IL-2 включает вариант IL-2, описанный в настоящей заявке, и молекулу анти-IL-2 антитела. В одном варианте осуществления молекула анти-IL-2 антитела связывается с вариантом IL-2. В одном варианте осуществления молекула анти-IL-2 антитела способна связываться с вариантом IL-2 и IL-2 дикого типа. В одном варианте осуществления вариант IL-2 включает одну или более мутаций, описанных в настоящей заявке. В одном варианте осуществления одна или более мутаций не уменьшают, или по существу не уменьшают, связывание варианта IL-2 с молекулой анти-IL-2 антитела.

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

В одном варианте осуществления комплекс IL-2 модулирует (например, стимулирует) одну или более активностей Т-клеток. В одном варианте осуществления комплекс IL-2 стимулирует CD25high клетки. В одном варианте осуществления комплекс

IL-2 стимулирует Tregs. В одном варианте осуществления комплекс IL-2 стимулирует CD122high клетки. В одном варианте осуществления комплекс IL-2 стимулирует NK-клетки и/или CD8+ Т-клетки памяти. В одном варианте осуществления комплекс IL-2 селективно стимулирует CD25high клетки по сравнению с CD122high клетками. В одном варианте осуществления комплекс IL-2 селективно стимулирует CD122high клетки по сравнению с CD25high клетками. В одном варианте осуществления комплекс IL-2 селективно стимулирует Tregs по сравнению с NK-клетками и/или CD8+ Т-клетками памяти. В одном варианте осуществления комплекс IL-2 селективно стимулирует NK-клетки и/или CD8+ Т-клетки памяти по сравнению с Tregs.

Иллюстративные молекулы анти-IL-2 антитела, подходящие для применения, описаны, например, в публикации международной заявки № WO 2016/164937, которая включена в настоящую заявку путем ссылки во всей полноте.

В контексте настоящей заявки термин “молекула антитела” относится к белку, например, цепи иммуноглобулина или ее фрагменту, включающему по меньшей мере одну последовательность вариабельного домена иммуноглобулина. Термин “молекула антитела” включает, например, полноразмерные зрелые антитела и антигенсвязывающие фрагменты антитела. Например, молекула антитела может включать последовательность вариабельного домена тяжелой (H) цепи (сокращенно VH) и последовательность вариабельного домена легкой (L) цепи (сокращенно VL). В другом примере молекула антитела включает две последовательности вариабельных доменов тяжелой (H) цепи и две последовательности вариабельных доменов легкой (L) цепи, тем самым образуя два сайта связывания антигена, например, Fab, Fab', F(ab')2, Fc, Fd, Fd', Fv, одноцепочечные антитела (например, scFv), антитела с одним вариабельным доменом, диатела (Dab) (двухвалентные и биспецифические) и химерные (например, гуманизированные) антитела, которые могут быть получены путем модификации целых антител или синтезированные de novo с использованием технологий рекомбинантной ДНК. Эти функциональные фрагменты антител сохраняют способность селективно связываться с соответствующим антигеном или рецептором. Антитела и фрагменты антител могут быть из любого класса антител, включая, но не ограничиваясь этим, IgG, IgA, IgM, IgD и IgE, и из любого подкласса (например, IgG1, IgG2, IgG3 и IgG4) антител. Молекулы антител могут быть моноклональными или поликлональными. Молекула антитела также может представлять собой человеческое, гуманизированное антитело, антитело с трансплантированным CDR или полученное in vitro антитело. Молекула антитела может иметь константную область тяжелой цепи, выбранную, например, из IgG1, IgG2, IgG3 или IgG4. Молекула антитела также может иметь легкую цепь, выбранную, например, из каппа или лямбда. Термин “иммуноглобулин” (Ig) в настоящей заявке используется взаимозаменяемо с термином “антитело”.

Примеры антигенсвязывающих фрагментов включают: (i) Fab-фрагмент, моновалентный фрагмент, состоящий из доменов VL, VH, CL и CH1; (ii) F(ab')2 фрагмент, двухвалентный фрагмент, включающий два Fab-фрагмента, связанных дисульфидным мостиком в шарнирной области; (iii) Fd-фрагмент, состоящий из доменов VH и CH1; (iv)

Fv-фрагмент, состоящий из доменов VL и VH одного плеча антитела, (v) фрагмент диатела (dAb), который состоит из домена VH; (vi) верблюжий или верблюдизированный вариабельный домен; (vii) одноцепочечный Fv (scFv), см., например, Bird *et al.* (1988) *Science* 242:423-426; и Huston *et al.* (1988) *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 85:5879-5883); (viii) однодоменное антитело. Эти фрагменты антител могут быть получены с использованием любого подходящего метода, включая несколько традиционных методов, известных специалистам в данной области, и фрагменты можно подвергать скринингу на пригодность таким же образом, как и интактные антитела.

Термин “антитело” включает интактные молекулы, а также их функциональные фрагменты. Константные области антител могут быть изменены, например мутированы, для модификации свойств антитела (например, для повышения или снижения одного или более из: связывания с Fc рецептором, гликозилирования антитела, количества цистеиновых остатков, функции в отношении эффекторных клеток или функции в отношении комплемента).

Молекула антитела может представлять собой одноцепочечное антитело. Одноцепочечное антитело (scFV) может быть сконструированным (см., например, Colcher, D. *et al.* (1999) *Ann N Y Acad Sci* 880:263-80; и Reiter, Y. (1996) *Clin Cancer Res* 2:245-52). Одноцепочечное антитело может быть димеризовано или мультимеризовано для получения мультивалентных антител, обладающих специфичностью к разным эпитопам одного и того же белка-мишени.

Молекулы антител, раскрытые в настоящей заявке, также могут представлять собой однодоменные антитела. Однодоменные антитела могут включать антитела, определяющие комплементарность области которых являются частью однодоменного полипептида. Примеры включают, но не ограничиваются этим, антитела, состоящие только из тяжелых цепей, антитела, в природе лишенные легких цепей, однодоменные антитела, полученные из обычных 4-цепочечных антител, сконструированные антитела и однодоменные каркасы, отличные от происходящих из антител. Однодоменные антитела могут быть любыми антителами, известными из уровня техники, или любыми будущими однодоменными антителами. Однодоменные антитела могут быть получены от любых видов, включая, но не ограничиваясь этим, мышь, человека, верблюда, ламу, рыбу, акулу, козу, кролика и крупный рогатый скот. Согласно некоторым аспектам однодоменное антитело представляет собой встречающееся в природе однодоменное антитело, известное как антитело, состоящее из тяжелых цепей, лишенное легких цепей. Такие однодоменные антитела описаны, например, в WO 94/04678. Для ясности этот вариабельный домен, полученный из антитела, состоящего из тяжелых цепей, естественным образом лишенного легких цепей, известен как VHH или нанотело, чтобы отличить его от обычных VH четырехцепочечных иммуноглобулинов. Такая молекула VHH может быть получена из антител, вырабатываемых у видов семейства верблюдовых, например, у верблюда, ламы, одногорбого верблюда, альпаки и гуанако. Другие виды, помимо верблюдовых, могут продуцировать антитела из тяжелых цепей, в природе лишенные легких цепей; также

рассматриваются такие VHH.

Области VH и VL можно подразделить на области гипервариабельности, называемые «определяющими комплементарность областями» (CDR), перемежающиеся с более консервативными областями, называемыми «каркасными областями» (FR или FW). Термины «определяющая комплементарность область» и «CDR», используемые в настоящей заявке, относятся к последовательностям аминокислот в вариабельных областях антитела, которые придают специфичность и аффинность связывания в отношении антигена. Используемые в настоящей заявке термины «каркас», «FW» и «FR» используются взаимозаменяемо.

Протяженность каркасной области и CDR областей была точно определена рядом методов (см. Kabat, E.A., et al. (1991) Sequences of Proteins of Immunological Interest, Fifth Edition, U.S. Department of Health and Human Services, NIH Publication № 91-3242; Chothia, C. et al. (1987) J. Mol. Biol. 196:901-917; и определение AbM, используемое программой моделирования антител Oxford Molecular's AbM. См. в основном, например, Protein Sequence and Structure Analysis of Antibody Variable Domains. In: Antibody Engineering Lab Manual (Ed.: Duebel, S. and Kontermann, R., Springer-Verlag, Heidelberg). В варианте осуществления используются следующие определения: AbM определение CDR1 вариабельного домена тяжелой цепи и определения по Kabat для других CDR. В одном варианте осуществления определения по Kabat используются для всех CDR. Кроме того, варианты осуществления, описанные в отношении CDR по Kabat или AbM, также могут быть реализованы с использованием гипервариабельных петель Chothia. Каждая VH и VL обычно включает три CDR и четыре FR, расположенных от амино-конца к карбокси-концу в следующем порядке: FR1, CDR1, FR2, CDR2, FR3, CDR3 и FR4.

В контексте настоящей заявки "последовательность вариабельного домена иммуноглобулина" относится к аминокислотной последовательности, которая может образовывать структуру вариабельного домена иммуноглобулина. Например, последовательность может включать всю или часть аминокислотной последовательности природного вариабельного домена. Например, последовательность может включать, или не включать, одну, две или более N- или C-концевых аминокислот или может включать другие изменения, которые совместимы с образованием белковой структуры.

Термин "антигенсвязывающая область" относится к части молекулы антитела, которая включает детерминанты, образующие область взаимодействия, которая связывается с антигеном или его эпитопом. Что касается белков (или белковых миметиков), антигенсвязывающая область обычно включает одну или несколько петель (по меньшей мере, например, из четырех аминокислот или аминокислотных миметиков), которые образуют область взаимодействия, которая связывается с антигеном. Как правило, антигенсвязывающая область молекулы антитела включает по меньшей мере одну или две CDR и/или гипервариабельные петли, или более типично по меньшей мере три, четыре, пять или шесть CDR и/или гипервариабельных петель.

Термины "конкурируют" или "перекрестно конкурируют" используются в

настоящей заявке взаимозаменяемо для обозначения способности молекулы антитела препятствовать связыванию другой молекулы антитела с мишенью. Вмешательство в связывание может быть прямым или косвенным (например, посредством аллостерической модуляции молекулы антитела или мишени). Степень, в которой молекула антитела способна препятствовать связыванию другой молекулы антитела с мишенью, и, следовательно, можно ли назвать это конкурированием, можно определить с использованием анализа конкурентного связывания, например, анализа FACS, ELISA или BIACORE. В одном варианте осуществления конкурентный анализ связывания представляет собой количественный конкурентный анализ. В одном варианте осуществления первая молекула антитела конкурирует со второй молекулой антитела за связывание с мишенью, когда связывание первой молекулы антитела с мишенью снижается на 10% или более, например, на 20% или более, 30% и более, 40% и более, 50% и более, 55% и более, 60% и более, 65% и более, 70% и более, 75% и более, 80% и более, 85% и более, 90% или более, 95% или более, 98% или более, 99% или более в анализе конкурентного связывания (например, в конкурентном анализе, описанном в настоящей заявке).

Термины “моноклональное антитело” или “композиция моноклонального антитела”, используемые в настоящей заявке, относятся к препарату молекул антител одной молекулярной композиции. Композиция моноклонального антитела демонстрирует единую специфичность и аффинность связывания в отношении конкретного эпитопа. Моноклональное антитело может быть получено с использованием гибридомной технологии или методами, не использующими гибридомную технологию (например, рекомбинантными методами).

«По существу человеческий» белок представляет собой белок, который не вызывает ответ нейтрализующих антител, например, ответ человеческих антимышиных антител (HAMA). HAMA может быть проблематичным в ряде обстоятельств, например, если молекула антитела вводится повторно, например, при лечении хронического или рецидивирующего болезненного состояния. Ответ HAMA может сделать повторное введение антител потенциально неэффективным из-за повышенного выведения антител из сыворотки (см., например, Saleh et al., Cancer Immunol. Immunother. 32:180-190 (1990)), а также из-за возможных аллергических реакций. (см., например, LoBuglio et al., Hybridoma, 5:5117-5123 (1986)).

Молекула антитела может представлять собой поликлональное или моноклональное антитело. В одном варианте осуществления антитело может быть получено рекомбинантным путем, например, любым подходящим методом фагового дисплея или комбинаторным методом.

Различные методы фагового дисплея или комбинаторные методы для получения антител известны в данной области техники (как описано, например, в Ladner et al., патент США № 5223409; Kang et al., международная публикация № WO 92/18619; Dower et al., международная публикация № WO 91/17271; Winter et al. международная публикация №

WO 92/20791; Markland et al., международная публикация № WO 92/15679; Breitling et al. международная публикация № WO 93/01288; McCafferty et al., международная публикация № WO 92/01047; Garrard et al., международная публикация № WO 92/09690; Ladner et al., международная публикация № WO 90/02809; Fuchs et al. (1991) *Bio/Technology* 9:1370-1372; Hay et al. (1992) *Hum Antibod Hybridomas* 3:81-85; Huse et al. (1989) *Science* 246:1275-1281; Griffths et al. (1993) *EMBO J* 12:725-734; Hawkins et al. (1992) *J Mol Biol* 226:889-896; Clackson et al. (1991) *Nature* 352:624-628; Gram et al. (1992) *PNAS* 89:3576-3580; Garrad et al. (1991) *Bio/Technology* 9:1373-1377; Hoogenboom et al. (1991) *Nuc Acid Res* 19:4133-4137; и Barbas et al. (1991) *PNAS* 88:7978-7982, содержание всех из вышеуказанных включено в настоящую заявку путем ссылки).

В одном варианте осуществления молекула антитела представляет собой полностью человеческое антитело (например, антитело, полученное с использованием мыши, которая была генетически сконструирована для продукции антитела из последовательности человеческого иммуноглобулина) или нечеловеческое антитело, например, антитело грызуна (мыши или крысы), козы, примата (например, обезьяны), верблюда. В одном варианте осуществления нечеловеческое антитело представляет собой антитело грызуна (мышиное или крысиное антитело). Способы получения антител грызунов известны в данной области.

Человеческие моноклональные антитела могут быть получены с использованием трансгенных мышей, несущих гены человеческого иммуноглобулина, а не мышиной системы. Спленоциты этих трансгенных мышей, иммунизированных антигеном, представляющим интерес, используют для получения гибридом, которые секретируют человеческие mAb со специфическим сродством к эпитопам из человеческого белка (см., например, Wood et al., международная заявка № WO 91/00906, Kucherlapati et al., публикация PCT № WO 91/10741; Lonberg et al., международная заявка № WO 92/03918; Kay et al., международная заявка № 92/03917; Lonberg et al. 1994 *Nature* 368:856-859; Green, L.L. et al. 1994 *Nature Genet.* 7:13-21; Morrison, S.L. et al. 1994 *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 81:6851-6855; Bruggeman et al. 1993 *Year Immunol* 7:33-40; Tuaillon et al. 1993 *PNAS* 90:3720-3724; Bruggeman et al. 1991 *Eur J Immunol* 21:1323-1326).

Антитело может представлять собой антитело, в котором вариабельная область или ее часть, например CDR области, генерируются в нечеловеческом организме, например, в организме крысы или мыши. Химерные, CDR-привитые и гуманизированные антитела входят в объем изобретения. Антитела, полученные в нечеловеческом организме, например, в организме крысы или мыши, а затем модифицированные, например, в каркасе вариабельной области или константной области для снижения антигенности у человека, входят в объем изобретения.

Химерные антитела могут быть получены любым подходящим методом рекомбинантной ДНК. Некоторые известны в данной области техники (см. Robinson et al., международная патентная публикация PCT/US86/02269; Akira, et al., европейская патентная заявка № 184187; Taniguchi, M., европейская патентная заявка № 171496; Morrison et al.,

европейская патентная заявка № 173494; Neuberger *et al.*, международная заявка № WO 86/01533; Cabilly *et al.*, патент США № 4816567; Cabilly et al., европейская патентная заявка № 125023; Better *et al.* (1988 *Science* 240:1041-1043); Liu et al. (1987) *PNAS* 84:3439-3443; Liu *et al.*, 1987, *J. Immunol.* 139:3521-3526; Sun et al. (1987) *PNAS* 84:214-218; Nishimura *et al.*, 1987, *Canc. Res.* 47:999-1005; Wood et al. (1985) *Nature* 314:446-449; и Shaw *et al.*, 1988, *J. Natl Cancer Inst.* 80:1553-1559).

Гуманизированное антитело или CDR-привитое антитело будет иметь по меньшей мере одну или две, но обычно все три реципиентные CDR (тяжелых и/или легких цепей иммуноглобулина), замененные донорной CDR. Антитело может быть замещено по меньшей мере частью нечеловеческой CDR, или только некоторые из CDR могут быть заменены нечеловеческими CDR. Необходимо только заменить количество CDR, необходимое для связывания гуманизированного антитела с липополисахаридом. В одном варианте осуществления донором будет антитело грызуна, например антитело крысы или мыши, а реципиентом будет человеческий каркас или человеческий консенсусный каркас. Как правило, иммуноглобулин, обеспечивающий CDR, называется «донором», а иммуноглобулин, обеспечивающий каркас, называется «акцептором». В одном варианте осуществления донорный иммуноглобулин не является человеческим (например, иммуноглобулин грызуна). Акцепторный каркас обычно представляет собой встречающийся в природе (например, человеческий) каркас или консенсусный каркас, или последовательность, идентичную ему примерно на 85% или выше, например, на 90%, 95%, 99% или выше.

В контексте настоящей заявки термин “консенсусная последовательность” относится к последовательности, образованной из наиболее часто встречающихся аминокислот (или нуклеотидов) в семействе родственных последовательностей (см., например, Winnaker, From Genes to Clones (Verlagsgesellschaft, Weinheim, Germany 1987). В семействе белков каждое положение консенсусной последовательности занято аминокислотой, наиболее часто встречающейся в этом положении в семействе. Если две аминокислоты встречаются одинаково часто, любая из них может быть включена в консенсусную последовательность. “Консенсусный каркас” относится к каркасной области в консенсусной последовательности иммуноглобулина.

Антитело можно гуманизировать любым подходящим способом, и некоторые таких способов известны в данной области (см. например, Morrison, S. L., 1985, *Science* 229:1202-1207, by Oi et al., 1986, *BioTechniques* 4:214, и Queen et al. US 5585089, US 5693761 и US 5693762, содержание всех из них включено в настоящую заявку путем ссылки).

Гуманизированные антитела или CDR-привитые антитела могут быть получены путем CDR-прививки или замены CDR, при этом могут быть заменены одна, две или все CDR цепи иммуноглобулина. См., например, патент США 5225539; Jones et al. 1986 *Nature* 321:552-525; Verhoeyan et al. 1988 *Science* 239:1534; Beidler et al. 1988 *J. Immunol.* 141:4053-4060; Winter US 5225539, содержание которых полностью включено в настоящую заявку посредством ссылки. Winter описывает метод CDR-прививки, который можно использовать

для получения гуманизированных антител (заявка на патент Великобритании GB 2188638A, поданная 26 марта 1987 г.; Winter US 5225539), содержание которой специально включено посредством ссылки.

Также предусмотрены гуманизированные антитела, в которых определенные аминокислоты заменены, делетированы или добавлены. Критерии выбора аминокислот от донора описаны, например, в патенте США № 5585089, например, в колонках 12-16 патента США № 5585089, содержание которого включено в настоящую заявку посредством ссылки. Другие способы гуманизации антител описаны Padlan et al. EP 519596 A1, опубликованном 23 декабря 1992 г.

В одном варианте осуществления молекула антитела имеет константную область тяжелой цепи, выбранную из, например, константных областей тяжелых цепей IgG1, IgG2 (например, IgG2a), IgG3, IgG4, IgM, IgA1, IgA2, IgD и IgE; в частности, выбранную, например, из (например, человеческих) константных областей тяжелых цепей IgG1, IgG2, IgG3 и IgG4. В другом варианте осуществления, молекула антитела имеет константную область легкой цепи, выбранную, например, из (например, человеческих) константных областей легкой цепи каппа или лямбда. Константная область может быть изменена, например мутирована, для модификации свойств молекулы антитела (например, для повышения или снижения одного или более из: связывания с Fc рецептором, гликозилирования антитела, количества цистеиновых остатков, функции в отношении эффекторных клеток и/или функции в отношении комплемента). В одном варианте осуществления молекула антитела выполняет эффекторную функцию и может фиксировать комплемент. В другом варианте осуществления молекула антитела не рекрутирует эффекторные клетки и не фиксирует комплемент. В некоторых вариантах осуществления молекула антитела обладает пониженной способностью связываться с Fc-рецептором или вообще не обладает такой способностью. Например, это может быть изотип или подтип, фрагмент или другой мутант, который не поддерживает связывание с Fc-рецептором, например, он имеет подвергавшуюся мутагенезу или делетированную область связывания с Fc-рецептором.

В одном варианте осуществления константная область молекулы антитела изменена. Способы изменения константной области антител известны в данной области. Молекулы антител с измененной функцией, например, с измененной аффинностью к эффекторному лиганду, такому как FcR на клетке, или компоненту C1 комплемента, могут быть получены путем замены по меньшей мере одного аминокислотного остатка в константной части антитела другим остатком (см., например, EP 388151 A1, патент США № 5624821 и патент США № 5648260, содержание которых включено в настоящую заявку в качестве ссылки). Также рассматриваются аминокислотные мутации, которые стабилизируют структуру антитела, такие как S228P (EU-номенклатура, S241P по номенклатуре Kabat) в IgG4 человека. Может быть описан подобный тип изменений, который, если применить его к мышиному или другому виду иммуноглобулина, может уменьшать или устранять эти функции.

В одном варианте осуществления единственными аминокислотами в молекуле антитела являются канонические аминокислоты. В одном варианте осуществления молекула антитела содержит встречающиеся в природе аминокислоты; их аналоги, производные и конгенеры; аналоги аминокислот с вариантными боковыми цепями; и/или все стереоизомеры любых из вышеуказанных. Молекула антитела может содержать D- или L-оптические изомеры аминокислот и пептидомиметики.

Полипептид молекулы антитела, описанный в настоящей заявке, может быть линейным или разветвленным, он может содержать модифицированные аминокислоты и может быть прерван неаминокислотами. Молекула антитела также может быть модифицирована; например, путем образования дисульфидной связи, гликозилирования, липидирования, ацетилирования, фосфорилирования или любых других манипуляций, таких как конъюгация с метящим компонентом. Полипептид может быть выделен из природных источников, может быть получен рекомбинантными методами из эукариотического или прокариотического хозяина или может быть продуктом синтетических процедур.

Молекула антитела, описанная в настоящей заявке, может использоваться отдельно в неконъюгированной форме или может быть связана с веществом, например, токсином или фрагментом (например, терапевтическим лекарственным средством, испускающим излучение соединением, молекулами растительного, грибкового или бактериального происхождения; или биологическим белком (например, белковым токсином) или частицей (например, рекомбинантной вирусной частицей, например, через белок оболочки вируса). Например, молекула антитела может быть связана с радиоактивным изотопом, таким как α-, β- или γ-излучатель, или β- и γ-излучатель.

Молекула антитела может быть дериватизирована или связана с другой функциональной молекулой (например, с другим пептидом или белком). Используемый термин «дериватизированная» молекула антитела означает молекулу, которая была модифицирована. Способы дериватизации включают, но не ограничиваются этим, добавление флуоресцентного фрагмента, радионуклеотида, токсина, фермента или аффинного лиганда, такого как биотин. Соответственно, предполагается, что молекулы антител включают дериватизированные и иным образом модифицированные формы описанных антител, включая молекулы иммуноадгезии. Например, молекула антитела может быть функционально связана (путем химического связывания, генетического слияния, нековалентной ассоциации или иным образом) с одной или несколькими другими молекулами, такими как другое антитело (например, биспецифическое антитело или диатело), детектируемый агент, токсин, фармацевтический агент и/или белок или пептид, которые могут опосредовать ассоциацию антитела или части антитела с другой молекулой (такой как ядро стрептавидина или полигистидиновая метка).

Некоторые типы дериватизированных молекул антител получают перекрестным связыванием двух или более антител (одного или разных типов, например, для создания биспецифических антител). Подходящие сшивающие агенты включают такие агенты,

которые являются гетеробифункциональными, имеющими две четко реакционноспособные группы, разделенные подходящим спейсером (например, сложный эфир м-малеимидобензоил-N-гидроксисукцинимида) или гомобифункциональными (например, дисукцинимидилсуберат). Такие линкеры доступны от Pierce Chemical Company, Rockford, IL.

Полезные детектируемые агенты, с использованием которых молекула анти-денге антитела может быть дериватизирована (или помечена), включают флуоресцентные соединения, различные ферменты, простетические группы, люминесцентные вещества, биолюминесцентные вещества, флуоресцентно-излучающие атомы металлов, например европия (Eu) и других лантанидов, и радиоактивные вещества (описанные ниже). Примеры детектируемых флуоресцентных агентов включают флуоресцеин, изотиоцианат флуоресцеина, родамин, 5-диметиламин-1-нафталинсульфонилхлорид, фикоэритрин и т.п. Антитело также может быть дериватизировано детектируемыми ферментами, такими как щелочная фосфатаза, пероксидаза хрена, β-галактозидаза, ацетилхолинэстераза, глюкозооксидаза и т.п. Когда антитело дериватизировано детектируемым ферментом, его обнаруживают путем добавления дополнительных реагентов, которые фермент использует для получения детектируемого продукта реакции. Например, когда присутствует детектируемый агент пероксидаза хрена, добавление перекиси водорода и диаминобензидина приводит к окрашиванию продукта реакции, который можно обнаружить. Молекула антитела также может быть дериватизирована простетической группой (например, стрептавидин/биотин и авидин/биотин). Например, антитело может быть дериватизировано биотином, и его детекцию можно осуществить опосредованно путем измерения связывания авидина или стрептавидина. Примеры подходящих флуоресцентных веществ включают умбеллиферон, флуоресцеин, флуоресцеинизотиоцианат, родамин, дихлортриазиниламин флуоресцеин, дансилхлорид или фикоэритрин; пример люминесцентного вещества включает люминол; и примеры биолюминесцентных веществ включают люциферазу, люциферин и экворин.

Молекулы меченых антител можно использовать, например, в диагностических и/или экспериментальных целях в ряде контекстов, включая (i) выделение определенного антигена стандартными методами, такими как аффинная хроматография или иммунопреципитация; (ii) детекцию определенного антигена (например, в клеточном лизате или клеточном супернатанте) для оценки распространенности и паттерна экспрессии белка; (iii) мониторинг уровней белка в тканях в рамках процедуры клинического тестирования, например, для определения эффективности данного режима лечения.

Молекула антитела может быть конъюгирована с другой молекулой, обычно с меткой или терапевтическим (например, противомикробным (например, антибактериальным или бактерицидным), иммуномодулирующим, иммуностимулирующим, цитотоксическим или цитостатическим) средством, или фрагментом молекулы. Радиоактивные изотопы могут использоваться в диагностических или терапевтических целях. Радиоактивные изотопы, которые могут быть связаны с

молекулами антител, включают, но не ограничиваются этим, α-, β- или γ-излучатели или β- и γ-излучатели. Такие радиоактивные изотопы включают, но не ограничиваются этим, йод (^{131}I или ^{125}I), иттрий (^{90}Y), лютеций (^{177}Lu), актиний (^{225}Ac), празеодимий, астат (^{211}At), рений (^{186}Re), висмут (^{212}Bi или ^{213}Bi), индий (^{111}In), технеций (^{99}mTc), фосфор (^{32}P), родий (^{188}Rh), серу (^{35}S), углерод (^{14}C), тритий (^{3}H), хром (^{51}Cr), хлор (^{36}Cl), кобальт (^{57}Co или ^{58}Co), железао (^{59}Fe), селен (^{75}Se) или галлий (^{67}Ga). Радиоизотопы, используемые в качестве терапевтических средств, включают иттрий (^{90}Y), лютеций (^{177}Lu), актиний (^{225}Ac), празеодимий, астат (^{211}At), рений (^{186}Re), висмут (^{212}Bi или ^{213}Bi) и родий (^{188}Rh). Радиоизотопы, полезные в качестве меток, например, для использования в диагностике, включают йод (^{131}I или ^{125}I), индий (^{111}In), технеций (^{99}mTc), фосфор (^{32}P), углерод (^{14}C) и тритий (^{3}H) или один или несколько терапевтических изотопов, перечисленных выше.

В одном аспекте настоящее изобретение обеспечивает способ получения комплекса IL-2, описанного в настоящей заявке. Способ включает, например, приведение в контакт варианта IL-2, описанного в настоящей заявке, с молекулой анти-IL-2 антитела (например, молекулой анти-IL-2 антитела, которая связывается с вариантом IL-2) с получением, таким образом, комплекса IL-2. В одном варианте осуществления способ дополнительно включает оценку эффективности комплекса IL-2 in vitro, ex vivo или in vivo.

Настоящее изобретение обеспечивает выделенную молекулу нуклеиновой кислоты, кодирующую комплекс IL-2 (или его часть), описанный в настоящей заявке, и включающие ее векторы и клетки-хозяева. Молекула нуклеиновой кислоты включает, но не ограничивается этим, РНК, геномную ДНК и кДНК.

Конъюгаты IL-2

В одном варианте осуществления агент на основе IL-2 включает конъюгат, например конъюгат IL-2, описанный в настоящей заявке.

В одном варианте осуществления конъюгат IL-2 включает вариант IL-2, описанный в настоящей заявке, и отличный от IL-2 фрагмент. В одном варианте осуществления конъюгат IL-2 включает одно или более аминокислотных изменений (например, замен), описанных в Таблице 9. В одном варианте осуществления конъюгат IL-2 включает аминокислотную последовательность, описанную в Таблице 9, или ее функциональный фрагмент. В одном варианте осуществления отличный от IL-2 фрагмент включает молекулу антитела, например молекулу антитела, описанную в настоящей заявке. В одном варианте осуществления отличный от IL-2 фрагмент включает полимер, например, полиэфирное соединение. В одном варианте осуществления полиэфирное соединение включает полиэтиленгликоль (PEG). В одном варианте осуществления отличный от IL-2 фрагмент включает цитокин. Вариант IL-2 может быть связан с отличным от IL-2 фрагментом непосредственно или опосредованно, например, через линкер. В одном варианте осуществления конъюгат IL-2 представляет собой слитый белок IL-2.

В одном варианте осуществления конъюгат IL-2 включает аминокислотную последовательность, выбранную из: SEQ ID NO: 2, SEQ ID NO: 3, SEQ ID NO: 4, SEQ ID NO: 5, SEQ ID NO: 6, SEQ ID NO: 7, SEQ ID NO: 8, SEQ ID NO: 9, SEQ ID NO: 10, SEQ ID

NO: 11, SEQ ID NO: 12, SEQ ID NO: 13, SEQ ID NO: 14, SEQ ID NO: 15, SEQ ID NO: 16, SEQ ID NO: 17, SEQ ID NO: 18, SEQ ID NO: 19, SEQ ID NO: 20, SEQ ID NO: 21, SEQ ID NO: 22, SEQ ID NO: 23, SEQ ID NO: 24, SEQ ID NO: 25, SEQ ID NO: 26, SEQ ID NO: 27, SEQ ID NO: 28, SEQ ID NO: 29, SEQ ID NO: 30, SEQ ID NO: 31, SEQ ID NO: 32, SEQ ID NO: 33, SEQ ID NO: 34, SEQ ID NO: 35, SEQ ID NO: 36, SEQ ID NO: 37, SEQ ID NO: 38, SEQ ID NO: 1000, SEQ ID NO: 1001, SEQ ID NO: 1002, или аминокислотную последовательность, идентичную ей по меньшей мере на 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или более, или отличающуюся от нее не более чем 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 20, 25 или 30 аминокислотами.

В одном варианте осуществления конъюгат IL-2 представляет собой иммуноконъюгат, например, включающий молекулу антитела. В одном варианте осуществления вариант IL-2 связан с молекулой антитела ковалентной связью. В одном варианте осуществления вариант IL-2 связан с молекулой антитела пептидной связью. В одном варианте осуществления вариант IL-2 и молекул антитела образуют слитый белок. В одном варианте осуществления слитый белок включает линкер между вариантом IL-2 и молекулой антитела (например, тяжелой цепью, легкой цепью или обеими). В одном варианте осуществления вариант IL-2 связан с молекулой антитела непептидной связью. В одном варианте осуществления вариант IL-2 не является связанным с молекулой антитела непептидной связью.

В одном варианте осуществления вариант IL-2 связан с основной цепью молекулы антитела. В другом варианте осуществления, вариант IL-2 связан с боковой цепью молекулы антитела. В одном варианте осуществления молекула антитела связана с основной цепью варианта IL-2. В одном варианте осуществления молекула антитела связана с боковой цепью варианта IL-2.

В одном варианте осуществления два или более (например, три, четыре, пять, шесть, семь, восемь или более) вариантов IL-2 связаны с молекулой антитела. В одном варианте осуществления четыре варианта IL-2 связаны с молекулой антитела. Например, варианты IL-2 могут быть одинаковыми, или по меньшей мере некоторые из вариантов IL-2 отличаются друг от друга. В одном варианте осуществления вариант IL-2 связан с молекулой антитела бивалентным образом. В другом варианте осуществления, вариант IL-2 связан с молекулой антитела тетравалентным образом.

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

В одном аспекте изобретение обеспечивает комбинацию (a) иммуноконъюгата,

включающего первую молекулу антитела, имеющую пониженную эффекторную функцию, и вариант IL-2, описанный в настоящей заявке, и (b) второй молекулы антитела, имеющей повышенную эффекторную функцию, для применения в лечении расстройства, например расстройства, описанного в настоящей заявке.

В одном варианте осуществления пониженная эффекторная функция первого антитела включает пониженное связывание с активирующим Fc-рецептором, пониженную ADCC, пониженный ADCP, пониженную CDC, пониженную секрецию цитокинов, или их комбинацию. В одном варианте осуществления пониженная эффекторная функция представляет собой пониженное связывание с активирующим Fc-рецептором, например человеческим Fc рецептором. В одном варианте осуществления активирующий Fc-рецептор представляет собой Feγ-рецептор. В одном варианте осуществления активирующий Fc-рецептор представляет собой FcγRIIIa, FcγRI или FcγRIIa. В одном варианте осуществления пониженная эффекторная функция включает пониженную ADCC. В одном варианте осуществления повышенная эффекторная функция включает пониженное связывание с активирующим Fc-рецептором и пониженную ADCC.

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

В одном варианте осуществления первая молекула антитела направлена на антиген, представленный на опухолевой клетке или в окружении опухолевой клетки. В одном варианте осуществления первое антитело направлено против антигена, выбранного из белка активации фибробластов (FAP), A1 домена тенасцина-C (TNC A1), A2 домена тенасцина-C (TNC A2), дополнительного домена B фибронектина (EDB), карциноэмбрионального антигена (CEA) и меланома-ассоциированного хондроитинсульфат протеогликана (MCSP).

В одном варианте осуществления повышенная эффекторная функция второй молекулы антитела включает повышенное связывание с активирующим Fc-рецептором, повышенную ADCC, повышенный ADCP, повышенную CDC, повышенную секрецию цитокинов, или их комбинацию. В одном варианте осуществления повышенная эффекторная функция включает повышенное связывание с активирующим Fc-рецептором.

В одном варианте осуществления активирующий Fc-рецептор представляет собой FcγRIIIa, FcγRI или FcγRIIa. В одном варианте осуществления повышенная эффекторная функция включает повышенную ADCC. В одном варианте осуществления повышенная эффекторная функция включает повышенное связывание с активирующим Fc-рецептором и повышенную ADCC.

В одном варианте осуществления вторая молекула антитела включает одну или более аминокислотных мутаций (например, замен) в Fc-области. В одном варианте осуществления вторая молекула антитела включает модификацию гликозилирования в Fc-области. В одном варианте осуществления модификация гликозилирования в Fc-области включает повышенную долю нефукозилированных олигосахаридов в Fc-области (например, повышенную по меньшей мере до 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80% или 90%) по сравнению с немодифицированной молекулой антитела. В одном варианте осуществления модификация включает повышенную долю раздвоенных олигосахаридов в Fc-области (например, повышенную по меньшей мере до 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80% или 90%) по сравнению с немодифицированной молекулой антитела. В одном варианте осуществления модификация гликозилирования в Fc-области включает повышенную долю раздвоенных нефукозилированных олигосахаридов в Fc-области (например, повышенную по меньшей мере до 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80% или 90%) по сравнению с немодифицированной молекулой антитела.

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

В одном варианте осуществления заболевание представляет собой расстройство, которое можно лечить путем стимуляции функции эффекторных клеток, например, рак. В одном аспекте изобретение обеспечивает композицию, включающую: (a) иммуноконъюгат, включающий первую молекулу антитела, имеющую пониженную эффекторную функцию, и вариант IL-2, описанный в настоящей заявке, (b) вторую молекулу антитела, имеющую повышенную эффекторную функцию, и (c) фармацевтически приемлемый носитель.

Рецепторы IL-2

Агенты на основе IL-2 (например, варианты IL-2, слитые белки IL-2, комплексы IL-2 или конъюгаты IL-2), описанные в настоящей заявке, могут связываться с рецептором IL-2 (IL-2R) и/или модулировать одну или более функций, связанных с IL-2R.

IL-2R представляет собой гетеротримерный белок, экспрессируемый на поверхности определенных иммунных клеток, таких как лимфоциты, который связывается и реагирует на IL-2. Рецептор IL-2 обычно имеет три формы, образованные разными комбинациями различных цепей: α (альфа) (также известная как IL-2Rα, CD25 или Tac антиген), β (бета) (также известная как IL-2Rβ или CD122) и γ (гамма) (также известная как

IL-2Rγ, γc, общая гамма цепь или CD132).

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

IL-2Rβ и IL-2Rγ образуют комплекс с Janus-киназой 1 (JAK1) и Janus-киназой 3 (JAK3), соответственно. Связывание IL-2 с IL-2R может активировать JAK1/JAK2 и инициировать нисходящую внутриклеточную передачу сигналов, например, MAP-киназный путь, фосфоинозитид-3-киназный путь (PI3K) или JAK-STAT путь (Liao et al., Curr Opin Immunol., 2011; 23(5): 598-604; Malek and Castro, Immunity, 2010; 33(2): 153-165).

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

В одном аспекте изобретение обеспечивает агенты на основе IL-2, включающие вариант IL-2, описанный в настоящей заявке, который имеет измененную аффинность связывания с IL-2R, например, одним, двумя или всеми из IL-2Rα, IL-2Rβ или IL-2Rγ. Например, вариант IL-2 может иметь одно или более (например, два, три, четыре, пять или более) аминокислотных изменений (например, замен или мутаций), связанных с взаимодействием между IL-2 и IL-2R, например, одним, двумя или всеми из IL-2Rα, IL-2Rβ или IL-2Rγ.

В одном варианте осуществления агент на основе IL-2 имеет измененную (например, пониженную) аффинность связывания с IL-2Rα. В одном варианте осуществления аффинность связывания с IL-2Rα понижена примерно на 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90% или более по сравнению с агентом на основе IL-2, включающим IL-2 дикого типа, или с агентом на основе IL-2, включающим референсный вариант IL-2. В одном варианте осуществления агент на основе IL-2 имеет измененную (например, пониженную) аффинность связывания с IL-2Rβ. В одном варианте осуществления аффинность связывания с IL-2Rβ понижена примерно на 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90% или более по сравнению с агентом на основе IL-2, включающим IL-2 дикого типа, или с агентом на основе IL-2, включающим референсный вариант IL-2. В одном варианте осуществления агент на основе IL-2 имеет измененную (например, пониженную) аффинность связывания с IL-2Rγ. В одном варианте осуществления аффинность связывания с IL-2Rγ понижена примерно на 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90% или более по сравнению с агентом на основе IL-2, включающим IL-2 дикого типа, или с

агентом на основе IL-2, включающим референсный вариант IL-2.

В одном варианте осуществления агент на основе IL-2 имеет измененную (например, пониженную) аффинность связывания с IL-2Rα и измененную (например, пониженную) аффинность связывания с IL-2Rβ. В одном варианте осуществления аффинность связывания с IL-2Rα понижена примерно на 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90% или более, и аффинность связывания с IL-2Rβ понижена примерно на 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90% или более. В одном варианте осуществления аффинность связывания с IL-2Rα и IL-2Rβ понижена примерно на 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90% или более по сравнению с агентом на основе IL-2, включающим IL-2 дикого типа, или с агентом на основе IL-2, включающим референсный вариант IL-2.

В одном варианте осуществления агент на основе IL-2 имеет измененную (например, пониженную) аффинность связывания с IL-2Rα и измененную (например, пониженную) аффинность связывания с IL-2Rγ. В одном варианте осуществления аффинность связывания с IL-2Rα понижена примерно на 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90% или более, и аффинность связывания с IL-2Rγ понижена примерно на 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90% или более. В одном варианте осуществления аффинность связывания с IL-2Rα и IL-2Rγ понижена примерно на 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90% или более по сравнению с агентом на основе IL-2, включающим IL-2 дикого типа, или с агентом на основе IL-2, включающим референсный вариант IL-2.

В одном варианте осуществления агент на основе IL-2 имеет измененную (например, пониженную) аффинность связывания с IL-2Rβ и измененную (например, пониженную) аффинность связывания с IL-2Rγ. В одном варианте осуществления аффинность связывания с IL-2Rβ понижена примерно на 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90% или более, и аффинность связывания с IL-2Rγ понижена примерно на 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90% или более. В одном варианте осуществления аффинность связывания с IL-2Rβ и IL-2Rγ понижена примерно на 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90% или более по сравнению с агентом на основе IL-2, включающим IL-2 дикого типа, или с агентом на основе IL-2, включающим референсный вариант IL-2.

В одном варианте осуществления агент на основе IL-2 имеет измененную (например, пониженную) аффинность связывания с IL-2Rα, измененную (например, пониженную) аффинность связывания с IL-2Rβ и измененную (например, пониженную) аффинность связывания с IL-2Rγ. В одном варианте осуществления аффинность связывания с IL-2Rα понижена примерно на 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90% или более, аффинность связывания с IL-2Rβ понижена примерно на 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90% или более, и аффинность связывания с IL-2Rγ понижена примерно на 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90% или более. В одном варианте осуществления аффинность связывания с IL-2Rα, IL-2Rβ и IL-2Rγ понижена примерно на 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90% или более по сравнению с агентом на основе IL-2, включающим IL-2 дикого типа, или с агентом на основе IL-2, включающим референсный вариант IL-2.

В одном варианте осуществления аффинность связывания агента на основе IL-2, представленного в настоящем раскрытии, с любым из IL-2Rα, IL-2Rβ или IL-2Rγ понижена, но не упразднена. Например, снижение может составлять от около 10% до около 90%, например, от около 20% до около 80%, от около 30% до около 70%, от около 40% до около 60%, от около 10% до около 50% или от около 50% до около 90% по сравнению с агентом на основе IL-2, включающим IL-2 дикого типа, или с агентом на основе IL-2, включающим референсный вариант IL-2.

Fc-область

Настоящее изобретение обеспечивает агенты на основе IL-2 (например, варианты IL-2, слитые полипептиды, комплексы или иммуноконъюгаты), включающие Fc-область или ее фрагмент, например Fc-область или ее фрагмент (например, ее функциональный фрагмент), описанные в настоящей заявке.

В одном варианте осуществления агент на основе IL-2 включает вариант IL-2, описанный в настоящей заявке, и Fc-область, описанную в настоящей заявке. В одном варианте осуществления агент на основе IL-2 дополнительно включает линкер между вариантом IL-2 и Fc-областью. В одном варианте осуществления агент на основе IL-2 включает слитый белок IL-2, включающий Fc-область, описанную в настоящей заявке. В одном варианте осуществления Fc-область включает одну или более мутаций, описанных в настоящей заявке.

Кристаллизуемая область фрагмента, или Fc-область, относится к области иммуноглобулина, которая взаимодействует с Fc-рецептором. В одном варианте осуществления Fc-область взаимодействует с белком системы комплемента. Не желая ограничиваться какой-либо теорией, считается, что в одном варианте осуществления взаимодействие между Fc-областью и Fc-рецептором позволяет активировать иммунную систему.

В изотипах антител IgG, IgA и IgD встречающаяся в природе Fc-область обычно содержит два идентичных белковых фрагмента, полученных из второго и третьего константных доменов двух тяжелых цепей антитела. Встречающиеся в природе Fc-области IgM и IgE обычно содержат три константных домена тяжелой цепи (C_H домены 2-4) в каждой полипептидной цепи. Fc-области IgG могут содержать высококонсервативный сайт N-гликозилирования (Stadlmann et al. (2008). Proteomics 8 (14): 2858-2871; Stadlmann (2009) Proteomics 9 (17): 4143-4153). Не желая ограничиваться какой-либо теорией, считается, что в одном варианте осуществления гликозилирование Fc-фрагмента способствует опосредованной Fc-рецептором активности (Peipp et al. (2008) Blood 112 (6): 2390-2399). В одном варианте осуществления N-гликаны, присоединенные к этому сайту, представляют собой преимущественно фукозилированные по ядру диантеннарные структуры комплексного типа. В другом варианте осуществления небольшие количества этих N-гликанов также содержат делящийся пополам GlcNAc и/или α-2,6-связанные остатки сиаловой кислоты.

Иллюстративный фрагмент аминокислотной последовательности Fc-области из

человеческого IgG1 представлен в SEQ ID NO: 40 и показан ниже:

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

В SEQ ID NO: 40 первый аминокислотный остаток в этой последовательности указан как положение 221. Три гистидиновых остатка, выделенные жирным шрифтом и подчеркнутые, представляют собой положения 310, 433 и 435, соответственно.

Агент на основе IL-2, включающий Fc-область или ее фрагмент (например, слитый белок IL-2-Fc), описанный в настоящей заявке, может иметь одну или более (например, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25 или более) мутаций или комбинаций мутаций, описанных в Таблице 1 (например, в соответствии с EU-нумерацией).

Таблица 1

Иллюстративные мутации Fc

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

FcMut032	T256R_T307D
FcMut033	T256R_T307E
FcMut034	Q311P
FcMut035	D376Q
FcMut036	L234A_L235A
FcMut037	L235V_G236A
FcMut038	L234P_L235P
FcMut039	L235P
FcMut040	P329G
FcMut041	P329E
FcMut042	E233K
FcMut043	T256D_N286D_A287S_T307R
FcMut044	T256D_P257L_T307R
FcMut045	T256D_T307R_Q311V
FcMut046	P247D_T256D_T307R
FcMut047	P247D_N286D_A287S_Q311V
FcMut048	P257M_V308N
FcMut049	V279I_Q311L_N315T
FcMut050	M428L_N434S
FcMut051	N434S
FcMut052	H433G_N434P
FcMut053	V259I_V308F_M428L
FcMut067	T256D_N286D_T307R
FcMut068	T256D_N286E_T307R
FcMut069	T256D_N286Q_T307R
FcMut070	T256D_P257T_T307R
FcMut071	T256D_P257V_T307R
FcMut072	T256D_T307R_Q311I
FcMut073	T256D_T307R_Q311L
FcMut074	T256D_T307R_Q311M
FcMut075	T256D_P257L_N286D_T307R_Q311V
FcMut076	T256D_T307R_M428L
FcMut077	M428L
FcMut078	M252Y_S254T_T256Q
FcMut079	M252Y_S254T_T256E_K288E
FcMut080	T256K_K288E
FcMut081	T256D_E258T
FcMut082	E283Q_H285E
FcMut083	R344D_D401R
FcMut084	K248E_E380K
FcMut085	K248E_E380R
FcMut086	K246H
FcMut087	K248H
FcMut088	T250I
FcMut089	T250V
FcMut090	L251F
FcMut091	L251M
FcMut093	P257V
FcMut094	N276D
FcMut095	H285N

FcMut096	H285D
FcMut097	K288H
FcMut098	K288Q
FcMut099	K288E
FcMut100	T307E
FcMut101	T307Q
FcMut102	V308P
FcMut103	V308I
FcMut104	V308L
FcMut105	L309H
FcMut106	L309M
FcMut107	Q311H
FcMut108	L314F
FcMut109	Y319H
FcMut110	I336T
FcMut111	P343D
FcMut112	P343V
FcMut113	E345Q
FcMut114	P346V
FcMut115	P374T
FcMut116	D376N
FcMut117	A378S
FcMut118	A431T
FcMut119	A431P
FcMut120	A431G
FcMut121	L432V
FcMut122	L432I
FcMut123	L432Q
FcMut124	N434T
FcMut125	H435N
FcMut126	Y436H
FcMut127	K439Q
FcMut128	T256D
FcMut129	T307R
FcMut130	A378T
FcMut131	A378D
FcMut132	A378H
FcMut133	A378Y
FcMut134	A378V
FcMut135	D376R
FcMut136	D376F
FcMut137	D376W
FcMut138	L314H
FcMut139	L432E_T437Q
FcMut140	D376Q_A378T
FcMut141	D376Q_I377M_A378T
FcMut142	P244Q_D376Q
FcMut143	P247T_A378T
FcMut144	P247N_A378T
FcMut145	T256D_T307R_L309T

FcMut146	A339T_S375E_F404Y
FcMut147	L235V_G236A_T256D_T307R
FcMut148	L235V_G236A_D376Q_M428L
FcMut149	L314N
FcMut150	N315D
FcMut151	A378T
FcMut152	T437Q
FcMut153	L432E
FcMut154	Y436R
FcMut155	L314M
FcMut156	L234A_L235A_T256D_T307R_Q311V
FcMut157	L234A_L235A_T256D_P257V_T307R
FcMut158	L234A_L235A_T256D_P257L_N286D_T307R_Q311V
FcMut159	L235V_G236A_T256D_T307R_Q311V
FcMut160	L235V_G236A_T256D_P257V_T307R
FcMut161	L235V_G236A_T256D_P257L_N286D_T307R_Q311V
FcMut162	S267T_A327N_A330M
FcMut163	S267T_A327N
FcMut164	L235V_G236A_S267T_A327N_A330M
FcMut165	L235V_G236A_S267T_A327N
FcMut166	M252Y_S254T
FcMut167	T256E
FcMut168	G236A_I332E
FcMut169	S239D_I332E
FcMut170	G236A_S239D_I332E
FcMut171	T256D_N286D_T307R_Q311V
FcMut172	T256D_E258T_T307R
FcMut173	T256D_E258T_T307R_Q311V
FcMut174	T256D_P257V_E258T_T307R
FcMut175	T256D_P257L_E258T_N286D_T307R_Q311V
FcMut176	T256D_E258T_N286D_T307R_Q311V
FcMut177	A378V_M428L
FcMut178	A378V_M428I
FcMut179	A378V_M428V
FcMut180	T256D_N286D
FcMut181	T256D_A378V
FcMut182	T256D_Q311V
FcMut183	T256D_Q311V_A378V
FcMut184	T256D_T307R_A378V
FcMut185	T256D_N286D_T307R_A378V
FcMut186	T256D_T307R_Q311V_A378V
FcMut187	H285D_A378V
FcMut188	H285D_Q311V
FcMut189	T256D_H285D
FcMut190	T256D_H285D_Q311V
FcMut191	T256D_H285D_T307R
FcMut192	T256D_H285D_T307R_A378V
FcMut193	H285D_L314M_A378V
FcMut194	T256D_E258T_H285D_Q311H
FcMut195	T256D_E258T_H285D

FcMut196	H285D_N315D
FcMut197	H285N_T307Q_N315D
FcMut198	H285D_L432E_T437Q
FcMut199	T256D_E258T_N315D
FcMut200	P257V_H285N
FcMut201	H285N_L432F
FcMut202	H285N_T437I
FcMut203	T256D_E258T_L314M
FcMut204	T256D_E258T_T307Q
FcMut205	T256D_E258T_A378V
FcMut206	V308P_A378V
FcMut207	P257V_A378T
FcMut208	P257V_V308P_A378V
FcMut209	N315D_A378T
FcMut210	H285N_L314M
FcMut211	L314M_L432E_T437Q
FcMut212	T307Q_N315D
FcMut213	H285D_T307Q_A378V
FcMut214	L314M_N315D
FcMut215	T307Q_Q311V_A378V
FcMut216	H285D_Q311V_A378V
FcMut217	Q311V_N315D_A378V
FcMut218	T256D_E258T_Q311V
FcMut219	T256D_N315D_A378V
FcMut220	T256D_Q311V_N315D
FcMut221	T256D_T307Q_A378V
FcMut222	T256D_T307Q_Q311V
FcMut223	T256D_H285D_A378V
FcMut224	T256D_H285D_T307R_Q311V
FcMut225	T256D_H285D_N286D_T307R
FcMut226	T256D_H285D_N286D_T307R_Q311V
FcMut227	T256D_H285D_N286D_T307R_A378V
FcMut228	T256D_N286D_T307R_Q311V_A378V
FcMut229	T256D_H285D_T307R_Q311V_A378V
FcMut230	V308P_Q311V_A378V
FcMut231	T256D_V308P_A378V
FcMut232	T256D_V308P_Q311V
FcMut233	T256D_E258T_V308P
FcMut234	H285D_V308P_Q311V
FcMut242	E258T
FcMut243	N286D
FcMut244	Q311V
YTE	M252Y_S254T_T256E

В одном варианте осуществления Fc-область включает FcMut001. В одном варианте осуществления Fc-область включает FcMut002. В одном варианте осуществления Fc-область включает FcMut003. В одном варианте осуществления Fc-область включает FcMut004. В одном варианте осуществления Fc-область включает FcMut005. В одном варианте осуществления Fc-область включает FcMut006. В одном варианте осуществления Fc-область включает FcMut007. В одном варианте осуществления Fc-область включает

FcMut008. В одном варианте осуществления Fc-область включает FcMut009. В одном варианте осуществления Fc-область включает FcMut010. В одном варианте осуществления Fc-область включает FcMut011. В одном варианте осуществления Fc-область включает FcMut012. В одном варианте осуществления Fc-область включает FcMut013. В одном варианте осуществления Fc-область включает FcMut014. В одном варианте осуществления Fc-область включает FcMut015. В одном варианте осуществления Fc-область включает FcMut016. В одном варианте осуществления Fc-область включает FcMut017. В одном варианте осуществления Fc-область включает FcMut018. В одном варианте осуществления Fc-область включает FcMut019. В одном варианте осуществления Fc-область включает FcMut020. В одном варианте осуществления Fc-область включает FcMut021. В одном варианте осуществления Fc-область включает FcMut022. В одном варианте осуществления Fc-область включает FcMut023. В одном варианте осуществления Fc-область включает FcMut024. В одном варианте осуществления Fc-область включает FcMut026. В одном варианте осуществления Fc-область включает FcMut027. В одном варианте осуществления Fc-область включает FcMut028. В одном варианте осуществления Fc-область включает FcMut029. В одном варианте осуществления Fc-область включает FcMut030. В одном варианте осуществления Fc-область включает FcMut031. В одном варианте осуществления Fc-область включает FcMut032. В одном варианте осуществления Fc-область включает FcMut033. В одном варианте осуществления Fc-область включает FcMut034. В одном варианте осуществления Fc-область включает FcMut035. В одном варианте осуществления Fc-область включает FcMut036. В одном варианте осуществления Fc-область включает FcMut037. В одном варианте осуществления Fc-область включает FcMut038. В одном варианте осуществления Fc-область включает FcMut039. В одном варианте осуществления Fc-область включает FcMut040. В одном варианте осуществления Fc-область включает FcMut041. В одном варианте осуществления Fc-область включает FcMut042. В одном варианте осуществления Fc-область включает FcMut043. В одном варианте осуществления Fc-область включает FcMut044. В одном варианте осуществления Fc-область включает FcMut045. В одном варианте осуществления Fc-область включает FcMut046. В одном варианте осуществления Fc-область включает FcMut047. В одном варианте осуществления Fc-область включает FcMut048. В одном варианте осуществления Fc-область включает FcMut049. В одном варианте осуществления Fc-область включает FcMut050. В одном варианте осуществления Fc-область включает FcMut051. В одном варианте осуществления Fc-область включает FcMut052. В одном варианте осуществления Fc-область включает FcMut053. В одном варианте осуществления Fc-область включает FcMut067. В одном варианте осуществления Fc-область включает FcMut068. В одном варианте осуществления Fc-область включает FcMut069. В одном варианте осуществления Fc-область включает FcMut070. В одном варианте осуществления Fc-область включает FcMut071. В одном варианте осуществления Fc-область включает FcMut072. В одном варианте осуществления Fc-область включает FcMut073. В одном варианте осуществления Fc-область включает FcMut074. В одном варианте осуществления Fc-область включает FcMut075. В одном

варианте осуществления Fc-область включает FcMut076. В одном варианте осуществления Fc-область включает FcMut077. В одном варианте осуществления Fc-область включает FcMut078. В одном варианте осуществления Fc-область включает FcMut079. В одном варианте осуществления Fc-область включает FcMut080. В одном варианте осуществления Fc-область включает FcMut081. В одном варианте осуществления Fc-область включает FcMut082. В одном варианте осуществления Fc-область включает FcMut083. В одном варианте осуществления Fc-область включает FcMut084. В одном варианте осуществления Fc-область включает FcMut085. В одном варианте осуществления Fc-область включает FcMut086. В одном варианте осуществления Fc-область включает FcMut087. В одном варианте осуществления Fc-область включает FcMut088. В одном варианте осуществления Fc-область включает FcMut089. В одном варианте осуществления Fc-область включает FcMut090. В одном варианте осуществления Fc-область включает FcMut091. В одном варианте осуществления Fc-область включает FcMut093. В одном варианте осуществления Fc-область включает FcMut094. В одном варианте осуществления Fc-область включает FcMut095. В одном варианте осуществления Fc-область включает FcMut096. В одном варианте осуществления Fc-область включает FcMut097. В одном варианте осуществления Fc-область включает FcMut098. В одном варианте осуществления Fc-область включает FcMut099. В одном варианте осуществления Fc-область включает FcMut100. В одном варианте осуществления Fc-область включает FcMut101. В одном варианте осуществления Fc-область включает FcMut102. В одном варианте осуществления Fc-область включает FcMut103. В одном варианте осуществления Fc-область включает FcMut104. В одном варианте осуществления Fc-область включает FcMut105. В одном варианте осуществления Fc-область включает FcMut106. В одном варианте осуществления Fc-область включает FcMut107. В одном варианте осуществления Fc-область включает FcMut108. В одном варианте осуществления Fc-область включает FcMut109. В одном варианте осуществления Fc-область включает FcMut110. В одном варианте осуществления Fc-область включает FcMut111. В одном варианте осуществления Fc-область включает FcMut112. В одном варианте осуществления Fc-область включает FcMut113. В одном варианте осуществления Fc-область включает FcMut114. В одном варианте осуществления Fc-область включает FcMut115. В одном варианте осуществления Fc-область включает FcMut116. В одном варианте осуществления Fc-область включает FcMut117. В одном варианте осуществления Fc-область включает FcMut118. В одном варианте осуществления Fc-область включает FcMut119. В одном варианте осуществления Fc-область включает FcMut120. В одном варианте осуществления Fc-область включает FcMut121. В одном варианте осуществления Fc-область включает FcMut122. В одном варианте осуществления Fc-область включает FcMut123. В одном варианте осуществления Fc-область включает FcMut124. В одном варианте осуществления Fc-область включает FcMut125. В одном варианте осуществления Fc-область включает FcMut126. В одном варианте осуществления Fc-область включает FcMut127. В одном варианте осуществления Fc-область включает FcMut128. В одном варианте осуществления Fc-область включает FcMut129. В одном варианте осуществления

Fc-область включает FcMut130. В одном варианте осуществления Fc-область включает FcMut131. В одном варианте осуществления Fc-область включает FcMut132. В одном варианте осуществления Fc-область включает FcMut133. В одном варианте осуществления Fc-область включает FcMut134. В одном варианте осуществления Fc-область включает FcMut135. В одном варианте осуществления Fc-область включает FcMut136. В одном варианте осуществления Fc-область включает FcMut137. В одном варианте осуществления Fc-область включает FcMut138. В одном варианте осуществления Fc-область включает FcMut139. В одном варианте осуществления Fc-область включает FcMut140. В одном варианте осуществления Fc-область включает FcMut141. В одном варианте осуществления Fc-область включает FcMut142. В одном варианте осуществления Fc-область включает FcMut143. В одном варианте осуществления Fc-область включает FcMut144. В одном варианте осуществления Fc-область включает FcMut145. В одном варианте осуществления Fc-область включает FcMut146. В одном варианте осуществления Fc-область включает FcMut147. В одном варианте осуществления Fc-область включает FcMut148. В одном варианте осуществления Fc-область включает FcMut149. В одном варианте осуществления Fc-область включает FcMut150. В одном варианте осуществления Fc-область включает FcMut151. В одном варианте осуществления Fc-область включает FcMut152. В одном варианте осуществления Fc-область включает FcMut153. В одном варианте осуществления Fc-область включает FcMut154. В одном варианте осуществления Fc-область включает FcMut155. В одном варианте осуществления Fc-область включает FcMut156. В одном варианте осуществления Fc-область включает FcMut157. В одном варианте осуществления Fc-область включает FcMut158. В одном варианте осуществления Fc-область включает FcMut159. В одном варианте осуществления Fc-область включает FcMut160. В одном варианте осуществления Fc-область включает FcMut161. В одном варианте осуществления Fc-область включает FcMut162. В одном варианте осуществления Fc-область включает FcMut163. В одном варианте осуществления Fc-область включает FcMut164. В одном варианте осуществления Fc-область включает FcMut165. В одном варианте осуществления Fc-область включает FcMut166. В одном варианте осуществления Fc-область включает FcMut167. В одном варианте осуществления Fc-область включает FcMut168. В одном варианте осуществления Fc-область включает FcMut169. В одном варианте осуществления Fc-область включает FcMut170. В одном варианте осуществления Fc-область включает FcMut171. В одном варианте осуществления Fc-область включает FcMut172. В одном варианте осуществления Fc-область включает FcMut173. В одном варианте осуществления Fc-область включает FcMut174. В одном варианте осуществления Fc-область включает FcMut175. В одном варианте осуществления Fc-область включает FcMut176. В одном варианте осуществления Fc-область включает FcMut177. В одном варианте осуществления Fc-область включает FcMut178. В одном варианте осуществления Fc-область включает FcMut179. В одном варианте осуществления Fc-область включает FcMut180. В одном варианте осуществления Fc-область включает FcMut181. В одном варианте осуществления Fc-область включает FcMut182. В одном варианте осуществления Fc-область включает

FcMut183. В одном варианте осуществления Fc-область включает FcMut184. В одном варианте осуществления Fc-область включает FcMut185. В одном варианте осуществления Fc-область включает FcMut186. В одном варианте осуществления Fc-область включает FcMut187. В одном варианте осуществления Fc-область включает FcMut188. В одном варианте осуществления Fc-область включает FcMut189. В одном варианте осуществления Fc-область включает FcMut190. В одном варианте осуществления Fc-область включает FcMut191. В одном варианте осуществления Fc-область включает FcMut192. В одном варианте осуществления Fc-область включает FcMut193. В одном варианте осуществления Fc-область включает FcMut194. В одном варианте осуществления Fc-область включает FcMut195. В одном варианте осуществления Fc-область включает FcMut196. В одном варианте осуществления Fc-область включает FcMut197. В одном варианте осуществления Fc-область включает FcMut198. В одном варианте осуществления Fc-область включает FcMut199. В одном варианте осуществления Fc-область включает FcMut200. В одном варианте осуществления Fc-область включает FcMut201. В одном варианте осуществления Fc-область включает FcMut202. В одном варианте осуществления Fc-область включает FcMut203. В одном варианте осуществления Fc-область включает FcMut204. В одном варианте осуществления Fc-область включает FcMut205. В одном варианте осуществления Fc-область включает FcMut206. В одном варианте осуществления Fc-область включает FcMut207. В одном варианте осуществления Fc-область включает FcMut208. В одном варианте осуществления Fc-область включает FcMut209. В одном варианте осуществления Fc-область включает FcMut210. В одном варианте осуществления Fc-область включает FcMut211. В одном варианте осуществления Fc-область включает FcMut212. В одном варианте осуществления Fc-область включает FcMut213. В одном варианте осуществления Fc-область включает FcMut214. В одном варианте осуществления Fc-область включает FcMut215. В одном варианте осуществления Fc-область включает FcMut216. В одном варианте осуществления Fc-область включает FcMut217. В одном варианте осуществления Fc-область включает FcMut218. В одном варианте осуществления Fc-область включает FcMut219. В одном варианте осуществления Fc-область включает FcMut220. В одном варианте осуществления Fc-область включает FcMut221. В одном варианте осуществления Fc-область включает FcMut222. В одном варианте осуществления Fc-область включает FcMut223. В одном варианте осуществления Fc-область включает FcMut224. В одном варианте осуществления Fc-область включает FcMut225. В одном варианте осуществления Fc-область включает FcMut226. В одном варианте осуществления Fc-область включает FcMut227. В одном варианте осуществления Fc-область включает FcMut228. В одном варианте осуществления Fc-область включает FcMut229. В одном варианте осуществления Fc-область включает FcMut230. В одном варианте осуществления Fc-область включает FcMut231. В одном варианте осуществления Fc-область включает FcMut232. В одном варианте осуществления Fc-область включает FcMut233. В одном варианте осуществления Fc-область включает FcMut234. В одном варианте осуществления Fc-область включает FcMut242. В одном варианте осуществления Fc-область включает FcMut243. В одном

варианте осуществления Fc-область включает FcMut244.

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

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

В одном варианте осуществления Fc-область включает одну или более (например, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20 или более) мутаций или комбинаций мутаций, описанных в Таблице 1, которые приводят к синергетическому эффекту (например, что касается аффинности связывания или периода полужизни в кровотоке), как описано в настоящей заявке.

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

В одном варианте осуществления Fc-область включает мутацию, увеличивающую период полужизни, мутацию, которая способна нарушать эффекторную функцию Fc, или обе. В одном варианте осуществления Fc-область включает одну или более мутаций или комбинаций мутаций, описанных в настоящей заявке, например, выбранных из M252W, V308F/N434Y, R255Y, P257L/N434Y, V308F, P257N/M252Y, G385N, P257N/V308Y, N434Y, M252Y/S254T/T256E (“YTE”), M428L/N434S (“LS”) или любой их комбинации. Альтернативно или дополнительно, в одном варианте осуществления Fc-область включает (a) одну или более (например, 2, 3, 4, 5 или все) комбинаций мутаций, выбранных из: T256D/Q311V/A378V, H285N/T307Q/N315D, H285D/T307Q/A378V, T307Q/Q311V/A378V, T256D/N286D/T307R/Q311V/A378V или T256D/T307R/Q311V; (b) мутацию или комбинацию мутаций, способных нарушать эффекторную функцию Fc, например, N297G, L234A/L235A (также известна как “LALA” мутация), L234A/L235A/P329G (также известна как “LALAPG” мутация), или (c) указанные как в (a), так и в (b) мутации.

В одном варианте осуществления Fc-область включает мутации T256D/Q311V/A378V и мутацию или комбинацию мутаций, способных нарушать эффекторную функцию Fc, например, L234A/L235A. В одном варианте осуществления Fc-область включает мутации H285N/T307Q/N315D и мутацию или комбинацию мутаций, способных нарушать эффекторную функцию Fc, например, L234A/L235A. В одном варианте осуществления Fc-область включает мутации H285D/T307Q/A378V и мутацию или комбинацию мутаций, способных нарушать эффекторную функцию Fc, например, L234A/L235A. В одном варианте осуществления Fc-область включает мутации T307Q/Q311V/A378V и мутацию или комбинацию мутаций, способных нарушать эффекторную функцию Fc, например, L234A/L235A. В одном варианте осуществления Fc-область включает мутации T256D/N286D/T307R/Q311V/A378V и мутацию или комбинацию мутаций, способных нарушать эффекторную функцию Fc, например, L234A/L235A. В одном варианте осуществления Fc-область включает мутации T256D/T307R/Q311V и мутацию или комбинацию мутаций, способных нарушать эффекторную функцию Fc, например, L234A/L235A. Другие иллюстративные мутации Fc описаны, например, в публикации международной заявки № WO2018/052556, публикации заявки США № US2018/0037634 и Booth et al. MAbs. 2018; 10(7): 1098-1110, содержание которых включено посредством ссылки во всей их полноте.

В одном варианте осуществления Fc-область включает Fc-область человеческого IgG1, например, человеческого IgG1 аллотипа m3. В одном варианте осуществления Fc-область включает мутацию N297G. В одном варианте осуществления область Fc содержит мутацию N297G. В одном варианте осуществления Fc-область включает Fc-область человеческого IgG1 аллотипа m3, человеческого IgG1 аллотипа m3, включающего мутацию N297G и/или другие мутации Fc-области человеческого IgG1 аллотипа m3, или ее фрагмент. В одном варианте осуществления Fc-область включает последовательность SEQ ID NO: 1003 или аминокислотную последовательность, идентичную ей по меньшей мере на 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или более, или отличающуюся от нее не более чем 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 20, 25 или 30 аминокислотами.

Любую из мутаций в Fc-области, которые продлевают период полужизни, описанных в настоящей заявке, можно использовать в комбинации с любой из мутаций Fc, которые могут усиливать или нарушать эффекторную функцию Fc.

В одном варианте осуществления Fc-область включает Fc-область человеческого IgG4, человеческого IgG4, содержащего S228P мутацию, и/или R409K мутацию, и/или другие мутации Fc-области человеческого IgG4, или ее фрагмент. Иллюстративный фрагмент аминокислотной последовательности Fc-области из человеческого IgG4 представлен в SEQ ID NO: 44 и показан ниже:

E_{219}SKYGPPCP**P**$_{228}$CPAPEFLGGPSV$_{240}$FLFPPKPKDT$_{250}$LMISRTPEVT$_{260}$CVVVDV SQED$_{270}$PEVQFNWYVD$_{280}$GVEVHNAKTK$_{290}$PREEQFNSTY$_{300}$RVVSVL**T**$_{307}$VLH**Q**$_{311}$DWL NGKEYK$_{320}$CKVSNKGLPS$_{330}$SIEKTISKAK$_{340}$GQPREPQVYT$_{350}$LPPSQEEMTK$_{360}$NQVSLT

CLVK$_{370}$GFYPSDI**A**$_{378}$VEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNV FSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSLGK (SEQ ID NO: 44)

В SEQ ID NO: 44 первый аминокислотный остаток в этой последовательности указан как положение 219. Мутации, которые описаны как продлевающие период полужизни человеческого IgG1, могут быть применены к человеческому IgG4 Fc. Например, Mut215 соответствует мутациям T307Q/Q311V/A378V в SEQ ID NO: 44.

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

Существует несколько различных типов Fc-рецепторов (FcR), которые можно классифицировать в зависимости от типа антител, которые они распознают.

Fcγ-рецепторы (FcγR) принадлежат к суперсемейству иммуноглобулинов и участвуют, например, в индукции фагоцитоза опсонизированных микробов. Это семейство включает несколько членов, FcγRI (CD64), FcγRIIA (CD32), FcγRIIB (CD32), FcγRIIIA (CD16a), FcγRIIIB (CD16b), которые различаются по своей аффинности к антителу из-за их различной молекулярной структуры. Например, FcγRI может связываться с IgG сильнее, чем FcγRII или FcγRIII. FcγRI также имеет внеклеточную часть, включающую три иммуноглобулин (Ig)-подобных домена, что на один домен больше, чем у FcγRII или FcγRIII. Это свойство позволяет FcγRI связывать единственную молекулу IgG (или мономер), но обычно необходимо, чтобы Fcγ-рецепторы связывали несколько молекул IgG в иммунном комплексе для его активации.

Fcγ-рецепторы различаются по своей аффинности к IgG, и разные подклассы IgG могут иметь уникальную аффинность к каждому из Fcγ-рецепторов. Эти взаимодействия могут дополнительно регулироваться гликаном (олигосахаридом) в определенном положении IgG. Например, создавая стерические затруднения, фукозосодержащие гликаны CH2-84.4 снижают сродство IgG к FcγRIIIA, в то время как G0 гликаны, которые не содержат галактозу и вместо этого оканчиваются GlcNAc фрагментами, имеют повышенное сродство к FcγRIIIA (Maverakis et al. (2015) Journal of Autoimmunity). 57 (6): 1-13).

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

FcαRI (или CD89) принадлежит к подгруппе FcαR. FcαRI обнаружен на поверхности нейтрофилов, эозинофилов, моноцитов, макрофагов (включая клетки Купфера) и дендритных клеток. Он включает два внеклеточных Ig-подобных домена и является членом как суперсемейства иммуноглобулинов, так и семейства многоцепочечных рецепторов

иммунного распознавания (MIRR). Он передает сигналы, связываясь с двумя сигнальными цепями FcRγ.

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

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

В одном варианте осуществления Fc-область может быть сконструирована так, чтобы она содержала антигенсвязывающий сайт для создания Fcab-фрагмента (Wozniak-Knopp et al. (2010) Protein Eng Des 23 (4): 289-297). Fcab-фрагменты могут быть встроены в полный иммуноглобулин путем перестановки Fc-области, таким образом получая биспецифическое антитело (с Fab- и Fcab-областями, содержащими разные сайты связывания).

Связывание и рециркуляция FcRn могут быть проиллюстрированы ниже. Например, IgG и альбумин интернализуются эндотелиальными клетками сосудов посредством пиноцитоза. pH эндосомы находится на уровне 6,0, что облегчает ассоциацию с мембрано-связанным FcRn. Содержимое эндосом может подвергаться процессингу одним из двух способов: либо рециркуляцией обратно на апикальную клеточную мембрану, либо трансцитозом с апикальной на базолатеральную сторону. IgG, не связанный с FcRn, расщепляется лизосомами.

Не желая ограничиваться какой-либо теорией, полагают, что взаимодействие FcRn с IgG опосредуется через Fc. Связывание Fc с FcRn является pH-специфическим, например, отсутствие значительного связывания при pH 7,4 и сильное связывание в кислотной среде. Структура FcRn в комплексе с Fc доменом молекулы IgG1 описана, например, на Фиг. 1 публикации международной заявки № WO 2018/052556 или публикации заявки США № US 2018/0037634. Каждая молекула FcRn обычно связывается с Fc-мономером. В одном варианте осуществления Fab-домены также могут влиять на связывание IgG с FcRn, например, могут иметь отрицательное влияние или вообще не иметь никакого влияния на

аффинность IgG к FcRn.

Может быть несколько соображений при конструировании Fc-области для увеличения времени полужизни полипептида. Например, продление периода полужизни и эффективная рециркуляция молекул антител или слитых белков часто требует повышения pH-специфической аффинности (например, только при низком pH эндосомы). FcRn связывается проксимальнее линкерной области между CH2 и CH3 доменами Fc-области. Модификации линкера могут влиять на взаимодействие Fc с Fcγ-рецепторами. Модификации Fc-области могут влиять на термостабильность и агрегационные свойства полипептида.

Фармацевтические композиции и наборы

Настоящее изобретение относится к композициям, например, фармацевтическим композициям, которые включают агент на основе IL-2, описанный в настоящей заявке, и, необязательно, фармацевтически приемлемый носитель.

Используемый в настоящей заявке термин «фармацевтически приемлемый носитель» включает любые и все растворители, дисперсионные среды, изотонические агенты и агенты, замедляющие абсорбцию, и т.п., которые являются физиологически совместимыми. Носитель может подходить для внутривенного, внутримышечного, подкожного, парентерального, ректального, спинального или эпидермального введения (например, путем инъекции или инфузии). В одном варианте осуществления менее чем около 5%, например, менее чем около 4%, 3%, 2% или 1% агентов на основе IL-2 в композиции присутствуют в виде агрегатов. В одном варианте осуществления по меньшей мере около 95%, например, по меньшей мере около 96%, 97%, 98%, 98,5%, 99%, 99,5%, 99,8% или более агентов на основе IL-2 в композиции присутствуют в виде мономеров. В одном варианте осуществления по меньшей мере около 95%, например, по меньшей мере около 96%, 97%, 98%, 98,5%, 99%, 99,5%, 99,8% или более агентов на основе IL-2 в композиции присутствуют в виде димеров. В одном варианте осуществления уровень агрегатов, димеров или мономеров определяют методом хроматографии, например высокоэффективной жидкостной хроматографии-эксклюзионной хроматографии (ВЭЖХ-SEC). В одном варианте осуществления агент на основе IL-2 формулируют в композицию вместе с фармацевтически приемлемым носителем.

Композиции, описанные в настоящей заявке, могут быть в различных формах. К ним относятся, например, жидкие, полутвердые и твердые лекарственные формы, такие как жидкие растворы (например, растворы для инъекций и инфузий), дисперсии или суспензии, липосомы и суппозитории. Подходящая форма зависит от предполагаемого способа введения и терапевтического применения. Типичные подходящие композиции находятся в форме растворов для инъекций или инфузий. Одним подходящим способом введения является парентеральный (например, внутривенный, подкожный, интраперитонеальный, внутримышечный). В одном варианте осуществления агент на основе IL-2 вводят путем внутривенной инфузии или инъекции. В другом варианте осуществления агент на основе IL-2 вводят внутримышечно или подкожно. В одном варианте осуществления агент на

основе IL-2 вводят подкожно (например, представлен в автоинъекторе или предварительно заполненном шприце).

Термины «парентеральное введение» и «вводимый парентерально», используемые в настоящей заявке, означают способы введения, отличные от энтерального и местного введения, обычно путем инъекции, и включают, без ограничения, внутривенную, внутримышечную, интраартериальную, интратекальную, интракапсулярную, интраорбитальную, внутрисердечную, внутрикожную, интраперитонеальную, транстрахеальную, подкожную, субкутикулярную, внутрисуставную, субкапсулярную, субарахноидальную, интраспинальную, эпидуральную и интрастернальную инъекцию и инфузию.

Фармацевтические композиции (например, для терапевтического применения) обычно должны быть стерильными и стабильными в условиях производства и хранения. Композиция может быть получена в виде раствора, микроэмульсии, дисперсии, липосомы или другой упорядоченной структуры, подходящей для высокой концентрации антител. Стерильные растворы для инъекций можно получить путем включения активного соединения (т.е. антитела или части антитела) в необходимом количестве в соответствующий растворитель с одним или комбинацией ингредиентов, перечисленных выше, по мере необходимости, с последующей стерилизацией фильтрованием. Как правило, дисперсии получают путем включения активного соединения в стерильный носитель, который содержит основную дисперсионную среду и необходимые другие ингредиенты из перечисленных выше. В случае стерильных порошков для приготовления стерильных растворов для инъекций предпочтительными способами получения являются вакуумная сушка и лиофилизация, которые дают порошок активного ингредиента плюс любой дополнительный желательный ингредиент из его предварительно стерильно отфильтрованного раствора. Надлежащую текучесть раствора можно поддерживать, например, за счет использования покрытия, такого как лецитин, за счет поддержания требуемого размера частиц в случае диспергирования и за счет использования поверхностно-активных веществ. Пролонгированную абсорбцию инъекционных композиций можно получить включением в композицию агента, замедляющего абсорбцию, например моностеаратных солей и желатина.

Описанные в настоящей заявке агенты на основе IL-2 можно вводить различными способами. Некоторые из них известны в данной области, и для многих терапевтических, профилактических или диагностических применений подходящим путем/способом введения является внутривенная инъекция или инфузия. Например, агенты на основе IL-2 можно вводить путем внутривенной инфузии со скоростью меньше чем 10 мг/мин; предпочтительно меньше или равной 5 мг/мин для достижения дозы около 1-100 мг/м^2, предпочтительно около 5-50 мг/м^2, около 7-25 мг/м^2 и более предпочтительно около 10 мг/м^2. Как будет понятно специалистам в данной области, путь и/или способ введения будут варьироваться в зависимости от желаемых результатов. В некоторых вариантах осуществления можно получить композицию активного соединения с носителем, который

защитит соединение от быстрого высвобождения, такую как лекарственная форма с контролируемым высвобождением, включая имплантаты, трансдермальные пластыри и микрокапсулированные системы доставки. Можно использовать биоразлагаемые биосовместимые полимеры, такие как этиленвинилацетат, полиангидриды, полигликолевая кислота, коллаген, полиортоэфиры и полимолочная кислота. Многие способы получения таких композиций запатентованы или общеизвестны специалистам в данной области. См., например, *Sustained and Controlled Release Drug Delivery Systems*, J. R. Robinson, ed., Marcel Dekker, Inc., New York, 1978.

В одном варианте осуществления агент на основе IL-2 вводят перорально, например, с инертным разбавителем или усваиваемым съедобным носителем. Агент на основе IL-2 (и другие ингредиенты, если необходимо) также может быть заключен в желатиновую капсулу с твердой или мягкой оболочкой, спрессован в таблетки или включен непосредственно в рацион субъекта. Для перорального терапевтического введения агент на основе IL-2 может быть объединен с эксципиентами и использоваться в форме таблеток для приема внутрь, буккальных таблеток, пастилок, капсул, эликсиров, суспензий, сиропов, облаток и т.п. Для введения агента на основе IL-2 путем, отличным от парентерального введения, возможно будет необходимо обеспечить покрытие для соединения или вводить соединение совместно с веществом, предотвращающим его инактивацию. Терапевтические, профилактические или диагностические композиции также можно вводить при помощи медицинских устройств, и некоторые из них известны в данной области техники.

Схемы введения корректируются для обеспечения желаемого ответа (например, терапевтического, профилактического или диагностического ответа). Например, можно вводить один болюс, можно вводить несколько дробных доз в течение определенного времени, или доза может быть пропорционально уменьшена или увеличена в соответствии с требованиями терапевтической ситуации. Особенно выгодно получение парентеральных композиций в виде стандартной лекарственной формы для простоты введения и однородности дозировки. Стандартная лекарственная форма, в контексте настоящей заявки, относится к физически дискретным единицам, подходящим в качестве единичных доз для субъектов, подлежащих лечению; каждая единица содержит заранее определенное количество активного соединения, рассчитанное для получения желаемого терапевтического эффекта, в сочетании с требуемым фармацевтическим носителем. Требования к лекарственным формам диктуются и напрямую зависят от (a) уникальных характеристик молекулы антитела и конкретного терапевтического, профилактического или диагностического эффекта, который должен быть достигнут, и (b) ограничений, существующих в области составления композиций такой молекулы антитела для лечения чувствительности у субъектов.

Иллюстративный не ограничивающий диапазон терапевтически, профилактически или диагностически эффективного количества агента на основе IL-2 составляет около 0,1-50 мг/кг, например, около 0,1-30 мг/кг, например около 1-30, 1-15, 1-10, 1-5, 5-10 или 1-3

мг/кг, например, около 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 30, 40 или 50 мг/кг. Агент на основе IL-2 можно вводить путем внутривенной инфузии со скоростью менее чем 10 мг/мин, например, менее или равной 5 мг/мин, до достижения дозы около 1-100 мг/м^2, например, около 5-50 мг/м^2, около 7-25 мг/м^2, например около 10 мг/м^2. Следует отметить, что величина доз может варьироваться в зависимости от типа и тяжести состояния, которое необходимо облегчить. Кроме того, следует понимать, что для любого конкретного субъекта конкретные схемы введения должны корректироваться с течением времени в соответствии с индивидуальными потребностями и профессиональным мнением лица, вводящего или контролирующего введение композиций, и что диапазоны доз, указанные в настоящей заявке, являются только примерными и не предназначены для ограничения объема или применения заявленных композиций.

Фармацевтические композиции в настоящем изобретении могут включать «терапевтически эффективное количество», «профилактически эффективное количество» или «диагностически эффективное количество» агента на основе IL-2, описанного в настоящей заявке.

«Терапевтически эффективное количество» относится к количеству, эффективному в дозах и в течение периодов времени, необходимых для достижения желаемого терапевтического результата. Терапевтически эффективное количество полипептида (например, молекулы антитела или слитого белка) может варьироваться в зависимости от таких факторов, как состояние болезни, возраст, пол и масса тела субъекта, а также от способности антитела или части антитела вызывать желаемый ответ у субъекта. Терапевтически эффективным количеством также является такое количество, при котором любой токсический или вредный эффект молекулы антитела перевешивается терапевтически полезными эффектами. «Терапевтически эффективная доза» обычно ингибирует измеряемый параметр по меньшей мере примерно на 20%, например, по меньшей мере примерно на 40%, по меньшей мере примерно на 60% или по меньшей мере примерно на 80% по сравнению с не принимавшими лечение субъектами. Измеряемый параметр может варьироваться, например, в зависимости от подлежащего лечению расстройства. Способность агента на основе IL-2 ингибировать измеряемый параметр можно оценить в модельной системе животных для прогнозирования эффективности лечения или профилактики описанного в настоящей заявке расстройства. Альтенативно, это свойство композиции можно оценить путем исследования способности агента на основе IL-2 модулировать биологическую функцию молекулы-мишени или клетки, например, с использованием анализа in vitro.

«Профилактически эффективное количество» относится к количеству, эффективному в дозах и в течение периодов времени, необходимых для достижения желаемого профилактического результата. Как правило, поскольку профилактическая доза используется у субъектов до проявления или на более ранней стадии заболевания, профилактически эффективное количество будет меньше, чем терапевтически эффективное количество.

«Диагностически эффективное количество» относится к количеству, эффективному в дозах и в течение периодов времени, необходимых для достижения желаемого диагностического результата. Как правило, диагностически эффективное количество представляет собой такое количество, при котором расстройство, например расстройство, описанное в настоящей заявке, может быть диагностировано in vitro, ex vivo или in vivo.

В одном варианте осуществления фармацевтическая композиция представляет собой фармацевтическую композицию, отвечающую требованиям надлежащей производственной практики (GMP). В одном варианте осуществления фармацевтическая композиция имеет чистоту более 99%, например чистоту более 99,5%, 99,8% или 99,9%. В одном варианте осуществления более 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 95%, 98% или 99% загрязняющих веществ в фармацевтической композиции удаляется. В одном варианте осуществления фармацевтическая композиция получена в крупном масштабе, например, по меньшей мере 20 г, 30 г, 40 г, 50 г, 100 г, 200 г, 300 г, 400 г, 500 г, 600 г, 700 г, 800 г, 900 г, 1000 г или более.

Изобретение также обеспечивает наборы, которые содержат агенты на основе IL-2, описанные в настоящей заявке. Наборы могут включать один или несколько других элементов, в том числе: инструкции по применению; другие реагенты, например, метку, терапевтический агент или агент, пригодный для хелатирования или иного связывания молекулы антитела, связанной с меткой или терапевтическим агентом, или радиозащитную композицию; устройства или другие материалы для подготовки агента на основе IL-2 для введения; фармацевтически приемлемые носители; и устройства или другие материалы для введения субъекту.

Нуклеиновые кислоты

Настоящее изобретение также обеспечивает нуклеиновые кислоты, включающие нуклеотидную последовательность, которая кодирует агент на основе IL-2, описанный в настоящей заявке.

В одном варианте осуществления нуклеиновая кислота включает нуклеотидную последовательность, кодирующую аминокислотную последовательность варианта IL-2, описанного в настоящей заявке, или нуклеотидную последовательность, по существу идентичную ей (например, последовательность, идентичную ей по меньшей мере примерно на 85%, 90%, 95%, 99% или более и/или способную гибридизоваться в условиях жесткости, описанных в настоящей заявке). В одном варианте осуществления нуклеиновая кислота включает нуклеотидную последовательность, кодирующую вариант IL-2, включающий одну или более из мутаций, описанных в настоящей заявке.

В одном варианте осуществления нуклеиновая кислота также включает нуклеотидную последовательность, кодирующую Fc-область, например, Fc-область, описанную в настоящей заявке, или нуклеотидную последовательность, по существу идентичную ей (например, последовательность, идентичную ей по меньшей мере примерно на 85%, 90%, 95%, 99% или более и/или способную гибридизоваться в условиях жесткости, описанных в настоящей заявке). В одном варианте осуществления Fc-область включает

одну или более мутаций, например, одну или более мутаций, описанных в настоящей заявке. В одном варианте осуществления нуклеиновая кислота включает, от 5' до 3', нуклеотидную последовательность, кодирующую вариант IL-2, описанный в настоящей заявке, и нуклеотидную последовательность, кодирующую Fc-область, описанную в настоящей заявке.

В другом варианте осуществления нуклеиновая кислота дополнительно включает нуклеотидную последовательность, кодирующую линкер, например линкер, описанный в настоящей заявке, или нуклеотидную последовательность, по существу гомологичную ей (например, последовательность, идентичную ей по меньшей мере примерно на 85%, 90%, 95%, 99% или более и/или способную гибридизоваться в условиях жесткости, описанных в настоящей заявке). В одном варианте осуществления нуклеиновая кислота включает, от 5' до 3', нуклеотидную последовательность, кодирующую вариант IL-2, описанный в настоящей заявке, и нуклеотидную последовательность, кодирующую линкер, описанный в настоящей заявке. В одном варианте осуществления нуклеиновая кислота включает, от 5' до 3', нуклеотидную последовательность, кодирующую линкер, описанный в настоящей заявке, и нуклеотидную последовательность, кодирующую Fc-область, описанную в настоящей заявке.

В другом варианте осуществления нуклеиновая кислота включает нуклеотидную последовательность, кодирующую слитый белок IL-2, например слитый белок IL-2, описанный в настоящей заявке, или нуклеотидную последовательность, по существу гомологичную ей (например, последовательность, идентичную ей по меньшей мере примерно на 85%, 90%, 95%, 99% или более и/или способную гибридизоваться в условиях жесткости, описанных в настоящей заявке). В одном варианте осуществления нуклеиновая кислота, кодирующая слитый белок IL-2, включает, от 5' до 3', нуклеотидную последовательность, кодирующую вариант IL-2, описанный в настоящей заявке, и нуклеотидную последовательность, кодирующую Fc-область, описанную в настоящей заявке. В одном варианте осуществления нуклеиновая кислота, кодирующая слитый белок IL-2, включает, от 5' до 3', нуклеотидную последовательность, кодирующую вариант IL-2, описанный в настоящей заявке, нуклеотидную последовательность, кодирующую линкер, описанный в настоящей заявке, и нуклеотидную последовательность, кодирующую Fc-область, описанную в настоящей заявке.

В одном варианте осуществления нуклеиновая кислота включает часть нуклеотидной последовательности, описанной в настоящей заявке. Такая часть может кодировать, например, один, два или все из варианта IL-2, линкера или Fc-области.

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

В одном варианте осуществления нуклеиновая кислота включает нуклеотидную

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

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

В одном варианте осуществления нуклеиновая кислота включает нуклеотидную последовательность любой из SEQ ID NO: 416-481 или 1014-1019, или нуклеотидную последовательность, идентичную ей по меньшей мере на 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или более, или отличающуюся от нее не более чем 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 55, 60, 65, 70, 75, 80, 85, 90, 95 или 100 нуклеотидами. В одном варианте осуществления нуклеиновая кислота включает нуклеотидную последовательность любой из SEQ ID NO: 416-453 или 1014-1019. В одном варианте осуществления нуклеиновая кислота включает нуклеотидную последовательность любой из SEQ ID NO: 454-491. В одном варианте осуществления нуклеиновая кислота включает нуклеотидную последовательность любой из SEQ ID NO: 492-529. В одном варианте осуществления нуклеиновая кислота включает нуклеотидную последовательность любой из SEQ ID NO: 416-453. В одном варианте осуществления нуклеиновая кислота включает нуклеотидную последовательность любой из SEQ ID NO: 454-491. В одном варианте осуществления нуклеиновая кислота включает нуклеотидную последовательность любой из SEQ ID NO: 492-529. В одном варианте осуществления нуклеиновая кислота включает нуклеотидную последовательность любой из SEQ ID NO: 530-567. В одном варианте осуществления нуклеиновая кислота включает нуклеотидную последовательность любой из SEQ ID NO: 568-605. В одном варианте осуществления нуклеиновая кислота включает нуклеотидную последовательность любой из SEQ ID NO: 606-643. В одном варианте осуществления нуклеиновая кислота включает нуклеотидную последовательность любой из SEQ ID NO: 644-681.

В одном варианте осуществления нуклеиновая кислота включает нуклеотидную последовательность любой из SEQ ID NO: 364, 365, 371 или 1010-1012, или нуклеотидную

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

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

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

В одном варианте осуществления нуклеиновая кислота включает нуклеотидную последовательность SEQ ID NO: 364. В одном варианте осуществления нуклеиновая кислота включает нуклеотидную последовательность SEQ ID NO: 365. В одном варианте осуществления нуклеиновая кислота включает нуклеотидную последовательность SEQ ID NO: 371. В одном варианте осуществления нуклеиновая кислота включает нуклеотидную последовательность SEQ ID NO: 1010. В одном варианте осуществления нуклеиновая кислота включает нуклеотидную последовательность SEQ ID NO: 1011. В одном варианте

осуществления нуклеиновая кислота включает нуклеотидную последовательность SEQ ID NO: 1012. В одном варианте осуществления нуклеиновая кислота дополнительно включает нуклеотидную последовательность SEQ ID NO: 1013. В одном варианте осуществления нуклеиновая кислота дополнительно включает нуклеотидную последовательность SEQ ID NO: 48. В одном варианте осуществления нуклеиновая кислота включает нуклеотидную последовательность SEQ ID NO: 1014. В одном варианте осуществления нуклеиновая кислота включает нуклеотидную последовательность SEQ ID NO: 1015. В одном варианте осуществления нуклеиновая кислота включает нуклеотидную последовательность SEQ ID NO: 1016. В одном варианте осуществления нуклеиновая кислота включает нуклеотидную последовательность SEQ ID NO: 1017. В одном варианте осуществления нуклеиновая кислота включает нуклеотидную последовательность SEQ ID NO: 1018. В одном варианте осуществления нуклеиновая кислота включает нуклеотидную последовательность SEQ ID NO: 1019.

Описанные в настоящей заявке нуклеиновые кислоты включают дезоксирибонуклеотиды или рибонуклеотиды или их аналоги. Полинуклеотид может быть либо одноцепочечным, либо двухцепочечным, и, если он одноцепочечный, он может представлять собой кодирующую цепь или некодирующую (антисмысловую) цепь. Полинуклеотид может содержать модифицированные нуклеотиды, такие как метилированные нуклеотиды и аналоги нуклеотидов. Последовательность нуклеотидов может прерываться ненуклеотидными компонентами. Полинуклеотид может быть дополнительно модифицирован после полимеризации, например, путем конъюгации с метящим компонентом. Нуклеиновая кислота может представлять собой рекомбинантный полинуклеотид или полинуклеотид геномного, кДНК, полусинтетического или синтетического происхождения, который либо не встречается в природе, либо связан с другим полинуклеотидом в неприродном расположении.

В одном аспекте изобретение относится к клеткам-хозяевам и векторам, содержащим нуклеиновые кислоты, описанные в настоящей заявке. Нуклеиновые кислоты могут присутствовать в одном векторе или отдельных векторах, присутствующих в одной и той же клетке-хозяине или в отдельных клетках-хозяевах, как более подробно описано ниже.

В одном аспекте изобретение включает способы лечения расстройства (например, расстройства, описанного в настоящей заявке), включающие введение субъекту, нуждающемуся в этом, эффективного количества нуклеиновой кислоты, описанной в настоящей заявке.

Векторы

В настоящем раскрытии представлены векторы, которые включают нуклеотидную последовательность, кодирующую агент на основе IL-2, описанный в настоящей заявке. В одном варианте осуществления вектор включает нуклеиновую кислоту, описанную в настоящей заявке (например, в Таблице 10).

В одном варианте осуществления вектор включает нуклеотидную

последовательность, кодирующую аминокислотную последовательность варианта IL-2, описанного в настоящей заявке (например, в Таблице 9), или нуклеотидную последовательность, по существу идентичную ей (например, последовательность, идентичную ей по меньшей мере примерно на 85%, 90%, 95%, 99% или более и/или способную гибридизоваться в условиях жесткости, описанных в настоящей заявке). В одном варианте осуществления вектор включает нуклеотидную последовательность, кодирующую вариант IL-2, включающий одну или более из мутаций, описанных в настоящей заявке.

В одном варианте осуществления вектор также включает нуклеотидную последовательность, кодирующую Fc-область, например Fc-область, описанную в настоящей заявке, или нуклеотидную последовательность, по существу идентичную ей (например, последовательность, идентичную ей по меньшей мере примерно на 85%, 90%, 95%, 99% или более и/или способную гибридизоваться в условиях жесткости, описанных в настоящей заявке). В одном варианте осуществления Fc-область включает одну или более мутаций, например, одну или более мутаций, описанных в настоящей заявке. В одном варианте осуществления вектор включает, от 5' до 3', нуклеотидную последовательность, кодирующую вариант IL-2, описанный в настоящей заявке, и нуклеотидную последовательность, кодирующую Fc-область, описанную в настоящей заявке.

В другом варианте осуществления вектор дополнительно включает нуклеотидную последовательность, кодирующую линкер, например линкер, описанный в настоящей заявке, или нуклеотидную последовательность, по существу гомологичную ей (например, последовательность, идентичную ей по меньшей мере примерно на 85%, 90%, 95%, 99% или более и/или способную гибридизоваться в условиях жесткости, описанных в настоящей заявке). В одном варианте осуществления вектор включает, от 5' до 3', нуклеотидную последовательность, кодирующую вариант IL-2, описанный в настоящей заявке, и нуклеотидную последовательность, кодирующую линкер, описанный в настоящей заявке. В одном варианте осуществления вектор включает, от 5' до 3', нуклеотидную последовательность, кодирующую линкер, описанный в настоящей заявке, и нуклеотидную последовательность, кодирующую Fc-область, описанную в настоящей заявке.

В другом варианте осуществления вектор включает нуклеотидную последовательность, кодирующую слитый белок IL-2, например слитый белок IL-2, описанный в настоящей заявке, или нуклеотидную последовательность, по существу гомологичную ей (например, последовательность, идентичную ей по меньшей мере примерно на 85%, 90%, 95%, 99% или более и/или способную гибридизоваться в условиях жесткости, описанных в настоящей заявке). В одном варианте осуществления вектор, кодирующий слитый белок IL-2, включает, от 5' до 3', нуклеотидную последовательность, кодирующую вариант IL-2, описанный в настоящей заявке, и нуклеотидную последовательность, кодирующую Fc-область, описанную в настоящей заявке. В одном варианте осуществления вектор, кодирующий слитый белок IL-2, включает, от 5' до 3', нуклеотидную последовательность, кодирующую вариант IL-2, описанный в настоящей

заявке, нуклеотидную последовательность, кодирующую линкер, описанный в настоящей заявке, и нуклеотидную последовательность, кодирующую Fc-область, описанную в настоящей заявке.

В одном варианте осуществления вектор дополнительно включает нуклеотидную последовательность, кодирующую вариабельную область тяжелой цепи молекулы анти-IL-2 антитела, например молекулы анти-IL-2 антитела, описанной в настоящей заявке. В одном варианте осуществления вектор дополнительно включает нуклеотидную последовательность, кодирующую вариабельную область легкой цепи молекулы анти-IL-2 антитела, например молекулы анти-IL-2 антитела, описанной в настоящей заявке. Еще в одном вариант осуществления вектор дополнительно включает нуклеотидную последовательность, кодирующую вариабельную область тяжелой цепи и вариабельную область легкой цепи молекулы анти-IL-2 антитела, например молекулы анти-IL-2 антитела, описанной в настоящей заявке.

В одном варианте осуществления вектор дополнительно включает нуклеотидную последовательность, кодирующую по меньшей мере одну, две или три CDR из вариабельной области тяжелой цепи молекулы анти-IL-2 антитела, например молекулы анти-IL-2 антитела, описанной в настоящей заявке. В другом варианте осуществления вектор дополнительно включает нуклеотидную последовательность, кодирующую по меньшей мере одну, две или три CDR из вариабельной области легкой цепи молекулы анти-IL-2 антитела, например молекулы анти-IL-2 антитела, описанной в настоящей заявке. Еще в одном варианте осуществления вектор включает нуклеотидную последовательность, кодирующую по меньшей мере одну, две, три, четыре, пять или шесть CDR из вариабельной области тяжелой и легкой цепей молекулы анти-IL-2 антитела, например молекулы анти-IL-2 антитела, описанной в настоящей заявке.

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

Векторы включают, но не ограничиваются этим, вирус, плазмиду, космиду, фаг лямбда или искусственную дрожжевую хромосому (YAC).

Можно использовать различные векторные системы. Например, один класс векторов использует элементы ДНК, полученные из вирусов животных, например, вирус папилломы крупного рогатого скота, вирус полиомы, аденовирус, вирус коровьей оспы, бакуловирус, ретровирусы (вирус саркомы Рауса, MMTV или MOMLV) или вирус SV40. Другой класс векторов использует РНК-элементы, полученные из РНК-вирусов, например, вирус леса Семлики, вирус восточного лошадиного энцефалита и флавивирусы.

Кроме того, клетки, которые стабильно интегрировали ДНК в свои хромосомы, могут быть отобраны путем введения одного или нескольких маркеров, позволяющих проводить отбор трансфицированных клеток-хозяев. Маркер может обеспечивать,

например, прототропию ауксотрофному хозяину, устойчивость к биоцидам (например, антибиотикам) или устойчивость к тяжелым металлам, таким как медь, и т.п. Селектируемый маркерный ген может быть либо непосредственно связан с последовательностями ДНК, которые должны экспрессироваться, либо может быть введен в ту же клетку путем котрансформации. Дополнительные элементы также могут быть необходимы для оптимального синтеза мРНК. Эти элементы могут включать сигналы сплайсинга, а также промоторы, энхансеры и сигналы терминации транскрипции.

Как только вектор экспрессии или последовательность ДНК, содержащие конструкции, будут готовы для экспрессии, векторы экспрессии можно трансфицировать или вводить в соответствующую клетку-хозяина. Для достижения этого можно использовать различные методы, такие как, например, слияние протопластов, осаждение фосфатом кальция, электропорация, ретровирусная трансдукция, вирусная трансфекция, генная пушка, трансфекция на основе липидов или другие традиционные методы. В случае слияния протопластов клетки выращивают в среде и скринируют на соответствующую активность.

Способы и условия культивирования полученных трансфицированных клеток и выделения полученных полипептидов (например, вариантов IL-2 или слитых белков IL-2) известны специалистам в данной области и могут варьироваться или могут быть оптимизированы в зависимости от конкретного вектора экспрессии и клетки млекопитающего, являющейся клеткой-хозяином, на основании настоящего описания.

Клетки

Настоящее изобретение также обеспечивает клетки, включающие нуклеиновую кислоту или вектор, кодирующие агент на основе IL-2, описанный в настоящей заявке.

В одном варианте осуществления клетка представляет собой клетку-хозяина. Например, клетка-хозяин может включать агент на основе IL-2, сконструированный в соответствии со способом, описанным в настоящей заявке. В одном варианте осуществления клетка представляет собой выделенную клетку. В одном варианте осуществления клетка представляет собой культивированную клетку.

В одном варианте осуществления клетка включает нуклеиновую кислоту, включающую нуклеотидную последовательность, кодирующую агент на основе IL-2, описанный в настоящей заявке, (например, в Таблице 10), нуклеотидную последовательность, по существу гомологичную ей (например, последовательность, идентичную ей по меньшей мере примерно на 85%, 90%, 95%, 99% или более и/или способную гибридизоваться в условиях жесткости, описанных в настоящей заявке), или часть вышеуказанной нуклеиновой кислоты. В одном варианте осуществления клетка включает вектор, включающий нуклеотидную последовательность, кодирующую агент на основе IL-2, описанный в настоящей заявке, нуклеотидную последовательность, по существу гомологичную ей (например, последовательность, идентичную ей по меньшей мере примерно на 85%, 90%, 95%, 99% или более и/или способную гибридизоваться в условиях жесткости, описанных в настоящей заявке), или часть вышеуказанного вектора.

В одном варианте осуществления клетка генетически сконструирована для включения нуклеиновой кислоты или вектора, кодирующих агент на основе IL-2, описанный в настоящей заявке. В одном варианте осуществления клетки-хозяева генетически сконструированы с использованием экспрессионной кассеты. Фраза "экспрессионная кассета," относится к нуклеотидным последовательностям, которые способны влиять на экспрессию гена у хозяев, совместимых с такими последовательностями. Такие кассеты могут включать промотор, открытую рамку считывания с интронами или без них и сигнал терминации. Также могут использоваться дополнительные факторы, необходимые или полезные для осуществления экспрессии, например, индуцибельный промотор.

Клетка может представлять собой, но не ограничивается этим, эукариотическую клетку, бактериальную клетку, клетку насекомого или клетку человека. Подходящие эукариотические клетки включают, но не ограничиваются этим, клетки Vero, клетки HeLa, клетки COS, клетки CHO, клетки HEK293, клетки BHK и клетки MDCKII. Подходящие клетки насекомых включают, но не ограничиваются этим, клетки Sf9.

Применения агентов на основе IL-2

Агенты на основе IL-2 (например, варианты IL-2, слитые полипептиды, комплексы или иммуноконъюгаты), описанные в настоящей заявке, а также композиции, описанные в настоящей заявке, и нуклеиновые кислоты, описанные в настоящей заявке, имеют терапевтическое, профилактическое и/или диагностическое применение in vitro, ex vivo и in vivo.

В одном варианте осуществления агент на основе IL-2 модулирует (например, снижает (например, ингибирует, блокирует или нейтрализует) или повышает (например, активирует, инициирует или усиливает)) одну или более биологических активностей, связанных с IL-2. Например, эти агенты на основе IL-2 можно вводить в клетки в культуре, in vitro или ex vivo, или субъекту, например субъекту-человеку, например in vivo, для модуляции одной или более биологических активностей, связанных с IL-2. Соответственно, в одном аспекте изобретение обеспечивает способ лечения, профилактики или диагностики расстройства, например расстройства, описанного в настоящей заявке, у субъекта, включающий введение субъекту агента на основе IL-2, описанного в настоящей заявке, чтобы обеспечить таким образом лечение, профилактику или диагностику расстройства. Например, изобретение обеспечивает способ, включающий контактирование агента на основе IL-2, описанного в настоящей заявке, с клетками в культуре, например, in vitro или ex vivo, или введение субъекту агента на основе IL-2, описанного в настоящей заявке, например in vivo, для лечения, профилактики или диагностики расстройства, например расстройства, связанного с IL-2 (например, расстройства, описанного в настоящей заявке).

В контексте настоящей заявки термин "субъект" включает человека и животных, отличных от человека. В одном варианте осуществления субъект представляет собой человека, например, пациента, страдающего расстройством, описанным в настоящей заявке, или имеющего риск развития расстройства, описанного в настоящей заявке. Термин

«отличные от человека животные» включает млекопитающих и не млекопитающих, таких как приматы, отличные от человека. В одном варианте осуществления субъектом является человек. Способы и композиции, описанные в настоящей заявке, подходят для лечения расстройства, описанного в настоящей заявке, у пациентов-людей. Пациенты с расстройством, описанным в настоящей заявке, включают пациентов, у которых развилось расстройство, описанное в настоящей заявке, но которые (по меньшей мере, временно) бессимптомны, пациентов, у которых проявляются симптомы расстройства, описанного в настоящей заявке, или пациентов, имеющих расстройство, связанное или ассоциированное с расстройством, описанным в настоящей заявке.

Не желая ограничиваться какой-либо теорией, считается, что в одном варианте осуществления агенты на основе IL-2, описанные в настоящей заявке, селективно стимулируют регуляторные Т-клетки (Treg). Например, агенты IL-2, описанные в настоящей заявке, могут промотировать пролиферацию, выживание, активацию и/или функцию CD3+FoxP3+ Т-клеток по сравнению с CD3+FoxP3- Т-клетками. Способы измерения способности селективно стимулировать Treg можно осуществить с использованием проточной цитометрии лейкоцитов периферической крови, в которой наблюдается увеличение процентного содержания FOXP3+CD4+ Т-клеток среди общего количества CD4+ Т-клеток, увеличение процентного содержания FOXP3+CD8+ Т-клеток среди общего числа CD8+ Т-клеток, увеличение процентного содержания FOXP3+ Т-клеток по сравнению с NK-клетками и/или большее увеличение уровня экспрессии CD25 на поверхности FOXP3+ Т-клеток по сравнению с увеличением экспрессии CD25 на других Т-клетках. Преимущественный рост клеток Treg также может быть обнаружен как повышенная представленность деметилированной ДНК промотора FOXP3 (т.е. Treg-специфической деметилированной области, или TSDR) по сравнению с деметилированными генами CD3 в ДНК, выделенной из цельной крови, используя для этого секвенирование продуктов полимеразной цепной реакции (ПЦР) из бисульфит-обработанной геномной ДНК (J. Sehouli, et al. 2011. Epigenetics 6:2, 236-246). Не желая ограничиваться какой-либо теорией, считается, что в варианте осуществления описанные агенты на основе IL-2 могут достигать иммуномодуляции посредством селективной активации регуляторных Т-клеток, что приводит к стимуляции Treg с минимальным воздействием на эффекторные Т-клетки и NK-клетки. Агенты на основе IL-2, описанные в настоящей заявке, особенно подходят для лечения аутоиммунных и воспалительных заболеваний, например, преимущественно опосредованных активацией эффекторных Т-клеток (например, волчаночный нефрит, аутоиммунный гепатит, нефротический синдром). В одном варианте осуществления агент на основе IL-2 приводит к иммуномодуляции без иммуносупрессии, что весьма желательно при IL-2 терапии.

В одном аспекте изобретение обеспечивает способ увеличения отношения регуляторных Т-клеток (Tregs) к нерегуляторным Т-клеткам (не-Tregs) в популяции Т-клеток, включающий контактирование популяции Т-клеток с эффективным количеством агента на основе IL-2, описанного в настоящей заявке.

В одном варианте осуществления агент на основе IL-2 селективно повышает долю Tregs относительно не-Tregs примерно на 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 100% или более, или примерно в 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 раз или более. В одном варианте осуществления агент на основе IL-2 селективно повышает отношение CD3+FoxP3+ клеток к CD3+FoxP3- клеткам примерно на 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 100% или более, или примерно в 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 раз или более.

В одном аспекте изобретение обеспечивает способ увеличения отношения регуляторных Т-клеток (Tregs) к нерегуляторным Т-клеткам (не-Tregs) у субъекта (например, в периферической крови субъекта), включающий контактирование субъекта или образца с эффективным количеством агента на основе IL-2, описанного в настоящей заявке.

В одном варианте осуществления агент на основе IL-2 селективно повышает долю Tregs относительно не-Tregs у субъекта или в образце (например, в образце периферической крови) от субъекта, примерно на 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 100% или более, или примерно в 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 раз или более. В одном варианте осуществления агент на основе IL-2 селективно повышает отношение CD3+FoxP3+ клеток к CD3+FoxP3- клеткам у субъекта или в образце (например, в образце периферической крови) от субъекта, примерно на 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 100% или более, или примерно в 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 раз или более.

В одном аспекте изобретение обеспечивает способ увеличения отношения регуляторных Т-клеток (Tregs) к природным киллерным клеткам (NK) у субъекта (например, в периферической крови субъекта), включающий контактирование субъекта или образца с эффективным количеством агента на основе IL-2, описанного в настоящей заявке.

В одном варианте осуществления агент на основе IL-2 селективно повышает долю Tregs относительно NKs у субъекта или в образце (например, в образце периферической крови) от субъекта, примерно на 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 100% или более, или примерно в 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 раз или более. В одном варианте осуществления агент на основе IL-2 селективно повышает отношение CD3+FoxP3+ клеток к CD3-CD19- лимфоцитам, экспрессирующим CD56 и/или CD16, у субъекта или в образце (например, в образце периферической крови) от субъекта, примерно на 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 100% или более, или примерно в 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 раз или более.

Способы лечения или профилактики расстройств

Агенты на основе IL-2 (например, варианты IL-2, слитые полипептиды, комплексы или иммуноконъюгаты), описанные в настоящей заявке, а также фармацевтические композиции, раскрытые в настоящей заявке, и нуклеиновые кислоты, описанные в настоящей заявке, можно использовать для лечения или профилактики различных расстройств или состояний. Агенты на основе IL-2 (например, варианты IL-2, слитые полипептиды, комплексы или иммуноконъюгаты), описанные в настоящей заявке, а также фармацевтические композиции, раскрытые в настоящей заявке, и нуклеиновые кислоты, описанные в настоящей заявке, можно использовать в комбинации с трансплантацией, например трансплантацией органа или трансплантацией ткани.

В одном варианте осуществления расстройство представляет собой иммунное расстройство, например аутоиммунное заболевание. В одном варианте осуществления расстройство представляет собой рак. В одном варианте осуществления расстройство представляет собой инфекционное заболевание.

Агенты на основе IL-2, описанные в настоящей заявке, могут иметь оптимальный или увеличенный период полужизни, который может быть желательным для лечения или профилактики широкого ряда расстройств или состояний. Не желая ограничиваться какой-либо теорией, считается, что в одном варианте осуществления агенты на основе IL-2, описанные в настоящей заявке, могут обеспечить одно или более преимуществ по сравнению с другим агентом на основе IL-2, имеющим такую же или подобную аффинность связывания и/или специфичность (например, агентом на основе IL-2, который не имеет или который не был сконструирован так, чтобы иметь оптимальный или увеличенный период полужизни). Эти преимущества могут включать, но не ограничиваются этим, бóльшую терапевтическую или профилактическую эффективность, дозовый режим, включающий более низкие дозы, или улучшенное фармакокинетическое свойство. В одном варианте осуществления IL-2 включает мутированную Fc-область, как описано в настоящей заявке.

В одном варианте осуществления отношение регуляторных Т-клеток (Tregs) к нерегуляторным Т-клеткам у субъекта (например, в периферической крови субъекта) повышается после введения. В одном варианте осуществления отношение регуляторных Т-клеток (Tregs) к нерегуляторным Т-клеткам у субъекта (например, в периферической крови субъекта) остается по существу таким же после введения. В одном варианте осуществления способ дополнительно включает идентификацию субъекта, которому необходим повышенный уровень Tregs. В одном варианте осуществления способ дополнительно включает определение уровня Tregs у субъекта до и/или после введения.

Иллюстративные иммунные расстройства или состояния, которые можно лечить или предотвратить с использованием агентов на основе IL-2, описанных в настоящей заявке, включают, но не ограничиваются этим, болезнь Аддисона, агаммаглобулинемию, очаговую алопецию, амилоидоз, анкилозирующий спондилит, анти-GBM/анти-TBM-нефрит, антифосфолипидный синдром (APS), аутоиммунный гепатит, аутоиммунное заболевание внутреннего уха (AIED), аксональную и нейрональную невропатию (AMAN), болезнь Бехчета, буллезный пемфигоид, болезнь Кастлемана (CD), глютеновую болезнь, болезнь Шагаса, хроническую воспалительную демиелинизирующую полинейропатию (CIDP), хронический рецидивирующий мультифокальный остеомиелит (CRMO), синдром Чарга-Стросса, рубцовый пемфигоид/доброкачественный мукозальный пемфигоид слизистых оболочек, синдром Когана, болезнь холодовых агглютининов, врожденную блокаду сердца, миокардит Коксаки, CREST-синдром, болезнь Крона, герпетиформный дерматит, дерматомиозит, болезнь Девика (оптиконейромиелит), дискоидную волчанку, синдром Дресслера, эндометриоз, эозинофильный эзофагит (EoE), эозинофильный фасциит, узловатую эритему, эссенциальную смешанную криоглобулинемия, синдром Эванса, фибромиалгию, фиброзирующий альвеолит, гигантоклеточный артериит (височный

артериит), гигантоклеточный миокардит, гломерулонефрит, синдром Гудпасчера, гранулематоз с полиангиитом, болезнь «трансплантат против хозяина» (GvHD), болезнь Грейвса, синдром Гийена-Барре, тиреоидит Хашимото, гемолитическую анемию, пурпуру Шенлейна-Геноха (HSP), герпес беременных или пемфигоид беременных (PG), гипогаммалглобулинемию, IgA-нефропатию, IgG4-ассоциированное склерозирующее заболевание, миозит с включениями (IBM), интерстициальный цистит (IC), ювенильный артрит, ювенильный диабет (диабет 1 типа), ювенильный миозит (JM), болезнь Кавасаки, синдром Ламберта-Итона, лейкоцитокластический васкулит, красный плоский лишай, склероатрофический лишай, деревянистый конъюнктивит, линейный IgA дерматоз (LAD), волчанку (например, системную красную волчанку (SLE) или волчаночный нефрит), хроническую болезнь Лайма, мембранозную невропатию, болезнь Меньера, микроскопический полиангиит (MPA), смешанное заболевание соединительной ткани (MCTD), язву Мурена, болезнь Мухи-Габермана, рассеянный склероз (MS), миастению, миозит, нарколепсию, нефротический синдром, оптиконейромиелит, нейтропению, глазной рубцовый пемфигоид, неврит зрительного нерва, палиндромный ревматизм (PR), PANDAS (детские аутоиммунные нейропсихиатрические расстройства, связанные с Streptococcus), паранеопластическую мозжечковую дегенерацию (PCD), пароксизмальную ночную гемоглобинурию (PNH), синдром Парри-Ромберга, Pars planitis (периферический увеит), синдром Персонейджа-Тернера, пузырчатку, периферическую невропатию, перивенозный энцефаломиелит, пернициозную анемию (PA), синдром POEMS (полинейропатия, органомегалия, эндокринопатия, моноклональная гаммапатия, изменения кожи), узелковый полиартериит, ревматическую полимиалгию, полимиозит, постинфарктный синдром, постперикардиотомный синдром, первичный билиарный цирроз, первичный склерозирующий холангит, прогестероновый дерматит, псориаз, псориатический артрит, истинную эритроцитарную аплазию (PRCA), гангренозную пиодермию, феномен Рейно, реактивный артрит, рефлекторную симпатическую дистрофию, синдром Рейтера, рецидивирующий полихондрит, синдром беспокойных ног (RLS), забрюшинный фиброз, ревматическую лихорадку, ревматоидный артрит (RA), саркоидоз, синдром Шмидта, склерит, склеродермию, синдром Шегрена, ацтоиммунные реакции против сперматозоидов и мужский половых желез, синдром мышечной скованности (SPS), подострый бактериальный эндокардит (SBE), синдром Сусака, симпатическую офтальмию (SO), артериит Такаясу, височный артериит/гигантоклеточный артериит, тромбоцитопеническую пурпуру (TTP), синдром Толоса-Ханта (THS), поперечный миелит, диабет 1 типа, язвенный колит (UC), недифференцированное заболевание соединительной ткани (HCCT), увеит, васкулит, витилиго или гранулематоз Вегенера (гранулематоз с полиангиитом (GPA)).

В одном варианте осуществления расстройство, которое можно лечить или предотвратить с использованием агентов на основе IL-2, описанных в настоящей заявке, представляет собой волчаночный нефрит. В одном варианте осуществления расстройство, которое можно лечить или предотвратить с использованием агентов на основе IL-2, описанных в настоящей заявке, представляет собой аутоиммунный гепатит. В одном

варианте осуществления расстройство, которое можно лечить или предотвратить с использованием агентов на основе IL-2, описанных в настоящей заявке, представляет собой нефротический синдром.

В одном варианте осуществления агенты на основе IL-2 (например, варианты IL-2, слитые полипептиды, комплексы или иммуноконъюгаты), описанные в настоящей заявке, вводят субъекту до введения трансплантата, например трансплантата органа или трансплантата ткани. В одном варианте осуществления агенты на основе IL-2 (например, варианты IL-2, слитые полипептиды, комплексы или иммуноконъюгаты), описанные в настоящей заявке, вводят субъекту, который подвергается трансплантации, например трансплантации органа или трансплантации ткани. В одном варианте осуществления агенты на основе IL-2 (например, варианты IL-2, слитые полипептиды, комплексы или иммуноконъюгаты), описанные в настоящей заявке, вводят субъекту, которому был введен трансплантат, например трансплантат органа или трансплантат ткани. В одном варианте осуществления расстройство, которое можно лечить или предотвратить с использованием агентов на основе IL-2, описанных в настоящей заявке, представляет собой отторжение трансплантата органа. В одном варианте осуществления расстройство, которое можно лечить или предотвратить с использованием агентов на основе IL-2, описанных в настоящей заявке, представляет собой заболевание «трансплантат против хозяина» (GvHD)).

Иллюстративные расстройства или состояния, которые можно лечить или предотвратить с использованием агентов на основе IL-2, описанные в настоящей заявке, включают, но не ограничиваются этим, рак (например, солидную опухоль или гематологическое раковое заболевание), инфекционное заболевание (например, бактериальную инфекцию или вирусную инфекцию), иммунное расстройство (например, аутоиммунное расстройство) или отторжение трансплантата органа (например, заболевание «трансплантат против хозяина» (GvHD)). В одном варианте осуществления расстройство представляет собой хроническое расстройство.

Примеры раковых заболеваний, которые можно лечить или предотвратить с использованием агентов на основе IL-2, описанные в настоящей заявке, включают, но не ограничиваются этим, острый лимфобластный лейкоз (ALL), острый миелоидный лейкоз (AML), адренокортикальную карциному, саркому Капоши, СПИД-ассоциированную лимфому, первичную лимфому центральной нервной системы (ЦНС), рак анального канала, рак аппендикса, астроцитому, атипичную тератоидную/рабдоидную опухоль, базально-клеточную карциному, рак желчных протоков, рак мочевого пузыря, рак кости (например, саркому Юинга или остеосаркому и злокачественную фиброзную гистиоцитому), опухоль головного мозга (например, астроцитому, глиому ствола головного мозга, атипичную тератоиднаю/рабдоидную опухоль центральной нервной системы, эмбриональную опухоль центральной нервной системы, герминогенную опухоль центральной нервной системы, краниофарингиому или эпендимому), рак молочной железы, опухоль бронхов, лимфому Беркитта, карциноидную опухоль (например, карциноидную опухоль желудочно-кишечного тракта), кардиальную опухоль (опухоль сердца),

эмбриональную опухоль, герминогенную опухоль, лимфому, рак шейки матки, холангиокарциному, хордому, хронический лимфоцитарный лейкоз (CLL), хронический миелогенный лейкоз (CML), хронический миелопролиферативное новообразование, рак толстой кишки, колоректальный рак, краниофарингиому, кожную Т-клеточную лимфому, протоковую карциному in situ (DCIS), рак эндометрия, эпендимому, рак пищевода, эстезионейробластому, саркому Юинга, экстракраниальную герминогенную опухоль, экстрагонадальную герминогенную опухоль, рак глаза (например, внутриглазную меланому или ретинобластому), рак фаллопиевой трубы, фиброзную гистиоцитому кости, остеосаркому, рак желчного пузыря, гастральный рак (рак желудка), карциноидную опухоль желудочно-кишечного тракта, стромальные опухоли желудочно-кишечного тракта (GIST), герминогенную опухоль (например, опухоль центральной нервной системы), экстракраниальную опухоль, экстрагонадальную опухоль, рак яичников или тестикулярный рак), гестационный трофобластический рак, глиому, волосистоклеточный лейкоз, рак головы и шеи, гепатоцеллюлярный (печеночный) рак, лимфому Ходжкина, гипофарингеальный рак, внутриглазную меланому, опухоль из островковых клеток, нейроэндокринную опухоль поджелудочной железы, саркому Капоши, рак почки (например, почечно-клеточный рак или опухоль Вильмса), гистиоцитоз из клеток Лангерганса (LCH), рак гортани, лейкоз (например, острый лимфобластный лейкоз) (ALL), острый миелоидный лейкоз (AML), хронический лимфоцитарный лейкоз (CLL), хронический миелогенный лейкоз (CML) или волосистоклеточный лейкоз), рак губы и полости рта, рак печени, рак легкого (например, немелкоклеточный рак легкого (NSCLC) или мелкоклеточный рак легкого), лимфому (например, связанную со СПИДом, лимфому Беркитта, кожную Т-клеточную лимфому, лимфому Ходжкина, неходжкинскую лимфому или первичную лимфому центральной нервной системы (ЦНС)), макроглобулинемию Вальденстрема, рак груди у мужчин, злокачественную фиброзную гистиоцитому кости и остеосаркому, меланому (например, внутриглазную меланому), карциному из клеток Меркеля, мезотелиому, метастатический плоскоклеточный рак шеи, срединную карциному, рак ротовой полости, синдром множественной эндокринной неоплазии, множественную миелому/неоплазию плазматических клеток, фунгоидный микоз, миелодиспластический синдром, миелодиспластическое/миелопролиферативное новообразование, хроническое миелопролиферативное новообразование, рак полости носа и околоносовых пазух, рак носоглотки, нейробластому, рак полости рта, рак губы и полости рта, рак ротоглотки, остеосаркому и злокачественную фиброзную гистиоцитому кости, рак яичников (например, эпителиальный рак яичников или герминогенную опухоль яичников), рак поджелудочной железы, нейроэндокринные опухоли поджелудочной железы (опухоли островковых клеток), папилломатоз, параганглиому, рак околоносовых пазух и полости носа, рак паращитовидной железы, рак полового члена, рак глотки, феохромоцитому, опухоль гипофиза, плевропульмональную бластому, рак брюшины, рак предстательной железы, рак прямой кишки, ретинобластому, рабдомиосаркому, рак слюнных желез, саркому (например, саркому Юинга, саркому Капоши, остеосаркому, рабдомиосаркому, саркому

мягких тканей или саркому матки), синдром Сезари, рак кожи (например, меланому, карциному из клеток Меркеля или немеланомный рак кожи), рак тонкой кишки, плоскоклеточную карциному, тестикулярный рак, рак горла, тимому и карциному тимуса, рак щитовидной железы, переходно-клеточный рак почечной лоханки и мочеточника, рак уретры, рак эндометрия матки, рак влагалища, рак вульвы, или метастатическое поражение при таком раке.

Иллюстративные инфекционные заболевания, которые можно лечить или предотвратить с использованием агентов на основе IL-2, описанных в настоящей заявке, включают, но не ограничиваются этим, инфекции Acinetobacter, актиномикоз, африканскую сонную болезнь (африканский трипаносомоз), СПИД (синдром приобретенного иммунодефицита), амебиаз, анаплазмоз, ангиостронгилез, анизакиоз, сибирскую язву, инфекцию arcanobacterium haemolyticum, аргентинскую геморрагическую лихорадку, аскаридоз, аспергиллез, астровирусную инфекцию, бабезиоз, инфекцию bacillus cereus, бактериальную пневмонию, бактериальный вагиноз, бактероидную инфекцию, балантидиаз, бартонеллез, байлисаскаридозную инфекцию, bk-вирусную инфекцию, черную пиедру, бластоцистоз, бластомикоз, боливийскую геморрагическую лихорадку, ботулизм (и детский ботулизм), бразильскую геморрагическую лихорадку, бруцеллез, бубонную чуму, буркхолдериоз, язву бурули, калицивирусную инфекцию (норовирус и саповирус), кампилобактериоз, кандидоз (монилиоз; молочницу), капилляриоз, болезнь Карриона, болезнь кошачьих царапин, целлюлит, болезнь Шагаса (американский трипаносомоз), мягкий шанкр, ветряную оспу, лихорадку чикунгунья, хламидоз, хламидию пневмонии (тайваньский острый респираторный агент, или rewar), холеру, хромобластомикоз, хитридиомикоз, клонорхиоз, псевдомембранозный колит, вызванный C.difficile, кокцидиоидомикоз, колорадскую клещевую лихорадку (CTF), вирусную инфекцию верхних дыхательных путей (острый вирусный ринофарингит; острый ринит), болезнь Крейтцфельдта-Якоба (CJD), Конго-крымскую геморрагическую лихорадку (CCHF), криптококкоз, криптоспоридиоз, кожную мигрирующую личинку (CLM), циклоспориаз, цистицеркоз, цитомегаловирусную инфекцию, лихорадку денге, инфекцию desmodesmus, диентамебиаз, дифтерию, дифиллоботриоз, дракункулез, геморрагическую лихорадку Эбола, эхинококкоз, эрлихиоз, энтеробиоз (заражение острицами), энтерококковую инфекцию, энтеровирусную инфекцию, эпидемический сыпной тиф, инфекционную эритему (пятая болезнь), внезапную экзантему (шестая болезнь), фасциолез, фасциопсиоз, фатальную семейную бессонницу (FFI), филяриатоз, пищевое отравление, вызванное Clostridium perfingens, свободноживущую амебную инфекцию, фузобактериальную инфекцию, газовую гангрену (клостридиальный мионекроз), геотрихоз, синдром Герстманна-Штреусслера-Шейнкера (CSS), лямблиоз, сап, гнатостомоз, гонорею, паховую гранулему (донованоз), стрептококковую инфекцию группы A, стрептококковую инфекцию группы B, гемофильную инфекцию, инфекцию рук, ящур (HFMD), хантавирусный легочный синдром (HPS), заболевание, вызванное вирусом Хартленда, инфекцию Helicobacter pylori, гемолитико-уремический синдром (HUS),

геморрагическую лихорадку с почечным синдромом (HFRS), гепатит A, гепатит B, гепатит C, гепатит D, гепатит E, простой герпес, гистоплазмоз, анкилостомоз, бокавирусную инфекцию человека, эрлихиоз ewingii человека, гранулоцитарный анаплазмоз человека (HGA), метапневмовирусную инфекцию человека, моноцитарный эрлихиоз человека, папилломавирусную инфекцию человека (HPV), вирусную инфекцию парагриппа человека, гименолепидоз, инфекционный мононуклеоз (Mono), вызванный вирусом Эпштейна-Барр, грипп (инфлюенцию), изоспороз, болезнь Кавасаки, кератит, инфекцию kingella kingae, куру, лихорадку Ласса, легионеллез (болезнь легионеров), легионеллез (понтиакскую лихорадку), лейшманиоз, проказу, лептоспироз, листериоз, болезнь Лайма (боррелиоз Лайма), лимфатический филяриатоз (слоновость), лимфоцитарный хориоменингит, малярию, геморрагическую лихорадку Марбург (MHF), корь, ближневосточный респираторный синдром (MERS), мелиоидоз (болезнь Уитмора), менингит, менингококковую инфекцию, метагонимоз, микроспоридиоз, контагиозный моллюск (MC), оспу обезьян, эпидемический паротит, мышиный тиф (эндемический сыпной тиф), микоплазменную пневмонию, мицетому (другое значение), миаз, неонатальный конъюнктивит (Ophthalmia neonatorum), (новый) вариант болезни Крейтцфельдта-Якоба (vCJD, nvCJD), нокардиоз, онхоцеркоз (речную слепоту), описторхоз, паракокцидиоидомикоз (южноамериканский бластомикоз), парагонимоз, пастереллез, головной педикулез (головную вошь), нательный педикулез (нательную вошь), лобковый педикулез (лобковую вошь), воспалительное заболевание органов малого таза (PID), коклюш (судорожный кашель), чуму, пневмококковую инфекцию, пневмоцистную пневмонию (PCP), пневмонию, полиомиелит, превотеллезную инфекцию, первичный амебный менингоэнцефалит (PAM), прогрессирующую многоочаговую лейкоэнцефалопатию, орнитоз, Ку-лихорадку, бешенство, возвратный тиф, респираторно-синцитиальную вирусную инфекцию, риноспоридиоз, риновирусную инфекцию, риккетсиозную инфекцию, риккетсиозную оспу, лихорадку Рифт-Валли (RVF), пятнистую лихорадку Скалистых гор (RMSF), ротавирусную инфекцию, краснуху, сальмонеллез, атипичную пневмонию (тяжелый острый респираторный синдром), чесотку, шистосомоз, сепсис, шигеллез (бациллярную дизентерию), опоясывающий лишай (Herpes zoster), оспу (Variola), споротрихоз, стафилококковое пищевое отравление, стафилококковую инфекцию, стронгилоидоз, подострый склерозирующий панэнцефалит, сифилис, тениоз, столбняк (тризм), грибковое поражение кожи лица (псевдофолликулит волос бороды), грибковое поражение волосистой части головы (стригущий лишай кожи головы), грибковое поражение гладкой кожи туловища (дерматомикоз гладкой кожи), паховую дерматофитию (паховый дерматомикоз), грибковое поражение кожи кистей (дерматомикоз кистей пук), черный лишай, грибковое поражение кожи стоп (дерматомикоз стоп), дерматофитный онихомикоз (онихомикоз), отрубевидный лишай (разноцветный лишай), токсокароз (глазную мигрирующую личинку (OLM)), токсокароз (мигрирующую висцеральную личинку (VLM)), трахому, токсоплазмоз, трихинеллез, трихомониаз, трихоцефалез (заражение власоглавом), туберкулез, туляремию, тифоидную лихорадку, брюшной тиф,

инфекцию Ureaplasma urealyticum, пустынную лихорадку, венесуэльский лошадиный энцефалит, венесуэльскую геморрагическую лихорадку, инфекцию Vibrio vulnificus, энтерит Vibrio parahaemolyticus, вирусную пневмонию, лихорадку Западного Нила, белую пиедру (Tinea blanca), инфекцию Yersinia pseudotuberculosis, иерсиниоз, желтую лихорадку, лихорадку Зика или зигомикоз.

Агенты на основе IL-2, описанные в настоящей заявке, обычно вводят с частотой, которая поддерживает терапевтически эффективный уровень агентов на основе IL-2 в организме пациента до тех пор, пока пациент не выздоровеет. Например, агенты на основе IL-2 можно вводить с частотой, при которой достигается концентрация в сыворотке, достаточная для связывания по меньшей мере приблизительно 1, 2, 5, 10, 20, 30 или 40 агентов с каждой целевой молекулой или клеткой. В одном варианте осуществления агент на основе IL-2 вводят через каждые 1, 2, 3, 4, 5, 6 или 7 дней, каждые 1, 2, 3, 4, 5 или 6 недель или каждые 1, 2, 3, 4, 5 или 6 месяцев. В одном варианте осуществления агент на основе IL-2 вводят один раз в месяц. В одном варианте осуществления агент на основе IL-2 вводят один раз в неделю.

Способы введения различных агентов (например, молекул антител или слитых белков) известны в данной области и описаны ниже. Подходящие дозировки используемых агентов будут зависеть от возраста и массы тела субъекта и конкретного используемого лекарственного средства.

В одном варианте осуществления отношение регуляторных Т-клеток (Treg) к нерегуляторным Т-клеткам у субъекта (например, в периферической крови субъекта) увеличивается после введения. В одном варианте осуществления отношение регуляторных Т-клеток (Treg) к нерегуляторным Т-клеткам у субъекта (например, в периферической крови субъекта) после введения остается практически неизменным.

Агенты на основе IL-2 можно использовать как таковые или их можно конъюгировать со вторым агентом, например, белком, например молекулой антитела, полимером (например, полиэтиленгликолем (PEG)) или цитокином. В одном варианте осуществления второй агент содержит второй агент на основе IL-2. Этот способ включает: введение агента на основе IL-2, отдельно или конъюгированного с вторым агентом, субъекту, которому необходимо такое лечение.

Волчаночный нефрит

Агенты на основе IL-2 (например, например, варианты IL-2, слитые белки IL-2 (например, слитые белки IL-2-Fc), комплексы IL-2 или конъюгаты IL-2), описанные в настоящей заявке, а также фармацевтические композиции, раскрытые в настоящей заявке, можно использовать для лечения волчаночного нефрита.

Волчаночный нефрит является аутоиммунным заболеванием, представляющим собой форму гломерулонефрита, которая может представлять собой наиболее тяжелое органное проявление системной красной волчанки (SLE). Волчаночный нефрит приводит к образованию в почках аутоантител, например, антител к частицам, содержащим нуклеиновую кислоту (антинуклеарные антитела (ANA)), что вызывает воспаление,

например, воспаление в нефронах, и нарушает функцию почек, например удаление отходов и фильтрацию. Это может привести к необратимому рубцеванию и повреждению почек и, возможно, к терминальной стадии почечной недостаточности (ESRD). Волчаночный нефрит часто развивается у субъекта в течение пяти лет после развития волчанки. В одном варианте осуществления волчанка, например SLE и/или волчаночный нефрит, может быть результатом комбинации факторов, например, генетических, экологических, иммунорегуляторных, гормональных и/или эпигенетических факторов.

Дисбаланс Т-клеток из-за депривации IL-2 может усиливать волчанку мышей, а IL-2 может восстанавливать баланс Treg:Tcon и препятствовать прогрессированию заболевания. Адаптивный перенос регуляторных Т-клеток, размноженных ex vivo, может подавлять заболевание у мышей, склонных к волчанке. Меньшее количество Tregs обычно связано с пациентами с активной SLE, и количество Tregs может снижаться во время обострения и увеличиваться во время ремиссии.

Существует неудовлетворенная потребность в улучшении лечения волчаночного нефрита. Например, обычные иммуносупрессивные методы лечения не всегда эффективны. Даже из пациентов, которые отвечают, у 35% может возникнуть рецидив. У 5-20% пациентов с волчаночным нефритом развивается терминальная стадия болезни почек (ESKD) в течение 10 лет с момента возникновения заболевания. Лекарственно-индуцированная токсичность остается проблемой, одной из самых частых причин смертности и заболеваемости являются инфекции.

Типичные симптомы волчаночного нефрита включают, но не ограничиваются этим, кровь в моче (гематурия), протеинурию, пенистую мочу (например, пенистую мочу из-за избытка белка в моче), учащенное мочеиспускание, отеки, синдром Рейно, боль в суставах, перикардит и выпот, артрит, плевральный выпот, высокое кровяное давление, отеки рук, лодыжек и ног, избыточный уровень креатина в крови, мышечные боли, увеличение массы тела, лихорадку неизвестной этиологии, неврологические осложнения и красную сыпь, которая обычно локализуется на лице (например, на носу и лице).

Диагноз волчаночного нефрита может быть основан на анализе мочи и измерении уровней крови, клеточных цилиндров (например, клеточных фрагментов, часто обнаруживаемых в крови и/или канальцах почек) и белка в моче. Диагноз также может быть основан на анализе крови для оценки функции почек, например, анализе крови на креатин с или без теста на азот мочевины в крови (BUN). Кроме того, для проверки функции почек по образцу крови можно измерить расчетную скорость клубочковой фильтрации (eGFR) у субъекта. Также возможна биопсия почки, которую можно использовать для определения стадии волчаночного нефрита. В одном варианте осуществления волчаночный нефрит классифицируется как одна из шести стадий в соответствии с системой классификации Международного общества нефрологии/Общества почечной патологии (ISN/RPS), которая включает минимальный мезангиальный волчаночный нефрит (класс I), мезангиальный пролиферативный волчаночный нефрит (класс II), фокальный волчаночный нефрит (<50% всех клубочков) (Класс III), диффузный сегментарный или глобальный волчаночный

нефрит (≥50% всех клубочков) (Класс IV), мембранозный волчаночный нефрит (Класс V) или прогрессирующий склерозирующий волчаночный нефрит (>90% всех клубочков) (Класс VI).

В одном варианте осуществления агент на основе IL-2, описанный в настоящей заявке, используют в комбинации с другим терапевтическим средством или способом лечения волчаночного нефрита у субъекта.

Аутоиммунный гепатит

Агенты на основе IL-2 (например, например, варианты IL-2, слитые белки IL-2 (например, слитые белки IL-2-Fc), комплексы IL-2 или конъюгаты IL-2), описанные в настоящей заявке, а также фармацевтические композиции, раскрытые в настоящей заявке, можно использовать для лечения аутоиммунного гепатита.

Аутоиммунный гепатит представляет собой аутоиммунное заболевание, поражающее печень, что приводит к прогрессирующему и хроническому воспалению, а также повреждению печени. Это может привести к необратимому рубцеванию и циррозу печени и/или печеночной недостаточности. В одном варианте осуществления аутоиммунный гепатит может характеризоваться опосредованным Т-клетками иммунным ответом против аутоантигенов печени, который возникает в результате потери регуляторного иммунного контроля и толерантности. В одном варианте осуществления аутоиммунный гепатит может быть результатом комбинации факторов, например генетических, экологических, диетических и иммунорегуляторных факторов. В одном варианте осуществления аутоиммунный гепатит может иметь неизвестную этиологию.

Воспаление печени обычно зависит от баланса между эффекторными Т-клетками и Tregs. Биопсия необходима для диагностики и модуляции лечения, а интерфейсный гепатит часто является отличительной чертой, обнаруживаемой при биопсии. Пациенты с AIH могут иметь более низкие уровни IL-2, а Tregs хорошо реагируют на восполнение IL-2. Не желая ограничиваться какой-либо теорией, считается, что в варианте осуществления Т-клетки (как Treg, так и эффекторные Т-клетки) играют роль в развитии и сохранении AIH. Например, нарушение функции Treg и отношения Treg к эффекторным Т-клеткам в воспаленной ткани печени могут служить потенциальными механизмами развития заболевания.

Существует неудовлетворенная потребность в улучшении лечения аутоиммунного гепатита. Терапия на основе стероидов считается стандартом лечения. Рецидивы после прекращения лечения почти универсальны (например, от 25% до 100%). Хроническое использование азатиоприна может быть связано с риском развития рака.

Типичные симптомы аутоиммунного гепатита включают, но не ограничиваются этим, боль в суставах, вялость, тошноту, плохой аппетит, боль над печенью в верхней части живота, пожелтение глаз и кожи, мочу темного цвета, сыпь, псориаз, витилиго, акне, утомляемость, паукообразные ангиомы, гепатомегалию, ректальное кровотечение или рвоту, необъяснимую потерю веса, зуд, отек голеней, лодыжек или стоп и вздутие живота из-за скопления жидкости в брюшной полости. В одном варианте осуществления

аутоиммунный гепатит приводит к повышенным уровням сывороточной трансаминазы, уровням IgG, аутоантител, печеночного интерфейсного гепатита и/или ферментов печени аланинтрансаминазы (ALT) и аспартатаминотрансаминазы (AST). В одном варианте осуществления аутоиммунный гепатит приводит к снижению уровней IL-2.

Диагноз аутоиммунного гепатита может быть основан на лабораторных исследованиях и/или тесте функции печени, например, анализе крови, биопсии печени, УЗИ, допплерографии, КТ и/или МРТ и холангиографии (рентгеновском исследовании желчных протоков). В одном варианте осуществления анализ крови включает один или несколько тестов на коагуляцию (например, для измерения факторов свертывания крови), общий анализ крови (CBC), тест на электролиты, тест на билирубин в сыворотке, тест на альбумин в сыворотке, тест на щелочную фосфатазу в сыворотке, тест на аминотрансферазы (трансаминазы) в сыворотке, тест на протромбиновое время (PTT), тест на аланинтрансаминазу (ALT), тест на аспартатрансаминазу (AST), тест на гамма-глутамилтранспептидазу, тест на лактатдегидрогеназу, тест на 5-нуклеотидазу, тест на альфа-фетопротеин и тест на митохондриальные антитела. В одном варианте осуществления диагностика аутоиммунного гепатита включает измерение аутоиммунных антител, например антинуклеарных антител (ANA) и антител к гладкомышечным клеткам (SMA).

В одном варианте осуществления диагностика аутоиммунного гепатита включает количественную оценку в соответствии с пересмотренными диагностическими критериями (RDC). В одном варианте осуществления количественная оценка RDC включает один или несколько из следующих критериев: пол (например, принадлежность к женскому полу); отношение уровней щелочной фосфатазы к уровням аспартатаминотрансферазы или аланинаминотрансферазы; уровни γ-глобулина или IgG; ANA, SNA и титры антител к микросомам печени и почек I типа (анти-LKM1), положительный тест на антимитохондриальные антитела, вирусные серологические маркеры, использование препаратов с гепатоксическим потенциалом, употребление алкоголя, генотипы HLADR3 или HLADR4, сопутствующие иммунологические заболевания (например, тиреоидит и/или колит) и/или гистологические признаки (например, присутствие или отсутствие поверхностного гепатита, плазматических клеток, розеток и/или билиарных изменений). В одном варианте осуществления совокупная оценка по RDC >15 баллов классифицируется как аутоиммунный гепатит. В одном варианте осуществления совокупная оценка по RDC 10-15 баллов классифицируется как вероятный аутоиммунный гепатит.

В одном варианте осуществления диагностика аутоиммунного гепатита включает количественную оценку по шкале упрощенных диагностических критериев (SDC). В одном варианте осуществления совокупная оценка по SDC ≥7 баллов классифицируется как аутоиммунный гепатит. В одном варианте осуществления совокупная оценка по SDC ≥6 баллов классифицируется как вероятный аутоиммунный гепатит. В одном варианте осуществления количественная оценка по SDC включает один или несколько из следующих критериев: наличие аутоантител (например, антител к ANA, SNA и/или анти-LKM1),

уровни иммуноглобулина (например, уровни γ-глобулина или IgG), вирусный гепатит и/или гистологические признаки, характерные для аутоиммунного гепатита.

В одном варианте осуществления аутоиммунный гепатит можно классифицировать как аутоиммунный гепатит I типа. Аутоиммунный гепатит I типа может возникнуть в любом возрасте. В одном варианте осуществления аутоиммунный гепатит типа I часто может быть связан с другими аутоиммунными нарушениями, например, тиреоидитом, воспалительным заболеванием кишечника, диабетом типа I, болезнью Аддисона. В одном варианте осуществления аутоиммунный гепатит можно классифицировать как аутоиммунный гепатит II типа. Аутоиммунный гепатит II типа чаще встречается у детей и молодых людей. В варианте осуществления аутоиммунный гепатит II типа может быть связан с другими аутоиммунными нарушениями, тиреоидитом, воспалительным заболеванием кишечника, диабетом I типа, болезнью Аддисона.

В одном варианте осуществления агент на основе IL-2, описанный в настоящей заявке, используется в комбинации с другим терапевтическим средством или способом лечения аутоиммунного гепатита у субъекта.

Нефротический синдром

Агенты на основе IL-2 (например, например, варианты IL-2, слитые белки IL-2 (например, слитые белки IL-2-Fc), комплексы IL-2 или конъюгаты IL-2), описанные в настоящей заявке, а также фармацевтические композиции, раскрытые в настоящей заявке, можно использовать для лечения нефротического синдрома, например идиопатического нефротического синдрома. Нефротический синдром представляет собой совокупность симптомов, указывающих на поражение почек, которые включают, но не ограничиваюся этим, альбуминурию (увеличение содержания белка в моче), гиперлипидемию (уровни жира и холестерина в крови выше нормы), отеки (например, обычно голеней, стоп, лодыжек и реже на руках или лице) и/или гипоальбуминемию (низкий уровень альбумина в крови). В одном варианте осуществления нефротический синдром возникает в результате повреждения клубочков почек, что нарушает функцию почек, например выведение отходов и фильтрацию. В одном варианте осуществления при нефротическом синдроме поврежденные клубочки позволяют по меньшей мере примерно 3 граммам или более белка просачиваться в мочу при измерении в течение 24-часового периода. В одном варианте осуществления нефротический синдром может привести к другим проблемам со здоровьем, например, анемии, болезни сердца, высокому кровяному давлению, скоплению жидкости, образованию тромбов, инфекциям, недоеданию, инсульту, сердечному приступу, острому повреждению почек, хроническому заболеванию почек, почечной недостаточности и/или терминальной стадии почечной недостаточности (ESRD).

В одном варианте осуществления нефротический синдром возникает в результате системной дисрегуляции Т-клеток, например, снижения CD4+ Т-хелперных клеток и большей распространенности CD8+ цитотоксических Т-клеток; дисбаланса между клетками Th2 и Th1 с повышенной продукцией IL-13 и/или сниженной частотой и/или функцией Т-регуляторных клеток.

В одном варианте осуществления нефротический синдром является результатом других заболеваний, поражающих почки, например фокально-сегментарного гломерулосклероза (FSGS), болезни минимальных изменений (MCD), IgA-нефропатии, волчаночного нефрита и мембранозной нефропатии. В одном варианте осуществления нефротический синдром является результатом системных заболеваний, которые поражают весь организм, включая, но не ограничиваясь этим, почки, например диабета, амилоидоза и/или волчанки (например, системной красной волчанки (SLE) и/или волчаночного нефрита). В одном варианте осуществления идиопатическая невропатия возникает в результате MCD или первичного FSGS. В одном варианте осуществления фокально-сегментарный гломерулосклероз (FSGS) является наиболее распространенной этиологией идиопатического нефротического синдрома у взрослых. В одном варианте осуществления болезнь с минимальными изменениями (MCD) является наиболее распространенной этиологией идиопатического нефротического синдрома у детей. В одном варианте осуществления MCD приводит к снижению уровней Т-регуляторных клеток, цитокинов, связанных с Т-регуляторными клетками (например, TGF-β1 и IL-10), и факторов транскрипции, связанных с Т-регуляторными клетками (например, FOXP3). В одном варианте осуществления увеличение количества Т-регуляторных клеток может вызывать ремиссию FSGS.

Типичные симптомы нефротического синдрома включают, но не ограничиваются этим, отек, пенистую мочу (например, пенистую мочу из-за избытка белка в моче), увеличение массы тела (например, увеличение массы тела из-за чрезмерной задержки жидкости), утомляемость и потерю аппетита.

Диагноз нефротического синдрома может быть основан на анализе мочи и измерении уровней крови, клеточных цилиндров (например, клеточных фрагментов, часто обнаруживаемых в крови и/или канальцах почек), альбумина и/или креатина в моче и уровней белка в моче. Диагноз также может быть основан на анализе крови для оценки функции почек, например, анализе крови на креатин с или без теста на азот мочевины в крови (BUN). Кроме того, для проверки функции почек по образцу крови можно измерить расчетную скорость клубочковой фильтрации (eGFR) у субъекта. Также может быть выполнена биопсия почки.

Нефротический синдром обычно можно лечить стероидами, но часто возникают рецидивы, которые часто требуют использования одного или нескольких дополнительных методов лечения.

В одном варианте осуществления агент на основе IL-2, описанный в настоящей заявке, используется в комбинации с другим терапевтическим агентом или методом лечения нефротического синдрома у субъекта.

Комбинированные терапии

Агенты на основе IL-2 (например, варианты IL-2, слитые белки IL-2, комплексы IL-2 или конъюгаты IL-2), описанные в настоящей заявке, а также фармацевтические композиции, раскрытые в настоящей заявке, можно использовать в комбинации с другими

терапиями.

Например, комбинированная терапия может включать агент на основе IL-2, описанный в настоящей заявке, сформулированный в композицию вместе, и/или вводимый совместно, с одним или несколькими дополнительными терапевтическими средствами, например одним или несколькими дополнительными терапевтическими средствами, описанными в настоящей заявке. В других вариантах осуществления агенты на основе IL-2 вводят в комбинации с другими способами терапевтического лечения, например другими способами терапевтического лечения, описанными в настоящей заявке. В таких комбинированных терапиях могут преимущественно использоваться более низкие дозы вводимых терапевтических средств, что позволяет избежать возможной токсичности или осложнений, связанных с различными видами монотерапии.

Используемый в настоящей заявке термин «в комбинации» означает, что два (или более) разных лечения доставляются субъекту до возникновения расстройства или в период, когда субъект страдает расстройством. В одном варианте осуществления два или более видов лечения применяются профилактически, например, до того, как у субъекта возникнет расстройство или у него будет диагностировано расстройство. В другом варианте осуществления два или более видов лечения применяются после того, как у субъекта развилось или диагностировано расстройство. В одном варианте осуществления одно лечение все еще применяется, когда начинается второе лечение, так что происходит перекрытие. Это иногда указывается в настоящей заявке как «совместная» или «одновременная доставка». В других вариантах осуществления одно лечение заканчивается до того, как начинается другое лечение. В одном варианте осуществления в любом случае лечение является более эффективным благодаря комбинированному введению. Например, второе лечение является более эффективным, например эквивалентный эффект наблюдается при меньшем количестве второго лечения, или второе лечение уменьшает симптомы в большей степени, чем если бы второе лечение проводилось в отсутствие первого лечения, или аналогичная ситуация наблюдается с первым лечением. В одном варианте осуществления доставка осуществляется таким образом, что уменьшение симптома или другого параметра, связанного с расстройством, больше, чем то, которое наблюдалось бы при применении одного лечения в отсутствие другого. Эффект двух видов лечения может быть частично аддитивным, полностью аддитивным или более чем аддитивным. Доставка может быть такой, что эффект первого доставляемого лечения все еще можно обнаружить при доставке второго лечения.

В одном варианте осуществления агент на основе IL-2 вводят в комбинации с второй терапией (например, дополнительным агентом) для лечения или профилактики расстройства, описанного в настоящей заявке. В одном варианте осуществления дополнительный агент представляет собой второй агент на основе IL-2, например агент на основе IL-2, отличный от первого агента на основе IL-2. Примеры агентов на основе IL-2, которые можно использовать в комбинации, включают, но не ограничиваются этим, любую комбинацию агентов на основе IL-2, описанных в настоящей заявке. В другом варианте

осуществления дополнительный агент не является агентом на основе IL-2. Например, дополнительный агент может представлять собой малую молекулу или молекулу нуклеиновой кислоты. В еще одном варианте осуществления второе лечение выбирают из хирургии, лучевой терапии, клеточной терапии (например, терапии стволовыми клетками) или трансплантации органов или тканей.

В одном варианте осуществления вторая терапия включает терапию, выбранную из одной или нескольких из следующих: заместительная терапия андрогенами, антигормональная терапия, антисывороточная терапия, терапия с аутологичным усилением иммунитета, биотерапия, терапия облучением крови, брахитерапия, сердечная ресинхронизирующая терапия, клеточная терапия, терапия переносом клеток, хелаторная терапия, химиотерапия, хризотерапия, кобальтовая терапия, холодовая компрессионная терапия, криотерапия, электросудорожная терапия, электромагнитная терапия, электронная терапия, электротерапия, ферментная заместительная терапия, эпигенетическая терапия, заместительная терапия эстрогенами, экстракорпоральная ударно-волновая терапия, терапия быстрыми нейтронами, фторидная терапия, генная терапия, тепловая терапия, антигельминтная терапия, гормональная терапия, гормонозаместительная терапия, модуляторная терапия хозяина, гипербарическая оксигенотерапия, гипертермальная терапия, иммуносупрессивная терапия, иммунотерапия, интраоперационная электронно-лучевая терапия, интраоперационная лучевая терапия, инверсионная терапия, лазерная терапия, светотерапия, литиевая терапия, низкоинтенсивная лазерная терапия, магнитотерапия, магнитно-резонансная терапия, лечебная газовая терапия, лечебное питание, молекулярная шаперонная терапия, молекулярная терапия, терапия моноклональными антителами, отрицательная аэроионизационная терапия, нейтронозахватная терапия, нейтронная терапия, пероральная регидратационная терапия, осмотерапия, кислородная терапия, озонотерапия, паллиативная терапия, терапия частицами, фаговая терапия, фонематическая неврологическая гипохромная терапия, фотодинамическая терапия, фототерапия, фототермическая терапия, физиотерапия, пролотерапия, протеиновая терапия, протонная терапия, терапия импульсным электромагнитным полем, PUVA терапия, лучевая терапия, регидратационная терапия, респираторная терапия, консервативная терапия, серотерапия, терапия стволовыми клетками, стереотаксическая лучевая терапия, таргетная терапия, термотерапия, терапия ТК-клетками, толерогенная терапия, трансдермальная непрерывная оксигенотерапия, терапия ультрафиолетовым светом или виротерапия.

В одном варианте осуществления вторая терапия включает иммунодепрессант, например циклоспорин, такролимус, микофенолат мофетил, преднизолон, азатиоприн, сиролимус, даклизумаб или базиликсимаб.

Примеры терапий, которые можно использовать в комбинации с агентом на основе IL-2, описанным в настоящей заявке для лечения или предотвращения других расстройств, также описаны в настоящей заявке в разделе «Способы лечения или профилактики расстройств».

Дополнительные варианты осуществления

Соответственно, в некоторых аспектах настоящее изобретение обеспечивает агент на основе IL-2, например агент на основе IL-2, имеющий одно или более (например, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23 или все) из следующих свойств a)-x):

a) Экспрессируется на более высоком или повышенном уровне in vitro и/или in vivo, например повышенном на примерно 1%, примерно 2%, примерно 3%, примерно 4%, примерно 5%, примерно 10%, примерно 15%, примерно 20%, примерно 25%, примерно 30%, примерно 35%, примерно 40%, примерно 45%, примерно 50%, примерно 55%, примерно 60%, примерно 65%, примерно 70%, примерно 75%, примерно 80%, примерно 85%, примерно 90%, примерно 95%, примерно 100% или более, или повышенном примерно 0,5-кратно, примерно 1-кратно, примерно 1,5-кратно, примерно 2-кратно, примерно 2,5-кратно, примерно 3-кратно, примерно 3,5-кратно, примерно 4-кратно, примерно 4,5-кратно, примерно 5-кратно, примерно 5,5-кратно, примерно 6-кратно, примерно 6,5-кратно, примерно 7-кратно, примерно 7,5-кратно, примерно 8-кратно, примерно 8,5-кратно, примерно 9-кратно, примерно 9,5-кратно, примерно 10-кратно или более, например, по сравнению с агентом на основе IL-2, включающим IL-2 дикого типа, или с агентом на основе IL-2, включающим референсный вариант IL-2, например, по данным анализа концентрации белка;

b) Агрегирует на более низком или пониженном уровне in vitro и/или in vivo, например, пониженном на примерно 1%, примерно 2%, примерно 3%, примерно 4%, примерно 5%, примерно 10%, примерно 15%, примерно 20%, примерно 25%, примерно 30%, примерно 35%, примерно 40%, примерно 45%, примерно 50%, примерно 55%, примерно 60%, примерно 65%, примерно 70%, примерно 75%, примерно 80%, примерно 85%, примерно 90%, примерно 95%, примерно 100% или более, или пониженном примерно 0,5-кратно, примерно 1-кратно, примерно 1,5-кратно, примерно 2-кратно, примерно 2,5-кратно, примерно 3-кратно, примерно 3,5-кратно, примерно 4-кратно, примерно 4,5-кратно, примерно 5-кратно, примерно 5,5-кратно, примерно 6-кратно, примерно 6,5-кратно, примерно 7-кратно, примерно 7,5-кратно, примерно 8-кратно, примерно 8,5-кратно, примерно 9-кратно, примерно 9,5-кратно, примерно 10-кратно или более, например, по сравнению с агентом на основе IL-2, включающим IL-2 дикого типа, или с агентом на основе IL-2, включающим референсный вариант IL-2, например, как определено с использованием анализа температуры плавления (например, с использованием флуориметрии), динамического светорассеяния и/или эксклюзионной хроматографии;

c) Имеет улучшенную или повышенную стабильность in vitro и/или in vivo, например, повышенную на примерно 1%, примерно 2%, примерно 3%, примерно 4%, примерно 5%, примерно 10%, примерно 15%, примерно 20%, примерно 25%, примерно 30%, примерно 35%, примерно 40%, примерно 45%, примерно 50%, примерно 55%, примерно 60%, примерно 65%, примерно 70%, примерно 75%, примерно 80%, примерно 85%, примерно 90%, примерно 95%, примерно 100% или более, или повышенную примерно

0,5-кратно, примерно 1-кратно, примерно 1,5-кратно, примерно 2-кратно, примерно 2,5-кратно, примерно 3-кратно, примерно 3,5-кратно, примерно 4-кратно, примерно 4,5-кратно, примерно 5-кратно, примерно 5,5-кратно, примерно 6-кратно, примерно 6,5-кратно, примерно 7-кратно, примерно 7,5-кратно, примерно 8-кратно, примерно 8,5-кратно, примерно 9-кратно, примерно 9,5-кратно, примерно 10-кратно или более, например, по сравнению с агентом на основе IL-2, включающим IL-2 дикого типа, или с агентом на основе IL-2, включающим референсный вариант IL-2, например, как определено по экспрессии в дисплее поверхности дрожжей, экспрессии в клетках млекопитающих, методом хроматографии, кругового дихроизма или соответствующим спектроскопическим методом и/или анализом температуры плавления (например, с использованием флуориметрии);

d) Имеет увеличенный или повышенный период полужизни in vitro и/или in vivo, например увеличенный на примерно 1%, примерно 2%, примерно 3%, примерно 4%, примерно 5%, примерно 10%, примерно 15%, примерно 20%, примерно 25%, примерно 30%, примерно 35%, примерно 40%, примерно 45%, примерно 50%, примерно 55%, примерно 60%, примерно 65%, примерно 70%, примерно 75%, примерно 80%, примерно 85%, примерно 90%, примерно 95%, примерно 100% или более, или более чем примерно 0,5-кратно, примерно 1-кратно, примерно 1,5-кратно, примерно 2-кратно, примерно 2,5-кратно, примерно 3-кратно, примерно 3,5-кратно, примерно 4-кратно, примерно 4,5-кратно, примерно 5-кратно, примерно 5,5-кратно, примерно 6-кратно, примерно 6,5-кратно, примерно 7-кратно, примерно 7,5-кратно, примерно 8-кратно, примерно 8,5-кратно, примерно 9-кратно, примерно 9,5-кратно, примерно 10-кратно или более, например, по сравнению с агентом на основе IL-2, включающим IL-2 дикого типа, или с агентом на основе IL-2, включающим референсный вариант IL-2, например, как определено методом ELISA, проточной цитометрии и/или масс-спектрометрии;

e) Имеет более низкую, уменьшенную или пониженную скорость или уровень метаболизма и/или клиренса in vivo, например, уменьшенные на примерно 1%, примерно 2%, примерно 3%, примерно 4%, примерно 5%, примерно 10%, примерно 15%, примерно 20%, примерно 25%, примерно 30%, примерно 35%, примерно 40%, примерно 45%, примерно 50%, примерно 55%, примерно 60%, примерно 65%, примерно 70%, примерно 75%, примерно 80%, примерно 85%, примерно 90%, примерно 95%, примерно 100% или более, или уменьшенные примерно 0,5-кратно, примерно 1-кратно, примерно 1,5-кратно, примерно 2-кратно, примерно 2,5-кратно, примерно 3-кратно, примерно 3,5-кратно, примерно 4-кратно, примерно 4,5-кратно, примерно 5-кратно, примерно 5,5-кратно, примерно 6-кратно, примерно 6,5-кратно, примерно 7-кратно, примерно 7,5-кратно, примерно 8-кратно, примерно 8,5-кратно, примерно 9-кратно, примерно 9,5-кратно, примерно 10-кратно или более, например, по сравнению с агентом на основе IL-2, включающим IL-2 дикого типа, или с агентом на основе IL-2, включающим референсный вариант IL-2, например, как определено методом ELISA, проточной цитометрии и/или масс-спектрометрии;

f) Имеет уменьшенную, или пониженную, или по существу неизмененную аффинность связывания с CD25 (например, CD25 человека), например, уменьшенную на примерно 1%, примерно 2%, примерно 3%, примерно 4%, примерно 5%, примерно 10%, примерно 15%, примерно 20%, примерно 25%, примерно 30%, примерно 35%, примерно 40%, примерно 45%, примерно 50%, примерно 55%, примерно 60%, примерно 65%, примерно 70%, примерно 75%, примерно 80%, примерно 85%, примерно 90%, примерно 95%, примерно 100% или более (например, примерно на 1%-20%, примерно на 2%-15% или примерно на 5%-10%), или пониженную или повышенную на не более чем примерно 1%, примерно 2%, примерно 3%, примерно 4%, примерно 5%, примерно 10%, примерно 15%, примерно 20%, примерно 25%, примерно 30%, примерно 35%, примерно 40%, примерно 45% или примерно 50%, или пониженную примерно 0,5-кратно, примерно 1-кратно, примерно 1,5-кратно, примерно 2-кратно, примерно 2,5-кратно, примерно 3-кратно, примерно 3,5-кратно, примерно 4-кратно, примерно 4,5-кратно, примерно 5-кратно, примерно 5,5-кратно, примерно 6-кратно, примерно 6,5-кратно, примерно 7-кратно, примерно 7,5-кратно, примерно 8-кратно, примерно 8,5-кратно, примерно 9-кратно, примерно 9,5-кратно, примерно 10-кратно или более, или или пониженную или повышенную не более чем примерно 0,5-кратно, примерно 1-кратно, примерно 1,5-кратно, примерно 2-кратно, примерно 2,5-кратно, примерно 3-кратно, примерно 3,5-кратно, примерно 4-кратно, примерно 4,5-кратно или примерно 5-кратно, например, по сравнению с агентом на основе IL-2, включающим IL-2 дикого типа, или с агентом на основе IL-2, включающим референсный вариант IL-2, например, как определено методом дисплея поверхности дрожжей, биослойной интерферометрии (например, анализом связывания на системе Octet) и/или поверхностного плазмонного резонанса (например, Biacore);

g) Связывается с CD25 (например, человеческим CD25) с низкой аффинностью, например, с константой диссоциации (K_D) около 5-500 пМ, например около 5, около 10, около 15, около 20, около 25, около 30, около 35, около 40, около 45, около 50, около 55, около 60, около 65, около 70, около 75, около 80, около 85, около 90, около 95, около 100, около 105, около 110, около 115, около 120, около 125, около 130, около 135, около 140, около 145, около 150, около 200, около 250, около 300, около 350, около 400, около 450 или около 500 пМ, или, например, от около 10 пМ до около 490 пМ, от около 20 пМ до около 480 пМ, от около 30 пМ до около 470 пМ, от около 40 пМ до около 460 пМ, от около 50 пМ до около 450 пМ, от около 60 пМ до около 440 пМ, от около 70 пМ до около 430 пМ, от около 80 пМ до около 420 пМ, от около 90 пМ до около 410 пМ, от около 100 пМ до около 400 пМ, от около 110 пМ до около 390 пМ, от около 120 пМ до около 380 пМ, от около 130 пМ до около 370 пМ, от около 140 пМ до около 360 пМ, от около 150 пМ до около 350 пМ, от около 160 пМ до около 340 пМ, от около 170 пМ до около 330 пМ, от около 180 пМ до около 320 пМ, от около 190 пМ до около 310 пМ, от около 200 пМ до около 300 пМ, от около 210 пМ до около 290 пМ, от около 220 пМ до около 280 пМ, от около 230 пМ до около 270 пМ, от около 240 пМ до около 260 пМ, или, например, от около 5 пМ до около 450 пМ, от около 5 пМ до около 400 пМ, от около 5 пМ до около 350 пМ, от около 5 пМ до

около 300 пМ, от около 5 пМ до около 250 пМ, от около 5 пМ до около 200 пМ, от около 5 пМ до около 150 пМ, от около 5 пМ до около 100 пМ, от около 5 пМ до около 50 пМ, или например, от около 10 пМ до около 500 пМ, от около 20 пМ до около 500 пМ, от около 50 пМ до около 500 пМ, от около 100 пМ до около 500 пМ, от около 150 пМ до около 500 пМ, от около 200 пМ до около 500 пМ, от около 250 пМ до около 500 пМ, от около 300 пМ до около 500 пМ, от около 350 пМ до около 500 пМ, от около 400 пМ до около 500 пМ, от около 450 пМ до около 500 пМ, или, например, более чем около 5, около 10, около 15, около 20, около 25, около 30, около 35, около 40, около 45, около 50, около 55, около 60, около 65, около 70, около 75, около 80, около 85, около 90, около 95, около 100, около 105, около 110, около 115, около 120, около 125, около 130, около 135, около 140, около 145, около 150, около 200, около 250, около 300, около 350, около 400, около 450 или около 500 пМ, например, как определено методом дисплея поверхности дрожжей;

h) Связывается с CD25 (например, человеческим CD25) с низкой аффинностью, например, с константой диссоциации (K_D) около 0,1-10 нМ, например, около 0,1, около 0,2, около 0,3, около 0,4, около 0,5, около 0,6, около 0,7, около 0,8, около 0,9, около 1, около 1,5, около 2, около 2,5, около 3, около 3,5, около 4, около 4,5, около 5, около 6, около 7, около 8, около 9 или около 10 нМ, или, например, от около 0,1 до около 9 нМ, от около 0,1 до около 8 нМ, от около 0,1 до около 7 нМ или около 0,1 до около 6 нМ, например, около 0,1 до около 5 нМ, от около 0,1 до около 4 нМ, от около 0,1 до около 3 нМ, от около 0,1 до около 2 нМ, от около 0,1 до около 1 нМ или от около 0,1 до около 0,5 нМ, или, например, от около 0,1 до около 10 нМ, от около 0,5 до около 10 нМ, от около 1 до около 10 нМ, от около 1,5 до около 10 нМ, от около 2 до около 10 нМ, от около 2,5 до около 10 нМ, от около 3 до около 10 нМ, от около 3,5 до около 10 нМ, от около 4 до около 10 нМ, от около 4,5 до около 10 нМ, от около 5 до около 10 нМ, от около 5,5 до около 10 нМ, от около 6 до около 10 нМ, от около 6,5 до около 10 нМ, от около 7 до около 10 нМ, от около 7,5 до около 10 нМ, от около 8 до около 10 нМ, от около 8,5 до около 10 нМ, от около 9 до около 10 нМ или около 9,5 до около 10 нМ или, например, от около 0,1 до около 9,5 нМ, от около 0,5 до около 9 нМ, от около 1 до около 8,5 нМ, от около 1,5 до около 8 нМ, от около 2 до около 7,5 нМ, от около 2,5 до около 7 нМ, от около 3 до около 6,5 нМ, от около 3,5 до около 6 нМ, от около 4 до около 5,5 нМ или от около 4,5 до около 5 нМ, или, например, более чем около 0,1, около 0,2, около 0,3, около 0,4, около 0,5, около 0,6, около 0,7, около 0,8, около 0,9, около 1, около 2, около 3, около 4, около 5, около 6, около 7, около 8, около 9 или около 10 нМ, например, как определено методом биослойной интерферометрии (например, анализом связывания на системе Octet) и/или поверхностного плазмонного резонанса (например, Biacore);

i) Имеет уменьшенную или пониженную аффинность связывания с гетеродимером CD122/CD132 (например, гетеродимером CD122/CD132 человека), например, уменьшенную на примерно 1%, примерно 2%, примерно 3%, примерно 4%, примерно 5%, примерно 10%, примерно 15%, примерно 20%, примерно 25%, примерно 30%, примерно 35%, примерно 40%, примерно 45%, примерно 50%, примерно 55%, примерно 60%,

примерно 65%, примерно 70%, примерно 75%, примерно 80%, примерно 85%, примерно 90%, примерно 95%, примерно 100% или более (например, на примерно 1%-50%, примерно 2%-40%, примерно 3%-30%, примерно 4%-20% или примерно 5%-10%, примерно 1%-40%, примерно 1%-30%, примерно 1%-20%, примерно 1%-10%, примерно 40%-50%, примерно 30%-50%, примерно 20%-50%, примерно 10%-50%, примерно 10%-20%, примерно 20%-30%, примерно 30%-40%, примерно 10%-30% или 20%-40%), или уменьшенную примерно 0,5-кратно, примерно 1-кратно, примерно 1,5-кратно, примерно 2-кратно, примерно 2,5-кратно, примерно 3-кратно, примерно 3,5-кратно, примерно 4-кратно, примерно 4,5-кратно, примерно 5-кратно, примерно 5,5-кратно, примерно 6-кратно, примерно 6,5-кратно, примерно 7-кратно, примерно 7,5-кратно, примерно 8-кратно, примерно 8,5-кратно, примерно 9-кратно, примерно 9,5-кратно, примерно 10-кратно или более (например, уменьшение от примерно 0,5-кратного до примерно 5-кратного, от примерно 1-кратного до примерно 4-кратного или от примерно 2-кратного до примерно 3-кратного), например, по сравнению с агентом на основе IL-2, включающим IL-2 дикого типа, или с агентом на основе IL-2, включающим референсный вариант IL-2, например, как определено методом дисплея поверхности дрожжей, биослойной интерферометрии (например, анализом связывания на системе Octet) и/или поверхностного плазмонного резонанса (например, Biacore);

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

10, около 11, около 12, около 13, около 14, около 15, около 16, около 17, около 18 или около 20 нМ, например, как определено методом дисплея поверхности дрожжей.

k) Связывается с гетеродимером CD122/CD132 (например, гетеродимером CD122/CD132 человека) с низкой аффинностью, например, с константой диссоциации (K_D) около 0,2-300 нМ, например, около 0,2 нМ, около 0,5 нМ, около 1 нМ, около 2 нМ, около 5 нМ, около 10 нМ, около 15 нМ, около 20 нМ, около 25 нМ, около 30 нМ, около 40 нМ, около 50 нМ, около 60 нМ, около 70 нМ, около 80 нМ, около 90 нМ, около 100 нМ, около 110 нМ, около 120 нМ, около 130 нМ, около 140 нМ, около 150 нМ, около 160 нМ, около 170 нМ, около 180 нМ, около 190 нМ, около 200 нМ, около 210 нМ, около 220 нМ, около 230 нМ, около 240 нМ, около 250 нМ, около 260 нМ, около 270 нМ, около 280 нМ, около 290 нМ или около 300 нМ, или, например, от около 0,2 до около 280 нМ, от около 0,2 до около 260 нМ, от около 0,2 до около 240 нМ, от около 0,2 до около 220 нМ, от около 0,2 до около 200 нМ, от около 0,2 до около 180 нМ, от около 0,2 до около 160 нМ, от около 0,2 до около 140 нМ, от около 0,2 до около 120 нМ, от около 0,2 до около 100 нМ, от около 0,2 до около 80 нМ, от около 0,2 до около 60 нМ, от около 0,2 до около 40 нМ, от около 0,2 до около 20 нМ, или, например, около 0,5 до около 300 нМ, от около 1 до около 300 нМ, от около 5 до около 300 нМ, от около 10 до около 300 нМ, от около 20 до около 300 нМ, от около 40 до около 300 нМ, от около 60 до около 300 нМ, от около 80 до около 300 нМ, от около 100 до около 300 нМ, от около 120 до около 300 нМ, от около 140 до около 300 нМ, от около 160 до около 300 нМ, от около 180 до около 300 нМ, от около 200 до около 300 нМ, от около 220 до около 300 нМ, от около 240 до около 300 нМ, от около 260 до около 300 нМ, от около 280 до около 300 нМ, или, например, от около 0,5 до около 280 нМ, от около 1 до около 260 нМ, от около 5 до около 240 нМ, от около 10 до около 220 нМ, от около 20 до около 200 нМ, от около 40 до около 180 нМ, от около 60 до около 160 нМ, от около 80 до около 140 мМ, от около 100 до около 120 нМ, или, например, более чем около 0,2, около 0,5, около 1, около 2, около 5, около 10, около 15, около 20 нМ, около 25 нМ, около 30 нМ, около 40 нМ, около 50 нМ, около 60 нМ, около 70 нМ, около 80 нМ, около 90 нМ, около 100 нМ, около 110 нМ, около 120 нМ, около 130 нМ, около 140 нМ, около 150 нМ, около 160 нМ, около 170 нМ, около 180 нМ, около 190 нМ, около 200 нМ, около 210 нМ, около 220 нМ, около 230 нМ, около 240 нМ, около 250 нМ, около 260 нМ, около 270 нМ, около 280 нМ, около 290 нМ или более чем около 300 нМ, например, как определено методом биослойной интерферометрии (например, анализом связывания на системе Octet) и/или поверхностного плазмонного резонанса (например, Biacore);

l) Селективно активирует сигнальный путь IL-2 в регуляторных Т-клетках in vitro и/или in vivo, например, с отношением EC50 Т-хелпер/EC50 Treg более чем около 1, около 2, около 3, около 4, около 5, около 6, около 7, около 8, около 9, около 10, около 11, около 12, около 13, около 14, около 15, около 16, около 17, около 18, около 19, около 20, около 21, около 22, около 23, около 24, около 25, около 26, около 27, около 28, около 29, около 30, около 35, около 40, около 45, около 50, около 55, около 60, около 65, около 70, около 75, около 80, около 85, около 90, около 95, около 100, около 150, около 200, около 250, около

300, около 350, около 400, около 450, около 500, около 600, около 700, около 800, около 900, около 1000, около 1500, около 2000, около 2500 или около 3000 или более, или, например, более чем 1 и около 1-2, около 2-3, около 3-4, около 4-5, более чем 1 и около 1-10, более чем 1 и около 1-20, более чем 1 и около 1-30, более чем 1 и около 1-40, более чем 1 и около 1-50, около 2-10, около 2-20, около 2-30, около 2-40, 2-50, около 5-10, около 5-20, около 5-30, около 5-40, около 5-50, около 10-20, около 10-30, около 10-40 около 10-50, около 20-40, около 20-50, около 50-100, около 100-200, около 200-500, около 500-1000, около 1000-2000 или около 1000-3000, по сравнению с агентом на основе IL-2, включающим IL-2 дикого типа, или с агентом на основе IL-2, включающим референсный вариант IL-2, например, как определено методом проточной цитометрии;

m) Селективно активирует сигнальный путь IL-2 в регуляторных Т-клетках in vitro и/или in vivo, например, с отношением EC50 NK-клетка/EC50 Treg более чем около 1, около 2, около 3, около 4, около 5, около 6, около 7, около 8, около 9, около 10, около 11, около 12, около 13, около 14, около 15, около 16, около 17, около 18, около 19, около 20, около 21, около 22, около 23, около 24, около 25, около 26, около 27, около 28, около 29, около 30, около 35, около 40, около 45, около 50, около 55, около 60, около 65, около 70, около 75, около 80, около 85, около 90, около 95, около 100, около 150, около 200, около 250, около 300, около 350, около 400, около 450, около 500, около 600, около 700, около 800, около 900, около 1000, около 1500, около 2000, около 2500 или около 3000 или более, или, например, более чем 1 и около 1-2, около 2-3, около 3-4, около 4-5, более чем 1 и около 1-10, более чем 1 и около 1-20, более чем 1 и около 1-30, более чем 1 и около 1-40, более чем 1 и около 1-50, около 2-10, около 2-20, около 2-30, около 2-40, 2-50, около 5-10, около 5-20, около 5-30, около 5-40, около 5-50, около 10-20, около 10-30, около 10-40 около 10-50, около 20-40, около 20-50, около 50-100, около 100-200, около 200-500, около 500-1000, около 1000-2000 или около 1000-3000, по сравнению с агентом на основе IL-2, включающим IL-2 дикого типа, или с агентом на основе IL-2, включающим референсный вариант IL-2, например, как определено методом проточной цитометрии;

n) (i) Имеет усиленную или повышенную активность и/или способность к индукции или промотированию активности регуляторных Т-клеток, например, со значением EC50 для Tregs, которое ниже на примерно 1%, примерно 2%, примерно 3%, примерно 4%, примерно 5%, примерно 10%, примерно 15%, примерно 20%, примерно 25%, примерно 30%, примерно 35%, примерно 40%, примерно 45%, примерно 50%, примерно 55%, примерно 60%, примерно 65%, примерно 70%, примерно 75%, примерно 80%, примерно 85%, примерно 90%, примерно 95%, примерно 100% или более, или, например, уменьшено примерно 0,5-кратно, примерно 1-кратно, примерно 1,5-кратно, примерно 2-кратно, примерно 2,5-кратно, примерно 3-кратно, примерно 3,5-кратно, примерно 4-кратно, примерно 4,5-кратно, примерно 5-кратно, примерно 5,5-кратно, примерно 6-кратно, примерно 6,5-кратно, примерно 7-кратно, примерно 7,5-кратно, примерно 8-кратно, примерно 8,5-кратно, примерно 9-кратно, примерно 9,5-кратно, примерно 10-кратно или более, например, по сравнению с агентом на основе IL-2, включающим IL-2 дикого типа,

или с агентом на основе IL-2, включающим референсный вариант IL-2, например, согласно данным проточной цитометрии, анализа пролиферации или экспансии регуляторных Т-клеток in vitro или in vivo и/или анализа супрессии Т-клеток;

(ii) Имеет уменьшенную или пониженную активность и/или способность к индукции или промотированию активности регуляторных Т-клеток, например, со значением EC50 для Tregs, которое выше на примерно 1%, примерно 2%, примерно 3%, примерно 4%, примерно 5%, примерно 10%, примерно 15%, примерно 20%, примерно 25%, примерно 30%, примерно 35%, примерно 40%, примерно 45%, примерно 50%, примерно 55%, примерно 60%, примерно 65%, примерно 70%, примерно 75%, примерно 80%, примерно 85%, примерно 90%, примерно 95%, примерно 100% или более, или, например, уменьшенную примерно 0,5-кратно, примерно 1-кратно, примерно 1,5-кратно, примерно 2-кратно, примерно 2,5-кратно, примерно 3-кратно, примерно 3,5-кратно, примерно 4-кратно, примерно 4,5-кратно, примерно 5-кратно, примерно 5,5-кратно, примерно 6-кратно, примерно 6,5-кратно, примерно 7-кратно, примерно 7,5-кратно, примерно 8-кратно, примерно 8,5-кратно, примерно 9-кратно, примерно 9,5-кратно, примерно 10-кратно, примерно 50-кратно, примерно 100-кратно, примерно 200-кратно, примерно 500-кратно, примерно 1000-кратно, примерно 2000-кратно, примерно 5000-кратно, примерно 10000-кратно, примерно 15000-кратно, примерно 20000-кратно или более, например, по сравнению с агентом на основе IL-2, включающим IL-2 дикого типа, или с агентом на основе IL-2, включающим референсный вариант IL-2, например, согласно данным проточной цитометрии, анализа пролиферации или экспансии регуляторных Т-клеток in vitro или in vivo и/или анализа супрессии Т-клеток;

o) Модулирует (например, снижает (например, ингибирует, блокирует или нейтрализует) или повышает (например, активирует, инициирует или усиливает) одну или более биологических активностей Т-клеток (например, Treg) in vitro, ex vivo или in vivo;

p) Показывает такую же или подобную аффинность связывания или специфичность, или и то и другое, как и агент на основе IL-2, описанный в настоящей заявке;

q) Показывает такую же или подобную аффинность связывания или специфичность, или и то и другое, как и агент на основе IL-2, включающий одно или более (например, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 или более) изменений (например, замен), описанных в настоящей заявке;

r) Показывает такую же или подобную аффинность связывания или специфичность, или и то и другое, как и агент на основе IL-2, включающий аминокислотную последовательность, описанную в настоящей заявке;

s) Показывает такую же или подобную аффинность связывания или специфичность, или и то и другое, как и агент на основе IL-2, включающий аминокислотную последовательность, кодируемую нуклеотидной последовательностью, описанной в настоящей заявке;

t) Ингибирует, например конкурентно ингибирует, связывание второго агента на основе IL-2 с рецептором IL-2, где второй агент на основе IL-2 представляет собой агент на основе IL-2, описанный в настоящей заявке,

u) Конкурирует за связывание с рецептором IL-2 с вторым агентом на основе IL-2, где второй агент на основе IL-2 представляет собой агент на основе IL-2, описанный в настоящей заявке;

v) Имеет одно или более биологических свойств агента на основе IL-2, описанного в настоящей заявке;

w) Имеет одно или более структурных свойств агента на основе IL-2, описанного в настоящей заявке; или

x) Имеет одно или более фармакокинетических свойств агента на основе IL-2, описанного в настоящей заявке.

В одном варианте осуществления агент на основе IL-2 экспрессируется на более высоком или повышенном уровне in vitro и/или in vivo, например, повышенном на примерно 1%, примерно 2%, примерно 3%, примерно 4%, примерно 5%, примерно 10%, примерно 15%, примерно 20%, примерно 25%, примерно 30%, примерно 35%, примерно 40%, примерно 45%, примерно 50%, примерно 55%, примерно 60%, примерно 65%, примерно 70%, примерно 75%, примерно 80%, примерно 85%, примерно 90%, примерно 95%, примерно 100% или более, или повышенном примерно 0,5-кратно, примерно 1-кратно, примерно 1,5-кратно, примерно 2-кратно, примерно 2,5-кратно, примерно 3-кратно, примерно 3,5-кратно, примерно 4-кратно, примерно 4,5-кратно, примерно 5-кратно, примерно 5,5-кратно, примерно 6-кратно, примерно 6,5-кратно, примерно 7-кратно, примерно 7,5-кратно, примерно 8-кратно, примерно 8,5-кратно, примерно 9-кратно, примерно 9,5-кратно, примерно 10-кратно или более, например, по сравнению с агентом на основе IL-2, включающим IL-2 дикого типа, или с агентом на основе IL-2, включающим референсный вариант IL-2, например, как определено с использованием анализа концентрации белка. В одном варианте осуществления агент на основе IL2 агрегирует на более низком или пониженном уровне in vitro и/или in vivo, например, пониженном на примерно 1%, примерно 2%, примерно 3%, примерно 4%, примерно 5%, примерно 10%, примерно 15%, примерно 20%, примерно 25%, примерно 30%, примерно 35%, примерно 40%, примерно 45%, примерно 50%, примерно 55%, примерно 60%, примерно 65%, примерно 70%, примерно 75%, примерно 80%, примерно 85%, примерно 90%, примерно 95%, примерно 100% или более, или пониженном примерно 0,5-кратно, примерно 1-кратно, примерно 1,5-кратно, примерно 2-кратно, примерно 2,5-кратно, примерно 3-кратно, примерно 3,5-кратно, примерно 4-кратно, примерно 4,5-кратно, примерно 5-кратно, примерно 5,5-кратно, примерно 6-кратно, примерно 6,5-кратно, примерно 7-кратно, примерно 7,5-кратно, примерно 8-кратно, примерно 8,5-кратно, примерно 9-кратно, примерно 9,5-кратно, примерно 10-кратно или более, например, по сравнению с агентом на основе IL-2, включающим IL-2 дикого типа, или с агентом на основе IL-2, включающим референсный вариант IL-2, например, как определено с использованием анализа температуры плавления (например, с использованием флуориметрии), динамического светорассеяния и/или эксклюзионной хроматографии.

В одном варианте осуществления агент на основе IL-2 имеет улучшенную или

повышенную стабильность in vitro и/или in vivo, например, повышенную на примерно 1%, примерно 2%, примерно 3%, примерно 4%, примерно 5%, примерно 10%, примерно 15%, примерно 20%, примерно 25%, примерно 30%, примерно 35%, примерно 40%, примерно 45%, примерно 50%, примерно 55%, примерно 60%, примерно 65%, примерно 70%, примерно 75%, примерно 80%, примерно 85%, примерно 90%, примерно 95%, примерно 100% или более, или повышенную примерно 0,5-кратно, примерно 1-кратно, примерно 1,5-кратно, примерно 2-кратно, примерно 2,5-кратно, примерно 3-кратно, примерно 3,5-кратно, примерно 4-кратно, примерно 4,5-кратно, примерно 5-кратно, примерно 5,5-кратно, примерно 6-кратно, примерно 6,5-кратно, примерно 7-кратно, примерно 7,5-кратно, примерно 8-кратно, примерно 8,5-кратно, примерно 9-кратно, примерно 9,5-кратно, примерно 10-кратно или более, например, по сравнению с агентом на основе IL-2, включающим IL-2 дикого типа, или с агентом на основе IL-2, включающим референсный вариант IL-2, например, как определено по экспрессии в дисплее поверхности дрожжей, экспрессии в клетках млекопитающих, методом хроматографии, кругового дихроизма или соответствующим спектроскопическим методом и/или анализом температуры плавления (например, с использованием флуориметрии).

В одном варианте осуществления агент на основе IL-2 имеет повышенный или увеличенный период полужизни in vitro и/или in vivo, например, увеличенный на примерно 1%, примерно 2%, примерно 3%, примерно 4%, примерно 5%, примерно 10%, примерно 15%, примерно 20%, примерно 25%, примерно 30%, примерно 35%, примерно 40%, примерно 45%, примерно 50%, примерно 55%, примерно 60%, примерно 65%, примерно 70%, примерно 75%, примерно 80%, примерно 85%, примерно 90%, примерно 95%, примерно 100% или более, или более чем примерно 0,5-кратно, примерно 1-кратно, примерно 1,5-кратно, примерно 2-кратно, примерно 2,5-кратно, примерно 3-кратно, примерно 3,5-кратно, примерно 4-кратно, примерно 4,5-кратно, примерно 5-кратно, примерно 5,5-кратно, примерно 6-кратно, примерно 6,5-кратно, примерно 7-кратно, примерно 7,5-кратно, примерно 8-кратно, примерно 8,5-кратно, примерно 9-кратно, примерно 9,5-кратно, примерно 10-кратно или более, например, по сравнению с агентом на основе IL-2, включающим IL-2 дикого типа, или с агентом на основе IL-2, включающим референсный вариант IL-2, например, как определено методом ELISA, проточной цитометрии и/или масс-спектрометрии.

В одном варианте осуществления агент на основе IL-2 имеет более низкую, уменьшенную или пониженную скорость или уровень метаболизма и/или клиренс in vivo, например, уменьшенные на примерно 1%, примерно 2%, примерно 3%, примерно 4%, примерно 5%, примерно 10%, примерно 15%, примерно 20%, примерно 25%, примерно 30%, примерно 35%, примерно 40%, примерно 45%, примерно 50%, примерно 55%, примерно 60%, примерно 65%, примерно 70%, примерно 75%, примерно 80%, примерно 85%, примерно 90%, примерно 95%, примерно 100% или более, или уменьшенные примерно 0,5-кратно, примерно 1-кратно, примерно 1,5-кратно, примерно 2-кратно, примерно 2,5-кратно, примерно 3-кратно, примерно 3,5-кратно, примерно 4-кратно,

примерно 4,5-кратно, примерно 5-кратно, примерно 5,5-кратно, примерно 6-кратно, примерно 6,5-кратно, примерно 7-кратно, примерно 7,5-кратно, примерно 8-кратно, примерно 8,5-кратно, примерно 9-кратно, примерно 9,5-кратно, примерно 10-кратно или более, например, по сравнению с агентом на основе IL-2, включающим IL-2 дикого типа, или с агентом на основе IL-2, включающим референсный вариант IL-2, например, как определено методом ELISA, проточной цитометрии и/или масс-спектрометрии.

В одном варианте осуществления агент на основе IL-2 имеет уменьшенную, или пониженную, или по существу неизмененную аффинность связывания с CD25 (например, CD25 человека), например, уменьшенную на примерно 1%, примерно 2%, примерно 3%, примерно 4%, примерно 5%, примерно 10%, примерно 15%, примерно 20%, примерно 25%, примерно 30%, примерно 35%, примерно 40%, примерно 45%, примерно 50%, примерно 55%, примерно 60%, примерно 65%, примерно 70%, примерно 75%, примерно 80%, примерно 85%, примерно 90%, примерно 95%, примерно 100% или более (например, примерно на 1%-20%, примерно на 2%-15% или примерно на 5%-10%) или уменьшенную или увеличенную не более чем примерно на 1%, примерно 2%, примерно 3%, примерно 4%, примерно 5%, примерно 10%, примерно 15%, примерно 20%, примерно 25%, примерно 30%, примерно 35%, примерно 40%, примерно 45% или примерно 50%, или уменьшенную примерно 0,5-кратно, примерно 1-кратно, примерно 1,5-кратно, примерно 2-кратно, примерно 2,5-кратно, примерно 3-кратно, примерно 3,5-кратно, примерно 4-кратно, примерно 4,5-кратно, примерно 5-кратно, примерно 5,5-кратно, примерно 6-кратно, примерно 6,5-кратно, примерно 7-кратно, примерно 7,5-кратно, примерно 8-кратно, примерно 8,5-кратно, примерно 9-кратно, примерно 9,5-кратно, примерно 10-кратно или более, или уменьшенную или увеличенную не более чем примерно 0,5-кратно, примерно 1-кратно, примерно 1,5-кратно, примерно 2-кратно, примерно 2,5-кратно, примерно 3-кратно, примерно 3,5-кратно, примерно 4-кратно, примерно 4,5-кратно или примерно 5-кратно, например, по сравнению с агентом на основе IL-2, включающим IL-2 дикого типа, или с агентом на основе IL-2, включающим референсный вариант IL-2, например, как определено методом дисплея поверхности дрожжей, биослойной интерферометрии (например, анализом связывания на системе Octet) и/или поверхностного плазмонного резонанса (например, Biacore). В одном варианте осуществления снижение или уменьшение аффинности связывания в отношении CD25 по меньшей мере на 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70% или 80% ниже, чем снижение или уменьшение аффинности связывания в отношении CD25. В одном варианте осуществления аффинность связывания в отношении CD25 по существу не является сниженной или уменьшенной.

В одном варианте осуществления агент на основе IL-2 связывается с CD25 (например, человеческим CD25) с низкой аффинностью, например, с константой диссоциации (KD) около 5-500 пМ, например около 5, около 10, около 15, около 20, около 25, около 30, около 35, около 40, около 45, около 50, около 55, около 60, около 65, около 70, около 75, около 80, около 85, около 90, около 95, около 100, около 105, около 110, около 115, около 120, около 125, около 130, около 135, около 140, около 145, около 150, около 200,

около 250, около 300, около 350, около 400, около 450 или около 500 пМ, или, например, от около 10 пМ до около 490 пМ, от около 20 пМ до около 480 пМ, от около 30 пМ до около 470 пМ, от около 40 пМ до около 460 пМ, от около 50 пМ до около 450 пМ, от около 60 пМ до около 440 пМ, от около 70 пМ до около 430 пМ, от около 80 пМ до около 420 пМ, от около 90 пМ до около 410 пМ, от около 100 пМ до около 400 пМ, от около 110 пМ до около 390 пМ, от около 120 пМ до около 380 пМ, от около 130 пМ до около 370 пМ, от около 140 пМ до около 360 пМ, от около 150 пМ до около 350 пМ, от около 160 пМ до около 340 пМ, от около 170 пМ до около 330 пМ, от около 180 пМ до около 320 пМ, от около 190 пМ до около 310 пМ, от около 200 пМ до около 300 пМ, от около 210 пМ до около 290 пМ, от около 220 пМ до около 280 пМ, от около 230 пМ до около 270 пМ, от около 240 пМ до около 260 пМ или, например, около 5 пМ до около 450 пМ, от около 5 пМ до около 400 пМ, от около 5 пМ до около 350 пМ, от около 5 пМ до около 300 пМ, от около 5 пМ до около 250 пМ, от около 5 пМ до около 200 пМ, от около 5 пМ до около 150 пМ, от около 5 пМ до около 100 пМ, от около 5 пМ до около 50 пМ или, например, около 10 пМ до около 500 пМ, от около 20 пМ до около 500 пМ, от около 50 пМ до около 500 пМ, от около 100 пМ до около 500 пМ, от около 150 пМ до около 500 пМ, от около 200 пМ до около 500 пМ, от около 250 пМ до около 500 пМ, от около 300 пМ до около 500 пМ, от около 350 пМ до около 500 пМ, от около 400 пМ до около 500 пМ, от около 450 пМ до около 500 пМ, или, например, более чем около 5, около 10, около 15, около 20, около 25, около 30, около 35, около 40, около 45, около 50, около 55, около 60, около 65, около 70, около 75, около 80, около 85, около 90, около 95, около 100, около 105, около 110, около 115, около 120, около 125, около 130, около 135, около 140, около 145, около 150, около 200, около 250, около 300, около 350, около 400, около 450 или около 500 пМ, например, как определено методом дисплея поверхности дрожжей.

В одном варианте осуществления агент на основе IL-2 связывается с CD25 (например, человеческим CD25) с низкой аффинностью, например, с константой диссоциации (KD) около 0,1-10 нМ, например около 0,1, около 0,2, около 0,3, около 0,4, около 0,5, около 0,6, около 0,7, около 0,8, около 0,9, около 1, около 1,5, около 2, около 2,5, около 3, около 3,5, около 4, около 4,5, около 5, около 6, около 7, около 8, около 9 или около 10 нМ, или, например, от около 0,1 до около 9 нМ, от около 0,1 до около 8 нМ, от около 0,1 до около 7 нМ или около 0,1 до около 6 нМ, например, около 0,1 до около 5 нМ, от около 0,1 до около 4 нМ, от около 0,1 до около 3 нМ, от около 0,1 до около 2 нМ, от около 0,1 до около 1 нМ или от около 0,1 до около 0,5 нМ, или, например, от около 0,1 до около 10 нМ, от около 0,5 до около 10 нМ, от около 1 до около 10 нМ, от около 1,5 до около 10 нМ, от около 2 до около 10 нМ, от около 2,5 до около 10 нМ, от около 3 до около 10 нМ, от около 3,5 до около 10 нМ, от около 4 до около 10 нМ, от около 4,5 до около 10 нМ, от около 5 до около 10 нМ, от около 5,5 до около 10 нМ, от около 6 до около 10 нМ, от около 6,5 до около 10 нМ, от около 7 до около 10 нМ, от около 7,5 до около 10 нМ, от около 8 до около 10 нМ, от около 8,5 до около 10 нМ, от около 9 до около 10 нМ или около 9,5 до около 10 нМ или, например, около 0,1 до около 9,5 нМ, от около 0,5 до около 9 нМ, от около 1 до около 8,5

нМ, от около 1,5 до около 8 нМ, от около 2 до около 7,5 нМ, от около 2,5 до около 7 нМ, от около 3 до около 6,5 нМ, от около 3,5 до около 6 нМ, от около 4 до около 5,5 нМ или от около 4,5 до около 5 нМ, или, например, более чем около 0,1, около 0,2, около 0,3, около 0,4, около 0,5, около 0,6, около 0,7, около 0,8, около 0,9, около 1, около 2, около 3, около 4, около 5, около 6, около 7, около 8, около 9 или около 10 нМ, например, как определено методом биослойной интерферометрии (например, анализом связывания на системе Octet) и/или поверхностного плазмонного резонанса (например, Biacore).

В одном варианте осуществления агент на основе IL-2 имеет уменьшенную или пониженную аффинность связывания в отношении гетеродимера CD122/CD132 (например, гетеродимера CD122/CD132 человека), например, уменьшенную на примерно 1%, примерно 2%, примерно 3%, примерно 4%, примерно 5%, примерно 10%, примерно 15%, примерно 20%, примерно 25%, примерно 30%, примерно 35%, примерно 40%, примерно 45%, примерно 50%, примерно 55%, примерно 60%, примерно 65%, примерно 70%, примерно 75%, примерно 80%, примерно 85%, примерно 90%, примерно 95%, примерно 100% или более (например, от около 1% до около 50%, от около 2% до около 40%, от около 3% до около 30%, от около 4% до около 20% или от около 5% до около 10%, от около 1% до около 40%, от около 1% до около 30%, от около 1% до около 20%, от около 1% до около 10%, от около 40% до около 50%, от около 30% до около 50%, от около 20% до около 50%, от около 10% до около 50%, от около 10% до около 20%, от около 20% до около 30%, от около 30% до около 40%, от около 10% до около 30% или 20% до около 40%), или уменьшенную примерно 0,5-кратно, примерно 1-кратно, примерно 1,5-кратно, примерно 2-кратно, примерно 2,5-кратно, примерно 3-кратно, примерно 3,5-кратно, примерно 4-кратно, примерно 4,5-кратно, примерно 5-кратно, примерно 5,5-кратно, примерно 6-кратно, примерно 6,5-кратно, примерно 7-кратно, примерно 7,5-кратно, примерно 8-кратно, примерно 8,5-кратно, примерно 9-кратно, примерно 9,5-кратно, примерно 10-кратно или более (например, уменьшение от около 0,5-кратного до около 5-кратного, от около 1-кратного до около 4-кратного или от около 2-кратного до около 3-кратного), например, по сравнению с агентом на основе IL-2, включающим IL-2 дикого типа, или с агентом на основе IL-2, включающим референсный вариант IL-2, например, как определено методом дисплея поверхности дрожжей, биослойной интерферометрии (например, анализом связывания на системе Octet) и/или поверхностного плазмонного резонанса (например, Biacore). В одном варианте осуществления снижение или уменьшение аффинности связывания в отношении гетеродимера CD122/CD132 по меньшей мере в 1, 1,5, 2, 2,5, 3, 3,5, 4, 4,5 или 5 раз выше, чем снижение или уменьшение аффинности связывания в отношении CD25. В одном варианте осуществления аффинность связывания в отношении CD25 по существу не является сниженной или уменьшенной.

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

около 1,3, около 1,4. около 1,5, около 2, около 3, около 4, около 5, около 6, около 7, около 8, около 9, около 10, около 11, около 12, около 13, около 14, около 15, около 16, около 17, около 18 или около 20 нМ, или, например, от около 0,2 до около 19 нМ, от около 0,2 до около 18 нМ, от около 0,2 до около 17 нМ или около 0,2 до около 16 нМ, например, около 0,2 до около 15 нМ, от около 0,1 до около 4 нМ, от около 0,1 до около 3 нМ, от около 0,1 до около 2 нМ, от около 0,1 до около 1 нМ или от около 0,1 до около 0,5 нМ, или, например, от около 0,1 до около 10 нМ, от около 0,5 до около 10 нМ, от около 1 до около 10 нМ, от около 1,5 до около 10 нМ, от около 2 до около 10 нМ, от около 2,5 до около 10 нМ, от около 3 до около 10 нМ, от около 3,5 до около 10 нМ, от около 4 до около 10 нМ, от около 4,5 до около 10 нМ, от около 5 до около 10 нМ, от около 5,5 до около 10 нМ, от около 6 до около 10 нМ, от около 6,5 до около 10 нМ, от около 7 до около 10 нМ, от около 7,5 до около 10 нМ, от около 8 до около 10 нМ, от около 8,5 до около 10 нМ, от около 9 до около 10 нМ или от около 9,5 до около 10 нМ, или, например, от около 0,1 до около 9,5 нМ, от около 0,5 до около 9 нМ, от около 1 до около 8,5 нМ, от около 1,5 до около 8 нМ, от около 2 до около 7,5 нМ, от около 2,5 до около 7 нМ, от около 3 до около 6,5 нМ, от около 3,5 до около 6 нМ, от около 4 до около 5,5 нМ или от около 4,5 до около 5 нМ, или, например, более чем около 0,2, около 0,3, около 0,4, около 0,5, около 0,6, около 0,7, около 0,8, около 0,9, около 1, около 1,1, около 1,2, около 1,3, около 1,4. около 1,5, около 2, около 3, около 4, около 5, около 6, около 7, около 8, около 9, около 10, около 11, около 12, около 13, около 14, около 15, около 16, около 17, около 18 или около 20 нМ, например, как определено методом дисплея поверхности дрожжей.

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

нМ, от около 260 до около 300 нМ, от около 280 до около 300 нМ, или, например, от около 0,5 до около 280 нМ, от около 1 до около 260 нМ, от около 5 до около 240 нМ, от около 10 до около 220 нМ, от около 20 до около 200 нМ, от около 40 до около 180 нМ, от около 60 до около 160 нМ, от около 80 до около 140 мМ, от около 100 до около 120 нМ, или, например, более чем около 0,2, около 0,5, около 1, около 2, около 5, около 10, около 15, около 20 нМ, около 25 нМ, около 30 нМ, около 40 нМ, около 50 нМ, около 60 нМ, около 70 нМ, около 80 нМ, около 90 нМ, около 100 нМ, около 110 нМ, около 120 нМ, около 130 нМ, около 140 нМ, около 150 нМ, около 160 нМ, около 170 нМ, около 180 нМ, около 190 нМ, около 200 нМ, около 210 нМ, около 220 нМ, около 230 нМ, около 240 нМ, около 250 нМ, около 260 нМ, около 270 нМ, около 280 нМ, около 290 нМ или более чем около 300 нМ, например, как определено методом биослойной интерферометрии (например, анализом связывания на системе Octet) и/или поверхностного плазмонного резонанса (например, Biacore).

В одном варианте осуществления агент на основе IL-2 селективно активирует сигнальный путь IL-2 в регуляторных Т-клетках in vitro и/или in vivo, например, с отношением EC50 Т-хелпер/EC50 Treg более чем около 1, около 2, около 3, около 4, около 5, около 6, около 7, около 8, около 9, около 10, около 11, около 12, около 13, около 14, около 15, около 16, около 17, около 18, около 19, около 20, около 21, около 22, около 23, около 24, около 25, около 26, около 27, около 28, около 29, около 30, около 35, около 40, около 45, около 50, около 55, около 60, около 65, около 70, около 75, около 80, около 85, около 90, около 95, около 100, около 150, около 200, около 250, около 300, около 350, около 400, около 450, около 500, около 600, около 700, около 800, около 900, около 1000, около 1500, около 2000, около 2500 или около 3000 или более, или, например, более чем 1 и около 1-2, около 2-3, около 3-4, около 4-5, более чем 1 и около 1-10, более чем 1 и около 1-20, более чем 1 и около 1-30, более чем 1 и около 1-40, более чем 1 и около 1-50, около 2-10, около 2-20, около 2-30, около 2-40, 2-50, около 5-10, около 5-20, около 5-30, около 5-40, около 5-50, около 10-20, около 10-30, около 10-40 около 10-50, около 20-40, около 20-50, около 50-100, около 100-200, около 200-500, около 500-1000, около 1000-2000 или около 1000-3000, по сравнению с агентом на основе IL-2, включающим IL-2 дикого типа, или агентом на основе IL-2, включающим референсный вариант IL-2, например, согласно данным проточной цитометрии. В одном варианте осуществления Т-хелперная клетка представляет собой CD45+CD3+CD4+Foxp3- клетку, например, согласно данным проточной цитометрии. В одном варианте осуществления Treg представляет собой CD45+CD3+CD4+Foxp3+ клетку, например, согласно данным проточной цитометрии.

В одном варианте осуществления агент на основе IL-2 селективно активирует сигнальный путь IL-2 в регуляторных Т-клетках in vitro и/или in vivo, например, с отношением EC50 NK-клетка/EC50 Treg более чем около 1, около 2, около 3, около 4, около 5, около 6 , около 7, около 8, около 9, около 10, около 11, около 12, около 13, около 14, около 15, около 16, около 17, около 18, около 19, около 20, около 21, около 22, около 23, около 24, около 25, около 26, около 27, около 28, около 29, около 30, около 35, около 40, около 45,

около 50, около 55, около 60, около 65, около 70, около 75, около 80, около 85, около 90, около 95, около 100, около 150, около 200, около 250, около 300, около 350, около 400, около 450, около 500, около 600, около 700, около 800, около 900, около 1000, около 1500, около 2000, около 2500 или около 3000 или более, или, например, более чем 1 и около 1-2, около 2-3, около 3-4, около 4-5, более чем 1 и около 1-10, более чем 1 и около 1-20, более чем 1 и около 1-30, более чем 1 и около 1-40, более чем 1 и около 1-50, около 2-10, около 2-20, около 2-30, около 2-40, 2-50, около 5-10, около 5-20, около 5-30, около 5-40, около 5-50, около 10-20, около 10-30, около 10-40 около 10-50, около 20-40, около 20-50, около 50-100, около 100-200, около 200-500, около 500-1000, около 1000-2000 или около 1000-3000, по сравнению с агентом на основе IL-2, включающим IL-2 дикого типа, или с агентом на основе IL-2, включающим референсный вариант IL-2, например, согласно данным проточной цитометрии. В одном варианте осуществления NK-клетка представляет собой CD45+CD3- клетку, которая является CD56+ и/или CD16+, например, согласно данным проточной цитометрии. В одном варианте осуществления NK-клетка представляет собой CD45+CD3-CD56+ клетку, например, согласно данным проточной цитометрии. В одном варианте осуществления Treg представляет собой CD45+CD3+CD4+Foxp3+ клетку, например, согласно данным проточной цитометрии.

В одном варианте осуществления агент на основе IL-2 имеет усиленную или повышенную активность и/или способность к индукции или промотированию активности регуляторных Т-клеток, например, со значением EC50 для Tregs, которое ниже на примерно 1%, примерно 2%, примерно 3%, примерно 4%, примерно 5%, примерно 10%, примерно 15%, примерно 20%, примерно 25%, примерно 30%, примерно 35%, примерно 40%, примерно 45%, примерно 50%, примерно 55%, примерно 60%, примерно 65%, примерно 70%, примерно 75%, примерно 80%, примерно 85%, примерно 90%, примерно 95%, примерно 100% или более, или, например, уменьшено примерно 0,5-кратно, примерно 1-кратно, примерно 1,5-кратно, примерно 2-кратно, примерно 2,5-кратно, примерно 3-кратно, примерно 3,5-кратно, примерно 4-кратно, примерно 4,5-кратно, примерно 5-кратно, примерно 5,5-кратно, примерно 6-кратно, примерно 6,5-кратно, примерно 7-кратно, примерно 7,5-кратно, примерно 8-кратно, примерно 8,5-кратно, примерно 9-кратно, примерно 9,5-кратно, примерно 10-кратно или более, например, по сравнению с агентом на основе IL-2, включающим IL-2 дикого типа, или с агентом на основе IL-2, включающим референсный вариант IL-2, например, согласно данным проточной цитометрии, анализа пролиферации или экспансии регуляторных Т-клеток in vitro или in vivo и/или анализа супрессии Т-клеток.

В одном варианте осуществления агент на основе IL-2 имеет уменьшенную или пониженную активность и/или способность к индукции или промотированию активности регуляторных Т-клеток, например, со значением EC50 для Tregs, которое выше на примерно 1%, примерно 2%, примерно 3%, примерно 4%, примерно 5%, примерно 10%, примерно 15%, примерно 20%, примерно 25%, примерно 30%, примерно 35%, примерно 40%, примерно 45%, примерно 50%, примерно 55%, примерно 60%, примерно 65%,

примерно 70%, примерно 75%, примерно 80%, примерно 85%, примерно 90%, примерно 95%, примерно 100% или более, или, например, уменьшенную примерно 0,5-кратно, примерно 1-кратно, примерно 1,5-кратно, примерно 2-кратно, примерно 2,5-кратно, примерно 3-кратно, примерно 3,5-кратно, примерно 4-кратно, примерно 4,5-кратно, примерно 5-кратно, примерно 5,5-кратно, примерно 6-кратно, примерно 6,5-кратно, примерно 7-кратно, примерно 7,5-кратно, примерно 8-кратно, примерно 8,5-кратно, примерно 9-кратно, примерно 9,5-кратно, примерно 10-кратно, примерно 50-кратно, примерно 100-кратно, примерно 200-кратно, примерно 500-кратно, примерно 1000-кратно, примерно 2000-кратно, примерно 5000-кратно, примерно 10000-кратно, примерно 15000-кратно, примерно 20000-кратно или более, например, по сравнению с агентом на основе IL-2, включающим IL-2 дикого типа, или с агентом на основе IL-2, включающим референсный вариант IL-2, например, согласно данным проточной цитометрии, анализа пролиферации или экспансии регуляторных Т-клеток in vitro или in vivo и/или анализа супрессии Т-клеток. В одном варианте осуществления агент на основе IL-2 имеет уменьшенную или пониженную активность и/или способность к индукции или промотированию активности регуляторных Т-клеток, например, со значением EC50 для Tregs, которое выше примерно в 100 раз или более по сравнению с агентом на основе IL-2, включающим IL-2 дикого типа, или с агентом на основе IL-2, включающим референсный вариант IL-2 (например, согласно данным проточной цитометрии, анализа пролиферации или экспансии регуляторных Т-клеток in vitro или in vivo и/или анализа супрессии Т-клеток), и не активирует или по существу не активирует NK-клетки.

В одном варианте осуществления агент на основе IL-2 модулирует (например, снижает (например, ингибирует, блокирует или нейтрализует) или повышает (например, активирует, инициирует или усиливает) одну или более биологических активностей Т-клетки (например, Treg) in vitro, *ex vivo* или in vivo.

В одном варианте осуществления агент на основе IL-2 показывает такую же или подобную аффинность связывания или специфичность, или и то и другое, как и агент на основе IL-2, описанный в настоящей заявке.

В одном варианте осуществления агент на основе IL-2 показывает такую же или подобную аффинность связывания или специфичность, или и то и другое, как и агент на основе IL-2, включающий одно или более (например, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 или более) изменений (например, замен), описанных в настоящей заявке.

В одном варианте осуществления агент на основе IL-2 показывает такую же или подобную аффинность связывания или специфичность, или и то и другое, как и агент на основе IL-2, включающий аминокислотную последовательность, описанную в настоящей заявке.

В одном варианте осуществления агент на основе IL-2 показывает такую же или подобную аффинность связывания или специфичность, или и то и другое, как и агент на основе IL-2, включающий аминокислотную последовательность, кодируемую нуклеотидной последовательностью, описанной в настоящей заявке.

В одном варианте осуществления агент на основе IL-2 ингибирует, например, конкурентно ингибирует, связывание второго агента на основе IL-2 с рецептором IL-2, где второй агент на основе IL-2 представляет собой агент на основе IL-2, описанный в настоящей заявке.

В одном варианте осуществления агент на основе IL-2 конкурирует за связывание с рецептором IL-2 с вторым агентом на основе IL-2, где второй агент на основе IL-2 представляет собой агент на основе IL-2, описанный в настоящей заявке.

В одном варианте осуществления агент на основе IL-2 имеет одно или более биологических свойств агента на основе IL-2, описанного в настоящей заявке.

В одном варианте осуществления агент на основе IL-2 имеет одно или более структурных свойств агента на основе IL-2, описанного в настоящей заявке.

В одном варианте осуществления агент на основе IL-2 имеет одно или более фармакокинетических свойств агента на основе IL-2, описанного в настоящей заявке.

В одном варианте осуществления агент на основе интерлейкина-2 (IL-2) включает вариант человеческого IL-2, включающий аминокислотное изменение (например, замену) в одном или более (например, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14 или всех) положениях, выбранных из: T3, H16, I28, K35, R38, F42, E68, V69, Q74, D84, S87, N88, I92, C125, Q126 или их комбинации, например, соответствующих человеческому IL-2 дикого типа. В другом варианте осуществления агент на основе IL-2 включает аминокислотное изменение (например, замену) в положении V69, Q74 или их комбинацию. В одном варианте осуществления агент на основе IL-2 включает аминокислотное изменение (например, замену) в положениях V69 и Q74. В одном варианте осуществления агент на основе IL-2 включает аминокислотную замену V69A. В одном варианте осуществления агент на основе IL-2 включает аминокислотную замену Q74P. В одном варианте осуществления агент на основе IL-2 включает аминокислотное изменение (например, замену) в положении H16, I92, D84 или их комбинацию. В одном варианте осуществления агент на основе IL-2 включает аминокислотное изменение (например, замену) в положении H16, при этом необязательно аминокислотная замена представляет собой H16N, H16L или H16D. В одном варианте осуществления агент на основе IL-2 включает аминокислотную замену H16N. В одном варианте осуществления агент на основе IL-2 включает аминокислотную замену H16L. В одном варианте осуществления агент на основе IL-2 включает аминокислотное изменение (например, замену) в положении I92, при этом необязательно аминокислотная замена представляет собой I92S. В одном варианте осуществления агент на основе IL-2 включает аминокислотное изменение (например, замену) в положении D84, при этом необязательно аминокислотная замена представляет собой D84V. В одном варианте осуществления агент на основе IL-2 включает аминокислотное изменение (например, замену) в положении K35, R38, F42, E68 или их комбинацию. В одном варианте осуществления агент на основе IL-2 включает аминокислотное изменение (например, замену) в положении K35, при этом необязательно аминокислотная замена представляет собой K35E. В одном варианте осуществления агент на основе IL-2 включает аминокислотное изменение (например,

замену) в положении R38, при этом необязательно аминокислотная замена представляет собой R38E, R38N или R38Q. В одном варианте осуществления агент на основе IL-2 включает аминокислотную замену R38N. В одном варианте осуществления агент на основе IL-2 включает аминокислотную замену R38Q. В одном варианте осуществления агент на основе IL-2 включает аминокислотное изменение (например, замену) в положении F42, при этом необязательно аминокислотная замена представляет собой F42K или F42Q. В одном варианте осуществления агент на основе IL-2 включает аминокислотную замену F42Q.

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

(i) одно или более (например, два, три, четыре, пять, шесть или семь) аминокислотных изменений (например, замен), которые снижают, или идентифицированы как снижающие, его аффинность в отношении CD122 (например, гетеродимера CD122/CD132), например, изменение (например, замену) в положении H16 (например, H16L, H16N или H16D), I28 (например, I28T или I28F), D84 (например, D84V), S87 (например, S87R), N88 (например, N88S, N88L или N88D), I92 (например, I92S) и/или Q126 (например, Q126T, Q126K или Q126R);

(ii) одно или более (например, два) аминокислотных изменений (например, замен), которые повышают, или идентифицированы как повышающие, стабильность агента на основе IL-2, например, изменение (например, замену) в положении V69 (например, V69A) и/или Q74 (например, Q74P);

(iii) одно или более (например, два, три или четыре) аминокислотных изменений (например, замен), которые снижают, или идентифицированы как снижающие, его аффинность в отношении CD25, например, изменение (например, замену) в положении K35 (например, K35E), R38 (например, R38E, R38N или R38Q), F42 (например, F42K или F42Q) и/или E68 (например, E68Q или E68N); или

(iv) одно или более аминокислотных изменений (например, замен), которые снижают, или идентифицированы как снижающие, O-гликозилирование агента на основе IL-2, например, изменение (например, замену) в положении T3 (например, T3A); или

(v) одно или более аминокислотных изменений (например, замен), которые снижают, или идентифицированы как снижающие, неправильное дисульфидное спаривание и/или агрегацию (например, для улучшения стабильности) агента на основе IL-2, например, изменение (например, замену) в положении C125 (например, C125S).

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

(ii) в положении H16, I92 или D84; и

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

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

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

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

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

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

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

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

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

В одном варианте осуществления агент на основе IL-2 включает аминокислотное изменение (например, замену) в положении V69, Q74 и H16, при этом необязательно аминокислотная замена представляет собой V69A, Q74P и H16N или H16L, соответственно, необязательно при этом аминокислотные замены представляют собой V69A, Q74P и H16L. В одном варианте осуществления агент на основе IL-2 включает аминокислотные замены V69A, Q74P и H16L.

В одном варианте осуществления агент на основе IL-2 включает аминокислотное изменение (например, замену) в положении V69, Q74 и I92, при этом необязательно аминокислотная замена представляет собой V69A, Q74P и I92S, соответственно. В одном варианте осуществления агент на основе IL-2 включает аминокислотные замены V69A, Q74P и I92S.

В одном варианте осуществления агент на основе IL-2 включает аминокислотное изменение (например, замену) в положении V69, Q74 и D84, при этом необязательно аминокислотная замена представляет собой V69A, Q74P и D84V, соответственно. В одном варианте осуществления агент на основе IL-2 включает аминокислотные замены V69A, Q74P и D84V.

В одном варианте осуществления агент на основе IL-2 включает аминокислотное изменение (например, замену) в положении V69, Q74 и R38, при этом необязательно аминокислотная замена представляет собой V69A, Q74P и R38Q, соответственно.

В одном варианте осуществления агент на основе IL-2 включает аминокислотное изменение (например, замену) в положении V69, Q74 и F42, при этом необязательно аминокислотная замена представляет собой V69A, Q74P и F42Q, соответственно. В одном варианте осуществления агент на основе IL-2 включает аминокислотные замены V69A, Q74P и F42Q.

В одном варианте осуществления агент на основе IL-2 включает аминокислотное изменение (например, замену) в положении V69, Q74 и R38, при этом необязательно аминокислотная замена представляет собой V69A, Q74P и R38N, соответственно. В одном варианте осуществления агент на основе IL-2 включает аминокислотные замены V69A, Q74P и R38N.

В одном варианте осуществления агент на основе IL-2 включает аминокислотное изменение (например, замену) в положении V69, Q74 и R38, при этом необязательно аминокислотная замена представляет собой V69A, Q74P и R38E, соответственно. В одном варианте осуществления агент на основе IL-2 включает аминокислотные замены V69A, Q74P и R38E.

В одном варианте осуществления агент на основе IL-2 включает аминокислотное изменение (например, замену) в положении V69, Q74, K35 и H16, при этом необязательно аминокислотная замена представляет собой V69A, Q74P, K35E и H16N или H16L, соответственно. В одном варианте осуществления агент на основе IL-2 включает аминокислотные замены V69A, Q74P, K35E и H16N или H16L. В одном варианте осуществления агент на основе IL-2 включает аминокислотные замены V69A, Q74P, K35E и H16N. В одном варианте осуществления агент на основе IL-2 включает аминокислотную замену is V69A, Q74P, K35E и H16L.

В одном варианте осуществления агент на основе IL-2 включает аминокислотное изменение (например, замену) в положении V69, Q74, K35, H16 и R38, при этом необязательно аминокислотная замена представляет собой V69A, Q74P, K35E, H16N и R38N, соответственно. В одном варианте осуществления агент на основе IL-2 включает

аминокислотные замены V69A, Q74P, K35E, H16N и R38N.

В одном варианте осуществления агент на основе IL-2 включает аминокислотное изменение (например, замену) в положении V69, Q74, H16 и R38, при этом необязательно аминокислотная замена представляет собой V69A, Q74P, H16N или H16L и R38N или R38Q, соответственно, необязательно при этом аминокислотные замены представляют собой V69A, Q74P, H16N или H16L и R38Q. В одном варианте осуществления агент на основе IL-2 включает аминокислотные замены V69A, Q74P, H16L и R38Q.

В одном варианте осуществления агент на основе IL-2 включает аминокислотное изменение (например, замену) в положении I28, E68, S87, N88, Q126 или их комбинацию. В одном варианте осуществления агент на основе IL-2 включает аминокислотное изменение (например, замену) в положении I28, при этом необязательно аминокислотная замена представляет собой I28T или I28F. В одном варианте осуществления агент на основе IL-2 включает аминокислотную замену I28T. В одном варианте осуществления агент на основе IL-2 включает аминокислотную замену I28F.

В одном варианте осуществления агент на основе IL-2 включает аминокислотное изменение (например, замену) в положении E68, при этом необязательно аминокислотная замена представляет собой E68Q или E68N. В одном варианте осуществления агент на основе IL-2 включает аминокислотную замену E68Q. В одном варианте осуществления агент на основе IL-2 включает аминокислотную замену E68N.

В одном варианте осуществления агент на основе IL-2 включает аминокислотное изменение (например, замену) в положении S87, при этом необязательно аминокислотная замена представляет собой S87R. В одном варианте осуществления агент на основе IL-2 включает аминокислотную замену S87R.

В одном варианте осуществления агент на основе IL-2 включает аминокислотное изменение (например, замену) в положении N88, при этом необязательно аминокислотная замена представляет собой N88R, N88S, N88L или N88D. В одном варианте осуществления агент на основе IL-2 включает аминокислотную замену N88R. В одном варианте осуществления агент на основе IL-2 включает аминокислотную замену N88S. В одном варианте осуществления агент на основе IL-2 включает аминокислотную замену N88L. В одном варианте осуществления агент на основе IL-2 включает аминокислотную замену N88D.

В одном варианте осуществления агент на основе IL-2 включает аминокислотное изменение (например, замену) в положении Q126, при этом необязательно аминокислотная замена представляет собой Q126T, Q126K или Q126R. В одном варианте осуществления агент на основе IL-2 включает аминокислотную замену Q126T. В одном варианте осуществления агент на основе IL-2 включает аминокислотную замену Q126K. В одном варианте осуществления агент на основе IL-2 включает аминокислотную замену Q126R.

В одном варианте осуществления агент на основе IL-2 включает аминокислотное изменение (например, замену) в положении C125, при этом необязательно аминокислотная замена представляет собой C125S. В одном варианте осуществления агент на основе IL-2

включает аминокислотную замену C125S.

В одном варианте осуществления агент на основе IL-2 включает аминокислотное изменение (например, замену) в положении T3, при этом необязательно аминокислотная замена представляет собой T3A. В одном варианте осуществления агент на основе IL-2 включает аминокислотную замену T3A.

В одном варианте осуществления агент на основе IL-2 включает аминокислотное изменение (например, замену) в положении V69, Q74 и C125, при этом необязательно аминокислотная замена представляет собой V69A, Q74P и C125S, соответственно. В одном варианте осуществления агент на основе IL-2 включает аминокислотные замены V69A, Q74P и C125S.

В одном варианте осуществления агент на основе IL-2 включает аминокислотное изменение (например, замену) в положении T3, H16, I92 или их комбинацию, при этом необязательно аминокислотная замена представляет собой T3A, H16N и I92S, соответственно.

В одном варианте осуществления агент на основе IL-2 включает аминокислотное изменение (например, замену) в положении H16, V69, Q74 и C125, при этом необязательно аминокислотная замена представляет собой H16N, V69A, Q74P и C125S, соответственно. В одном варианте осуществления агент на основе IL-2 включает аминокислотные замены H16N, V69A, Q74P и C125S.

В одном варианте осуществления агент на основе IL-2 включает аминокислотное изменение (например, замену) в положении H16, V69, Q74 и C125, при этом необязательно аминокислотная замена представляет собой H16L, V69A, Q74P и C125S, соответственно. В одном варианте осуществления агент на основе IL-2 включает аминокислотные замены H16L, V69A, Q74P и C125S. Различные технические эффекты связаны с агентом на основе IL-2, включающим вышеуказанную комбинацию аминокислотных изменений. Не желая ограничиваться какой-либо теорией, считается, что в одном варианте осуществления агент на основе IL-2, включающий аминокислотные замены H16L, V69A, Q74P и C125S, может иметь по меньшей мере одно или более из следующих полезных свойств: (i) имеет пониженную аффинность связывания с CD122 и/или CD132, что повышает активность и селективность агента на основе IL-2 в отношении регуляторных T-клеток (Treg) по сравнению с другими типами T-клеток; (ii) является в значительной степени стабильным, например, благодаря присутствию стабилизирующих мутаций V69A и Q74P; (iii) имеет уменьшенную или пониженную (или имеет не более чем минимальный эффект на) связывающую способность и/или аффинность связывания в отношении CD25, что увеличивает продолжительность жизни агента на основе IL-2; (iv) по существу не промотирует экспансию, активацию, выживание и/или пролиферацию эффекторных T-клеток и/или природных киллерных (NK) клеток in vitro и/или in vivo; и/или (v) имеет пониженное неправильное дисульфидное спаривание и улучшенную стабильность, например, благодаря присутствию мутации C125S. В одном варианте осуществления агент на основе IL-2, включающий мутацию H16L, имеет пониженную аффинность связывания с

CD122 и/или CD132 и/или повышенную активность и селективность в отношении Treg относительно других типов Т-клеток по сравнению с агентом на основе IL-2, включающим другие H16 мутации. Эти свойства делают агент на основе IL-2, включающий аминокислотные замены H16L, V69A, Q74P и C125S, особенно подходящим для лечения расстройств и состояний, возникающих в результате аномальных иммунных ответов, таких как аутоиммунные заболевания.

Таким образом, в одном варианте осуществления агент на основе IL-2, включающий аминокислотные замены H16L, V69A, Q74P и C125S, имеет *inter alia* одно или более (например, 2, 3, 4, 5, 6, 7 или все) из следующих свойств по сравнению с IL-2 дикого типа или референсным вариантом IL-2, который не включает аминокислотные замены: (i) улучшенная или повышенная стабильность in vitro или in vivo; (ii) уменьшенная или пониженная связывающая способность и/или аффинность связывания в отношении человеческого CD122 in vitro и/или in vivo; (iii) уменьшенная или пониженная связывающая способность и/или аффинность связывания в отношении человеческого CD132 in vitro и/или in vivo; (iv) уменьшенная или пониженная аффинность варианта IL-2 в отношении гетеродимерного IL-2 рецептора, состоящего из человеческого CD122 и человеческого CD132 (т.е. гетеродимер CD122/CD132 человека) in vitro и/или in vivo; (v) уменьшенная или пониженная (например, умеренно уменьшенная или пониженная) связывающая способность и/или аффинность связывания в отношении человеческого CD25 in vitro и/или in vivo; (vi) селективное связывание с регуляторными Т-клетками (например, $Foxp3^+$ Т-клетками); (vii) селективная активация сигнального пути IL-2 в регуляторных Т-клетках (Tregs) in vitro или in vivo; или (viii) усиленная или повышенная способность к индукции или промотированию экспансии, активности, выживания и/или пролиферации Treg.

В одном варианте осуществления агент на основе IL-2 включает аминокислотное изменение (например, замену) в положении H16, V69, Q74, I92 и C125, при этом необязательно аминокислотная замена представляет собой H16L, V69A, Q74P, I92S и C125S, соответственно. В одном варианте осуществления агент на основе IL-2 включает аминокислотные замены H16L, V69A, Q74P, I92S и C125S.

В одном варианте осуществления агент на основе IL-2 включает аминокислотное изменение (например, замену) в положении T3, V69, Q74 и C125, при этом необязательно аминокислотная замена представляет собой T3A, V69A, Q74P и C125S, соответственно. В одном варианте осуществления агент на основе IL-2 включает аминокислотные замены T3A, V69A, Q74P и C125S.

В одном варианте осуществления агент на основе IL-2 включает аминокислотное изменение (например, замену) в положении T3, H16, V69, Q74 и C125, при этом необязательно аминокислотная замена представляет собой T3A, H16N или H16L, V69A, Q74P и C125S, соответственно. В одном варианте осуществления агент на основе IL-2 включает аминокислотные замены T3A, H16N, V69A, Q74P и C125S. В одном варианте осуществления агент на основе IL-2 включает аминокислотные замены T3A, H16L, V69A, Q74P и C125S.

В одном варианте осуществления агент на основе IL-2 включает аминокислотное изменение (например, замену) в положении T3, V69, Q74, I92 и C125, при этом необязательно аминокислотная замена представляет собой T3A, V69A, Q74P, I92S и C125S, соответственно. В одном варианте осуществления агент на основе IL-2 включает аминокислотные замены T3A, V69A, Q74P, I92S и C125S. В одном варианте осуществления агент на основе IL-2 включает аминокислотные замены T3A, V69A, Q74P, I92S и C125S.

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

В одном варианте осуществления аминокислотное изменени(изменения) (например, замена(замены)) обеспечивает агент на основе IL-2 с по меньшей мере одним или более (например, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11 или всеми) из следующих свойств по сравнению с референсным агентом на основе IL-2, который не включает аминокислотное изменение(изменения) (например, замену(замены)):

(i) усиленная или повышенная экспрессия агента на основе IL-2;

(ii) ингибированная или уменьшенная агрегация агента на основе IL-2;

(iii) улучшенная или повышенная стабильность агента на основе IL-2;

(iv) увеличенный или повышенный период полужизни агента на основе IL-2;

(v) ингибированный или пониженный метаболизм и/или клиренс агента на основе IL-2;

(vi) ингибированное или пониженное (например, умеренно ингибированное или пониженное) или по существу не измененное связывание агента на основе IL-2 с человеческим CD25;

(vii) ингибированная или пониженная аффинность агента на основе IL-2 к человеческому CD122;

(viii) ингибированная или пониженная аффинность агента на основе IL-2 к человеческому CD132; или

(ix) ингибированная или пониженная аффинность агента на основе IL-2 к димерному IL-2 рецептору, состоящему из человеческого CD122 и человеческого CD132;

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

клетки);

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

(xii) усиленная или повышенная, или уменьшенная или пониженная, способность к индукции или промотированию экспансии, активности, выживания и/или пролиферации Treg.

В одном варианте осуществления агент на основе IL-2 включает вариант человеческого IL-2, включающий одно или более аминокислотных изменений (например, замен), выбранных из H16D, H16N, H16L, I28T, K35E, R38Q, R38N, R38E, F42K, F42Q, V69A, Q74P, D84V, S87R, N88L, N88S, I92S, C125S; полипептидный линкер, описанный в настоящей заявке; и отличный от IL-2 фрагмент, описанный в настоящей заявке; где аминокислотное изменение(изменения) (например, замена(замены)) обеспечивает(обеспечивают) агент на основе IL-2 с по меньшей мере одним или более из следующих свойств по сравнению с референсным агентом на основе IL-2, который не включает аминокислотное изменение(изменения) (например, замену(замены)):

(i) усиленная или повышенная экспрессия агента на основе IL-2;

(ii) ингибированная или уменьшенная агрегация агента на основе IL-2;

(iii) улучшенная или повышенная стабильность агента на основе IL-2;

(iv) увеличенный или повышенный период полужизни агента на основе IL-2;

(v) ингибированный или пониженный метаболизм и/или клиренс агента на основе IL-2;

(vi) ингибированное или пониженное (например, умеренно ингибированное или пониженное) или по существу не измененное связывание агента на основе IL-2 с человеческим CD25;

(vii) ингибированная или пониженная аффинность агента на основе IL-2 к человеческому CD122;

(viii) ингибированная или пониженная аффинность агента на основе IL-2 к человеческому CD132;

(ix) ингибированная или пониженная аффинность агента на основе IL-2 к димерному IL-2 рецептору, состоящему из человеческого CD122 и человеческого CD132;

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

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

(xii) усиленная или повышенная, или уменьшенная или пониженная, способность к индукции или промотированию экспансии, активности, выживания и/или пролиферации Treg.

В одном варианте осуществления вариант IL-2 человека включает аминокислотное изменение(изменения) (например, замену(замены)):

(i) C125S;

(ii) V69A, Q74P и C125S;

(iii) H16D, V69A, Q74P и C125S;

(iv) H16N, V69A, Q74P и C125S;
(v) H16L, V69A, Q74P и C125S;
(vi) I28T, V69A, Q74P и C125S;
(vii) V69A, Q74P, D84V и C125S;
(viii) V69A, Q74P, S87R и C125S;
(ix) V69A, Q74P, N88L и C125S;
(x) V69A, Q74P, N88S и C125S;
(xi) V69A, Q74P, I92S и C125S;
(xii) K35E, V69A, Q74P и C125S;
(xiii) K35E, H16N, V69A, Q74P и C125S;
(xiv) K35E, H16L, V69A, Q74P и C125S;
(xv) K35E, D84V, V69A, Q74P и C125S;
(xvi) K35E, I92S, V69A, Q74P и C125S;
(xvii) R38Q, V69A, Q74P и C125S;
(xviii) R38Q, H16N, V69A, Q74P и C125S;
(xix) R38Q, H16L, V69A, Q74P и C125S;
(xx) R38Q, D84V, V69A, Q74P и C125S;
(xxi) R38Q, I92S, Q74P и C125S;
(xxii) R38N, V69A, Q74P и C125S;
(xxiii) R38N, H16N, V69A, Q74P и C125S;
(xxiv) R38N, H16L, V69A, Q74P и C125S;
(xxv) R38N, D84V, V69A, Q74P и C125S;
(xxvi) R38N, I92S, Q74P и C125S;
(xxvii) R38E, V69A, Q74P и C125S;
(xxviii) F42K, V69A, Q74P и C125S;
(xxix) F42Q, V69A, Q74P и C125S;
(xxx) F42A, Y45A, L72G, N88D, V69A, Q74P и C125S;
(xxxi) R38N, S87R, V69A, Q74P и C125S;
(xxxii) R38E, H16N, V69A, Q74P и C125S;
(xxxiii) R38E, D84V, V69A, Q74P и C125S;
(xxxiv) R38E, S87R, V69A, Q74P и C125S;
(xxxv) R38E, I92S, V69A, Q74P и C125S;
(xxxvi) F42Q, H16N, V69A, Q74P и C125S;
(xxxvii) F42Q, I92S, V69A, Q74P и C125S; или
(xxxviii) K35E, R38N, H16N, V69A, Q74P и C125S.
(xxxix) T3A, H16N, V69A, Q74P и C125S;
(xl) T3A, H16L, V69A, Q74P и C125S; или
(xli) T3A, V69A, Q74P, I92S и C125S.

В одном варианте осуществления агент на основе IL-2 включает вариант человеческого IL-2, включающий аминокислотную последовательность, выбранную из

SEQ ID NO: 2, SEQ ID NO: 3, SEQ ID NO: 4, SEQ ID NO: 5, SEQ ID NO: 6, SEQ ID NO: 7, SEQ ID NO: 8, SEQ ID NO: 9, SEQ ID NO: 10, SEQ ID NO: 11, SEQ ID NO: 12, SEQ ID NO: 13, SEQ ID NO: 14, SEQ ID NO: 15, SEQ ID NO: 16, SEQ ID NO: 17, SEQ ID NO: 18, SEQ ID NO: 19, SEQ ID NO: 20, SEQ ID NO: 21, SEQ ID NO: 22, SEQ ID NO: 23, SEQ ID NO: 24, SEQ ID NO: 25, SEQ ID NO: 26, SEQ ID NO: 27, SEQ ID NO: 28, SEQ ID NO: 29, SEQ ID NO: 30, SEQ ID NO: 31, SEQ ID NO: 32, SEQ ID NO: 33, SEQ ID NO: 34, SEQ ID NO: 35, SEQ ID NO: 36, SEQ ID NO: 37, SEQ ID NO: 38, SEQ ID NO: 1000, SEQ ID NO: 1001 или SEQ ID NO: 1002, или ее функциональный фрагмент, или аминокислотную последовательность, идентичную ей по меньшей мере на 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или более, или отличающуюся от нее не более чем 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 20, 25 или 30 аминокислотами; полипептидный линкер, описанный в настоящей заявке; и отличный от IL-2 фрагмент, описанный в настоящей заявке; где агент на основе IL-2 демонстрирует по меньшей мере одно или более из следующих свойств по сравнению с референсным агентом на основе IL-2, который не включает вариант полипептида IL-2 человека:

(i) усиленная или повышенная экспрессия агента на основе IL-2;

(ii) ингибированная или уменьшенная агрегация агента на основе IL-2;

(iii) улучшенная или повышенная стабильность агента на основе IL-2;

(iv) увеличенный или повышенный период полужизни агента на основе IL-2;

(v) ингибированный или пониженный метаболизм и/или клиренс агента на основе IL-2;

(vi) ингибированное или пониженное (например, умеренно ингибированное или пониженное) или по существу не измененное связывание агента на основе IL-2 с человеческим CD25;

(vii) ингибированная или пониженная аффинность агента на основе IL-2 к человеческому CD122;

(viii) ингибированная или пониженная аффинность агента на основе IL-2 к человеческому CD132;

(ix) ингибированная или пониженная аффинность агента на основе IL-2 к димерному рецептору IL-2, состоящему из человеческого CD122 и человеческого CD132;

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

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

(xii) усиленная или повышенная, или уменьшенная или пониженная, способность к индукции или промотированию экспансии, активности и/или пролиферации Treg.

Различные технические эффекты связаны с агентом на основе IL-2, включающим аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 5. Не желая ограничиваться какой-либо теорией, считается, что в одном варианте осуществления агент на основе IL-2, включающий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 5, может иметь по меньшей мере одно или более из следующих полезных свойств: (i) имеет пониженную аффинность связывания

с CD122 и/или CD132, что повышает активность и селективность агента на основе IL-2 в отношении регуляторных Т-клеток (Treg) по сравнению с другими типами Т-клеток; (ii) является в значительной степени стабильным, например, благодаря присутствию стабилизирующих мутаций V69A и Q74P; (iii) имеет уменьшенную или пониженную (или имеет не более чем минимальный эффект на) связывающую способность и/или аффинность связывания в отношении CD25, что увеличивает продолжительность жизни агента на основе IL-2; (iv) по существу не промотирует экспансию, активацию, выживание и/или пролиферацию эффекторных Т-клеток и/или природных киллерных (NK) клеток in vitro и/или in vivo; и/или (v) имеет уменьшенное неправильное дисульфидное спаривание и улучшенную стабильность, например, благодаря присутствию мутации C125S. В одном варианте осуществления агент на основе IL-2, включающий мутацию H16L, имеет пониженную аффинность связывания с CD122 и/или CD132 и/или повышенную активность и селективность в отношении Treg относительно других типов Т-клеток по сравнению с агентом на основе IL-2, включающим другие H16 мутации. Эти свойства делают агент на основе IL-2, включающий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 5, особенно подходящим для лечения расстройств и состояний, возникающих в результате аномальных иммунных ответов, таких как аутоиммунные заболевания.

Таким образом, в одном варианте осуществления агент на основе IL-2, включающий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 5, имеет *inter alia* одно или более (например, 2, 3, 4, 5, 6, 7 или все) из следующих свойств по сравнению с IL-2 дикого типа или референсным вариантом IL-2, который не включает аминокислотные замены: (i) улучшенная или повышенная стабильность in vitro или in vivo; (ii) уменьшенная или пониженная связывающая способность и/или аффинность связывания в отношении человеческого CD122 in vitro и/или in vivo; (iii) уменьшенная или пониженная связывающая способность и/или аффинность связывания в отношении человеческого CD132 in vitro и/или in vivo; (iv) уменьшенная или пониженная аффинность варианта IL-2 к гетеродимерному IL-2 рецептору, состоящемуиз человеческого CD122 и человеческого CD132 (т.е. гетеродимеру CD122/CD132 человека) in vitro и/или in vivo; (v) уменьшенная или пониженная (например, умеренно уменьшенная или пониженная) связывающая способность и/или аффинность связывания в отношении человеческого CD25 in vitro и/или in vivo; (vi) селективное связывание с регуляторными Т-клетками (например, Foxp3$^+$ Т-клетками); (vii) селективная активация сигнального пути IL-2 в регуляторных Т-клетках (Tregs) in vitro или in vivo; или (viii) усиленная или повышенная способность к индукции или промотированию экспансии, активности, выживания и/или пролиферации Treg.

В одном варианте осуществления референсный агент на основе IL-2 включает аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 1031, SEQ ID NO: 1 или SEQ ID NO: 2, или ее функциональный фрагмент. В одном варианте осуществления референсный агент на основе IL-2 включает аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 1031. В одном варианте осуществления референсный агент на основе IL-2 включает аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 1. В одном варианте осуществления референсный агент на

основе IL-2 включает аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 2.

В одном варианте осуществления агент на основе IL-2 включает вариант IL-2 человека, описанный в настоящей заявке, слитый с отличным от IL-2 фрагментом, описанным в настоящей заявке, посредством линкера, где линкер представляет собой полипептидный линкер, при этом необязательно полипептидный линкер представляет собой гибкий линкер, жесткий линкер или расщепляемый линкер. В одном варианте осуществления полипептидный линкер представляет собой Gly-Ser линкер (например, (G4S)n линкер, где n=1, 2, 3, 4, 5, 6 или более (SEQ ID NO: 1020)), обогащенный пролином удлиненный линкер (например, V1 GPc, V2, GPGc, V3 GcGcP, целлюлазный линкер 4, целлюлазный линкер 4), жесткий линкер (например, A(EAAAK)nA, где n=2, 3, 4, 5 или более (SEQ ID NO: 1021); REPR_12), линкер, отличный от GS (например, (GGGSA)n, где n=1, 2, 3, 4, 5 или более (SEQ ID NO: 1022)) или шарнирную область иммуноглобулина или ее часть. В одном варианте осуществления полипептидный линкер представляет собой Gly-Ser линкер, включающий (G4S)1 (SEQ ID NO: 1023), (G4S)2 (SEQ ID NO: 1024), (G4S)3 (SEQ ID NO: 1025), (G4S)4 (SEQ ID NO: 48), (G4S)5 (SEQ ID NO: 1026) или (G4S)6 (SEQ ID NO: 1027). В одном варианте осуществления полипептидный линкер представляет собой Gly-Ser линкер, включающий (G4S)4 (SEQ ID NO: 48). В одном варианте осуществления полипептидный линкер включает аминокислотную последовательность, выбранную из SEQ ID NO: 48, SEQ ID NO: 49, SEQ ID NO: 50, SEQ ID NO: 51, SEQ ID NO: 52, SEQ ID NO: 53, SEQ ID NO: 54 или SEQ ID NO: 55. В одном варианте осуществления полипептидный линкер включает аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 48.

В одном варианте осуществления отличный от IL-2 фрагмент представляет собой Fc-область иммуноглобулина или ее фрагмент или часть (например, функциональный фрагмент). В одном варианте осуществления Fc-область иммуноглобулина включает Fc-область IgG, Fc-область IgD, Fc-область IgA, Fc-область IgM или Fc-область IgE, или ее фрагмент или часть. В одном варианте осуществления Fc-область IgG включает Fc-область человеческого IgG1 дикого типа (например, аллотип IgG1 m3), Fc-область IgG2 дикого типа или Fc-область человеческого IgG4 дикого типа, или ее фрагмент или часть.

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

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

В одном варианте осуществления мутантная Fc-область IgG4 или ее фрагмент или часть включает аминокислотное изменение (например, замену) в положении Ser228, нумерация указана в соответствии с EU-нумерацией, при этом необязательно аминокислотное изменение (например, замена) в положении Ser228 представляет собой S228P. В одном варианте осуществления мутантная Fc-область IgG4 включает

аминокислотную замену S228P.

В одном варианте осуществления мутантная Fc-область IgG4 или ее фрагмент или часть включает аминокислотное изменение (например, замену) в положении Arg409, нумерация указана в соответствии с EU-нумерацией, при этом необязательно аминокислотное изменение (например, замена) в положении Arg409 представляет собой R409K. В одном варианте осуществления мутантная Fc-область IgG4 включает аминокислотную замену R409K.

В одном варианте осуществления мутантная Fc-область IgG4 или ее фрагмент или часть включает аминокислотные изменения (например, замены) в положении Thr307, Gln311 и Ala378, нумерация указана в соответствии с EU-нумерацией, при этом необязательно аминокислотные изменения (например, замены) представляют собой T307Q, Q311V и A378V, соответственно. В одном варианте осуществления мутантная Fc-область IgG4 включает аминокислотные замены T307Q, Q311V и A378V.

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

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

В одном варианте осуществления мутантная Fc-область IgG1 или ее фрагмент или часть включает аминокислотное изменение (например, замену) в положении Asn297, нумерация указана в соответствии с EU-нумерацией, при этом необязательно аминокислотное изменение (например, замена) в положении Asn297 представляет собой N297G. В одном варианте осуществления мутантная Fc-область IgG1 включает аминокислотную замену N297G.

В одном варианте осуществления мутантная Fc-область IgG1 или ее фрагмент или часть включает аминокислотные изменения (например, замены) в положении Leu234, Leu235 и Pro329, нумерация указана в соответствии с EU-нумерацией, при этом необязательно аминокислотные изменения (например, замены) представляют собой L234A, L235A и P329G, соответственно. В одном варианте осуществления мутантная Fc-область IgG1 включает аминокислотные замены L234A, L235A и P329G.

В одном варианте осуществления мутантная Fc-область IgG1 или ее фрагмент или часть включает аминокислотные изменения (например, замены) в положении Thr307, Gln311 и Ala378, нумерация указана в соответствии с EU-нумерацией, при этом необязательно аминокислотные изменения (например, замены) представляют собой T307Q, Q311V и A378V, соответственно. В одном варианте осуществления мутантная Fc-область

IgG1 включает аминокислотные замены T307Q, Q311V и A378V.

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

В одном варианте осуществления отличный от IL-2 фрагмент ингибирует или снижает способность агента на основе IL-2 вызывать Fc-рецептор-опосредованные иммунные эффекторные функции.

В одном варианте осуществления агент на основе IL-2 включает вариант IL-2, включающий аминокислотную последовательность, выбранную из SEQ ID NO: 2, SEQ ID NO: 3, SEQ ID NO: 4, SEQ ID NO: 5, SEQ ID NO: 6, SEQ ID NO: 7, SEQ ID NO: 8, SEQ ID NO: 9, SEQ ID NO: 10, SEQ ID NO: 11, SEQ ID NO: 12, SEQ ID NO: 13, SEQ ID NO: 14, SEQ ID NO: 15, SEQ ID NO: 16, SEQ ID NO: 17, SEQ ID NO: 18, SEQ ID NO: 19, SEQ ID NO: 20, SEQ ID NO: 21, SEQ ID NO: 22, SEQ ID NO: 23, SEQ ID NO: 24, SEQ ID NO: 25, SEQ ID NO: 26, SEQ ID NO: 27, SEQ ID NO: 28, SEQ ID NO: 29, SEQ ID NO: 30, SEQ ID NO: 31, SEQ ID NO: 32, SEQ ID NO: 33, SEQ ID NO: 34, SEQ ID NO: 35, SEQ ID NO: 36, SEQ ID NO: 37 или SEQ ID NO: 38, SEQ ID NO: 1000, SEQ ID NO: 1001 или SEQ ID NO: 1002, или ее функциональный фрагмент; где агент на основе IL-2 включает Gly-Ser линкер, при этом необязательно Gly-Ser линкер включает $(G_4S)_4$ (SEQ ID NO: 48), и где вариант IL-2 слит посредством Gly-Ser линкера с Fc-областью IgG, включающей аминокислотную последовательность, выбранную из SEQ ID NO: 39, SEQ ID NO: 40, SEQ ID NO: 41, SEQ ID NO: 42, SEQ ID NO: 43, SEQ ID NO: 44, SEQ ID NO: 45, SEQ ID NO: 46, SEQ ID NO: 47 или SEQ ID NO: 1003.

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

1007, SEQ ID NO: 1008 или SEQ ID NO: 1009, или ее функциональный фрагмент.

В одном варианте осуществления агент на основе IL-2 включает аминокислотную последовательность, выбранную из SEQ ID NO: 94, SEQ ID NO: 95, SEQ ID NO: 96, SEQ ID NO: 97, SEQ ID NO: 98, SEQ ID NO: 99, SEQ ID NO: 100, SEQ ID NO: 101, SEQ ID NO: 102, SEQ ID NO: 103, SEQ ID NO: 104, SEQ ID NO: 105, SEQ ID NO: 106, SEQ ID NO: 107, SEQ ID NO: 108, SEQ ID NO: 109, SEQ ID NO: 110, SEQ ID NO: 111, SEQ ID NO: 112, SEQ ID NO: 113, SEQ ID NO: 114, SEQ ID NO: 115, SEQ ID NO: 116, SEQ ID NO: 117, SEQ ID NO: 118, SEQ ID NO: 119, SEQ ID NO: 120, SEQ ID NO: 121, SEQ ID NO: 122, SEQ ID NO: 123, SEQ ID NO: 124, SEQ ID NO: 125, SEQ ID NO: 126, SEQ ID NO: 127, SEQ ID NO: 128, SEQ ID NO: 129, SEQ ID NO: 130 или SEQ ID NO: 131, или ее функциональный фрагмент.

В одном варианте осуществления агент на основе IL-2 включает аминокислотную последовательность, выбранную из SEQ ID NO: 132, SEQ ID NO: 133, SEQ ID NO: 134, SEQ ID NO: 135, SEQ ID NO: 136, SEQ ID NO: 137, SEQ ID NO: 138, SEQ ID NO: 139, SEQ ID NO: 140, SEQ ID NO: 141, SEQ ID NO: 142, SEQ ID NO: 143, SEQ ID NO: 144, SEQ ID NO: 145, SEQ ID NO: 146, SEQ ID NO: 147, SEQ ID NO: 148, SEQ ID NO: 149, SEQ ID NO: 150, SEQ ID NO: 151, SEQ ID NO: 152, SEQ ID NO: 153, SEQ ID NO: 154, SEQ ID NO: 155, SEQ ID NO: 156, SEQ ID NO: 157, SEQ ID NO: 158, SEQ ID NO: 159, SEQ ID NO: 160, SEQ ID NO: 161, SEQ ID NO: 162, SEQ ID NO: 163, SEQ ID NO: 164, SEQ ID NO: 165, SEQ ID NO: 166, SEQ ID NO: 167, SEQ ID NO: 168 или SEQ ID NO: 169, или ее функциональный фрагмент.

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

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

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

В одном варианте осуществления агент на основе IL-2 включает аминокислотную последовательность, выбранную из SEQ ID NO: 284, SEQ ID NO: 285, SEQ ID NO: 286, SEQ ID NO: 287, SEQ ID NO: 288, SEQ ID NO: 289, SEQ ID NO: 290, SEQ ID NO: 291, SEQ ID NO: 292, SEQ ID NO: 293, SEQ ID NO: 294, SEQ ID NO: 295, SEQ ID NO: 296, SEQ ID NO: 297, SEQ ID NO: 298, SEQ ID NO: 299, SEQ ID NO: 300, SEQ ID NO: 301, SEQ ID NO: 302, SEQ ID NO: 303, SEQ ID NO: 304, SEQ ID NO: 305, SEQ ID NO: 306, SEQ ID NO: 307, SEQ ID NO: 308, SEQ ID NO: 309, SEQ ID NO: 310, SEQ ID NO: 311, SEQ ID NO: 312, SEQ ID NO: 313, SEQ ID NO: 314, SEQ ID NO: 315, SEQ ID NO: 316, SEQ ID NO: 317, SEQ ID NO: 318, SEQ ID NO: 319, SEQ ID NO: 320 или SEQ ID NO: 321, или ее функциональный фрагмент.

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

В одном варианте осуществления агент на основе IL-2 включает аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 59 или ее функциональный фрагмент. В одном варианте осуществления агент на основе IL-2 включает аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 97 или ее функциональный фрагмент. В одном варианте осуществления агент на основе IL-2 включает аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 135 или ее функциональный фрагмент. В одном варианте осуществления агент на основе IL-2 включает аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 173 или ее функциональный фрагмент. В одном варианте осуществления агент на основе IL-2 включает аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 211 или ее функциональный фрагмент. В одном варианте осуществления агент на основе IL-2 включает аминокислотную

последовательность SEQ ID NO: 249 или ее функциональный фрагмент. В одном варианте осуществления агент на основе IL-2 включает аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 287 или ее функциональный фрагмент. В одном варианте осуществления агент на основе IL-2 включает аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 325 или ее функциональный фрагмент. В одном варианте осуществления агент на основе IL-2 включает аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 66 или ее функциональный фрагмент. В одном варианте осуществления агент на основе IL-2 включает аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 104 или ее функциональный фрагмент. В одном варианте осуществления агент на основе IL-2 включает аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 142 или ее функциональный фрагмент. В одном варианте осуществления агент на основе IL-2 включает аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 180 или ее функциональный фрагмент. В одном варианте осуществления агент на основе IL-2 включает аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 218 или ее функциональный фрагмент. В одном варианте осуществления агент на основе IL-2 включает аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 256 или ее функциональный фрагмент. В одном варианте осуществления агент на основе IL-2 включает аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 294 или ее функциональный фрагмент. В одном варианте осуществления агент на основе IL-2 включает аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 332 или ее функциональный фрагмент. В одном варианте осуществления агент на основе IL-2 включает аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 60 или ее функциональный фрагмент. В одном варианте осуществления агент на основе IL-2 включает аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 98 или ее функциональный фрагмент. В одном варианте осуществления агент на основе IL-2 включает аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 136 или ее функциональный фрагмент. В одном варианте осуществления агент на основе IL-2 включает аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 174 или ее функциональный фрагмент. В одном варианте осуществления агент на основе IL-2 включает аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 212 или ее функциональный фрагмент. В одном варианте осуществления агент на основе IL-2 включает аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 250 или ее функциональный фрагмент. В одном варианте осуществления агент на основе IL-2 включает аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 288 или ее функциональный фрагмент. В одном варианте осуществления агент на основе IL-2 включает аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 326 или ее функциональный фрагмент. В одном варианте осуществления агент на основе IL-2 включает аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 69 или ее функциональный фрагмент. В одном варианте осуществления агент на основе IL-2 включает аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 107 или ее функциональный фрагмент. В одном варианте осуществления агент на основе IL-2 включает аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 145 или ее функциональный фрагмент. В одном варианте осуществления агент на основе IL-2 включает аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 183 или ее

функциональный фрагмент. В одном варианте осуществления агент на основе IL-2 включает аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 221 или ее функциональный фрагмент. В одном варианте осуществления агент на основе IL-2 включает аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 259 или ее функциональный фрагмент. В одном варианте осуществления агент на основе IL-2 включает аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 297 или ее функциональный фрагмент. В одном варианте осуществления агент на основе IL-2 включает аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 335 или ее функциональный фрагмент. В одном варианте осуществления агент на основе IL-2 включает аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 1004 или ее функциональный фрагмент. В одном варианте осуществления агент на основе IL-2 включает аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 1005 или ее функциональный фрагмент. В одном варианте осуществления агент на основе IL-2 включает аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 1006 или ее функциональный фрагмент. В одном варианте осуществления агент на основе IL-2 включает аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 1007 или ее функциональный фрагмент. В одном варианте осуществления агент на основе IL-2 включает аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 1008 или ее функциональный фрагмент. В одном варианте осуществления агент на основе IL-2 включает аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 1009 или ее функциональный фрагмент.

Различные технические эффекты связаны с агентом на основе IL-2, включающим аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 1008. Не желая ограничиваться какой-либо теорией, считается, что в одном варианте осуществления агент на основе IL-2, включающий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 1008, может иметь по меньшей мере одно или более из следующих полезных свойств: (i) имеет пониженную аффинность связывания с CD122 и/или CD132, что повышает активность и селективность агента на основе IL-2 в отношении регуляторных Т-клеток (Treg) по сравнению с другими типами Т-клеток; (ii) является в значительной степени стабильным, например, благодаря присутствию стабилизирующих мутаций V69A и Q74P; (iii) имеет уменьшенную или пониженную (или имеет не более чем минимальный эффект на) связывающую способность и/или аффинность связывания в отношении CD25, что увеличивает продолжительность жизни агента на основе IL-2; (iv) по существу не промотирует экспансию, активацию, выживание и/или пролиферацию эффекторных Т-клеток и/или природных киллерных (NK) клеток in vitro и/или in vivo; и/или (v) имеет уменьшенное неправильное дисульфидное спаривание и улучшенную стабильность, например, благодаря присутствию мутации C125S. В одном варианте осуществления агент на основе IL-2, включающий мутацию H16L, имеет пониженную аффинность связывания с CD122 и/или CD132 и/или повышенную активность и селективность в отношении Treg относительно других типов Т-клеток по сравнению с агентом на основе IL-2, включающим другие H16 мутации. Эти свойства делают агент на основе IL-2, вариант IL-2, включающий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 1008, особенно подходящим для лечения расстройств и

состояний, возникающих в результате аномальных иммунных ответов, таких как аутоиммунные заболевания.

Таким образом, в одном варианте осуществления агент на основе IL-2, включающий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 1008, имеет *inter alia* одно или более (например, 2, 3, 4, 5, 6, 7 или все) из следующих свойств по сравнению с IL-2 дикого типа или референсным вариантом IL-2, который не включает аминокислотные замены: (i) улучшенная или повышенная стабильность in vitro или in vivo; (ii) уменьшенная или пониженная связывающая способность и/или аффинность связывания в отношении человеческого CD122 in vitro и/или in vivo; (iii) уменьшенная или пониженная связывающая способность и/или аффинность связывания в отношении человеческого CD132 in vitro и/или in vivo; (iv) уменьшенная или пониженная аффинность варианта IL-2 к гетеродимерному IL-2 рецептору, состоящему из человеческого CD122 и человеческого CD132 (т.е. гетеродимеру CD122/CD132 человека) in vitro и/или in vivo; (v) уменьшенная или пониженная (например, умеренно уменьшенная или пониженная) связывающая способность и/или аффинность связывания в отношении человеческого CD25 in vitro и/или in vivo; (vi) селективное связывание с регуляторными Т-клетками (например, $Foxp3^+$ Т-клетками); (vii) селективная активация сигнального пути IL-2 в регуляторных Т-клетках (Tregs) in vitro или in vivo; или (viii) усиленная или повышенная способность к индукции или промотированию экспансии, активности, выживания и/или пролиферации Treg.

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

В одном варианте осуществления агент на основе IL-2 включает слитый белок IL-2. В одном варианте осуществления агент на основе IL-2 включает комплекс агент на основе IL-2/анти-IL-2 антитело. В одном варианте осуществления агент на основе IL-2 включает конъюгат.

В некоторых аспектах изобретение обеспечивает фармацевтическую композицию, включающую описанный агент на основе IL-2 и фармацевтически приемлемый носитель. В некоторых аспектах изобретение обеспечивает нуклеиновую кислоту, кодирующую агент на основе IL-2, описанный в настоящей заявке. В некоторых аспектах изобретение обеспечивает вектор (например, вектор экспрессии), включающий нуклеиновую кислоту, кодирующую агент на основе IL-2, описанный в настоящей заявке. В некоторых аспектах изобретение обеспечивает клетку (например, выделенную клетку), включающую нуклеиновую кислоту, кодирующую агент на основе IL-2, описанный в настоящей заявке, или вектор (например, вектор экспрессии), включающий нуклеиновую кислоту, кодирующую агент на основе IL-2, описанный в настоящей заявке.

В некоторых аспектах изобретение обеспечивает способ получения агента на основе IL-2, включающий культивирование (например, поддержание) клетки, включающей нуклеиновую кислоту, кодирующую агент на основе IL-2, описанный в настоящей заявке, или вектор (например, вектор экспрессии), включающий нуклеиновую кислоту, кодирующую агент на основе IL-2, описанный в настоящей заявке, в условиях,

обеспечивающих возможность экспрессии агента на основе IL-2. В одном варианте осуществления способ дополнительно включает получение агента на основе IL-2. В одном варианте осуществления способ дополнительно включает очистку агента на основе IL-2.

В некоторых аспектах изобретение обеспечивает способ повышения экспансии, активности, выживания и/или пролиферации регуляторных Т-клеток (Treg), включающий контактирование Treg клетки или популяции Treg клеток (например, in vitro, *ex vivo* или in vivo) с эффективным количеством агента на основе IL-2, описанного в настоящей заявке, или фармацевтической композиции, включающей агент на основе IL-2, или введение нуждающемуся в этом субъекту эффективного количества агента на основе IL-2, описанного в настоящей заявке, или фармацевтической композиции, включающей агент на основе IL-2. Агент на основе IL-2 может включать, например, аминокислотные замены H16L, V69A, Q74P и C125S или аминокислотные замены H16N, V69A, Q74P и C125S. В одном варианте осуществления агент на основе IL-2 включает аминокислотные замены H16L, V69A, Q74P и C125S.

В некоторых аспектах изобретение обеспечивает способ селективной активации сигнального пути IL-2 в регуляторных Т-клетках (Tregs), включающий контактирование Treg клетки или популяции Treg клеток (например, in vitro, ex vivo или in vivo) с эффективным количеством агента на основе IL-2, описанного в настоящей заявке, или фармацевтической композиции, включающей агент на основе IL-2, или введение нуждающемуся в этом субъекту эффективного количества агента на основе IL-2, описанного в настоящей заявке, или фармацевтической композиции, включающей агент на основе IL-2. Агент на основе IL-2 может включать, например, аминокислотные замены H16L, V69A, Q74P и C125S или аминокислотные замены H16N, V69A, Q74P и C125S. В одном варианте осуществления агент на основе IL-2 включает аминокислотные замены H16L, V69A, Q74P и C125S.

В некоторых аспектах изобретение обеспечивает способ индукции иммунной толерантности у субъекта, нуждающегося в этом, включающий введение эффективного количества агента на основе IL-2, описанного в настоящей заявке, или фармацевтической композиции, включающей агент на основе IL-2. Агент на основе IL-2 может включать, например, аминокислотные замены H16L, V69A, Q74P и C125S или аминокислотные замены H16N, V69A, Q74P и C125S. В одном варианте осуществления агент на основе IL-2 включает аминокислотные замены H16L, V69A, Q74P и C125S.

В некоторых аспектах изобретение обеспечивает способ лечения субъекта, имеющего расстройство (например, расстройство, описанное в настоящей заявке, например аутоиммунное заболевание, волчаночный нефрит, аутоиммунный гепатит, нефротический синдром или рак), включающий введение субъекту эффективного количества агента на основе IL-2, описанного в настоящей заявке, или фармацевтической композиции, включающей агент на основе IL-2. Агент на основе IL-2 может включать, например, аминокислотные замены H16L, V69A, Q74P и C125S или аминокислотные замены H16N, V69A, Q74P и C125S. В одном варианте осуществления агент на основе IL-2 включает

аминокислотные замены H16L, V69A, Q74P и C125S.

В некоторых аспектах изобретение обеспечивает агент на основе IL-2 или композицию для применения в способе лечения субъекта, имеющего расстройство (например, расстройство, описанное в настоящей заявке, например аутоиммунное заболевание, волчаночный нефрит, аутоиммунный гепатит, нефротический синдром или рак), при этом способ включает введение указанному субъекту агента на основе IL-2, описанного в настоящей заявке, или фармацевтической композиции, включающей агент на основе IL-2. Агент на основе IL-2 может включать, например, аминокислотные замены H16L, V69A, Q74P и C125S или аминокислотные замены H16N, V69A, Q74P и C125S. В одном варианте осуществления агент на основе IL-2 включает аминокислотные замены H16L, V69A, Q74P и C125S.

В некоторых аспектах изобретение обеспечивает применение агента на основе IL-2 или композиции для получения лекарственного средства для использования в способе для лечения субъекта, имеющего расстройство (например, расстройство, описанное в настоящей заявке, например аутоиммунное заболевание, волчаночный нефрит, аутоиммунный гепатит, нефротический синдром или рак), при этом способ включает введение указанному субъекту агента на основе IL-2, описанного в настоящей заявке, или фармацевтической композиции, включающей агент на основе IL-2. Агент на основе IL-2 может включать, например, аминокислотные замены H16L, V69A, Q74P и C125S или аминокислотные замены H16N, V69A, Q74P и C125S. В одном варианте осуществления агент на основе IL-2 включает аминокислотные замены H16L, V69A, Q74P и C125S.

В некоторых аспектах изобретение обеспечивает набор, включающий агент на основе IL-2, описанный в настоящей заявке, или фармацевтическую композицию, включающую агент на основе IL-2, и инструкции по применению. Агент на основе IL-2 может включать, например, аминокислотные замены H16L, V69A, Q74P и C125S или аминокислотные замены H16N, V69A, Q74P и C125S. В одном варианте осуществления агент на основе IL-2 включает аминокислотные замены H16L, V69A, Q74P и C125S.

В некоторых аспектах изобретение обеспечивает контейнер, включающий агент на основе IL-2, описанный в настоящей заявке, или фармацевтическую композицию, включающую агент на основе IL-2. Агент на основе IL-2 может включать, например, аминокислотные замены H16L, V69A, Q74P и C125S или аминокислотные замены H16N, V69A, Q74P и C125S. В одном варианте осуществления агент на основе IL-2 включает аминокислотные замены H16L, V69A, Q74P и C125S.

Настоящее изобретение также включает любой из следующих пронумерованных пунктов:

1. Агент на основе интерлейкина-2 (IL-2), включающий вариант человеческого IL-2, включающий аминокислотное изменение (например, замену) в одном или более положениях, выбранных из: T3, H16, I28, K35, R38, F42, E68, V69, Q74, D84, S87, N88, I92, C125, Q126, или их комбинацию.

2. Агент на основе IL-2 по пункту 1, включающий аминокислотное изменение

(например, замену) в положении V69, Q74 или их комбинацию.

3. Агент на основе IL-2 по пункту 1 или 2, включающий аминокислотное изменение (например, замену) в положениях V69 и Q74.

4. Агент на основе IL-2 по любому из пунктов 1-3, где аминокислотная замена представляет собой V69A.

5. Агент на основе IL-2 по любому из пунктов 1-4, где аминокислотная замена представляет собой Q74P.

6. Агент на основе IL-2 по любому из пунктов 1-5, включающий аминокислотное изменение (например, замену) в положении H16, I92, D84 или их комбинацию.

7. Агент на основе IL-2 по любому из пунктов 1-6, включающий аминокислотное изменение (например, замену) в положении H16, при этом необязательно аминокислотная замена представляет собой H16N, H16L или H16D.

8. Агент на основе IL-2 по пункту 7, где аминокислотная замена представляет собой H16N.

9. Агент на основе IL-2 по пункту 7, где аминокислотная замена представляет собой H16L.

10. Агент на основе IL-2 по любому из пунктов 1-9, включающий аминокислотное изменение (например, замену) в положении I92, при этом необязательно аминокислотная замена представляет собой I92S.

11. Агент на основе IL-2 по любому из пунктов 1-10, включающий аминокислотное изменение (например, замену) в положении D84, при этом необязательно аминокислотная замена представляет собой D84V.

12. Агент на основе IL-2 по любому из пунктов 1-11, включающий аминокислотное изменение (например, замену в положении K35, R38, F42, E68 или их комбинацию.

13. Агент на основе IL-2 по любому из пунктов 1-12, включающий аминокислотное изменение (например, замену) в положении K35, при этом необязательно аминокислотная замена представляет собой K35E.

14. Агент на основе IL-2 по любому из пунктов 1-13, включающий аминокислотное изменение (например, замену) в положении R38, при этом необязательно аминокислотная замена представляет собой R38E, R38N или R38Q.

15. Агент на основе IL-2 по пункту 14, где аминокислотная замена представляет собой R38N.

16. Агент на основе IL-2 по пункту 15, где аминокислотная замена представляет собой R38Q.

17. Агент на основе IL-2 по любому из пунктов 1-16, включающий аминокислотное изменение (например, замену) в положении F42, при этом необязательно аминокислотная замена представляет собой F42K или F42Q.

18. Агент на основе IL-2 по пункту 17, где аминокислотная замена представляет собой F42Q.

19. Агент на основе IL-2 по пункту 1, включающий аминокислотное изменение

(например, замену):

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

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

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

20. Агент на основе IL-2 по пункту 1, включающий аминокислотное изменение (например, замену):

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

(ii) в положении H16, I92 или D84; и

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

21. Агент на основе IL-2 по пункту 1, включающий аминокислотное изменение (например, замену):

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

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

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

22. Агент на основе IL-2 по пункту 1, включающий аминокислотное изменение (например, замену):

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

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

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

23. Агент на основе IL-2 по любому из пунктов 19-22, включающий аминокислотное изменение (например, замену) в положении V69, Q74 и H16, при этом необязательно аминокислотная замена представляет собой V69A, Q74P и H16N или H16L, соответственно, необязательно при этом аминокислотные замены представляют собой V69A, Q74P и H16L.

24. Агент на основе IL-2 по любому из пунктов 19-22, включающий аминокислотное изменение (например, замену) в положении V69, Q74 и I92, при этом необязательно аминокислотная замена представляет собой V69A, Q74P и I92S, соответственно.

25. Агент на основе IL-2 по любому из пунктов 19-22, включающий аминокислотное изменение (например, замену) в положении V69, Q74 и D84, при этом необязательно аминокислотная замена представляет собой V69A, Q74P и D84V, соответственно.

26. Агент на основе IL-2 по пункту 21, включающий аминокислотное изменение (например, замену) в положении V69, Q74 и R38, при этом необязательно аминокислотная замена представляет собой V69A, Q74P и R38Q, соответственно.

27. Агент на основе IL-2 по пункту 21, включающий аминокислотное изменение (например, замену) в положении V69, Q74 и F42, при этом необязательно аминокислотная замена представляет собой V69A, Q74P и F42Q, соответственно.

28. Агент на основе IL-2 по пункту 21, включающий аминокислотное изменение (например, замену) в положении V69, Q74 и R38, при этом необязательно аминокислотная замена представляет собой V69A, Q74P и R38N, соответственно.

29. Агент на основе IL-2 по пункту 21, включающий аминокислотное изменение (например, замену) в положении V69, Q74 и R38, при этом необязательно аминокислотная

замена представляет собой V69A, Q74P и R38E, соответственно.

30. Агент на основе IL-2 по любому из пунктов 19-22, включающий аминокислотное изменение (например, замену) в положении V69, Q74, K35 и H16, при этом необязательно аминокислотная замена представляет собой V69A, Q74P, K35E и H16N или H16L, соответственно.

31. Агент на основе IL-2 по пункту 30, где аминокислотная замена представляет собой V69A, Q74P, K35E и H16N.

32. Агент на основе IL-2 по пункту 30, где аминокислотная замена представляет собой V69A, Q74P, K35E и H16L.

33. Агент на основе IL-2 по любому из пунктов 19, 20 или 22, включающий аминокислотное изменение (например, замену) в положении V69, Q74, K35, H16 и R38, при этом необязательно аминокислотная замена представляет собой V69A, Q74P, K35E, H16N и R38N, соответственно.

34. Агент на основе IL-2 по любому из пунктов 19, 20 или 22, включающий аминокислотное изменение (например, замену) в положении V69, Q74, H16 и R38, при этом необязательно аминокислотная замена представляет собой V69A, Q74P, H16N или H16L, и R38N или R38Q, соответственно, необязательно при этом аминокислотные замены представляют собой V69A, Q74P, H16N или H16L и R38Q.

35. Агент на основе IL-2 по пункту 34, где аминокислотные замены представляют собой V69A, Q74P, H16L и R38Q.

36. Агент на основе IL-2 по любому из пунктов 1-35, включающий аминокислотное изменение (например, замену) в положении I28, E68, S87, N88, Q126 или их комбинацию.

37. Агент на основе IL-2 по любому из пунктов 1-36, включающий аминокислотное изменение (например, замену) в положении I28, при этом необязательно аминокислотная замена представляет собой I28T или I28F.

38. Агент на основе IL-2 по любому из пунктов 1-37, включающий аминокислотное изменение (например, замену) в положении E68, при этом необязательно аминокислотная замена представляет собой E68Q или E68N.

39. Агент на основе IL-2 по любому из пунктов 1-38, включающий аминокислотное изменение (например, замену) в положении S87, при этом необязательно аминокислотная замена представляет собой S87R.

40. Агент на основе IL-2 по любому из пунктов 1-39, включающий аминокислотное изменение (например, замену) в положении N88, при этом необязательно аминокислотная замена представляет собой N88S, N88L или N88D.

41. Агент на основе IL-2 по любому из пунктов 1-40, включающий аминокислотное изменение (например, замену) в положении Q126, при этом необязательно аминокислотная замена представляет собой Q126T, Q126K или Q126R.

42. Агент на основе IL-2 по любому из пунктов 1-41, включающий аминокислотное изменение (например, замену) в положениях C125.

43. Агент на основе IL-2 по пункту 42, где аминокислотная замена представляет

собой C125S.

44. Агент на основе IL-2 по любому из пунктов 1-43, включающий аминокислотное изменение (например, замену) в положении T3.

45. Агент на основе IL-2 по пункту 44, где аминокислотная замена представляет собой T3A.

46. Агент на основе IL-2 по любому из пунктов 1-45, включающий аминокислотное изменение (например, замену) в положениях V69, Q74 и C125, при этом необязательно аминокислотная замена представляет собой V69A, Q74P и C125S, соответственно.

47. Агент на основе IL-2 по пункту 46, дополнительно включающий аминокислотное изменение (например, замену) в положении T3, H16, I92 или их комбинацию.

48. Агент на основе IL-2 по пункту 46 или 47, включающий аминокислотное изменение (например, замену) в положениях H16, V69, Q74 и C125, при этом необязательно аминокислотная замена представляет собой H16N или H16L, V69A, Q74P и C125S, соответственно.

49. Агент на основе IL-2 по любому из пунктов 46-48, включающий аминокислотное изменение (например, замену) в положениях H16, V69, Q74 и C125, при этом необязательно аминокислотная замена представляет собой H16L, V69A, Q74P и C125S, соответственно.

50. Агент на основе IL-2 по пункту 48 или 49, где аминокислотная замена представляет собой H16L, V69A, Q74P и C125S.

51. Агент на основе IL-2 по пункту 48, где аминокислотная замена представляет собой H16N, V69A, Q74P и C125S.

52. Агент на основе IL-2 по любому из пунктов 46-48, включающий аминокислотное изменение (например, замену) в положениях H16, V69, Q74, I92 и C125, при этом необязательно аминокислотная замена представляет собой H16L, V69A, Q74P, I92S и C125S, соответственно.

53. Агент на основе IL-2 по пункту 46 или 47, включающий аминокислотное изменение (например, замену) в положениях T3, V69, Q74 и C125, при этом необязательно аминокислотная замена представляет собой T3A, V69A, Q74P и C125S, соответственно.

54. Агент на основе IL-2 по пункту 53, включающий аминокислотное изменение (например, замену) в положениях T3, H16, V69, Q74 и C125, при этом необязательно аминокислотная замена представляет собой T3A, H16N или H16L, V69A, Q74P и C125S, соответственно.

55. Агент на основе IL-2 по пункту 53, включающий аминокислотное изменение (например, замену) в положениях T3, V69, Q74, I92 и C125, при этом необязательно аминокислотная замена представляет собой T3A, H16N, V69A, Q74P, I92S и C125S, соответственно.

56. Агент на основе IL-2 по пункту 1, где вариант человеческого IL-2 включает аминокислотную последовательность, выбранную из: SEQ ID NO: 2, SEQ ID NO: 3, SEQ ID NO: 4, SEQ ID NO: 5, SEQ ID NO: 6, SEQ ID NO: 7, SEQ ID NO: 8, SEQ ID NO: 9, SEQ ID NO: 10, SEQ ID NO: 11, SEQ ID NO: 12, SEQ ID NO: 13, SEQ ID NO: 14, SEQ ID NO: 15,

SEQ ID NO: 16, SEQ ID NO: 17, SEQ ID NO: 18, SEQ ID NO: 19, SEQ ID NO: 20, SEQ ID NO: 21, SEQ ID NO: 22, SEQ ID NO: 23, SEQ ID NO: 24, SEQ ID NO: 25, SEQ ID NO: 26, SEQ ID NO: 27, SEQ ID NO: 28, SEQ ID NO: 29, SEQ ID NO: 30, SEQ ID NO: 31, SEQ ID NO: 32, SEQ ID NO: 33, SEQ ID NO: 34, SEQ ID NO: 35, SEQ ID NO: 36, SEQ ID NO: 37, SEQ ID NO: 38, SEQ ID NO: 1000, SEQ ID NO: 1001, SEQ ID NO: 1002, или ее функциональный фрагмент, или аминокислотную последовательность, идентичную ей по меньшей мере на 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или более, или отличающуюся от нее не более чем 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 20, 25 или 30 аминокислотами.

57. Агент на основе IL-2 по пункту 56, где вариант человеческого IL-2 включает аминокислотную последовательность, показанную как SEQ ID NO: 4, SEQ ID NO: 5, или ее функциональный фрагмент, или аминокислотную последовательность, идентичную ей по меньшей мере на 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или более, или отличающуюся от нее не более чем 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 20, 25 или 30 аминокислотами.

58. Агент на основе IL-2 по любому из предшествующих пунктов, где вариант человеческого IL-2 слит с отличным от IL-2 фрагментом посредством линкера, где линкер представляет собой полипептидный линкер, при этом необязательно полипептидный линкер представляет собой гибкий линкер, жесткий линкер или расщепляемый линкер.

59. Агент на основе IL-2 по пункту 58, где полипептидный линкер представляет собой Gly-Ser линкер (например, $(G_4S)_n$ линкер, где n=1, 2, 3, 4, 5, 6 или более (SEQ ID NO: 1020)), обогащенный пролином удлиненный линкер (например, V1 GPc, V2, GPGc, V3 GcGcP, целлюлазный линкер 4, целлюлазный линкер 4), жесткий линкер (например, $A(EAAAK)_nA$, где n=2, 3, 4, 5 или более (SEQ ID NO: 1021); REPR_12), линкер, отличный от GS (например, $(GGGSA)_n$, где n=1, 2, 3, 4, 5 или более (SEQ ID NO: 1022)), или шарнирную область иммуноглобулина или ее часть.

60. Агент на основе IL-2 по пункту 58 или 59, где полипептидный линкер представляет собой Gly-Ser линкер, включающий $(G_4S)_1$ (SEQ ID NO: 1023), $(G_4S)_2$ (SEQ ID NO: 1024), $(G_4S)_3$ (SEQ ID NO: 1025), $(G_4S)_4$ (SEQ ID NO: 48), $(G_4S)_5$ (SEQ ID NO: 1026) или $(G_4S)_6$ (SEQ ID NO: 1027).

61. Агент на основе IL-2 по пункту 60, где полипептидный линкер представляет собой Gly-Ser линкер, включающий $(G_4S)_4$ (SEQ ID NO: 48).

62. Агент на основе IL-2 по пункту 58, где полипептидный линкер включает аминокислотную последовательность, выбранную из SEQ ID NO: 48, SEQ ID NO: 49, SEQ ID NO: 50, SEQ ID NO: 51, SEQ ID NO: 52, SEQ ID NO: 53, SEQ ID NO: 54 или SEQ ID NO: 55.

63. Агент на основе IL-2 по пункту 62, где полипептидный линкер включает аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 48.

64. Агент на основе IL-2 по любому из пунктов 58-63, где отличный от IL-2 фрагмент представляет собой Fc-область иммуноглобулина или ее фрагмент или часть.

65. Агент на основе IL-2 по пункту 64, где Fc-область иммуноглобулина включает Fc-область IgG, Fc-область IgD, Fc-область IgA, Fc-область IgM или Fc-область IgE, или ее фрагмент или часть.

66. Агент на основе IL-2 по пункту 65, где Fc-область IgG включает Fc-область человеческого IgG1 дикого типа, Fc-область IgG2 дикого типа или Fc-область человеческого IgG4 дикого типа, или ее фрагмент или часть.

67. Агент на основе IL-2 по пункту 65, где Fc-область IgG включает мутантную Fc-область IgG1 (например, аллотипа IgG1 m3) или мутантную Fc-область IgG4, или ее фрагмент или часть.

68. Агент на основе IL-2 по пункту 67, включающий мутантную Fc-область IgG4 или ее фрагмент или часть, где мутантная Fc-область IgG4 является человеческой.

69. Агент на основе IL-2 по пункту 67 или 68, где мутантная Fc-область IgG4 или ее фрагмент или часть включает аминокислотное изменение (например, замену) в положении Ser228, нумерация указана в соответствии с EU-нумерацией, при этом необязательно аминокислотное изменение (например, замена) в положении Ser228 представляет собой S228P.

70. Агент на основе IL-2 по любому из пунктов 67-69, где мутантная Fc-область IgG4 или ее фрагмент или часть включает аминокислотное изменение (например, замену) в положении Arg409, нумерация указана в соответствии с EU-нумерацией, при этом необязательно аминокислотное изменение (например, замена) в положении Arg409 представляет собой R409K.

71. Агент на основе IL-2 по любому из пунктов 67-70, где мутантная Fc-область IgG4 или ее фрагмент или часть включает аминокислотные изменения (например, замены) в положении Thr307, Gln311 и Ala378, нумерация указана в соответствии с EU-нумерацией, при этом необязательно аминокислотные изменения (например, замены) представляют собой T307Q, Q311V и A378V, соответственно.

72. Агент на основе IL-2 по пункту 67 или 68, где мутантная Fc-область IgG4 включает аминокислотную последовательность, выбранную из SEQ ID NO: 44, SEQ ID NO: 45, SEQ ID NO: 46 или SEQ ID NO: 47.

73. Агент на основе IL-2 по пункту 67, включающий мутантную Fc-область IgG1 или ее фрагмент или часть, где мутантная Fc-область IgG1 является человеческой.

74. Агент на основе IL-2 по пункту 67 или 73, где мутантная Fc-область IgG1 или ее фрагмент или часть включает аминокислотное изменение (например, замену) в положении Asn297, нумерация указана в соответствии с EU-нумерацией, при этом необязательно аминокислотное изменение (например, замена) в положении Asn297 представляет собой N297G.

75. Агент на основе IL-2 по пункту 67 или 73, где мутантная Fc-область IgG1 или ее фрагмент или часть включает аминокислотные изменения (например, замены) в положении Leu234, Leu235 и Pro329, нумерация указана в соответствии с EU-нумерацией, при этом необязательно аминокислотные изменения (например, замены) представляют собой L234A,

L235A и P329G, соответственно.

76. Агент на основе IL-2 по пунктам 67 или 73-75, где мутантная Fc-область IgG1 или ее фрагмент или часть включает аминокислотные изменения (например, замены) в положении Thr307, Gln311 и Ala378, нумерация указана в соответствии с EU-нумерацией, при этом необязательно аминокислотные изменения (например, замены) представляют собой T307Q, Q311V и A378V, соответственно.

77. Агент на основе IL-2 по пункту 67 или 73, где мутантная Fc-область IgG1 включает аминокислотную последовательность, выбранную из SEQ ID NO: 40, SEQ ID NO: 41, SEQ ID NO: 42, SEQ ID NO: 43 или SEQ ID: 1003.

78. Агент на основе IL-2 по пункту 67 или 73, где мутантная Fc-область IgG1 включает аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 1003 или последовательность, идентичную ей по меньшей мере на 95%.

79. Агент на основе IL-2 по любому из пунктов 58-77, где отличный от IL-2 фрагмент ингибирует или снижает способность агента на основе IL-2 вызывать Fc-рецептор-опосредованные иммунные эффекторные функции.

80. Агент на основе интерлейкина-2 (IL-2), включающий вариант IL-2, включающий аминокислотную последовательность, выбранную из SEQ ID NO: 2, SEQ ID NO: 3, SEQ ID NO: 4, SEQ ID NO: 5, SEQ ID NO: 6, SEQ ID NO: 7, SEQ ID NO: 8, SEQ ID NO: 9, SEQ ID NO: 10, SEQ ID NO: 11, SEQ ID NO: 12, SEQ ID NO: 13, SEQ ID NO: 14, SEQ ID NO: 15, SEQ ID NO: 16, SEQ ID NO: 17, SEQ ID NO: 18, SEQ ID NO: 19, SEQ ID NO: 20, SEQ ID NO: 21, SEQ ID NO: 22, SEQ ID NO: 23, SEQ ID NO: 24, SEQ ID NO: 25, SEQ ID NO: 26, SEQ ID NO: 27, SEQ ID NO: 28, SEQ ID NO: 29, SEQ ID NO: 30, SEQ ID NO: 31, SEQ ID NO: 32, SEQ ID NO: 33, SEQ ID NO: 34, SEQ ID NO: 35, SEQ ID NO: 36, SEQ ID NO: 37, SEQ ID NO: 38, SEQ ID NO: 1000, SEQ ID NO: 1001 или SEQ ID NO: 1002, или ее функциональный фрагмент; где агент на основе IL-2 включает Gly-Ser линкер, при этом необязательно Gly-Ser линкер включает $(G_4S)_4$ (SEQ ID NO: 48), и где вариант IL-2 слит посредством Gly-Ser линкера с Fc-областью IgG, включающей аминокислотную последовательность, выбранную из SEQ ID NO: 39, SEQ ID NO: 40, SEQ ID NO: 41, SEQ ID NO: 42, SEQ ID NO: 43, SEQ ID NO: 44, SEQ ID NO: 45, SEQ ID NO: 46, SEQ ID NO: 47 или SEQ ID NO: 1003.

81. Агент на основе IL-2 по пункту 80, где агент на основе IL-2 включает последовательность варианта IL-2, включающую аминокислотную последовательность, показанную как SEQ ID NO: 4 или SEQ ID NO: 5.

82. Агент на основе интерлейкина-2 (IL-2), включающий аминокислотную последовательность, выбранную из SEQ ID NO: 56, SEQ ID NO: 57, SEQ ID NO: 58, SEQ ID NO: 59, SEQ ID NO: 60, SEQ ID NO: 61, SEQ ID NO: 62, SEQ ID NO: 63, SEQ ID NO: 64, SEQ ID NO: 65, SEQ ID NO: 66, SEQ ID NO: 67, SEQ ID NO: 68, SEQ ID NO: 69, SEQ ID NO: 70, SEQ ID NO: 71, SEQ ID NO: 72, SEQ ID NO: 73, SEQ ID NO: 74, SEQ ID NO: 75, SEQ ID NO: 76, SEQ ID NO: 77, SEQ ID NO: 78, SEQ ID NO: 79, SEQ ID NO: 80, SEQ ID NO: 81, SEQ ID NO: 82, SEQ ID NO: 83, SEQ ID NO: 84, SEQ ID NO: 85, SEQ ID NO: 86,

SEQ ID NO: 87, SEQ ID NO: 88, SEQ ID NO: 89, SEQ ID NO: 90, SEQ ID NO: 91, SEQ ID NO: 92, SEQ ID NO: 93, SEQ ID NO: 1004, SEQ ID NO: 1005, SEQ ID NO: 1006, SEQ ID NO: 1007, SEQ ID NO: 1008 или SEQ ID NO: 1009, или ее функциональный фрагмент.

83. Агент на основе интерлейкина-2 (IL-2), включающий аминокислотную последовательность, выбранную из SEQ ID NO: 1004, SEQ ID NO: 1005, SEQ ID NO: 1006, SEQ ID NO: 1007, SEQ ID NO: 1008 или SEQ ID NO: 1009, или его функциональный фрагмент

84. Агент на основе интерлейкина-2 (IL-2), включающий аминокислотную последовательность, выбранную из SEQ ID NO: 94, SEQ ID NO: 95, SEQ ID NO: 96, SEQ ID NO: 97, SEQ ID NO: 98, SEQ ID NO: 99, SEQ ID NO: 100, SEQ ID NO: 101, SEQ ID NO: 102, SEQ ID NO: 103, SEQ ID NO: 104, SEQ ID NO: 105, SEQ ID NO: 106, SEQ ID NO: 107, SEQ ID NO: 108, SEQ ID NO: 109, SEQ ID NO: 110, SEQ ID NO: 111, SEQ ID NO: 112, SEQ ID NO: 113, SEQ ID NO: 114, SEQ ID NO: 115, SEQ ID NO: 116, SEQ ID NO: 117, SEQ ID NO: 118, SEQ ID NO: 119, SEQ ID NO: 120, SEQ ID NO: 121, SEQ ID NO: 122, SEQ ID NO: 123, SEQ ID NO: 124, SEQ ID NO: 125, SEQ ID NO: 126, SEQ ID NO: 127, SEQ ID NO: 128, SEQ ID NO: 129, SEQ ID NO: 130 или SEQ ID NO: 131, или ее функциональный фрагмент.

85. Агент на основе интерлейкина-2 (IL-2), включающий аминокислотную последовательность, выбранную из SEQ ID NO: 132, SEQ ID NO: 133, SEQ ID NO: 134, SEQ ID NO: 135, SEQ ID NO: 136, SEQ ID NO: 137, SEQ ID NO: 138, SEQ ID NO: 139, SEQ ID NO: 140, SEQ ID NO: 141, SEQ ID NO: 142, SEQ ID NO: 143, SEQ ID NO: 144, SEQ ID NO: 145, SEQ ID NO: 146, SEQ ID NO: 147, SEQ ID NO: 148, SEQ ID NO: 149, SEQ ID NO: 150, SEQ ID NO: 151, SEQ ID NO: 152, SEQ ID NO: 153, SEQ ID NO: 154, SEQ ID NO: 155, SEQ ID NO: 156, SEQ ID NO: 157, SEQ ID NO: 158, SEQ ID NO: 159, SEQ ID NO: 160, SEQ ID NO: 161, SEQ ID NO: 162, SEQ ID NO: 163, SEQ ID NO: 164, SEQ ID NO: 165, SEQ ID NO: 166, SEQ ID NO: 167, SEQ ID NO: 168 или SEQ ID NO: 169, или ее функциональный фрагмент.

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

87. Агент на основе интерлейкина-2 (IL-2), включающий аминокислотную последовательность, выбранную из SEQ ID NO: 208, SEQ ID NO: 209, SEQ ID NO: 210, SEQ ID NO: 211, SEQ ID NO: 212, SEQ ID NO: 213, SEQ ID NO: 214, SEQ ID NO: 215, SEQ ID NO: 216, SEQ ID NO: 217, SEQ ID NO: 218, SEQ ID NO: 219, SEQ ID NO: 220, SEQ ID NO:

221, SEQ ID NO: 222, SEQ ID NO: 223, SEQ ID NO: 224, SEQ ID NO: 225, SEQ ID NO: 226, SEQ ID NO: 227, SEQ ID NO: 228, SEQ ID NO: 229, SEQ ID NO: 230, SEQ ID NO: 231, SEQ ID NO: 232, SEQ ID NO: 233, SEQ ID NO: 234, SEQ ID NO: 235, SEQ ID NO: 236, SEQ ID NO: 237, SEQ ID NO: 238, SEQ ID NO: 239, SEQ ID NO: 240, SEQ ID NO: 241, SEQ ID NO: 242, SEQ ID NO: 243, SEQ ID NO: 244 или SEQ ID NO: 245, или ее функциональный фрагмент.

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

89. Агент на основе интерлейкина-2 (IL-2), включающий аминокислотную последовательность, выбранную из SEQ ID NO: 284, SEQ ID NO: 285, SEQ ID NO: 286, SEQ ID NO: 287, SEQ ID NO: 288, SEQ ID NO: 289, SEQ ID NO: 290, SEQ ID NO: 291, SEQ ID NO: 292, SEQ ID NO: 293, SEQ ID NO: 294, SEQ ID NO: 295, SEQ ID NO: 296, SEQ ID NO: 297, SEQ ID NO: 298, SEQ ID NO: 299, SEQ ID NO: 300, SEQ ID NO: 301, SEQ ID NO: 302, SEQ ID NO: 303, SEQ ID NO: 304, SEQ ID NO: 305, SEQ ID NO: 306, SEQ ID NO: 307, SEQ ID NO: 308, SEQ ID NO: 309, SEQ ID NO: 310, SEQ ID NO: 311, SEQ ID NO: 312, SEQ ID NO: 313, SEQ ID NO: 314, SEQ ID NO: 315, SEQ ID NO: 316, SEQ ID NO: 317, SEQ ID NO: 318, SEQ ID NO: 319, SEQ ID NO: 320 или SEQ ID NO: 321, или ее функциональный фрагмент.

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

91. Агент на основе интерлейкина-2 (IL-2), включающий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 59 или ее функциональный фрагмент.

92. Агент на основе интерлейкина-2 (IL-2), включающий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 97 или ее функциональный фрагмент.

93. Агент на основе интерлейкина-2 (IL-2), включающий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 135 или ее функциональный фрагмент.

94. Агент на основе интерлейкина-2 (IL-2), включающий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 173 или ее функциональный фрагмент.

95. Агент на основе интерлейкина-2 (IL-2), включающий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 211 или ее функциональный фрагмент.

96. Агент на основе интерлейкина-2 (IL-2), включающий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 249 или ее функциональный фрагмент.

97. Агент на основе интерлейкина-2 (IL-2), включающий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 287 или ее функциональный фрагмент.

98. Агент на основе интерлейкина-2 (IL-2), включающий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 325 или ее функциональный фрагмент.

99. Агент на основе интерлейкина-2 (IL-2), включающий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 66 или ее функциональный фрагмент.

100. Агент на основе интерлейкина-2 (IL-2), включающий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 104 или ее функциональный фрагмент.

101. Агент на основе интерлейкина-2 (IL-2), включающий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 142 или ее функциональный фрагмент.

103. Агент на основе интерлейкина-2 (IL-2), включающий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 180 или ее функциональный фрагмент.

104. Агент на основе интерлейкина-2 (IL-2), включающий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 218 или ее функциональный фрагмент.

105. Агент на основе интерлейкина-2 (IL-2), включающий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 256 или ее функциональный фрагмент.

106. Агент на основе интерлейкина-2 (IL-2), включающий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 294 или ее функциональный фрагмент.

107. Агент на основе интерлейкина-2 (IL-2), включающий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 332 или ее функциональный фрагмент.

108. Агент на основе интерлейкина-2 (IL-2), включающий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 60 или ее функциональный фрагмент.

109. Агент на основе интерлейкина-2 (IL-2), включающий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 98 или ее функциональный фрагмент.

110. Агент на основе интерлейкина-2 (IL-2), включающий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 136 или ее функциональный фрагмент.

111. Агент на основе интерлейкина-2 (IL-2), включающий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 174 или ее функциональный фрагмент.

112. Агент на основе интерлейкина-2 (IL-2), включающий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 212 или ее функциональный фрагмент.

113. Агент на основе интерлейкина-2 (IL-2), включающий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 250 или ее функциональный фрагмент.

114. Агент на основе интерлейкина-2 (IL-2), включающий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 288 или ее функциональный фрагмент.

115. Агент на основе интерлейкина-2 (IL-2), включающий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 326 или ее функциональный фрагмент.

116. Агент на основе интерлейкина-2 (IL-2), включающий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 69 или ее функциональный фрагмент.

117. Агент на основе интерлейкина-2 (IL-2), включающий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 107 или ее функциональный фрагмент.

118. Агент на основе интерлейкина-2 (IL-2), включающий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 145 или ее функциональный фрагмент.

119. Агент на основе интерлейкина-2 (IL-2), включающий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 183 или ее функциональный фрагмент.

120. Агент на основе интерлейкина-2 (IL-2), включающий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 221 или ее функциональный фрагмент.

121. Агент на основе интерлейкина-2 (IL-2), включающий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 259 или ее функциональный фрагмент.

122. Агент на основе интерлейкина-2 (IL-2), включающий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 297 или ее функциональный фрагмент.

123. Агент на основе интерлейкина-2 (IL-2), включающий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 335 или ее функциональный фрагмент.

124. Агент на основе интерлейкина-2 (IL-2), включающий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 1004 или ее функциональный фрагмент.

125. Агент на основе интерлейкина-2 (IL-2), включающий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 1005 или ее функциональный фрагмент.

126. Агент на основе интерлейкина-2 (IL-2), включающий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 1006 или ее функциональный фрагмент.

127. Агент на основе интерлейкина-2 (IL-2), включающий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 1007 или ее функциональный фрагмент.

128. Агент на основе интерлейкина-2 (IL-2), включающий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 1008 или ее функциональный фрагмент.

129. Агент на основе интерлейкина-2 (IL-2), включающий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 1009 или ее функциональный фрагмент.

130. Агент на основе IL-2 по любому из предшествующих пунктов, где аминокислотное изменение(изменения) (например, замена(замены)) обеспечивает агент на основе IL-2 с по меньшей мере одним или более (например, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8 или всеми) из следующих свойств по сравнению с референсным агентом на основе IL-2, который не включает аминокислотное изменение(изменения) (например, замену(замены)):

(i) усиленная или повышенная экспрессия агента на основе IL-2;

(ii) ингибированная или уменьшенная агрегация агента на основе IL-2;

(iii) улучшенная или повышенная стабильность агента на основе IL-2;

(iv) увеличенный или повышенный период полужизни агента на основе IL-2;

(v) ингибированный или пониженный метаболизм и/или клиренс агента на основе IL-2;

(vi) ингибированное или пониженное (например, умеренно ингибированное или пониженное) или по существу не измененное связывание агента на основе IL-2 с человеческим CD25;

(vii) ингибированная или пониженная аффинность агента на основе IL-2 к человеческому CD122;

(viii) ингибированная или пониженная аффинность агента на основе IL-2 к человеческому CD132; или

(ix) ингибированная или пониженная аффинность агента на основе IL-2 к димерному IL-2 рецептору, состоящему из человеческого CD122 и человеческого CD132;

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

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

(xii) усиленная или повышенная, или уменьшенная или пониженная, способность к индукции или промотированию экспансии, активности, выживания и/или пролиферации Treg.

131. Агент на основе IL-2 по пункту 130, где референсный агент на основе IL-2 включает аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 1031, SEQ ID NO: 1 или SEQ ID NO: 2, или ее функциональный фрагмент.

132. Агент на основе интерлейкина-2 (IL-2), включающий: вариант IL-2 человека, включающий одно или более аминокислотных изменений (например, замену(замены)), выбранных из H16D, H16N, H16L, I28T, K35E, R38Q, R38N, R38E, F42K, F42Q, V69A, Q74P, D84V, S87R, N88L, N88S, I92S, C125S; полипептидный линкер; и отличный от IL-2 фрагмент; где аминокислотное изменение(изменения) (например, замена(замены)) обеспечивает(обеспечивают)агент на основе IL-2 с по меньшей мере одним или более из следующих свойств по сравнению с референсным агентом на основе IL-2, который не включает аминокислотное изменение(изменения) (например, замену(замены)):

(i) усиленная или повышенная экспрессия агента на основе IL-2;

(ii) ингибированная или уменьшенная агрегация агента на основе IL-2;

(iii) улучшенная или повышенная стабильность агента на основе IL-2;

(iv) увеличенный или повышенный период полужизни агента на основе IL-2;

(v) ингибированный или пониженный метаболизм и/или клиренс агента на основе IL-2;

(vi) ингибированное или пониженное (например, умеренно ингибированное или пониженное) или по существу не измененное связывание агента на основе IL-2 с человеческим CD25;

(vii) ингибированная или пониженная аффинность агента на основе IL-2 к человеческому CD122;

(viii) ингибированная или пониженная аффинность агента на основе IL-2 к человеческому CD132;

(ix) ингибированная или пониженная аффинность агента на основе IL-2 к димерному IL-2 рецептору, состоящему из человеческого CD122 и человеческого CD132;

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

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

(xii) усиленная или повышенная, или уменьшенная или пониженная, способность к индукции или промотированию экспансии, активности, выживания и/или пролиферации Treg.

133. Агент на основе IL-2 по пункту 132, где вариант человеческого IL-2 включает аминокислотное изменение(изменения) (например, замену(замены)):

(i) C125S;

(ii) V69A, Q74P и C125S;

(iii) H16D, V69A, Q74P и C125S;

(iv) H16N, V69A, Q74P и C125S;

(v) H16L, V69A, Q74P и C125S;

(vi) I28T, V69A, Q74P и C125S;

(vii) V69A, Q74P, D84V и C125S;

(viii) V69A, Q74P, S87R и C125S;

(ix) V69A, Q74P, N88L и C125S;

(x) V69A, Q74P, N88S и C125S;

(xi) V69A, Q74P, I92S и C125S;

(xii) K35E, V69A, Q74P и C125S;

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

(xiv) K35E, H16L, V69A, Q74P и C125S;

(xv) K35E, D84V, V69A, Q74P и C125S;

(xvi) K35E, I92S, V69A, Q74P и C125S;

(xvii) R38Q, V69A, Q74P и C125S;

(xviii) R38Q, H16N, V69A, Q74P и C125S;

(xix) R38Q, H16L, V69A, Q74P и C125S;

(xx) R38Q, D84V, V69A, Q74P и C125S;

(xxi) R38Q, I92S, Q74P и C125S;

(xxii) R38N, V69A, Q74P и C125S;

(xxiii) R38N, H16N, V69A, Q74P и C125S;

(xxiv) R38N, H16L, V69A, Q74P и C125S;

(xxv) R38N, D84V, V69A, Q74P и C125S;

(xxvi) R38N, I92S, Q74P и C125S;

(xxvii) R38E, V69A, Q74P и C125S;

(xxviii) F42K, V69A, Q74P и C125S;

(xxix) F42Q, V69A, Q74P и C125S;

(xxx) F42A, Y45A, L72G, N88D, V69A, Q74P и C125S;

(xxxi) R38N, S87R, V69A, Q74P и C125S;

(xxxii) R38E, H16N, V69A, Q74P и C125S;

(xxxiii) R38E, D84V, V69A, Q74P и C125S;

(xxxiv) R38E, S87R, V69A, Q74P и C125S;

(xxxv) R38E, I92S, V69A, Q74P и C125S;

(xxxvi) F42Q, H16N, V69A, Q74P и C125S;

(xxxvii) F42Q, I92S, V69A, Q74P и C125S;

(xxxviii) K35E, R38N, H16N, V69A, Q74P и C125S;

(xxxix) T3A, H16N, V69A, Q74P и C125S;

(xl) T3A, H16L, V69A, Q74P и C125S; или

(xli) T3A, V69A, Q74P, I92S и C125S.

134. Агент на основе IL-2 по пункту 133, где вариант человеческого IL-2 включает аминокислотное изменение(изменения) (например, замену(замены)): (i) H16N, V69A, Q74P и C125S или (ii) H16L, V69A, Q74P и C125S.

135. Агент на основе интерлейкина-2 (IL-2), включающий вариант IL-2 человека, включающий аминокислотную последовательность, выбранную из SEQ ID NO: 2, SEQ ID NO: 3, SEQ ID NO: 4, SEQ ID NO: 5, SEQ ID NO: 6, SEQ ID NO: 7, SEQ ID NO: 8, SEQ ID NO: 9, SEQ ID NO: 10, SEQ ID NO: 11, SEQ ID NO: 12, SEQ ID NO: 13, SEQ ID NO: 14, SEQ ID NO: 15, SEQ ID NO: 16, SEQ ID NO: 17, SEQ ID NO: 18, SEQ ID NO: 19, SEQ ID NO: 20, SEQ ID NO: 21, SEQ ID NO: 22, SEQ ID NO: 23, SEQ ID NO: 24, SEQ ID NO: 25, SEQ ID NO: 26, SEQ ID NO: 27, SEQ ID NO: 28, SEQ ID NO: 29, SEQ ID NO: 30, SEQ ID NO: 31, SEQ ID NO: 32, SEQ ID NO: 33, SEQ ID NO: 34, SEQ ID NO: 35, SEQ ID NO: 36, SEQ ID NO: 37, SEQ ID NO: 38, SEQ ID NO: 1000, SEQ ID NO: 1001 или SEQ ID NO: 1002, или ее функциональный фрагмент, или аминокислотную последовательность, идентичную ей по меньшей мере на 90%; полипептидный линкер; и отличный от IL-2 фрагмент; где агент на основе IL-2 демонстрирует по меньшей мере одно или более из следующих свойств по сравнению с референсным агентом на основе IL-2, который не включает вариант полипептида IL-2 человека:

(i) усиленная или повышенная экспрессия агента на основе IL-2;

(ii) ингибированная или уменьшенная агрегация агента на основе IL-2;

(iii) улучшенная или повышенная стабильность агента на основе IL-2;

(iv) увеличенный или повышенный период полужизни агента на основе IL-2;

(v) ингибированный или пониженный метаболизм и/или клиренс агента на основе IL-2;

(vi) ингибированное или пониженное (например, умеренно ингибированное или пониженное) или по существу не измененное связывание агента на основе IL-2 с человеческим CD25;

(vii) ингибированная или пониженная аффинность агента на основе IL-2 к

человеческому CD122;

(viii) ингибированная или пониженная аффинность агента на основе IL-2 к человеческому CD132;

(ix) ингибированная или пониженная аффинность агента на основе IL-2 к димерному реуептору IL-2, состоящему из человеческого CD122 и человеческого CD132;

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

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

(xii) усиленная или повышенная, или уменьшенная или пониженная, способность к индукции или промотированию экспансии, активности и/или пролиферации Treg.

136. Агент на основе IL-2 по пункту 135, где вариант человеческого IL-2 включает аминокислотную последовательность, показанную как SEQ ID NO: 4 или SEQ ID NO: 5.

137. Агент на основе IL-2 по любому из пунктов 132-136, где вариант человеческого IL-2 слит с отличным от IL-2 фрагментом посредством линкера, где линкер представляет собой полипептидный линкер, при этом необязательно полипептидный линкер представляет собой гибкий линкер, жесткий линкер или расщепляемый линкер.

138. Агент на основе IL-2 по пункту 137, где полипептидный линкер представляет собой Gly-Ser линкер (например, (G4S)n линкер, где n=1, 2, 3, 4, 5, 6 или более (SEQ ID NO: 1020)), обогащенный пролином удлиненный линкер (например, V1 GPc, V2, GPGc, V3 GcGcP, целлюлазный линкер 4, целлюлазный линкер 4), жесткий линкер (например, A(EAAAK)nA, где n=2, 3, 4, 5 или более (SEQ ID NO: 1021); REPR_12), линкер, отличный от GS (например, (GGGSA)n, где n=1, 2, 3, 4, 5 или более (SEQ ID NO: 1022)), или шарнирную область иммуноглобулина или ее часть.

139. Агент на основе IL-2 по пункту 137 или 138, где полипептидный линкер представляет собой Gly-Ser линкер, включающий $(G_4S)_1$ (SEQ ID NO: 1023), $(G_4S)_2$ (SEQ ID NO: 1024), $(G_4S)_3$ (SEQ ID NO: 1025), $(G_4S)_4$ (SEQ ID NO: 48), $(G_4S)_5$ (SEQ ID NO: 1026) или $(G_4S)_6$ (SEQ ID NO: 1027).

140. Агент на основе IL-2 по пункту 130, где полипептидный линкер представляет собой Gly-Ser линкер, включающий $(G_4S)_4$ (SEQ ID NO: 48).

141. Агент на основе IL-2 по пункту 137, где полипептидный линкер включает аминокислотную последовательность, выбранную из SEQ ID NO: 48, SEQ ID NO: 49, SEQ ID NO: 50, SEQ ID NO: 51, SEQ ID NO: 52, SEQ ID NO: 53, SEQ ID NO: 54 или SEQ ID NO: 55.

142. Агент на основе IL-2 по пункту 141, где полипептидный линкер включает аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 48.

143. Агент на основе IL-2 по любому из пунктов 132-142, где отличный от IL-2 фрагмент представляет собой Fc-область иммуноглобулина или ее фрагмент или часть.

144. Агент на основе IL-2 по пункту 143, где Fc-область иммуноглобулина включает Fc-область IgG, Fc-область IgD, Fc-область IgA, Fc-область IgM или Fc-область IgE, или ее фрагмент или часть.

145. Агент на основе IL-2 по пункту 144, где Fc-область IgG включает Fc-область человеческого IgG1 дикого типа, Fc-область IgG2 дикого типа или Fc-область человеческого IgG4 дикого типа, или ее фрагмент или часть.

146. Агент на основе IL-2 по пункту 144, где Fc-область IgG включает мутантную Fc-область IgG1 (например, аллотипа IgG1 m3) или мутантную Fc-область IgG4, или ее фрагмент или часть.

147. Агент на основе IL-2 по пункту 146, включающий мутантную Fc-область IgG4 или ее фрагмент или часть, где мутантная Fc-область IgG4 является человеческой.

148. Агент на основе IL-2 по пункту 146 или 147, где мутантная Fc-область IgG4 или ее фрагмент или часть включает аминокислотное изменение (например, замену) в положении Ser228, нумерация указана в соответствии с EU-нумерацией, при этом необязательно аминокислотное изменение (например, замена) в положении Ser228 представляет собой S228P.

149. Агент на основе IL-2 по любому из пунктов 146-148, где мутантная Fc-область IgG4 или ее фрагмент или часть включает аминокислотное изменение (например, замену) в положении Arg409, нумерация указана в соответствии с EU-нумерацией, при этом необязательно аминокислотное изменение (например, замена) в положении Arg409 представляет собой R409K.

150. Агент на основе IL-2 по любому из пунктов 146-149, где мутантная Fc-область IgG4 или ее фрагмент или часть включает аминокислотные изменения (например, замены) в положении Thr307, Gln311 и Ala378, нумерация указана в соответствии с EU-нумерацией, при этом необязательно аминокислотные изменения (например, замены) представляют собой T307Q, Q311V и A378V, соответственно.

151. Агент на основе IL-2 по пункту 146 или 147, где мутантная Fc-область IgG4 включает аминокислотную последовательность, выбранную из SEQ ID NO: 44, SEQ ID NO: 45, SEQ ID NO: 46 или SEQ ID NO: 47.

152. Агент на основе IL-2 по пункту 146, включающий мутантную Fc-область IgG1 или ее фрагмент или часть, где мутантная Fc-область IgG1 является человеческой.

153. Агент на основе IL-2 по пункту 146 или 152, где мутантная Fc-область IgG1 или ее фрагмент или часть включает аминокислотное изменение (например, замену) в положении Asn297, нумерация указана в соответствии с EU-нумерацией, при этом необязательно аминокислотное изменение (например, замена) в положении Asn297 представляет собой N297G.

154. Агент на основе IL-2 по пункту 146 или 152, где мутантная Fc-область IgG1 или ее фрагмент или часть включает аминокислотные изменения (например, замены) в положении Leu234, Leu235 и Pro329, нумерация указана в соответствии с EU-нумерацией, при этом необязательно аминокислотные изменения (например, замены) представляют собой L234A, L235A и P329G, соответственно.

155. Агент на основе IL-2 по любому из пунктов 146 или 152-154, где мутантная Fc-область IgG1 или ее фрагмент или часть включает аминокислотные изменения (например,

замены) в положении Thr307, Gln311 и Ala378, нумерация указана в соответствии с EU-нумерацией, при этом необязательно аминокислотные изменения (например, замены) представляют собой T307Q, Q311V и A378V, соответственно.

156. Агент на основе IL-2 по пункту 146 или 152, где мутантная Fc-область IgG1 включает аминокислотную последовательность, выбранную из SEQ ID NO: 40, SEQ ID NO: 41, SEQ ID NO: 42, SEQ ID NO: 43 или SEQ ID NO: 1003.

157. Агент на основе IL-2 по любому из пунктов 132-156, где отличный от IL-2 фрагмент ингибирует или снижает способность агента на основе IL-2 вызывать Fc-рецептор-опосредованные иммунные эффекторные функции.

158. Агент на основе IL-2 по любому из пунктов 132-157, где референсный агент на основе IL-2 включает аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 1031, SEQ ID NO: 1 или SEQ ID NO: 2.

159. Агент на основе IL-2 по любому из предшествующих пунктов, который образует димер (например, гомодимер или гетеродимер).

160. Агент на основе IL-2 по любому из предшествующих пунктов, включающий комплекс агент на основе IL-2/анти-IL-2 антитело.

161. Агент на основе IL-2 по любому из предшествующих пунктов, включающий конъюгат.

162. Фармацевтическая композиция, включающая агент на основе IL-2 по любому из предшествующих пунктов и фармацевтически приемлемый носитель.

163. Нуклеиновая кислота, кодирующая агент на основе IL-2 по любому из предшествующих пунктов.

164. Вектор (например, вектор экспрессии), включающий нуклеиновую кислоту по пункту 163.

165. Клетка, включающая нуклеиновую кислоту по пункту 135 или вектор по пункту 164.

166. Способ получения агента на основе IL-2, включающий культивирование (например, поддержание) клетки по пункту 156 в условиях, обеспечивающих возможность экспрессии агента на основе IL-2.

167. Способ по пункту 157, дополнительно включающий получение агента на основе IL-2.

168. Способ повышения экспансии, активности, выживания и/или пролиферации регуляторных Т-клеток (Treg), включающий контактирование Treg клетки или популяции Treg клеток (например, in vitro, ex vivo или in vivo) с эффективным количеством агента на основе IL-2 по любому из пунктов 1-152 или фармацевтической композиции по пункту 153, или введение нуждающемуся в этом субъекту эффективного количества агента на основе IL-2 по любому из пунктов 1-152 или фармацевтической композиции по пункту 153.

169. Способ селективной активации сигнального пути IL-2 в регуляторных Т-клетках (Tregs), включающий контактирование Treg клетки или популяции Treg клеток (например, in vitro, ex vivo или in vivo) с эффективным количеством агента на основе IL-2

по любому из пунктов 1-161 или фармацевтической композиции по пункту 162, или введение нуждающемуся в этом субъекту эффективного количества агента на основе IL-2 по любому из пунктов 1-161 или фармацевтической композиции по пункту 162.

170. Способ индукции иммунной толерантности у субъекта, нуждающегося в этом, включающий введение эффективного количества агента на основе IL-2 по любому из пунктов 1-161 или фармацевтической композиции по пункту 162.

171. Способ лечения расстройства (например, аутоиммунного заболевания, рака), включающий введение субъекту, нуждающемуся в этом, эффективного количества агента на основе IL-2 по любому из пунктов 1-161 или фармацевтической композиции по пункту 162.

172. Композиция для применения в способе лечения расстройства (например, аутоиммунного заболевания или рака), при этом способ включает введение субъекту, нуждающемуся в этом, агента на основе IL-2 по любому из пунктов 1-161 или фармацевтической композиции по пункту 162.

173. Набор, включающий агент на основе IL-2 по любому из пунктов 1-161 или фармацевтическую композицию по пункту 162 и инструкции по применению.

174. Контейнер, включающий агент на основе IL-2 по любому из пунктов 1-161 или фармацевтическую композицию по пункту 162.

175. Способ лечения расстройства (например, аутоиммунного заболевания, рака), включающий введение субъекту, нуждающемуся в этом, эффективного количества нуклеиновой кислоты по пункту 163.

176. Композиция для применения в способе лечения расстройства (например, аутоиммунного заболевания или рака), при этом способ включает введение субъекту, нуждающемуся в этом, нуклеиновой кислоты по пункту 163.

Настоящее изобретение также включает любой из следующих пронумерованных вариантов осуществления:

1. Вариант интерлейкина-2 (IL-2), включающий:

(i) аминокислотную замену H16L или H16N и/или аминокислотную замену I92S, и

(ii) аминокислотные замены V69A, Q74P и C125S,

в соответствии с человеческим IL-2 дикого типа (например, SEQ ID NO: 1031).

2. Вариант IL-2 в соответствии с вариантом осуществления 1, дополнительно включающий аминокислотную замену T3A.

3. Вариант IL-2 в соответствии с вариантом осуществления 1 или 2, включающий аминокислотную последовательность любой из SEQ ID NO: 4, 5, 11, 1000, 1001 или 1002, аминокислотную последовательность, которая идентична ей по меньшей мере на 95% или отличается от нее не более чем 1, 2, 3, 4 или 5 аминокислотами, или ее функциональный фрагмент.

4. Вариант IL-2 в соответствии с любым из вариантов осуществления 1-3, который селективно стимулирует регуляторные Т-клетки (Tregs).

5. Слитый белок IL-2, включающий вариант IL-2 в соответствии с любым из

вариантов осуществления 1-4.

6. Слитый белок IL-2 в соответствии с вариантом осуществления 5, также включающий Fc-область.

7. Слитый белок IL-2 в соответствии с вариантом осуществления 6, где Fc-область включает Fc-область IgG1 аллотипа m3, включающую N297G замену в соответствии с EU-нумерацией.

8. Слитый белок IL-2 в соответствии с вариантом осуществления 6 или 7, где Fc-область включает аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 1003 или аминокислотную последовательность, которая идентична ей по меньшей мере на 95% или отличается от нее не более чем 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 или 10 аминокислотами, или ее функциональный фрагмент.

9. Слитый белок IL-2 в соответствии с любым из вариантов осуществления 6-8, где Fc-область слита с C-концом варианта IL-2.

10. Слитый белок IL-2 в соответствии с любым из вариантов осуществления 6-9, дополнительно включающий линкер.

11. Слитый белок IL-2 в соответствии с вариантом осуществления 10, где линкер включает $(G_4S)_4$ (SEQ ID NO: 48).

12. Слитый белок IL-2 в соответствии с любым из вариантов осуществления 6-11, включающий аминокислотную последовательность любой из SEQ ID NO: 1004, 1005, 1006, 1007, 1008 или 1009, аминокислотную последовательность, которая идентична ей по меньшей мере на 95% или отличается от нее не более чем 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 или 10 аминокислотами, или ее функциональный фрагмент.

13. Слитый белок IL-2 в соответствии с любым из вариантов осуществления 6-12, который образует димер.

14. Комплекс IL-2, включающий вариант IL-2 в соответствии с любым из вариантов осуществления 1-4 и молекулу анти-IL-2 антитела.

15. Конъюгат IL-2, включающий вариант IL-2 в соответствии с любым из вариантов осуществления 1-4 и отличный от IL-2 фрагмент.

16. Фармацевтическая композиция, включающая вариант IL-2 в соответствии с любым из вариантов осуществления 1-4 и фармацевтически приемлемый носитель.

17. Фармацевтическая композиция, включающая слитый белок IL-2 в соответствии с любым из вариантов осуществления 5-13 и фармацевтически приемлемый носитель.

18. Фармацевтическая композиция, включающая комплекс IL-2 в соответствии с вариантом осуществления 14 и фармацевтически приемлемый носитель.

19. Фармацевтическая композиция, включающая конъюгат IL-2 в соответствии с вариантом осуществления 15 и фармацевтически приемлемый носитель.

20. Нуклеиновая кислота, кодирующая вариант IL-2 в соответствии с любым из вариантов осуществления 1-4.

21. Нуклеиновая кислота, кодирующая слитый белок IL-2 в соответствии с любым из вариантов осуществления 5-13.

22. Нуклеиновая кислота, кодирующая комплекс IL-2 в соответствии с вариантом осуществления 14.

23. Нуклеиновая кислота, кодирующая конъюгат IL-2 в соответствии с вариантом осуществления 15.

24. Вектор, включающий нуклеиновую кислоту в соответствии с вариантом осуществления 20.

25. Вектор, включающий нуклеиновую кислоту в соответствии с вариантом осуществления 21.

26. Вектор, включающий нуклеиновую кислоту в соответствии с вариантом осуществления 22.

27. Вектор, включающий нуклеиновую кислоту в соответствии с вариантом осуществления 23.

28. Клетка, включающая нуклеиновую кислоту в соответствии с вариантом осуществления 20.

29. Клетка, включающая нуклеиновую кислоту в соответствии с вариантом осуществления 21.

30. Клетка, включающая нуклеиновую кислоту в соответствии с вариантом осуществления 22.

31. Клетка, включающая нуклеиновую кислоту в соответствии с вариантом осуществления 23.

32. Способ получения варианта IL-2, включающий культивирование клетки в соответствии с вариантом осуществления 28 в условиях, которые обеспечивают возможность экспрессии варианта IL-2.

33. Способ получения слитого белка IL-2, включающий культивирование клетки в соответствии с вариантом осуществления 29 в условиях, которые обеспечивают возможность экспрессии слитого белка IL-2.

34. Способ получения комплекса IL-2, включающий культивирование клетки в соответствии с вариантом осуществления 30 в условиях, которые обеспечивают возможность экспрессии комплекса IL-2.

35. Способ получения конъюгата IL-2, включающий культивирование клетки в соответствии с вариантом осуществления 31 в условиях, которые обеспечивают возможность экспрессии конъюгата IL-2.

36. Способ повышения экспансии, активности, выживания и/или пролиферации регуляторных Т-клеток (Treg), включающий контактирование Treg клетки или популяции Treg клеток in vitro, ex vivo или in vivo с эффективным количеством варианта IL-2 в соответствии с любым из вариантов осуществления 1-4 или введение нуждающемуся в этом субъекту эффективного количества варианта IL-2 в соответствии с любым из вариантов осуществления 1-4.

37. Способ повышения экспансии, активности, выживания и/или пролиферации регуляторных Т-клеток (Treg), включающий контактирование Treg клетки или популяции

Treg клеток in vitro, ex vivo или in vivo с эффективным количеством слитого белка IL-2 в соответствии с любым из вариантов осуществления 5-13 или введение нуждающемуся в этом субъекту эффективного количества слитого белка IL-2 в соответствии с любым из вариантов осуществления 5-13.

38. Способ повышения экспансии, активности, выживания и/или пролиферации регуляторных Т-клеток (Treg), включающий контактирование Treg клетки или популяции Treg клеток in vitro, ex vivo или in vivo с эффективным количеством комплекса IL-2 в соответствии с вариантом осуществления 14, или введение нуждающемуся в этом субъекту эффективного количества комплекса IL-2 в соответствии с вариантом осуществления 14.

39. Способ повышения экспансии, активности, выживания и/или пролиферации регуляторных Т-клеток (Treg), включающий контактирование Treg клетки или популяции Treg клеток in vitro, ex vivo или in vivo с эффективным количеством конъюгата IL-2 в соответствии с вариантом осуществления 15, или введение нуждающемуся в этом субъекту эффективного количества конъюгата IL-2 в соответствии с вариантом осуществления 15.

40. Способ селективной активации сигнального пути IL-2 в регуляторных Т-клетках (Tregs), включающий контактирование Treg клетки или популяции Treg клеток in vitro, ex vivo или in vivo с эффективным количеством варианта IL-2 в соответствии с любым из вариантов осуществления 1-4, или введение нуждающемуся в этом субъекту эффективного количества варианта IL-2 в соответствии с любым из вариантов осуществления 1-4.

41. Способ селективной активации сигнального пути IL-2 в регуляторных Т-клетках (Tregs), включающий контактирование Treg клетки или популяции Treg клеток in vitro, ex vivo или in vivo с эффективным количеством слитого белка IL-2 в соответствии с любым из вариантов осуществления 5-13, или введение нуждающемуся в этом субъекту эффективного количества слитого белка IL-2 в соответствии с любым из вариантов осуществления 5-13.

42. Способ селективной активации сигнального пути IL-2 в регуляторных Т-клетках (Tregs), включающий контактирование Treg клетки или популяции Treg клеток in vitro, ex vivo или in vivo с эффективным количеством комплекса IL-2 в соответствии с вариантом осуществления 14, или введение нуждающемуся в этом субъекту эффективного количества комплекса IL-2 в соответствии с вариантом осуществления 14.

43. Способ селективной активации сигнального пути IL-2 в регуляторных Т-клетках (Tregs), включающий контактирование Treg клетки или популяции Treg клеток in vitro, ex vivo или in vivo с эффективным количеством конъюгата IL-2 в соответствии с вариантом осуществления 15, или введение нуждающемуся в этом субъекту эффективного количества конъюгата IL-2 в соответствии с вариантом осуществления 15.

44. Способ индукции иммунной толерантности, включающий введение субъекту, нуждающемуся в этом, эффективного количества варианта IL-2 в соответствии с любым из вариантов осуществления 1-4.

45. Способ индукции иммунной толерантности, включающий введение субъекту, нуждающемуся в этом, эффективного количества слитого белка IL-2 в соответствии с

вариантом осуществления 5-13.

46. Способ индукции иммунной толерантности, включающий введение субъекту, нуждающемуся в этом, эффективного количества комплекса IL-2 в соответствии с вариантом осуществления 14.

47. Способ индукции иммунной толерантности, включающий введение субъекту, нуждающемуся в этом, эффективного количества конъюгата IL-2 в соответствии с вариантом осуществления 15.

48. Способ лечения аутоиммунного заболевания, включающий введение субъекту, нуждающемуся в этом, эффективного количества варианта IL-2 в соответствии с любым из вариантов осуществления 1-4.

49. Способ лечения аутоиммунного заболевания, включающий введение субъекту, нуждающемуся в этом, эффективного количества слитого белка IL-2 в соответствии с любым из вариантов осуществления 5-13.

50. Способ лечения аутоиммунного заболевания, включающий введение субъекту, нуждающемуся в этом, эффективного количества комплекса IL-2 в соответствии с вариантом осуществления 14.

51. Способ лечения аутоиммунного заболевания, включающий введение субъекту, нуждающемуся в этом, эффективного количества конъюгата IL-2 в соответствии с вариантом осуществления 15.

52. Способ лечения волчаночного нефрита, включающий введение субъекту, нуждающемуся в этом, эффективного количества варианта IL-2 в соответствии с любым из вариантов осуществления 1-4.

53. Способ лечения волчаночного нефрита, включающий введение субъекту, нуждающемуся в этом, эффективного количества слитого белка IL-2 в соответствии с любым из вариантов осуществления 5-13.

54. Способ лечения волчаночного нефрита, включающий введение субъекту, нуждающемуся в этом, эффективного количества комплекса IL-2 в соответствии с вариантом осуществления 14.

55. Способ лечения волчаночного нефрита, включающий введение субъекту, нуждающемуся в этом, эффективного количества конъюгата IL-2 в соответствии с вариантом осуществления 15.

56. Способ лечения аутоиммунного гепатита, включающий введение субъекту, нуждающемуся в этом, эффективного количества варианта IL-2 в соответствии с любым из вариантов осуществления 1-4.

57. Способ лечения аутоиммунного гепатита, включающий введение субъекту, нуждающемуся в этом, эффективного количества слитого белка IL-2 в соответствии с любым из вариантов осуществления 5-13.

58. Способ лечения аутоиммунного гепатита, включающий введение субъекту, нуждающемуся в этом, эффективного количества комплекса IL-2 в соответствии с вариантом осуществления 14.

59. Способ лечения аутоиммунного гепатита, включающий введение субъекту, нуждающемуся в этом, эффективного количества конъюгата IL-2 в соответствии с вариантом осуществления 15.

60. Способ лечения нефротического синдрома, включающий введение субъекту, нуждающемуся в этом, эффективного количества варианта IL-2 в соответствии с любым из вариантов осуществления 1-4.

61. Способ лечения нефротического синдрома, включающий введение субъекту, нуждающемуся в этом, эффективного количества слитого белка IL-2 в соответствии с любым из вариантов осуществления 5-13.

62. Способ лечения нефротического синдрома, включающий введение субъекту, нуждающемуся в этом, эффективного количества комплекса IL-2 в соответствии с вариантом осуществления 14.

63. Способ лечения нефротического синдрома, включающий введение субъекту, нуждающемуся в этом, эффективного количества конъюгата IL-2 в соответствии с вариантом осуществления 15.

64. Набор, включающий вариант IL-2 в соответствии с любым из вариантов осуществления 1-4 и инструкции по применению.

65. Набор, включающий слитый белок IL-2 в соответствии с любым из вариантов осуществления 5-13 и инструкции по применению.

66. Набор, включающий комплекс IL-2 в соответствии с вариантом осуществления 14 и инструкции по применению.

67. Набор, включающий конъюгат IL-2 в соответствии с вариантом осуществления 15 и инструкции по применению.

68. Вариант IL-2 в соответствии с любым из вариантов осуществления 1-4 для применения в способе индукции иммунной толерантности у субъекта.

69. Слитый белок IL-2 в соответствии с любым из вариантов осуществления 5-13 для применения в способе индукции иммунной толерантности у субъекта.

70. Комплекс IL-2 в соответствии с вариантом осуществления 14 для применения в способе индукции иммунной толерантности у субъекта.

71. Конъюгат IL-2 в соответствии с вариантом осуществления 15 для применения в способе индукции иммунной толерантности у субъекта.

72. Вариант IL-2 в соответствии с любым из вариантов осуществления 1-4 для применения в способе лечения аутоиммунного заболевания у субъекта.

73. Слитый белок IL-2 в соответствии с любым из вариантов осуществления 5-13 для применения в способе лечения аутоиммунного заболевания у субъекта.

74. Комплекс IL-2 в соответствии с вариантом осуществления 14 для применения в способе лечения аутоиммунного заболевания у субъекта.

75. Конъюгат IL-2 в соответствии с вариантом осуществления 15 для применения в способе лечения аутоиммунного заболевания у субъекта.

76. Вариант IL-2 в соответствии с любым из вариантов осуществления 1-4 для

применения в способе лечения волчаночного нефрита у субъекта.

77. Слитый белок IL-2 в соответствии с любым из вариантов осуществления 5-13 для применения в способе лечения волчаночного нефрита у субъекта.

78. Комплекс IL-2 в соответствии с вариантом осуществления 14 для применения в способе лечения волчаночного нефрита у субъекта.

79. Конъюгат IL-2 в соответствии с вариантом осуществления 15 для применения в способе лечения волчаночного нефрита у субъекта.

80. Вариант IL-2 в соответствии с любым из вариантов осуществления 1-4 для применения в способе лечения аутоиммунного гепатита у субъекта.

81. Слитый белок IL-2 в соответствии с любым из вариантов осуществления 5-13 для применения в способе лечения аутоиммунного гепатита у субъекта.

82. Комплекс IL-2 в соответствии с вариантом осуществления 14 для применения в способе лечения аутоиммунного гепатита у субъекта.

83. Конъюгат IL-2 в соответствии с вариантом осуществления 15 для применения в способе лечения аутоиммунного гепатита у субъекта.

84. Вариант IL-2 в соответствии с любым из вариантов осуществления 1-4 для применения в способе лечения нефротического синдрома у субъекта.

85. Слитый белок IL-2 в соответствии с любым из вариантов осуществления 5-13 для применения в способе лечения нефротического синдрома у субъекта.

86. Комплекс IL-2 в соответствии с вариантом осуществления 14 для применения в способе лечения нефротического синдрома у субъекта.

87. Конъюгат IL-2 в соответствии с вариантом осуществления 15 для применения в способе лечения нефротического синдрома у субъекта.

ПРИМЕРЫ

Пример 1: Идентификация мутаций, которые препятствуют агрегации IL-2

Библиотека открытых рамок считывания (ORF), кодирующих мутеины IL-2 человека, была создана методом сайт-насыщающего мутагенеза (метод мутагенеза, при котором полученная библиотека содержит набор ORF, каждая с отдельными точечными мутациями, так что каждая аминокислота представлена в каждом положении в ORF). Для улучшения стабильности и предотвращения неправильного дисульфидного спаривания все молекулы IL-2, обсуждаемые в Примерах, содержат мутацию C125S, как показано на Фиг. 1B.

ПЦР-ампликоны, включающие библиотеку ORF, кодирующих мутеины IL-2, затем клонировали в дрожжевой вектор экспрессии, что позволяло осуществить слияние каждого мутагенизированного мутеина IL-2 человека с меткой HA и меткой Myc и с полипептидом Aga2p дрожжей. Полученный дрожжевой вектор экспрессии использовали для трансформации клеток дрожжей, как описано у Boder and Wittrup (1997) Nat Biotechnol 15(6):553-557. Клетки дрожжей, клонально экспрессирующие библиотеку мутеинов IL-2, сортировали один раз с использованием флуоресцентно-активируемого клеточного сортинга (FACS) для клонов, экспрессирующих полноразмерные мутеины IL-2, на что

указывает присутствие обеих меток Myc и HA.

Затем полученную популяцию сортировали дважды для дальнейшего отбора клонов, которые демонстрировали как высокую экспрессию кодируемого мутеина IL-2, определяемую путем окрашивания анти-Myc-антителом и соответствующим флуоресцентным вторичным антителом, так и высокую связывающую способность экспрессируемого мутеина IL-2 в отношении низкоаффинного рецептора IL-2 (IL2-Ra/CD25) (Фиг. 2). В частности, клетки дрожжей инкубировали с различными уровнями рекомбинантного CD25 человека, содержащего 6xHis метку («6xHis», раскрытая как SEQ ID NO: 1028), и количество связанного CD25 определяли методом проточной цитометрии с использованием анти-6xHis антитела («6xHis» раскрыта как SEQ ID NO: 1028) и соответствующего флуоресцентного вторичного антитела. Для идентификации обогащенных мутаций использовали секвенирование по Сэнгеру отдельных клонов и секвенирование всей популяции с использованием секвенирования следующего поколения.

Мутация V69A появлялась с очень высокой частотой после осуществления стадий сортировки. Сообщалось, что эта мутация в сочетании с Q74P увеличивает аффинность к CD25, как описано Rao et al. (2005) Biochem 44:10696-10701. Для подтверждения этого наблюдения мутеин IL-2, включающий аминокислотные замены V69A/Q74P, оценивали в следующих анализах. Вкратце, отдельные клоны дрожжей, экспрессирующие IL-2 или мутеины IL-2, имеющие аминокислотную замену (замены) V69A/Q74P, E68Q, V69A, I114W, L721, N71Y или M104D, на своей поверхности, титровали с рекомбинантным CD25 для определения аффинности связывания (K_D) и относительной фракции активных молекул IL-2 на поверхности дрожжей (определяемой по относительной связывающей способности=отношение связанного CD25 к экспрессированному мутеину IL-2). Некоторые мутации значительно увеличили фракцию активных молекул IL-2, экспрессируемых на поверхности дрожжевых клеток, но ни одна из них не увеличила аффинность связывания с CD25. В отличие от предыдущего сообщения, V69A/Q74P снижали аффинность связывания с CD25 (Фиг. 3A), обеспечивая при этом самую высокую наблюдаемую фракцию тестируемых активных молекул IL-2 (Фиг. 3B). Эти результаты показывают, что замены V69A/Q74P не увеличивают аффинность связывания молекулы IL-2 с CD25, а скорее стабилизируют молекулу IL-2 в активной конформации, достаточной для связывания с CD25.

Для дальнейшей оценки эффекта замен V69A/Q74P на стабильность IL-2 последовательность IL-2 дикого типа, а также последовательность IL-2 V69A/Q74P клонировали в плазмиду для экспрессии в клетках человека в виде слияния с Fc-частью человеческого IgG1, которая включает мутацию N297G для удаления сайта гликозилирования на Fc (SEQ ID NO: 40). Оба белка трансфицировали в систему экспрессии Expi293 (Thermo Fisher Scientific), очищали от супернатанта с использованием белка A и анализировали на стабильность. Слитый белок, содержащий IL-2 дикого типа (WT), был в значительной степени агрегирован, что определялось как анализом его температуры плавления (Фиг. 4A), так и эксклюзионной хроматографией (Фиг. 4B). В совокупности,

комбинация анализов с использованием экспрессии на поверхности дрожжей и анализа слитых белков IL-2-Fc иллюстрирует мутации, особенно V69A и комбинацию V69A/Q74P, которые повышают стабильность IL-2 с минимальным эффектом на аффинность связывания с CD25.

Пример 2: Получение мутеинов IL-2, которые снижают аффинность связывания с компонентами IL-2 рецептора с промежуточной аффинностью (CD122, CD132 или димер CD122/CD132)

Мутеины IL-2 получали с использованием подверженной ошибкам ПЦР для введения случайных мутаций в нуклеотидную последовательность гена, кодирующего полипептид человеческого IL-2, имеющий аминокислотные замены V69A и Q74P. Дрожжевые клетки, экспрессирующие мутеины IL-2, инкубировали с рекомбинантным 6xHis-меченым ("6xHis" раскрыта как SEQ ID NO: 1028) CD25 с последующим FACS анализом для выделения клонов дрожжевых клеток, экспрессирующих высокие уровни полностью функциональных/активных мутеинов IL-2, как в Примере 1.

FACS анализ далее использовали для выделения клонов дрожжевых клеток, экспрессирующих мутеины IL-2 со сниженным связыванием с димерным рецептором IL-2 (CD122/CD132). Рецептор CD122/CD132 IL-2 был создан в виде гетеродимера путем экспрессии CD122, слитого с Fc IgG1, и CD132, слитого с другим Fc, с мутациями, введенными в каждый Fc таким образом, чтобы они селективно спаривались друг с другом (гетеродимер “выступ во впадину”), когда экспрессируются вместе в одной и той же клетке (мутации выступа S354C/T366Q и мутации впадины Y349C/T366S/L368A/Y407V, как описано в Liu et al. (2017) Frontiers in Immunology 8:38). После окрашивания дрожжевых клеток 10 нМ (Фиг. 5A) или 50 нМ (Фиг. 5B) гетеродимера CD122/CD132 детекцию связанного димера рецептора осуществляли с использованием флуоресцентного вторичного антитела против человеческого Fc и сортировали с помощью различных “ворот”, как показано (Фиг. 5A и 5B). Клоны, обогащенные каждой стратегией сортинга, определяли, как в Примере 1. Аффинность связывания с рецептором выбранных клонов дрожжевых клеток измеряли путем титрования дрожжевых клеток с диапазоном концентраций гетеродимера CD122/CD132 (Фиг. 6A) или с рекомбинантным внеклеточным доменом CD25 IL-2 рецептора (Фиг. 6B). Количество связанного антитела измеряли методом проточной цитометрии на проточном цитометре Accuri C6 или IntelliCyt iQue и использовали подбор кривой для определения K_D (Таблица 2). В целом, мутации, выбранные для пониженного связывания с гетеродимером CD122/CD132 Fc, демонстрируют пониженную аффинность связывания с этим рецептором, но не с CD25.

Некоторые из этих последовательностей IL-2 вместе с дополнительными последовательностями, идентифицированными из последовательностей, не протестированных индивидуально в формате дрожжевого дисплея, были перенесены в плазмиды для экспрессии и очистки в виде слитых белков Fc, как в Примере 1. В частности, указанная мутация(мутации) была введена в исходную последовательность IL-2 V69A/Q74P/C125S (SEQ ID NO: 2), слитую на C-конце с линкером из 20 аминокислот,

содержащим последовательность $(G_4S)_4$ (SEQ ID NO: 48), за которой следует Fc-фрагмент IgG1, содержащий мутацию N297G (SEQ ID NO: 40). Прибор Octet (Molecular Devices, LLC) использовали для определения аффинности к гетеродимеру CD122/CD132 в этом формате. В частности, слитые белки IL-2-Fc захватывали на кончиках игл с античеловеческим Fc с оптимизированной плотностью и определяли скорости ассоциации и диссоциации в диапазоне концентраций рецептора. Репрезентативные данные показывают, что более низкая аффинность была очевидной при сравнении IL-2 дикого типа с мутантной формой (Фиг. 7), и наблюдаемые значения K_D представлены в Таблице 3.

Кроме того, мутеин IL-2 и слитые полипептиды Fc IgG1 экспрессировали в виде мономерных белков путем введения мутаций в домен Fc, которые предотвращали их димеризацию, но все же позволяли очищать их с использованием белка A. Кроме того, к каждой молекуле добавляли аминокислотную последовательность для возможности сайт-специфического биотинилирования ферментом BirA. Эти гибриды сначала экспрессировали в клетках Expi293, затем очищали хроматографией с белком A и сайт-специфически биотинилировали. Прибор Octet (Molecular Devices, LLC) и стрептавидиновые биосенсоры использовали для захвата биотинилированных гибридов и определения аффинности к гетеродимеру CD122/CD132, а также к CD25 в этом формате. В частности, гетеродимер CD122/CD132 “выступ во впадину” наносили на биосенсор и скорости ассоциации и диссоциации определяли в диапазоне концентраций рецептора. Репрезентативные данные с наблюдаемыми значениями K_D представлены в Таблице 11.

Эти результаты иллюстрируют создание и выделение мутеинов IL-2 с рядом аффинностей к димерному рецептору IL-2 CD122/CD132 со средней аффинностью.

Таблица 2

K_D IL-2 для гетеродимера Fc CD122/CD132 и внеклеточного домена CD25, определенные методом дисплея поверхности дрожжей

Мутации (все содержат V69A/Q74P)	CD122/CD132 KD (нМ)	CD25 KD (пМ)
нет	1,7	90
I28T	7,0	Не испытывали
H16D	11,2	71
H16L	12,9	58
H16N	4,2	78
N88L	71	25
N88S	10,0	Не испытывали
Также испытанные с минимальным наблюдаемым эффектом		
I28F	1,7	50
E67K	2,8	85
R81F	1,1	58
N90T	1,7	60
N90H	1,9	81
E110Y	1,7	42
E110K	1,9	61
E116T	2,0	64
E116A	1,5	51
Q126T	1,9	98

Q126R	2,0	92
Q126K	2,2	109
Y31D	1,4	43
T37W	1,1	41
T102G	1,4	47
F103D	1,2	44
A108Q	1,2	49
T111A	1,1	60
I114V	1,3	43

Таблица 3

Выбранный слитый белок IL-2-Fc, K_D для гетеродимера Fc CD122/CD132 и внеклеточного домена CD25, как определено анализом связывания на системе Octet

Мутации (все содержат V69A/Q74P)	CD122/CD132 KD (нМ)	CD25 KD (нМ)
нет	3,9	1,0
H16N	8,7	0,8
I92S	12,9	0,6
D84V	21,1	0,6
Q126R	2,4	0,6
P34T	2,7	0,8
D109N	2,5	0,7
S87R	9,5	0,9
R120G	5,9	1,0
I24L	5,4	0,8
T101R	3,7	0,8
T41K	2,4	0,5
N88S	21,5	0,9
F42A, Y45A, L72G, N88D (отрицательный контроль)	66,4	Не определяли
R38A, F42K, N88D (отрицательный контроль)	79,6	Не определяли

Таблица 11

Выбранный слитый белок IL-2-Fc, место слияния, K_D для внеклеточного домена CD25 и гетеродимера Fc CD122/CD132, как определено анализом связывания на системе Octet

Мутации	Место слияния IL-2	CD25	CD122/CD132
		K_D (нМ)	K_D (нМ)
нет	N-конец	0,19	5,30
нет	C-конец	0,54	3,04
H16N, V69A, Q74P, C125S	N-конец	0,44	22,3
H16L, V69A, Q74P, C125S	N-конец	0,36	122
N88D	C-конец	1,01	24,0
V91K	C-конец	0,69	7,56

Пример 3: Слитые белки IL-2-Fc с пониженной аффинностью к CD122/CD132 рецептору специфически активируют CD25+Foxp3+ регуляторные Т-клетки

Оценивали способность слитых белков IL2-Fc с измененной аффинностью к рецептору IL-2 специфически активировать клетки Treg. Вкратце, способность репрезентативных слитых белков IL-2-Fc с мутациями, снижающими аффинность к

рецепторам CD122/CD132 (H16N, H16L, I92S, D84V и S87R) для индукции передачи сигналов IL-2 в регуляторных CD25+Foxp3+ Т-клетках сравнивали с индукцией передачи сигналов в $CD25^{High}$Foxp3-Т-хелперных клетках (определяемых как CD4+$CD25^{High}$Foxp3-лимфоциты) и в природных клетках-киллерах (NK-клетках, определяемых как CD3-CD56+ лимфоциты) с использованием анализа pSTAT5 на основе проточной цитометрии, описанного ниже (Фиг. 8). Линкерные и Fc-области, составляющие слитые белки IL2-Fc, в этом Примере были такими же, как описано в Примере 2. CD25+ Т-хелперные клетки измеряли в этом анализе, поскольку они представляют собой наиболее вероятную непреднамеренную мишень для терапевтического средства на основе IL-2, предназначенного для лечения заболеваний или расстройств, связанных с аберрантной иммунной активацией. Исходный слитый белок IL-2-Fc (SEQ ID NO: 2), который не содержит мутации, которая, как известно, влияет на аффинность к рецептору IL-2, и аналогичную молекулу в клинических испытаниях (нерелевантное антитело с IL-2, слитым с его С-концом и содержащее мутацию N88D в IL-2 (С-концевой N88D, описанный как IgG-(IL-2N88D)2 в Peterson et al. Journal of Autoimmunity (2018) 95: 1-14) использовали в качестве компараторов.

Замороженные PBMC человека (ATCC) оттаивали и распределяли в 96-луночные планшеты. После 2-часового периода покоя клетки обрабатывали в течение 30 минут слитыми белками IL-2-Fc в диапазоне концентраций, нативным IL-2 или молекулой сравнения. После обработки клетки фиксировали формальдегидом, чтобы «приостановить» их сигнальные процессы, а затем обрабатывали холодным метанолом для удаления их плазматической мембраны. Затем клетки окрашивали флуоресцентными антителами, распознающими маркеры клеточной идентичности. Например, Т-регуляторные клетки представляют собой CD4+$CD25^{high}$Foxp3+, реагирующие на IL-2 нерегуляторные Т-клетки представляют собой CD4+$CD25^{high}$Foxp3-, а NK-клетки представляют собой CD3-CD56+). Клетки также окрашивали антителом (Cell Signaling Technology Cat #9365 и #14603), которое связывается с транскрипционным фактором STAT5, фосфорилированным по тирозину 647 (pSTAT5). pSTAT5 продуцируется как прямой результат передачи сигналов IL-2 рецепторами на клеточной поверхности, что делает его подходящим маркером для передачи сигналов IL-2. Проточную цитометрию использовали для измерения маркеров клеточной идентичности (Фиг. 8) вместе с уровнем pSTAT5. Определяли концентрацию слитого белка IL-2-Fc, при которой каждая клеточная популяция достигает 50% от своего максимального выхода сигнала (EC50), а также максимальный выход сигнала, который может быть достигнут. Для целей анализа максимальную сигнальную способность нормализовали к максимальной сигнальной способности, полученной с использованием белка IL-2-Fc, содержащего только мутации V69A/Q74P в IL-2.

На Фиг. 9A, 9B, 9C и 9D показан уровень сигнальной активности pSTAT5 в CD25+ Treg-клетках и CD25+ не-Treg клетках, NK-клетках и CD8+ цитотоксических Т-клетках, соответственно, после инкубации с рядом концентраций слитого белка IL-2-Fc, как указано. Как и ожидалось, все мутантные молекулы IL-2-Fc обладают пониженной активностью в

отношении активации сигнального пути по сравнению с молекулой дикого типа, содержащей только V69A/Q74P. Все они демонстрируют повышенную специфичность в отношении Treg по сравнению с молекулой дикого типа (в $CD25^{high}$ Т-хелперных клетках, NK-клетках и CD8+ цитотоксических Т-клетках EC50 смещается дальше, чем в Treg, максимальная активация снижается больше, чем Tregs и/или передача сигналов в не-T reg популяциях, поскольку не поддается измерению). Кроме того, С-концевой N88D IL-2-Fc слитый белок демонстрирует более низкую индукцию сигнальной активности pSTAT5 в Treg, чем все протестированные слитые белки IL-2-Fc (за исключением молекулы отрицательного контроля). С-концевой N88D не имеет обнаруживаемой передачи сигналов на не-Treg типах клеток, поэтому относительная специфичность не может быть определена (Фиг. 8 и Таблица 4).

Эти результаты демонстрируют, что специфические мутации, которые снижают аффинность к рецептору CD122/CD132 (например, H16N, H16L, I92S, D84V, S87R) в полипептиде IL-2 человека, включающем слитый белок IL-2-Fc, повышают его способность к специфической активации Т-регуляторных клеток в сравнении с $CD25^{high}$ Т-хелперными клетками и NK-клетками, определяемую по комбинации EC50 и максимальной активации, при этом разные мутеины демонстрируют различное поведение в каждом отношении. Кроме того, эти данные демонстрируют, что некоторые слитые белки IL-2-Fc, испытанные, как описано выше, обладают большей способностью активировать Т-регуляторные клетки, чем включающая С-концевой N88D молекула сравнения.

Таблица 4

Сигнальная активность (EC50 и максимальная активация) слитых белков IL-2-Fc на Treg, $CD25^{high}$ Т-хелперных клетках и NK-клетках в PBMC человека

	Вариант IL-2	Treg		$CD25^{high}$ Т-хелпер		NK-клетки	
Слитый белок IL-2-Fc	SEQ ID NO	EC_{50} (нМ)	Макс. сигнал	EC_{50} (нМ)	Макс. сигнал	EC_{50} (нМ)	Макс. сигнал
V69A/Q74P	2	0,001	1	0,007	1	2,6	1
H16N/V69A/Q74P	4	0,003	0,82	>50	□0,5	>50	N.D.
H16L/V69A/Q74P	5	0,238	1,22	0,827	0,29	N.D.	N.D.
I92S/V69A/Q74P	11	0,009	0,78	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.
D84V/V69A/Q74P	7	0,013	1,20	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.
S87R/V69A/Q74P	8	0,002	□1	□1	□1	10,2	0,83
Неактивный IL-2	30	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.
С-концевой N88D	NA	0,37	0,50	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.

EC_{50} и максимальный pSTAT5 сигнал, индуцированный указанным IL-2-Fc слитым белком для каждого типа клеток через 30 минут, измеренные в человеческих PBMC. Значения определены путем подбора кривой к данным на Фиг. 8. Значения, указанные с

 , являются визуальными оценками из-за плохо сходящихся оценок при подгонке. N.D. означает, что значимый уровень pSTAT5 не обнаружен.

Пример 4: Слитые белки IL2-Fc с умеренной аффинностью к CD25 имеют повышенную специфичность в отношении Tregs по сравнению с другими CD25^{high} Т-клетками

В предыдущей работе были разработаны мутеины IL-2 со значительно сниженной аффинностью к CD25, поскольку такие молекулы могут быть полезны в контексте лечения рака (Levin et al. Nature (2012) 484:529-533). Другая работа была направлена на увеличение аффинности к CD25 на основе гипотезы о том, что это может увеличить активность в отношении Treg по сравнению с другими типами клеток, что может быть полезно для лечения заболеваний, связанных с аберрантной активностью иммунной системы. Способность мутаций IL-2, которые умеренно снижают аффинность к CD25, повышать специфическую активацию Tregs, не исследовалась. Были использованы данные экспериментов с использованием метода дисплея поверхности дрожжей в Примерах 1 и 2 для определения аминокислотных положений, которые допускают мутацию, затем эти положения сравнивали с остатками, которые контактируют с CD25 в опубликованной структуре комплекса IL-2/CD25 (Stauber et al. Proc Natl Acad Sci USA (2006) 103(8):2788-2793). В частности, остатки K35, R38, F42 и E68 IL-2 вступают в контакт с CD25 и допускают мутации. Существующие мутации нацелены на R38, F42 и E68 для устранения аффинности к CD25 (Carmenate et al. J Immunol (2013) 190(12):6230-6238, и сообщалось, что мутация K35 улучшает стабильность IL-2 (Rojas et al. Scientific Reports (2019) 9:800).

Был создан ряд слитых белков IL-2-Fc, содержащих мутации в этих положениях. В частности, указанная мутация(мутации) была введена в исходную последовательность IL-2 V69A/Q74P (SEQ ID NO: 2), слитую на C-конце с линкером из 20 аминокислот, включающим последовательность $(G_4S)_4$ (SEQ ID NO: 48), за которым следует Fc-фрагмент IgG1, содержащий мутацию N297G (SEQ ID NO: 40). Конкретными протестированными мутациями были K35E, R38Q, R38N, R38E, F42Q, F42K, E68N и E68Q. IL-2 сигнальную активность этих иллюстративных слитых белков IL-2-Fc в Treg, CD25^{high} Т-хелперных клетках и NK-клетках в PBMC человека определяли, как в Примере 4. Исходный слитый белок IL-2-Fc (SEQ ID NO: 2), который не содержит мутацию, которая, как известно, влияет на аффинность к рецептору IL-2, использовали в качестве сравнения. E68N и E68Q были неотличимы от дикого типа в этом анализе, и далее они не включены.

На Фиг. 10A, 10B и 10C показан уровень сигнальной активности pSTAT5 в Treg-клетках, CD25^{high} Т-хелперных клетках и NK-клетках, соответственно, после инкубации с рядом концентраций слитых белков IL-2-Fc, как указано. Таблица 5 показывает EC_{50} для Treg по сравнению с CD25^{high} Т-хелперными клетками, а также специфичность (рассчитанная как отношение EC50 CD25^{high} Т-хелперов к EC_{50} Treg). Как и ожидалось, снижение аффинности к CD25 также снижало передачу сигналов в Treg и CD25^{high} Т-хелперных клетках, но практически не влияло на NK-клетки (которые не экспрессируют CD25). В результате, что согласуется с гипотезой авторов изобретения, но было

неожиданным с учетом предшествующего уровня техники, снижение аффинности к CD25 также повышало специфичность к Treg по сравнению с $CD25^{high}$ Т-хелперными клетками. Это было особенно заметно для мутаций R38N и K35E, но эффект наблюдается для всех протестированных мутеинов.

Таблица 5

Сигнальная активность и специфичность в отношении регуляторых Т-клеток слитых белков IL-2-Fc со сниженной аффинностью к CD25

Слитый белок IL-2-Fc	Вариант IL-2 SEQ ID NO	CD25 K_D (нМ дрожжевой дисплей)	Treg EC_{50} (нМ)	$CD25^{high}$ Т-хелпер EC_{50} (нМ)	Отношение
V69A/Q74P	2	0,27	0,001	0,0007	7,1
R38Q/V69A/Q74P	17	1,47	0,0025	0,0071	28,4
R38N/V69A/Q74P	22	1,82	0,0049	13,8	2822
R38E/V69A/Q74P	27	N.D.	1,717	15,5	9,0
F42Q/V69A/Q74P	29	N.D.	0,087	2,25	25,9
F42K/V69A/Q74P	28	N.D.	1,381	22,0	15,9
K35E/V69A/Q74P	12	0,78	0,002	0,60	300

Мутеины IL-2 на участке контакта с CD25 тестировали на связывание с CD25 в анализе титрования с использованием метода дрожжевого дисплея и на сигнальную активность в PBMC человека путем измерения уровней pSTAT5 через 30 минут в регуляторных Т-клетках ($CD4+CD25^{high}Foxp3+$) и $CD25^{high}$ Т-хелперных клетках ($CD4+CD25^{high}Foxp3-$). Сигнальная активность, определенная путем подгонки к данным анализа титрования, показанным на Фиг. 9. N.D. - связывание не обнаружено

Эти результаты демонстрируют, что специфические мутации, которые снижают аффинность к CD25 рецептору (например, R38Q, R38N, R38E, F42Q, F42K, K35E) в полипептиде IL-2 человека, включающем слитый белок IL-2-Fc, повышают способность специфически активировать регуляторные Т-клетки в сравнении с другими $CD25^{high}$ Т-клетками. Эти результаты также демонстрируют, что аминокислотный остаток, выбранный для замены в определенном положении в полипептиде IL-2 (например, R38Q, R38N, R38E), включающем слитый белок IL-2-Fc, по-разному влияет на степень активации регуляторных Т-клеток и селективность. Существует окно, в котором сниженная аффинность к CD25 приводит к сильно повышенной селективности в отношении Treg по сравнению с другими $CD25^{high}$ Т-клетками. В представленном анализе это окно начинается примерно с 50% снижения активности в отношении Treg (2x исходный уровень EC_{50}) с максимальным снижением активности примерно на 80% (5x исходный уровень EC_{50}). Дополнительная селективность снижается на величину, равную 87x сниженной активности в отношении Tregs. Поскольку считается, что селективная активация Treg по сравнению с другими Т-клетками полезна для терапевтического эффекта при лечении многих иммунных расстройств, мутации в этих положениях, вероятно, придают полезные свойства клинической молекуле.

Пример 5: Слитые белки IL-2-Fc с мутациями, влияющими на связывание как с CD122/CD132, так и с CD25, сохраняют специфичность в отношении регуляторных Т-клеток по сравнению с $CD25^{high}$ Т-клетками и NK-клетками

Поскольку мутации, влияющие на связывание с димером CD122/CD132, обеспечивают специфичность в отношении Treg по сравнению с NK-клетками и не-Treg Т-клетками, а мутации CD25 независимо обеспечивают Treg специфичность по сравнению с $CD25^{high}$ Т-хелперными клетками, комбинированные мутации могут иметь новые комбинации специфичности и эффективности, которые были бы полезны в иммуномодулирующей терапии. Авторами изобретения были получены слитые белки IL-2-Fc, как в Примерах 1, 3 и 4, и протестирована их способность передавать сигнал в анализах pSTAT5 с использованием PBMC человека, как в Примерах 3 и 4.

На Фиг. 11A, 11B и 11C показан уровень сигнальной активности pSTAT5 в Treg-клетках, $CD25^{high}$ Т-хелперных клетках и NK-клетках, соответственно, после инкубации с рядом концентраций указанных слитых белков IL-2-Fc (мутеины, содержащие R38E, не показаны, поскольку они обладают низкой активностью в отношении Tregs, см. Таблицу 6). Все представленные данные получены с использованием PBMC от одного донора-человека, но это не тот же донор, как показано в более ранних примерах. Данные разделены между верхней и нижней панелями, чтобы были видны отдельные кривые. Контрольный слитый IL-2-Fc, содержащий только мутации V69A/Q74P, показан на каждой панели. Важно отметить, что все комбинированные мутеины сохраняют способность активировать передачу сигналов IL-2 в Treg клетках, с активностью в отношении Treg в интервале примерно 3 порядков величины. Относительную специфичность в отношении $CD25^{high}$ Т-хелперных клеток и NK-клеток определить невозможно, поскольку большинство мутеинов не генерируют достаточное количество pSTAT5 при любой концентрации для достоверного анализа. Тот факт, что активность в отношении Treg все еще легко обнаруживается, а передача сигналов pSTAT5 в других типах клеток практически не обнаруживается, указывает на то, что комбинации мутаций, нацеленных на взаимодействие с CD122/CD132 и с CD25, в значительной степени сохраняют свою селективность в отношении Treg.

Таблица 6

Активность на Tregs (EC_{50}) слитых белков IL-2-Fc, содержащих комбинации мутаций, нацеленные на области контакта с CD25 и CD122/CD132

Слитый белок IL-2-Fc (все содержат V69A/Q74P/C125S)	Вариант IL-2 SEQ ID NO	Treg EC_{50} (нМ)
None	2	0,039
K35E/H16N	13	0,022
K35E/I92S	16	0,93
K35E/R38N/H16N	38	9,8
R38N/H16N	23	0,18
R38N/D84V	25	0,76
R38N/S87R	31	0,017
R38N/I92S	26	3,2
R38Q/H16N	18	0,55
R38Q/I92S	21	1,0
R38E/H16N	32	49
R38E/D84V	33	65
R38E/S87R	34	39
R38E/I92S	35	207

F42Q/H16N	36	13
F42Q/I92S	37	37

Пример 6: Гибкие, спиральные и жесткие линкеры минимально влияют на функции и стабильность слитых белков IL-2-Fc

Было показано, что функциональные свойства некоторых слитых белков, уровни их экспрессии и термостабильность улучшаются при включении линкеров, богатых Pro, и спиральных линкеров, которые являются более жесткими, чем $(G_4S)_X$ (SEQ ID NO: 1029) гибкий линкер (Zhao et al., Protein Expr Purif (2008) 61:73-77)).

Чтобы проверить, могут ли жесткость и увеличенная длина линкера улучшать термостабильность и сигнальную активность мутеинов IL-2, сохраняя при этом их специфичность в отношении активации регуляторных Т-клеток, были сконструированы и экспрессированы Fc слитые белки, содержащие стабилизированный IL-2 (мутеин V69A/Q74P) и IL-2, содержащий мутацию, снижающую аффинность к CD122 (V69A/Q74P/H16N), с 8 различными линкерами (IL2-Li-Fc, Таблица 7). Тестируемые линкеры обладают одной или более из нескольких характеристик. Некоторые линкеры богаты пролином и включают сайты N-гликозилирования, которые повышают жесткость линкерных пептидов. Другие испытанные линкеры представляют собой α-спиральные жесткие линкеры (Arai et al., Protein Eng (2001) 14(8): 529-532). Некоторые из других линкеров представляют собой природные линкеры, обнаруженные в многодоменных белках, а некоторые представляют собой искусственно созданные богатые пролином последовательности.

Некоторые из слитых белков IL-2-Li-Fc с новыми линкерами демонстрируют слегка улучшенную термостабильность по сравнению с IL-2-$(G_4S)_4$-Fc линкером ("$(G_4S)_4$" раскрыт как SEQ ID NO: 48) в анализе дифференциальной сканирующей флуориметрии (DSF) с флуоресцентным белковым красителем SYPRO оранжевым (Таблица 7).

Для оценки эффекта различных линкеров на биологическую активность слитого белка IL-2-Li-Fc использовали анализ сигнальной активности pSTAT5, описанный в предыдущих примерах. Анализ pSTAT5 использовали для оценки эффектов линкеров на селективность и активность слитых белков IL-2-Li-Fc в контексте стабилизированного IL-2 (содержащего V69A/Q74P/C125S) и стабилизированного IL-2, включающего мутацию H16N, придающую селективность в отношении Tregs. Сравнение значений EC_{50} для слитых белков IL-2-Li-Fc с разными линкерами показывает, что большинство линкеров были аналогичны или немного более активны, чем слияния IL-2-Fc с линкером $(G_4S)_4$ (SEQ ID NO: 48) (Таблица 8). Некоторые линкеры показали заметно более низкую активность (v5 и v7 с мутацией H16N).

Таблица 7

Аминокислотные последовательности протестированных линкеров (Li) и температура плавления IL-2-Fc в дикого типа (WT, содержит V69A/Q74 мутации) и H16N форматах (V69A/Q74P/H16N)

Описание	Последовательность	SEQ ID NO	Т.пл. (WT)	Т.пл. (H16N)
Линкер v1	AGSGGSGGSGGSPVPSTPPTNSSSTPP	49	48,8	49

	TPSPSASGS			
Линкер v2	AGSGGSGGSGGSPVPSTPPTPSPSTPP TPSPSGGSGNSSGSGGS	50	48,5	49,5
Линкер v3	AGSGNSSGSGGSGGSGNSSGSGGSPV PSTPPTPSPSTPPTPSPSASGS	51	49,3	50,4
Линкер v4	AEAAAKEAAAKEAAAKEAAAKAGS	52	48,4	48,8
Линкер v5	GTTPNPPASSSTTGSSTPTNPPAGS	53	48,2	49,3
Линкер v6	AGSPGAGNGGNNGGNPPPPTTTTSSA PATTTTASAGS	54	48,4	48,8
Линкер v7	GGGSAGGGSAGGGSAGGGSAGS	55	47,9	45,5
$(G_4S)_4$ (SEQ ID NO: 48)	GGGGSGGGGSGGGGSGGGGS	48	46,5	45,7

Таблица 8

Сигнальная активность, определенная в анализе сигнальной активности pSTAT5 с использованием человеческих PBMC, для белков IL-2-Fc с различными линкерами в Tregs, $CD25^{high}$ Т-хелперных клетках и NK

Вариант IL-2 (линкер)	Tregs CD4+$CD25^{High}$FoxP3+ EC50 (нМ)	Т-хелперные CD4+$CD25^{High}$ FoxP3- EC50 (нМ)	NK-клетки CD3-CD56+ EC50 (нМ)
H16N (v1)	0,003	0,113	Не определено
H16N (v2)	0,003	0,090	Не определено
H16N (v3)	0,009	0,101	Не определено
H16N (v4)	0,005	0,243	13,5
H16N (v5)	0,052	2,6	Не определено
H16N (v6)	0,011	0,96	Не определено
H16N (v7)	0,026	2,68	Не определено
H16N $(G_4S)_4$ (SEQ ID NO: 48)	0,008	1,04	6,1
WT (v1)	0,003	0,008	2,6
WT (v2)	0,004	0,007	1,7
WT (v3)	0,007	0,016	2,0
WT (v4)	0,003	0,005	1,0
WT (v5)	0,022	0,101	7,6
WT (v6)	0,012	0,046	8,2
WT (v7)	0,014	0,068	10,4
WT $(G_4S)_4$ (SEQ ID NO: 48)	0,006	0,009	2,0

Пример 7: Слитые белки IL-2-Fc со сниженной аффинностью к CD122 рецептору специфически повышают экспансию регуляторных Т-клеток in vivo

Оценивали способность слитых белков IL2-Fc с измененной аффинностью к рецептору IL-2 специфически активировать Т-регуляторные клетки у мышей. Вкратце, мышам Tg32 (Jackson Labs, Bar Harbour ME, № 014565), экспрессирующим FcRn человека, однократно вводили путем инъекции в хвостовую вену ряд доз (от 0,5 мкг до 15 мкг)

слитого белка H16N, содержащего линкер GS из 20 аминокислотных остатков $(G_4S)_4$ (SEQ ID NO: 48), слитый с N-концом Fc IgG1 с мутацией N297G. Контрольным мышам вводили эквимолярное количество (от 1 мкг до 30 мкг) С-концевого N88D слитого белка. Уровни лимфоцитов определяли методом проточной цитометрии до введения дозы, затем через 3, 5 и 7 дней после инъекции. Для определения эффекта(эффектов) слитых белков IL-2-Fc in vivo измеряли несколько ключевых параметров: Т-клетки как фракция от общего количества лимфоцитов, Foxp3+ Tregs как фракция Т-клеток, CD4+ Т-хелперные клетки (за исключением Treg) как фракция Т-клеток, CD8+ Т-клетки как фракция Т-клеток и природные киллерные клетки (NK) как фракция от общего числа лимфоцитов. В частности, общее количество лимфоцитов определяли как жизнеспособные CD45+ клетки, Т-клетки - как жизнеспособные CD45+CD3+ клетки, Treg - как жизнеспособные CD45+CD3+CD4+$CD25^{high}$CD127- клетки, Т-хелперы - как жизнеспособные CD45+CD3+CD4+ не $CD25^{high}$ и CD127-, CD8+ Т-клетки - как жизнеспособные CD45+CD3+CD8+ клетки и NK-клетки - как жизнеспособные CD45+CD3-NK1.1+.

На Фиг. 12 показаны регуляторные Т-клетки в процентах от общего числа Т-клеток. Обе молекулы демонстрируют сильное дозозависимое увеличение через 3 дня и снижение в более поздние моменты времени. Ответ на IL-2-Fc H16N у этих мышей более устойчивый, что позволяет предположить, что эта молекула проявляет активность в течение более длительного времени. Данные на Фиг. 12A и Фиг. 12B представлены в виде среднего значения ответов относительно исходного уровня (значения до лечения) для трех мышей для каждой дозы в каждый момент времени, тогда как на Фиг. 12C показаны данные для отдельных мышей, получавших самую высокую дозу каждой молекулы. На Фиг. 13 и Фиг. 14 показан процент Т-клеток, которые представляли собой Т-хелперные клетки и CD8+ Т-клетки, соответственно, после обработки каждой дозой слитого белка IL-2-Fc или С-концевого N88D. Наблюдается отчетливое дозозависимое снижение Т-эффекторов через 3 дня как доли от общего количества, при этом эффект снижается в более поздние моменты времени. Нет значимой разницы между соответствующим дозе ответом на эти две молекулы.

На Фиг. 15A и Фиг. 15B показан ответ NK-клеток (NK-клетки/общее количество лимфоцитов) у мышей, получавших IL-2-Fc H16N и С-концевой N88D, соответственно. Данные представлены в виде среднего процента NK-клеток по отношению к исходному уровню (значения до лечения) для трех мышей для каждой дозы в каждый момент времени. У мышей, получавших IL-2-Fc H16N, на 3-й день доля NK-клеток несколько снижается при низких дозах или немного увеличивается при высоких дозах дозозависимым образом. Эффект снижается в более поздние моменты времени. Напротив, у мышей, получавших С-концевой N88D, дозозависимая стимуляция экспансии NK-клеток наблюдалась в гораздо большей степени, чем при лечении белком IL-2-Fc H16N. NK-клетки как доля от общего числа лимфоцитов относительно исходного уровня для отдельных мышей, получавших самую высокую дозу каждой молекулы, показаны на Фиг. 15C.

В совокупности эти результаты демонстрируют, что обработка мышей слитым

белком IL-2-Fc H16N индуцирует селективную экспансию Foxp3+ регуляторных Т-клеток. В отличие от молекулы сравнения, IL-2-Fc H16N индуцирует экспансию Tregs в течение более длительного периода времени и индуцирует гораздо меньшую экспансию NK-клеток in vivo.

Пример 8. Снижение аффинности связывания слитых белков IL-2-Fc в отношении рецепторов IL-2 продлевает срок их жизни in vivo

Ожидается, что важным преимуществом слитых белков IL-2-Fc по сравнению с существующей терапией с использованием IL-2 будет увеличение продолжительности жизни in vivo (Bell et al. J Autoimmunity (2015) 56: 66-80). В контексте слитого белка Fc или антитела предполагается, что связывание с рецепторами IL-2 является основным путем клиренса in vivo. Это проверяли путем обработки мышей Tg32 слитым белком IL-2-Fc, который имеет сниженную аффинность как к CD25, так и к CD122 рецепторам (мутации F42A, Y45A, L72G, N88D, V69A, Q74P, C125S (SEQ ID NO: 30). На Фиг. 16 показаны данные связывания, демонстрирующие пониженную аффинность как к CD25, так и к CD122 по сравнению с IL-2-Fc, содержащим только мутации V69A/Q74P/C125S, и неактивный IL-2-Fc не вызывает фосфорилирования pSTAT5 in vitro в PBMC человека при любых испытанных концентрациях (Фиг. 9A).

Плазму собирали у мышей, обработанных, как в Примере 7, слитыми белками IL-2-Fc или C-концевым N88D. Количество слитого белка IL-2-Fc или C-концевого N88D, присутствующего в каждый момент времени, измеряли методом ELISA с захватывающим анти-IL-2 антителом (R&D Systems, AF-202) и вторичным антителом против Fc человека, конъюгированным с пероксидазой хрена (Jackson ImmunoResearch 109-035-008). Для анализа, 100% исходного материала определяли как количество, обнаруживаемое в плазме крови через 1 час после инъекции. Эквимолярные количества IL-2-Fc H16N и C-концевого N88D демонстрируют по существу одинаковую кинетику клиренса при каждом уровне доз (Фиг. 17A и Фиг. 17B). Напротив, неактивный IL-2-Fc сохраняется дольше, особенно при низких дозах (Фиг. 17C и Фиг. 17D).

Эта иллюстративная молекула демонстрирует, что снижение аффинности к рецепторам IL-2 может увеличить время жизни терапевтической молекулы in vivo. Мутации IL-2, которые снижают аффинность к CD25, но сохраняют активность в отношении Treg, такие как описанные в Примере 4, могут быть использованы для продления терапевтического срока службы этих слитых белков IL-2-Fc, тем самым увеличивая продолжительность клинической пользы и снижая необходимость частого введения.

Пример 9: Слитые белки IL-2-Fc индуцируют экспансию регуляторных Т-клеток, Т-хелперных клеток и NK-клеток in vivo у гуманизированных мышей

Мышей NOD scid gamma (NSG) подвергали смертельному облучению и восстанавливали стволовыми клетками пуповины CD34+ человека для исследования реакции иммунных клеток человека на слитые белки IL-2-Fc. Семь экспериментальных групп, по шесть мышей в каждой, восстанавливали с использованием CD34+ стволовых

клеток пуповины, выделенных у трех разных доноров-людей. Каждый донор восстанавливал двух мышей на экспериментальную группу. После полного приживления мышам подкожно вводили низкую и/или высокую дозу контрольного моноклонального антитела (мотавизумаб), контрольного слитого белка IL-2 Fc с неактивным IL-2 фрагментом, контрольного IL-2 Fc слитого белка с белком IL-2 дикого типа и трех разных слитых белков IL-2-Fc, содержащих различные мутации в IL-2 фрагменте. В Таблице 12 представлены исследуемые дозы и группы экспериментального лечения. После инъекции у мышей брали кровь в различные моменты времени, как показано на Фиг. 18A, и осуществляли проточную цитометрию для измерения различных популяций лимфоцитов в эти моменты времени (Фиг. 18A). Кратное увеличение количества Т-регуляторных клеток, Т-хелперных клеток и NK-клеток вплоть до 9-го дня после введения дозы определяли методом проточной цитометрии, как в Примере 7, и это показано на Фиг. 18B, Фиг. 18C и Фиг. 18D, соответственно.

Таблица 12

Слитые белки IL-2-Fc и контрольные белки и соответствующие дозы, вводимые гуманизированным мышам, которых восстанавливали CD34+ стволовыми клетками пуповины человека

Экспериментальная группа (6 мышей на группу)	Обработка	Низкая доза (мкг/кг)	Высокая доза (мкг/кг)
1	Мотавизумаб	800 мкг/кг (эквимолярн.)	
2	Неактивный IL-2	400 мкг/кг	
3	N88D (C-концевой)	100 мкг/кг (эквимолярн.)	800 мкг/кг (эквимолярн.)
4	IL-2 дикого типа	50 мкг/кг	400 мкг/кг
5	H16N, V69A, Q74P, C125S (SEQ ID NO: 1007)	50 мкг/кг	400 мкг/кг
6	H16L, V69A, Q74P, C125S (SEQ ID NO: 1008)	50 мкг/кг	400 мкг/кг

Пример 10: слитые белки IL-2-Fc имеют время жизни в кровотоке несколько дней

Мышам Tg32 (Jackson Labs, Bar Harbour ME, № 014565) подкожно вводили 5 мкг слитого белка IL-2, включающего комбинацию мутаций (Фиг. 19A-19B). Все исследованные слитые белки IL-2 содержали мутации V69A/Q74P/C125S в комбинации с либо H16N, H16L, либо I92S мутацией (Фиг. 19A). Они соответствуют SEQ ID NO: 1007, 1008 и 1009, соответственно. Кроме того, сравнивали время полужизни двух слитых белков IL-2, содержащих мутации H16N/V69A/Q74P/C125S в IL-2 фрагменте, с дополнительной мутацией в Fc-области или без нее (Фиг. 19B). Эти слитые белки IL-2 соответствуют SEQ ID NO: 1007 и 135. После инъекции иллюстративных слитых белков IL-2 кровь собирали в моменты времени, указанные на Фиг. 19A-19B. Плазму выделяли из крови и измеряли концентрации слитых белков IL-2, как описано в Примере 8.

Как показано на Фиг. 19A, все слитые белки IL-2 с указанными мутациями демонстрировали максимальное распределение в течение первых 12 часов после инъекции. Мутация I92S приводила к наибольшему количеству циркулирующего слитого белка IL-2 в плазме мышей.

Как показано на Фиг. 19B, повышение аффинности последовательности Fc к FcRn (SEQ ID NO: 135) незначительно увеличивало время жизни слитого белка IL-2 по сравнению со слитым белком IL-2, включающим такие же мутации в IL-2 фрагменте, но с отсутствием дополнительной мутации в последовательности Fc (SEQ ID NO: 1007).

Пример 11: Слитый белок IL-2-Fc селективно вызывает экспансию регуляторных Т-клеток in vivo у обезьян Cynomolgus

Фармакокинетический и фармакодинамический профиль иллюстративного слитого белка IL-2-Fc, т.е. слитого белка IL-2-Fc, содержащего мутации H16L/V69A/Q74P/C125S (SEQ ID NO:1008) (IL2-118, слитый с IgG1 Fc N297G аллотипа m3), и его эффекты на экспансию и пролиферацию иммунных клеток исследовали in vivo на обезьянах Cynomolgus. Обезьянам подкожно вводили 100 мкг/кг слитого белка IL-2-Fc или плацебо (фосфатно-солевой буферный раствор) один раз в неделю (день 1, 8, 15 и 22) в течение четырех недель. За четырехнедельным приемом следовал четырехнедельный период восстановления.

Иллюстративный слитый белок IL-2-Fc хорошо переносился всеми обезьянами, при этом не наблюдалось никаких клинических признаков или наблюдений в течение 4-недельного периода введения или 4-недельного периода восстановления. Что касается фармакокинетики слитого белка IL-2-Fc, данные демонстрируют быструю фазу начальной абсорбции (Tmax <24 часов для всех животных), за которой следует фаза элиминации (период полувыведения ($t_{1/2}$) составляет приблизительно 10 часов) (Фиг. 20). Уровни слитого белка IL-2-Fc в сыворотке у обезьян с течением времени представлены на Фиг. 20.

Также исследовали эффекты иллюстративного слитого белка IL-2-Fc на экспансию иммунных клеток после введения обезьянам. Проточную цитометрию использовали для количественного определения субпопуляций циркулирующих иммунных клеток после обработки слитым белком IL-2-Fc или плацебо-контролем. В таблице 13 перечислены внутриклеточные маркеры и маркеры клеточной поверхности, а также соответствующие клеточные популяции, которые были проанализированы. Как показано на Фиг. 21A, слитый белок IL-2-Fc значительно увеличивал количество регуляторных Т-клеток у обезьян по сравнению с плацебо-контролем. Кроме того, как показано на Фиг. 21B, до 80% регуляторных Т-клеток окрашивались положительно на Ki67 (маркер клеточной пролиферации) у обезьян, которым вводили слитый белок IL-2-Fc. В совокупности эти данные указывают на то, что регуляторные Т-клетки были гиперпролиферативными и демонстрировали повышенную экспансию в ответ на слитый белок IL-2-Fc.

Как показано на Фиг. 22A-22D, слитый белок IL-2-Fc не приводил к повышению экспансии NK-клеток (Фиг. 22A), цитотоксических Т-клеток (Фиг. 22B), хелперных Т-клеток (Фиг. 22C) или Т-клеток в целом (Фиг. 22D).

Таким образом, эти данные показывают, что IL2-118, слитый с IgG1 Fc N297G аллотипа m3, был способен к селективной экспансии регуляторных Т-клеток in vivo.

Таблица 13

Перечень внутриклеточных маркеров и маркеров клеточной поверхности и соответствующих клеточных популяций для анализа циркулирующих иммунных клеток методом проточной цитометрии

Иммунофенотипирование антигенов и клеточные популяции	
Антигенный маркер	Идентифицированная клеточная популяция
CD45+/CD3+/CD20-/CD159a-	Т-лимфоциты в целом
CD45+/CD3+/CD20-/CD159a-/CD4+/CD8-	Т-хелперные лимфоциты
CD45+/CD3+/CD20-/CD159a-/CD4-/CD8+	цитотоксические Т-лимфоциты
CD45+/CD3-/CD20-/CD159a+	CD159a+ природные киллерные клетки
CD3+/CD159a-/CD4+/CD8-/CD25+/ FoxP3+	Регуляторные Т-хелперные лимфоциты
CD3+/CD159a-/CD4+/CD8- /CD25+/FoxP3+/Ki67+	Пролиферирующие регуляторные Т-хелперные лимфоциты

Пример 12: Слитый белок IL-2-Fc уменьшает поражение почек в мышиной модели волчаночного нефрита

Мыши линии MRL/MpJ-Faslpr/J (Jackson Labs, Bar Harbor ME, stock #000485) являются гомозиготными по мутации в гене Fas, приводящей к системному аутоиммунитету, который напоминает системную красную волчанку человека (SLE) с поражением почек, сходным с волчаночный нефритом человека. Этих мышей использовали для исследования способности слитых белков IL-2-Fc индуцировать экспансию регуляторных Т-клеток путем измерения влияния на прогрессирование заболевания в этой модели SLE.

Группам, включающим до 30 мышей, подкожно вводили контрольный носитель PBS или иллюстративный слитый белок IL-2-Fc, описанный в настоящей заявке, в дозе 40 мкг/кг каждые 3 дня. Лечение начинали в возрасте 11 недель и продолжали до конца исследования, когда мыши достигали возраста 18 недель. Оценка заболевания включала протеинурию, измеряемую еженедельно у всех мышей, анализ гломерулярных поражений путем гистологии почек, определяемой в конце исследования, азот мочевины крови (BUN), определяемый в конце исследования, и количественное определение антител в сыворотке, распознающих двухцепочечную ДНК (антитела против двухцепочечной ДНК).

Фиг. 23A показывает среднюю протеинурию в двух группах на протяжении всего исследования. В начале исследования группа, получавшая лечение, демонстрировала более низкую среднюю протеинурию с наибольшей статистической значимостью, когда мышам было 12 недель ($p=0,004$ с использованием двустороннего непарного t-критерия) и 13 недель ($p=0,056$) (Фиг. 23B, центральная и правая панель).

Гистологию почек также осуществляли в конце исследования для оценки гломерулярных поражений, которые указывают на повреждение почек. Был использован протокол анализа с аналитиками, которые не были осведомлены о группах лечения. Среднее количество поражений, идентифицированных у мышей, не подвергавшихся лечению, составило 6,72, в то время как среднее количество поражений у обработанных мышей

составило 5,167 (Фиг. 23C). Этот результат был статистически значимым с p <0,005 (двухсторонний непарный t-критерий), указывая на то, что в группе, получавшей лечение, в ходе исследования накопилось меньше повреждений почек. Никакой разницы не наблюдалось в отношении антител к двухцепочечной ДНК или BUN.

Таким образом, эти данные указывают на то, что иллюстративный слитый белок IL-2-Fc влияет на прогрессирование заболевания в мышиной модели волчаночного нефрита.

Пример 13: Селективная экспансия регуляторных Т-клеток, вызываемая новым мутеином IL-2, продлевает выживание кожного трансплантата у мышей

Длительная иммуносупрессия предрасполагает пациентов после трансплантации к большему риску инфекции, злокачественных новообразований и почечной токсичности, поэтому необходимы альтернативные методы регуляции иммунной системы. Сообщалось, что терапия низкими дозами IL-2 увеличивает количество Treg in vivo, но может способствовать пролиферации нежелательных эффекторных клеток, таких как цитотоксические Т-клетки и природные киллерные (NK) клетки. Соответственно, в этом примере исследуются иммунорегуляторные эффекты иллюстративного нового мутеина IL-2 человека (mIL-2), слитого с Fc-доменом человеческого антитела (IL-2-Fc), который был разработан для селективной индукции регуляторных Т-клеток с минимальным эффектом на эффекторные клетки.

Сначала осуществляли эксперименты in vitro, в которых спленоциты мышей стимулировали с использованием IL-2-Fc дикого типа, mIL-2 или отрицательного контроля. Было обнаружено, что mIL-2 селективно повышал уровни фосфорилированного STAT5 (нисходящей молекулы рецептора IL-2) в регуляторных Т-клетках с минимальными эффектами на NK-клетки, не-Treg CD4+ Т-клетки и CD8+ Т-клетки.

Впоследствии было исследовано влияние mIL-2 на устойчивую экспансию Treg и пролонгирование выживания кожного трансплантата. Осуществляли введение трансплантата от самца самке с незначительной несовместимостью в модели трансплантации кожи у мышей. Мышам подкожно дважды в неделю вводили либо PBS, либо 0,5 мг/кг mIL-2. Введение только mIL-2 значительно увеличивало выживаемость аллотрансплантата по сравнению с группой PBS (MST 20,5 против 47,5, p=0,0067; Фиг. 24A). Обработка mIL-2 приводила к значительному увеличению количества циркулирующих регуляторных Т-клеток с пиком на 10-й день после инъекции с последующей стабилизацией частоты Treg на уровне ~25% (Фиг. 24B). Важно отметить, что не наблюдалось никакого эффекта mIL2 на эффекторные иммунные клетки, такие как NK-клетки (Фиг. 24C) и CD8 Т-клетки, по сравнению с группой, получавшей PBS. Кроме того, mIL-2 усиливал супрессивную функцию Treg, что наблюдалось в анализе супрессии ex vivo (Фиг. 24D). Расширяя эти данные, mIL-2 оценивали у обезьян Cynomolgus. У обезьян Cynomolgus mIL-2 значительно увеличивал количество Treg в кровотоке без заметных эффектов на Teff или NK-клетки, что согласуется с наблюдениями в мышиной модели.

Изучали in vivo эффекты однократного и продолжительного введения (дважды в неделю в течение 3 недель) mIL-2 у мышей B6. Однократная доза mIL-2 увеличивала

циркулирующие Treg до 40% CD4+ Т-клеток к дню 4 с эффектом, сохраняющимся в течение 7 дней. Продолжительное введение mIL-2 приводило к стабильной экспансии циркулирующих Treg на 40-50% без экспансии эффекторных клеток и 5,3-кратному увеличению Treg в селезенке (Фиг. 24E). Спленоциты этих мышей оценивали на функциональные маркеры Treg и продукцию цитокинов методом цитометрии. mIL-2 увеличивал % CTLA-4+, TGF-b+ и IL-10+ Treg в селезенке на 4-й день после однократной инъекции (Фиг. 24F).

mIL-2 тестировали на моделях с незначительной несовместимостью кожных трансплантатов: от самца к самке B6, а также с повторной стимуляцией аллотрансплантатом или от третьего лица. Реципиентам два раза в неделю подкожно вводили 0,5 мг/кг mIL-2 или контрольного IgG. mIL-2 приводил к устойчивой экспансии Treg, не затрагивая NK-клетки (Фиг. 24G) или CD8 Т-клетки. Это также увеличивало медианную выживаемость трансплантата (MGS) до >185 дней по сравнению с 34,5 днями ($p=0,0004$) в контрольной группе (Фиг. 24H). Лечение останавливали и реципиентам вводили аналогичный кожный аллотрансплантат или кожу от третьего лица (от самцов B6 или OVA B6, соответственно). Вторые мужские кожные трансплантаты выживали в течение длительного времени, в то время как трансплантаты от третьих лиц отторгались рано, что указывает на антиген-специфическую толерантность (MGS>65 против 17 дней, соответственно, $p<0,001$).

Таким образом, mIL-2 селективно вызывает экспансию Treg, увеличивает количество CTLA-4+ Treg и продлевает выживаемость кожного трансплантата у мышей.

Пример 14: Сравнение иллюстративного содержащего мутеин IL-2 слитого белка с ПРОЛЕЙКИНОМ® и дополнительными контрольными агентами на основе IL-2 у отличных от человека приматов

В этом примере исследуются иммунорегуляторные эффекты иллюстративного нового мутеина человеческого IL-2 (обозначаемого как mIL-2), слитого с доменом Fc-фрагмента человеческого антитела (IL-2-Fc) (в частности, слитый белок IL-2-Fc, включающий мутации H16L/V69A/Q74P/C125S (SEQ ID NO:1008) (IL2-118, слитый с IgG1 Fc N297G аллотипа m3)), у отличных от человека приматов по сравнению с Пролейкином, слитым белком IL-2 дикого типа или плацебо-контролем (физиологический раствор).

Отличным от человека приматам вводили одну подкожную инъекцию WT контроля или слитого mIL-2 или пять ежедневных инъекций Пролейкина в ходе 21-дневного исследования. Дозы, использованные в исследовании, указаны в Таблице 14 ниже. За периодом введения доз следовал трехнедельный период восстановления. Не отмечалось никаких проблем с безопасностью при использовании mIL-2 у приматов вплоть до исследуемого уровня дозы 100 мкг/кг.

Таблица 14

Обзор вводимых доз, используемых для мутеинов IL-2 и контролей в исследовании на приматах, отличных от человека; дозы в столбце 3, выделенные жирным шрифтом, означают высокие дозы, а выделенные курсивом означают низкие дозы

Группа обработки	Уровень дозы (пмоль/кг)#	Уровень дозы (пмоль IL-2/кг)#^	Уровень дозы (мкг/кг)	# Животных
Контроль	Физиологический раствор N/A	Физиологический раствор N/A	Физиологический раствор N/A	3
mIL-2 (слитый белок IL-2-Fc, включающий мутации H16L/V69A/Q74P/C125S (SEQ ID NO:1008) (IL2-118, слитый с IgG1 Fc N297G аллотипа m3))	1200	**2400**	100 мкг/кг	3
	400	800	33 мкг/кг	3
	164	*327*	14 мкг/кг	3
	45	*90*	4 мкг/кг	3
WT IL-2 FC	1200	**2400**	100мкг/кг	3
ПРОЛЕЙКИН®/Человеческий IL-2*	327	*327*	5 мкг/кг	3
ПРОЛЕЙКИН®/Человеческий IL-2*	2400	**2400**	37 мкг/кг	3

^Дозы в расчете на IL-2 фрагменты

Мол.масса mIL-2 и WT IL-2 Fc составляет 84,15 кДа, оба содержат два IL-2 фрагмента на молекулу; Мол.масса ПРОЛЕЙКИНА® составляет 15,3 кДа

*Ежедневно в течение 5 дней

В модели приматов, отличных от человека, слитый белок mIL-2 индуцировал пролиферацию регуляторных Т-клеток устойчивым дозозависимым образом, как показано на Фиг. 25А-25Б. Кроме того, экспансия регуляторных Т-клеток была более чем в 15 раз больше при введении 100 мкг/кг mIL-2. Введение mIL-2 не вызывало увеличения числа NK-клеток ни при одной из исследованных концентраций (Фиг. 25С). Было определено, что минимальная фармакологически активная доза mIL-2 составляет 4-14 мкг/кг.

По сравнению с Пролейкином, mIL-2 индуцировал более селективное увеличение регуляторных Т-клеток. Как показано на Фиг. 26, эффект mIL-2 на экспансию клеток был высокоселективным в отношении регуляторных Т-клеток. Отношение Treg:Tcon увеличивалось ≥ 10-кратно в группе, получавшей mIL-2, по сравнению с группой, получавшей Пролейкин (37 мкг/кг), которая продемонстрировала лишь менее чем 5-кратное увеличение отношения Treg:Tcon (Фиг. 26А). Tcon определяли как не-Т-регуляторные CD4+ Т-хелперные клетки. Пролейкин при введении в высокой концентрации (37 мкг/кг) индуцировал бóльшую экспансию Т-хелперных клеток (Фиг. 26В), цитотоксических Т-клеток (Фиг. 26С) и NK-клеток (Фиг. 26D) по сравнению со слитым белком mIL-2.

Затем mIL-2, вводимый в дозе 100 мкг/кг, 33 мкг/кг или 14 мкг/кг, сравнивали с низкой дозой Пролейкина (5 мкг/кг). mIL-2 при 14 мкг/кг содержал такое же молярное

количество фрагментов IL-2, как и 5 мкг/кг Пролейкина. Уровень экспансии регуляторных Т-клеток был значительно выше при 14 мкг/кг mIL-2 по сравнению с 5 мкг/кг Пролейкина (Фиг. 27). Таким образом, mIL-2 приводил к большей индукции регуляторных Т-клеток по сравнению с низкими дозами Пролейкина.

Затем mIL-2, вводимый при 100 мкг/кг, сравнивали с высокой дозой Пролейкина (37 мкг/кг) (Фиг. 28A-28E). mIL-2 при 100 мкг/кг содержал такое же молярное количество фрагментов IL-2, как и 37 мкг/кг Пролейкина. При 100 мкг/кг mIL-2 индуцировал бóльшую экспансию регуляторных Т-клеток (Фиг. 28A-28B) по сравнению с высокой дозой Пролейкина. Наоборот, доза 37 мкг/кг Пролейкина приводила к большему увеличению числа цитотоксических Т-клеток (Фиг. 28C). Кроме того, как и ожидалось, сразу после введения как mIL-2, так и Пролейкина наблюдалась выраженная лимфопения.

В завершение, оценивали фармакокинетические профили mIL-2, вводимого при 100 мкг/кг, 33 мкг/кг, 14 мкг/кг и 4 мкг/кг (Фиг. 29A), и Пролейкина, вводимого при 37 мкг/кг или 5 мкг/кг (Фиг. 29B), на приматах, отличных от человека. Фармакокинетика mIL-2 продемонстрировала дозозависимую экспозицию со средним периодом полувыведения ($t_{1/2}$) 14-34 часа (Фиг. 29A). mIL-2 также сравнивали с Fc IL-2 дикого типа (Фиг. 29A). Fc IL-2 дикого типа демонстрировал более быстрый клиренс. Фармакокинетика Пролейкина также продемонстрировала дозозависимую экспозицию (Фиг. 29B).

Таким образом, эти данные указывают на высокую селективность mIL-2 (слитый белок IL-2-Fc, включающий мутации H16L/V69A/Q74P/C125S (SEQ ID NO:1008) (IL2-118, слитый с IgG1 Fc N297G аллотипа m3)) в отношении регуляторных Т-клеток по сравнению с NK-клетками и цитотоксическими Т-клетками. Взаимодействие с рецептором mIL-2 и данные об активности in vitro также соответствовали фармакодинамическим данным in vivo у приматов, отличных от человека.

Другие аспекты, варианты осуществления и примеры описаны в публикации международной заявки № WO 2021/021606 и публикации заявки США № US 2021/0024601, содержание каждой из которых полностью включено посредством ссылки.

Включение путем ссылки

Все публикации, патенты и номера доступа, указанные в настоящей заявке, включены в настоящую заявку путем ссылки во всей их полноте, как если бы каждая отдельная публикация или патент были конкретно и отдельно указаны для включения посредством ссылки.

Эквиваленты

Хотя обсуждались конкретные варианты осуществления изобретения, приведенное выше описание является иллюстративным, а не ограничительным. Многие варианты изобретения станут очевидными для специалистов в данной области техники после ознакомления с данным описанием и приведенной ниже формулой изобретения. Полный объем изобретения должен определяться ссылками на формулу изобретения вместе с полным объемом ее эквивалентов и описанием вместе с такими вариантами.

Таблица 9

Перечень последовательностей (аминокислотных)

SEQ ID NO	Описание	Замены	Последовательность (аминокислотная)
Иллюстративные варианты IL-2 (мутеины)			
1	IL2 C125S	C125S	APTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNY KNPKLTRMLTFKFYMPKKATELKHLQCLEE ELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINVIV LELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITF SQSIISTLT
2	Стабилизированный IL-2	V69A/Q74P/C125S	APTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNY KNPKLTRMLTFKFYMPKKATELKHLQCLEE ELKPLEEALNLAPSKNFHLRPRDLISNINVIV LELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITF SQSIISTLT
3	IL2-037	H16D/V69A/Q74P/C125S	APTSSSTKKTQLQLEDLLLDLQMILNGINNY KNPKLTRMLTFKFYMPKKATELKHLQCLEE ELKPLEEALNLAPSKNFHLRPRDLISNINVIV LELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITF SQSIISTLT
4	IL2-062	H16N/V69A/Q74P/C125S	APTSSSTKKTQLQLENLLLDLQMILNGINNY KNPKLTRMLTFKFYMPKKATELKHLQCLEE ELKPLEEALNLAPSKNFHLRPRDLISNINVIV LELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITF SQSIISTLT
5	IL2-118	H16L/V69A/Q74P/C125S	APTSSSTKKTQLQLELLLLDLQMILNGINNY KNPKLTRMLTFKFYMPKKATELKHLQCLEE ELKPLEEALNLAPSKNFHLRPRDLISNINVIV LELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITF SQSIISTLT
6	IL2-035	I28T/V69A/Q74P/C125S	APTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGTNN YKNPKLTRMLTFKFYMPKKATELKHLQCL EEELKPLEEALNLAPSKNFHLRPRDLISNINV IVLELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWI TFSQSIISTLT
7	IL2-073	V69A/Q74P/D84V/C125S	APTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNY KNPKLTRMLTFKFYMPKKATELKHLQCLEE ELKPLEEALNLAPSKNFHLRPRVLISNINVIV LELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITF SQSIISTLT
8	IL2-077	V69A/Q74P/S87R/C125S	APTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNY KNPKLTRMLTFKFYMPKKATELKHLQCLEE ELKPLEEALNLAPSKNFHLRPRDLIRNINVIV LELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITF SQSIISTLT
9	IL2-043	V69A/Q74P/N88L/C125S	APTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNY KNPKLTRMLTFKFYMPKKATELKHLQCLEE ELKPLEEALNLAPSKNFHLRPRDLISLINVIV LELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITF SQSIISTLT

10	IL2-036	V69A/Q74P/N88S/C125S	APTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNY KNPKLTRMLTFKFYMPKKATELKHLQCLEE ELKPLEEALNLAPSKNFHLRPRDLISSINVIV LELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITF SQSIISTLT
11	IL2-068	V69A/Q74P/I92S/C125S	APTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNY KNPKLTRMLTFKFYMPKKATELKHLQCLEE ELKPLEEALNLAPSKNFHLRPRDLISNINVSV LELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITF SQSIISTLT
12	IL2-106	K35E/V69A/Q74P/C125S	APTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNY KNPELTRMLTFKFYMPKKATELKHLQCLEE ELKPLEEALNLAPSKNFHLRPRDLISNINVIV LELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITF SQSIISTLT
13	IL2-107	K35E/H16N/V69A/Q74P/C125S	APTSSSTKKTQLQLENLLLDLQMILNGINNY KNPELTRMLTFKFYMPKKATELKHLQCLEE ELKPLEEALNLAPSKNFHLRPRDLISNINVIV LELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITF SQSIISTLT
14	IL2-119	K35E/H16L/V69A/Q74P/C125S	APTSSSTKKTQLQLELLLLDLQMILNGINNY KNPELTRMLTFKFYMPKKATELKHLQCLEE ELKPLEEALNLAPSKNFHLRPRDLISNINVIV LELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITF SQSIISTLT
15	мутеин K35E/D84V	K35E/D84V/V69A/Q74P/C125S	APTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNY KNPELTRMLTFKFYMPKKATELKHLQCLEE ELKPLEEALNLAPSKNFHLRPRVLISNINVIV LELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITF SQSIISTLT
16	IL2-115	K35E/I92S/V69A/Q74P/C125S	APTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNY KNPELTRMLTFKFYMPKKATELKHLQCLEE ELKPLEEALNLAPSKNFHLRPRDLISNINVSV LELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITF SQSIISTLT
17	IL2-109	R38Q/V69A/Q74P/C125S	APTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNY KNPKLTQMLTFKFYMPKKATELKHLQCLEE ELKPLEEALNLAPSKNFHLRPRDLISNINVIV LELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITF SQSIISTLT
18	IL2-113	R38Q/H16N/V69A/Q74P/C125S	APTSSSTKKTQLQLENLLLDLQMILNGINNY KNPKLTQMLTFKFYMPKKATELKHLQCLEE ELKPLEEALNLAPSKNFHLRPRDLISNINVIV LELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITF SQSIISTLT
19	IL2-120	R38Q/H16L/V69A/Q74P/C125S	APTSSSTKKTQLQLELLLLDLQMILNGINNY KNPKLTQMLTFKFYMPKKATELKHLQCLEE ELKPLEEALNLAPSKNFHLRPRDLISNINVIV LELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITF SQSIISTLT

20	мутеин R38Q/D84V	R38Q/D84V/ V69A/Q74P/ C125S	APTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNY KNPKLTQMLTFKFYMPKKATELKHLQCLEE ELKPLEEALNLAPSKNFHLRPRVLISNINVIV LELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITF SQSIISTLT
21	IL2-116	R38Q/I92S/Q 74P/C125S	APTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNY KNPKLTQMLTFKFYMPKKATELKHLQCLEE ELKPLEEALNLAPSKNFHLRPRDLISNINVSV LELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITF SQSIISTLT
22	IL2-088	R38N/V69A/ Q74P/C125S	APTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNY KNPKLTNMLTFKFYMPKKATELKHLQCLEE ELKPLEEALNLAPSKNFHLRPRDLISNINVIV LELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITF SQSIISTLT
23	IL2-097	R38N/H16N/ V69A/Q74P/ C125S	APTSSSTKKTQLQLENLLLDLQMILNGINNY KNPKLTNMLTFKFYMPKKATELKHLQCLEE ELKPLEEALNLAPSKNFHLRPRDLISNINVIV LELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITF SQSIISTLT
24	мутеин R38N/H16L	R38N/H16L/ V69A/Q74P/ C125S	APTSSSTKKTQLQLELLLLDLQMILNGINNY KNPKLTNMLTFKFYMPKKATELKHLQCLEE ELKPLEEALNLAPSKNFHLRPRDLISNINVIV LELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITF SQSIISTLT
25	IL2-098	R38N/D84V/ V69A/Q74P/ C125S	APTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNY KNPKLTNMLTFKFYMPKKATELKHLQCLEE ELKPLEEALNLAPSKNFHLRPRVLISNINVIV LELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITF SQSIISTLT
26	IL2-100	R38N/I92S/Q 74P/C125S	APTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNY KNPKLTNMLTFKFYMPKKATELKHLQCLEE ELKPLEEALNLAPSKNFHLRPRDLISNINVSV LELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITF SQSIISTLT
27	IL2-090	R38E/V69A/ Q74P/C125S	APTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNY KNPKLTEMLTFKFYMPKKATELKHLQCLEE ELKPLEEALNLAPSKNFHLRPRDLISNINVIV LELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITF SQSIISTLT
28	IL2-092	F42K/V69A/ Q74P/C125S	APTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNY KNPKLTRMLTKKFYMPKKATELKHLQCLE EELKPLEEALNLAPSKNFHLRPRDLISNINVI VLELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWIT FSQSIISTLT
29	IL2-110	F42Q/V69A/ Q74P/C125S	APTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNY KNPKLTRMLTQKFYMPKKATELKHLQCLE EELKPLEEALNLAPSKNFHLRPRDLISNINVI VLELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWIT FSQSIISTLT

30	IL2-неактивный	F42A/Y45A/L72G/N88D/V69A/Q74P/C125S	APTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLTRMLTAKFAMPKKATELKHLQCLEEELKPLEEALNGAPSKNFHLRPRDLISDINVIVLELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFSQSIISTLT
31	IL2-99	R38N/S87R/V69A/Q74P/C125S	APTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLTNMLTFKFYMPKKATELKHLQCLEEELKPLEEALNLAPSKNFHLRPRDLIRNINVIVLELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFSQSIISTLT
32	IL2-101	R38E/H16N/V69A/Q74P/C125S	APTSSSTKKTQLQLENLLLDLQMILNGINNYKNPKLTEMLTFKFYMPKKATELKHLQCLEEELKPLEEALNLAPSKNFHLRPRDLISNINVIVLELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFSQSIISTLT
33	IL2-102	R38E/D84V/V69A/Q74P/C125S	APTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLTEMLTFKFYMPKKATELKHLQCLEEELKPLEEALNLAPSKNFHLRPRVLISNINVIVLELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFSQSIISTLT
34	IL2-103	R38E/S87R/V69A/Q74P/C125S	APTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLTEMLTFKFYMPKKATELKHLQCLEEELKPLEEALNLAPSKNFHLRPRDLIRNINVIVLELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFSQSIISTLT
35	IL2-104	R38E/I92S/V69A/Q74P/C125S	APTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLTEMLTFKFYMPKKATELKHLQCLEEELKPLEEALNLAPSKNFHLRPRDLISNINVSVLELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFSQSIISTLT
36	IL2-114	F42Q/H16N/V69A/Q74P/C125S	APTSSSTKKTQLQLENLLLDLQMILNGINNYKNPKLTRMLTQKFYMPKKATELKHLQCLEEELKPLEEALNLAPSKNFHLRPRDLISNINVIVLELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFSQSIISTLT
37	IL2-117	F42Q/I92S/V69A/Q74P/C125S	APTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLTRMLTQKFYMPKKATELKHLQCLEEELKPLEEALNLAPSKNFHLRPRDLISNINVSVLELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFSQSIISTLT
38	IL2-108	K35E/R38N/H16N/V69A/Q74P/C125S	APTSSSTKKTQLQLENLLLDLQMILNGINNYKNPELTNMLTFKFYMPKKATELKHLQCLEEELKPLEEALNLAPSKNFHLRPRDLISNINVIVLELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFSQSIISTLT
1000	IL2-124	T3A/H16N/V69A/Q74P/C125S	APASSSTKKTQLQLENLLLDLQMILNGINNYKNPKLTRMLTFKFYMPKKATELKHLQCLEEELKPLEEALNLAPSKNFHLRPRDLISNINVIVLELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFSQSIISTLT

1001	IL2-127	T3A/H16L/V69A/Q74P/C125S	APASSSTKKTQLQLELLLLDLQMILNGINNY KNPKLTRMLTFKFYMPKKATELKHLQCLEE ELKPLEEALNLAPSKNFHLRPRDLISNINVIV LELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITF SQSIISTLT
1002	IL2-130	T3A/I92S/V69A/Q74P/C125S	APASSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNY KNPKLTRMLTFKFYMPKKATELKHLQCLEE ELKPLEEALNLAPSKNFHLRPRDLISNINVSV LELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITF SQSIISTLT
Иллюстративные Fc области			
39	IgG1 Fc		DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTL MISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVD GVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVL HQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKA KGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLV KGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLD SDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVM HEALHNHYTQKSLSLSPGK
40	IgG1 Fc N297G	N297G	DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTL MISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVD GVEVHNAKTKPREEQYGSTYRVVSVLTVL HQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKA KGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLV KGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLD SDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVM HEALHNHYTQKSLSLSPGK
41	IgG1 Fc LALAPG	L234A/L235A/P329G	DKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTL MISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVD GVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVL HQDWLNGKEYKCKVSNKALGAPIEKTISKA KGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLV KGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLD SDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVM HEALHNHYTQKSLSLSPGK
42	IgG1 Fc N297G Mut215	N297G/T307Q/Q311V/A378V	DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTL MISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVD GVEVHNAKTKPREEQYGSTYRVVSVLQVL HVDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKA KGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLV KGFYPSDIVVEWESNGQPENNYKTTPPVLD SDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVM HEALHNHYTQKSLSLSPGK
43	IgG1 Fc LALAPG Mut215	L234A/L235A/P329G/T307Q/Q311V/A378V	DKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTL MISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVD GVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLQVL HVDWLNGKEYKCKVSNKALGAPIEKTISKA KGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLV KGFYPSDIVVEWESNGQPENNYKTTPPVLD SDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVM HEALHNHYTQKSLSLSPGK

44	IgG4 Fc S228P	S228P	ESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDT LMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVD GVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLH QDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAK GQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVK GFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDS DGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHE ALHNHYTQKSLSLSLGK
45	IgG4 Fc S228P/R409 K	S228P/R409 K	ESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDT LMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVD GVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLH QDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAK GQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVK GFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDS DGSFFLYSKLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHE ALHNHYTQKSLSLSLGK
46	IgG4 Fc S228P Mut215	S228P/T307 Q/Q311V/A3 78V	ESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDT LMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVD GVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLQVL HVDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKA KGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLV KGFYPSDIVVEWESNGQPENNYKTTPPVLD SDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMH EALHNHYTQKSLSLSLGK
47	IgG4 Fc S228P/R409 K Mut215	S228P/R409 K/T307Q/Q3 11V/A378V	ESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDT LMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVD GVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLQVL HVDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKA KGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLV KGFYPSDIVVEWESNGQPENNYKTTPPVLD SDGSFFLYSKLTVDKSRWQEGNVFSCSVMH EALHNHYTQKSLSLSLGK
1003	IgG1 Fc N297G m3 аллотип		DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTL MISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVD GVEVHNAKTKPREEQYGSTYRVVSVLTVL HQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKA KGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLV KGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLD SDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVM HEALHNHYTQKSLSLSPGK
Линкеры			
48	(G4S)4 линкер		GGGGSGGGGSGGGGSGGGGS
49	Линкер v1		AGSGGSGGSGGSPVPSTPPTNSSSTPPTPSPS ASGS
50	Линкер v2		AGSGGSGGSGGSPVPSTPPTPSPSTPPTPSPS GGSGNSSGSGGS
51	Линкер v3		AGSGNSSGSGGSGGSGNSSGSGGSPVPSTPP TPSPSTPPTPSPSASGS
52	Линкер v4		AEAAAKEAAAKEAAAKEAAAKAGS

53	Линкер v5		GTTPNPPASSSTTGSSTPTNPPAGS
54	Линкер v6		AGSPGAGNGGNNGGNPPPPTTTTSSAPATT TTASAGS
55	Линкер v7		GGGSAGGGSAGGGSAGGGSAGS
Иллюстративные слитые белки IL-2-Fc (IgG1 Fc N297G)			
56	IL2 C125S, слитый с IgG1 Fc N297G		APTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNY KNPKLTRMLTFKFYMPKKATELKHLQCLEE ELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINVIV LELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITF SQSIISTLTGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSD KTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMI SRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGV EVHNAKTKPREEQYGSTYRVVSVLTVLHQ DWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKG QPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGF YPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDG SFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEAL HNHYTQKSLSLSPGK
57	Стабилизированный IL-2, слитый с IgG1 Fc N297G		APTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNY KNPKLTRMLTFKFYMPKKATELKHLQCLEE ELKPLEEALNLAPSKNFHLRPRDLISNINVIV LELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITF SQSIISTLTGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSD KTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMI SRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGV EVHNAKTKPREEQYGSTYRVVSVLTVLHQ DWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKG QPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGF YPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDG SFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEAL HNHYTQKSLSLSPGK
58	IL2-037, слитый с IgG1 Fc N297G		APTSSSTKKTQLQLEDLLLDLQMILNGINNY KNPKLTRMLTFKFYMPKKATELKHLQCLEE ELKPLEEALNLAPSKNFHLRPRDLISNINVIV LELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITF SQSIISTLTGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSD KTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMI SRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGV EVHNAKTKPREEQYGSTYRVVSVLTVLHQ DWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKG QPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGF YPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDG SFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEAL HNHYTQKSLSLSPGK

59	IL2-062, слитый с IgG1 Fc N297G	APTSSSTKKTQLQLENLLLDLQMILNGINNY KNPKLTRMLTFKFYMPKKATELKHLQCLEE ELKPLEEALNLAPSKNFHLRPRDLISNINVIV LELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITF SQSIISTLTGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSD KTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMI SRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGV EVHNAKTKPREEQYGSTYRVVSVLTVLHQ DWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKG QPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGF YPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDG SFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEAL HNHYTQKSLSLSPGK
60	IL2-118, слитый с IgG1 Fc N297G	APTSSSTKKTQLQLELLLLDLQMILNGINNY KNPKLTRMLTFKFYMPKKATELKHLQCLEE ELKPLEEALNLAPSKNFHLRPRDLISNINVIV LELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITF SQSIISTLTGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSD KTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMI SRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGV EVHNAKTKPREEQYGSTYRVVSVLTVLHQ DWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKG QPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGF YPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDG SFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEAL HNHYTQKSLSLSPGK
61	IL2-035, слитый с IgG1 Fc N297G	APTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGTNN YKNPKLTRMLTFKFYMPKKATELKHLQCL EEELKPLEEALNLAPSKNFHLRPRDLISNINV IVLELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWI TFSQSIISTLTGGGGSGGGGSGGGGSGGGGS DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTL MISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVD GVEVHNAKTKPREEQYGSTYRVVSVLTVL HQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKA KGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLV KGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLD SDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVM HEALHNHYTQKSLSLSPGK
62	IL2-073, слитый с IgG1 Fc N297G	APTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNY KNPKLTRMLTFKFYMPKKATELKHLQCLEE ELKPLEEALNLAPSKNFHLRPRVLISNINVIV LELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITF SQSIISTLTGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSD KTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMI SRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGV EVHNAKTKPREEQYGSTYRVVSVLTVLHQ DWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKG QPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGF YPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDG SFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEAL HNHYTQKSLSLSPGK

63	IL2-077, слитый с IgG1 Fc N297G	APTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNY KNPKLTRMLTFKFYMPKKATELKHLQCLEE ELKPLEEALNLAPSKNFHLRPRDLIRNINVIV LELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITF SQSIISTLTGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSD KTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMI SRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGV EVHNAKTKPREEQYGSTYRVVSVLTVLHQ DWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKG QPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGF YPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDG SFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEAL HNHYTQKSLSLSPGK
64	IL2-043, слитый с IgG1 Fc N297G	APTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNY KNPKLTRMLTFKFYMPKKATELKHLQCLEE ELKPLEEALNLAPSKNFHLRPRDLISLINVIV LELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITF SQSIISTLTGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSD KTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMI SRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGV EVHNAKTKPREEQYGSTYRVVSVLTVLHQ DWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKG QPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGF YPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDG SFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEAL HNHYTQKSLSLSPGK
65	IL2-036, слитый с IgG1 Fc N297G	APTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNY KNPKLTRMLTFKFYMPKKATELKHLQCLEE ELKPLEEALNLAPSKNFHLRPRDLISSINVIV LELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITF SQSIISTLTGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSD KTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMI SRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGV EVHNAKTKPREEQYGSTYRVVSVLTVLHQ DWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKG QPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGF YPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDG SFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEAL HNHYTQKSLSLSPGK
66	IL2-068, слитый с IgG1 Fc N297G	APTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNY KNPKLTRMLTFKFYMPKKATELKHLQCLEE ELKPLEEALNLAPSKNFHLRPRDLISNINVSV LELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITF SQSIISTLTGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSD KTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMI SRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGV EVHNAKTKPREEQYGSTYRVVSVLTVLHQ DWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKG QPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGF YPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDG SFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEAL HNHYTQKSLSLSPGK

67	IL2-106, слитый с IgG1 Fc N297G	APTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNY KNPELTRMLTFKFYMPKKATELKHLQCLEE ELKPLEEALNLAPSKNFHLRPRDLISNINVIV LELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITF SQSIISTLTGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSD KTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMI SRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGV EVHNAKTKPREEQYGSTYRVVSVLTVLHQ DWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKG QPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGF YPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDG SFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEAL HNHYTQKSLSLSPGK
68	IL2-107, слитый с IgG1 Fc N297G	APTSSSTKKTQLQLENLLLDLQMILNGINNY KNPELTRMLTFKFYMPKKATELKHLQCLEE ELKPLEEALNLAPSKNFHLRPRDLISNINVIV LELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITF SQSIISTLTGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSD KTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMI SRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGV EVHNAKTKPREEQYGSTYRVVSVLTVLHQ DWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKG QPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGF YPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDG SFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEAL HNHYTQKSLSLSPGK
69	IL2-119, слитый с IgG1 Fc N297G	APTSSSTKKTQLQLELLLLDLQMILNGINNY KNPELTRMLTFKFYMPKKATELKHLQCLEE ELKPLEEALNLAPSKNFHLRPRDLISNINVIV LELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITF SQSIISTLTGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSD KTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMI SRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGV EVHNAKTKPREEQYGSTYRVVSVLTVLHQ DWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKG QPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGF YPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDG SFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEAL HNHYTQKSLSLSPGK
70	K35E/D84V мутеин, слитый с IgG1 Fc N297G	APTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNY KNPELTRMLTFKFYMPKKATELKHLQCLEE ELKPLEEALNLAPSKNFHLRPRVLISNINVIV LELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITF SQSIISTLTGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSD KTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMI SRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGV EVHNAKTKPREEQYGSTYRVVSVLTVLHQ DWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKG QPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGF YPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDG SFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEAL HNHYTQKSLSLSPGK

71	IL2-115, слитый с IgG1 Fc N297G	APTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNY KNPELTRMLTFKFYMPKKATELKHLQCLEE ELKPLEEALNLAPSKNFHLRPRDLISNINVSV LELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITF SQSIISTLTGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSD KTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMI SRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGV EVHNAKTKPREEQYGSTYRVVSVLTVLHQ DWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKG QPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGF YPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDG SFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEAL HNHYTQKSLSLSPGK
72	IL2-109, слитый с IgG1 Fc N297G	APTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNY KNPKLTQMLTFKFYMPKKATELKHLQCLEE ELKPLEEALNLAPSKNFHLRPRDLISNINVIV LELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITF SQSIISTLTGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSD KTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMI SRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGV EVHNAKTKPREEQYGSTYRVVSVLTVLHQ DWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKG QPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGF YPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDG SFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEAL HNHYTQKSLSLSPGK
73	IL2-113, слитый с IgG1 Fc N297G	APTSSSTKKTQLQLENLLLDLQMILNGINNY KNPKLTQMLTFKFYMPKKATELKHLQCLEE ELKPLEEALNLAPSKNFHLRPRDLISNINVIV LELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITF SQSIISTLTGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSD KTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMI SRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGV EVHNAKTKPREEQYGSTYRVVSVLTVLHQ DWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKG QPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGF YPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDG SFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEAL HNHYTQKSLSLSPGK
74	IL2-120, слитый с IgG1 Fc N297G	APTSSSTKKTQLQLELLLLDLQMILNGINNY KNPKLTQMLTFKFYMPKKATELKHLQCLEE ELKPLEEALNLAPSKNFHLRPRDLISNINVIV LELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITF SQSIISTLTGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSD KTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMI SRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGV EVHNAKTKPREEQYGSTYRVVSVLTVLHQ DWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKG QPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGF YPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDG SFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEAL HNHYTQKSLSLSPGK

75	R38Q/D84V мутеин, слитый с IgG1 Fc N297G	APTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNY KNPKLTQMLTFKFYMPKKATELKHLQCLEE ELKPLEEALNLAPSKNFHLRPRVLISNINVIV LELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITF SQSIISTLTGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSD KTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMI SRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGV EVHNAKTKPREEQYGSTYRVVSVLTVLHQ DWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKG QPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGF YPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDG SFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEAL HNHYTQKSLSLSPGK
76	IL2-116, слитый с IgG1 Fc N297G	APTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNY KNPKLTQMLTFKFYMPKKATELKHLQCLEE ELKPLEEALNLAPSKNFHLRPRDLISNINVSV LELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITF SQSIISTLTGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSD KTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMI SRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGV EVHNAKTKPREEQYGSTYRVVSVLTVLHQ DWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKG QPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGF YPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDG SFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEAL HNHYTQKSLSLSPGK
77	IL2-088, слитый с IgG1 Fc N297G	APTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNY KNPKLTNMLTFKFYMPKKATELKHLQCLEE ELKPLEEALNLAPSKNFHLRPRDLISNINVIV LELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITF SQSIISTLTGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSD KTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMI SRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGV EVHNAKTKPREEQYGSTYRVVSVLTVLHQ DWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKG QPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGF YPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDG SFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEAL HNHYTQKSLSLSPGK
78	IL2-097, слитый с IgG1 Fc N297G	APTSSSTKKTQLQLENLLLDLQMILNGINNY KNPKLTNMLTFKFYMPKKATELKHLQCLEE ELKPLEEALNLAPSKNFHLRPRDLISNINVIV LELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITF SQSIISTLTGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSD KTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMI SRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGV EVHNAKTKPREEQYGSTYRVVSVLTVLHQ DWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKG QPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGF YPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDG SFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEAL HNHYTQKSLSLSPGK

79	R38N/H16L мутеин, слитый с IgG1 Fc N297G	APTSSSTKKTQLQLELLLLDLQMILNGINNY KNPKLTNMLTFKFYMPKKATELKHLQCLEE ELKPLEEALNLAPSKNFHLRPRDLISNINVIV LELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITF SQSIISTLTGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSD KTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMI SRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGV EVHNAKTKPREEQYGSTYRVVSVLTVLHQ DWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKG QPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGF YPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDG SFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEAL HNHYTQKSLSLSPGK
80	IL2-098, слитый с IgG1 Fc N297G	APTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNY KNPKLTNMLTFKFYMPKKATELKHLQCLEE ELKPLEEALNLAPSKNFHLRPRVLISNINVIV LELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITF SQSIISTLTGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSD KTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMI SRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGV EVHNAKTKPREEQYGSTYRVVSVLTVLHQ DWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKG QPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGF YPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDG SFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEAL HNHYTQKSLSLSPGK
81	IL2-100, слитый с IgG1 Fc N297G	APTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNY KNPKLTNMLTFKFYMPKKATELKHLQCLEE ELKPLEEALNLAPSKNFHLRPRDLISNINVSV LELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITF SQSIISTLTGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSD KTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMI SRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGV EVHNAKTKPREEQYGSTYRVVSVLTVLHQ DWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKG QPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGF YPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDG SFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEAL HNHYTQKSLSLSPGK
82	IL2-090, слитый с IgG1 Fc N297G	APTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNY KNPKLTEMLTFKFYMPKKATELKHLQCLEE ELKPLEEALNLAPSKNFHLRPRDLISNINVIV LELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITF SQSIISTLTGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSD KTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMI SRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGV EVHNAKTKPREEQYGSTYRVVSVLTVLHQ DWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKG QPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGF YPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDG SFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEAL HNHYTQKSLSLSPGK

83	IL2-092, слитый с IgG1 Fc N297G	APTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNY KNPKLTRMLTKKFYMPKKATELKHLQCLE EELKPLEEALNLAPSKNFHLRPRDLISNINVI VLELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWIT FSQSIISTLTGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSD KTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMI SRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGV EVHNAKTKPREEQYGSTYRVVSVLTVLHQ DWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKG QPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGF YPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDG SFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEAL HNHYTQKSLSLSPGK
84	IL2-110, слитый с IgG1 Fc N297G	APTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNY KNPKLTRMLTQKFYMPKKATELKHLQCLE EELKPLEEALNLAPSKNFHLRPRDLISNINVI VLELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWIT FSQSIISTLTGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSD KTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMI SRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGV EVHNAKTKPREEQYGSTYRVVSVLTVLHQ DWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKG QPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGF YPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDG SFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEAL HNHYTQKSLSLSPGK
85	IL2-неактивный, слитый с IgG1 Fc N297G	APTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNY KNPKLTRMLTAKFAMPKKATELKHLQCLE EELKPLEEALNGAPSKNFHLRPRDLISDINVI VLELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWIT FSQSIISTLTGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSD KTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMI SRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGV EVHNAKTKPREEQYGSTYRVVSVLTVLHQ DWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKG QPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGF YPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDG SFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEAL HNHYTQKSLSLSPGK
86	IL2-99, слитый с IgG1 Fc N297G	APTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNY KNPKLTNMLTFKFYMPKKATELKHLQCLEE ELKPLEEALNLAPSKNFHLRPRDLIRNINVIV LELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITF SQSIISTLTGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSD KTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMI SRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGV EVHNAKTKPREEQYGSTYRVVSVLTVLHQ DWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKG QPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGF YPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDG SFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEAL HNHYTQKSLSLSPGK

87	IL2-101, слитый с IgG1 Fc N297G	APTSSSTKKTQLQLENLLLDLQMILNGINNY KNPKLTEMLTFKFYMPKKATELKHLQCLEE ELKPLEEALNLAPSKNFHLRPRDLISNINVIV LELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITF SQSIISTLTGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSD KTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMI SRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGV EVHNAKTKPREEQYGSTYRVVSVLTVLHQ DWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKG QPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGF YPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDG SFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEAL HNHYTQKSLSLSPGK
88	IL2-102, слитый с IgG1 Fc N297G	APTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNY KNPKLTEMLTFKFYMPKKATELKHLQCLEE ELKPLEEALNLAPSKNFHLRPRVLISNINVIV LELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITF SQSIISTLTGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSD KTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMI SRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGV EVHNAKTKPREEQYGSTYRVVSVLTVLHQ DWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKG QPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGF YPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDG SFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEAL HNHYTQKSLSLSPGK
89	IL2-103, слитый с IgG1 Fc N297G	APTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNY KNPKLTEMLTFKFYMPKKATELKHLQCLEE ELKPLEEALNLAPSKNFHLRPRDLIRNINVIV LELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITF SQSIISTLTGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSD KTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMI SRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGV EVHNAKTKPREEQYGSTYRVVSVLTVLHQ DWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKG QPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGF YPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDG SFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEAL HNHYTQKSLSLSPGK
90	IL2-104, слитый с IgG1 Fc N297G	APTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNY KNPKLTEMLTFKFYMPKKATELKHLQCLEE ELKPLEEALNLAPSKNFHLRPRDLISNINVSV LELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITF SQSIISTLTGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSD KTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMI SRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGV EVHNAKTKPREEQYGSTYRVVSVLTVLHQ DWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKG QPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGF YPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDG SFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEAL HNHYTQKSLSLSPGK

91	IL2-114, слитый с IgG1 Fc N297G	APTSSSTKKTQLQLENLLLDLQMILNGINNY KNPKLTRMLTQKFYMPKKATELKHLQCLE EELKPLEEALNLAPSKNFHLRPRDLISNINVI VLELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWIT FSQSIISTLTGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSD KTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMI SRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGV EVHNAKTKPREEQYGSTYRVVSVLTVLHQ DWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKG QPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGF YPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDG SFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEAL HNHYTQKSLSLSPGK
92	IL2-117, слитый с IgG1 Fc N297G	APTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNY KNPKLTRMLTQKFYMPKKATELKHLQCLE EELKPLEEALNLAPSKNFHLRPRDLISNINVS VLELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWIT FSQSIISTLTGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSD KTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMI SRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGV EVHNAKTKPREEQYGSTYRVVSVLTVLHQ DWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKG QPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGF YPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDG SFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEAL HNHYTQKSLSLSPGK
93	IL2-108, слитый с IgG1 Fc N297G	APTSSSTKKTQLQLENLLLDLQMILNGINNY KNPELTNMLTFKFYMPKKATELKHLQCLEE ELKPLEEALNLAPSKNFHLRPRDLISNINVIV LELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITF SQSIISTLTGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSD KTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMI SRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGV EVHNAKTKPREEQYGSTYRVVSVLTVLHQ DWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKG QPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGF YPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDG SFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEAL HNHYTQKSLSLSPGK
1004	IL2-124, слитый с IgG1 Fc N297G аллотипа m3	APASSSTKKTQLQLENLLLDLQMILNGINNY KNPKLTRMLTFKFYMPKKATELKHLQCLEE ELKPLEEALNLAPSKNFHLRPRDLISNINVIV LELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITF SQSIISTLTGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSD KTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMI SRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGV EVHNAKTKPREEQYGSTYRVVSVLTVLHQ DWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKG QPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKG FYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSD GSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHE ALHNHYTQKSLSLSPGK

1005	IL2-127, слитый с IgG1 Fc N297G аллотипа m3	APASSSTKKTQLQLELLLLDLQMILNGINNY KNPKLTRMLTFKFYMPKKATELKHLQCLEE ELKPLEEALNLAPSKNFHLRPRDLISNINVIV LELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITF SQSIISTLTGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSD KTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMI SRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGV EVHNAKTKPREEQYGSTYRVVSVLTVLHQ DWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKG QPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKG FYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSD GSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHE ALHNHYTQKSLSLSPGK
1006	IL2-130, слитый с IgG1 Fc N297G аллотипа m3	APASSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNY KNPKLTRMLTFKFYMPKKATELKHLQCLEE ELKPLEEALNLAPSKNFHLRPRDLISNINVSV LELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITF SQSIISTLTGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSD KTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMI SRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGV EVHNAKTKPREEQYGSTYRVVSVLTVLHQ DWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKG QPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKG FYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSD GSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHE ALHNHYTQKSLSLSPGK
1007	IL2-062, слитый с IgG1 Fc N297G аллотипа m3	APTSSSTKKTQLQLENLLLDLQMILNGINNY KNPKLTRMLTFKFYMPKKATELKHLQCLEE ELKPLEEALNLAPSKNFHLRPRDLISNINVIV LELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITF SQSIISTLTGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSD KTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMI SRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGV EVHNAKTKPREEQYGSTYRVVSVLTVLHQ DWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKG QPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKG FYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSD GSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHE ALHNHYTQKSLSLSPGK
1008	IL2-118, слитый с IgG1 Fc N297G аллотипа m3	APTSSSTKKTQLQLELLLLDLQMILNGINNY KNPKLTRMLTFKFYMPKKATELKHLQCLEE ELKPLEEALNLAPSKNFHLRPRDLISNINVIV LELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITF SQSIISTLTGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSD KTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMI SRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGV EVHNAKTKPREEQYGSTYRVVSVLTVLHQ DWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKG QPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKG FYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSD GSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHE ALHNHYTQKSLSLSPGK

1009	IL2-068, слитый с IgG1 Fc N297G аллотипа m3	APTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNY KNPKLTRMLTFKFYMPKKATELKHLQCLEE ELKPLEEALNLAPSKNFHLRPRDLISNINVSV LELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITF SQSIISTLTGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSD KTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMI SRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGV EVHNAKTKPREEQYGSTYRVVSVLTVLHQ DWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKG QPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKG FYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSD GSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHE ALHNHYTQKSLSLSPGK
Слитые белки IL-2-Fc (IgG1 Fc LALAPG)		
94	IL2 C125S, слитый с IgG1 Fc LALAPG	APTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNY KNPKLTRMLTFKFYMPKKATELKHLQCLEE ELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINVIV LELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITF SQSIISTLTGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSD KTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLM ISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGV EVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQ DWLNGKEYKCKVSNKALGAPIEKTISKAKG QPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGF YPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDG SFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEAL HNHYTQKSLSLSPGK
95	Стабилизированный IL-2, слитый с IgG1 Fc LALAPG	APTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNY KNPKLTRMLTFKFYMPKKATELKHLQCLEE ELKPLEEALNLAPSKNFHLRPRDLISNINVIV LELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITF SQSIISTLTGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSD KTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLM ISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGV EVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQ DWLNGKEYKCKVSNKALGAPIEKTISKAKG QPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGF YPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDG SFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEAL HNHYTQKSLSLSPGK
96	IL2-037, слитый с IgG1 Fc LALAPG	APTSSSTKKTQLQLEDLLLDLQMILNGINNY KNPKLTRMLTFKFYMPKKATELKHLQCLEE ELKPLEEALNLAPSKNFHLRPRDLISNINVIV LELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITF SQSIISTLTGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSD KTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLM ISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGV EVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQ DWLNGKEYKCKVSNKALGAPIEKTISKAKG QPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGF YPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDG SFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEAL

		HNHYTQKSLSLSPGK
97	IL2-062, слитый с IgG1 Fc LALAPG	APTSSSTKKTQLQLENLLLDLQMILNGINNY KNPKLTRMLTFKFYMPKKATELKHLQCLEE ELKPLEEALNLAPSKNFHLRPRDLISNINVIV LELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITF SQSIISTLTGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSD KTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLM ISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGV EVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQ DWLNGKEYKCKVSNKALGAPIEKTISKAKG QPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGF YPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDG SFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEAL HNHYTQKSLSLSPGK
98	IL2-118, слитый с IgG1 Fc LALAPG	APTSSSTKKTQLQLELLLLDLQMILNGINNY KNPKLTRMLTFKFYMPKKATELKHLQCLEE ELKPLEEALNLAPSKNFHLRPRDLISNINVIV LELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITF SQSIISTLTGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSD KTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLM ISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGV EVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQ DWLNGKEYKCKVSNKALGAPIEKTISKAKG QPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGF YPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDG SFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEAL HNHYTQKSLSLSPGK
99	IL2-035, слитый с IgG1 Fc LALAPG	APTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGTNN YKNPKLTRMLTFKFYMPKKATELKHLQCL EEELKPLEEALNLAPSKNFHLRPRDLISNINV IVLELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWI TFSQSIISTLTGGGGSGGGGSGGGGSGGGGS DKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTL MISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVD GVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVL HQDWLNGKEYKCKVSNKALGAPIEKTISKA KGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLV KGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLD SDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVM HEALHNHYTQKSLSLSPGK

100	IL2-073, слитый с IgG1 Fc LALAPG	APTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNY KNPKLTRMLTFKFYMPKKATELKHLQCLEE ELKPLEEALNLAPSKNFHLRPRVLISNINVIV LELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITF SQSIISTLTGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSD KTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLM ISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGV EVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQ DWLNGKEYKCKVSNKALGAPIEKTISKAKG QPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGF YPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDG SFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEAL HNHYTQKSLSLSPGK
101	IL2-077, слитый с IgG1 Fc LALAPG	APTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNY KNPKLTRMLTFKFYMPKKATELKHLQCLEE ELKPLEEALNLAPSKNFHLRPRDLIRNINVIV LELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITF SQSIISTLTGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSD KTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLM ISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGV EVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQ DWLNGKEYKCKVSNKALGAPIEKTISKAKG QPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGF YPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDG SFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEAL HNHYTQKSLSLSPGK
102	IL2-043, слитый с IgG1 Fc LALAPG	APTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNY KNPKLTRMLTFKFYMPKKATELKHLQCLEE ELKPLEEALNLAPSKNFHLRPRDLISLINVIV LELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITF SQSIISTLTGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSD KTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLM ISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGV EVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQ DWLNGKEYKCKVSNKALGAPIEKTISKAKG QPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGF YPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDG SFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEAL HNHYTQKSLSLSPGK
103	IL2-036, слитый с IgG1 Fc LALAPG	APTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNY KNPKLTRMLTFKFYMPKKATELKHLQCLEE ELKPLEEALNLAPSKNFHLRPRDLISSINVIV LELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITF SQSIISTLTGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSD KTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLM ISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGV EVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQ DWLNGKEYKCKVSNKALGAPIEKTISKAKG QPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGF YPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDG SFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEAL HNHYTQKSLSLSPGK

104	IL2-068, слитый с IgG1 Fc LALAPG	APTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNY KNPKLTRMLTFKFYMPKKATELKHLQCLEE ELKPLEEALNLAPSKNFHLRPRDLISNINVSV LELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITF SQSIISTLTGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSD KTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLM ISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGV EVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQ DWLNGKEYKCKVSNKALGAPIEKTISKAKG QPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGF YPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDG SFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEAL HNHYTQKSLSLSPGK
105	IL2-106, слитый с IgG1 Fc LALAPG	APTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNY KNPELTRMLTFKFYMPKKATELKHLQCLEE ELKPLEEALNLAPSKNFHLRPRDLISNINVIV LELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITF SQSIISTLTGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSD KTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLM ISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGV EVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQ DWLNGKEYKCKVSNKALGAPIEKTISKAKG QPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGF YPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDG SFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEAL HNHYTQKSLSLSPGK
106	IL2-107, слитый с IgG1 Fc LALAPG	APTSSSTKKTQLQLENLLLDLQMILNGINNY KNPELTRMLTFKFYMPKKATELKHLQCLEE ELKPLEEALNLAPSKNFHLRPRDLISNINVIV LELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITF SQSIISTLTGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSD KTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLM ISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGV EVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQ DWLNGKEYKCKVSNKALGAPIEKTISKAKG QPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGF YPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDG SFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEAL HNHYTQKSLSLSPGK
107	IL2-119, слитый с IgG1 Fc LALAPG	APTSSSTKKTQLQLELLLLDLQMILNGINNY KNPELTRMLTFKFYMPKKATELKHLQCLEE ELKPLEEALNLAPSKNFHLRPRDLISNINVIV LELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITF SQSIISTLTGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSD KTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLM ISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGV EVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQ DWLNGKEYKCKVSNKALGAPIEKTISKAKG QPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGF YPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDG SFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEAL HNHYTQKSLSLSPGK

108	K35E/D84V мутеин, слитый с IgG1 Fc LALAPG	APTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNY KNPELTRMLTFKFYMPKKATELKHLQCLEE ELKPLEEALNLAPSKNFHLRPRVLISNINVIV LELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITF SQSIISTLTGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSD KTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLM ISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGV EVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQ DWLNGKEYKCKVSNKALGAPIEKTISKAKG QPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGF YPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDG SFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEAL HNHYTQKSLSLSPGK
109	IL2-115, слитый с IgG1 Fc LALAPG	APTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNY KNPELTRMLTFKFYMPKKATELKHLQCLEE ELKPLEEALNLAPSKNFHLRPRDLISNINVSV LELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITF SQSIISTLTGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSD KTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLM ISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGV EVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQ DWLNGKEYKCKVSNKALGAPIEKTISKAKG QPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGF YPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDG SFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEAL HNHYTQKSLSLSPGK
110	IL2-109, слитый с IgG1 Fc LALAPG	APTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNY KNPKLTQMLTFKFYMPKKATELKHLQCLEE ELKPLEEALNLAPSKNFHLRPRDLISNINVIV LELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITF SQSIISTLTGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSD KTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLM ISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGV EVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQ DWLNGKEYKCKVSNKALGAPIEKTISKAKG QPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGF YPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDG SFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEAL HNHYTQKSLSLSPGK
111	IL2-113, слитый с IgG1 Fc LALAPG	APTSSSTKKTQLQLENLLLDLQMILNGINNY KNPKLTQMLTFKFYMPKKATELKHLQCLEE ELKPLEEALNLAPSKNFHLRPRDLISNINVIV LELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITF SQSIISTLTGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSD KTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLM ISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGV EVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQ DWLNGKEYKCKVSNKALGAPIEKTISKAKG QPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGF YPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDG SFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEAL HNHYTQKSLSLSPGK

112	IL2-120, слитый с IgG1 Fc LALAPG	APTSSSTKKTQLQLELLLLDLQMILNGINNY KNPKLTQMLTFKFYMPKKATELKHLQCLEE ELKPLEEALNLAPSKNFHLRPRDLISNINVIV LELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITF SQSIISTLTGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSD KTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLM ISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGV EVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQ DWLNGKEYKCKVSNKALGAPIEKTISKAKG QPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGF YPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDG SFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEAL HNHYTQKSLSLSPGK
113	R38Q/D84V мутеин, слитый с IgG1 Fc LALAPG	APTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNY KNPKLTQMLTFKFYMPKKATELKHLQCLEE ELKPLEEALNLAPSKNFHLRPRVLISNINVIV LELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITF SQSIISTLTGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSD KTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLM ISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGV EVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQ DWLNGKEYKCKVSNKALGAPIEKTISKAKG QPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGF YPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDG SFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEAL HNHYTQKSLSLSPGK
114	IL2-116, слитый с IgG1 Fc LALAPG	APTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNY KNPKLTQMLTFKFYMPKKATELKHLQCLEE ELKPLEEALNLAPSKNFHLRPRDLISNINVSV LELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITF SQSIISTLTGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSD KTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLM ISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGV EVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQ DWLNGKEYKCKVSNKALGAPIEKTISKAKG QPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGF YPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDG SFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEAL HNHYTQKSLSLSPGK
115	IL2-088, слитый с IgG1 Fc LALAPG	APTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNY KNPKLTNMLTFKFYMPKKATELKHLQCLEE ELKPLEEALNLAPSKNFHLRPRDLISNINVIV LELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITF SQSIISTLTGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSD KTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLM ISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGV EVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQ DWLNGKEYKCKVSNKALGAPIEKTISKAKG QPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGF YPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDG SFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEAL HNHYTQKSLSLSPGK

116	IL2-097, слитый с IgG1 Fc LALAPG	APTSSSTKKTQLQLENLLLDLQMILNGINNY KNPKLTNMLTFKFYMPKKATELKHLQCLEE ELKPLEEALNLAPSKNFHLRPRDLISNINVIV LELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITF SQSIISTLTGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSD KTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLM ISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGV EVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQ DWLNGKEYKCKVSNKALGAPIEKTISKAKG QPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGF YPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDG SFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEAL HNHYTQKSLSLSPGK
117	R38N/H16L мутеин, слитый с IgG1 Fc LALAPG	APTSSSTKKTQLQLELLLLDLQMILNGINNY KNPKLTNMLTFKFYMPKKATELKHLQCLEE ELKPLEEALNLAPSKNFHLRPRDLISNINVIV LELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITF SQSIISTLTGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSD KTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLM ISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGV EVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQ DWLNGKEYKCKVSNKALGAPIEKTISKAKG QPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGF YPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDG SFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEAL HNHYTQKSLSLSPGK
118	IL2-098, слитый с IgG1 Fc LALAPG	APTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNY KNPKLTNMLTFKFYMPKKATELKHLQCLEE ELKPLEEALNLAPSKNFHLRPRVLISNINVIV LELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITF SQSIISTLTGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSD KTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLM ISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGV EVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQ DWLNGKEYKCKVSNKALGAPIEKTISKAKG QPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGF YPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDG SFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEAL HNHYTQKSLSLSPGK
119	IL2-100, слитый с IgG1 Fc LALAPG	APTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNY KNPKLTNMLTFKFYMPKKATELKHLQCLEE ELKPLEEALNLAPSKNFHLRPRDLISNINVSV LELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITF SQSIISTLTGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSD KTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLM ISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGV EVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQ DWLNGKEYKCKVSNKALGAPIEKTISKAKG QPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGF YPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDG SFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEAL HNHYTQKSLSLSPGK

120	IL2-090, слитый с IgG1 Fc LALAPG	APTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNY KNPKLTEMLTFKFYMPKKATELKHLQCLEE ELKPLEEALNLAPSKNFHLRPRDLISNINVIV LELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITF SQSIISTLTGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSD KTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLM ISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGV EVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQ DWLNGKEYKCKVSNKALGAPIEKTISKAKG QPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGF YPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDG SFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEAL HNHYTQKSLSLSPGK
121	IL2-092, слитый с IgG1 Fc LALAPG	APTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNY KNPKLTRMLTKKFYMPKKATELKHLQCLE EELKPLEEALNLAPSKNFHLRPRDLISNINVI VLELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWIT FSQSIISTLTGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSD KTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLM ISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGV EVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQ DWLNGKEYKCKVSNKALGAPIEKTISKAKG QPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGF YPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDG SFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEAL HNHYTQKSLSLSPGK
122	IL2-110, слитый с IgG1 Fc LALAPG	APTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNY KNPKLTRMLTQKFYMPKKATELKHLQCLE EELKPLEEALNLAPSKNFHLRPRDLISNINVI VLELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWIT FSQSIISTLTGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSD KTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLM ISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGV EVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQ DWLNGKEYKCKVSNKALGAPIEKTISKAKG QPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGF YPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDG SFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEAL HNHYTQKSLSLSPGK
123	IL2-неактивный, слитый с IgG1 Fc LALAPG	APTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNY KNPKLTRMLTAKFAMPKKATELKHLQCLE EELKPLEEALNGAPSKNFHLRPRDLISDINVI VLELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWIT FSQSIISTLTGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSD KTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLM ISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGV EVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQ DWLNGKEYKCKVSNKALGAPIEKTISKAKG QPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGF YPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDG SFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEAL HNHYTQKSLSLSPGK

124	IL2-99, слитый с IgG1 Fc LALAPG	APTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNY KNPKLTNMLTFKFYMPKKATELKHLQCLEE ELKPLEEALNLAPSKNFHLRPRDLIRNINVIV LELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITF SQSIISTLTGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSD KTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLM ISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGV EVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQ DWLNGKEYKCKVSNKALGAPIEKTISKAKG QPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGF YPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDG SFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEAL HNHYTQKSLSLSPGK
125	IL2-101, слитый с IgG1 Fc LALAPG	APTSSSTKKTQLQLENLLLDLQMILNGINNY KNPKLTEMLTFKFYMPKKATELKHLQCLEE ELKPLEEALNLAPSKNFHLRPRDLISNINVIV LELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITF SQSIISTLTGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSD KTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLM ISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGV EVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQ DWLNGKEYKCKVSNKALGAPIEKTISKAKG QPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGF YPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDG SFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEAL HNHYTQKSLSLSPGK
126	IL2-102, слитый с IgG1 Fc LALAPG	APTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNY KNPKLTEMLTFKFYMPKKATELKHLQCLEE ELKPLEEALNLAPSKNFHLRPRVLISNINVIV LELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITF SQSIISTLTGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSD KTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLM ISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGV EVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQ DWLNGKEYKCKVSNKALGAPIEKTISKAKG QPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGF YPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDG SFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEAL HNHYTQKSLSLSPGK
127	IL2-103, слитый с IgG1 Fc LALAPG	APTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNY KNPKLTEMLTFKFYMPKKATELKHLQCLEE ELKPLEEALNLAPSKNFHLRPRDLIRNINVIV LELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITF SQSIISTLTGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSD KTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLM ISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGV EVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQ DWLNGKEYKCKVSNKALGAPIEKTISKAKG QPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGF YPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDG SFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEAL HNHYTQKSLSLSPGK

128	IL2-104, слитый с IgG1 Fc LALAPG	APTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNY KNPKLTEMLTFKFYMPKKATELKHLQCLEE ELKPLEEALNLAPSKNFHLRPRDLISNINVSV LELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITF SQSIISTLTGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSD KTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLM ISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGV EVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQ DWLNGKEYKCKVSNKALGAPIEKTISKAKG QPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGF YPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDG SFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEAL HNHYTQKSLSLSPGK
129	IL2-114, слитый с IgG1 Fc LALAPG	APTSSSTKKTQLQLENLLLDLQMILNGINNY KNPKLTRMLTQKFYMPKKATELKHLQCLE EELKPLEEALNLAPSKNFHLRPRDLISNINVI VLELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWIT FSQSIISTLTGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSD KTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLM ISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGV EVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQ DWLNGKEYKCKVSNKALGAPIEKTISKAKG QPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGF YPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDG SFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEAL HNHYTQKSLSLSPGK
130	IL2-117, слитый с IgG1 Fc LALAPG	APTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNY KNPKLTRMLTQKFYMPKKATELKHLQCLE EELKPLEEALNLAPSKNFHLRPRDLISNINVS VLELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWIT FSQSIISTLTGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSD KTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLM ISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGV EVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQ DWLNGKEYKCKVSNKALGAPIEKTISKAKG QPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGF YPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDG SFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEAL HNHYTQKSLSLSPGK
131	IL2-108, слитый с IgG1 Fc LALAPG	APTSSSTKKTQLQLENLLLDLQMILNGINNY KNPELTNMLTFKFYMPKKATELKHLQCLEE ELKPLEEALNLAPSKNFHLRPRDLISNINVIV LELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITF SQSIISTLTGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSD KTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLM ISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGV EVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQ DWLNGKEYKCKVSNKALGAPIEKTISKAKG QPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGF YPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDG SFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEAL HNHYTQKSLSLSPGK

Иллюстративные слитые белки IL-2-Fc (IgG1 Fc N297G Mut215)		
132	IL2 C125S, слитый с IgG1 Fc N297G Mut215	APTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNY KNPKLTRMLTFKFYMPKKATELKHLQCLEE ELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINVIV LELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITF SQSIISTLTGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSD KTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMI SRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGV EVHNAKTKPREEQYGSTYRVVSVLQVLHV DWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKG QPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGF YPSDIVVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDG SFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEAL HNHYTQKSLSLSPGK
133	Стабилизированный IL-2, слитый с IgG1 Fc N297G Mut215	APTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNY KNPKLTRMLTFKFYMPKKATELKHLQCLEE ELKPLEEALNLAPSKNFHLRPRDLISNINVIV LELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITF SQSIISTLTGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSD KTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMI SRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGV EVHNAKTKPREEQYGSTYRVVSVLQVLHV DWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKG QPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGF YPSDIVVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDG SFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEAL HNHYTQKSLSLSPGK
134	IL2-037, слитый с IgG1 Fc N297G Mut215	APTSSSTKKTQLQLEDLLLDLQMILNGINNY KNPKLTRMLTFKFYMPKKATELKHLQCLEE ELKPLEEALNLAPSKNFHLRPRDLISNINVIV LELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITF SQSIISTLTGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSD KTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMI SRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGV EVHNAKTKPREEQYGSTYRVVSVLQVLHV DWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKG QPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGF YPSDIVVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDG SFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEAL HNHYTQKSLSLSPGK
135	IL2-062, слитый с IgG1 Fc N297G Mut215	APTSSSTKKTQLQLENLLLDLQMILNGINNY KNPKLTRMLTFKFYMPKKATELKHLQCLEE ELKPLEEALNLAPSKNFHLRPRDLISNINVIV LELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITF SQSIISTLTGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSD KTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMI SRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGV EVHNAKTKPREEQYGSTYRVVSVLQVLHV DWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKG QPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGF YPSDIVVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDG SFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEAL

		HNHYTQKSLSLSPGK
136	IL2-118, слитый с IgG1 Fc N297G Mut215	APTSSSTKKTQLQLELLLLDLQMILNGINNY KNPKLTRMLTFKFYMPKKATELKHLQCLEE ELKPLEEALNLAPSKNFHLRPRDLISNINVIV LELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITF SQSIISTLTGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSD KTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMI SRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGV EVHNAKTKPREEQYGSTYRVVSVLQVLHV DWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKG QPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGF YPSDIVVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDG SFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEAL HNHYTQKSLSLSPGK
137	IL2-035, слитый с IgG1 Fc N297G Mut215	APTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGTNN YKNPKLTRMLTFKFYMPKKATELKHLQCL EEELKPLEEALNLAPSKNFHLRPRDLISNINV IVLELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWI TFSQSIISTLTGGGGSGGGGSGGGGSGGGGS DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTL MISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVD GVEVHNAKTKPREEQYGSTYRVVSVLQVL HVDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKA KGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLV KGFYPSDIVVEWESNGQPENNYKTTPPVLD SDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVM HEALHNHYTQKSLSLSPGK
138	IL2-073, слитый с IgG1 Fc N297G Mut215	APTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNY KNPKLTRMLTFKFYMPKKATELKHLQCLEE ELKPLEEALNLAPSKNFHLRPRVLISNINVIV LELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITF SQSIISTLTGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSD KTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMI SRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGV EVHNAKTKPREEQYGSTYRVVSVLQVLHV DWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKG QPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGF YPSDIVVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDG SFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEAL HNHYTQKSLSLSPGK

139	IL2-077, слитый с IgG1 Fc N297G Mut215	APTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNY KNPKLTRMLTFKFYMPKKATELKHLQCLEE ELKPLEEALNLAPSKNFHLRPRDLIRNINVIV LELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITF SQSIISTLTGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSD KTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMI SRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGV EVHNAKTKPREEQYGSTYRVVSVLQVLHV DWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKG QPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGF YPSDIVVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDG SFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEAL HNHYTQKSLSLSPGK
140	IL2-043, слитый с IgG1 Fc N297G Mut215	APTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNY KNPKLTRMLTFKFYMPKKATELKHLQCLEE ELKPLEEALNLAPSKNFHLRPRDLISLINVIV LELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITF SQSIISTLTGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSD KTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMI SRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGV EVHNAKTKPREEQYGSTYRVVSVLQVLHV DWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKG QPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGF YPSDIVVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDG SFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEAL HNHYTQKSLSLSPGK
141	IL2-036, слитый с IgG1 Fc N297G Mut215	APTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNY KNPKLTRMLTFKFYMPKKATELKHLQCLEE ELKPLEEALNLAPSKNFHLRPRDLISSINVIV LELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITF SQSIISTLTGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSD KTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMI SRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGV EVHNAKTKPREEQYGSTYRVVSVLQVLHV DWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKG QPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGF YPSDIVVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDG SFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEAL HNHYTQKSLSLSPGK
142	IL2-068, слитый с IgG1 Fc N297G Mut215	APTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNY KNPKLTRMLTFKFYMPKKATELKHLQCLEE ELKPLEEALNLAPSKNFHLRPRDLISNINVSV LELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITF SQSIISTLTGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSD KTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMI SRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGV EVHNAKTKPREEQYGSTYRVVSVLQVLHV DWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKG QPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGF YPSDIVVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDG SFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEAL HNHYTQKSLSLSPGK

143	IL2-106, слитый с IgG1 Fc N297G Mut215	APTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNY KNPELTRMLTFKFYMPKKATELKHLQCLEE ELKPLEEALNLAPSKNFHLRPRDLISNINVIV LELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITF SQSIISTLTGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSD KTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMI SRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGV EVHNAKTKPREEQYGSTYRVVSVLQVLHV DWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKG QPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGF YPSDIVVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDG SFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEAL HNHYTQKSLSLSPGK
144	IL2-107, слитый с IgG1 Fc N297G Mut215	APTSSSTKKTQLQLENLLLDLQMILNGINNY KNPELTRMLTFKFYMPKKATELKHLQCLEE ELKPLEEALNLAPSKNFHLRPRDLISNINVIV LELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITF SQSIISTLTGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSD KTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMI SRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGV EVHNAKTKPREEQYGSTYRVVSVLQVLHV DWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKG QPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGF YPSDIVVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDG SFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEAL HNHYTQKSLSLSPGK
145	IL2-119, слитый с IgG1 Fc N297G Mut215	APTSSSTKKTQLQLELLLLDLQMILNGINNY KNPELTRMLTFKFYMPKKATELKHLQCLEE ELKPLEEALNLAPSKNFHLRPRDLISNINVIV LELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITF SQSIISTLTGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSD KTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMI SRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGV EVHNAKTKPREEQYGSTYRVVSVLQVLHV DWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKG QPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGF YPSDIVVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDG SFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEAL HNHYTQKSLSLSPGK
146	K35E/D84V мутеин, слитый с IgG1 Fc N297G Mut215	APTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNY KNPELTRMLTFKFYMPKKATELKHLQCLEE ELKPLEEALNLAPSKNFHLRPRVLISNINVIV LELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITF SQSIISTLTGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSD KTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMI SRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGV EVHNAKTKPREEQYGSTYRVVSVLQVLHV DWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKG QPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGF YPSDIVVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDG SFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEAL HNHYTQKSLSLSPGK

147	IL2-115, слитый с IgG1 Fc N297G Mut215	APTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNY KNPELTRMLTFKFYMPKKATELKHLQCLEE ELKPLEEALNLAPSKNFHLRPRDLISNINVSV LELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITF SQSIISTLTGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSD KTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMI SRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGV EVHNAKTKPREEQYGSTYRVVSVLQVLHV DWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKG QPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGF YPSDIVVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDG SFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEAL HNHYTQKSLSLSPGK
148	IL2-109, слитый с IgG1 Fc N297G Mut215	APTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNY KNPKLTQMLTFKFYMPKKATELKHLQCLEE ELKPLEEALNLAPSKNFHLRPRDLISNINVIV LELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITF SQSIISTLTGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSD KTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMI SRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGV EVHNAKTKPREEQYGSTYRVVSVLQVLHV DWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKG QPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGF YPSDIVVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDG SFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEAL HNHYTQKSLSLSPGK
149	IL2-113, слитый с IgG1 Fc N297G Mut215	APTSSSTKKTQLQLENLLLDLQMILNGINNY KNPKLTQMLTFKFYMPKKATELKHLQCLEE ELKPLEEALNLAPSKNFHLRPRDLISNINVIV LELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITF SQSIISTLTGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSD KTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMI SRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGV EVHNAKTKPREEQYGSTYRVVSVLQVLHV DWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKG QPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGF YPSDIVVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDG SFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEAL HNHYTQKSLSLSPGK
150	IL2-120, слитый с IgG1 Fc N297G Mut215	APTSSSTKKTQLQLELLLLDLQMILNGINNY KNPKLTQMLTFKFYMPKKATELKHLQCLEE ELKPLEEALNLAPSKNFHLRPRDLISNINVIV LELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITF SQSIISTLTGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSD KTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMI SRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGV EVHNAKTKPREEQYGSTYRVVSVLQVLHV DWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKG QPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGF YPSDIVVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDG SFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEAL HNHYTQKSLSLSPGK

151	R38Q/D84V мутеин, слитый с IgG1 Fc N297G Mut215	APTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNY KNPKLTQMLTFKFYMPKKATELKHLQCLEE ELKPLEEALNLAPSKNFHLRPRVLISNINVIV LELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITF SQSIISTLTGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSD KTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMI SRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGV EVHNAKTKPREEQYGSTYRVVSVLQVLHV DWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKG QPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGF YPSDIVVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDG SFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEAL HNHYTQKSLSLSPGK
152	IL2-116, слитый с IgG1 Fc N297G Mut215	APTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNY KNPKLTQMLTFKFYMPKKATELKHLQCLEE ELKPLEEALNLAPSKNFHLRPRDLISNINVSV LELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITF SQSIISTLTGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSD KTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMI SRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGV EVHNAKTKPREEQYGSTYRVVSVLQVLHV DWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKG QPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGF YPSDIVVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDG SFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEAL HNHYTQKSLSLSPGK
153	IL2-088, слитый с IgG1 Fc N297G Mut215	APTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNY KNPKLTNMLTFKFYMPKKATELKHLQCLEE ELKPLEEALNLAPSKNFHLRPRDLISNINVIV LELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITF SQSIISTLTGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSD KTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMI SRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGV EVHNAKTKPREEQYGSTYRVVSVLQVLHV DWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKG QPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGF YPSDIVVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDG SFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEAL HNHYTQKSLSLSPGK
154	IL2-097, слитый с IgG1 Fc N297G Mut215	APTSSSTKKTQLQLENLLLDLQMILNGINNY KNPKLTNMLTFKFYMPKKATELKHLQCLEE ELKPLEEALNLAPSKNFHLRPRDLISNINVIV LELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITF SQSIISTLTGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSD KTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMI SRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGV EVHNAKTKPREEQYGSTYRVVSVLQVLHV DWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKG QPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGF YPSDIVVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDG SFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEAL HNHYTQKSLSLSPGK

155	R38N/H16L мутеин, слитый с IgG1 Fc N297G Mut215	APTSSSTKKTQLQLELLLLDLQMILNGINNY KNPKLTNMLTFKFYMPKKATELKHLQCLEE ELKPLEEALNLAPSKNFHLRPRDLISNINVIV LELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITF SQSIISTLTGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSD KTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMI SRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGV EVHNAKTKPREEQYGSTYRVVSVLQVLHV DWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKG QPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGF YPSDIVVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDG SFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEAL HNHYTQKSLSLSPGK
156	IL2-098, слитый с IgG1 Fc N297G Mut215	APTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNY KNPKLTNMLTFKFYMPKKATELKHLQCLEE ELKPLEEALNLAPSKNFHLRPRVLISNINVIV LELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITF SQSIISTLTGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSD KTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMI SRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGV EVHNAKTKPREEQYGSTYRVVSVLQVLHV DWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKG QPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGF YPSDIVVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDG SFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEAL HNHYTQKSLSLSPGK
157	IL2-100, слитый с IgG1 Fc N297G Mut215	APTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNY KNPKLTNMLTFKFYMPKKATELKHLQCLEE ELKPLEEALNLAPSKNFHLRPRDLISNINVSV LELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITF SQSIISTLTGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSD KTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMI SRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGV EVHNAKTKPREEQYGSTYRVVSVLQVLHV DWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKG QPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGF YPSDIVVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDG SFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEAL HNHYTQKSLSLSPGK
158	IL2-090, слитый с IgG1 Fc N297G Mut215	APTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNY KNPKLTEMLTFKFYMPKKATELKHLQCLEE ELKPLEEALNLAPSKNFHLRPRDLISNINVIV LELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITF SQSIISTLTGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSD KTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMI SRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGV EVHNAKTKPREEQYGSTYRVVSVLQVLHV DWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKG QPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGF YPSDIVVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDG SFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEAL HNHYTQKSLSLSPGK

159	IL2-092, слитый с IgG1 Fc N297G Mut215	APTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNY KNPKLTRMLTKKFYMPKKATELKHLQCLE EELKPLEEALNLAPSKNFHLRPRDLISNINVI VLELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWIT FSQSIISTLTGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSD KTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMI SRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGV EVHNAKTKPREEQYGSTYRVVSVLQVLHV DWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKG QPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGF YPSDIVVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDG SFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEAL HNHYTQKSLSLSPGK
160	IL2-110, слитый с IgG1 Fc N297G Mut215	APTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNY KNPKLTRMLTQKFYMPKKATELKHLQCLE EELKPLEEALNLAPSKNFHLRPRDLISNINVI VLELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWIT FSQSIISTLTGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSD KTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMI SRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGV EVHNAKTKPREEQYGSTYRVVSVLQVLHV DWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKG QPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGF YPSDIVVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDG SFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEAL HNHYTQKSLSLSPGK
161	IL2-неактивный, слитый с IgG1 Fc N297G Mut215	APTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNY KNPKLTRMLTAKFAMPKKATELKHLQCLE EELKPLEEALNGAPSKNFHLRPRDLISDINVI VLELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWIT FSQSIISTLTGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSD KTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMI SRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGV EVHNAKTKPREEQYGSTYRVVSVLQVLHV DWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKG QPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGF YPSDIVVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDG SFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEAL HNHYTQKSLSLSPGK
162	IL2-99, слитый с IgG1 Fc N297G Mut215	APTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNY KNPKLTNMLTFKFYMPKKATELKHLQCLEE ELKPLEEALNLAPSKNFHLRPRDLIRNINVIV LELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITF SQSIISTLTGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSD KTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMI SRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGV EVHNAKTKPREEQYGSTYRVVSVLQVLHV DWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKG QPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGF YPSDIVVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDG SFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEAL HNHYTQKSLSLSPGK

163	IL2-101, слитый с IgG1 Fc N297G Mut215	APTSSSTKKTQLQLENLLLDLQMILNGINNY KNPKLTEMLTFKFYMPKKATELKHLQCLEE ELKPLEEALNLAPSKNFHLRPRDLISNINVIV LELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITF SQSIISTLTGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSD KTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMI SRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGV EVHNAKTKPREEQYGSTYRVVSVLQVLHV DWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKG QPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGF YPSDIVVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDG SFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEAL HNHYTQKSLSLSPGK
164	IL2-102, слитый с IgG1 Fc N297G Mut215	APTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNY KNPKLTEMLTFKFYMPKKATELKHLQCLEE ELKPLEEALNLAPSKNFHLRPRVLISNINVIV LELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITF SQSIISTLTGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSD KTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMI SRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGV EVHNAKTKPREEQYGSTYRVVSVLQVLHV DWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKG QPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGF YPSDIVVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDG SFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEAL HNHYTQKSLSLSPGK
165	IL2-103, слитый с IgG1 Fc N297G Mut215	APTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNY KNPKLTEMLTFKFYMPKKATELKHLQCLEE ELKPLEEALNLAPSKNFHLRPRDLIRNINVIV LELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITF SQSIISTLTGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSD KTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMI SRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGV EVHNAKTKPREEQYGSTYRVVSVLQVLHV DWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKG QPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGF YPSDIVVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDG SFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEAL HNHYTQKSLSLSPGK
166	IL2-104, слитый с IgG1 Fc N297G Mut215	APTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNY KNPKLTEMLTFKFYMPKKATELKHLQCLEE ELKPLEEALNLAPSKNFHLRPRDLISNINVSV LELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITF SQSIISTLTGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSD KTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMI SRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGV EVHNAKTKPREEQYGSTYRVVSVLQVLHV DWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKG QPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGF YPSDIVVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDG SFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEAL HNHYTQKSLSLSPGK

167	IL2-114, слитый с IgG1 Fc N297G Mut215	APTSSSTKKTQLQLENLLLDLQMILNGINNY KNPKLTRMLTQKFYMPKKATELKHLQCLE EELKPLEEALNLAPSKNFHLRPRDLISNINVI VLELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWIT FSQSIISTLTGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSD KTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMI SRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGV EVHNAKTKPREEQYGSTYRVVSVLQVLHV DWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKG QPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGF YPSDIVVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDG SFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEAL HNHYTQKSLSLSPGK
168	IL2-117, слитый с IgG1 Fc N297G Mut215	APTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNY KNPKLTRMLTQKFYMPKKATELKHLQCLE EELKPLEEALNLAPSKNFHLRPRDLISNINVS VLELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWIT FSQSIISTLTGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSD KTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMI SRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGV EVHNAKTKPREEQYGSTYRVVSVLQVLHV DWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKG QPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGF YPSDIVVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDG SFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEAL HNHYTQKSLSLSPGK
169	IL2-108, слитый с IgG1 Fc N297G Mut215	APTSSSTKKTQLQLENLLLDLQMILNGINNY KNPELTNMLTFKFYMPKKATELKHLQCLEE ELKPLEEALNLAPSKNFHLRPRDLISNINVIV LELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITF SQSIISTLTGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSD KTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMI SRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGV EVHNAKTKPREEQYGSTYRVVSVLQVLHV DWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKG QPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGF YPSDIVVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDG SFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEAL HNHYTQKSLSLSPGK
Иллюстративные слитые белки IL-2-Fc (IgG1 Fc LALAPG Mut215)		
170	IL2 C125S, слитый с IgG1 Fc LALAPG Mut215	APTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNY KNPKLTRMLTFKFYMPKKATELKHLQCLEE ELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINVIV LELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITF SQSIISTLTGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSD KTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLM ISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGV EVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLQVLHV DWLNGKEYKCKVSNKALGAPIEKTISKAKG QPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGF YPSDIVVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDG SFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEAL

		HNHYTQKSLSLSPGK
171	Стабилизированный IL-2, слитый с IgG1 Fc LALAPG Mut215	APTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNY KNPKLTRMLTFKFYMPKKATELKHLQCLEE ELKPLEEALNLAPSKNFHLRPRDLISNINVIV LELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITF SQSIISTLTGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSD KTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLM ISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGV EVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLQVLHV DWLNGKEYKCKVSNKALGAPIEKTISKAKG QPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGF YPSDIVVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDG SFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEAL HNHYTQKSLSLSPGK
172	IL2-037, слитый с IgG1 Fc LALAPG Mut215	APTSSSTKKTQLQLEDLLLDLQMILNGINNY KNPKLTRMLTFKFYMPKKATELKHLQCLEE ELKPLEEALNLAPSKNFHLRPRDLISNINVIV LELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITF SQSIISTLTGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSD KTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLM ISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGV EVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLQVLHV DWLNGKEYKCKVSNKALGAPIEKTISKAKG QPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGF YPSDIVVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDG SFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEAL HNHYTQKSLSLSPGK
173	IL2-062, слитый с IgG1 Fc LALAPG Mut215	APTSSSTKKTQLQLENLLLDLQMILNGINNY KNPKLTRMLTFKFYMPKKATELKHLQCLEE ELKPLEEALNLAPSKNFHLRPRDLISNINVIV LELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITF SQSIISTLTGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSD KTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLM ISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGV EVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLQVLHV DWLNGKEYKCKVSNKALGAPIEKTISKAKG QPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGF YPSDIVVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDG SFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEAL HNHYTQKSLSLSPGK

174	IL2-118, слитый с IgG1 Fc LALAPG Mut215	APTSSSTKKTQLQLELLLLDLQMILNGINNY KNPKLTRMLTFKFYMPKKATELKHLQCLEE ELKPLEEALNLAPSKNFHLRPRDLISNINVIV LELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITF SQSIISTLTGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSD KTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLM ISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGV EVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLQVLHV DWLNGKEYKCKVSNKALGAPIEKTISKAKG QPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGF YPSDIVVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDG SFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEAL HNHYTQKSLSLSPGK
175	IL2-035, слитый с IgG1 Fc LALAPG Mut215	APTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGTNN YKNPKLTRMLTFKFYMPKKATELKHLQCL EEELKPLEEALNLAPSKNFHLRPRDLISNINV IVLELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWI TFSQSIISTLTGGGGSGGGGSGGGGSGGGGS DKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTL MISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVD GVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLQVL HVDWLNGKEYKCKVSNKALGAPIEKTISKA KGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLV KGFYPSDIVVEWESNGQPENNYKTTPPVLD SDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVM HEALHNHYTQKSLSLSPGK
176	IL2-073, слитый с IgG1 Fc LALAPG Mut215	APTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNY KNPKLTRMLTFKFYMPKKATELKHLQCLEE ELKPLEEALNLAPSKNFHLRPRVLISNINVIV LELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITF SQSIISTLTGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSD KTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLM ISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGV EVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLQVLHV DWLNGKEYKCKVSNKALGAPIEKTISKAKG QPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGF YPSDIVVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDG SFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEAL HNHYTQKSLSLSPGK
177	IL2-077, слитый с IgG1 Fc LALAPG Mut215	APTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNY KNPKLTRMLTFKFYMPKKATELKHLQCLEE ELKPLEEALNLAPSKNFHLRPRDLIRNINVIV LELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITF SQSIISTLTGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSD KTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLM ISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGV EVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLQVLHV DWLNGKEYKCKVSNKALGAPIEKTISKAKG QPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGF YPSDIVVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDG SFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEAL HNHYTQKSLSLSPGK

178	IL2-043, слитый с IgG1 Fc LALAPG Mut215	APTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNY KNPKLTRMLTFKFYMPKKATELKHLQCLEE ELKPLEEALNLAPSKNFHLRPRDLISLINVIV LELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITF SQSIISTLTGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSD KTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLM ISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGV EVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLQVLHV DWLNGKEYKCKVSNKALGAPIEKTISKAKG QPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGF YPSDIVVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDG SFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEAL HNHYTQKSLSLSPGK
179	IL2-036, слитый с IgG1 Fc LALAPG Mut215	APTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNY KNPKLTRMLTFKFYMPKKATELKHLQCLEE ELKPLEEALNLAPSKNFHLRPRDLISSINVIV LELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITF SQSIISTLTGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSD KTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLM ISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGV EVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLQVLHV DWLNGKEYKCKVSNKALGAPIEKTISKAKG QPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGF YPSDIVVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDG SFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEAL HNHYTQKSLSLSPGK
180	IL2-068, слитый с IgG1 Fc LALAPG Mut215	APTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNY KNPKLTRMLTFKFYMPKKATELKHLQCLEE ELKPLEEALNLAPSKNFHLRPRDLISNINVSV LELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITF SQSIISTLTGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSD KTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLM ISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGV EVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLQVLHV DWLNGKEYKCKVSNKALGAPIEKTISKAKG QPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGF YPSDIVVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDG SFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEAL HNHYTQKSLSLSPGK
181	IL2-106, слитый с IgG1 Fc LALAPG Mut215	APTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNY KNPELTRMLTFKFYMPKKATELKHLQCLEE ELKPLEEALNLAPSKNFHLRPRDLISNINVIV LELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITF SQSIISTLTGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSD KTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLM ISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGV EVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLQVLHV DWLNGKEYKCKVSNKALGAPIEKTISKAKG QPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGF YPSDIVVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDG SFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEAL HNHYTQKSLSLSPGK

182	IL2-107, слитый с IgG1 Fc LALAPG Mut215	APTSSSTKKTQLQLENLLLDLQMILNGINNY KNPELTRMLTFKFYMPKKATELKHLQCLEE ELKPLEEALNLAPSKNFHLRPRDLISNINVIV LELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITF SQSIISTLTGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSD KTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLM ISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGV EVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLQVLHV DWLNGKEYKCKVSNKALGAPIEKTISKAKG QPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGF YPSDIVVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDG SFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEAL HNHYTQKSLSLSPGK
183	IL2-119, слитый с IgG1 Fc LALAPG Mut215	APTSSSTKKTQLQLELLLLDLQMILNGINNY KNPELTRMLTFKFYMPKKATELKHLQCLEE ELKPLEEALNLAPSKNFHLRPRDLISNINVIV LELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITF SQSIISTLTGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSD KTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLM ISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGV EVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLQVLHV DWLNGKEYKCKVSNKALGAPIEKTISKAKG QPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGF YPSDIVVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDG SFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEAL HNHYTQKSLSLSPGK
184	K35E/D84V мутеин, слитый с IgG1 Fc LALAPG Mut215	APTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNY KNPELTRMLTFKFYMPKKATELKHLQCLEE ELKPLEEALNLAPSKNFHLRPRVLISNINVIV LELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITF SQSIISTLTGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSD KTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLM ISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGV EVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLQVLHV DWLNGKEYKCKVSNKALGAPIEKTISKAKG QPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGF YPSDIVVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDG SFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEAL HNHYTQKSLSLSPGK
185	IL2-115, слитый с IgG1 Fc LALAPG Mut215	APTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNY KNPELTRMLTFKFYMPKKATELKHLQCLEE ELKPLEEALNLAPSKNFHLRPRDLISNINVSV LELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITF SQSIISTLTGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSD KTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLM ISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGV EVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLQVLHV DWLNGKEYKCKVSNKALGAPIEKTISKAKG QPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGF YPSDIVVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDG SFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEAL HNHYTQKSLSLSPGK

186	IL2-109, слитый с IgG1 Fc LALAPG Mut215	APTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNY KNPKLTQMLTFKFYMPKKATELKHLQCLEE ELKPLEEALNLAPSKNFHLRPRDLISNINVIV LELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITF SQSIISTLTGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSD KTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLM ISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGV EVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLQVLHV DWLNGKEYKCKVSNKALGAPIEKTISKAKG QPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGF YPSDIVVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDG SFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEAL HNHYTQKSLSLSPGK
187	IL2-113, слитый с IgG1 Fc LALAPG Mut215	APTSSSTKKTQLQLENLLLDLQMILNGINNY KNPKLTQMLTFKFYMPKKATELKHLQCLEE ELKPLEEALNLAPSKNFHLRPRDLISNINVIV LELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITF SQSIISTLTGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSD KTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLM ISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGV EVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLQVLHV DWLNGKEYKCKVSNKALGAPIEKTISKAKG QPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGF YPSDIVVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDG SFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEAL HNHYTQKSLSLSPGK
188	IL2-120, слитый с IgG1 Fc LALAPG Mut215	APTSSSTKKTQLQLELLLLDLQMILNGINNY KNPKLTQMLTFKFYMPKKATELKHLQCLEE ELKPLEEALNLAPSKNFHLRPRDLISNINVIV LELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITF SQSIISTLTGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSD KTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLM ISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGV EVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLQVLHV DWLNGKEYKCKVSNKALGAPIEKTISKAKG QPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGF YPSDIVVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDG SFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEAL HNHYTQKSLSLSPGK
189	R38Q/D84V мутеин, слитый с IgG1 Fc LALAPG Mut215	APTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNY KNPKLTQMLTFKFYMPKKATELKHLQCLEE ELKPLEEALNLAPSKNFHLRPRVLISNINVIV LELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITF SQSIISTLTGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSD KTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLM ISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGV EVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLQVLHV DWLNGKEYKCKVSNKALGAPIEKTISKAKG QPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGF YPSDIVVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDG SFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEAL HNHYTQKSLSLSPGK

190	IL2-116, слитый с IgG1 Fc LALAPG Mut215	APTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNY KNPKLTQMLTFKFYMPKKATELKHLQCLEE ELKPLEEALNLAPSKNFHLRPRDLISNINVSV LELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITF SQSIISTLTGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSD KTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLM ISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGV EVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLQVLHV DWLNGKEYKCKVSNKALGAPIEKTISKAKG QPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGF YPSDIVVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDG SFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEAL HNHYTQKSLSLSPGK
191	IL2-088, слитый с IgG1 Fc LALAPG Mut215	APTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNY KNPKLTNMLTFKFYMPKKATELKHLQCLEE ELKPLEEALNLAPSKNFHLRPRDLISNINVIV LELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITF SQSIISTLTGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSD KTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLM ISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGV EVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLQVLHV DWLNGKEYKCKVSNKALGAPIEKTISKAKG QPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGF YPSDIVVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDG SFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEAL HNHYTQKSLSLSPGK
192	IL2-097, слитый с IgG1 Fc LALAPG Mut215	APTSSSTKKTQLQLENLLLDLQMILNGINNY KNPKLTNMLTFKFYMPKKATELKHLQCLEE ELKPLEEALNLAPSKNFHLRPRDLISNINVIV LELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITF SQSIISTLTGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSD KTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLM ISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGV EVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLQVLHV DWLNGKEYKCKVSNKALGAPIEKTISKAKG QPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGF YPSDIVVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDG SFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEAL HNHYTQKSLSLSPGK
193	R38N/H16L мутеин, слитый с IgG1 Fc LALAPG Mut215	APTSSSTKKTQLQLELLLLDLQMILNGINNY KNPKLTNMLTFKFYMPKKATELKHLQCLEE ELKPLEEALNLAPSKNFHLRPRDLISNINVIV LELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITF SQSIISTLTGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSD KTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLM ISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGV EVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLQVLHV DWLNGKEYKCKVSNKALGAPIEKTISKAKG QPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGF YPSDIVVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDG SFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEAL HNHYTQKSLSLSPGK

194	IL2-098, слитый с IgG1 Fc LALAPG Mut215	APTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNY KNPKLTNMLTFKFYMPKKATELKHLQCLEE ELKPLEEALNLAPSKNFHLRPRVLISNINVIV LELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITF SQSIISTLTGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSD KTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLM ISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGV EVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLQVLHV DWLNGKEYKCKVSNKALGAPIEKTISKAKG QPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGF YPSDIVVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDG SFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEAL HNHYTQKSLSLSPGK
195	IL2-100, слитый с IgG1 Fc LALAPG Mut215	APTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNY KNPKLTNMLTFKFYMPKKATELKHLQCLEE ELKPLEEALNLAPSKNFHLRPRDLISNINVSV LELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITF SQSIISTLTGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSD KTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLM ISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGV EVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLQVLHV DWLNGKEYKCKVSNKALGAPIEKTISKAKG QPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGF YPSDIVVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDG SFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEAL HNHYTQKSLSLSPGK
196	IL2-090, слитый с IgG1 Fc LALAPG Mut215	APTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNY KNPKLTEMLTFKFYMPKKATELKHLQCLEE ELKPLEEALNLAPSKNFHLRPRDLISNINVIV LELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITF SQSIISTLTGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSD KTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLM ISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGV EVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLQVLHV DWLNGKEYKCKVSNKALGAPIEKTISKAKG QPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGF YPSDIVVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDG SFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEAL HNHYTQKSLSLSPGK
197	IL2-092, слитый с IgG1 Fc LALAPG Mut215	APTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNY KNPKLTRMLTKKFYMPKKATELKHLQCLE EELKPLEEALNLAPSKNFHLRPRDLISNINVI VLELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWIT FSQSIISTLTGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSD KTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLM ISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGV EVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLQVLHV DWLNGKEYKCKVSNKALGAPIEKTISKAKG QPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGF YPSDIVVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDG SFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEAL HNHYTQKSLSLSPGK

198	IL2-110, слитый с IgG1 Fc LALAPG Mut215	APTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNY KNPKLTRMLTQKFYMPKKATELKHLQCLE EELKPLEEALNLAPSKNFHLRPRDLISNINVI VLELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWIT FSQSIISTLTGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSD KTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLM ISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGV EVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLQVLHV DWLNGKEYKCKVSNKALGAPIEKTISKAKG QPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGF YPSDIVVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDG SFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEAL HNHYTQKSLSLSPGK
199	IL2-неактивный, слитый с IgG1 Fc LALAPG Mut215	APTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNY KNPKLTRMLTAKFAMPKKATELKHLQCLE EELKPLEEALNGAPSKNFHLRPRDLISDINVI VLELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWIT FSQSIISTLTGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSD KTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLM ISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGV EVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLQVLHV DWLNGKEYKCKVSNKALGAPIEKTISKAKG QPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGF YPSDIVVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDG SFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEAL HNHYTQKSLSLSPGK
200	IL2-99, слитый с IgG1 Fc LALAPG Mut215	APTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNY KNPKLTNMLTFKFYMPKKATELKHLQCLEE ELKPLEEALNLAPSKNFHLRPRDLIRNINVIV LELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITF SQSIISTLTGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSD KTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLM ISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGV EVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLQVLHV DWLNGKEYKCKVSNKALGAPIEKTISKAKG QPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGF YPSDIVVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDG SFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEAL HNHYTQKSLSLSPGK
201	IL2-101, слитый с IgG1 Fc LALAPG Mut215	APTSSSTKKTQLQLENLLLDLQMILNGINNY KNPKLTEMLTFKFYMPKKATELKHLQCLEE ELKPLEEALNLAPSKNFHLRPRDLISNINVIV LELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITF SQSIISTLTGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSD KTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLM ISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGV EVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLQVLHV DWLNGKEYKCKVSNKALGAPIEKTISKAKG QPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGF YPSDIVVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDG SFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEAL HNHYTQKSLSLSPGK

202	IL2-102, слитый с IgG1 Fc LALAPG Mut215	APTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNY KNPKLTEMLTFKFYMPKKATELKHLQCLEE ELKPLEEALNLAPSKNFHLRPRVLISNINVIV LELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITF SQSIISTLTGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSD KTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLM ISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGV EVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLQVLHV DWLNGKEYKCKVSNKALGAPIEKTISKAKG QPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGF YPSDIVVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDG SFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEAL HNHYTQKSLSLSPGK
203	IL2-103, слитый с IgG1 Fc LALAPG Mut215	APTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNY KNPKLTEMLTFKFYMPKKATELKHLQCLEE ELKPLEEALNLAPSKNFHLRPRDLIRNINVIV LELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITF SQSIISTLTGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSD KTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLM ISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGV EVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLQVLHV DWLNGKEYKCKVSNKALGAPIEKTISKAKG QPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGF YPSDIVVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDG SFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEAL HNHYTQKSLSLSPGK
204	IL2-104, слитый с IgG1 Fc LALAPG Mut215	APTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNY KNPKLTEMLTFKFYMPKKATELKHLQCLEE ELKPLEEALNLAPSKNFHLRPRDLISNINVSV LELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITF SQSIISTLTGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSD KTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLM ISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGV EVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLQVLHV DWLNGKEYKCKVSNKALGAPIEKTISKAKG QPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGF YPSDIVVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDG SFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEAL HNHYTQKSLSLSPGK
205	IL2-114, слитый с IgG1 Fc LALAPG Mut215	APTSSSTKKTQLQLENLLLDLQMILNGINNY KNPKLTRMLTQKFYMPKKATELKHLQCLE EELKPLEEALNLAPSKNFHLRPRDLISNINVI VLELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWIT FSQSIISTLTGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSD KTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLM ISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGV EVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLQVLHV DWLNGKEYKCKVSNKALGAPIEKTISKAKG QPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGF YPSDIVVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDG SFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEAL HNHYTQKSLSLSPGK

206	IL2-117, слитый с IgG1 Fc LALAPG Mut215	APTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNY KNPKLTRMLTQKFYMPKKATELKHLQCLE EELKPLEEALNLAPSKNFHLRPRDLISNINVS VLELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWIT FSQSIISTLTGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSD KTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLM ISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGV EVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLQVLHV DWLNGKEYKCKVSNKALGAPIEKTISKAKG QPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGF YPSDIVVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDG SFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEAL HNHYTQKSLSLSPGK
207	IL2-108, слитый с IgG1 Fc LALAPG Mut215	APTSSSTKKTQLQLENLLLDLQMILNGINNY KNPELTNMLTFKFYMPKKATELKHLQCLEE ELKPLEEALNLAPSKNFHLRPRDLISNINVIV LELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITF SQSIISTLTGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSD KTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLM ISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGV EVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLQVLHV DWLNGKEYKCKVSNKALGAPIEKTISKAKG QPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGF YPSDIVVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDG SFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEAL HNHYTQKSLSLSPGK
Иллюстративные слитые белки IL-2-Fc (IgG4 Fc S228P)		
208	IL2 C125S, слитый с IgG4 Fc S228P	APTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNY KNPKLTRMLTFKFYMPKKATELKHLQCLEE ELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINVIV LELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITF SQSIISTLTGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSES KYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTL MISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVD GVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLH QDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAK GQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVK GFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDS DGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHE ALHNHYTQKSLSLSLGK
209	Стабилизированный IL-2, слитый с IgG4 Fc S228P	APTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNY KNPKLTRMLTFKFYMPKKATELKHLQCLEE ELKPLEEALNLAPSKNFHLRPRDLISNINVIV LELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITF SQSIISTLTGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSES KYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTL MISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVD GVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLH QDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAK GQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVK GFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDS DGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHE

		ALHNHYTQKSLSLSLGK
210	IL2-037, слитый с IgG4 Fc S228P	APTSSSTKKTQLQLEDLLLDLQMILNGINNY KNPKLTRMLTFKFYMPKKATELKHLQCLEE ELKPLEEALNLAPSKNFHLRPRDLISNINVIV LELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITF SQSIISTLTGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSES KYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTL MISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVD GVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLH QDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAK GQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVK GFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDS DGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHE ALHNHYTQKSLSLSLGK
211	IL2-062, слитый с IgG4 Fc S228P	APTSSSTKKTQLQLENLLLDLQMILNGINNY KNPKLTRMLTFKFYMPKKATELKHLQCLEE ELKPLEEALNLAPSKNFHLRPRDLISNINVIV LELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITF SQSIISTLTGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSES KYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTL MISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVD GVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLH QDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAK GQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVK GFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDS DGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHE ALHNHYTQKSLSLSLGK
212	IL2-118, слитый с IgG4 Fc S228P	APTSSSTKKTQLQLELLLLDLQMILNGINNY KNPKLTRMLTFKFYMPKKATELKHLQCLEE ELKPLEEALNLAPSKNFHLRPRDLISNINVIV LELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITF SQSIISTLTGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSES KYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTL MISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVD GVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLH QDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAK GQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVK GFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDS DGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHE ALHNHYTQKSLSLSLGK

213	IL2-035, слитый с IgG4 Fc S228P	APTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGTNN YKNPKLTRMLTFKFYMPKKATELKHLQCL EEELKPLEEALNLAPSKNFHLRPRDLISNINV IVLELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWI TFSQSIISTLTGGGGSGGGGSGGGGSGGGGS ESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDT LMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVD GVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLH QDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAK GQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVK GFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDS DGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHE ALHNHYTQKSLSLSLGK
214	IL2-073, слитый с IgG4 Fc S228P	APTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNY KNPKLTRMLTFKFYMPKKATELKHLQCLEE ELKPLEEALNLAPSKNFHLRPRVLISNINVIV LELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITF SQSIISTLTGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSES KYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTL MISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVD GVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLH QDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAK GQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVK GFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDS DGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHE ALHNHYTQKSLSLSLGK
215	IL2-077, слитый с IgG4 Fc S228P	APTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNY KNPKLTRMLTFKFYMPKKATELKHLQCLEE ELKPLEEALNLAPSKNFHLRPRDLIRNINVIV LELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITF SQSIISTLTGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSES KYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTL MISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVD GVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLH QDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAK GQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVK GFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDS DGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHE ALHNHYTQKSLSLSLGK
216	IL2-043, слитый с IgG4 Fc S228P	APTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNY KNPKLTRMLTFKFYMPKKATELKHLQCLEE ELKPLEEALNLAPSKNFHLRPRDLISLINVIV LELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITF SQSIISTLTGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSES KYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTL MISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVD GVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLH QDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAK GQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVK GFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDS DGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHE ALHNHYTQKSLSLSLGK

217	IL2-036, слитый с IgG4 Fc S228P	APTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNY KNPKLTRMLTFKFYMPKKATELKHLQCLEE ELKPLEEALNLAPSKNFHLRPRDLISSINVIV LELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITF SQSIISTLTGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSES KYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTL MISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVD GVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLH QDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAK GQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVK GFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDS DGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHE ALHNHYTQKSLSLSLGK
218	IL2-068, слитый с IgG4 Fc S228P	APTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNY KNPKLTRMLTFKFYMPKKATELKHLQCLEE ELKPLEEALNLAPSKNFHLRPRDLISNINVSV LELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITF SQSIISTLTGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSES KYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTL MISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVD GVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLH QDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAK GQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVK GFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDS DGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHE ALHNHYTQKSLSLSLGK
219	IL2-106, слитый с IgG4 Fc S228P	APTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNY KNPELTRMLTFKFYMPKKATELKHLQCLEE ELKPLEEALNLAPSKNFHLRPRDLISNINVIV LELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITF SQSIISTLTGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSES KYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTL MISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVD GVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLH QDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAK GQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVK GFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDS DGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHE ALHNHYTQKSLSLSLGK
220	IL2-107, слитый с IgG4 Fc S228P	APTSSSTKKTQLQLENLLLDLQMILNGINNY KNPELTRMLTFKFYMPKKATELKHLQCLEE ELKPLEEALNLAPSKNFHLRPRDLISNINVIV LELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITF SQSIISTLTGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSES KYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTL MISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVD GVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLH QDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAK GQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVK GFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDS DGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHE ALHNHYTQKSLSLSLGK

221	IL2-119, слитый с IgG4 Fc S228P	APTSSSTKKTQLQLELLLLDLQMILNGINNY KNPELTRMLTFKFYMPKKATELKHLQCLEE ELKPLEEALNLAPSKNFHLRPRDLISNINVIV LELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITF SQSIISTLTGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSES KYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTL MISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVD GVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLH QDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAK GQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVK GFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDS DGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHE ALHNHYTQKSLSLSLGK
222	K35E/D84V мутеин, слитый с IgG4 Fc S228P	APTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNY KNPELTRMLTFKFYMPKKATELKHLQCLEE ELKPLEEALNLAPSKNFHLRPRVLISNINVIV LELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITF SQSIISTLTGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSES KYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTL MISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVD GVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLH QDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAK GQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVK GFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDS DGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHE ALHNHYTQKSLSLSLGK
223	IL2-115, слитый с IgG4 Fc S228P	APTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNY KNPELTRMLTFKFYMPKKATELKHLQCLEE ELKPLEEALNLAPSKNFHLRPRDLISNINVSV LELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITF SQSIISTLTGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSES KYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTL MISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVD GVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLH QDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAK GQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVK GFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDS DGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHE ALHNHYTQKSLSLSLGK
224	IL2-109, слитый с IgG4 Fc S228P	APTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNY KNPKLTQMLTFKFYMPKKATELKHLQCLEE ELKPLEEALNLAPSKNFHLRPRDLISNINVIV LELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITF SQSIISTLTGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSES KYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTL MISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVD GVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLH QDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAK GQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVK GFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDS DGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHE ALHNHYTQKSLSLSLGK

225	IL2-113, слитый с IgG4 Fc S228P	APTSSSTKKTQLQLENLLLDLQMILNGINNY KNPKLTQMLTFKFYMPKKATELKHLQCLEE ELKPLEEALNLAPSKNFHLRPRDLISNINVIV LELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITF SQSIISTLTGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSES KYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTL MISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVD GVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLH QDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAK GQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVK GFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDS DGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHE ALHNHYTQKSLSLSLGK
226	IL2-120, слитый с IgG4 Fc S228P	APTSSSTKKTQLQLELLLLDLQMILNGINNY KNPKLTQMLTFKFYMPKKATELKHLQCLEE ELKPLEEALNLAPSKNFHLRPRDLISNINVIV LELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITF SQSIISTLTGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSES KYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTL MISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVD GVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLH QDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAK GQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVK GFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDS DGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHE ALHNHYTQKSLSLSLGK
227	R38Q/D84V мутеин, слитый с IgG4 Fc S228P	APTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNY KNPKLTQMLTFKFYMPKKATELKHLQCLEE ELKPLEEALNLAPSKNFHLRPRVLISNINVIV LELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITF SQSIISTLTGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSES KYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTL MISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVD GVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLH QDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAK GQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVK GFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDS DGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHE ALHNHYTQKSLSLSLGK
228	IL2-116, слитый с IgG4 Fc S228P	APTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNY KNPKLTQMLTFKFYMPKKATELKHLQCLEE ELKPLEEALNLAPSKNFHLRPRDLISNINVSV LELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITF SQSIISTLTGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSES KYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTL MISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVD GVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLH QDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAK GQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVK GFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDS DGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHE ALHNHYTQKSLSLSLGK

229	IL2-088, слитый с IgG4 Fc S228P	APTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNY KNPKLTNMLTFKFYMPKKATELKHLQCLEE ELKPLEEALNLAPSKNFHLRPRDLISNINVIV LELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITF SQSIISTLTGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSES KYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTL MISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVD GVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLH QDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAK GQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVK GFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDS DGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHE ALHNHYTQKSLSLSLGK
230	IL2-097, слитый с IgG4 Fc S228P	APTSSSTKKTQLQLENLLLDLQMILNGINNY KNPKLTNMLTFKFYMPKKATELKHLQCLEE ELKPLEEALNLAPSKNFHLRPRDLISNINVIV LELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITF SQSIISTLTGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSES KYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTL MISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVD GVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLH QDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAK GQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVK GFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDS DGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHE ALHNHYTQKSLSLSLGK
231	R38N/H16L мутеин, слитый с IgG4 Fc S228P	APTSSSTKKTQLQLELLLLDLQMILNGINNY KNPKLTNMLTFKFYMPKKATELKHLQCLEE ELKPLEEALNLAPSKNFHLRPRDLISNINVIV LELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITF SQSIISTLTGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSES KYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTL MISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVD GVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLH QDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAK GQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVK GFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDS DGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHE ALHNHYTQKSLSLSLGK
232	IL2-098, слитый с IgG4 Fc S228P	APTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNY KNPKLTNMLTFKFYMPKKATELKHLQCLEE ELKPLEEALNLAPSKNFHLRPRVLISNINVIV LELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITF SQSIISTLTGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSES KYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTL MISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVD GVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLH QDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAK GQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVK GFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDS DGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHE ALHNHYTQKSLSLSLGK

233	IL2-100, слитый с IgG4 Fc S228P	APTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNY KNPKLTNMLTFKFYMPKKATELKHLQCLEE ELKPLEEALNLAPSKNFHLRPRDLISNINVSV LELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITF SQSIISTLTGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSES KYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTL MISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVD GVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLH QDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAK GQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVK GFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDS DGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHE ALHNHYTQKSLSLSLGK
234	IL2-090, слитый с IgG4 Fc S228P	APTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNY KNPKLTEMLTFKFYMPKKATELKHLQCLEE ELKPLEEALNLAPSKNFHLRPRDLISNINVIV LELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITF SQSIISTLTGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSES KYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTL MISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVD GVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLH QDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAK GQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVK GFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDS DGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHE ALHNHYTQKSLSLSLGK
235	IL2-092, слитый с IgG4 Fc S228P	APTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNY KNPKLTRMLTKKFYMPKKATELKHLQCLE EELKPLEEALNLAPSKNFHLRPRDLISNINVI VLELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWIT FSQSIISTLTGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSE SKYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTL MISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVD GVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLH QDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAK GQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVK GFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDS DGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHE ALHNHYTQKSLSLSLGK
236	IL2-110, слитый с IgG4 Fc S228P	APTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNY KNPKLTRMLTQKFYMPKKATELKHLQCLE EELKPLEEALNLAPSKNFHLRPRDLISNINVI VLELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWIT FSQSIISTLTGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSE SKYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTL MISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVD GVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLH QDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAK GQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVK GFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDS DGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHE ALHNHYTQKSLSLSLGK

237	IL2-неактивный, слитый с IgG4 Fc S228P	APTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNY KNPKLTRMLTAKFAMPKKATELKHLQCLE EELKPLEEALNGAPSKNFHLRPRDLISDINVI VLELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWIT FSQSIISTLTGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSE SKYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTL MISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVD GVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLH QDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAK GQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVK GFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDS DGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHE ALHNHYTQKSLSLSLGK
238	IL2-99, слитый с IgG4 Fc S228P	APTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNY KNPKLTNMLTFKFYMPKKATELKHLQCLEE ELKPLEEALNLAPSKNFHLRPRDLIRNINVIV LELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITF SQSIISTLTGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSES KYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTL MISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVD GVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLH QDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAK GQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVK GFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDS DGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHE ALHNHYTQKSLSLSLGK
239	IL2-101, слитый с IgG4 Fc S228P	APTSSSTKKTQLQLENLLLDLQMILNGINNY KNPKLTEMLTFKFYMPKKATELKHLQCLEE ELKPLEEALNLAPSKNFHLRPRDLISNINVIV LELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITF SQSIISTLTGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSES KYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTL MISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVD GVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLH QDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAK GQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVK GFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDS DGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHE ALHNHYTQKSLSLSLGK
240	IL2-102, слитый с IgG4 Fc S228P	APTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNY KNPKLTEMLTFKFYMPKKATELKHLQCLEE ELKPLEEALNLAPSKNFHLRPRVLISNINVIV LELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITF SQSIISTLTGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSES KYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTL MISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVD GVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLH QDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAK GQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVK GFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDS DGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHE ALHNHYTQKSLSLSLGK

241	IL2-103, слитый с IgG4 Fc S228P	APTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNY KNPKLTEMLTFKFYMPKKATELKHLQCLEE ELKPLEEALNLAPSKNFHLRPRDLIRNINVIV LELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITF SQSIISTLTGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSES KYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTL MISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVD GVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLH QDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAK GQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVK GFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDS DGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHE ALHNHYTQKSLSLSLGK
242	IL2-104, слитый с IgG4 Fc S228P	APTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNY KNPKLTEMLTFKFYMPKKATELKHLQCLEE ELKPLEEALNLAPSKNFHLRPRDLISNINVSV LELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITF SQSIISTLTGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSES KYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTL MISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVD GVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLH QDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAK GQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVK GFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDS DGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHE ALHNHYTQKSLSLSLGK
243	IL2-114, слитый с IgG4 Fc S228P	APTSSSTKKTQLQLENLLLDLQMILNGINNY KNPKLTRMLTQKFYMPKKATELKHLQCLE EELKPLEEALNLAPSKNFHLRPRDLISNINVI VLELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWIT FSQSIISTLTGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSE SKYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTL MISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVD GVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLH QDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAK GQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVK GFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDS DGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHE ALHNHYTQKSLSLSLGK
244	IL2-117, слитый с IgG4 Fc S228P	APTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNY KNPKLTRMLTQKFYMPKKATELKHLQCLE EELKPLEEALNLAPSKNFHLRPRDLISNINVS VLELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWIT FSQSIISTLTGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSE SKYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTL MISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVD GVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLH QDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAK GQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVK GFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDS DGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHE ALHNHYTQKSLSLSLGK

245	IL2-108, слитый с IgG4 Fc S228P	APTSSSTKKTQLQLENLLLDLQMILNGINNY KNPELTNMLTFKFYMPKKATELKHLQCLEE ELKPLEEALNLAPSKNFHLRPRDLISNINVIV LELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITF SQSIISTLTGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSES KYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTL MISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVD GVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLH QDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAK GQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVK GFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDS DGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHE ALHNHYTQKSLSLSLGK
Иллюстративные слитые белки IL-2-Fc (IgG4 Fc S228P/R409K)		
246	IL2 C125S, слитый с IgG4 Fc S228P/R409K	APTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNY KNPKLTRMLTFKFYMPKKATELKHLQCLEE ELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINVIV LELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITF SQSIISTLTGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSES KYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTL MISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVD GVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLH QDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAK GQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVK GFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDS DGSFFLYSKLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHE ALHNHYTQKSLSLSLGK
247	Стабилизированный IL-2, слитый с IgG4 Fc S228P/R409K	APTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNY KNPKLTRMLTFKFYMPKKATELKHLQCLEE ELKPLEEALNLAPSKNFHLRPRDLISNINVIV LELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITF SQSIISTLTGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSES KYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTL MISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVD GVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLH QDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAK GQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVK GFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDS DGSFFLYSKLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHE ALHNHYTQKSLSLSLGK
248	IL2-037, слитый с IgG4 Fc S228P/R409K	APTSSSTKKTQLQLEDLLLDLQMILNGINNY KNPKLTRMLTFKFYMPKKATELKHLQCLEE ELKPLEEALNLAPSKNFHLRPRDLISNINVIV LELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITF SQSIISTLTGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSES KYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTL MISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVD GVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLH QDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAK GQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVK GFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDS DGSFFLYSKLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHE

		ALHNHYTQKSLSLSLGK
249	IL2-062, слитый с IgG4 Fc S228P/R409K	APTSSSTKKTQLQLENLLLDLQMILNGINNY KNPKLTRMLTFKFYMPKKATELKHLQCLEE ELKPLEEALNLAPSKNFHLRPRDLISNINVIV LELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITF SQSIISTLTGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSES KYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTL MISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVD GVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLH QDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAK GQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVK GFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDS DGSFFLYSKLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHE ALHNHYTQKSLSLSLGK
250	IL2-118, слитый с IgG4 Fc S228P/R409K	APTSSSTKKTQLQLELLLLDLQMILNGINNY KNPKLTRMLTFKFYMPKKATELKHLQCLEE ELKPLEEALNLAPSKNFHLRPRDLISNINVIV LELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITF SQSIISTLTGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSES KYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTL MISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVD GVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLH QDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAK GQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVK GFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDS DGSFFLYSKLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHE ALHNHYTQKSLSLSLGK
251	IL2-035, слитый с IgG4 Fc S228P/R409K	APTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGTNN YKNPKLTRMLTFKFYMPKKATELKHLQCL EEELKPLEEALNLAPSKNFHLRPRDLISNINV IVLELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWI TFSQSIISTLTGGGGSGGGGSGGGGSGGGGS ESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDT LMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVD GVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLH QDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAK GQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVK GFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDS DGSFFLYSKLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHE ALHNHYTQKSLSLSLGK

252	IL2-073, слитый с IgG4 Fc S228P/R409K	APTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNY KNPKLTRMLTFKFYMPKKATELKHLQCLEE ELKPLEEALNLAPSKNFHLRPRVLISNINVIV LELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITF SQSIISTLTGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSES KYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTL MISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVD GVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLH QDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAK GQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVK GFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDS DGSFFLYSKLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHE ALHNHYTQKSLSLSLGK
253	IL2-077, слитый с IgG4 Fc S228P/R409K	APTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNY KNPKLTRMLTFKFYMPKKATELKHLQCLEE ELKPLEEALNLAPSKNFHLRPRDLIRNINVIV LELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITF SQSIISTLTGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSES KYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTL MISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVD GVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLH QDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAK GQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVK GFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDS DGSFFLYSKLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHE ALHNHYTQKSLSLSLGK
254	IL2-043, слитый с IgG4 Fc S228P/R409K	APTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNY KNPKLTRMLTFKFYMPKKATELKHLQCLEE ELKPLEEALNLAPSKNFHLRPRDLISLINVIV LELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITF SQSIISTLTGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSES KYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTL MISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVD GVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLH QDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAK GQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVK GFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDS DGSFFLYSKLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHE ALHNHYTQKSLSLSLGK
255	IL2-036, слитый с IgG4 Fc S228P/R409K	APTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNY KNPKLTRMLTFKFYMPKKATELKHLQCLEE ELKPLEEALNLAPSKNFHLRPRDLISSINVIV LELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITF SQSIISTLTGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSES KYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTL MISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVD GVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLH QDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAK GQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVK GFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDS DGSFFLYSKLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHE ALHNHYTQKSLSLSLGK

256	IL2-068, слитый с IgG4 Fc S228P/R409K	APTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNY KNPKLTRMLTFKFYMPKKATELKHLQCLEE ELKPLEEALNLAPSKNFHLRPRDLISNINVSV LELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITF SQSIISTLTGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSES KYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTL MISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVD GVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLH QDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAK GQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVK GFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDS DGSFFLYSKLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHE ALHNHYTQKSLSLSLGK
257	IL2-106, слитый с IgG4 Fc S228P/R409K	APTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNY KNPELTRMLTFKFYMPKKATELKHLQCLEE ELKPLEEALNLAPSKNFHLRPRDLISNINVIV LELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITF SQSIISTLTGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSES KYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTL MISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVD GVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLH QDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAK GQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVK GFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDS DGSFFLYSKLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHE ALHNHYTQKSLSLSLGK
258	IL2-107, слитый с IgG4 Fc S228P/R409K	APTSSSTKKTQLQLENLLLDLQMILNGINNY KNPELTRMLTFKFYMPKKATELKHLQCLEE ELKPLEEALNLAPSKNFHLRPRDLISNINVIV LELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITF SQSIISTLTGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSES KYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTL MISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVD GVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLH QDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAK GQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVK GFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDS DGSFFLYSKLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHE ALHNHYTQKSLSLSLGK
259	IL2-119, слитый с IgG4 Fc S228P/R409K	APTSSSTKKTQLQLELLLLDLQMILNGINNY KNPELTRMLTFKFYMPKKATELKHLQCLEE ELKPLEEALNLAPSKNFHLRPRDLISNINVIV LELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITF SQSIISTLTGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSES KYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTL MISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVD GVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLH QDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAK GQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVK GFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDS DGSFFLYSKLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHE ALHNHYTQKSLSLSLGK

260	K35E/D84V мутеин, слитый с IgG4 Fc S228P/R409K	APTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNY KNPELTRMLTFKFYMPKKATELKHLQCLEE ELKPLEEALNLAPSKNFHLRPRVLISNINVIV LELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITF SQSIISTLTGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSES KYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTL MISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVD GVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLH QDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAK GQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVK GFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDS DGSFFLYSKLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHE ALHNHYTQKSLSLSLGK
261	IL2-115, слитый с IgG4 Fc S228P/R409K	APTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNY KNPELTRMLTFKFYMPKKATELKHLQCLEE ELKPLEEALNLAPSKNFHLRPRDLISNINVSV LELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITF SQSIISTLTGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSES KYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTL MISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVD GVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLH QDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAK GQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVK GFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDS DGSFFLYSKLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHE ALHNHYTQKSLSLSLGK
262	IL2-109, слитый с IgG4 Fc S228P/R409K	APTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNY KNPKLTQMLTFKFYMPKKATELKHLQCLEE ELKPLEEALNLAPSKNFHLRPRDLISNINVIV LELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITF SQSIISTLTGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSES KYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTL MISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVD GVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLH QDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAK GQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVK GFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDS DGSFFLYSKLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHE ALHNHYTQKSLSLSLGK
263	IL2-113, слитый с IgG4 Fc S228P/R409K	APTSSSTKKTQLQLENLLLDLQMILNGINNY KNPKLTQMLTFKFYMPKKATELKHLQCLEE ELKPLEEALNLAPSKNFHLRPRDLISNINVIV LELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITF SQSIISTLTGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSES KYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTL MISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVD GVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLH QDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAK GQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVK GFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDS DGSFFLYSKLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHE ALHNHYTQKSLSLSLGK

264	IL2-120, слитый с IgG4 Fc S228P/R409K	APTSSSTKKTQLQLELLLLDLQMILNGINNY KNPKLTQMLTFKFYMPKKATELKHLQCLEE ELKPLEEALNLAPSKNFHLRPRDLISNINVIV LELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITF SQSIISTLTGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSES KYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTL MISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVD GVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLH QDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAK GQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVK GFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDS DGSFFLYSKLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHE ALHNHYTQKSLSLSLGK
265	R38Q/D84V мутеин, слитый с IgG4 Fc S228P/R409K	APTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNY KNPKLTQMLTFKFYMPKKATELKHLQCLEE ELKPLEEALNLAPSKNFHLRPRVLISNINVIV LELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITF SQSIISTLTGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSES KYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTL MISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVD GVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLH QDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAK GQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVK GFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDS DGSFFLYSKLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHE ALHNHYTQKSLSLSLGK
266	IL2-116, слитый с IgG4 Fc S228P/R409K	APTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNY KNPKLTQMLTFKFYMPKKATELKHLQCLEE ELKPLEEALNLAPSKNFHLRPRDLISNINVSV LELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITF SQSIISTLTGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSES KYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTL MISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVD GVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLH QDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAK GQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVK GFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDS DGSFFLYSKLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHE ALHNHYTQKSLSLSLGK
267	IL2-088, слитый с IgG4 Fc S228P/R409K	APTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNY KNPKLTNMLTFKFYMPKKATELKHLQCLEE ELKPLEEALNLAPSKNFHLRPRDLISNINVIV LELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITF SQSIISTLTGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSES KYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTL MISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVD GVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLH QDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAK GQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVK GFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDS DGSFFLYSKLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHE ALHNHYTQKSLSLSLGK

268	IL2-097, слитый с IgG4 Fc S228P/R409K	APTSSSTKKTQLQLENLLLDLQMILNGINNY KNPKLTNMLTFKFYMPKKATELKHLQCLEE ELKPLEEALNLAPSKNFHLRPRDLISNINVIV LELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITF SQSIISTLTGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSES KYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTL MISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVD GVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLH QDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAK GQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVK GFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDS DGSFFLYSKLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHE ALHNHYTQKSLSLSLGK
269	R38N/H16L мутеин, слитый с IgG4 Fc S228P/R409K	APTSSSTKKTQLQLELLLLDLQMILNGINNY KNPKLTNMLTFKFYMPKKATELKHLQCLEE ELKPLEEALNLAPSKNFHLRPRDLISNINVIV LELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITF SQSIISTLTGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSES KYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTL MISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVD GVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLH QDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAK GQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVK GFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDS DGSFFLYSKLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHE ALHNHYTQKSLSLSLGK
270	IL2-098, слитый с IgG4 Fc S228P/R409K	APTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNY KNPKLTNMLTFKFYMPKKATELKHLQCLEE ELKPLEEALNLAPSKNFHLRPRVLISNINVIV LELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITF SQSIISTLTGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSES KYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTL MISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVD GVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLH QDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAK GQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVK GFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDS DGSFFLYSKLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHE ALHNHYTQKSLSLSLGK
271	IL2-100, слитый с IgG4 Fc S228P/R409K	APTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNY KNPKLTNMLTFKFYMPKKATELKHLQCLEE ELKPLEEALNLAPSKNFHLRPRDLISNINVSV LELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITF SQSIISTLTGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSES KYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTL MISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVD GVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLH QDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAK GQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVK GFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDS DGSFFLYSKLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHE ALHNHYTQKSLSLSLGK

272	IL2-090, слитый с IgG4 Fc S228P/R409K	APTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNY KNPKLTEMLTFKFYMPKKATELKHLQCLEE ELKPLEEALNLAPSKNFHLRPRDLISNINVIV LELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITF SQSIISTLTGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSES KYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTL MISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVD GVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLH QDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAK GQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVK GFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDS DGSFFLYSKLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHE ALHNHYTQKSLSLSLGK
273	IL2-092, слитый с IgG4 Fc S228P/R409K	APTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNY KNPKLTRMLTKKFYMPKKATELKHLQCLE EELKPLEEALNLAPSKNFHLRPRDLISNINVI VLELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWIT FSQSIISTLTGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSE SKYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTL MISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVD GVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLH QDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAK GQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVK GFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDS DGSFFLYSKLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHE ALHNHYTQKSLSLSLGK
274	IL2-110, слитый с IgG4 Fc S228P/R409K	APTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNY KNPKLTRMLTQKFYMPKKATELKHLQCLE EELKPLEEALNLAPSKNFHLRPRDLISNINVI VLELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWIT FSQSIISTLTGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSE SKYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTL MISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVD GVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLH QDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAK GQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVK GFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDS DGSFFLYSKLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHE ALHNHYTQKSLSLSLGK
275	IL2-неактивный, слитый с IgG4 Fc S228P/R409K	APTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNY KNPKLTRMLTAKFAMPKKATELKHLQCLE EELKPLEEALNGAPSKNFHLRPRDLISDINVI VLELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWIT FSQSIISTLTGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSE SKYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTL MISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVD GVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLH QDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAK GQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVK GFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDS DGSFFLYSKLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHE ALHNHYTQKSLSLSLGK

276	IL2-99, слитый с IgG4 Fc S228P/R409K	APTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNY KNPKLTNMLTFKFYMPKKATELKHLQCLEE ELKPLEEALNLAPSKNFHLRPRDLIRNINVIV LELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITF SQSIISTLTGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSES KYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTL MISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVD GVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLH QDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAK GQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVK GFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDS DGSFFLYSKLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHE ALHNHYTQKSLSLSLGK
277	IL2-101, слитый с IgG4 Fc S228P/R409K	APTSSSTKKTQLQLENLLLDLQMILNGINNY KNPKLTEMLTFKFYMPKKATELKHLQCLEE ELKPLEEALNLAPSKNFHLRPRDLISNINVIV LELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITF SQSIISTLTGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSES KYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTL MISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVD GVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLH QDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAK GQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVK GFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDS DGSFFLYSKLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHE ALHNHYTQKSLSLSLGK
278	IL2-102, слитый с IgG4 Fc S228P/R409K	APTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNY KNPKLTEMLTFKFYMPKKATELKHLQCLEE ELKPLEEALNLAPSKNFHLRPRVLISNINVIV LELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITF SQSIISTLTGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSES KYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTL MISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVD GVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLH QDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAK GQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVK GFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDS DGSFFLYSKLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHE ALHNHYTQKSLSLSLGK
279	IL2-103, слитый с IgG4 Fc S228P/R409K	APTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNY KNPKLTEMLTFKFYMPKKATELKHLQCLEE ELKPLEEALNLAPSKNFHLRPRDLIRNINVIV LELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITF SQSIISTLTGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSES KYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTL MISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVD GVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLH QDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAK GQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVK GFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDS DGSFFLYSKLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHE ALHNHYTQKSLSLSLGK

280	IL2-104, слитый с IgG4 Fc S228P/R409K	APTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNY KNPKLTEMLTFKFYMPKKATELKHLQCLEE ELKPLEEALNLAPSKNFHLRPRDLISNINVSV LELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITF SQSIISTLTGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSES KYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTL MISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVD GVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLH QDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAK GQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVK GFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDS DGSFFLYSKLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHE ALHNHYTQKSLSLSLGK
281	IL2-114, слитый с IgG4 Fc S228P/R409K	APTSSSTKKTQLQLENLLLDLQMILNGINNY KNPKLTRMLTQKFYMPKKATELKHLQCLE EELKPLEEALNLAPSKNFHLRPRDLISNINVI VLELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWIT FSQSIISTLTGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSE SKYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTL MISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVD GVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLH QDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAK GQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVK GFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDS DGSFFLYSKLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHE ALHNHYTQKSLSLSLGK
282	IL2-117, слитый с IgG4 Fc S228P/R409K	APTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNY KNPKLTRMLTQKFYMPKKATELKHLQCLE EELKPLEEALNLAPSKNFHLRPRDLISNINVS VLELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWIT FSQSIISTLTGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSE SKYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTL MISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVD GVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLH QDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAK GQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVK GFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDS DGSFFLYSKLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHE ALHNHYTQKSLSLSLGK
283	IL2-108, слитый с IgG4 Fc S228P/R409K	APTSSSTKKTQLQLENLLLDLQMILNGINNY KNPELTNMLTFKFYMPKKATELKHLQCLEE ELKPLEEALNLAPSKNFHLRPRDLISNINVIV LELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITF SQSIISTLTGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSES KYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTL MISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVD GVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLH QDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAK GQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVK GFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDS DGSFFLYSKLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHE ALHNHYTQKSLSLSLGK

Иллюстративные слитые белки IL-2-Fc (IgG4 Fc S228P Mut215)		
284	IL2 C125S, слитый с IgG4 Fc S228P Mut215	APTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNY KNPKLTRMLTFKFYMPKKATELKHLQCLEE ELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINVIV LELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITF SQSIISTLTGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSES KYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTL MISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVD GVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLQVL HVDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKA KGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLV KGFYPSDIVVEWESNGQPENNYKTTPPVLD SDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMH EALHNHYTQKSLSLSLGK
285	Стабилизированный IL-2, слитый с IgG4 Fc S228P Mut215	APTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNY KNPKLTRMLTFKFYMPKKATELKHLQCLEE ELKPLEEALNLAPSKNFHLRPRDLISNINVIV LELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITF SQSIISTLTGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSES KYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTL MISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVD GVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLQVL HVDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKA KGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLV KGFYPSDIVVEWESNGQPENNYKTTPPVLD SDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMH EALHNHYTQKSLSLSLGK
286	IL2-037, слитый с IgG4 Fc S228P Mut215	APTSSSTKKTQLQLEDLLLDLQMILNGINNY KNPKLTRMLTFKFYMPKKATELKHLQCLEE ELKPLEEALNLAPSKNFHLRPRDLISNINVIV LELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITF SQSIISTLTGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSES KYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTL MISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVD GVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLQVL HVDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKA KGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLV KGFYPSDIVVEWESNGQPENNYKTTPPVLD SDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMH EALHNHYTQKSLSLSLGK
287	IL2-062, слитый с IgG4 Fc S228P Mut215	APTSSSTKKTQLQLENLLLDLQMILNGINNY KNPKLTRMLTFKFYMPKKATELKHLQCLEE ELKPLEEALNLAPSKNFHLRPRDLISNINVIV LELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITF SQSIISTLTGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSES KYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTL MISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVD GVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLQVL HVDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKA KGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLV KGFYPSDIVVEWESNGQPENNYKTTPPVLD SDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMH

		EALHNHYTQKSLSLSLGK
288	IL2-118, слитый с IgG4 Fc S228P Mut215	APTSSSTKKTQLQLELLLLDLQMILNGINNY KNPKLTRMLTFKFYMPKKATELKHLQCLEE ELKPLEEALNLAPSKNFHLRPRDLISNINVIV LELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITF SQSIISTLTGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSES KYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTL MISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVD GVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLQVL HVDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKA KGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLV KGFYPSDIVVEWESNGQPENNYKTTPPVLD SDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMH EALHNHYTQKSLSLSLGK
289	IL2-035, слитый с IgG4 Fc S228P Mut215	APTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGTNN YKNPKLTRMLTFKFYMPKKATELKHLQCL EEELKPLEEALNLAPSKNFHLRPRDLISNINV IVLELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWI TFSQSIISTLTGGGGSGGGGSGGGGSGGGGS ESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDT LMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVD GVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLQVL HVDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKA KGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLV KGFYPSDIVVEWESNGQPENNYKTTPPVLD SDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMH EALHNHYTQKSLSLSLGK
290	IL2-073, слитый с IgG4 Fc S228P Mut215	APTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNY KNPKLTRMLTFKFYMPKKATELKHLQCLEE ELKPLEEALNLAPSKNFHLRPRVLISNINVIV LELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITF SQSIISTLTGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSES KYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTL MISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVD GVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLQVL HVDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKA KGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLV KGFYPSDIVVEWESNGQPENNYKTTPPVLD SDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMH EALHNHYTQKSLSLSLGK

291	IL2-077, слитый с IgG4 Fc S228P Mut215	APTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNY KNPKLTRMLTFKFYMPKKATELKHLQCLEE ELKPLEEALNLAPSKNFHLRPRDLIRNINVIV LELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITF SQSIISTLTGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSES KYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTL MISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVD GVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLQVL HVDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKA KGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLV KGFYPSDIVVEWESNGQPENNYKTTPPVLD SDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMH EALHNHYTQKSLSLSLGK
292	IL2-043, слитый с IgG4 Fc S228P Mut215	APTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNY KNPKLTRMLTFKFYMPKKATELKHLQCLEE ELKPLEEALNLAPSKNFHLRPRDLISLINVIV LELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITF SQSIISTLTGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSES KYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTL MISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVD GVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLQVL HVDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKA KGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLV KGFYPSDIVVEWESNGQPENNYKTTPPVLD SDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMH EALHNHYTQKSLSLSLGK
293	IL2-036, слитый с IgG4 Fc S228P Mut215	APTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNY KNPKLTRMLTFKFYMPKKATELKHLQCLEE ELKPLEEALNLAPSKNFHLRPRDLISSINVIV LELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITF SQSIISTLTGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSES KYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTL MISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVD GVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLQVL HVDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKA KGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLV KGFYPSDIVVEWESNGQPENNYKTTPPVLD SDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMH EALHNHYTQKSLSLSLGK
294	IL2-068, слитый с IgG4 Fc S228P Mut215	APTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNY KNPKLTRMLTFKFYMPKKATELKHLQCLEE ELKPLEEALNLAPSKNFHLRPRDLISNINVSV LELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITF SQSIISTLTGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSES KYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTL MISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVD GVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLQVL HVDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKA KGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLV KGFYPSDIVVEWESNGQPENNYKTTPPVLD SDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMH EALHNHYTQKSLSLSLGK

295	IL2-106, слитый с IgG4 Fc S228P Mut215	APTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNY KNPELTRMLTFKFYMPKKATELKHLQCLEE ELKPLEEALNLAPSKNFHLRPRDLISNINVIV LELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITF SQSIISTLTGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSES KYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTL MISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVD GVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLQVL HVDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKA KGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLV KGFYPSDIVVEWESNGQPENNYKTTPPVLD SDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMH EALHNHYTQKSLSLSLGK
296	IL2-107, слитый с IgG4 Fc S228P Mut215	APTSSSTKKTQLQLENLLLDLQMILNGINNY KNPELTRMLTFKFYMPKKATELKHLQCLEE ELKPLEEALNLAPSKNFHLRPRDLISNINVIV LELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITF SQSIISTLTGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSES KYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTL MISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVD GVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLQVL HVDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKA KGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLV KGFYPSDIVVEWESNGQPENNYKTTPPVLD SDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMH EALHNHYTQKSLSLSLGK
297	IL2-119, слитый с IgG4 Fc S228P Mut215	APTSSSTKKTQLQLELLLLDLQMILNGINNY KNPELTRMLTFKFYMPKKATELKHLQCLEE ELKPLEEALNLAPSKNFHLRPRDLISNINVIV LELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITF SQSIISTLTGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSES KYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTL MISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVD GVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLQVL HVDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKA KGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLV KGFYPSDIVVEWESNGQPENNYKTTPPVLD SDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMH EALHNHYTQKSLSLSLGK
298	K35E/D84V мутеин, слитый с IgG4 Fc S228P Mut215	APTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNY KNPELTRMLTFKFYMPKKATELKHLQCLEE ELKPLEEALNLAPSKNFHLRPRVLISNINVIV LELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITF SQSIISTLTGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSES KYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTL MISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVD GVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLQVL HVDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKA KGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLV KGFYPSDIVVEWESNGQPENNYKTTPPVLD SDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMH EALHNHYTQKSLSLSLGK

299	IL2-115, слитый с IgG4 Fc S228P Mut215	APTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNY KNPELTRMLTFKFYMPKKATELKHLQCLEE ELKPLEEALNLAPSKNFHLRPRDLISNINVSV LELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITF SQSIISTLTGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSES KYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTL MISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVD GVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLQVL HVDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKA KGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLV KGFYPSDIVVEWESNGQPENNYKTTPPVLD SDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMH EALHNHYTQKSLSLSLGK
300	IL2-109, слитый с IgG4 Fc S228P Mut215	APTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNY KNPKLTQMLTFKFYMPKKATELKHLQCLEE ELKPLEEALNLAPSKNFHLRPRDLISNINVIV LELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITF SQSIISTLTGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSES KYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTL MISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVD GVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLQVL HVDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKA KGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLV KGFYPSDIVVEWESNGQPENNYKTTPPVLD SDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMH EALHNHYTQKSLSLSLGK
301	IL2-113, слитый с IgG4 Fc S228P Mut215	APTSSSTKKTQLQLENLLLDLQMILNGINNY KNPKLTQMLTFKFYMPKKATELKHLQCLEE ELKPLEEALNLAPSKNFHLRPRDLISNINVIV LELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITF SQSIISTLTGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSES KYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTL MISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVD GVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLQVL HVDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKA KGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLV KGFYPSDIVVEWESNGQPENNYKTTPPVLD SDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMH EALHNHYTQKSLSLSLGK
302	IL2-120, слитый с IgG4 Fc S228P Mut215	APTSSSTKKTQLQLELLLLDLQMILNGINNY KNPKLTQMLTFKFYMPKKATELKHLQCLEE ELKPLEEALNLAPSKNFHLRPRDLISNINVIV LELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITF SQSIISTLTGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSES KYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTL MISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVD GVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLQVL HVDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKA KGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLV KGFYPSDIVVEWESNGQPENNYKTTPPVLD SDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMH EALHNHYTQKSLSLSLGK

303	R38Q/D84V мутеин, слитый с IgG4 Fc S228P Mut215	APTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNY KNPKLTQMLTFKFYMPKKATELKHLQCLEE ELKPLEEALNLAPSKNFHLRPRVLISNINVIV LELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITF SQSIISTLTGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSES KYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTL MISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVD GVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLQVL HVDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKA KGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLV KGFYPSDIVVEWESNGQPENNYKTTPPVLD SDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMH EALHNHYTQKSLSLSLGK
304	IL2-116, слитый с IgG4 Fc S228P Mut215	APTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNY KNPKLTQMLTFKFYMPKKATELKHLQCLEE ELKPLEEALNLAPSKNFHLRPRDLISNINVSV LELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITF SQSIISTLTGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSES KYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTL MISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVD GVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLQVL HVDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKA KGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLV KGFYPSDIVVEWESNGQPENNYKTTPPVLD SDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMH EALHNHYTQKSLSLSLGK
305	IL2-088, слитый с IgG4 Fc S228P Mut215	APTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNY KNPKLTNMLTFKFYMPKKATELKHLQCLEE ELKPLEEALNLAPSKNFHLRPRDLISNINVIV LELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITF SQSIISTLTGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSES KYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTL MISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVD GVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLQVL HVDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKA KGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLV KGFYPSDIVVEWESNGQPENNYKTTPPVLD SDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMH EALHNHYTQKSLSLSLGK
306	IL2-097, слитый с IgG4 Fc S228P Mut215	APTSSSTKKTQLQLENLLLDLQMILNGINNY KNPKLTNMLTFKFYMPKKATELKHLQCLEE ELKPLEEALNLAPSKNFHLRPRDLISNINVIV LELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITF SQSIISTLTGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSES KYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTL MISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVD GVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLQVL HVDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKA KGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLV KGFYPSDIVVEWESNGQPENNYKTTPPVLD SDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMH EALHNHYTQKSLSLSLGK

307	R38N/H16L мутеин, слитый с IgG4 Fc S228P Mut215	APTSSSTKKTQLQLELLLLDLQMILNGINNY KNPKLTNMLTFKFYMPKKATELKHLQCLEE ELKPLEEALNLAPSKNFHLRPRDLISNINVIV LELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITF SQSIISTLTGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSES KYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTL MISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVD GVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLQVL HVDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKA KGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLV KGFYPSDIVVEWESNGQPENNYKTTPPVLD SDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMH EALHNHYTQKSLSLSLGK
308	IL2-098, слитый с IgG4 Fc S228P Mut215	APTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNY KNPKLTNMLTFKFYMPKKATELKHLQCLEE ELKPLEEALNLAPSKNFHLRPRVLISNINVIV LELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITF SQSIISTLTGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSES KYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTL MISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVD GVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLQVL HVDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKA KGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLV KGFYPSDIVVEWESNGQPENNYKTTPPVLD SDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMH EALHNHYTQKSLSLSLGK
309	IL2-100, слитый с IgG4 Fc S228P Mut215	APTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNY KNPKLTNMLTFKFYMPKKATELKHLQCLEE ELKPLEEALNLAPSKNFHLRPRDLISNINVSV LELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITF SQSIISTLTGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSES KYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTL MISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVD GVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLQVL HVDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKA KGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLV KGFYPSDIVVEWESNGQPENNYKTTPPVLD SDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMH EALHNHYTQKSLSLSLGK
310	IL2-090, слитый с IgG4 Fc S228P Mut215	APTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNY KNPKLTEMLTFKFYMPKKATELKHLQCLEE ELKPLEEALNLAPSKNFHLRPRDLISNINVIV LELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITF SQSIISTLTGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSES KYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTL MISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVD GVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLQVL HVDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKA KGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLV KGFYPSDIVVEWESNGQPENNYKTTPPVLD SDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMH EALHNHYTQKSLSLSLGK

311	IL2-092, слитый с IgG4 Fc S228P Mut215	APTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNY KNPKLTRMLTKKFYMPKKATELKHLQCLE EELKPLEEALNLAPSKNFHLRPRDLISNINVI VLELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWIT FSQSIISTLTGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSE SKYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTL MISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVD GVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLQVL HVDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKA KGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLV KGFYPSDIVVEWESNGQPENNYKTTPPVLD SDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMH EALHNHYTQKSLSLSLGK
312	IL2-110, слитый с IgG4 Fc S228P Mut215	APTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNY KNPKLTRMLTQKFYMPKKATELKHLQCLE EELKPLEEALNLAPSKNFHLRPRDLISNINVI VLELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWIT FSQSIISTLTGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSE SKYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTL MISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVD GVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLQVL HVDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKA KGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLV KGFYPSDIVVEWESNGQPENNYKTTPPVLD SDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMH EALHNHYTQKSLSLSLGK
313	IL2-неактивный, слитый с IgG4 Fc S228P Mut215	APTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNY KNPKLTRMLTAKFAMPKKATELKHLQCLE EELKPLEEALNGAPSKNFHLRPRDLISDINVI VLELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWIT FSQSIISTLTGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSE SKYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTL MISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVD GVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLQVL HVDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKA KGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLV KGFYPSDIVVEWESNGQPENNYKTTPPVLD SDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMH EALHNHYTQKSLSLSLGK
314	IL2-99, слитый с IgG4 Fc S228P Mut215	APTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNY KNPKLTNMLTFKFYMPKKATELKHLQCLEE ELKPLEEALNLAPSKNFHLRPRDLIRNINVIV LELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITF SQSIISTLTGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSES KYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTL MISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVD GVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLQVL HVDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKA KGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLV KGFYPSDIVVEWESNGQPENNYKTTPPVLD SDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMH EALHNHYTQKSLSLSLGK

315	IL2-101, слитый с IgG4 Fc S228P Mut215	APTSSSTKKTQLQLENLLLDLQMILNGINNY KNPKLTEMLTFKFYMPKKATELKHLQCLEE ELKPLEEALNLAPSKNFHLRPRDLISNINVIV LELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITF SQSIISTLTGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSES KYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTL MISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVD GVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLQVL HVDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKA KGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLV KGFYPSDIVVEWESNGQPENNYKTTPPVLD SDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMH EALHNHYTQKSLSLSLGK
316	IL2-102, слитый с IgG4 Fc S228P Mut215	APTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNY KNPKLTEMLTFKFYMPKKATELKHLQCLEE ELKPLEEALNLAPSKNFHLRPRVLISNINVIV LELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITF SQSIISTLTGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSES KYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTL MISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVD GVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLQVL HVDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKA KGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLV KGFYPSDIVVEWESNGQPENNYKTTPPVLD SDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMH EALHNHYTQKSLSLSLGK
317	IL2-103, слитый с IgG4 Fc S228P Mut215	APTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNY KNPKLTEMLTFKFYMPKKATELKHLQCLEE ELKPLEEALNLAPSKNFHLRPRDLIRNINVIV LELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITF SQSIISTLTGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSES KYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTL MISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVD GVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLQVL HVDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKA KGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLV KGFYPSDIVVEWESNGQPENNYKTTPPVLD SDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMH EALHNHYTQKSLSLSLGK
318	IL2-104, слитый с IgG4 Fc S228P Mut215	APTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNY KNPKLTEMLTFKFYMPKKATELKHLQCLEE ELKPLEEALNLAPSKNFHLRPRDLISNINVSV LELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITF SQSIISTLTGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSES KYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTL MISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVD GVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLQVL HVDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKA KGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLV KGFYPSDIVVEWESNGQPENNYKTTPPVLD SDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMH EALHNHYTQKSLSLSLGK

319	IL2-114, слитый с IgG4 Fc S228P Mut215	APTSSSTKKTQLQLENLLLDLQMILNGINNY KNPKLTRMLTQKFYMPKKATELKHLQCLE EELKPLEEALNLAPSKNFHLRPRDLISNINVI VLELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWIT FSQSIISTLTGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSE SKYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTL MISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVD GVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLQVL HVDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKA KGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLV KGFYPSDIVVEWESNGQPENNYKTTPPVLD SDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMH EALHNHYTQKSLSLSLGK
320	IL2-117, слитый с IgG4 Fc S228P Mut215	APTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNY KNPKLTRMLTQKFYMPKKATELKHLQCLE EELKPLEEALNLAPSKNFHLRPRDLISNINVS VLELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWIT FSQSIISTLTGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSE SKYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTL MISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVD GVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLQVL HVDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKA KGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLV KGFYPSDIVVEWESNGQPENNYKTTPPVLD SDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMH EALHNHYTQKSLSLSLGK
321	IL2-108, слитый с IgG4 Fc S228P Mut215	APTSSSTKKTQLQLENLLLDLQMILNGINNY KNPELTNMLTFKFYMPKKATELKHLQCLEE ELKPLEEALNLAPSKNFHLRPRDLISNINVIV LELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITF SQSIISTLTGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSES KYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTL MISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVD GVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLQVL HVDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKA KGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLV KGFYPSDIVVEWESNGQPENNYKTTPPVLD SDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMH EALHNHYTQKSLSLSLGK
Иллюстративные слитые белки IL-2-Fc (IgG4 Fc S228P/R409K Mut215)		
322	IL2 C125S, слитый с IgG4 Fc S228P/R409K Mut215	APTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNY KNPKLTRMLTFKFYMPKKATELKHLQCLEE ELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINVIV LELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITF SQSIISTLTGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSES KYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTL MISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVD GVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLQVL HVDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKA KGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLV KGFYPSDIVVEWESNGQPENNYKTTPPVLD SDGSFFLYSKLTVDKSRWQEGNVFSCSVMH

		EALHNHYTQKSLSLSLGK
323	Стабилизированный IL-2, слитый с IgG4 Fc S228P/R409K Mut215	APTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNY KNPKLTRMLTFKFYMPKKATELKHLQCLEE ELKPLEEALNLAPSKNFHLRPRDLISNINVIV LELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITF SQSIISTLTGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSES KYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTL MISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVD GVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLQVL HVDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKA KGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLV KGFYPSDIVVEWESNGQPENNYKTTPPVLD SDGSFFLYSKLTVDKSRWQEGNVFSCSVMH EALHNHYTQKSLSLSLGK
324	IL2-037, слитый с IgG4 Fc S228P/R409K Mut215	APTSSSTKKTQLQLEDLLLDLQMILNGINNY KNPKLTRMLTFKFYMPKKATELKHLQCLEE ELKPLEEALNLAPSKNFHLRPRDLISNINVIV LELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITF SQSIISTLTGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSES KYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTL MISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVD GVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLQVL HVDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKA KGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLV KGFYPSDIVVEWESNGQPENNYKTTPPVLD SDGSFFLYSKLTVDKSRWQEGNVFSCSVMH EALHNHYTQKSLSLSLGK
325	IL2-062, слитый с IgG4 Fc S228P/R409K Mut215	APTSSSTKKTQLQLENLLLDLQMILNGINNY KNPKLTRMLTFKFYMPKKATELKHLQCLEE ELKPLEEALNLAPSKNFHLRPRDLISNINVIV LELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITF SQSIISTLTGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSES KYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTL MISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVD GVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLQVL HVDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKA KGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLV KGFYPSDIVVEWESNGQPENNYKTTPPVLD SDGSFFLYSKLTVDKSRWQEGNVFSCSVMH EALHNHYTQKSLSLSLGK

326	IL2-118, слитый с IgG4 Fc S228P/R409K Mut215	APTSSSTKKTQLQLELLLLDLQMILNGINNY KNPKLTRMLTFKFYMPKKATELKHLQCLEE ELKPLEEALNLAPSKNFHLRPRDLISNINVIV LELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITF SQSIISTLTGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSES KYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTL MISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVD GVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLQVL HVDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKA KGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLV KGFYPSDIVVEWESNGQPENNYKTTPPVLD SDGSFFLYSKLTVDKSRWQEGNVFSCSVMH EALHNHYTQKSLSLSLGK
327	IL2-035, слитый с IgG4 Fc S228P/R409K Mut215	APTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGTNN YKNPKLTRMLTFKFYMPKKATELKHLQCL EEELKPLEEALNLAPSKNFHLRPRDLISNINV IVLELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWI TFSQSIISTLTGGGGSGGGGSGGGGSGGGGS ESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDT LMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVD GVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLQVL HVDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKA KGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLV KGFYPSDIVVEWESNGQPENNYKTTPPVLD SDGSFFLYSKLTVDKSRWQEGNVFSCSVMH EALHNHYTQKSLSLSLGK
328	IL2-073, слитый с IgG4 Fc S228P/R409K Mut215	APTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNY KNPKLTRMLTFKFYMPKKATELKHLQCLEE ELKPLEEALNLAPSKNFHLRPRVLISNINVIV LELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITF SQSIISTLTGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSES KYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTL MISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVD GVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLQVL HVDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKA KGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLV KGFYPSDIVVEWESNGQPENNYKTTPPVLD SDGSFFLYSKLTVDKSRWQEGNVFSCSVMH EALHNHYTQKSLSLSLGK
329	IL2-077, слитый с IgG4 Fc S228P/R409K Mut215	APTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNY KNPKLTRMLTFKFYMPKKATELKHLQCLEE ELKPLEEALNLAPSKNFHLRPRDLIRNINVIV LELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITF SQSIISTLTGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSES KYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTL MISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVD GVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLQVL HVDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKA KGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLV KGFYPSDIVVEWESNGQPENNYKTTPPVLD SDGSFFLYSKLTVDKSRWQEGNVFSCSVMH EALHNHYTQKSLSLSLGK

330	IL2-043, слитый с IgG4 Fc S228P/R409K Mut215	APTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNY KNPKLTRMLTFKFYMPKKATELKHLQCLEE ELKPLEEALNLAPSKNFHLRPRDLISLINVIV LELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITF SQSIISTLTGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSES KYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTL MISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVD GVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLQVL HVDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKA KGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLV KGFYPSDIVVEWESNGQPENNYKTTPPVLD SDGSFFLYSKLTVDKSRWQEGNVFSCSVMH EALHNHYTQKSLSLSLGK
331	IL2-036, слитый с IgG4 Fc S228P/R409K Mut215	APTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNY KNPKLTRMLTFKFYMPKKATELKHLQCLEE ELKPLEEALNLAPSKNFHLRPRDLISSINVIV LELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITF SQSIISTLTGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSES KYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTL MISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVD GVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLQVL HVDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKA KGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLV KGFYPSDIVVEWESNGQPENNYKTTPPVLD SDGSFFLYSKLTVDKSRWQEGNVFSCSVMH EALHNHYTQKSLSLSLGK
332	IL2-068, слитый с IgG4 Fc S228P/R409K Mut215	APTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNY KNPKLTRMLTFKFYMPKKATELKHLQCLEE ELKPLEEALNLAPSKNFHLRPRDLISNINVSV LELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITF SQSIISTLTGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSES KYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTL MISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVD GVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLQVL HVDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKA KGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLV KGFYPSDIVVEWESNGQPENNYKTTPPVLD SDGSFFLYSKLTVDKSRWQEGNVFSCSVMH EALHNHYTQKSLSLSLGK
333	IL2-106, слитый с IgG4 Fc S228P/R409K Mut215	APTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNY KNPELTRMLTFKFYMPKKATELKHLQCLEE ELKPLEEALNLAPSKNFHLRPRDLISNINVIV LELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITF SQSIISTLTGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSES KYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTL MISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVD GVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLQVL HVDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKA KGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLV KGFYPSDIVVEWESNGQPENNYKTTPPVLD SDGSFFLYSKLTVDKSRWQEGNVFSCSVMH EALHNHYTQKSLSLSLGK

334	IL2-107, слитый с IgG4 Fc S228P/R409K Mut215	APTSSSTKKTQLQLENLLLDLQMILNGINNY KNPELTRMLTFKFYMPKKATELKHLQCLEE ELKPLEEALNLAPSKNFHLRPRDLISNINVIV LELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITF SQSIISTLTGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSES KYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTL MISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVD GVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLQVL HVDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKA KGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLV KGFYPSDIVVEWESNGQPENNYKTTPPVLD SDGSFFLYSKLTVDKSRWQEGNVFSCSVMH EALHNHYTQKSLSLSLGK
335	IL2-119, слитый с IgG4 Fc S228P/R409K Mut215	APTSSSTKKTQLQLELLLLDLQMILNGINNY KNPELTRMLTFKFYMPKKATELKHLQCLEE ELKPLEEALNLAPSKNFHLRPRDLISNINVIV LELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITF SQSIISTLTGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSES KYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTL MISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVD GVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLQVL HVDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKA KGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLV KGFYPSDIVVEWESNGQPENNYKTTPPVLD SDGSFFLYSKLTVDKSRWQEGNVFSCSVMH EALHNHYTQKSLSLSLGK
336	K35E/D84V мутеин, слитый с IgG4 Fc S228P/R409K Mut215	APTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNY KNPELTRMLTFKFYMPKKATELKHLQCLEE ELKPLEEALNLAPSKNFHLRPRVLISNINVIV LELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITF SQSIISTLTGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSES KYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTL MISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVD GVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLQVL HVDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKA KGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLV KGFYPSDIVVEWESNGQPENNYKTTPPVLD SDGSFFLYSKLTVDKSRWQEGNVFSCSVMH EALHNHYTQKSLSLSLGK
337	IL2-115, слитый с IgG4 Fc S228P/R409K Mut215	APTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNY KNPELTRMLTFKFYMPKKATELKHLQCLEE ELKPLEEALNLAPSKNFHLRPRDLISNINVSV LELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITF SQSIISTLTGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSES KYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTL MISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVD GVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLQVL HVDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKA KGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLV KGFYPSDIVVEWESNGQPENNYKTTPPVLD SDGSFFLYSKLTVDKSRWQEGNVFSCSVMH EALHNHYTQKSLSLSLGK

338	IL2-109, слитый с IgG4 Fc S228P/R409K Mut215	APTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNY KNPKLTQMLTFKFYMPKKATELKHLQCLEE ELKPLEEALNLAPSKNFHLRPRDLISNINVIV LELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITF SQSIISTLTGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSES KYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTL MISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVD GVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLQVL HVDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKA KGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLV KGFYPSDIVVEWESNGQPENNYKTTPPVLD SDGSFFLYSKLTVDKSRWQEGNVFSCSVMH EALHNHYTQKSLSLSLGK
339	IL2-113, слитый с IgG4 Fc S228P/R409K Mut215	APTSSSTKKTQLQLENLLLDLQMILNGINNY KNPKLTQMLTFKFYMPKKATELKHLQCLEE ELKPLEEALNLAPSKNFHLRPRDLISNINVIV LELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITF SQSIISTLTGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSES KYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTL MISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVD GVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLQVL HVDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKA KGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLV KGFYPSDIVVEWESNGQPENNYKTTPPVLD SDGSFFLYSKLTVDKSRWQEGNVFSCSVMH EALHNHYTQKSLSLSLGK
340	IL2-120, слитый с IgG4 Fc S228P/R409K Mut215	APTSSSTKKTQLQLELLLLDLQMILNGINNY KNPKLTQMLTFKFYMPKKATELKHLQCLEE ELKPLEEALNLAPSKNFHLRPRDLISNINVIV LELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITF SQSIISTLTGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSES KYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTL MISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVD GVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLQVL HVDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKA KGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLV KGFYPSDIVVEWESNGQPENNYKTTPPVLD SDGSFFLYSKLTVDKSRWQEGNVFSCSVMH EALHNHYTQKSLSLSLGK
341	R38Q/D84V мутеин, слитый с IgG4 Fc S228P/R409K Mut215	APTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNY KNPKLTQMLTFKFYMPKKATELKHLQCLEE ELKPLEEALNLAPSKNFHLRPRVLISNINVIV LELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITF SQSIISTLTGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSES KYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTL MISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVD GVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLQVL HVDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKA KGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLV KGFYPSDIVVEWESNGQPENNYKTTPPVLD SDGSFFLYSKLTVDKSRWQEGNVFSCSVMH EALHNHYTQKSLSLSLGK

342	IL2-116, слитый с IgG4 Fc S228P/R409K Mut215	APTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNY KNPKLTQMLTFKFYMPKKATELKHLQCLEE ELKPLEEALNLAPSKNFHLRPRDLISNINVSV LELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITF SQSIISTLTGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSES KYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTL MISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVD GVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLQVL HVDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKA KGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLV KGFYPSDIVVEWESNGQPENNYKTTPPVLD SDGSFFLYSKLTVDKSRWQEGNVFSCSVMH EALHNHYTQKSLSLSLGK
343	IL2-088, слитый с IgG4 Fc S228P/R409K Mut215	APTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNY KNPKLTNMLTFKFYMPKKATELKHLQCLEE ELKPLEEALNLAPSKNFHLRPRDLISNINVIV LELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITF SQSIISTLTGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSES KYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTL MISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVD GVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLQVL HVDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKA KGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLV KGFYPSDIVVEWESNGQPENNYKTTPPVLD SDGSFFLYSKLTVDKSRWQEGNVFSCSVMH EALHNHYTQKSLSLSLGK
344	IL2-097, слитый с IgG4 Fc S228P/R409K Mut215	APTSSSTKKTQLQLENLLLDLQMILNGINNY KNPKLTNMLTFKFYMPKKATELKHLQCLEE ELKPLEEALNLAPSKNFHLRPRDLISNINVIV LELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITF SQSIISTLTGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSES KYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTL MISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVD GVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLQVL HVDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKA KGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLV KGFYPSDIVVEWESNGQPENNYKTTPPVLD SDGSFFLYSKLTVDKSRWQEGNVFSCSVMH EALHNHYTQKSLSLSLGK
345	R38N/H16L мутеин, слитый с IgG4 Fc S228P/R409K Mut215	APTSSSTKKTQLQLELLLLDLQMILNGINNY KNPKLTNMLTFKFYMPKKATELKHLQCLEE ELKPLEEALNLAPSKNFHLRPRDLISNINVIV LELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITF SQSIISTLTGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSES KYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTL MISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVD GVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLQVL HVDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKA KGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLV KGFYPSDIVVEWESNGQPENNYKTTPPVLD SDGSFFLYSKLTVDKSRWQEGNVFSCSVMH EALHNHYTQKSLSLSLGK

346	IL2-098, слитый с IgG4 Fc S228P/R409K Mut215	APTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNY KNPKLTNMLTFKFYMPKKATELKHLQCLEE ELKPLEEALNLAPSKNFHLRPRVLISNINVIV LELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITF SQSIISTLTGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSES KYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTL MISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVD GVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLQVL HVDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKA KGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLV KGFYPSDIVVEWESNGQPENNYKTTPPVLD SDGSFFLYSKLTVDKSRWQEGNVFSCSVMH EALHNHYTQKSLSLSLGK
347	IL2-100, слитый с IgG4 Fc S228P/R409K Mut215	APTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNY KNPKLTNMLTFKFYMPKKATELKHLQCLEE ELKPLEEALNLAPSKNFHLRPRDLISNINVSV LELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITF SQSIISTLTGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSES KYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTL MISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVD GVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLQVL HVDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKA KGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLV KGFYPSDIVVEWESNGQPENNYKTTPPVLD SDGSFFLYSKLTVDKSRWQEGNVFSCSVMH EALHNHYTQKSLSLSLGK
348	IL2-090, слитый с IgG4 Fc S228P/R409K Mut215	APTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNY KNPKLTEMLTFKFYMPKKATELKHLQCLEE ELKPLEEALNLAPSKNFHLRPRDLISNINVIV LELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITF SQSIISTLTGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSES KYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTL MISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVD GVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLQVL HVDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKA KGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLV KGFYPSDIVVEWESNGQPENNYKTTPPVLD SDGSFFLYSKLTVDKSRWQEGNVFSCSVMH EALHNHYTQKSLSLSLGK
349	IL2-092, слитый с IgG4 Fc S228P/R409K Mut215	APTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNY KNPKLTRMLTKKFYMPKKATELKHLQCLE EELKPLEEALNLAPSKNFHLRPRDLISNINVI VLELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWIT FSQSIISTLTGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSE SKYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTL MISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVD GVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLQVL HVDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKA KGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLV KGFYPSDIVVEWESNGQPENNYKTTPPVLD SDGSFFLYSKLTVDKSRWQEGNVFSCSVMH EALHNHYTQKSLSLSLGK

350	IL2-110, слитый с IgG4 Fc S228P/R409K Mut215	APTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNY KNPKLTRMLTQKFYMPKKATELKHLQCLE EELKPLEEALNLAPSKNFHLRPRDLISNINVI VLELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWIT FSQSIISTLTGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSE SKYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTL MISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVD GVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLQVL HVDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKA KGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLV KGFYPSDIVVEWESNGQPENNYKTTPPVLD SDGSFFLYSKLTVDKSRWQEGNVFSCSVMH EALHNHYTQKSLSLSLGK
351	IL2-неактивный, слитый с IgG4 Fc S228P/R409K Mut215	APTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNY KNPKLTRMLTAKFAMPKKATELKHLQCLE EELKPLEEALNGAPSKNFHLRPRDLISDINVI VLELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWIT FSQSIISTLTGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSE SKYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTL MISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVD GVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLQVL HVDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKA KGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLV KGFYPSDIVVEWESNGQPENNYKTTPPVLD SDGSFFLYSKLTVDKSRWQEGNVFSCSVMH EALHNHYTQKSLSLSLGK
352	IL2-99, слитый с IgG4 Fc S228P/R409K Mut215	APTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNY KNPKLTNMLTFKFYMPKKATELKHLQCLEE ELKPLEEALNLAPSKNFHLRPRDLIRNINVIV LELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITF SQSIISTLTGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSES KYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTL MISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVD GVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLQVL HVDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKA KGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLV KGFYPSDIVVEWESNGQPENNYKTTPPVLD SDGSFFLYSKLTVDKSRWQEGNVFSCSVMH EALHNHYTQKSLSLSLGK
353	IL2-101, слитый с IgG4 Fc S228P/R409K Mut215	APTSSSTKKTQLQLENLLLDLQMILNGINNY KNPKLTEMLTFKFYMPKKATELKHLQCLEE ELKPLEEALNLAPSKNFHLRPRDLISNINVIV LELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITF SQSIISTLTGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSES KYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTL MISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVD GVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLQVL HVDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKA KGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLV KGFYPSDIVVEWESNGQPENNYKTTPPVLD SDGSFFLYSKLTVDKSRWQEGNVFSCSVMH EALHNHYTQKSLSLSLGK

354	IL2-102, слитый с IgG4 Fc S228P/R409K Mut215	APTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNY KNPKLTEMLTFKFYMPKKATELKHLQCLEE ELKPLEEALNLAPSKNFHLRPRVLISNINVIV LELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITF SQSIISTLTGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSES KYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTL MISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVD GVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLQVL HVDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKA KGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLV KGFYPSDIVVEWESNGQPENNYKTTPPVLD SDGSFFLYSKLTVDKSRWQEGNVFSCSVMH EALHNHYTQKSLSLSLGK
355	IL2-103, слитый с IgG4 Fc S228P/R409K Mut215	APTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNY KNPKLTEMLTFKFYMPKKATELKHLQCLEE ELKPLEEALNLAPSKNFHLRPRDLIRNINVIV LELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITF SQSIISTLTGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSES KYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTL MISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVD GVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLQVL HVDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKA KGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLV KGFYPSDIVVEWESNGQPENNYKTTPPVLD SDGSFFLYSKLTVDKSRWQEGNVFSCSVMH EALHNHYTQKSLSLSLGK
356	IL2-104, слитый с IgG4 Fc S228P/R409K Mut215	APTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNY KNPKLTEMLTFKFYMPKKATELKHLQCLEE ELKPLEEALNLAPSKNFHLRPRDLISNINVSV LELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITF SQSIISTLTGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSES KYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTL MISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVD GVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLQVL HVDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKA KGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLV KGFYPSDIVVEWESNGQPENNYKTTPPVLD SDGSFFLYSKLTVDKSRWQEGNVFSCSVMH EALHNHYTQKSLSLSLGK
357	IL2-114, слитый с IgG4 Fc S228P/R409K Mut215	APTSSSTKKTQLQLENLLLDLQMILNGINNY KNPKLTRMLTQKFYMPKKATELKHLQCLE EELKPLEEALNLAPSKNFHLRPRDLISNINVI VLELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWIT FSQSIISTLTGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSE SKYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTL MISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVD GVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLQVL HVDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKA KGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLV KGFYPSDIVVEWESNGQPENNYKTTPPVLD SDGSFFLYSKLTVDKSRWQEGNVFSCSVMH EALHNHYTQKSLSLSLGK

358	IL2-117, слитый с IgG4 Fc S228P/R409K Mut215	APTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNY KNPKLTRMLTQKFYMPKKATELKHLQCLE EELKPLEEALNLAPSKNFHLRPRDLISNINVS VLELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWIT FSQSIISTLTGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSE SKYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTL MISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVD GVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLQVL HVDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKA KGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLV KGFYPSDIVVEWESNGQPENNYKTTPPVLD SDGSFFLYSKLTVDKSRWQEGNVFSCSVMH EALHNHYTQKSLSLSLGK
359	IL2-108, слитый с IgG4 Fc S228P/R409K Mut215	APTSSSTKKTQLQLENLLLDLQMILNGINNY KNPELTNMLTFKFYMPKKATELKHLQCLEE ELKPLEEALNLAPSKNFHLRPRDLISNINVIV LELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITF SQSIISTLTGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSES KYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTL MISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVD GVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLQVL HVDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKA KGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLV KGFYPSDIVVEWESNGQPENNYKTTPPVLD SDGSFFLYSKLTVDKSRWQEGNVFSCSVMH EALHNHYTQKSLSLSLGK
360	Человеческий IL-2 дикого типа (WT) (Uniprot P60568); сигнальный пептид подчеркнут	MYRMQLLSCIALSLALVTNSAPTSSSTKKTQ LQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLTRMLT FKFYMPKKATELKHLQCLEEELKPLEEVLN LAQSKNFHLRPRDLISNINVIVLELKGSETTF MCEYADETATIVEFLNRWITFCQSIISTLT
1031	Человеческий IL-2 дикого типа (WT) (Uniprot P60568); сигнальный пептид не включен	APTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNY KNPKLTRMLTFKFYMPKKATELKHLQCLEE ELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINVIV LELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITF CQSIISTLT

Таблица 10

Перечень последовательностей (нуклеотидных)

SEQ ID NO	Описание	Замены	Последовательность (нуклеотидная)
Иллюстративные варианты IL-2 (мутеины)			
361	IL2 C125S	C125S	GCCCCTACGTCCTCCTCAACTAAAAAGAC GCAACTTCAGCTTGAGCATCTTCTTCTCGA CCTTCAGATGATTTTGAACGGAATCAATA ATTACAAAAATCCTAAACTTACTAGAATG CTCACGTTTAAGTTTTATATGCCAAAAAA GGCCACTGAGTTGAAACACCTTCAATGCT TGGAGGAGGAACTTAAACCACTTGAGGA AGTATTGAATCTTGCTCAGTCCAAAAACT TTCATTTGCGGCCACGAGATCTGATAAGC AACATCAACGTGATCGTCCTGGAACTGAA AGGAAGCGAAACGACGTTTATGTGCGAAT

			ATGCAGACGAAACTGCGACAATCGTTGAA TTTCTCAATCGATGGATCACTTTTAGCCAA TCTATCATCAGCACGTTGACT
362	Стабилизированный IL-2	V69A/Q74P/C125S	GCCCCTACGTCCTCCTCAACTAAAAAGAC GCAACTTCAGCTTGAGCATCTTCTTCTCGA CCTTCAGATGATTTTGAACGGAATCAATA ATTACAAAAATCCTAAACTTACTAGAATG CTCACGTTTAAGTTTTATATGCCAAAAAA GGCCACTGAGTTGAAACACCTTCAATGCT TGGAGGAGGAACTTAAACCACTTGAGGA AGCCTTGAATCTTGCTCCGTCCAAAAACT TTCATTTGCGGCCACGAGATCTGATAAGC AACATCAACGTGATCGTCCTGGAACTGAA AGGAAGCGAAACGACGTTTATGTGCGAAT ATGCAGACGAAACTGCGACAATCGTTGAA TTTCTCAATCGATGGATCACTTTTAGCCAA TCTATCATCAGCACGTTGACT
363	IL2-037	H16D/V69A/Q74P/C125S	GCCCCTACGTCCTCCTCAACTAAAAAGAC GCAACTTCAGCTTGAGGATCTTCTTCTCG ACCTTCAGATGATTTTGAACGGAATCAAT AATTACAAAAATCCTAAACTTACTAGAAT GCTCACGTTTAAGTTTTATATGCCAAAAA AGGCCACTGAGTTGAAACACCTTCAATGC TTGGAGGAGGAACTTAAACCACTTGAGGA AGCCTTGAATCTTGCTCCGTCCAAAAACT TTCATTTGCGGCCACGAGATCTGATAAGC AACATCAACGTGATCGTCCTGGAACTGAA AGGAAGCGAAACGACGTTTATGTGCGAAT ATGCAGACGAAACTGCGACAATCGTTGAA TTTCTCAATCGATGGATCACTTTTAGCCAA TCTATCATCAGCACGTTGACT
364	IL2-062	H16N/V69A/Q74P/C125S	GCCCCTACGTCCTCCTCAACTAAAAAGAC GCAACTTCAGCTTGAGAATCTTCTTCTCG ACCTTCAGATGATTTTGAACGGAATCAAT AATTACAAAAATCCTAAACTTACTAGAAT GCTCACGTTTAAGTTTTATATGCCAAAAA AGGCCACTGAGTTGAAACACCTTCAATGC TTGGAGGAGGAACTTAAACCACTTGAGGA AGCCTTGAATCTTGCTCCGTCCAAAAACT TTCATTTGCGGCCACGAGATCTGATAAGC AACATCAACGTGATCGTCCTGGAACTGAA AGGAAGCGAAACGACGTTTATGTGCGAAT ATGCAGACGAAACTGCGACAATCGTTGAA TTTCTCAATCGATGGATCACTTTTAGCCAA TCTATCATCAGCACGTTGACT

365	IL2-118	H16L/V69A/Q74P/C125S	GCCCCTACGTCCTCCTCAACTAAAAAGAC GCAACTTCAGCTTGAGCTGCTTCTTCTCGA CCTTCAGATGATTTTGAACGGAATCAATA ATTACAAAAATCCTAAACTTACTAGAATG CTCACGTTTAAGTTTTATATGCCAAAAAA GGCCACTGAGTTGAAACACCTTCAATGCT TGGAGGAGGAACTTAAACCACTTGAGGA AGCCTTGAATCTTGCTCCGTCCAAAAACT TTCATTTGCGGCCACGAGATCTGATAAGC AACATCAACGTGATCGTCCTGGAACTGAA AGGAAGCGAAACGACGTTTATGTGCGAAT ATGCAGACGAAACTGCGACAATCGTTGAA TTTCTCAATCGATGGATCACTTTTAGCCAA TCTATCATCAGCACGTTGACT
366	IL2-035	I28T/V69A/Q74P/C125S	GCCCCTACGTCCTCCTCAACTAAAAAGAC GCAACTTCAGCTTGAGCATCTTCTTCTCGA CCTTCAGATGATTTTGAACGGAACCAATA ATTACAAAAATCCTAAACTTACTAGAATG CTCACGTTTAAGTTTTATATGCCAAAAAA GGCCACTGAGTTGAAACACCTTCAATGCT TGGAGGAGGAACTTAAACCACTTGAGGA AGCCTTGAATCTTGCTCCGTCCAAAAACT TTCATTTGCGGCCACGAGATCTGATAAGC AACATCAACGTGATCGTCCTGGAACTGAA AGGAAGCGAAACGACGTTTATGTGCGAAT ATGCAGACGAAACTGCGACAATCGTTGAA TTTCTCAATCGATGGATCACTTTTAGCCAA TCTATCATCAGCACGTTGACT
367	IL2-073	V69A/Q74P/D84V/C125S	GCCCCTACGTCCTCCTCAACTAAAAAGAC GCAACTTCAGCTTGAGCATCTTCTTCTCGA CCTTCAGATGATTTTGAACGGAATCAATA ATTACAAAAATCCTAAACTTACTAGAATG CTCACGTTTAAGTTTTATATGCCAAAAAA GGCCACTGAGTTGAAACACCTTCAATGCT TGGAGGAGGAACTTAAACCACTTGAGGA AGCCTTGAATCTTGCTCCGTCCAAAAACT TTCATTTGCGGCCACGAGTTCTGATAAGC AACATCAACGTGATCGTCCTGGAACTGAA AGGAAGCGAAACGACGTTTATGTGCGAAT ATGCAGACGAAACTGCGACAATCGTTGAA TTTCTCAATCGATGGATCACTTTTAGCCAA TCTATCATCAGCACGTTGACT
368	IL2-077	V69A/Q74P/S87R/C125S	GCCCCTACGTCCTCCTCAACTAAAAAGAC GCAACTTCAGCTTGAGCATCTTCTTCTCGA CCTTCAGATGATTTTGAACGGAATCAATA ATTACAAAAATCCTAAACTTACTAGAATG CTCACGTTTAAGTTTTATATGCCAAAAAA GGCCACTGAGTTGAAACACCTTCAATGCT TGGAGGAGGAACTTAAACCACTTGAGGA AGCCTTGAATCTTGCTCCGTCCAAAAACT TTCATTTGCGGCCACGAGATCTGATACGT AACATCAACGTGATCGTCCTGGAACTGAA

			AGGAAGCGAAACGACGTTTATGTGCGAAT ATGCAGACGAAACTGCGACAATCGTTGAA TTTCTCAATCGATGGATCACTTTTAGCCAA TCTATCATCAGCACGTTGACT
369	IL2-043	V69A/Q74P/ N88L/C125S	GCCCCTACGTCCTCCTCAACTAAAAAGAC GCAACTTCAGCTTGAGCATCTTCTTCTCGA CCTTCAGATGATTTTGAACGGAATCAATA ATTACAAAAATCCTAAACTTACTAGAATG CTCACGTTTAAGTTTTATATGCCAAAAAA GGCCACTGAGTTGAAACACCTTCAATGCT TGGAGGAGGAACTTAAACCACTTGAGGA AGCCTTGAATCTTGCTCCGTCCAAAAACT TTCATTTGCGGCCACGAGATCTGATAAGC CTGATCAACGTGATCGTCCTGGAACTGAA AGGAAGCGAAACGACGTTTATGTGCGAAT ATGCAGACGAAACTGCGACAATCGTTGAA TTTCTCAATCGATGGATCACTTTTAGCCAA TCTATCATCAGCACGTTGACT
370	IL2-036	V69A/Q74P/ N88S/C125S	GCCCCTACGTCCTCCTCAACTAAAAAGAC GCAACTTCAGCTTGAGCATCTTCTTCTCGA CCTTCAGATGATTTTGAACGGAATCAATA ATTACAAAAATCCTAAACTTACTAGAATG CTCACGTTTAAGTTTTATATGCCAAAAAA GGCCACTGAGTTGAAACACCTTCAATGCT TGGAGGAGGAACTTAAACCACTTGAGGA AGCCTTGAATCTTGCTCCGTCCAAAAACT TTCATTTGCGGCCACGAGATCTGATAAGC AGCATCAACGTGATCGTCCTGGAACTGAA AGGAAGCGAAACGACGTTTATGTGCGAAT ATGCAGACGAAACTGCGACAATCGTTGAA TTTCTCAATCGATGGATCACTTTTAGCCAA TCTATCATCAGCACGTTGACT
371	IL2-068	V69A/Q74P/I 92S/C125S	GCCCCTACGTCCTCCTCAACTAAAAAGAC GCAACTTCAGCTTGAGCATCTTCTTCTCGA CCTTCAGATGATTTTGAACGGAATCAATA ATTACAAAAATCCTAAACTTACTAGAATG CTCACGTTTAAGTTTTATATGCCAAAAAA GGCCACTGAGTTGAAACACCTTCAATGCT TGGAGGAGGAACTTAAACCACTTGAGGA AGCCTTGAATCTTGCTCCGTCCAAAAACT TTCATTTGCGGCCACGAGATCTGATAAGC AACATCAACGTGAGCGTCCTGGAACTGAA AGGAAGCGAAACGACGTTTATGTGCGAAT ATGCAGACGAAACTGCGACAATCGTTGAA TTTCTCAATCGATGGATCACTTTTAGCCAA TCTATCATCAGCACGTTGACT
372	IL2-106	K35E/V69A/ Q74P/C125S	GCCCCTACGTCCTCCTCAACTAAAAAGAC GCAACTTCAGCTTGAGCATCTTCTTCTCGA CCTTCAGATGATTTTGAACGGAATCAATA ATTACAAAAATCCTGAACTTACTAGAATG CTCACGTTTAAGTTTTATATGCCAAAAAA

			GGCCACTGAGTTGAAACACCTTCAATGCT TGGAGGAGGAACTTAAACCACTTGAGGA AGCCTTGAATCTTGCTCCGTCCAAAAACT TTCATTTGCGGCCACGAGATCTGATAAGC AACATCAACGTGATCGTCCTGGAACTGAA AGGAAGCGAAACGACGTTTATGTGCGAAT ATGCAGACGAAACTGCGACAATCGTTGAA TTTCTCAATCGATGGATCACTTTTAGCCAA TCTATCATCAGCACGTTGACT
373	IL2-107	K35E/H16N/ V69A/Q74P/ C125S	GCCCCTACGTCCTCCTCAACTAAAAAGAC GCAACTTCAGCTTGAGAACCTTCTTCTCG ACCTTCAGATGATTTTGAACGGAATCAAT AATTACAAAAATCCTGAACTTACTAGAAT GCTCACGTTTAAGTTTTATATGCCAAAAA AGGCCACTGAGTTGAAACACCTTCAATGC TTGGAGGAGGAACTTAAACCACTTGAGGA AGCCTTGAATCTTGCTCCGTCCAAAAACT TTCATTTGCGGCCACGAGATCTGATAAGC AACATCAACGTGATCGTCCTGGAACTGAA AGGAAGCGAAACGACGTTTATGTGCGAAT ATGCAGACGAAACTGCGACAATCGTTGAA TTTCTCAATCGATGGATCACTTTTAGCCAA TCTATCATCAGCACGTTGACT
374	IL2-119	K35E/H16L/ V69A/Q74P/ C125S	GCCCCTACGTCCTCCTCAACTAAAAAGAC GCAACTTCAGCTTGAGCTGCTTCTTCTCGA CCTTCAGATGATTTTGAACGGAATCAATA ATTACAAAAATCCTGAACTTACTAGAATG CTCACGTTTAAGTTTTATATGCCAAAAAA GGCCACTGAGTTGAAACACCTTCAATGCT TGGAGGAGGAACTTAAACCACTTGAGGA AGCCTTGAATCTTGCTCCGTCCAAAAACT TTCATTTGCGGCCACGAGATCTGATAAGC AACATCAACGTGATCGTCCTGGAACTGAA AGGAAGCGAAACGACGTTTATGTGCGAAT ATGCAGACGAAACTGCGACAATCGTTGAA TTTCTCAATCGATGGATCACTTTTAGCCAA TCTATCATCAGCACGTTGACT
375	мутеин K35E/D84V	K35E/D84V/ V69A/Q74P/ C125S	GCCCCTACGTCCTCCTCAACTAAAAAGAC GCAACTTCAGCTTGAGCATCTTCTTCTCGA CCTTCAGATGATTTTGAACGGAATCAATA ATTACAAAAATCCTGAACTTACTAGAATG CTCACGTTTAAGTTTTATATGCCAAAAAA GGCCACTGAGTTGAAACACCTTCAATGCT TGGAGGAGGAACTTAAACCACTTGAGGA AGCCTTGAATCTTGCTCCGTCCAAAAACT TTCATTTGCGGCCACGAGTGCTGATAAGC AACATCAACGTGATCGTCCTGGAACTGAA AGGAAGCGAAACGACGTTTATGTGCGAAT ATGCAGACGAAACTGCGACAATCGTTGAA TTTCTCAATCGATGGATCACTTTTAGCCAA TCTATCATCAGCACGTTGACT

376	IL2-115	K35E/I92S/V69A/Q74P/C125S	GCCCCTACGTCCTCCTCAACTAAAAAGAC GCAACTTCAGCTTGAGCATCTTCTTCTCGA CCTTCAGATGATTTTGAACGGAATCAATA ATTACAAAAATCCTGAACTTACTAGAATG CTCACGTTTAAGTTTTATATGCCAAAAAA GGCCACTGAGTTGAAACACCTTCAATGCT TGGAGGAGGAACTTAAACCACTTGAGGA AGCCTTGAATCTTGCTCCGTCCAAAAACT TTCATTTGCGGCCACGAGATCTGATAAGC AACATCAACGTGAGCGTCCTGGAACTGAA AGGAAGCGAAACGACGTTTATGTGCGAAT ATGCAGACGAAACTGCGACAATCGTTGAA TTTCTCAATCGATGGATCACTTTTAGCCAA TCTATCATCAGCACGTTGACT
377	IL2-109	R38Q/V69A/Q74P/C125S	GCCCCTACGTCCTCCTCAACTAAAAAGAC GCAACTTCAGCTTGAGCATCTTCTTCTCGA CCTTCAGATGATTTTGAACGGAATCAATA ATTACAAAAATCCTAAACTTACTCAGATG CTCACGTTTAAGTTTTATATGCCAAAAAA GGCCACTGAGTTGAAACACCTTCAATGCT TGGAGGAGGAACTTAAACCACTTGAGGA AGCCTTGAATCTTGCTCCGTCCAAAAACT TTCATTTGCGGCCACGAGATCTGATAAGC AACATCAACGTGATCGTCCTGGAACTGAA AGGAAGCGAAACGACGTTTATGTGCGAAT ATGCAGACGAAACTGCGACAATCGTTGAA TTTCTCAATCGATGGATCACTTTTAGCCAA TCTATCATCAGCACGTTGACT
378	IL2-113	R38Q/H16N/V69A/Q74P/C125S	GCCCCTACGTCCTCCTCAACTAAAAAGAC GCAACTTCAGCTTGAGAACCTTCTTCTCG ACCTTCAGATGATTTTGAACGGAATCAAT AATTACAAAAATCCTAAACTTACTCAGAT GCTCACGTTTAAGTTTTATATGCCAAAAA AGGCCACTGAGTTGAAACACCTTCAATGC TTGGAGGAGGAACTTAAACCACTTGAGGA AGCCTTGAATCTTGCTCCGTCCAAAAACT TTCATTTGCGGCCACGAGATCTGATAAGC AACATCAACGTGATCGTCCTGGAACTGAA AGGAAGCGAAACGACGTTTATGTGCGAAT ATGCAGACGAAACTGCGACAATCGTTGAA TTTCTCAATCGATGGATCACTTTTAGCCAA TCTATCATCAGCACGTTGACT
379	IL2-120	R38Q/H16L/V69A/Q74P/C125S	GCCCCTACGTCCTCCTCAACTAAAAAGAC GCAACTTCAGCTTGAGCTGCTTCTTCTCGA CCTTCAGATGATTTTGAACGGAATCAATA ATTACAAAAATCCTAAACTTACTCAGATG CTCACGTTTAAGTTTTATATGCCAAAAAA GGCCACTGAGTTGAAACACCTTCAATGCT TGGAGGAGGAACTTAAACCACTTGAGGA AGCCTTGAATCTTGCTCCGTCCAAAAACT TTCATTTGCGGCCACGAGATCTGATAAGC AACATCAACGTGATCGTCCTGGAACTGAA

			AGGAAGCGAAACGACGTTTATGTGCGAAT ATGCAGACGAAACTGCGACAATCGTTGAA TTTCTCAATCGATGGATCACTTTTAGCCAA TCTATCATCAGCACGTTGACT
380	мутеин R38Q/D84V	R38Q/D84V/ V69A/Q74P/ C125S	GCCCCTACGTCCTCCTCAACTAAAAAGAC GCAACTTCAGCTTGAGCATCTTCTTCTCGA CCTTCAGATGATTTTGAACGGAATCAATA ATTACAAAAATCCTAAACTTACTCAGATG CTCACGTTTAAGTTTTATATGCCAAAAAA GGCCACTGAGTTGAAACACCTTCAATGCT TGGAGGAGGAACTTAAACCACTTGAGGA AGCCTTGAATCTTGCTCCGTCCAAAAACT TTCATTTGCGGCCACGAGTGCTGATAAGC AACATCAACGTGATCGTCCTGGAACTGAA AGGAAGCGAAACGACGTTTATGTGCGAAT ATGCAGACGAAACTGCGACAATCGTTGAA TTTCTCAATCGATGGATCACTTTTAGCCAA TCTATCATCAGCACGTTGACT
381	IL2-116	R38Q/I92S/Q 74P/C125S	GCCCCTACGTCCTCCTCAACTAAAAAGAC GCAACTTCAGCTTGAGCATCTTCTTCTCGA CCTTCAGATGATTTTGAACGGAATCAATA ATTACAAAAATCCTAAACTTACTCAGATG CTCACGTTTAAGTTTTATATGCCAAAAAA GGCCACTGAGTTGAAACACCTTCAATGCT TGGAGGAGGAACTTAAACCACTTGAGGA AGCCTTGAATCTTGCTCCGTCCAAAAACT TTCATTTGCGGCCACGAGATCTGATAAGC AACATCAACGTGAGCGTCCTGGAACTGAA AGGAAGCGAAACGACGTTTATGTGCGAAT ATGCAGACGAAACTGCGACAATCGTTGAA TTTCTCAATCGATGGATCACTTTTAGCCAA TCTATCATCAGCACGTTGACT
382	IL2-088	R38N/V69A/ Q74P/C125S	GCCCCTACGTCCTCCTCAACTAAAAAGAC GCAACTTCAGCTTGAGCATCTTCTTCTCGA CCTTCAGATGATTTTGAACGGAATCAATA ATTACAAAAATCCTAAACTTACTAACATG CTCACGTTTAAGTTTTATATGCCAAAAAA GGCCACTGAGTTGAAACACCTTCAATGCT TGGAGGAGGAACTTAAACCACTTGAGGA AGCCTTGAATCTTGCTCCGTCCAAAAACT TTCATTTGCGGCCACGAGATCTGATAAGC AACATCAACGTGATCGTCCTGGAACTGAA AGGAAGCGAAACGACGTTTATGTGCGAAT ATGCAGACGAAACTGCGACAATCGTTGAA TTTCTCAATCGATGGATCACTTTTAGCCAA TCTATCATCAGCACGTTGACT

383	IL2-097	R38N/H16N/ V69A/Q74P/ C125S	GCCCCTACGTCCTCCTCAACTAAAAAGAC GCAACTTCAGCTTGAGAACCTTCTTCTCG ACCTTCAGATGATTTTGAACGGAATCAAT AATTACAAAAATCCTAAACTTACTAACAT GCTCACGTTTAAGTTTTATATGCCAAAAA AGGCCACTGAGTTGAAACACCTTCAATGC TTGGAGGAGGAACTTAAACCACTTGAGGA AGCCTTGAATCTTGCTCCGTCCAAAAACT TTCATTTGCGGCCACGAGATCTGATAAGC AACATCAACGTGATCGTCCTGGAACTGAA AGGAAGCGAAACGACGTTTATGTGCGAAT ATGCAGACGAAACTGCGACAATCGTTGAA TTTCTCAATCGATGGATCACTTTTAGCCAA TCTATCATCAGCACGTTGACT
384	мутеин R38N/H16L	R38N/H16L/ V69A/Q74P/ C125S	GCCCCTACGTCCTCCTCAACTAAAAAGAC GCAACTTCAGCTTGAGTTGCTTCTTCTCGA CCTTCAGATGATTTTGAACGGAATCAATA ATTACAAAAATCCTAAACTTACTAACATG CTCACGTTTAAGTTTTATATGCCAAAAAA GGCCACTGAGTTGAAACACCTTCAATGCT TGGAGGAGGAACTTAAACCACTTGAGGA AGCCTTGAATCTTGCTCCGTCCAAAAACT TTCATTTGCGGCCACGAGATCTGATAAGC AACATCAACGTGATCGTCCTGGAACTGAA AGGAAGCGAAACGACGTTTATGTGCGAAT ATGCAGACGAAACTGCGACAATCGTTGAA TTTCTCAATCGATGGATCACTTTTAGCCAA TCTATCATCAGCACGTTGACT
385	IL2-098	R38N/D84V/ V69A/Q74P/ C125S	GCCCCTACGTCCTCCTCAACTAAAAAGAC GCAACTTCAGCTTGAGCATCTTCTTCTCGA CCTTCAGATGATTTTGAACGGAATCAATA ATTACAAAAATCCTAAACTTACTAACATG CTCACGTTTAAGTTTTATATGCCAAAAAA GGCCACTGAGTTGAAACACCTTCAATGCT TGGAGGAGGAACTTAAACCACTTGAGGA AGCCTTGAATCTTGCTCCGTCCAAAAACT TTCATTTGCGGCCACGAGTCCTGATAAGC AACATCAACGTGATCGTCCTGGAACTGAA AGGAAGCGAAACGACGTTTATGTGCGAAT ATGCAGACGAAACTGCGACAATCGTTGAA TTTCTCAATCGATGGATCACTTTTAGCCAA TCTATCATCAGCACGTTGACT
386	IL2-100	R38N/I92S/Q 74P/C125S	GCCCCTACGTCCTCCTCAACTAAAAAGAC GCAACTTCAGCTTGAGCATCTTCTTCTCGA CCTTCAGATGATTTTGAACGGAATCAATA ATTACAAAAATCCTAAACTTACTAACATG CTCACGTTTAAGTTTTATATGCCAAAAAA GGCCACTGAGTTGAAACACCTTCAATGCT TGGAGGAGGAACTTAAACCACTTGAGGA AGCCTTGAATCTTGCTCCGTCCAAAAACT TTCATTTGCGGCCACGAGATCTGATAAGC AACATCAACGTGAGCGTCCTGGAACTGAA

			AGGAAGCGAAACGACGTTTATGTGCGAAT ATGCAGACGAAACTGCGACAATCGTTGAA TTTCTCAATCGATGGATCACTTTTAGCCAA TCTATCATCAGCACGTTGACT
387	IL2-090	R38E/V69A/ Q74P/C125S	GCCCCTACGTCCTCCTCAACTAAAAAGAC GCAACTTCAGCTTGAGCATCTTCTTCTCGA CCTTCAGATGATTTTGAACGGAATCAATA ATTACAAAAATCCTAAACTTACTGAAATG CTCACGTTTAAGTTTTATATGCCAAAAAA GGCCACTGAGTTGAAACACCTTCAATGCT TGGAGGAGGAACTTAAACCACTTGAGGA AGCCTTGAATCTTGCTCCGTCCAAAAACT TTCATTTGCGGCCACGAGATCTGATAAGC AACATCAACGTGATCGTCCTGGAACTGAA AGGAAGCGAAACGACGTTTATGTGCGAAT ATGCAGACGAAACTGCGACAATCGTTGAA TTTCTCAATCGATGGATCACTTTTAGCCAA TCTATCATCAGCACGTTGACT
388	IL2-092	F42K/V69A/ Q74P/C125S	GCCCCTACGTCCTCCTCAACTAAAAAGAC GCAACTTCAGCTTGAGCATCTTCTTCTCGA CCTTCAGATGATTTTGAACGGAATCAATA ATTACAAAAATCCTAAACTTACTAGAATG CTCACGAAGAAGTTTTATATGCCAAAAAA GGCCACTGAGTTGAAACACCTTCAATGCT TGGAGGAGGAACTTAAACCACTTGAGGA AGCCTTGAATCTTGCTCCGTCCAAAAACT TTCATTTGCGGCCACGAGATCTGATAAGC AACATCAACGTGATCGTCCTGGAACTGAA AGGAAGCGAAACGACGTTTATGTGCGAAT ATGCAGACGAAACTGCGACAATCGTTGAA TTTCTCAATCGATGGATCACTTTTAGCCAA TCTATCATCAGCACGTTGACT
389	IL2-110	F42Q/V69A/ Q74P/C125S	GCCCCTACGTCCTCCTCAACTAAAAAGAC GCAACTTCAGCTTGAGCATCTTCTTCTCGA CCTTCAGATGATTTTGAACGGAATCAATA ATTACAAAAATCCTAAACTTACTAGAATG CTCACGCAGAAGTTTTATATGCCAAAAAA GGCCACTGAGTTGAAACACCTTCAATGCT TGGAGGAGGAACTTAAACCACTTGAGGA AGCCTTGAATCTTGCTCCGTCCAAAAACT TTCATTTGCGGCCACGAGATCTGATAAGC AACATCAACGTGATCGTCCTGGAACTGAA AGGAAGCGAAACGACGTTTATGTGCGAAT ATGCAGACGAAACTGCGACAATCGTTGAA TTTCTCAATCGATGGATCACTTTTAGCCAA TCTATCATCAGCACGTTGACT
390	IL2- неактивный	F42A/Y45A/ L72G/N88D/ V69A/Q74P/ C125S	GCCCCTACGTCCTCCTCAACTAAAAAGAC GCAACTTCAGCTTGAGCATCTTCTTCTCGA CCTTCAGATGATTTTGAACGGAATCAATA ATTACAAAAATCCTAAACTTACTAGAATG CTCACGGCAAAGTTTGCTATGCCAAAAAA GGCCACTGAGTTGAAACACCTTCAATGCT

			TGGAGGAGGAACTTAAACCACTTGAGGA AGCCTTGAATGGTGCTCCGTCCAAAAACT TTCATTTGCGGCCACGAGATCTGATAAGC GATATCAACGTGATCGTCCTGGAACTGAA AGGAAGCGAAACGACGTTTATGTGCGAAT ATGCAGACGAAACTGCGACAATCGTTGAA TTTCTCAATCGATGGATCACTTTTAGCCAA TCTATCATCAGCACGTTGACT
391	IL2-99	R38N/S87R/ V69A/Q74P/ C125S	GCCCCTACGTCCTCCTCAACTAAAAAGAC GCAACTTCAGCTTGAGCATCTTCTTCTCGA CCTTCAGATGATTTTGAACGGAATCAATA ATTACAAAAATCCTAAACTTACTAACATG CTCACGTTTAAGTTTTATATGCCAAAAAA GGCCACTGAGTTGAAACACCTTCAATGCT TGGAGGAGGAACTTAAACCACTTGAGGA AGCCTTGAATCTTGCTCCGTCCAAAAACT TTCATTTGCGGCCACGAGATCTGATAAGG AACATCAACGTGATCGTCCTGGAACTGAA AGGAAGCGAAACGACGTTTATGTGCGAAT ATGCAGACGAAACTGCGACAATCGTTGAA TTTCTCAATCGATGGATCACTTTTAGCCAA TCTATCATCAGCACGTTGACT
392	IL2-101	R38E/H16N/ V69A/Q74P/ C125S	GCCCCTACGTCCTCCTCAACTAAAAAGAC GCAACTTCAGCTTGAGAACCTTCTTCTCG ACCTTCAGATGATTTTGAACGGAATCAAT AATTACAAAAATCCTAAACTTACTGAAAT GCTCACGTTTAAGTTTTATATGCCAAAAA AGGCCACTGAGTTGAAACACCTTCAATGC TTGGAGGAGGAACTTAAACCACTTGAGGA AGCCTTGAATCTTGCTCCGTCCAAAAACT TTCATTTGCGGCCACGAGATCTGATAAGC AACATCAACGTGATCGTCCTGGAACTGAA AGGAAGCGAAACGACGTTTATGTGCGAAT ATGCAGACGAAACTGCGACAATCGTTGAA TTTCTCAATCGATGGATCACTTTTAGCCAA TCTATCATCAGCACGTTGACT
393	IL2-102	R38E/D84V/ V69A/Q74P/ C125S	GCCCCTACGTCCTCCTCAACTAAAAAGAC GCAACTTCAGCTTGAGCATCTTCTTCTCGA CCTTCAGATGATTTTGAACGGAATCAATA ATTACAAAAATCCTAAACTTACTGAAATG CTCACGTTTAAGTTTTATATGCCAAAAAA GGCCACTGAGTTGAAACACCTTCAATGCT TGGAGGAGGAACTTAAACCACTTGAGGA AGCCTTGAATCTTGCTCCGTCCAAAAACT TTCATTTGCGGCCACGAGTCCTGATAAGC AACATCAACGTGATCGTCCTGGAACTGAA AGGAAGCGAAACGACGTTTATGTGCGAAT ATGCAGACGAAACTGCGACAATCGTTGAA TTTCTCAATCGATGGATCACTTTTAGCCAA TCTATCATCAGCACGTTGACT

394	IL2-103	R38E/S87R/V69A/Q74P/C125S	GCCCCTACGTCCTCCTCAACTAAAAAGAC GCAACTTCAGCTTGAGCATCTTCTTCTCGA CCTTCAGATGATTTTGAACGGAATCAATA ATTACAAAAATCCTAAACTTACTGAAATG CTCACGTTTAAGTTTTATATGCCAAAAAA GGCCACTGAGTTGAAACACCTTCAATGCT TGGAGGAGGAACTTAAACCACTTGAGGA AGCCTTGAATCTTGCTCCGTCCAAAAACT TTCATTTGCGGCCACGAGATCTGATAAGG AACATCAACGTGATCGTCCTGGAACTGAA AGGAAGCGAAACGACGTTTATGTGCGAAT ATGCAGACGAAACTGCGACAATCGTTGAA TTTCTCAATCGATGGATCACTTTTAGCCAA TCTATCATCAGCACGTTGACT
395	IL2-104	R38E/I92S/V69A/Q74P/C125S	GCCCCTACGTCCTCCTCAACTAAAAAGAC GCAACTTCAGCTTGAGCATCTTCTTCTCGA CCTTCAGATGATTTTGAACGGAATCAATA ATTACAAAAATCCTAAACTTACTGAAATG CTCACGTTTAAGTTTTATATGCCAAAAAA GGCCACTGAGTTGAAACACCTTCAATGCT TGGAGGAGGAACTTAAACCACTTGAGGA AGCCTTGAATCTTGCTCCGTCCAAAAACT TTCATTTGCGGCCACGAGATCTGATAAGC AACATCAACGTGAGCGTCCTGGAACTGAA AGGAAGCGAAACGACGTTTATGTGCGAAT ATGCAGACGAAACTGCGACAATCGTTGAA TTTCTCAATCGATGGATCACTTTTAGCCAA TCTATCATCAGCACGTTGACT
396	IL2-114	F42Q/H16N/V69A/Q74P/C125S	GCCCCTACGTCCTCCTCAACTAAAAAGAC GCAACTTCAGCTTGAGAACCTTCTTCTCG ACCTTCAGATGATTTTGAACGGAATCAAT AATTACAAAAATCCTAAACTTACTAGAAT GCTCACGCAGAAGTTTTATATGCCAAAAA AGGCCACTGAGTTGAAACACCTTCAATGC TTGGAGGAGGAACTTAAACCACTTGAGGA AGCCTTGAATCTTGCTCCGTCCAAAAACT TTCATTTGCGGCCACGAGATCTGATAAGC AACATCAACGTGATCGTCCTGGAACTGAA AGGAAGCGAAACGACGTTTATGTGCGAAT ATGCAGACGAAACTGCGACAATCGTTGAA TTTCTCAATCGATGGATCACTTTTAGCCAA TCTATCATCAGCACGTTGACT
397	IL2-117	F42Q/I92S/V69A/Q74P/C125S	GCCCCTACGTCCTCCTCAACTAAAAAGAC GCAACTTCAGCTTGAGCATCTTCTTCTCGA CCTTCAGATGATTTTGAACGGAATCAATA ATTACAAAAATCCTAAACTTACTAGAATG CTCACGCAGAAGTTTTATATGCCAAAAAA GGCCACTGAGTTGAAACACCTTCAATGCT TGGAGGAGGAACTTAAACCACTTGAGGA AGCCTTGAATCTTGCTCCGTCCAAAAACT TTCATTTGCGGCCACGAGATCTGATAAGC AACATCAACGTGAGCGTCCTGGAACTGAA

			AGGAAGCGAAACGACGTTTATGTGCGAAT ATGCAGACGAAACTGCGACAATCGTTGAA TTTCTCAATCGATGGATCACTTTTAGCCAA TCTATCATCAGCACGTTGACT
398	IL2-108	K35E/R38N/ H16N/V69A/ Q74P/C125S	GCCCCTACGTCCTCCTCAACTAAAAAGAC GCAACTTCAGCTTGAGAACCTTCTTCTCG ACCTTCAGATGATTTTGAACGGAATCAAT AATTACAAAAATCCTGAACTTACTAACAT GCTCACGTTTAAGTTTTATATGCCAAAAA AGGCCACTGAGTTGAAACACCTTCAATGC TTGGAGGAGGAACTTAAACCACTTGAGGA AGCCTTGAATCTTGCTCCGTCCAAAAACT TTCATTTGCGGCCACGAGATCTGATAAGC AACATCAACGTGATCGTCCTGGAACTGAA AGGAAGCGAAACGACGTTTATGTGCGAAT ATGCAGACGAAACTGCGACAATCGTTGAA TTTCTCAATCGATGGATCACTTTTAGCCAA TCTATCATCAGCACGTTGACT
1010	IL2-124	T3A/H16N/ V69A/Q74P/ C125S	GCCCCTGCATCCTCCTCAACTAAAAAGAC GCAACTTCAGCTTGAGAATCTTCTTCTCG ACCTTCAGATGATTTTGAACGGAATCAAT AATTACAAAAATCCTAAACTTACTAGAAT GCTCACGTTTAAGTTTTATATGCCAAAAA AGGCCACTGAGTTGAAACACCTTCAATGC TTGGAGGAGGAACTTAAACCACTTGAGGA AGCCTTGAATCTTGCTCCGTCCAAAAACT TTCATTTGCGGCCACGAGATCTGATAAGC AACATCAACGTGATCGTCCTGGAACTGAA AGGAAGCGAAACGACGTTTATGTGCGAAT ATGCAGACGAAACTGCGACAATCGTTGAA TTTCTCAATCGATGGATCACTTTTAGCCAA TCTATCATCAGCACGTTGACT
1011	IL2-127	T3A/H16L/ V69A/Q74P/I 92S/C125S	GCCCCTGCATCCTCCTCAACTAAAAAGAC GCAACTTCAGCTTGAGCTGCTTCTTCTCGA CCTTCAGATGATTTTGAACGGAATCAATA ATTACAAAAATCCTAAACTTACTAGAATG CTCACGTTTAAGTTTTATATGCCAAAAAA GGCCACTGAGTTGAAACACCTTCAATGCT TGGAGGAGGAACTTAAACCACTTGAGGA AGCCTTGAATCTTGCTCCGTCCAAAAACT TTCATTTGCGGCCACGAGATCTGATAAGC AACATCAACGTGATCGTCCTGGAACTGAA AGGAAGCGAAACGACGTTTATGTGCGAAT ATGCAGACGAAACTGCGACAATCGTTGAA TTTCTCAATCGATGGATCACTTTTAGCCAA TCTATCATCAGCACGTTGACT
1012	IL2-130	T3A/V69A/Q 74P/C125S	GCCCCTGCATCCTCCTCAACTAAAAAGAC GCAACTTCAGCTTGAGCATCTTCTTCTCGA CCTTCAGATGATTTTGAACGGAATCAATA ATTACAAAAATCCTAAACTTACTAGAATG CTCACGTTTAAGTTTTATATGCCAAAAAA GGCCACTGAGTTGAAACACCTTCAATGCT

			TGGAGGAGGAACTTAAACCACTTGAGGA AGCCTTGAATCTTGCTCCGTCCAAAAACT TTCATTTGCGGCCACGAGATCTGATAAGC AACATCAACGTGAGCGTCCTGGAACTGAA AGGAAGCGAAACGACGTTTATGTGCGAAT ATGCAGACGAAACTGCGACAATCGTTGAA TTTCTCAATCGATGGATCACTTTTAGCCAA TCTATCATCAGCACGTTGACT
Иллюстративные Fc области			
399	IgG1 Fc		GATAAAACTCATACGTGCCCACCCTGCCC CGCACCGGAGCTGCTTGGGGGTCCTTCCG TATTCTTGTTTCCGCCGAAGCCGAAGGAC ACGCTTATGATTAGCAGGACTCCCGAAGT GACGTGCGTCGTAGTGGACGTGTCGCATG AGGACCCGGAGGTCAAGTTCAACTGGTAT GTCGATGGCGTAGAAGTACACAATGCAA AGACTAAACCCCGCGAAGAACAGTACAA TTCGACATACAGAGTAGTGAGCGTCTTGA CTGTGCTGCACCAGGACTGGCTCAACGGA AAGGAGTATAAGTGTAAAGTATCGAATA AGGCACTTCCCGCACCTATCGAGAAAACG ATCTCCAAGGCTAAGGGTCAGCCAAGAG AACCCCAAGTCTACACTCTGCCCCCTAGC CGCGACGAGCTTACGAAAAACCAGGTGTC GCTCACTTGTTTGGTGAAGGGTTTCTATCC GAGCGATATTGCGGTAGAGTGGGAATCCA ACGGGCAGCCAGAGAACAATTACAAGAC GACGCCACCAGTGCTGGATTCGGATGGGA GCTTTTTCTTGTACTCAAAGTTGACCGTGG ATAAAAGCCGGTGGCAGCAGGGTAATGT GTTTTCATGCTCGGTAATGCACGAGGCCC TCCATAACCATTATACGCAGAAAAGCCTT TCGCTCTCACCCGGGAAA
400	IgG1 Fc N297G	N297G	GATAAAACTCATACGTGCCCACCCTGCCC CGCACCGGAGCTGCTTGGGGGTCCTTCCG TATTCTTGTTTCCGCCGAAGCCGAAGGAC ACGCTTATGATTAGCAGGACTCCCGAAGT GACGTGCGTCGTAGTGGACGTGTCGCATG AGGACCCGGAGGTCAAGTTCAACTGGTAT GTCGATGGCGTAGAAGTACACAATGCAA AGACTAAACCCCGCGAAGAACAGTACGG TTCGACATACAGAGTAGTGAGCGTCTTGA CTGTGCTGCACCAGGACTGGCTCAACGGA AAGGAGTATAAGTGTAAAGTATCGAATA AGGCACTTCCCGCACCTATCGAGAAAACG ATCTCCAAGGCTAAGGGTCAGCCAAGAG AACCCCAAGTCTACACTCTGCCCCCTAGC CGCGACGAGCTTACGAAAAACCAGGTGTC GCTCACTTGTTTGGTGAAGGGTTTCTATCC GAGCGATATTGCGGTAGAGTGGGAATCCA ACGGGCAGCCAGAGAACAATTACAAGAC GACGCCACCAGTGCTGGATTCGGATGGGA

			GCTTTTTCTTGTACTCAAAGTTGACCGTGG ATAAAAGCCGGTGGCAGCAGGGTAATGT GTTTTCATGCTCGGTAATGCACGAGGCCC TCCATAACCATTATACGCAGAAAAGCCTT TCGCTCTCACCCGGGAAA
401	IgG1 Fc LALAPG	L234A/L235A/P329G	GATAAAACTCATACGTGCCCACCCTGCCC CGCACCGGAGGCAGCAGGGGGTCCTTCCG TATTCTTGTTTCCGCCGAAGCCGAAGGAC ACGCTTATGATTAGCAGGACTCCCGAAGT GACGTGCGTCGTAGTCGACGTGTCGCATG AGGACCCGGAGGTCAAGTTCAACTGGTAT GTCGATGGCGTAGAAGTACACAATGCAA AGACTAAACCCCGCGAAGAACAGTACAA TTCGACATACAGAGTAGTGAGCGTCTTGA CTGTGCTGCACCAGGACTGGCTCAACGGA AAGGAGTATAAGTGTAAAGTATCGAATA AGGCACTTGGTGCACCTATCGAGAAAACG ATCTCCAAGGCTAAGGGTCAGCCAAGAG AACCCCAAGTCTACACTCTGCCCCCTAGC CGCGACGAGCTTACGAAAAACCAGGTGTC GCTCACTTGTTTGGTGAAGGGTTTCTATCC GAGCGATATTGCGGTAGAGTGGGAATCCA ACGGGCAGCCAGAGAACAATTACAAGAC GACGCCACCAGTGCTGGATTCGGATGGGA GCTTTTTCTTGTACTCAAAGTTGACCGTGG ATAAAAGCCGGTGGCAGCAGGGTAATGT GTTTTCATGCTCGGTAATGCACGAGGCCC TCCATAACCATTATACGCAGAAAAGCCTT TCGCTCTCACCCGGGAAA
402	IgG1 Fc N297G Mut215	N297G/T307Q/Q311V/A378V	GATAAAACTCATACGTGCCCACCCTGCCC CGCACCGGAGCTGCTTGGGGGTCCTTCCG TATTCTTGTTTCCGCCGAAGCCGAAGGAC ACGCTTATGATTAGCAGGACTCCCGAAGT GACGTGCGTCGTAGTCGACGTGTCGCATG AGGACCCGGAGGTCAAGTTCAACTGGTAT GTCGATGGCGTAGAAGTACACAATGCAA AGACTAAACCCCGCGAAGAACAGTACGG TTCGACATACAGAGTAGTGAGCGTCTTGC AGGTGCTGCACGTTGACTGGCTCAACGGA AAGGAGTATAAGTGTAAAGTATCGAATA AGGCACTTCCCGCACCTATCGAGAAAACG ATCTCCAAGGCTAAGGGTCAGCCAAGAG AACCCCAAGTCTACACTCTGCCCCCTAGC CGCGACGAGCTTACGAAAAACCAGGTGTC GCTCACTTGTTTGGTGAAGGGTTTCTATCC GAGCGATATTGTGGTAGAGTGGGAATCCA ACGGGCAGCCAGAGAACAATTACAAGAC GACGCCACCAGTGCTGGATTCGGATGGGA GCTTTTTCTTGTACTCAAAGTTGACCGTGG

			ATAAAAGCCGGTGGCAGCAGGGTAATGT GTTTTCATGCTCGGTAATGCACGAGGCCC TCCATAACCATTATACGCAGAAAAGCCTT TCGCTCTCACCCGGGAAA
403	IgG1 Fc LALAPG Mut215	L234A/L235A/P329G/T307Q/Q311V/A378V	GATAAAACTCATACGTGCCCACCCTGCCC CGCACCGGAGGCAGCAGGTGGTCCTTCCG TATTCTTGTTTCCGCCGAAGCCGAAGGAC ACGCTTATGATTAGCAGGACTCCCGAAGT GACGTGCGTCGTAGTCGACGTGTCGCATG AGGACCCGGAGGTCAAGTTCAACTGGTAT GTCGATGGCGTAGAAGTACACAATGCAA AGACTAAACCCCGCGAAGAACAGTACAA TTCGACATACAGAGTAGTGAGCGTCTTGC AGGTGCTGCACGTTGACTGGCTCAACGGA AAGGAGTATAAGTGTAAAGTATCGAATA AGGCACTTGGTGCACCTATCGAGAAAACG ATCTCCAAGGCTAAGGGTCAGCCAAGAG AACCCCAAGTCTACACTCTGCCCCCTAGC CGCGACGAGCTTACGAAAAACCAGGTGTC GCTCACTTGTTTGGTGAAGGGTTTCTATCC GAGCGATATTGTGGTAGAGTGGGAATCCA ACGGGCAGCCAGAGAACAATTACAAGAC GACGCCACCAGTGCTGGATTCGGATGGGA GCTTTTTCTTGTACTCAAAGTTGACCGTGG ATAAAAGCCGGTGGCAGCAGGGTAATGT GTTTTCATGCTCGGTAATGCACGAGGCCC TCCATAACCATTATACGCAGAAAAGCCTT TCGCTCTCACCCGGGAAA
404	IgG4 Fc S228P	S228P	GAAAGTAAGTATGGCCCTCCTTGCCCTCC GTGCCCTGCACCTGAGTTCCTCGGCGGTC CTTCAGTGTTTTTGTTTCCACCCAAACCTA AAGACACCCTTATGATCTCTCGAACACCT GAAGTAACCTGTGTAGTTGTTGATGTCTC ACAGGAAGATCCGGAGGTTCAATTTAATT GGTACGTCGATGGTGTTGAAGTGCATAAT GCGAAGACTAAGCCGAGAGAGGAACAGT TCAATTCCACTTATCGCGTGGTTTCAGTCC TTACAGTCTTGCACCAAGATTGGCTTAAC GGAAAGGAATATAAGTGCAAGGTAAGTA ATAAAGGGCTTCCATCAAGCATTGAAAAA ACCATAAGTAAAGCAAAAGGACAACCGA GGGAGCCCCAAGTCTACACGCTTCCTCCT TCTCAGGAGGAGATGACCAAAAACCAGG TAAGTTTGACGTGTTTGGTAAAGGGGTTT TATCCCTCAGATATTGCTGTCGAATGGGA GTCTAATGGTCAGCCTGAGAACAATTACA AGACTACGCCACCCGTTCTGGATTCAGAC GGATCTTTCTTCCTCTACAGCAGATTGAC

			GGTAGACAAAAGCCGCTGGCAAGAGGGC AATGTCTTCAGTTGTTCTGTAATGCACGA AGCCCTCCATAATCACTACACGCAGAAAT CTCTGAGCTTGTCTCTTGGGAAA
405	IgG4 Fc S228P/R409K	S228P/R409K	GAAAGTAAGTATGGCCCTCCTTGCCCTCC GTGCCCTGCACCTGAGTTCCTCGGCGGTC CTTCAGTGTTTTTGTTTCCACCCAAACCTA AAGACACCCTTATGATCTCTCGAACACCT GAAGTAACCTGTGTAGTTGTTGATGTCTC ACAGGAAGATCCGGAGGTTCAATTTAATT GGTACGTCGATGGTGTTGAAGTGCATAAT GCGAAGACTAAGCCGAGAGAGGAACAGT TCAATTCCACTTATCGCGTGGTTTCAGTCC TTACAGTCTTGCACCAAGATTGGCTTAAC GGAAAGGAATATAAGTGCAAGGTAAGTA ATAAAGGGCTTCCATCAAGCATTGAAAAA ACCATAAGTAAAGCAAAAGGACAACCGA GGGAGCCCCAAGTCTACACGCTTCCTCCT TCTCAGGAGGAGATGACCAAAAACCAGG TAAGTTTGACGTGTTTGGTAAAGGGGTTT TATCCCTCAGATATTGCTGTCGAATGGGA GTCTAATGGTCAGCCTGAGAACAATTACA AGACTACGCCACCCGTTCTGGATTCAGAC GGATCTTTCTTCCTCTACAGCAAATTGAC GGTAGACAAAAGCCGCTGGCAAGAGGGC AATGTCTTCAGTTGTTCTGTAATGCACGA AGCCCTCCATAATCACTACACGCAGAAAT CTCTGAGCTTGTCTCTTGGGAAA
406	IgG4 Fc S228P Mut215	S228P/T307Q/Q311V/A378V	GAAAGTAAGTATGGCCCTCCTTGCCCTCC GTGCCCTGCACCTGAGTTCCTCGGCGGTC CTTCAGTGTTTTTGTTTCCACCCAAACCTA AAGACACCCTTATGATCTCTCGAACACCT GAAGTAACCTGTGTAGTTGTTGATGTCTC ACAGGAAGATCCGGAGGTTCAATTTAATT GGTACGTCGATGGTGTTGAAGTGCATAAT GCGAAGACTAAGCCGAGAGAGGAACAGT TCAATTCCACTTATCGCGTGGTTTCAGTCC TTCAGGTCTTGCACGTGGATTGGCTTAAC GGAAAGGAATATAAGTGCAAGGTAAGTA ATAAAGGGCTTCCATCAAGCATTGAAAAA ACCATAAGTAAAGCAAAAGGACAACCGA GGGAGCCCCAAGTCTACACGCTTCCTCCT TCTCAGGAGGAGATGACCAAAAACCAGG TAAGTTTGACGTGTTTGGTAAAGGGGTTT TATCCCTCAGATATTGTTGTCGAATGGGA GTCTAATGGTCAGCCTGAGAACAATTACA AGACTACGCCACCCGTTCTGGATTCAGAC GGATCTTTCTTCCTCTACAGCAGATTGAC

			GGTAGACAAAAGCCGCTGGCAAGAGGGC AATGTCTTCAGTTGTTCTGTAATGCACGA AGCCCTCCATAATCACTACACGCAGAAAT CTCTGAGCTTGTCTCTTGGGAAA
407	IgG4 Fc S228P/R409K Mut215	S228P/R409K/T307Q/Q311V/A378V	GAAAGTAAGTATGGCCCTCCTTGCCCTCC GTGCCCTGCACCTGAGTTCCTCGGCGGTC CTTCAGTGTTTTTGTTTCCACCCAAACCTA AAGACACCCTTATGATCTCTCGAACACCT GAAGTAACCTGTGTAGTTGTTGATGTCTC ACAGGAAGATCCGGAGGTTCAATTTAATT GGTACGTCGATGGTGTTGAAGTGCATAAT GCGAAGACTAAGCCGAGAGAGGAACAGT TCAATTCCACTTATCGCGTGGTTTCAGTCC TTCAGGTCTTGCACGTGGATTGGCTTAAC GGAAAGGAATATAAGTGCAAGGTAAGTA ATAAAGGGCTTCCATCAAGCATTGAAAAA ACCATAAGTAAAGCAAAAGGACAACCGA GGGAGCCCCAAGTCTACACGCTTCCTCCT TCTCAGGAGGAGATGACCAAAAACCAGG TAAGTTTGACGTGTTTGGTAAAGGGGTTT TATCCCTCAGATATTGTTGTCGAATGGGA GTCTAATGGTCAGCCTGAGAACAATTACA AGACTACGCCACCCGTTCTGGATTCAGAC GGATCTTTCTTCCTCTACAGCAAATTGAC GGTAGACAAAAGCCGCTGGCAAGAGGGC AATGTCTTCAGTTGTTCTGTAATGCACGA AGCCCTCCATAATCACTACACGCAGAAAT CTCTGAGCTTGTCTCTTGGGAAA
1013	IgG1 Fc N297G m3 аллотип	N297G	GATAAAACTCATACGTGCCCACCCTGCCC CGCACCGGAGCTGCTTGGGGGTCCTTCCG TATTCTTGTTTCCGCCGAAGCCGAAGGAC ACGCTTATGATTAGCAGGACTCCCGAAGT GACGTGCGTCGTAGTGGACGTGTCGCATG AGGACCCGGAGGTCAAGTTCAACTGGTAT GTCGATGGCGTAGAAGTACACAATGCAA AGACTAAACCCCGCGAAGAACAGTACGG TTCGACATACAGAGTAGTGAGCGTCTTGA CTGTGCTGCACCAGGACTGGCTCAACGGA AAGGAGTATAAGTGTAAAGTATCGAATA AGGCACTTCCCGCACCTATCGAGAAAACG ATCTCCAAGGCTAAGGGTCAGCCAAGAG AACCCCAAGTCTACACTCTGCCCCCTAGC CGCGAAGAGATGACGAAAAACCAGGTGT CGCTCACTTGTTTGGTGAAGGGTTTCTATC CGAGCGATATTGCGGTAGAGTGGGAATCC AACGGGCAGCCAGAGAACAATTACAAGA CGACGCCACCAGTGCTGGATTCGGATGGG AGCTTTTTCTTGTACTCAAAGTTGACCGTG

			GATAAAAGCCGGTGGCAGCAGGGTAATG TGTTTTCATGCTCGGTAATGCACGAGGCC CTCCATAACCATTATACGCAGAAAAGCCT TTCGCTCTCACCCGGGAAA
Иллюстративные линкеры			
408	Линкер (G4S)4 (SEQ ID NO: 48)		GGTGGTGGAGGATCGGGAGGTGGAGGAT CTGGAGGAGGAGGATCGGGTGGAGGAGG ATCC
409	Линкер v1		GCGGGCTCAGGCGGCTCAGGCGGAAGCG GCGGGTCTCCAGTGCCTTCAACCCCTCCC ACCAATTCAAGCTCCACCCCACCGACACC ATCACCGTCAGCCTCTGGAAGC
410	Линкер v2		GCAGGAAGTGGCGGATCCGGCGGTTCTGG TGGTTCTCCTGTGCCTTCTACTCCTCCAAC TCCCAGTCCGAGTACCCCACCCACTCCGT CACCTTCCGGTGGTAGCGGTAATTCTAGT GGCAGTGGCGGATCA
411	Линкер v3		GCAGGCTCTGGGAATTCATCCGGCTCTGG TGGAAGTGGCGGGTCAGGTAATTCAAGCG GGTCTGGCGGTAGCCCTGTGCCATCCACA CCGCCAACTCCATCTCCCTCTACTCCTCCA ACGCCAAGCCCCTCAGCATCCGGATCT
412	Линкер v4		GCGGAAGCGGCGGCTAAAGAGGCAGCCG CTAAGGAAGCAGCCGCTAAGGAAGCGGC AGCGAAGGCTGGTAGC
413	Линкер v5		GGCACCACCCCAAATCCCCCGGCCAGTAG CTCCACCACAGGCTCATCCACCCCAACGA ACCCCCCGGCAGGTTCA
414	Линкер v6		GCTGGGTCACCTGGTGCTGGCAACGGTGG TAACAACGGTGGTAATCCTCCTCCCCCGA CTACCACGACTAGCAGCGCCCCGGCTACG ACCACTACGGCGTCCGCAGGGTCA
415	Линкер v7		GGCGGCGGTAGTGCCGGAGGGGGATCTG CCGGCGGTGGATCAGCGGGTGGCGGCTCT GCGGGAAGC
Иллюстративные слитые белки IL-2-Fc (IgG1 Fc N297G)			
416	IL2 C125S, слитый с IgG1 Fc N297G		GCCCCTACGTCCTCCTCAACTAAAAAGAC GCAACTTCAGCTTGAGCATCTTCTTCTCGA CCTTCAGATGATTTTGAACGGAATCAATA ATTACAAAAATCCTAAACTTACTAGAATG CTCACGTTTAAGTTTTATATGCCAAAAAA GGCCACTGAGTTGAAACACCTTCAATGCT TGGAGGAGGAACTTAAACCACTTGAGGA AGTATTGAATCTTGCTCAGTCCAAAAACT TTCATTTGCGGCCACGAGATCTGATAAGC AACATCAACGTGATCGTCCTGGAACTGAA AGGAAGCGAAACGACGTTTATGTGCGAAT ATGCAGACGAAACTGCGACAATCGTTGAA TTTCTCAATCGATGGATCACTTTTAGCCAA TCTATCATCAGCACGTTGACTGGTGGTGG AGGATCGGGAGGTGGAGGATCTGGAGGA

		GGAGGATCGGGTGGAGGAGGATCC GATAAAACTCATACGTGCCCACCCTGCCC CGCACCGGAGCTGCTTGGGGGTCCTTCCG TATTCTTGTTTCCGCCGAAGCCGAAGGAC ACGCTTATGATTAGCAGGACTCCCGAAGT GACGTGCGTCGTAGTGGACGTGTCGCATG AGGACCCGGAGGTCAAGTTCAACTGGTAT GTCGATGGCGTAGAAGTACACAATGCAA AGACTAAACCCCGCGAAGAACAGTACGG TTCGACATACAGAGTAGTGAGCGTCTTGA CTGTGCTGCACCAGGACTGGCTCAACGGA AAGGAGTATAAGTGTAAAGTATCGAATA AGGCACTTCCCGCACCTATCGAGAAAACG ATCTCCAAGGCTAAGGGTCAGCCAAGAG AACCCCAAGTCTACACTCTGCCCCCTAGC CGCGACGAGCTTACGAAAAACCAGGTGTC GCTCACTTGTTTGGTGAAGGGTTTCTATCC GAGCGATATTGCGGTAGAGTGGGAATCCA ACGGGCAGCCAGAGAACAATTACAAGAC GACGCCACCAGTGCTGGATTCGGATGGGA GCTTTTTCTTGTACTCAAAGTTGACCGTGG ATAAAAGCCGGTGGCAGCAGGGTAATGT GTTTTCATGCTCGGTAATGCACGAGGCCC TCCATAACCATTATACGCAGAAAAGCCTT TCGCTCTCACCCGGGAAA
417	Стабилизированный IL-2, слитый с IgG1 Fc N297G	GCCCCTACGTCCTCCTCAACTAAAAAGAC GCAACTTCAGCTTGAGCATCTTCTTCTCGA CCTTCAGATGATTTTGAACGGAATCAATA ATTACAAAAATCCTAAACTTACTAGAATG CTCACGTTTAAGTTTTATATGCCAAAAAA GGCCACTGAGTTGAAACACCTTCAATGCT TGGAGGAGGAACTTAAACCACTTGAGGA AGCCTTGAATCTTGCTCCGTCCAAAAACT TTCATTTGCGGCCACGAGATCTGATAAGC AACATCAACGTGATCGTCCTGGAACTGAA AGGAAGCGAAACGACGTTTATGTGCGAAT ATGCAGACGAAACTGCGACAATCGTTGAA TTTCTCAATCGATGGATCACTTTTAGCCAA TCTATCATCAGCACGTTGACTGGTGGTGG AGGATCGGGAGGTGGAGGATCTGGAGGA GGAGGATCGGGTGGAGGAGGATCC GATAAAACTCATACGTGCCCACCCTGCCC CGCACCGGAGCTGCTTGGGGGTCCTTCCG TATTCTTGTTTCCGCCGAAGCCGAAGGAC ACGCTTATGATTAGCAGGACTCCCGAAGT GACGTGCGTCGTAGTGGACGTGTCGCATG AGGACCCGGAGGTCAAGTTCAACTGGTAT GTCGATGGCGTAGAAGTACACAATGCAA AGACTAAACCCCGCGAAGAACAGTACGG TTCGACATACAGAGTAGTGAGCGTCTTGA CTGTGCTGCACCAGGACTGGCTCAACGGA AAGGAGTATAAGTGTAAAGTATCGAATA

		AGGCACTTCCCGCACCTATCGAGAAAACG ATCTCCAAGGCTAAGGGTCAGCCAAGAG AACCCCAAGTCTACACTCTGCCCCCTAGC CGCGACGAGCTTACGAAAAACCAGGTGTC GCTCACTTGTTTGGTGAAGGGTTTCTATCC GAGCGATATTGCGGTAGAGTGGGAATCCA ACGGGCAGCCAGAGAACAATTACAAGAC GACGCCACCAGTGCTGGATTCGGATGGGA GCTTTTTCTTGTACTCAAAGTTGACCGTGG ATAAAAGCCGGTGGCAGCAGGGTAATGT GTTTTCATGCTCGGTAATGCACGAGGCCC TCCATAACCATTATACGCAGAAAAGCCTT TCGCTCTCACCCGGGAAA
418	IL2-037, слитый с IgG1 Fc N297G	GCCCCTACGTCCTCCTCAACTAAAAAGAC GCAACTTCAGCTTGAGGATCTTCTTCTCG ACCTTCAGATGATTTTGAACGGAATCAAT AATTACAAAAATCCTAAACTTACTAGAAT GCTCACGTTTAAGTTTTATATGCCAAAAA AGGCCACTGAGTTGAAACACCTTCAATGC TTGGAGGAGGAACTTAAACCACTTGAGGA AGCCTTGAATCTTGCTCCGTCCAAAAACT TTCATTTGCGGCCACGAGATCTGATAAGC AACATCAACGTGATCGTCCTGGAACTGAA AGGAAGCGAAACGACGTTTATGTGCGAAT ATGCAGACGAAACTGCGACAATCGTTGAA TTTCTCAATCGATGGATCACTTTTAGCCAA TCTATCATCAGCACGTTGACTGGTGGTGG AGGATCGGGAGGTGGAGGATCTGGAGGA GGAGGATCGGGTGGAGGAGGATCC GATAAAACTCATACGTGCCCACCCTGCCC CGCACCGGAGCTGCTTGGGGGTCCTTCCG TATTCTTGTTTCCGCCGAAGCCGAAGGAC ACGCTTATGATTAGCAGGACTCCCGAAGT GACGTGCGTCGTAGTGGACGTGTCGCATG AGGACCCGGAGGTCAAGTTCAACTGGTAT GTCGATGGCGTAGAAGTACACAATGCAA AGACTAAACCCCGCGAAGAACAGTACGG TTCGACATACAGAGTAGTGAGCGTCTTGA CTGTGCTGCACCAGGACTGGCTCAACGGA AAGGAGTATAAGTGTAAAGTATCGAATA AGGCACTTCCCGCACCTATCGAGAAAACG ATCTCCAAGGCTAAGGGTCAGCCAAGAG AACCCCAAGTCTACACTCTGCCCCCTAGC CGCGACGAGCTTACGAAAAACCAGGTGTC GCTCACTTGTTTGGTGAAGGGTTTCTATCC GAGCGATATTGCGGTAGAGTGGGAATCCA ACGGGCAGCCAGAGAACAATTACAAGAC GACGCCACCAGTGCTGGATTCGGATGGGA GCTTTTTCTTGTACTCAAAGTTGACCGTGG ATAAAAGCCGGTGGCAGCAGGGTAATGT GTTTTCATGCTCGGTAATGCACGAGGCCC TCCATAACCATTATACGCAGAAAAGCCTT

		TCGCTCTCACCCGGGAAA
419	IL2-062, слитый с IgG1 Fc N297G	GCCCCTACGTCCTCCTCAACTAAAAAGAC GCAACTTCAGCTTGAGAATCTTCTTCTCG ACCTTCAGATGATTTTGAACGGAATCAAT AATTACAAAAATCCTAAACTTACTAGAAT GCTCACGTTTAAGTTTTATATGCCAAAAA AGGCCACTGAGTTGAAACACCTTCAATGC TTGGAGGAGGAACTTAAACCACTTGAGGA AGCCTTGAATCTTGCTCCGTCCAAAAACT TTCATTTGCGGCCACGAGATCTGATAAGC AACATCAACGTGATCGTCCTGGAACTGAA AGGAAGCGAAACGACGTTTATGTGCGAAT ATGCAGACGAAACTGCGACAATCGTTGAA TTTCTCAATCGATGGATCACTTTTAGCCAA TCTATCATCAGCACGTTGACTGGTGGTGG AGGATCGGGAGGTGGAGGATCTGGAGGA GGAGGATCGGGTGGAGGAGGATCC GATAAAACTCATACGTGCCCACCCTGCCC CGCACCGGAGCTGCTTGGGGGTCCTTCCG TATTCTTGTTTCCGCCGAAGCCGAAGGAC ACGCTTATGATTAGCAGGACTCCCGAAGT GACGTGCGTCGTAGTGGACGTGTCGCATG AGGACCCGGAGGTCAAGTTCAACTGGTAT GTCGATGGCGTAGAAGTACACAATGCAA AGACTAAACCCCGCGAAGAACAGTACGG TTCGACATACAGAGTAGTGAGCGTCTTGA CTGTGCTGCACCAGGACTGGCTCAACGGA AAGGAGTATAAGTGTAAAGTATCGAATA AGGCACTTCCCGCACCTATCGAGAAAACG ATCTCCAAGGCTAAGGGTCAGCCAAGAG AACCCCAAGTCTACACTCTGCCCCCTAGC CGCGACGAGCTTACGAAAAACCAGGTGTC GCTCACTTGTTTGGTGAAGGGTTTCTATCC GAGCGATATTGCGGTAGAGTGGGAATCCA ACGGGCAGCCAGAGAACAATTACAAGAC GACGCCACCAGTGCTGGATTCGGATGGGA GCTTTTTCTTGTACTCAAAGTTGACCGTGG ATAAAAGCCGGTGGCAGCAGGGTAATGT GTTTTCATGCTCGGTAATGCACGAGGCCC TCCATAACCATTATACGCAGAAAAGCCTT TCGCTCTCACCCGGGAAA

420	IL2-118, слитый с IgG1 Fc N297G	GCCCCTACGTCCTCCTCAACTAAAAAGAC GCAACTTCAGCTTGAGCTGCTTCTTCTCGA CCTTCAGATGATTTTGAACGGAATCAATA ATTACAAAAATCCTAAACTTACTAGAATG CTCACGTTTAAGTTTTATATGCCAAAAAA GGCCACTGAGTTGAAACACCTTCAATGCT TGGAGGAGGAACTTAAACCACTTGAGGA AGCCTTGAATCTTGCTCCGTCCAAAAACT TTCATTTGCGGCCACGAGATCTGATAAGC AACATCAACGTGATCGTCCTGGAACTGAA AGGAAGCGAAACGACGTTTATGTGCGAAT ATGCAGACGAAACTGCGACAATCGTTGAA TTTCTCAATCGATGGATCACTTTTAGCCAA TCTATCATCAGCACGTTGACTGGTGGTGG AGGATCGGGAGGTGGAGGATCTGGAGGA GGAGGATCGGGTGGAGGAGGATCC GATAAAACTCATACGTGCCCACCCTGCCC CGCACCGGAGCTGCTTGGGGGTCCTTCCG TATTCTTGTTTCCGCCGAAGCCGAAGGAC ACGCTTATGATTAGCAGGACTCCCGAAGT GACGTGCGTCGTAGTGGACGTGTCGCATG AGGACCCGGAGGTCAAGTTCAACTGGTAT GTCGATGGCGTAGAAGTACACAATGCAA AGACTAAACCCCGCGAAGAACAGTACGG TTCGACATACAGAGTAGTGAGCGTCTTGA CTGTGCTGCACCAGGACTGGCTCAACGGA AAGGAGTATAAGTGTAAAGTATCGAATA AGGCACTTCCCGCACCTATCGAGAAAACG ATCTCCAAGGCTAAGGGTCAGCCAAGAG AACCCCAAGTCTACACTCTGCCCCCTAGC CGCGACGAGCTTACGAAAAACCAGGTGTC GCTCACTTGTTTGGTGAAGGGTTTCTATCC GAGCGATATTGCGGTAGAGTGGGAATCCA ACGGGCAGCCAGAGAACAATTACAAGAC GACGCCACCAGTGCTGGATTCGGATGGGA GCTTTTTCTTGTACTCAAAGTTGACCGTGG ATAAAAGCCGGTGGCAGCAGGGTAATGT GTTTTCATGCTCGGTAATGCACGAGGCCC TCCATAACCATTATACGCAGAAAAGCCTT TCGCTCTCACCCGGGAAA
421	IL2-035, слитый с IgG1 Fc N297G	GCCCCTACGTCCTCCTCAACTAAAAAGAC GCAACTTCAGCTTGAGCATCTTCTTCTCGA CCTTCAGATGATTTTGAACGGAACCAATA ATTACAAAAATCCTAAACTTACTAGAATG CTCACGTTTAAGTTTTATATGCCAAAAAA GGCCACTGAGTTGAAACACCTTCAATGCT TGGAGGAGGAACTTAAACCACTTGAGGA AGCCTTGAATCTTGCTCCGTCCAAAAACT TTCATTTGCGGCCACGAGATCTGATAAGC AACATCAACGTGATCGTCCTGGAACTGAA AGGAAGCGAAACGACGTTTATGTGCGAAT ATGCAGACGAAACTGCGACAATCGTTGAA

		TTTCTCAATCGATGGATCACTTTTAGCCAA TCTATCATCAGCACGTTGACTGGTGGTGG AGGATCGGGAGGTGGAGGATCTGGAGGA GGAGGATCGGGTGGAGGAGGATCC GATAAAACTCATACGTGCCCACCCTGCCC CGCACCGGAGCTGCTTGGGGGTCCTTCCG TATTCTTGTTTCCGCCGAAGCCGAAGGAC ACGCTTATGATTAGCAGGACTCCCGAAGT GACGTGCGTCGTAGTGGACGTGTCGCATG AGGACCCGGAGGTCAAGTTCAACTGGTAT GTCGATGGCGTAGAAGTACACAATGCAA AGACTAAACCCCGCGAAGAACAGTACGG TTCGACATACAGAGTAGTGAGCGTCTTGA CTGTGCTGCACCAGGACTGGCTCAACGGA AAGGAGTATAAGTGTAAAGTATCGAATA AGGCACTTCCCGCACCTATCGAGAAAACG ATCTCCAAGGCTAAGGGTCAGCCAAGAG AACCCCAAGTCTACACTCTGCCCCCTAGC CGCGACGAGCTTACGAAAAACCAGGTGTC GCTCACTTGTTTGGTGAAGGGTTTCTATCC GAGCGATATTGCGGTAGAGTGGGAATCCA ACGGGCAGCCAGAGAACAATTACAAGAC GACGCCACCAGTGCTGGATTCGGATGGGA GCTTTTTCTTGTACTCAAAGTTGACCGTGG ATAAAAGCCGGTGGCAGCAGGGTAATGT GTTTTCATGCTCGGTAATGCACGAGGCCC TCCATAACCATTATACGCAGAAAAGCCTT TCGCTCTCACCCGGGAAA
422	IL2-073, слитый с IgG1 Fc N297G	GCCCCTACGTCCTCCTCAACTAAAAAGAC GCAACTTCAGCTTGAGCATCTTCTTCTCGA CCTTCAGATGATTTTGAACGGAATCAATA ATTACAAAAATCCTAAACTTACTAGAATG CTCACGTTTAAGTTTTATATGCCAAAAAA GGCCACTGAGTTGAAACACCTTCAATGCT TGGAGGAGGAACTTAAACCACTTGAGGA AGCCTTGAATCTTGCTCCGTCCAAAAACT TTCATTTGCGGCCACGAGTTCTGATAAGC AACATCAACGTGATCGTCCTGGAACTGAA AGGAAGCGAAACGACGTTTATGTGCGAAT ATGCAGACGAAACTGCGACAATCGTTGAA TTTCTCAATCGATGGATCACTTTTAGCCAA TCTATCATCAGCACGTTGACTGGTGGTGG AGGATCGGGAGGTGGAGGATCTGGAGGA GGAGGATCGGGTGGAGGAGGATCC GATAAAACTCATACGTGCCCACCCTGCCC CGCACCGGAGCTGCTTGGGGGTCCTTCCG TATTCTTGTTTCCGCCGAAGCCGAAGGAC ACGCTTATGATTAGCAGGACTCCCGAAGT GACGTGCGTCGTAGTGGACGTGTCGCATG AGGACCCGGAGGTCAAGTTCAACTGGTAT GTCGATGGCGTAGAAGTACACAATGCAA AGACTAAACCCCGCGAAGAACAGTACGG

		TTCGACATACAGAGTAGTGAGCGTCTTGA CTGTGCTGCACCAGGACTGGCTCAACGGA AAGGAGTATAAGTGTAAAGTATCGAATA AGGCACTTCCCGCACCTATCGAGAAAACG ATCTCCAAGGCTAAGGGTCAGCCAAGAG AACCCCAAGTCTACACTCTGCCCCCTAGC CGCGACGAGCTTACGAAAAACCAGGTGTC GCTCACTTGTTTGGTGAAGGGTTTCTATCC GAGCGATATTGCGGTAGAGTGGGAATCCA ACGGGCAGCCAGAGAACAATTACAAGAC GACGCCACCAGTGCTGGATTCGGATGGGA GCTTTTTCTTGTACTCAAAGTTGACCGTGG ATAAAAGCCGGTGGCAGCAGGGTAATGT GTTTTCATGCTCGGTAATGCACGAGGCCC TCCATAACCATTATACGCAGAAAAGCCTT TCGCTCTCACCCGGGAAA
423	IL2-077, слитый с IgG1 Fc N297G	GCCCCTACGTCCTCCTCAACTAAAAAGAC GCAACTTCAGCTTGAGCATCTTCTTCTCGA CCTTCAGATGATTTTGAACGGAATCAATA ATTACAAAAATCCTAAACTTACTAGAATG CTCACGTTTAAGTTTTATATGCCAAAAAA GGCCACTGAGTTGAAACACCTTCAATGCT TGGAGGAGGAACTTAAACCACTTGAGGA AGCCTTGAATCTTGCTCCGTCCAAAAACT TTCATTTGCGGCCACGAGATCTGATACGT AACATCAACGTGATCGTCCTGGAACTGAA AGGAAGCGAAACGACGTTTATGTGCGAAT ATGCAGACGAAACTGCGACAATCGTTGAA TTTCTCAATCGATGGATCACTTTTAGCCAA TCTATCATCAGCACGTTGACTGGTGGTGG AGGATCGGGAGGTGGAGGATCTGGAGGA GGAGGATCGGGTGGAGGAGGATCC GATAAAACTCATACGTGCCCACCCTGCCC CGCACCGGAGCTGCTTGGGGGTCCTTCCG TATTCTTGTTTCCGCCGAAGCCGAAGGAC ACGCTTATGATTAGCAGGACTCCCGAAGT GACGTGCGTCGTAGTGGACGTGTCGCATG AGGACCCGGAGGTCAAGTTCAACTGGTAT GTCGATGGCGTAGAAGTACACAATGCAA AGACTAAACCCCGCGAAGAACAGTACGG TTCGACATACAGAGTAGTGAGCGTCTTGA CTGTGCTGCACCAGGACTGGCTCAACGGA AAGGAGTATAAGTGTAAAGTATCGAATA AGGCACTTCCCGCACCTATCGAGAAAACG ATCTCCAAGGCTAAGGGTCAGCCAAGAG AACCCCAAGTCTACACTCTGCCCCCTAGC CGCGACGAGCTTACGAAAAACCAGGTGTC GCTCACTTGTTTGGTGAAGGGTTTCTATCC GAGCGATATTGCGGTAGAGTGGGAATCCA ACGGGCAGCCAGAGAACAATTACAAGAC GACGCCACCAGTGCTGGATTCGGATGGGA GCTTTTTCTTGTACTCAAAGTTGACCGTGG

		ATAAAAGCCGGTGGCAGCAGGGTAATGT GTTTTCATGCTCGGTAATGCACGAGGCCC TCCATAACCATTATACGCAGAAAAGCCTT TCGCTCTCACCCGGGAAA
424	IL2-043, слитый с IgG1 Fc N297G	GCCCCTACGTCCTCCTCAACTAAAAAGAC GCAACTTCAGCTTGAGCATCTTCTTCTCGA CCTTCAGATGATTTTGAACGGAATCAATA ATTACAAAAATCCTAAACTTACTAGAATG CTCACGTTTAAGTTTTATATGCCAAAAAA GGCCACTGAGTTGAAACACCTTCAATGCT TGGAGGAGGAACTTAAACCACTTGAGGA AGCCTTGAATCTTGCTCCGTCCAAAAACT TTCATTTGCGGCCACGAGATCTGATAAGC CTGATCAACGTGATCGTCCTGGAACTGAA AGGAAGCGAAACGACGTTTATGTGCGAAT ATGCAGACGAAACTGCGACAATCGTTGAA TTTCTCAATCGATGGATCACTTTTAGCCAA TCTATCATCAGCACGTTGACTGGTGGTGG AGGATCGGGAGGTGGAGGATCTGGAGGA GGAGGATCGGGTGGAGGAGGATCC GATAAAACTCATACGTGCCCACCCTGCCC CGCACCGGAGCTGCTTGGGGGTCCTTCCG TATTCTTGTTTCCGCCGAAGCCGAAGGAC ACGCTTATGATTAGCAGGACTCCCGAAGT GACGTGCGTCGTAGTGGACGTGTCGCATG AGGACCCGGAGGTCAAGTTCAACTGGTAT GTCGATGGCGTAGAAGTACACAATGCAA AGACTAAACCCCGCGAAGAACAGTACGG TTCGACATACAGAGTAGTGAGCGTCTTGA CTGTGCTGCACCAGGACTGGCTCAACGGA AAGGAGTATAAGTGTAAAGTATCGAATA AGGCACTTCCCGCACCTATCGAGAAAACG ATCTCCAAGGCTAAGGGTCAGCCAAGAG AACCCCAAGTCTACACTCTGCCCCCTAGC CGCGACGAGCTTACGAAAAACCAGGTGTC GCTCACTTGTTTGGTGAAGGGTTTCTATCC GAGCGATATTGCGGTAGAGTGGGAATCCA ACGGGCAGCCAGAGAACAATTACAAGAC GACGCCACCAGTGCTGGATTCGGATGGGA GCTTTTTCTTGTACTCAAAGTTGACCGTGG ATAAAAGCCGGTGGCAGCAGGGTAATGT GTTTTCATGCTCGGTAATGCACGAGGCCC TCCATAACCATTATACGCAGAAAAGCCTT TCGCTCTCACCCGGGAAA

425	IL2-036, слитый с IgG1 Fc N297G	GCCCCTACGTCCTCCTCAACTAAAAAGAC GCAACTTCAGCTTGAGCATCTTCTTCTCGA CCTTCAGATGATTTTGAACGGAATCAATA ATTACAAAAATCCTAAACTTACTAGAATG CTCACGTTTAAGTTTTATATGCCAAAAAA GGCCACTGAGTTGAAACACCTTCAATGCT TGGAGGAGGAACTTAAACCACTTGAGGA AGCCTTGAATCTTGCTCCGTCCAAAAACT TTCATTTGCGGCCACGAGATCTGATAAGC AGCATCAACGTGATCGTCCTGGAACTGAA AGGAAGCGAAACGACGTTTATGTGCGAAT ATGCAGACGAAACTGCGACAATCGTTGAA TTTCTCAATCGATGGATCACTTTTAGCCAA TCTATCATCAGCACGTTGACTGGTGGTGG AGGATCGGGAGGTGGAGGATCTGGAGGA GGAGGATCGGGTGGAGGAGGATCC GATAAAACTCATACGTGCCCACCCTGCCC CGCACCGGAGCTGCTTGGGGGTCCTTCCG TATTCTTGTTTCCGCCGAAGCCGAAGGAC ACGCTTATGATTAGCAGGACTCCCGAAGT GACGTGCGTCGTAGTGGACGTGTCGCATG AGGACCCGGAGGTCAAGTTCAACTGGTAT GTCGATGGCGTAGAAGTACACAATGCAA AGACTAAACCCCGCGAAGAACAGTACGG TTCGACATACAGAGTAGTGAGCGTCTTGA CTGTGCTGCACCAGGACTGGCTCAACGGA AAGGAGTATAAGTGTAAAGTATCGAATA AGGCACTTCCCGCACCTATCGAGAAAACG ATCTCCAAGGCTAAGGGTCAGCCAAGAG AACCCCAAGTCTACACTCTGCCCCCTAGC CGCGACGAGCTTACGAAAAACCAGGTGTC GCTCACTTGTTTGGTGAAGGGTTTCTATCC GAGCGATATTGCGGTAGAGTGGGAATCCA ACGGGCAGCCAGAGAACAATTACAAGAC GACGCCACCAGTGCTGGATTCGGATGGGA GCTTTTTCTTGTACTCAAAGTTGACCGTGG ATAAAAGCCGGTGGCAGCAGGGTAATGT GTTTTCATGCTCGGTAATGCACGAGGCCC TCCATAACCATTATACGCAGAAAAGCCTT TCGCTCTCACCCGGGAAA
426	IL2-068, слитый с IgG1 Fc N297G	GCCCCTACGTCCTCCTCAACTAAAAAGAC GCAACTTCAGCTTGAGCATCTTCTTCTCGA CCTTCAGATGATTTTGAACGGAATCAATA ATTACAAAAATCCTAAACTTACTAGAATG CTCACGTTTAAGTTTTATATGCCAAAAAA GGCCACTGAGTTGAAACACCTTCAATGCT TGGAGGAGGAACTTAAACCACTTGAGGA AGCCTTGAATCTTGCTCCGTCCAAAAACT TTCATTTGCGGCCACGAGATCTGATAAGC AACATCAACGTGAGCGTCCTGGAACTGAA AGGAAGCGAAACGACGTTTATGTGCGAAT ATGCAGACGAAACTGCGACAATCGTTGAA

		TTTCTCAATCGATGGATCACTTTTAGCCAA TCTATCATCAGCACGTTGACTGGTGGTGG AGGATCGGGAGGTGGAGGATCTGGAGGA GGAGGATCGGGTGGAGGAGGATCC GATAAAACTCATACGTGCCCACCCTGCCC CGCACCGGAGCTGCTTGGGGGTCCTTCCG TATTCTTGTTTCCGCCGAAGCCGAAGGAC ACGCTTATGATTAGCAGGACTCCCGAAGT GACGTGCGTCGTAGTGGACGTGTCGCATG AGGACCCGGAGGTCAAGTTCAACTGGTAT GTCGATGGCGTAGAAGTACACAATGCAA AGACTAAACCCCGCGAAGAACAGTACGG TTCGACATACAGAGTAGTGAGCGTCTTGA CTGTGCTGCACCAGGACTGGCTCAACGGA AAGGAGTATAAGTGTAAAGTATCGAATA AGGCACTTCCCGCACCTATCGAGAAAACG ATCTCCAAGGCTAAGGGTCAGCCAAGAG AACCCCAAGTCTACACTCTGCCCCCTAGC CGCGACGAGCTTACGAAAAACCAGGTGTC GCTCACTTGTTTGGTGAAGGGTTTCTATCC GAGCGATATTGCGGTAGAGTGGGAATCCA ACGGGCAGCCAGAGAACAATTACAAGAC GACGCCACCAGTGCTGGATTCGGATGGGA GCTTTTTCTTGTACTCAAAGTTGACCGTGG ATAAAAGCCGGTGGCAGCAGGGTAATGT GTTTTCATGCTCGGTAATGCACGAGGCCC TCCATAACCATTATACGCAGAAAAGCCTT TCGCTCTCACCCGGGAAA
427	IL2-106, слитый с IgG1 Fc N297G	GCCCCTACGTCCTCCTCAACTAAAAAGAC GCAACTTCAGCTTGAGCATCTTCTTCTCGA CCTTCAGATGATTTTGAACGGAATCAATA ATTACAAAAATCCTGAACTTACTAGAATG CTCACGTTTAAGTTTTATATGCCAAAAAA GGCCACTGAGTTGAAACACCTTCAATGCT TGGAGGAGGAACTTAAACCACTTGAGGA AGCCTTGAATCTTGCTCCGTCCAAAAACT TTCATTTGCGGCCACGAGATCTGATAAGC AACATCAACGTGATCGTCCTGGAACTGAA AGGAAGCGAAACGACGTTTATGTGCGAAT ATGCAGACGAAACTGCGACAATCGTTGAA TTTCTCAATCGATGGATCACTTTTAGCCAA TCTATCATCAGCACGTTGACTGGTGGTGG AGGATCGGGAGGTGGAGGATCTGGAGGA GGAGGATCGGGTGGAGGAGGATCC GATAAAACTCATACGTGCCCACCCTGCCC CGCACCGGAGCTGCTTGGGGGTCCTTCCG TATTCTTGTTTCCGCCGAAGCCGAAGGAC ACGCTTATGATTAGCAGGACTCCCGAAGT GACGTGCGTCGTAGTGGACGTGTCGCATG AGGACCCGGAGGTCAAGTTCAACTGGTAT GTCGATGGCGTAGAAGTACACAATGCAA AGACTAAACCCCGCGAAGAACAGTACGG

		TTCGACATACAGAGTAGTGAGCGTCTTGA CTGTGCTGCACCAGGACTGGCTCAACGGA AAGGAGTATAAGTGTAAAGTATCGAATA AGGCACTTCCCGCACCTATCGAGAAAACG ATCTCCAAGGCTAAGGGTCAGCCAAGAG AACCCCAAGTCTACACTCTGCCCCCTAGC CGCGACGAGCTTACGAAAAACCAGGTGTC GCTCACTTGTTTGGTGAAGGGTTTCTATCC GAGCGATATTGCGGTAGAGTGGGAATCCA ACGGGCAGCCAGAGAACAATTACAAGAC GACGCCACCAGTGCTGGATTCGGATGGGA GCTTTTTCTTGTACTCAAAGTTGACCGTGG ATAAAAGCCGGTGGCAGCAGGGTAATGT GTTTTCATGCTCGGTAATGCACGAGGCCC TCCATAACCATTATACGCAGAAAAGCCTT TCGCTCTCACCCGGGAAA
428	IL2-107, слитый с IgG1 Fc N297G	GCCCCTACGTCCTCCTCAACTAAAAAGAC GCAACTTCAGCTTGAGAACCTTCTTCTCG ACCTTCAGATGATTTTGAACGGAATCAAT AATTACAAAAATCCTGAACTTACTAGAAT GCTCACGTTTAAGTTTTATATGCCAAAAA AGGCCACTGAGTTGAAACACCTTCAATGC TTGGAGGAGGAACTTAAACCACTTGAGGA AGCCTTGAATCTTGCTCCGTCCAAAAACT TTCATTTGCGGCCACGAGATCTGATAAGC AACATCAACGTGATCGTCCTGGAACTGAA AGGAAGCGAAACGACGTTTATGTGCGAAT ATGCAGACGAAACTGCGACAATCGTTGAA TTTCTCAATCGATGGATCACTTTTAGCCAA TCTATCATCAGCACGTTGACTGGTGGTGG AGGATCGGGAGGTGGAGGATCTGGAGGA GGAGGATCGGGTGGAGGAGGATCC GATAAAACTCATACGTGCCCACCCTGCCC CGCACCGGAGCTGCTTGGGGGTCCTTCCG TATTCTTGTTTCCGCCGAAGCCGAAGGAC ACGCTTATGATTAGCAGGACTCCCGAAGT GACGTGCGTCGTAGTGGACGTGTCGCATG AGGACCCGGAGGTCAAGTTCAACTGGTAT GTCGATGGCGTAGAAGTACACAATGCAA AGACTAAACCCCGCGAAGAACAGTACGG TTCGACATACAGAGTAGTGAGCGTCTTGA CTGTGCTGCACCAGGACTGGCTCAACGGA AAGGAGTATAAGTGTAAAGTATCGAATA AGGCACTTCCCGCACCTATCGAGAAAACG ATCTCCAAGGCTAAGGGTCAGCCAAGAG AACCCCAAGTCTACACTCTGCCCCCTAGC CGCGACGAGCTTACGAAAAACCAGGTGTC GCTCACTTGTTTGGTGAAGGGTTTCTATCC GAGCGATATTGCGGTAGAGTGGGAATCCA ACGGGCAGCCAGAGAACAATTACAAGAC GACGCCACCAGTGCTGGATTCGGATGGGA GCTTTTTCTTGTACTCAAAGTTGACCGTGG

		ATAAAAGCCGGTGGCAGCAGGGTAATGT GTTTTCATGCTCGGTAATGCACGAGGCCC TCCATAACCATTATACGCAGAAAAGCCTT TCGCTCTCACCCGGGAAA
429	IL2-119, слитый с IgG1 Fc N297G	GCCCCTACGTCCTCCTCAACTAAAAAGAC GCAACTTCAGCTTGAGCTGCTTCTTCTCGA CCTTCAGATGATTTTGAACGGAATCAATA ATTACAAAAATCCTGAACTTACTAGAATG CTCACGTTTAAGTTTTATATGCCAAAAAA GGCCACTGAGTTGAAACACCTTCAATGCT TGGAGGAGGAACTTAAACCACTTGAGGA AGCCTTGAATCTTGCTCCGTCCAAAAACT TTCATTTGCGGCCACGAGATCTGATAAGC AACATCAACGTGATCGTCCTGGAACTGAA AGGAAGCGAAACGACGTTTATGTGCGAAT ATGCAGACGAAACTGCGACAATCGTTGAA TTTCTCAATCGATGGATCACTTTTAGCCAA TCTATCATCAGCACGTTGACTGGTGGTGG AGGATCGGGAGGTGGAGGATCTGGAGGA GGAGGATCGGGTGGAGGAGGATCC GATAAAACTCATACGTGCCCACCCTGCCC CGCACCGGAGCTGCTTGGGGGTCCTTCCG TATTCTTGTTTCCGCCGAAGCCGAAGGAC ACGCTTATGATTAGCAGGACTCCCGAAGT GACGTGCGTCGTAGTGGACGTGTCGCATG AGGACCCGGAGGTCAAGTTCAACTGGTAT GTCGATGGCGTAGAAGTACACAATGCAA AGACTAAACCCCGCGAAGAACAGTACGG TTCGACATACAGAGTAGTGAGCGTCTTGA CTGTGCTGCACCAGGACTGGCTCAACGGA AAGGAGTATAAGTGTAAAGTATCGAATA AGGCACTTCCCGCACCTATCGAGAAAACG ATCTCCAAGGCTAAGGGTCAGCCAAGAG AACCCCAAGTCTACACTCTGCCCCCTAGC CGCGACGAGCTTACGAAAAACCAGGTGTC GCTCACTTGTTTGGTGAAGGGTTTCTATCC GAGCGATATTGCGGTAGAGTGGGAATCCA ACGGGCAGCCAGAGAACAATTACAAGAC GACGCCACCAGTGCTGGATTCGGATGGGA GCTTTTTCTTGTACTCAAAGTTGACCGTGG ATAAAAGCCGGTGGCAGCAGGGTAATGT GTTTTCATGCTCGGTAATGCACGAGGCCC TCCATAACCATTATACGCAGAAAAGCCTT TCGCTCTCACCCGGGAAA

430	K35E/D84V мутеин, слитый с IgG1 Fc N297G	GCCCCTACGTCCTCCTCAACTAAAAAGAC GCAACTTCAGCTTGAGCATCTTCTTCTCGA CCTTCAGATGATTTTGAACGGAATCAATA ATTACAAAAATCCTGAACTTACTAGAATG CTCACGTTTAAGTTTTATATGCCAAAAAA GGCCACTGAGTTGAAACACCTTCAATGCT TGGAGGAGGAACTTAAACCACTTGAGGA AGCCTTGAATCTTGCTCCGTCCAAAAACT TTCATTTGCGGCCACGAGTGCTGATAAGC AACATCAACGTGATCGTCCTGGAACTGAA AGGAAGCGAAACGACGTTTATGTGCGAAT ATGCAGACGAAACTGCGACAATCGTTGAA TTTCTCAATCGATGGATCACTTTTAGCCAA TCTATCATCAGCACGTTGACTGGTGGTGG AGGATCGGGAGGTGGAGGATCTGGAGGA GGAGGATCGGGTGGAGGAGGATCC GATAAAACTCATACGTGCCCACCCTGCCC CGCACCGGAGCTGCTTGGGGGTCCTTCCG TATTCTTGTTTCCGCCGAAGCCGAAGGAC ACGCTTATGATTAGCAGGACTCCCGAAGT GACGTGCGTCGTAGTGGACGTGTCGCATG AGGACCCGGAGGTCAAGTTCAACTGGTAT GTCGATGGCGTAGAAGTACACAATGCAA AGACTAAACCCCGCGAAGAACAGTACGG TTCGACATACAGAGTAGTGAGCGTCTTGA CTGTGCTGCACCAGGACTGGCTCAACGGA AAGGAGTATAAGTGTAAAGTATCGAATA AGGCACTTCCCGCACCTATCGAGAAAACG ATCTCCAAGGCTAAGGGTCAGCCAAGAG AACCCCAAGTCTACACTCTGCCCCCTAGC CGCGACGAGCTTACGAAAAACCAGGTGTC GCTCACTTGTTTGGTGAAGGGTTTCTATCC GAGCGATATTGCGGTAGAGTGGGAATCCA ACGGGCAGCCAGAGAACAATTACAAGAC GACGCCACCAGTGCTGGATTCGGATGGGA GCTTTTTCTTGTACTCAAAGTTGACCGTGG ATAAAAGCCGGTGGCAGCAGGGTAATGT GTTTTCATGCTCGGTAATGCACGAGGCCC TCCATAACCATTATACGCAGAAAAGCCTT TCGCTCTCACCCGGGAAA
431	IL2-115, слитый с IgG1 Fc N297G	GCCCCTACGTCCTCCTCAACTAAAAAGAC GCAACTTCAGCTTGAGCATCTTCTTCTCGA CCTTCAGATGATTTTGAACGGAATCAATA ATTACAAAAATCCTGAACTTACTAGAATG CTCACGTTTAAGTTTTATATGCCAAAAAA GGCCACTGAGTTGAAACACCTTCAATGCT TGGAGGAGGAACTTAAACCACTTGAGGA AGCCTTGAATCTTGCTCCGTCCAAAAACT TTCATTTGCGGCCACGAGATCTGATAAGC AACATCAACGTGAGCGTCCTGGAACTGAA AGGAAGCGAAACGACGTTTATGTGCGAAT ATGCAGACGAAACTGCGACAATCGTTGAA

		TTTCTCAATCGATGGATCACTTTTAGCCAA TCTATCATCAGCACGTTGACTGGTGGTGG AGGATCGGGAGGTGGAGGATCTGGAGGA GGAGGATCGGGTGGAGGAGGATCC GATAAAACTCATACGTGCCCACCCTGCCC CGCACCGGAGCTGCTTGGGGGTCCTTCCG TATTCTTGTTTCCGCCGAAGCCGAAGGAC ACGCTTATGATTAGCAGGACTCCCGAAGT GACGTGCGTCGTAGTGGACGTGTCGCATG AGGACCCGGAGGTCAAGTTCAACTGGTAT GTCGATGGCGTAGAAGTACACAATGCAA AGACTAAACCCCGCGAAGAACAGTACGG TTCGACATACAGAGTAGTGAGCGTCTTGA CTGTGCTGCACCAGGACTGGCTCAACGGA AAGGAGTATAAGTGTAAAGTATCGAATA AGGCACTTCCCGCACCTATCGAGAAAACG ATCTCCAAGGCTAAGGGTCAGCCAAGAG AACCCCAAGTCTACACTCTGCCCCCTAGC CGCGACGAGCTTACGAAAAACCAGGTGTC GCTCACTTGTTTGGTGAAGGGTTTCTATCC GAGCGATATTGCGGTAGAGTGGGAATCCA ACGGGCAGCCAGAGAACAATTACAAGAC GACGCCACCAGTGCTGGATTCGGATGGGA GCTTTTTCTTGTACTCAAAGTTGACCGTGG ATAAAAGCCGGTGGCAGCAGGGTAATGT GTTTTCATGCTCGGTAATGCACGAGGCCC TCCATAACCATTATACGCAGAAAAGCCTT TCGCTCTCACCCGGGAAA
432	IL2-109, слитый с IgG1 Fc N297G	GCCCCTACGTCCTCCTCAACTAAAAAGAC GCAACTTCAGCTTGAGCATCTTCTTCTCGA CCTTCAGATGATTTTGAACGGAATCAATA ATTACAAAAATCCTAAACTTACTCAGATG CTCACGTTTAAGTTTTATATGCCAAAAAA GGCCACTGAGTTGAAACACCTTCAATGCT TGGAGGAGGAACTTAAACCACTTGAGGA AGCCTTGAATCTTGCTCCGTCCAAAAACT TTCATTTGCGGCCACGAGATCTGATAAGC AACATCAACGTGATCGTCCTGGAACTGAA AGGAAGCGAAACGACGTTTATGTGCGAAT ATGCAGACGAAACTGCGACAATCGTTGAA TTTCTCAATCGATGGATCACTTTTAGCCAA TCTATCATCAGCACGTTGACTGGTGGTGG AGGATCGGGAGGTGGAGGATCTGGAGGA GGAGGATCGGGTGGAGGAGGATCC GATAAAACTCATACGTGCCCACCCTGCCC CGCACCGGAGCTGCTTGGGGGTCCTTCCG TATTCTTGTTTCCGCCGAAGCCGAAGGAC ACGCTTATGATTAGCAGGACTCCCGAAGT GACGTGCGTCGTAGTGGACGTGTCGCATG AGGACCCGGAGGTCAAGTTCAACTGGTAT GTCGATGGCGTAGAAGTACACAATGCAA AGACTAAACCCCGCGAAGAACAGTACGG

		TTCGACATACAGAGTAGTGAGCGTCTTGA CTGTGCTGCACCAGGACTGGCTCAACGGA AAGGAGTATAAGTGTAAAGTATCGAATA AGGCACTTCCCGCACCTATCGAGAAAACG ATCTCCAAGGCTAAGGGTCAGCCAAGAG AACCCCAAGTCTACACTCTGCCCCCTAGC CGCGACGAGCTTACGAAAAACCAGGTGTC GCTCACTTGTTTGGTGAAGGGTTTCTATCC GAGCGATATTGCGGTAGAGTGGGAATCCA ACGGGCAGCCAGAGAACAATTACAAGAC GACGCCACCAGTGCTGGATTCGGATGGGA GCTTTTTCTTGTACTCAAAGTTGACCGTGG ATAAAAGCCGGTGGCAGCAGGGTAATGT GTTTTCATGCTCGGTAATGCACGAGGCCC TCCATAACCATTATACGCAGAAAAGCCTT TCGCTCTCACCCGGGAAA
433	IL2-113, слитый с IgG1 Fc N297G	GCCCCTACGTCCTCCTCAACTAAAAAGAC GCAACTTCAGCTTGAGAACCTTCTTCTCG ACCTTCAGATGATTTTGAACGGAATCAAT AATTACAAAAATCCTAAACTTACTCAGAT GCTCACGTTTAAGTTTTATATGCCAAAAA AGGCCACTGAGTTGAAACACCTTCAATGC TTGGAGGAGGAACTTAAACCACTTGAGGA AGCCTTGAATCTTGCTCCGTCCAAAAACT TTCATTTGCGGCCACGAGATCTGATAAGC AACATCAACGTGATCGTCCTGGAACTGAA AGGAAGCGAAACGACGTTTATGTGCGAAT ATGCAGACGAAACTGCGACAATCGTTGAA TTTCTCAATCGATGGATCACTTTTAGCCAA TCTATCATCAGCACGTTGACTGGTGGTGG AGGATCGGGAGGTGGAGGATCTGGAGGA GGAGGATCGGGTGGAGGAGGATCC GATAAAACTCATACGTGCCCACCCTGCCC CGCACCGGAGCTGCTTGGGGGTCCTTCCG TATTCTTGTTTCCGCCGAAGCCGAAGGAC ACGCTTATGATTAGCAGGACTCCCGAAGT GACGTGCGTCGTAGTGGACGTGTCGCATG AGGACCCGGAGGTCAAGTTCAACTGGTAT GTCGATGGCGTAGAAGTACACAATGCAA AGACTAAACCCCGCGAAGAACAGTACGG TTCGACATACAGAGTAGTGAGCGTCTTGA CTGTGCTGCACCAGGACTGGCTCAACGGA AAGGAGTATAAGTGTAAAGTATCGAATA AGGCACTTCCCGCACCTATCGAGAAAACG ATCTCCAAGGCTAAGGGTCAGCCAAGAG AACCCCAAGTCTACACTCTGCCCCCTAGC CGCGACGAGCTTACGAAAAACCAGGTGTC GCTCACTTGTTTGGTGAAGGGTTTCTATCC GAGCGATATTGCGGTAGAGTGGGAATCCA ACGGGCAGCCAGAGAACAATTACAAGAC GACGCCACCAGTGCTGGATTCGGATGGGA GCTTTTTCTTGTACTCAAAGTTGACCGTGG

		ATAAAAGCCGGTGGCAGCAGGGTAATGT GTTTTCATGCTCGGTAATGCACGAGGCCC TCCATAACCATTATACGCAGAAAAGCCTT TCGCTCTCACCCGGGAAA
434	IL2-120, слитый с IgG1 Fc N297G	GCCCCTACGTCCTCCTCAACTAAAAAGAC GCAACTTCAGCTTGAGCTGCTTCTTCTCGA CCTTCAGATGATTTTGAACGGAATCAATA ATTACAAAAATCCTAAACTTACTCAGATG CTCACGTTTAAGTTTTATATGCCAAAAAA GGCCACTGAGTTGAAACACCTTCAATGCT TGGAGGAGGAACTTAAACCACTTGAGGA AGCCTTGAATCTTGCTCCGTCCAAAAACT TTCATTTGCGGCCACGAGATCTGATAAGC AACATCAACGTGATCGTCCTGGAACTGAA AGGAAGCGAAACGACGTTTATGTGCGAAT ATGCAGACGAAACTGCGACAATCGTTGAA TTTCTCAATCGATGGATCACTTTTAGCCAA TCTATCATCAGCACGTTGACTGGTGGTGG AGGATCGGGAGGTGGAGGATCTGGAGGA GGAGGATCGGGTGGAGGAGGATCC GATAAAACTCATACGTGCCCACCCTGCCC CGCACCGGAGCTGCTTGGGGGTCCTTCCG TATTCTTGTTTCCGCCGAAGCCGAAGGAC ACGCTTATGATTAGCAGGACTCCCGAAGT GACGTGCGTCGTAGTGGACGTGTCGCATG AGGACCCGGAGGTCAAGTTCAACTGGTAT GTCGATGGCGTAGAAGTACACAATGCAA AGACTAAACCCCGCGAAGAACAGTACGG TTCGACATACAGAGTAGTGAGCGTCTTGA CTGTGCTGCACCAGGACTGGCTCAACGGA AAGGAGTATAAGTGTAAAGTATCGAATA AGGCACTTCCCGCACCTATCGAGAAAACG ATCTCCAAGGCTAAGGGTCAGCCAAGAG AACCCCAAGTCTACACTCTGCCCCCTAGC CGCGACGAGCTTACGAAAAACCAGGTGTC GCTCACTTGTTTGGTGAAGGGTTTCTATCC GAGCGATATTGCGGTAGAGTGGGAATCCA ACGGGCAGCCAGAGAACAATTACAAGAC GACGCCACCAGTGCTGGATTCGGATGGGA GCTTTTTCTTGTACTCAAAGTTGACCGTGG ATAAAAGCCGGTGGCAGCAGGGTAATGT GTTTTCATGCTCGGTAATGCACGAGGCCC TCCATAACCATTATACGCAGAAAAGCCTT TCGCTCTCACCCGGGAAA

435	R38Q/D84V мутеин, слитый с IgG1 Fc N297G	GCCCCTACGTCCTCCTCAACTAAAAAGAC GCAACTTCAGCTTGAGCATCTTCTTCTCGA CCTTCAGATGATTTTGAACGGAATCAATA ATTACAAAAATCCTAAACTTACTCAGATG CTCACGTTTAAGTTTTATATGCCAAAAAA GGCCACTGAGTTGAAACACCTTCAATGCT TGGAGGAGGAACTTAAACCACTTGAGGA AGCCTTGAATCTTGCTCCGTCCAAAAACT TTCATTTGCGGCCACGAGTGCTGATAAGC AACATCAACGTGATCGTCCTGGAACTGAA AGGAAGCGAAACGACGTTTATGTGCGAAT ATGCAGACGAAACTGCGACAATCGTTGAA TTTCTCAATCGATGGATCACTTTTAGCCAA TCTATCATCAGCACGTTGACTGGTGGTGG AGGATCGGGAGGTGGAGGATCTGGAGGA GGAGGATCGGGTGGAGGAGGATCC GATAAAACTCATACGTGCCCACCCTGCCC CGCACCGGAGCTGCTTGGGGGTCCTTCCG TATTCTTGTTTCCGCCGAAGCCGAAGGAC ACGCTTATGATTAGCAGGACTCCCGAAGT GACGTGCGTCGTAGTGGACGTGTCGCATG AGGACCCGGAGGTCAAGTTCAACTGGTAT GTCGATGGCGTAGAAGTACACAATGCAA AGACTAAACCCCGCGAAGAACAGTACGG TTCGACATACAGAGTAGTGAGCGTCTTGA CTGTGCTGCACCAGGACTGGCTCAACGGA AAGGAGTATAAGTGTAAAGTATCGAATA AGGCACTTCCCGCACCTATCGAGAAAACG ATCTCCAAGGCTAAGGGTCAGCCAAGAG AACCCCAAGTCTACACTCTGCCCCCTAGC CGCGACGAGCTTACGAAAAACCAGGTGTC GCTCACTTGTTTGGTGAAGGGTTTCTATCC GAGCGATATTGCGGTAGAGTGGGAATCCA ACGGGCAGCCAGAGAACAATTACAAGAC GACGCCACCAGTGCTGGATTCGGATGGGA GCTTTTTCTTGTACTCAAAGTTGACCGTGG ATAAAAGCCGGTGGCAGCAGGGTAATGT GTTTTCATGCTCGGTAATGCACGAGGCCC TCCATAACCATTATACGCAGAAAAGCCTT TCGCTCTCACCCGGGAAA
436	IL2-116, слитый с IgG1 Fc N297G	GCCCCTACGTCCTCCTCAACTAAAAAGAC GCAACTTCAGCTTGAGCATCTTCTTCTCGA CCTTCAGATGATTTTGAACGGAATCAATA ATTACAAAAATCCTAAACTTACTCAGATG CTCACGTTTAAGTTTTATATGCCAAAAAA GGCCACTGAGTTGAAACACCTTCAATGCT TGGAGGAGGAACTTAAACCACTTGAGGA AGCCTTGAATCTTGCTCCGTCCAAAAACT TTCATTTGCGGCCACGAGATCTGATAAGC AACATCAACGTGAGCGTCCTGGAACTGAA AGGAAGCGAAACGACGTTTATGTGCGAAT ATGCAGACGAAACTGCGACAATCGTTGAA

		TTTCTCAATCGATGGATCACTTTTAGCCAA TCTATCATCAGCACGTTGACTGGTGGTGG AGGATCGGGAGGTGGAGGATCTGGAGGA GGAGGATCGGGTGGAGGAGGATCC GATAAAACTCATACGTGCCCACCCTGCCC CGCACCGGAGCTGCTTGGGGGTCCTTCCG TATTCTTGTTTCCGCCGAAGCCGAAGGAC ACGCTTATGATTAGCAGGACTCCCGAAGT GACGTGCGTCGTAGTGGACGTGTCGCATG AGGACCCGGAGGTCAAGTTCAACTGGTAT GTCGATGGCGTAGAAGTACACAATGCAA AGACTAAACCCCGCGAAGAACAGTACGG TTCGACATACAGAGTAGTGAGCGTCTTGA CTGTGCTGCACCAGGACTGGCTCAACGGA AAGGAGTATAAGTGTAAAGTATCGAATA AGGCACTTCCCGCACCTATCGAGAAAACG ATCTCCAAGGCTAAGGGTCAGCCAAGAG AACCCCAAGTCTACACTCTGCCCCCTAGC CGCGACGAGCTTACGAAAAACCAGGTGTC GCTCACTTGTTTGGTGAAGGGTTTCTATCC GAGCGATATTGCGGTAGAGTGGGAATCCA ACGGGCAGCCAGAGAACAATTACAAGAC GACGCCACCAGTGCTGGATTCGGATGGGA GCTTTTTCTTGTACTCAAAGTTGACCGTGG ATAAAAGCCGGTGGCAGCAGGGTAATGT GTTTTCATGCTCGGTAATGCACGAGGCCC TCCATAACCATTATACGCAGAAAAGCCTT TCGCTCTCACCCGGGAAA
437	IL2-088, слитый с IgG1 Fc N297G	GCCCCTACGTCCTCCTCAACTAAAAAGAC GCAACTTCAGCTTGAGCATCTTCTTCTCGA CCTTCAGATGATTTTGAACGGAATCAATA ATTACAAAAATCCTAAACTTACTAACATG CTCACGTTTAAGTTTTATATGCCAAAAAA GGCCACTGAGTTGAAACACCTTCAATGCT TGGAGGAGGAACTTAAACCACTTGAGGA AGCCTTGAATCTTGCTCCGTCCAAAAACT TTCATTTGCGGCCACGAGATCTGATAAGC AACATCAACGTGATCGTCCTGGAACTGAA AGGAAGCGAAACGACGTTTATGTGCGAAT ATGCAGACGAAACTGCGACAATCGTTGAA TTTCTCAATCGATGGATCACTTTTAGCCAA TCTATCATCAGCACGTTGACTGGTGGTGG AGGATCGGGAGGTGGAGGATCTGGAGGA GGAGGATCGGGTGGAGGAGGATCC GATAAAACTCATACGTGCCCACCCTGCCC CGCACCGGAGCTGCTTGGGGGTCCTTCCG TATTCTTGTTTCCGCCGAAGCCGAAGGAC ACGCTTATGATTAGCAGGACTCCCGAAGT GACGTGCGTCGTAGTGGACGTGTCGCATG AGGACCCGGAGGTCAAGTTCAACTGGTAT GTCGATGGCGTAGAAGTACACAATGCAA AGACTAAACCCCGCGAAGAACAGTACGG

		TTCGACATACAGAGTAGTGAGCGTCTTGA CTGTGCTGCACCAGGACTGGCTCAACGGA AAGGAGTATAAGTGTAAAGTATCGAATA AGGCACTTCCCGCACCTATCGAGAAAACG ATCTCCAAGGCTAAGGGTCAGCCAAGAG AACCCCAAGTCTACACTCTGCCCCCTAGC CGCGACGAGCTTACGAAAAACCAGGTGTC GCTCACTTGTTTGGTGAAGGGTTTCTATCC GAGCGATATTGCGGTAGAGTGGGAATCCA ACGGGCAGCCAGAGAACAATTACAAGAC GACGCCACCAGTGCTGGATTCGGATGGGA GCTTTTTCTTGTACTCAAAGTTGACCGTGG ATAAAAGCCGGTGGCAGCAGGGTAATGT GTTTTCATGCTCGGTAATGCACGAGGCCC TCCATAACCATTATACGCAGAAAAGCCTT TCGCTCTCACCCGGGAAA
438	IL2-097, слитый с IgG1 Fc N297G	GCCCCTACGTCCTCCTCAACTAAAAAGAC GCAACTTCAGCTTGAGAACCTTCTTCTCG ACCTTCAGATGATTTTGAACGGAATCAAT AATTACAAAAATCCTAAACTTACTAACAT GCTCACGTTTAAGTTTTATATGCCAAAAA AGGCCACTGAGTTGAAACACCTTCAATGC TTGGAGGAGGAACTTAAACCACTTGAGGA AGCCTTGAATCTTGCTCCGTCCAAAAACT TTCATTTGCGGCCACGAGATCTGATAAGC AACATCAACGTGATCGTCCTGGAACTGAA AGGAAGCGAAACGACGTTTATGTGCGAAT ATGCAGACGAAACTGCGACAATCGTTGAA TTTCTCAATCGATGGATCACTTTTAGCCAA TCTATCATCAGCACGTTGACTGGTGGTGG AGGATCGGGAGGTGGAGGATCTGGAGGA GGAGGATCGGGTGGAGGAGGATCC GATAAAACTCATACGTGCCCACCCTGCCC CGCACCGGAGCTGCTTGGGGGTCCTTCCG TATTCTTGTTTCCGCCGAAGCCGAAGGAC ACGCTTATGATTAGCAGGACTCCCGAAGT GACGTGCGTCGTAGTGGACGTGTCGCATG AGGACCCGGAGGTCAAGTTCAACTGGTAT GTCGATGGCGTAGAAGTACACAATGCAA AGACTAAACCCCGCGAAGAACAGTACGG TTCGACATACAGAGTAGTGAGCGTCTTGA CTGTGCTGCACCAGGACTGGCTCAACGGA AAGGAGTATAAGTGTAAAGTATCGAATA AGGCACTTCCCGCACCTATCGAGAAAACG ATCTCCAAGGCTAAGGGTCAGCCAAGAG AACCCCAAGTCTACACTCTGCCCCCTAGC CGCGACGAGCTTACGAAAAACCAGGTGTC GCTCACTTGTTTGGTGAAGGGTTTCTATCC GAGCGATATTGCGGTAGAGTGGGAATCCA ACGGGCAGCCAGAGAACAATTACAAGAC GACGCCACCAGTGCTGGATTCGGATGGGA GCTTTTTCTTGTACTCAAAGTTGACCGTGG

		ATAAAAGCCGGTGGCAGCAGGGTAATGT GTTTTCATGCTCGGTAATGCACGAGGCCC TCCATAACCATTATACGCAGAAAAGCCTT TCGCTCTCACCCGGGAAA
439	R38N/H16L мутеин, слитый с IgG1 Fc N297G	GCCCCTACGTCCTCCTCAACTAAAAAGAC GCAACTTCAGCTTGAGTTGCTTCTTCTCGA CCTTCAGATGATTTTGAACGGAATCAATA ATTACAAAAATCCTAAACTTACTAACATG CTCACGTTTAAGTTTTATATGCCAAAAAA GGCCACTGAGTTGAAACACCTTCAATGCT TGGAGGAGGAACTTAAACCACTTGAGGA AGCCTTGAATCTTGCTCCGTCCAAAAACT TTCATTTGCGGCCACGAGATCTGATAAGC AACATCAACGTGATCGTCCTGGAACTGAA AGGAAGCGAAACGACGTTTATGTGCGAAT ATGCAGACGAAACTGCGACAATCGTTGAA TTTCTCAATCGATGGATCACTTTTAGCCAA TCTATCATCAGCACGTTGACTGGTGGTGG AGGATCGGGAGGTGGAGGATCTGGAGGA GGAGGATCGGGTGGAGGAGGATCC GATAAAACTCATACGTGCCCACCCTGCCC CGCACCGGAGCTGCTTGGGGGTCCTTCCG TATTCTTGTTTCCGCCGAAGCCGAAGGAC ACGCTTATGATTAGCAGGACTCCCGAAGT GACGTGCGTCGTAGTGGACGTGTCGCATG AGGACCCGGAGGTCAAGTTCAACTGGTAT GTCGATGGCGTAGAAGTACACAATGCAA AGACTAAACCCCGCGAAGAACAGTACGG TTCGACATACAGAGTAGTGAGCGTCTTGA CTGTGCTGCACCAGGACTGGCTCAACGGA AAGGAGTATAAGTGTAAAGTATCGAATA AGGCACTTCCCGCACCTATCGAGAAAACG ATCTCCAAGGCTAAGGGTCAGCCAAGAG AACCCCAAGTCTACACTCTGCCCCCTAGC CGCGACGAGCTTACGAAAAACCAGGTGTC GCTCACTTGTTTGGTGAAGGGTTTCTATCC GAGCGATATTGCGGTAGAGTGGGAATCCA ACGGGCAGCCAGAGAACAATTACAAGAC GACGCCACCAGTGCTGGATTCGGATGGGA GCTTTTTCTTGTACTCAAAGTTGACCGTGG ATAAAAGCCGGTGGCAGCAGGGTAATGT GTTTTCATGCTCGGTAATGCACGAGGCCC TCCATAACCATTATACGCAGAAAAGCCTT TCGCTCTCACCCGGGAAA

440	IL2-098, слитый с IgG1 Fc N297G	GCCCCTACGTCCTCCTCAACTAAAAAGAC GCAACTTCAGCTTGAGCATCTTCTTCTCGA CCTTCAGATGATTTTGAACGGAATCAATA ATTACAAAAATCCTAAACTTACTAACATG CTCACGTTTAAGTTTTATATGCCAAAAAA GGCCACTGAGTTGAAACACCTTCAATGCT TGGAGGAGGAACTTAAACCACTTGAGGA AGCCTTGAATCTTGCTCCGTCCAAAAACT TTCATTTGCGGCCACGAGTCCTGATAAGC AACATCAACGTGATCGTCCTGGAACTGAA AGGAAGCGAAACGACGTTTATGTGCGAAT ATGCAGACGAAACTGCGACAATCGTTGAA TTTCTCAATCGATGGATCACTTTTAGCCAA TCTATCATCAGCACGTTGACTGGTGGTGG AGGATCGGGAGGTGGAGGATCTGGAGGA GGAGGATCGGGTGGAGGAGGATCC GATAAAACTCATACGTGCCCACCCTGCCC CGCACCGGAGCTGCTTGGGGGTCCTTCCG TATTCTTGTTTCCGCCGAAGCCGAAGGAC ACGCTTATGATTAGCAGGACTCCCGAAGT GACGTGCGTCGTAGTGGACGTGTCGCATG AGGACCCGGAGGTCAAGTTCAACTGGTAT GTCGATGGCGTAGAAGTACACAATGCAA AGACTAAACCCCGCGAAGAACAGTACGG TTCGACATACAGAGTAGTGAGCGTCTTGA CTGTGCTGCACCAGGACTGGCTCAACGGA AAGGAGTATAAGTGTAAAGTATCGAATA AGGCACTTCCCGCACCTATCGAGAAAACG ATCTCCAAGGCTAAGGGTCAGCCAAGAG AACCCCAAGTCTACACTCTGCCCCCTAGC CGCGACGAGCTTACGAAAAACCAGGTGTC GCTCACTTGTTTGGTGAAGGGTTTCTATCC GAGCGATATTGCGGTAGAGTGGGAATCCA ACGGGCAGCCAGAGAACAATTACAAGAC GACGCCACCAGTGCTGGATTCGGATGGGA GCTTTTTCTTGTACTCAAAGTTGACCGTGG ATAAAAGCCGGTGGCAGCAGGGTAATGT GTTTTCATGCTCGGTAATGCACGAGGCCC TCCATAACCATTATACGCAGAAAAGCCTT TCGCTCTCACCCGGGAAA
441	IL2-100, слитый с IgG1 Fc N297G	GCCCCTACGTCCTCCTCAACTAAAAAGAC GCAACTTCAGCTTGAGCATCTTCTTCTCGA CCTTCAGATGATTTTGAACGGAATCAATA ATTACAAAAATCCTAAACTTACTAACATG CTCACGTTTAAGTTTTATATGCCAAAAAA GGCCACTGAGTTGAAACACCTTCAATGCT TGGAGGAGGAACTTAAACCACTTGAGGA AGCCTTGAATCTTGCTCCGTCCAAAAACT TTCATTTGCGGCCACGAGATCTGATAAGC AACATCAACGTGAGCGTCCTGGAACTGAA AGGAAGCGAAACGACGTTTATGTGCGAAT ATGCAGACGAAACTGCGACAATCGTTGAA

		TTTCTCAATCGATGGATCACTTTTAGCCAA TCTATCATCAGCACGTTGACTGGTGGTGG AGGATCGGGAGGTGGAGGATCTGGAGGA GGAGGATCGGGTGGAGGAGGATCC GATAAAACTCATACGTGCCCACCCTGCCC CGCACCGGAGCTGCTTGGGGGTCCTTCCG TATTCTTGTTTCCGCCGAAGCCGAAGGAC ACGCTTATGATTAGCAGGACTCCCGAAGT GACGTGCGTCGTAGTGGACGTGTCGCATG AGGACCCGGAGGTCAAGTTCAACTGGTAT GTCGATGGCGTAGAAGTACACAATGCAA AGACTAAACCCCGCGAAGAACAGTACGG TTCGACATACAGAGTAGTGAGCGTCTTGA CTGTGCTGCACCAGGACTGGCTCAACGGA AAGGAGTATAAGTGTAAAGTATCGAATA AGGCACTTCCCGCACCTATCGAGAAAACG ATCTCCAAGGCTAAGGGTCAGCCAAGAG AACCCCAAGTCTACACTCTGCCCCCTAGC CGCGACGAGCTTACGAAAAACCAGGTGTC GCTCACTTGTTTGGTGAAGGGTTTCTATCC GAGCGATATTGCGGTAGAGTGGGAATCCA ACGGGCAGCCAGAGAACAATTACAAGAC GACGCCACCAGTGCTGGATTCGGATGGGA GCTTTTTCTTGTACTCAAAGTTGACCGTGG ATAAAAGCCGGTGGCAGCAGGGTAATGT GTTTTCATGCTCGGTAATGCACGAGGCCC TCCATAACCATTATACGCAGAAAAGCCTT TCGCTCTCACCCGGGAAA
442	IL2-090, слитый с IgG1 Fc N297G	GCCCCTACGTCCTCCTCAACTAAAAAGAC GCAACTTCAGCTTGAGCATCTTCTTCTCGA CCTTCAGATGATTTTGAACGGAATCAATA ATTACAAAAATCCTAAACTTACTGAAATG CTCACGTTTAAGTTTTATATGCCAAAAAA GGCCACTGAGTTGAAACACCTTCAATGCT TGGAGGAGGAACTTAAACCACTTGAGGA AGCCTTGAATCTTGCTCCGTCCAAAAACT TTCATTTGCGGCCACGAGATCTGATAAGC AACATCAACGTGATCGTCCTGGAACTGAA AGGAAGCGAAACGACGTTTATGTGCGAAT ATGCAGACGAAACTGCGACAATCGTTGAA TTTCTCAATCGATGGATCACTTTTAGCCAA TCTATCATCAGCACGTTGACTGGTGGTGG AGGATCGGGAGGTGGAGGATCTGGAGGA GGAGGATCGGGTGGAGGAGGATCC GATAAAACTCATACGTGCCCACCCTGCCC CGCACCGGAGCTGCTTGGGGGTCCTTCCG TATTCTTGTTTCCGCCGAAGCCGAAGGAC ACGCTTATGATTAGCAGGACTCCCGAAGT GACGTGCGTCGTAGTGGACGTGTCGCATG AGGACCCGGAGGTCAAGTTCAACTGGTAT GTCGATGGCGTAGAAGTACACAATGCAA AGACTAAACCCCGCGAAGAACAGTACGG

		TTCGACATACAGAGTAGTGAGCGTCTTGA CTGTGCTGCACCAGGACTGGCTCAACGGA AAGGAGTATAAGTGTAAAGTATCGAATA AGGCACTTCCCGCACCTATCGAGAAAACG ATCTCCAAGGCTAAGGGTCAGCCAAGAG AACCCCAAGTCTACACTCTGCCCCCTAGC CGCGACGAGCTTACGAAAAACCAGGTGTC GCTCACTTGTTTGGTGAAGGGTTTCTATCC GAGCGATATTGCGGTAGAGTGGGAATCCA ACGGGCAGCCAGAGAACAATTACAAGAC GACGCCACCAGTGCTGGATTCGGATGGGA GCTTTTTCTTGTACTCAAAGTTGACCGTGG ATAAAAGCCGGTGGCAGCAGGGTAATGT GTTTTCATGCTCGGTAATGCACGAGGCCC TCCATAACCATTATACGCAGAAAAGCCTT TCGCTCTCACCCGGGAAA
443	IL2-092, слитый с IgG1 Fc N297G	GCCCCTACGTCCTCCTCAACTAAAAAGAC GCAACTTCAGCTTGAGCATCTTCTTCTCGA CCTTCAGATGATTTTGAACGGAATCAATA ATTACAAAAATCCTAAACTTACTAGAATG CTCACGAAGAAGTTTTATATGCCAAAAAA GGCCACTGAGTTGAAACACCTTCAATGCT TGGAGGAGGAACTTAAACCACTTGAGGA AGCCTTGAATCTTGCTCCGTCCAAAAACT TTCATTTGCGGCCACGAGATCTGATAAGC AACATCAACGTGATCGTCCTGGAACTGAA AGGAAGCGAAACGACGTTTATGTGCGAAT ATGCAGACGAAACTGCGACAATCGTTGAA TTTCTCAATCGATGGATCACTTTTAGCCAA TCTATCATCAGCACGTTGACTGGTGGTGG AGGATCGGGAGGTGGAGGATCTGGAGGA GGAGGATCGGGTGGAGGAGGATCC GATAAAACTCATACGTGCCCACCCTGCCC CGCACCGGAGCTGCTTGGGGGTCCTTCCG TATTCTTGTTTCCGCCGAAGCCGAAGGAC ACGCTTATGATTAGCAGGACTCCCGAAGT GACGTGCGTCGTAGTGGACGTGTCGCATG AGGACCCGGAGGTCAAGTTCAACTGGTAT GTCGATGGCGTAGAAGTACACAATGCAA AGACTAAACCCCGCGAAGAACAGTACGG TTCGACATACAGAGTAGTGAGCGTCTTGA CTGTGCTGCACCAGGACTGGCTCAACGGA AAGGAGTATAAGTGTAAAGTATCGAATA AGGCACTTCCCGCACCTATCGAGAAAACG ATCTCCAAGGCTAAGGGTCAGCCAAGAG AACCCCAAGTCTACACTCTGCCCCCTAGC CGCGACGAGCTTACGAAAAACCAGGTGTC GCTCACTTGTTTGGTGAAGGGTTTCTATCC GAGCGATATTGCGGTAGAGTGGGAATCCA ACGGGCAGCCAGAGAACAATTACAAGAC GACGCCACCAGTGCTGGATTCGGATGGGA GCTTTTTCTTGTACTCAAAGTTGACCGTGG

		ATAAAAGCCGGTGGCAGCAGGGTAATGT GTTTTCATGCTCGGTAATGCACGAGGCCC TCCATAACCATTATACGCAGAAAAGCCTT TCGCTCTCACCCGGGAAA
444	IL2-110, слитый с IgG1 Fc N297G	GCCCCTACGTCCTCCTCAACTAAAAAGAC GCAACTTCAGCTTGAGCATCTTCTTCTCGA CCTTCAGATGATTTTGAACGGAATCAATA ATTACAAAAATCCTAAACTTACTAGAATG CTCACGCAGAAGTTTTATATGCCAAAAAA GGCCACTGAGTTGAAACACCTTCAATGCT TGGAGGAGGAACTTAAACCACTTGAGGA AGCCTTGAATCTTGCTCCGTCCAAAAACT TTCATTTGCGGCCACGAGATCTGATAAGC AACATCAACGTGATCGTCCTGGAACTGAA AGGAAGCGAAACGACGTTTATGTGCGAAT ATGCAGACGAAACTGCGACAATCGTTGAA TTTCTCAATCGATGGATCACTTTTAGCCAA TCTATCATCAGCACGTTGACTGGTGGTGG AGGATCGGGAGGTGGAGGATCTGGAGGA GGAGGATCGGGTGGAGGAGGATCC GATAAAACTCATACGTGCCCACCCTGCCC CGCACCGGAGCTGCTTGGGGGTCCTTCCG TATTCTTGTTTCCGCCGAAGCCGAAGGAC ACGCTTATGATTAGCAGGACTCCCGAAGT GACGTGCGTCGTAGTGGACGTGTCGCATG AGGACCCGGAGGTCAAGTTCAACTGGTAT GTCGATGGCGTAGAAGTACACAATGCAA AGACTAAACCCCGCGAAGAACAGTACGG TTCGACATACAGAGTAGTGAGCGTCTTGA CTGTGCTGCACCAGGACTGGCTCAACGGA AAGGAGTATAAGTGTAAAGTATCGAATA AGGCACTTCCCGCACCTATCGAGAAAACG ATCTCCAAGGCTAAGGGTCAGCCAAGAG AACCCCAAGTCTACACTCTGCCCCCTAGC CGCGACGAGCTTACGAAAAACCAGGTGTC GCTCACTTGTTTGGTGAAGGGTTTCTATCC GAGCGATATTGCGGTAGAGTGGGAATCCA ACGGGCAGCCAGAGAACAATTACAAGAC GACGCCACCAGTGCTGGATTCGGATGGGA GCTTTTTCTTGTACTCAAAGTTGACCGTGG ATAAAAGCCGGTGGCAGCAGGGTAATGT GTTTTCATGCTCGGTAATGCACGAGGCCC TCCATAACCATTATACGCAGAAAAGCCTT TCGCTCTCACCCGGGAAA
445	IL2-неактивный, слитый с IgG1 Fc N297G	GCCCCTACGTCCTCCTCAACTAAAAAGAC GCAACTTCAGCTTGAGCATCTTCTTCTCGA CCTTCAGATGATTTTGAACGGAATCAATA ATTACAAAAATCCTAAACTTACTAGAATG CTCACGGCAAAGTTTGCTATGCCAAAAAA GGCCACTGAGTTGAAACACCTTCAATGCT TGGAGGAGGAACTTAAACCACTTGAGGA

		AGCCTTGAATGGTGCTCCGTCCAAAAACT TTCATTTGCGGCCACGAGATCTGATAAGC GATATCAACGTGATCGTCCTGGAACTGAA AGGAAGCGAAACGACGTTTATGTGCGAAT ATGCAGACGAAACTGCGACAATCGTTGAA TTTCTCAATCGATGGATCACTTTTAGCCAA TCTATCATCAGCACGTTGACTGGTGGTGG AGGATCGGGAGGTGGAGGATCTGGAGGA GGAGGATCGGGTGGAGGAGGATCC GATAAAACTCATACGTGCCCACCCTGCCC CGCACCGGAGCTGCTTGGGGGTCCTTCCG TATTCTTGTTTCCGCCGAAGCCGAAGGAC ACGCTTATGATTAGCAGGACTCCCGAAGT GACGTGCGTCGTAGTGGACGTGTCGCATG AGGACCCGGAGGTCAAGTTCAACTGGTAT GTCGATGGCGTAGAAGTACACAATGCAA AGACTAAACCCCGCGAAGAACAGTACGG TTCGACATACAGAGTAGTGAGCGTCTTGA CTGTGCTGCACCAGGACTGGCTCAACGGA AAGGAGTATAAGTGTAAAGTATCGAATA AGGCACTTCCCGCACCTATCGAGAAAACG ATCTCCAAGGCTAAGGGTCAGCCAAGAG AACCCCAAGTCTACACTCTGCCCCCTAGC CGCGACGAGCTTACGAAAAACCAGGTGTC GCTCACTTGTTTGGTGAAGGGTTTCTATCC GAGCGATATTGCGGTAGAGTGGGAATCCA ACGGGCAGCCAGAGAACAATTACAAGAC GACGCCACCAGTGCTGGATTCGGATGGGA GCTTTTTCTTGTACTCAAAGTTGACCGTGG ATAAAAGCCGGTGGCAGCAGGGTAATGT GTTTTCATGCTCGGTAATGCACGAGGCCC TCCATAACCATTATACGCAGAAAAGCCTT TCGCTCTCACCCGGGAAA
446	IL2-99, слитый с IgG1 Fc N297G	GCCCCTACGTCCTCCTCAACTAAAAAGAC GCAACTTCAGCTTGAGCATCTTCTTCTCGA CCTTCAGATGATTTTGAACGGAATCAATA ATTACAAAAATCCTAAACTTACTAACATG CTCACGTTTAAGTTTTATATGCCAAAAAA GGCCACTGAGTTGAAACACCTTCAATGCT TGGAGGAGGAACTTAAACCACTTGAGGA AGCCTTGAATCTTGCTCCGTCCAAAAACT TTCATTTGCGGCCACGAGATCTGATAAGG AACATCAACGTGATCGTCCTGGAACTGAA AGGAAGCGAAACGACGTTTATGTGCGAAT ATGCAGACGAAACTGCGACAATCGTTGAA TTTCTCAATCGATGGATCACTTTTAGCCAA TCTATCATCAGCACGTTGACTGGTGGTGG AGGATCGGGAGGTGGAGGATCTGGAGGA GGAGGATCGGGTGGAGGAGGATCC GATAAAACTCATACGTGCCCACCCTGCCC CGCACCGGAGCTGCTTGGGGGTCCTTCCG TATTCTTGTTTCCGCCGAAGCCGAAGGAC

		ACGCTTATGATTAGCAGGACTCCCGAAGT GACGTGCGTCGTAGTGGACGTGTCGCATG AGGACCCGGAGGTCAAGTTCAACTGGTAT GTCGATGGCGTAGAAGTACACAATGCAA AGACTAAACCCCGCGAAGAACAGTACGG TTCGACATACAGAGTAGTGAGCGTCTTGA CTGTGCTGCACCAGGACTGGCTCAACGGA AAGGAGTATAAGTGTAAAGTATCGAATA AGGCACTTCCCGCACCTATCGAGAAAACG ATCTCCAAGGCTAAGGGTCAGCCAAGAG AACCCCAAGTCTACACTCTGCCCCCTAGC CGCGACGAGCTTACGAAAAACCAGGTGTC GCTCACTTGTTTGGTGAAGGGTTTCTATCC GAGCGATATTGCGGTAGAGTGGGAATCCA ACGGGCAGCCAGAGAACAATTACAAGAC GACGCCACCAGTGCTGGATTCGGATGGGA GCTTTTTCTTGTACTCAAAGTTGACCGTGG ATAAAAGCCGGTGGCAGCAGGGTAATGT GTTTTCATGCTCGGTAATGCACGAGGCCC TCCATAACCATTATACGCAGAAAAGCCTT TCGCTCTCACCCGGGAAA
447	IL2-101, слитый с IgG1 Fc N297G	GCCCCTACGTCCTCCTCAACTAAAAAGAC GCAACTTCAGCTTGAGAACCTTCTTCTCG ACCTTCAGATGATTTTGAACGGAATCAAT AATTACAAAAATCCTAAACTTACTGAAAT GCTCACGTTTAAGTTTTATATGCCAAAAA AGGCCACTGAGTTGAAACACCTTCAATGC TTGGAGGAGGAACTTAAACCACTTGAGGA AGCCTTGAATCTTGCTCCGTCCAAAAACT TTCATTTGCGGCCACGAGATCTGATAAGC AACATCAACGTGATCGTCCTGGAACTGAA AGGAAGCGAAACGACGTTTATGTGCGAAT ATGCAGACGAAACTGCGACAATCGTTGAA TTTCTCAATCGATGGATCACTTTTAGCCAA TCTATCATCAGCACGTTGACTGGTGGTGG AGGATCGGGAGGTGGAGGATCTGGAGGA GGAGGATCGGGTGGAGGAGGATCC GATAAAACTCATACGTGCCCACCCTGCCC CGCACCGGAGCTGCTTGGGGGTCCTTCCG TATTCTTGTTTCCGCCGAAGCCGAAGGAC ACGCTTATGATTAGCAGGACTCCCGAAGT GACGTGCGTCGTAGTGGACGTGTCGCATG AGGACCCGGAGGTCAAGTTCAACTGGTAT GTCGATGGCGTAGAAGTACACAATGCAA AGACTAAACCCCGCGAAGAACAGTACGG TTCGACATACAGAGTAGTGAGCGTCTTGA CTGTGCTGCACCAGGACTGGCTCAACGGA AAGGAGTATAAGTGTAAAGTATCGAATA AGGCACTTCCCGCACCTATCGAGAAAACG ATCTCCAAGGCTAAGGGTCAGCCAAGAG AACCCCAAGTCTACACTCTGCCCCCTAGC CGCGACGAGCTTACGAAAAACCAGGTGTC

		GCTCACTTGTTTGGTGAAGGGTTTCTATCC GAGCGATATTGCGGTAGAGTGGGAATCCA ACGGGCAGCCAGAGAACAATTACAAGAC GACGCCACCAGTGCTGGATTCGGATGGGA GCTTTTTCTTGTACTCAAAGTTGACCGTGG ATAAAAGCCGGTGGCAGCAGGGTAATGT GTTTTCATGCTCGGTAATGCACGAGGCCC TCCATAACCATTATACGCAGAAAAGCCTT TCGCTCTCACCCGGGAAA
448	IL2-102, слитый с IgG1 Fc N297G	GCCCCTACGTCCTCCTCAACTAAAAAGAC GCAACTTCAGCTTGAGCATCTTCTTCTCGA CCTTCAGATGATTTTGAACGGAATCAATA ATTACAAAAATCCTAAACTTACTGAAATG CTCACGTTTAAGTTTTATATGCCAAAAAA GGCCACTGAGTTGAAACACCTTCAATGCT TGGAGGAGGAACTTAAACCACTTGAGGA AGCCTTGAATCTTGCTCCGTCCAAAAACT TTCATTTGCGGCCACGAGTCCTGATAAGC AACATCAACGTGATCGTCCTGGAACTGAA AGGAAGCGAAACGACGTTTATGTGCGAAT ATGCAGACGAAACTGCGACAATCGTTGAA TTTCTCAATCGATGGATCACTTTTAGCCAA TCTATCATCAGCACGTTGACTGGTGGTGG AGGATCGGGAGGTGGAGGATCTGGAGGA GGAGGATCGGGTGGAGGAGGATCC GATAAAACTCATACGTGCCCACCCTGCCC CGCACCGGAGCTGCTTGGGGGTCCTTCCG TATTCTTGTTTCCGCCGAAGCCGAAGGAC ACGCTTATGATTAGCAGGACTCCCGAAGT GACGTGCGTCGTAGTGGACGTGTCGCATG AGGACCCGGAGGTCAAGTTCAACTGGTAT GTCGATGGCGTAGAAGTACACAATGCAA AGACTAAACCCCGCGAAGAACAGTACGG TTCGACATACAGAGTAGTGAGCGTCTTGA CTGTGCTGCACCAGGACTGGCTCAACGGA AAGGAGTATAAGTGTAAAGTATCGAATA AGGCACTTCCCGCACCTATCGAGAAAACG ATCTCCAAGGCTAAGGGTCAGCCAAGAG AACCCCAAGTCTACACTCTGCCCCCTAGC CGCGACGAGCTTACGAAAAACCAGGTGTC GCTCACTTGTTTGGTGAAGGGTTTCTATCC GAGCGATATTGCGGTAGAGTGGGAATCCA ACGGGCAGCCAGAGAACAATTACAAGAC GACGCCACCAGTGCTGGATTCGGATGGGA GCTTTTTCTTGTACTCAAAGTTGACCGTGG ATAAAAGCCGGTGGCAGCAGGGTAATGT GTTTTCATGCTCGGTAATGCACGAGGCCC TCCATAACCATTATACGCAGAAAAGCCTT TCGCTCTCACCCGGGAAA

449	IL2-103, слитый с IgG1 Fc N297G	GCCCCTACGTCCTCCTCAACTAAAAAGAC GCAACTTCAGCTTGAGCATCTTCTTCTCGA CCTTCAGATGATTTTGAACGGAATCAATA ATTACAAAAATCCTAAACTTACTGAAATG CTCACGTTTAAGTTTTATATGCCAAAAAA GGCCACTGAGTTGAAACACCTTCAATGCT TGGAGGAGGAACTTAAACCACTTGAGGA AGCCTTGAATCTTGCTCCGTCCAAAAACT TTCATTTGCGGCCACGAGATCTGATAAGG AACATCAACGTGATCGTCCTGGAACTGAA AGGAAGCGAAACGACGTTTATGTGCGAAT ATGCAGACGAAACTGCGACAATCGTTGAA TTTCTCAATCGATGGATCACTTTTAGCCAA TCTATCATCAGCACGTTGACTGGTGGTGG AGGATCGGGAGGTGGAGGATCTGGAGGA GGAGGATCGGGTGGAGGAGGATCC GATAAAACTCATACGTGCCCACCCTGCCC CGCACCGGAGCTGCTTGGGGGTCCTTCCG TATTCTTGTTTCCGCCGAAGCCGAAGGAC ACGCTTATGATTAGCAGGACTCCCGAAGT GACGTGCGTCGTAGTGGACGTGTCGCATG AGGACCCGGAGGTCAAGTTCAACTGGTAT GTCGATGGCGTAGAAGTACACAATGCAA AGACTAAACCCCGCGAAGAACAGTACGG TTCGACATACAGAGTAGTGAGCGTCTTGA CTGTGCTGCACCAGGACTGGCTCAACGGA AAGGAGTATAAGTGTAAAGTATCGAATA AGGCACTTCCCGCACCTATCGAGAAAACG ATCTCCAAGGCTAAGGGTCAGCCAAGAG AACCCCAAGTCTACACTCTGCCCCCTAGC CGCGACGAGCTTACGAAAAACCAGGTGTC GCTCACTTGTTTGGTGAAGGGTTTCTATCC GAGCGATATTGCGGTAGAGTGGGAATCCA ACGGGCAGCCAGAGAACAATTACAAGAC GACGCCACCAGTGCTGGATTCGGATGGGA GCTTTTTCTTGTACTCAAAGTTGACCGTGG ATAAAAGCCGGTGGCAGCAGGGTAATGT GTTTTCATGCTCGGTAATGCACGAGGCCC TCCATAACCATTATACGCAGAAAAGCCTT TCGCTCTCACCCGGGAAA
450	IL2-104, слитый с IgG1 Fc N297G	GCCCCTACGTCCTCCTCAACTAAAAAGAC GCAACTTCAGCTTGAGCATCTTCTTCTCGA CCTTCAGATGATTTTGAACGGAATCAATA ATTACAAAAATCCTAAACTTACTGAAATG CTCACGTTTAAGTTTTATATGCCAAAAAA GGCCACTGAGTTGAAACACCTTCAATGCT TGGAGGAGGAACTTAAACCACTTGAGGA AGCCTTGAATCTTGCTCCGTCCAAAAACT TTCATTTGCGGCCACGAGATCTGATAAGC AACATCAACGTGAGCGTCCTGGAACTGAA AGGAAGCGAAACGACGTTTATGTGCGAAT ATGCAGACGAAACTGCGACAATCGTTGAA

		TTTCTCAATCGATGGATCACTTTTAGCCAA TCTATCATCAGCACGTTGACTGGTGGTGG AGGATCGGGAGGTGGAGGATCTGGAGGA GGAGGATCGGGTGGAGGAGGATCC GATAAAACTCATACGTGCCCACCCTGCCC CGCACCGGAGCTGCTTGGGGGTCCTTCCG TATTCTTGTTTCCGCCGAAGCCGAAGGAC ACGCTTATGATTAGCAGGACTCCCGAAGT GACGTGCGTCGTAGTGGACGTGTCGCATG AGGACCCGGAGGTCAAGTTCAACTGGTAT GTCGATGGCGTAGAAGTACACAATGCAA AGACTAAACCCCGCGAAGAACAGTACGG TTCGACATACAGAGTAGTGAGCGTCTTGA CTGTGCTGCACCAGGACTGGCTCAACGGA AAGGAGTATAAGTGTAAAGTATCGAATA AGGCACTTCCCGCACCTATCGAGAAAACG ATCTCCAAGGCTAAGGGTCAGCCAAGAG AACCCCAAGTCTACACTCTGCCCCCTAGC CGCGACGAGCTTACGAAAAACCAGGTGTC GCTCACTTGTTTGGTGAAGGGTTTCTATCC GAGCGATATTGCGGTAGAGTGGGAATCCA ACGGGCAGCCAGAGAACAATTACAAGAC GACGCCACCAGTGCTGGATTCGGATGGGA GCTTTTTCTTGTACTCAAAGTTGACCGTGG ATAAAAGCCGGTGGCAGCAGGGTAATGT GTTTTCATGCTCGGTAATGCACGAGGCCC TCCATAACCATTATACGCAGAAAAGCCTT TCGCTCTCACCCGGGAAA
451	IL2-114, слитый с IgG1 Fc N297G	GCCCCTACGTCCTCCTCAACTAAAAAGAC GCAACTTCAGCTTGAGAACCTTCTTCTCG ACCTTCAGATGATTTTGAACGGAATCAAT AATTACAAAAATCCTAAACTTACTAGAAT GCTCACGCAGAAGTTTTATATGCCAAAAA AGGCCACTGAGTTGAAACACCTTCAATGC TTGGAGGAGGAACTTAAACCACTTGAGGA AGCCTTGAATCTTGCTCCGTCCAAAAACT TTCATTTGCGGCCACGAGATCTGATAAGC AACATCAACGTGATCGTCCTGGAACTGAA AGGAAGCGAAACGACGTTTATGTGCGAAT ATGCAGACGAAACTGCGACAATCGTTGAA TTTCTCAATCGATGGATCACTTTTAGCCAA TCTATCATCAGCACGTTGACTGGTGGTGG AGGATCGGGAGGTGGAGGATCTGGAGGA GGAGGATCGGGTGGAGGAGGATCC GATAAAACTCATACGTGCCCACCCTGCCC CGCACCGGAGCTGCTTGGGGGTCCTTCCG TATTCTTGTTTCCGCCGAAGCCGAAGGAC ACGCTTATGATTAGCAGGACTCCCGAAGT GACGTGCGTCGTAGTGGACGTGTCGCATG AGGACCCGGAGGTCAAGTTCAACTGGTAT GTCGATGGCGTAGAAGTACACAATGCAA AGACTAAACCCCGCGAAGAACAGTACGG

		TTCGACATACAGAGTAGTGAGCGTCTTGA CTGTGCTGCACCAGGACTGGCTCAACGGA AAGGAGTATAAGTGTAAAGTATCGAATA AGGCACTTCCCGCACCTATCGAGAAAACG ATCTCCAAGGCTAAGGGTCAGCCAAGAG AACCCCAAGTCTACACTCTGCCCCCTAGC CGCGACGAGCTTACGAAAAACCAGGTGTC GCTCACTTGTTTGGTGAAGGGTTTCTATCC GAGCGATATTGCGGTAGAGTGGGAATCCA ACGGGCAGCCAGAGAACAATTACAAGAC GACGCCACCAGTGCTGGATTCGGATGGGA GCTTTTTCTTGTACTCAAAGTTGACCGTGG ATAAAAGCCGGTGGCAGCAGGGTAATGT GTTTTCATGCTCGGTAATGCACGAGGCCC TCCATAACCATTATACGCAGAAAAGCCTT TCGCTCTCACCCGGGAAA
452	IL2-117, слитый с IgG1 Fc N297G	GCCCCTACGTCCTCCTCAACTAAAAAGAC GCAACTTCAGCTTGAGCATCTTCTTCTCGA CCTTCAGATGATTTTGAACGGAATCAATA ATTACAAAAATCCTAAACTTACTAGAATG CTCACGCAGAAGTTTTATATGCCAAAAAA GGCCACTGAGTTGAAACACCTTCAATGCT TGGAGGAGGAACTTAAACCACTTGAGGA AGCCTTGAATCTTGCTCCGTCCAAAAACT TTCATTTGCGGCCACGAGATCTGATAAGC AACATCAACGTGAGCGTCCTGGAACTGAA AGGAAGCGAAACGACGTTTATGTGCGAAT ATGCAGACGAAACTGCGACAATCGTTGAA TTTCTCAATCGATGGATCACTTTTAGCCAA TCTATCATCAGCACGTTGACTGGTGGTGG AGGATCGGGAGGTGGAGGATCTGGAGGA GGAGGATCGGGTGGAGGAGGATCC GATAAAACTCATACGTGCCCACCCTGCCC CGCACCGGAGCTGCTTGGGGGTCCTTCCG TATTCTTGTTTCCGCCGAAGCCGAAGGAC ACGCTTATGATTAGCAGGACTCCCGAAGT GACGTGCGTCGTAGTGGACGTGTCGCATG AGGACCCGGAGGTCAAGTTCAACTGGTAT GTCGATGGCGTAGAAGTACACAATGCAA AGACTAAACCCCGCGAAGAACAGTACGG TTCGACATACAGAGTAGTGAGCGTCTTGA CTGTGCTGCACCAGGACTGGCTCAACGGA AAGGAGTATAAGTGTAAAGTATCGAATA AGGCACTTCCCGCACCTATCGAGAAAACG ATCTCCAAGGCTAAGGGTCAGCCAAGAG AACCCCAAGTCTACACTCTGCCCCCTAGC CGCGACGAGCTTACGAAAAACCAGGTGTC GCTCACTTGTTTGGTGAAGGGTTTCTATCC GAGCGATATTGCGGTAGAGTGGGAATCCA ACGGGCAGCCAGAGAACAATTACAAGAC GACGCCACCAGTGCTGGATTCGGATGGGA GCTTTTTCTTGTACTCAAAGTTGACCGTGG

		ATAAAAGCCGGTGGCAGCAGGGTAATGT GTTTTCATGCTCGGTAATGCACGAGGCCC TCCATAACCATTATACGCAGAAAAGCCTT TCGCTCTCACCCGGGAAA
453	IL2-108, слитый с IgG1 Fc N297G	GCCCCTACGTCCTCCTCAACTAAAAAGAC GCAACTTCAGCTTGAGAACCTTCTTCTCG ACCTTCAGATGATTTTGAACGGAATCAAT AATTACAAAAATCCTGAACTTACTAACAT GCTCACGTTTAAGTTTTATATGCCAAAAA AGGCCACTGAGTTGAAACACCTTCAATGC TTGGAGGAGGAACTTAAACCACTTGAGGA AGCCTTGAATCTTGCTCCGTCCAAAAACT TTCATTTGCGGCCACGAGATCTGATAAGC AACATCAACGTGATCGTCCTGGAACTGAA AGGAAGCGAAACGACGTTTATGTGCGAAT ATGCAGACGAAACTGCGACAATCGTTGAA TTTCTCAATCGATGGATCACTTTTAGCCAA TCTATCATCAGCACGTTGACTGGTGGTGG AGGATCGGGAGGTGGAGGATCTGGAGGA GGAGGATCGGGTGGAGGAGGATCC GATAAAACTCATACGTGCCCACCCTGCCC CGCACCGGAGCTGCTTGGGGGTCCTTCCG TATTCTTGTTTCCGCCGAAGCCGAAGGAC ACGCTTATGATTAGCAGGACTCCCGAAGT GACGTGCGTCGTAGTGGACGTGTCGCATG AGGACCCGGAGGTCAAGTTCAACTGGTAT GTCGATGGCGTAGAAGTACACAATGCAA AGACTAAACCCCGCGAAGAACAGTACGG TTCGACATACAGAGTAGTGAGCGTCTTGA CTGTGCTGCACCAGGACTGGCTCAACGGA AAGGAGTATAAGTGTAAAGTATCGAATA AGGCACTTCCCGCACCTATCGAGAAAACG ATCTCCAAGGCTAAGGGTCAGCCAAGAG AACCCCAAGTCTACACTCTGCCCCCTAGC CGCGACGAGCTTACGAAAAACCAGGTGTC GCTCACTTGTTTGGTGAAGGGTTTCTATCC GAGCGATATTGCGGTAGAGTGGGAATCCA ACGGGCAGCCAGAGAACAATTACAAGAC GACGCCACCAGTGCTGGATTCGGATGGGA GCTTTTTCTTGTACTCAAAGTTGACCGTGG ATAAAAGCCGGTGGCAGCAGGGTAATGT GTTTTCATGCTCGGTAATGCACGAGGCCC TCCATAACCATTATACGCAGAAAAGCCTT TCGCTCTCACCCGGGAAA

1014	IL2-124, слитый с IgG1 Fc N297G аллотипа m3	GCCCCTGCATCCTCCTCAACTAAAAAGAC GCAACTTCAGCTTGAGAATCTTCTTCTCG ACCTTCAGATGATTTTGAACGGAATCAAT AATTACAAAAATCCTAAACTTACTAGAAT GCTCACGTTTAAGTTTTATATGCCAAAAA AGGCCACTGAGTTGAAACACCTTCAATGC TTGGAGGAGGAACTTAAACCACTTGAGGA AGCCTTGAATCTTGCTCCGTCCAAAAACT TTCATTTGCGGCCACGAGATCTGATAAGC AACATCAACGTGATCGTCCTGGAACTGAA AGGAAGCGAAACGACGTTTATGTGCGAAT ATGCAGACGAAACTGCGACAATCGTTGAA TTTCTCAATCGATGGATCACTTTTAGCCAA TCTATCATCAGCACGTTGACT GGTGGTGGAGGATCGGGAGGTGGAGGAT CTGGAGGAGGAGGATCGGGTGGAGGAGG ATCC GATAAAACTCATACGTGCCCACCCTGCCC CGCACCGGAGCTGCTTGGGGGTCCTTCCG TATTCTTGTTTCCGCCGAAGCCGAAGGAC ACGCTTATGATTAGCAGGACTCCCGAAGT GACGTGCGTCGTAGTGGACGTGTCGCATG AGGACCCGGAGGTCAAGTTCAACTGGTAT GTCGATGGCGTAGAAGTACACAATGCAA AGACTAAACCCCGCGAAGAACAGTACGG TTCGACATACAGAGTAGTGAGCGTCTTGA CTGTGCTGCACCAGGACTGGCTCAACGGA AAGGAGTATAAGTGTAAAGTATCGAATA AGGCACTTCCCGCACCTATCGAGAAAACG ATCTCCAAGGCTAAGGGTCAGCCAAGAG AACCCCAAGTCTACACTCTGCCCCCTAGC CGCGAAGAGATGACGAAAAACCAGGTGT CGCTCACTTGTTTGGTGAAGGGTTTCTATC CGAGCGATATTGCGGTAGAGTGGGAATCC AACGGGCAGCCAGAGAACAATTACAAGA CGACGCCACCAGTGCTGGATTCGGATGGG AGCTTTTTCTTGTACTCAAAGTTGACCGTG GATAAAAGCCGGTGGCAGCAGGGTAATG TGTTTTCATGCTCGGTAATGCACGAGGCC CTCCATAACCATTATACGCAGAAAAGCCT TTCGCTCTCACCCGGGAAA
1015	IL2-127, слитый с IgG1 Fc N297G аллотипа m3	GCCCCTGCATCCTCCTCAACTAAAAAGAC GCAACTTCAGCTTGAGCTGCTTCTTCTCGA CCTTCAGATGATTTTGAACGGAATCAATA ATTACAAAAATCCTAAACTTACTAGAATG CTCACGTTTAAGTTTTATATGCCAAAAAA GGCCACTGAGTTGAAACACCTTCAATGCT TGGAGGAGGAACTTAAACCACTTGAGGA AGCCTTGAATCTTGCTCCGTCCAAAAACT TTCATTTGCGGCCACGAGATCTGATAAGC AACATCAACGTGATCGTCCTGGAACTGAA AGGAAGCGAAACGACGTTTATGTGCGAAT

		ATGCAGACGAAACTGCGACAATCGTTGAA TTTCTCAATCGATGGATCACTTTTAGCCAA TCTATCATCAGCACGTTGACT GGTGGTGGAGGATCGGGAGGTGGAGGAT CTGGAGGAGGAGGATCGGGTGGAGGAGG ATCC GATAAAACTCATACGTGCCCACCCTGCCC CGCACCGGAGCTGCTTGGGGGTCCTTCCG TATTCTTGTTTCCGCCGAAGCCGAAGGAC ACGCTTATGATTAGCAGGACTCCCGAAGT GACGTGCGTCGTAGTGGACGTGTCGCATG AGGACCCGGAGGTCAAGTTCAACTGGTAT GTCGATGGCGTAGAAGTACACAATGCAA AGACTAAACCCCGCGAAGAACAGTACGG TTCGACATACAGAGTAGTGAGCGTCTTGA CTGTGCTGCACCAGGACTGGCTCAACGGA AAGGAGTATAAGTGTAAAGTATCGAATA AGGCACTTCCCGCACCTATCGAGAAAACG ATCTCCAAGGCTAAGGGTCAGCCAAGAG AACCCCAAGTCTACACTCTGCCCCCTAGC CGCGAAGAGATGACGAAAAACCAGGTGT CGCTCACTTGTTTGGTGAAGGGTTTCTATC CGAGCGATATTGCGGTAGAGTGGGAATCC AACGGGCAGCCAGAGAACAATTACAAGA CGACGCCACCAGTGCTGGATTCGGATGGG AGCTTTTTCTTGTACTCAAAGTTGACCGTG GATAAAAGCCGGTGGCAGCAGGGTAATG TGTTTTCATGCTCGGTAATGCACGAGGCC CTCCATAACCATTATACGCAGAAAAGCCT TTCGCTCTCACCCGGGAAA
1016	IL2-130, слитый с IgG1 Fc N297G аллотипа m3	GCCCCTGCATCCTCCTCAACTAAAAAGAC GCAACTTCAGCTTGAGCATCTTCTTCTCGA CCTTCAGATGATTTTGAACGGAATCAATA ATTACAAAAATCCTAAACTTACTAGAATG CTCACGTTTAAGTTTTATATGCCAAAAAA GGCCACTGAGTTGAAACACCTTCAATGCT TGGAGGAGGAACTTAAACCACTTGAGGA AGCCTTGAATCTTGCTCCGTCCAAAAACT TTCATTTGCGGCCACGAGATCTGATAAGC AACATCAACGTGAGCGTCCTGGAACTGAA AGGAAGCGAAACGACGTTTATGTGCGAAT ATGCAGACGAAACTGCGACAATCGTTGAA TTTCTCAATCGATGGATCACTTTTAGCCAA TCTATCATCAGCACGTTGACT GGTGGTGGAGGATCGGGAGGTGGAGGAT CTGGAGGAGGAGGATCGGGTGGAGGAGG ATCC GATAAAACTCATACGTGCCCACCCTGCCC CGCACCGGAGCTGCTTGGGGGTCCTTCCG TATTCTTGTTTCCGCCGAAGCCGAAGGAC ACGCTTATGATTAGCAGGACTCCCGAAGT GACGTGCGTCGTAGTGGACGTGTCGCATG

		AGGACCCGGAGGTCAAGTTCAACTGGTAT GTCGATGGCGTAGAAGTACACAATGCAA AGACTAAACCCCGCGAAGAACAGTACGG TTCGACATACAGAGTAGTGAGCGTCTTGA CTGTGCTGCACCAGGACTGGCTCAACGGA AAGGAGTATAAGTGTAAAGTATCGAATA AGGCACTTCCCGCACCTATCGAGAAAACG ATCTCCAAGGCTAAGGGTCAGCCAAGAG AACCCCAAGTCTACACTCTGCCCCCTAGC CGCGAAGAGATGACGAAAAACCAGGTGT CGCTCACTTGTTTGGTGAAGGGTTTCTATC CGAGCGATATTGCGGTAGAGTGGGAATCC AACGGGCAGCCAGAGAACAATTACAAGA CGACGCCACCAGTGCTGGATTCGGATGGG AGCTTTTTCTTGTACTCAAAGTTGACCGTG GATAAAAGCCGGTGGCAGCAGGGTAATG TGTTTTCATGCTCGGTAATGCACGAGGCC CTCCATAACCATTATACGCAGAAAAGCCT TTCGCTCTCACCCGGGAAA
1017	IL2-062, слитый с IgG1 Fc N297G аллотипа m3	GCCCCTACGTCCTCCTCAACTAAAAAGAC GCAACTTCAGCTTGAGAATCTTCTTCTCG ACCTTCAGATGATTTTGAACGGAATCAAT AATTACAAAAATCCTAAACTTACTAGAAT GCTCACGTTTAAGTTTTATATGCCAAAAA AGGCCACTGAGTTGAAACACCTTCAATGC TTGGAGGAGGAACTTAAACCACTTGAGGA AGCCTTGAATCTTGCTCCGTCCAAAAACT TTCATTTGCGGCCACGAGATCTGATAAGC AACATCAACGTGATCGTCCTGGAACTGAA AGGAAGCGAAACGACGTTTATGTGCGAAT ATGCAGACGAAACTGCGACAATCGTTGAA TTTCTCAATCGATGGATCACTTTTAGCCAA TCTATCATCAGCACGTTGACT GGTGGTGGAGGATCGGGAGGTGGAGGAT CTGGAGGAGGAGGATCGGGTGGAGGAGG ATCC GATAAAACTCATACGTGCCCACCCTGCCC CGCACCGGAGCTGCTTGGGGGTCCTTCCG TATTCTTGTTTCCGCCGAAGCCGAAGGAC ACGCTTATGATTAGCAGGACTCCCGAAGT GACGTGCGTCGTAGTGGACGTGTCGCATG AGGACCCGGAGGTCAAGTTCAACTGGTAT GTCGATGGCGTAGAAGTACACAATGCAA AGACTAAACCCCGCGAAGAACAGTACGG TTCGACATACAGAGTAGTGAGCGTCTTGA CTGTGCTGCACCAGGACTGGCTCAACGGA AAGGAGTATAAGTGTAAAGTATCGAATA AGGCACTTCCCGCACCTATCGAGAAAACG ATCTCCAAGGCTAAGGGTCAGCCAAGAG AACCCCAAGTCTACACTCTGCCCCCTAGC CGCGAAGAGATGACGAAAAACCAGGTGT CGCTCACTTGTTTGGTGAAGGGTTTCTATC

		CGAGCGATATTGCGGTAGAGTGGGAATCC AACGGGCAGCCAGAGAACAATTACAAGA CGACGCCACCAGTGCTGGATTCGGATGGG AGCTTTTTCTTGTACTCAAAGTTGACCGTG GATAAAAGCCGGTGGCAGCAGGGTAATG TGTTTTCATGCTCGGTAATGCACGAGGCC CTCCATAACCATTATACGCAGAAAAGCCT TTCGCTCTCACCCGGGAAA
1018	IL2-118, слитый с IgG1 Fc N297G аллотипа m3	GCCCCTACGTCCTCCTCAACTAAAAAGAC GCAACTTCAGCTTGAGCTGCTTCTTCTCGA CCTTCAGATGATTTTGAACGGAATCAATA ATTACAAAAATCCTAAACTTACTAGAATG CTCACGTTTAAGTTTTATATGCCAAAAAA GGCCACTGAGTTGAAACACCTTCAATGCT TGGAGGAGGAACTTAAACCACTTGAGGA AGCCTTGAATCTTGCTCCGTCCAAAAACT TTCATTTGCGGCCACGAGATCTGATAAGC AACATCAACGTGATCGTCCTGGAACTGAA AGGAAGCGAAACGACGTTTATGTGCGAAT ATGCAGACGAAACTGCGACAATCGTTGAA TTTCTCAATCGATGGATCACTTTTAGCCAA TCTATCATCAGCACGTTGACT GGTGGTGGAGGATCGGGAGGTGGAGGAT CTGGAGGAGGAGGATCGGGTGGAGGAGG ATCC GATAAAACTCATACGTGCCCACCCTGCCC CGCACCGGAGCTGCTTGGGGGTCCTTCCG TATTCTTGTTTCCGCCGAAGCCGAAGGAC ACGCTTATGATTAGCAGGACTCCCGAAGT GACGTGCGTCGTAGTGGACGTGTCGCATG AGGACCCGGAGGTCAAGTTCAACTGGTAT GTCGATGGCGTAGAAGTACACAATGCAA AGACTAAACCCCGCGAAGAACAGTACGG TTCGACATACAGAGTAGTGAGCGTCTTGA CTGTGCTGCACCAGGACTGGCTCAACGGA AAGGAGTATAAGTGTAAAGTATCGAATA AGGCACTTCCCGCACCTATCGAGAAAACG ATCTCCAAGGCTAAGGGTCAGCCAAGAG AACCCCAAGTCTACACTCTGCCCCCTAGC CGCGAAGAGATGACGAAAAACCAGGTGT CGCTCACTTGTTTGGTGAAGGGTTTCTATC CGAGCGATATTGCGGTAGAGTGGGAATCC AACGGGCAGCCAGAGAACAATTACAAGA CGACGCCACCAGTGCTGGATTCGGATGGG AGCTTTTTCTTGTACTCAAAGTTGACCGTG GATAAAAGCCGGTGGCAGCAGGGTAATG TGTTTTCATGCTCGGTAATGCACGAGGCC CTCCATAACCATTATACGCAGAAAAGCCT TTCGCTCTCACCCGGGAAA

1019	IL2-068, слитый с IgG1 Fc N297G аллотипа m3	GCCCCTACGTCCTCCTCAACTAAAAAGAC GCAACTTCAGCTTGAGCATCTTCTTCTCGA CCTTCAGATGATTTTGAACGGAATCAATA ATTACAAAAATCCTAAACTTACTAGAATG CTCACGTTTAAGTTTTATATGCCAAAAAA GGCCACTGAGTTGAAACACCTTCAATGCT TGGAGGAGGAACTTAAACCACTTGAGGA AGCCTTGAATCTTGCTCCGTCCAAAAACT TTCATTTGCGGCCACGAGATCTGATAAGC AACATCAACGTGAGCGTCCTGGAACTGAA AGGAAGCGAAACGACGTTTATGTGCGAAT ATGCAGACGAAACTGCGACAATCGTTGAA TTTCTCAATCGATGGATCACTTTTAGCCAA TCTATCATCAGCACGTTGACT GGTGGTGGAGGATCGGGAGGTGGAGGAT CTGGAGGAGGAGGATCGGGTGGAGGAGG ATCC GATAAAACTCATACGTGCCCACCCTGCCC CGCACCGGAGCTGCTTGGGGGTCCTTCCG TATTCTTGTTTCCGCCGAAGCCGAAGGAC ACGCTTATGATTAGCAGGACTCCCGAAGT GACGTGCGTCGTAGTGGACGTGTCGCATG AGGACCCGGAGGTCAAGTTCAACTGGTAT GTCGATGGCGTAGAAGTACACAATGCAA AGACTAAACCCCGCGAAGAACAGTACGG TTCGACATACAGAGTAGTGAGCGTCTTGA CTGTGCTGCACCAGGACTGGCTCAACGGA AAGGAGTATAAGTGTAAAGTATCGAATA AGGCACTTCCCGCACCTATCGAGAAAACG ATCTCCAAGGCTAAGGGTCAGCCAAGAG AACCCCAAGTCTACACTCTGCCCCCTAGC CGCGAAGAGATGACGAAAAACCAGGTGT CGCTCACTTGTTTGGTGAAGGGTTTCTATC CGAGCGATATTGCGGTAGAGTGGGAATCC AACGGGCAGCCAGAGAACAATTACAAGA CGACGCCACCAGTGCTGGATTCGGATGGG AGCTTTTTCTTGTACTCAAAGTTGACCGTG GATAAAAGCCGGTGGCAGCAGGGTAATG TGTTTTCATGCTCGGTAATGCACGAGGCC CTCCATAACCATTATACGCAGAAAAGCCT TTCGCTCTCACCCGGGAAA
Иллюстративные слитые белки IL-2-Fc (IgG1 Fc LALAPG)		

454	IL2 C125S, слитый с IgG1 Fc LALAPG	GCCCCTACGTCCTCCTCAACTAAAAAGAC GCAACTTCAGCTTGAGCATCTTCTTCTCGA CCTTCAGATGATTTTGAACGGAATCAATA ATTACAAAAATCCTAAACTTACTAGAATG CTCACGTTTAAGTTTTATATGCCAAAAAA GGCCACTGAGTTGAAACACCTTCAATGCT TGGAGGAGGAACTTAAACCACTTGAGGA AGTATTGAATCTTGCTCAGTCCAAAAACT TTCATTTGCGGCCACGAGATCTGATAAGC AACATCAACGTGATCGTCCTGGAACTGAA AGGAAGCGAAACGACGTTTATGTGCGAAT ATGCAGACGAAACTGCGACAATCGTTGAA TTTCTCAATCGATGGATCACTTTTAGCCAA TCTATCATCAGCACGTTGACTGGTGGTGG AGGATCGGGAGGTGGAGGATCTGGAGGA GGAGGATCGGGTGGAGGAGGATCC GATAAAACTCATACGTGCCCACCCTGCCC CGCACCGGAGGCAGCAGGGGGTCCTTCCG TATTCTTGTTTCCGCCGAAGCCGAAGGAC ACGCTTATGATTAGCAGGACTCCCGAAGT GACGTGCGTCGTAGTCGACGTGTCGCATG AGGACCCGGAGGTCAAGTTCAACTGGTAT GTCGATGGCGTAGAAGTACACAATGCAA AGACTAAACCCCGCGAAGAACAGTACAA TTCGACATACAGAGTAGTGAGCGTCTTGA CTGTGCTGCACCAGGACTGGCTCAACGGA AAGGAGTATAAGTGTAAAGTATCGAATA AGGCACTTGGTGCACCTATCGAGAAAACG ATCTCCAAGGCTAAGGGTCAGCCAAGAG AACCCCAAGTCTACACTCTGCCCCCTAGC CGCGACGAGCTTACGAAAAACCAGGTGTC GCTCACTTGTTTGGTGAAGGGTTTCTATCC GAGCGATATTGCGGTAGAGTGGGAATCCA ACGGGCAGCCAGAGAACAATTACAAGAC GACGCCACCAGTGCTGGATTCGGATGGGA GCTTTTTCTTGTACTCAAAGTTGACCGTGG ATAAAAGCCGGTGGCAGCAGGGTAATGT GTTTTCATGCTCGGTAATGCACGAGGCCC TCCATAACCATTATACGCAGAAAAGCCTT TCGCTCTCACCCGGGAAA
455	Стабилизированный IL-2, слитый с IgG1 Fc LALAPG	GCCCCTACGTCCTCCTCAACTAAAAAGAC GCAACTTCAGCTTGAGCATCTTCTTCTCGA CCTTCAGATGATTTTGAACGGAATCAATA ATTACAAAAATCCTAAACTTACTAGAATG CTCACGTTTAAGTTTTATATGCCAAAAAA GGCCACTGAGTTGAAACACCTTCAATGCT TGGAGGAGGAACTTAAACCACTTGAGGA AGCCTTGAATCTTGCTCCGTCCAAAAACT TTCATTTGCGGCCACGAGATCTGATAAGC AACATCAACGTGATCGTCCTGGAACTGAA AGGAAGCGAAACGACGTTTATGTGCGAAT ATGCAGACGAAACTGCGACAATCGTTGAA

		TTTCTCAATCGATGGATCACTTTTAGCCAA TCTATCATCAGCACGTTGACTGGTGGTGG AGGATCGGGAGGTGGAGGATCTGGAGGA GGAGGATCGGGTGGAGGAGGATCC GATAAAACTCATACGTGCCCACCCTGCCC CGCACCGGAGGCAGCAGGGGGTCCTTCCG TATTCTTGTTTCCGCCGAAGCCGAAGGAC ACGCTTATGATTAGCAGGACTCCCGAAGT GACGTGCGTCGTAGTCGACGTGTCGCATG AGGACCCGGAGGTCAAGTTCAACTGGTAT GTCGATGGCGTAGAAGTACACAATGCAA AGACTAAACCCCGCGAAGAACAGTACAA TTCGACATACAGAGTAGTGAGCGTCTTGA CTGTGCTGCACCAGGACTGGCTCAACGGA AAGGAGTATAAGTGTAAAGTATCGAATA AGGCACTTGGTGCACCTATCGAGAAAACG ATCTCCAAGGCTAAGGGTCAGCCAAGAG AACCCCAAGTCTACACTCTGCCCCCTAGC CGCGACGAGCTTACGAAAAACCAGGTGTC GCTCACTTGTTTGGTGAAGGGTTTCTATCC GAGCGATATTGCGGTAGAGTGGGAATCCA ACGGGCAGCCAGAGAACAATTACAAGAC GACGCCACCAGTGCTGGATTCGGATGGGA GCTTTTTCTTGTACTCAAAGTTGACCGTGG ATAAAAGCCGGTGGCAGCAGGGTAATGT GTTTTCATGCTCGGTAATGCACGAGGCCC TCCATAACCATTATACGCAGAAAAGCCTT TCGCTCTCACCCGGGAAA
456	IL2-037, слитый с IgG1 Fc LALAPG	GCCCCTACGTCCTCCTCAACTAAAAAGAC GCAACTTCAGCTTGAGGATCTTCTTCTCG ACCTTCAGATGATTTTGAACGGAATCAAT AATTACAAAAATCCTAAACTTACTAGAAT GCTCACGTTTAAGTTTTATATGCCAAAAA AGGCCACTGAGTTGAAACACCTTCAATGC TTGGAGGAGGAACTTAAACCACTTGAGGA AGCCTTGAATCTTGCTCCGTCCAAAAACT TTCATTTGCGGCCACGAGATCTGATAAGC AACATCAACGTGATCGTCCTGGAACTGAA AGGAAGCGAAACGACGTTTATGTGCGAAT ATGCAGACGAAACTGCGACAATCGTTGAA TTTCTCAATCGATGGATCACTTTTAGCCAA TCTATCATCAGCACGTTGACTGGTGGTGG AGGATCGGGAGGTGGAGGATCTGGAGGA GGAGGATCGGGTGGAGGAGGATCC GATAAAACTCATACGTGCCCACCCTGCCC CGCACCGGAGGCAGCAGGGGGTCCTTCCG TATTCTTGTTTCCGCCGAAGCCGAAGGAC ACGCTTATGATTAGCAGGACTCCCGAAGT GACGTGCGTCGTAGTCGACGTGTCGCATG AGGACCCGGAGGTCAAGTTCAACTGGTAT GTCGATGGCGTAGAAGTACACAATGCAA AGACTAAACCCCGCGAAGAACAGTACAA

		TTCGACATACAGAGTAGTGAGCGTCTTGA CTGTGCTGCACCAGGACTGGCTCAACGGA AAGGAGTATAAGTGTAAAGTATCGAATA AGGCACTTGGTGCACCTATCGAGAAAACG ATCTCCAAGGCTAAGGGTCAGCCAAGAG AACCCCAAGTCTACACTCTGCCCCCTAGC CGCGACGAGCTTACGAAAAACCAGGTGTC GCTCACTTGTTTGGTGAAGGGTTTCTATCC GAGCGATATTGCGGTAGAGTGGGAATCCA ACGGGCAGCCAGAGAACAATTACAAGAC GACGCCACCAGTGCTGGATTCGGATGGGA GCTTTTTCTTGTACTCAAAGTTGACCGTGG ATAAAAGCCGGTGGCAGCAGGGTAATGT GTTTTCATGCTCGGTAATGCACGAGGCCC TCCATAACCATTATACGCAGAAAAGCCTT TCGCTCTCACCCGGGAAA
457	IL2-062, слитый с IgG1 Fc LALAPG	GCCCCTACGTCCTCCTCAACTAAAAAGAC GCAACTTCAGCTTGAGAATCTTCTTCTCG ACCTTCAGATGATTTTGAACGGAATCAAT AATTACAAAAATCCTAAACTTACTAGAAT GCTCACGTTTAAGTTTTATATGCCAAAAA AGGCCACTGAGTTGAAACACCTTCAATGC TTGGAGGAGGAACTTAAACCACTTGAGGA AGCCTTGAATCTTGCTCCGTCCAAAAACT TTCATTTGCGGCCACGAGATCTGATAAGC AACATCAACGTGATCGTCCTGGAACTGAA AGGAAGCGAAACGACGTTTATGTGCGAAT ATGCAGACGAAACTGCGACAATCGTTGAA TTTCTCAATCGATGGATCACTTTTAGCCAA TCTATCATCAGCACGTTGACTGGTGGTGG AGGATCGGGAGGTGGAGGATCTGGAGGA GGAGGATCGGGTGGAGGAGGATCC GATAAAACTCATACGTGCCCACCCTGCCC CGCACCGGAGGCAGCAGGGGGTCCTTCCG TATTCTTGTTTCCGCCGAAGCCGAAGGAC ACGCTTATGATTAGCAGGACTCCCGAAGT GACGTGCGTCGTAGTCGACGTGTCGCATG AGGACCCGGAGGTCAAGTTCAACTGGTAT GTCGATGGCGTAGAAGTACACAATGCAA AGACTAAACCCCGCGAAGAACAGTACAA TTCGACATACAGAGTAGTGAGCGTCTTGA CTGTGCTGCACCAGGACTGGCTCAACGGA AAGGAGTATAAGTGTAAAGTATCGAATA AGGCACTTGGTGCACCTATCGAGAAAACG ATCTCCAAGGCTAAGGGTCAGCCAAGAG AACCCCAAGTCTACACTCTGCCCCCTAGC CGCGACGAGCTTACGAAAAACCAGGTGTC GCTCACTTGTTTGGTGAAGGGTTTCTATCC GAGCGATATTGCGGTAGAGTGGGAATCCA ACGGGCAGCCAGAGAACAATTACAAGAC GACGCCACCAGTGCTGGATTCGGATGGGA GCTTTTTCTTGTACTCAAAGTTGACCGTGG

		ATAAAAGCCGGTGGCAGCAGGGTAATGT GTTTTCATGCTCGGTAATGCACGAGGCCC TCCATAACCATTATACGCAGAAAAGCCTT TCGCTCTCACCCGGGAAA
458	IL2-118, слитый с IgG1 Fc LALAPG	GCCCCTACGTCCTCCTCAACTAAAAAGAC GCAACTTCAGCTTGAGCTGCTTCTTCTCGA CCTTCAGATGATTTTGAACGGAATCAATA ATTACAAAAATCCTAAACTTACTAGAATG CTCACGTTTAAGTTTTATATGCCAAAAAA GGCCACTGAGTTGAAACACCTTCAATGCT TGGAGGAGGAACTTAAACCACTTGAGGA AGCCTTGAATCTTGCTCCGTCCAAAAACT TTCATTTGCGGCCACGAGATCTGATAAGC AACATCAACGTGATCGTCCTGGAACTGAA AGGAAGCGAAACGACGTTTATGTGCGAAT ATGCAGACGAAACTGCGACAATCGTTGAA TTTCTCAATCGATGGATCACTTTTAGCCAA TCTATCATCAGCACGTTGACTGGTGGTGG AGGATCGGGAGGTGGAGGATCTGGAGGA GGAGGATCGGGTGGAGGAGGATCC GATAAAACTCATACGTGCCCACCCTGCCC CGCACCGGAGGCAGCAGGGGGTCCTTCCG TATTCTTGTTTCCGCCGAAGCCGAAGGAC ACGCTTATGATTAGCAGGACTCCCGAAGT GACGTGCGTCGTAGTCGACGTGTCGCATG AGGACCCGGAGGTCAAGTTCAACTGGTAT GTCGATGGCGTAGAAGTACACAATGCAA AGACTAAACCCCGCGAAGAACAGTACAA TTCGACATACAGAGTAGTGAGCGTCTTGA CTGTGCTGCACCAGGACTGGCTCAACGGA AAGGAGTATAAGTGTAAAGTATCGAATA AGGCACTTGGTGCACCTATCGAGAAAACG ATCTCCAAGGCTAAGGGTCAGCCAAGAG AACCCCAAGTCTACACTCTGCCCCCTAGC CGCGACGAGCTTACGAAAAACCAGGTGTC GCTCACTTGTTTGGTGAAGGGTTTCTATCC GAGCGATATTGCGGTAGAGTGGGAATCCA ACGGGCAGCCAGAGAACAATTACAAGAC GACGCCACCAGTGCTGGATTCGGATGGGA GCTTTTTCTTGTACTCAAAGTTGACCGTGG ATAAAAGCCGGTGGCAGCAGGGTAATGT GTTTTCATGCTCGGTAATGCACGAGGCCC TCCATAACCATTATACGCAGAAAAGCCTT TCGCTCTCACCCGGGAAA

459	IL2-035, слитый с IgG1 Fc LALAPG	GCCCCTACGTCCTCCTCAACTAAAAAGAC GCAACTTCAGCTTGAGCATCTTCTTCTCGA CCTTCAGATGATTTTGAACGGAACCAATA ATTACAAAAATCCTAAACTTACTAGAATG CTCACGTTTAAGTTTTATATGCCAAAAAA GGCCACTGAGTTGAAACACCTTCAATGCT TGGAGGAGGAACTTAAACCACTTGAGGA AGCCTTGAATCTTGCTCCGTCCAAAAACT TTCATTTGCGGCCACGAGATCTGATAAGC AACATCAACGTGATCGTCCTGGAACTGAA AGGAAGCGAAACGACGTTTATGTGCGAAT ATGCAGACGAAACTGCGACAATCGTTGAA TTTCTCAATCGATGGATCACTTTTAGCCAA TCTATCATCAGCACGTTGACTGGTGGTGG AGGATCGGGAGGTGGAGGATCTGGAGGA GGAGGATCGGGTGGAGGAGGATCC GATAAAACTCATACGTGCCCACCCTGCCC CGCACCGGAGGCAGCAGGGGGTCCTTCCG TATTCTTGTTTCCGCCGAAGCCGAAGGAC ACGCTTATGATTAGCAGGACTCCCGAAGT GACGTGCGTCGTAGTCGACGTGTCGCATG AGGACCCGGAGGTCAAGTTCAACTGGTAT GTCGATGGCGTAGAAGTACACAATGCAA AGACTAAACCCCGCGAAGAACAGTACAA TTCGACATACAGAGTAGTGAGCGTCTTGA CTGTGCTGCACCAGGACTGGCTCAACGGA AAGGAGTATAAGTGTAAAGTATCGAATA AGGCACTTGGTGCACCTATCGAGAAAACG ATCTCCAAGGCTAAGGGTCAGCCAAGAG AACCCCAAGTCTACACTCTGCCCCCTAGC CGCGACGAGCTTACGAAAAACCAGGTGTC GCTCACTTGTTTGGTGAAGGGTTTCTATCC GAGCGATATTGCGGTAGAGTGGGAATCCA ACGGGCAGCCAGAGAACAATTACAAGAC GACGCCACCAGTGCTGGATTCGGATGGGA GCTTTTTCTTGTACTCAAAGTTGACCGTGG ATAAAAGCCGGTGGCAGCAGGGTAATGT GTTTTCATGCTCGGTAATGCACGAGGCCC TCCATAACCATTATACGCAGAAAAGCCTT TCGCTCTCACCCGGGAAA
460	IL2-073, слитый с IgG1 Fc LALAPG	GCCCCTACGTCCTCCTCAACTAAAAAGAC GCAACTTCAGCTTGAGCATCTTCTTCTCGA CCTTCAGATGATTTTGAACGGAATCAATA ATTACAAAAATCCTAAACTTACTAGAATG CTCACGTTTAAGTTTTATATGCCAAAAAA GGCCACTGAGTTGAAACACCTTCAATGCT TGGAGGAGGAACTTAAACCACTTGAGGA AGCCTTGAATCTTGCTCCGTCCAAAAACT TTCATTTGCGGCCACGAGTTCTGATAAGC AACATCAACGTGATCGTCCTGGAACTGAA AGGAAGCGAAACGACGTTTATGTGCGAAT ATGCAGACGAAACTGCGACAATCGTTGAA

		TTTCTCAATCGATGGATCACTTTTAGCCAA TCTATCATCAGCACGTTGACTGGTGGTGG AGGATCGGGAGGTGGAGGATCTGGAGGA GGAGGATCGGGTGGAGGAGGATCC GATAAAACTCATACGTGCCCACCCTGCCC CGCACCGGAGGCAGCAGGGGGTCCTTCCG TATTCTTGTTTCCGCCGAAGCCGAAGGAC ACGCTTATGATTAGCAGGACTCCCGAAGT GACGTGCGTCGTAGTCGACGTGTCGCATG AGGACCCGGAGGTCAAGTTCAACTGGTAT GTCGATGGCGTAGAAGTACACAATGCAA AGACTAAACCCCGCGAAGAACAGTACAA TTCGACATACAGAGTAGTGAGCGTCTTGA CTGTGCTGCACCAGGACTGGCTCAACGGA AAGGAGTATAAGTGTAAAGTATCGAATA AGGCACTTGGTGCACCTATCGAGAAAACG ATCTCCAAGGCTAAGGGTCAGCCAAGAG AACCCCAAGTCTACACTCTGCCCCCTAGC CGCGACGAGCTTACGAAAAACCAGGTGTC GCTCACTTGTTTGGTGAAGGGTTTCTATCC GAGCGATATTGCGGTAGAGTGGGAATCCA ACGGGCAGCCAGAGAACAATTACAAGAC GACGCCACCAGTGCTGGATTCGGATGGGA GCTTTTTCTTGTACTCAAAGTTGACCGTGG ATAAAAGCCGGTGGCAGCAGGGTAATGT GTTTTCATGCTCGGTAATGCACGAGGCCC TCCATAACCATTATACGCAGAAAAGCCTT TCGCTCTCACCCGGGAAA
461	IL2-077, слитый с IgG1 Fc LALAPG	GCCCCTACGTCCTCCTCAACTAAAAAGAC GCAACTTCAGCTTGAGCATCTTCTTCTCGA CCTTCAGATGATTTTGAACGGAATCAATA ATTACAAAAATCCTAAACTTACTAGAATG CTCACGTTTAAGTTTTATATGCCAAAAAA GGCCACTGAGTTGAAACACCTTCAATGCT TGGAGGAGGAACTTAAACCACTTGAGGA AGCCTTGAATCTTGCTCCGTCCAAAAACT TTCATTTGCGGCCACGAGATCTGATACGT AACATCAACGTGATCGTCCTGGAACTGAA AGGAAGCGAAACGACGTTTATGTGCGAAT ATGCAGACGAAACTGCGACAATCGTTGAA TTTCTCAATCGATGGATCACTTTTAGCCAA TCTATCATCAGCACGTTGACTGGTGGTGG AGGATCGGGAGGTGGAGGATCTGGAGGA GGAGGATCGGGTGGAGGAGGATCC GATAAAACTCATACGTGCCCACCCTGCCC CGCACCGGAGGCAGCAGGGGGTCCTTCCG TATTCTTGTTTCCGCCGAAGCCGAAGGAC ACGCTTATGATTAGCAGGACTCCCGAAGT GACGTGCGTCGTAGTCGACGTGTCGCATG AGGACCCGGAGGTCAAGTTCAACTGGTAT GTCGATGGCGTAGAAGTACACAATGCAA AGACTAAACCCCGCGAAGAACAGTACAA

		TTCGACATACAGAGTAGTGAGCGTCTTGA CTGTGCTGCACCAGGACTGGCTCAACGGA AAGGAGTATAAGTGTAAAGTATCGAATA AGGCACTTGGTGCACCTATCGAGAAAACG ATCTCCAAGGCTAAGGGTCAGCCAAGAG AACCCCAAGTCTACACTCTGCCCCCTAGC CGCGACGAGCTTACGAAAAACCAGGTGTC GCTCACTTGTTTGGTGAAGGGTTTCTATCC GAGCGATATTGCGGTAGAGTGGGAATCCA ACGGGCAGCCAGAGAACAATTACAAGAC GACGCCACCAGTGCTGGATTCGGATGGGA GCTTTTTCTTGTACTCAAAGTTGACCGTGG ATAAAAGCCGGTGGCAGCAGGGTAATGT GTTTTCATGCTCGGTAATGCACGAGGCCC TCCATAACCATTATACGCAGAAAAGCCTT TCGCTCTCACCCGGGAAA
462	IL2-043, слитый с IgG1 Fc LALAPG	GCCCCTACGTCCTCCTCAACTAAAAAGAC GCAACTTCAGCTTGAGCATCTTCTTCTCGA CCTTCAGATGATTTTGAACGGAATCAATA ATTACAAAAATCCTAAACTTACTAGAATG CTCACGTTTAAGTTTTATATGCCAAAAAA GGCCACTGAGTTGAAACACCTTCAATGCT TGGAGGAGGAACTTAAACCACTTGAGGA AGCCTTGAATCTTGCTCCGTCCAAAAACT TTCATTTGCGGCCACGAGATCTGATAAGC CTGATCAACGTGATCGTCCTGGAACTGAA AGGAAGCGAAACGACGTTTATGTGCGAAT ATGCAGACGAAACTGCGACAATCGTTGAA TTTCTCAATCGATGGATCACTTTTAGCCAA TCTATCATCAGCACGTTGACTGGTGGTGG AGGATCGGGAGGTGGAGGATCTGGAGGA GGAGGATCGGGTGGAGGAGGATCC GATAAAACTCATACGTGCCCACCCTGCCC CGCACCGGAGGCAGCAGGGGGTCCTTCCG TATTCTTGTTTCCGCCGAAGCCGAAGGAC ACGCTTATGATTAGCAGGACTCCCGAAGT GACGTGCGTCGTAGTCGACGTGTCGCATG AGGACCCGGAGGTCAAGTTCAACTGGTAT GTCGATGGCGTAGAAGTACACAATGCAA AGACTAAACCCCGCGAAGAACAGTACAA TTCGACATACAGAGTAGTGAGCGTCTTGA CTGTGCTGCACCAGGACTGGCTCAACGGA AAGGAGTATAAGTGTAAAGTATCGAATA AGGCACTTGGTGCACCTATCGAGAAAACG ATCTCCAAGGCTAAGGGTCAGCCAAGAG AACCCCAAGTCTACACTCTGCCCCCTAGC CGCGACGAGCTTACGAAAAACCAGGTGTC GCTCACTTGTTTGGTGAAGGGTTTCTATCC GAGCGATATTGCGGTAGAGTGGGAATCCA ACGGGCAGCCAGAGAACAATTACAAGAC GACGCCACCAGTGCTGGATTCGGATGGGA GCTTTTTCTTGTACTCAAAGTTGACCGTGG

		ATAAAAGCCGGTGGCAGCAGGGTAATGT GTTTTCATGCTCGGTAATGCACGAGGCCC TCCATAACCATTATACGCAGAAAAGCCTT TCGCTCTCACCCGGGAAA
463	IL2-036, слитый с IgG1 Fc LALAPG	GCCCCTACGTCCTCCTCAACTAAAAAGAC GCAACTTCAGCTTGAGCATCTTCTTCTCGA CCTTCAGATGATTTTGAACGGAATCAATA ATTACAAAAATCCTAAACTTACTAGAATG CTCACGTTTAAGTTTTATATGCCAAAAAA GGCCACTGAGTTGAAACACCTTCAATGCT TGGAGGAGGAACTTAAACCACTTGAGGA AGCCTTGAATCTTGCTCCGTCCAAAAACT TTCATTTGCGGCCACGAGATCTGATAAGC AGCATCAACGTGATCGTCCTGGAACTGAA AGGAAGCGAAACGACGTTTATGTGCGAAT ATGCAGACGAAACTGCGACAATCGTTGAA TTTCTCAATCGATGGATCACTTTTAGCCAA TCTATCATCAGCACGTTGACTGGTGGTGG AGGATCGGGAGGTGGAGGATCTGGAGGA GGAGGATCGGGTGGAGGAGGATCC GATAAAACTCATACGTGCCCACCCTGCCC CGCACCGGAGGCAGCAGGGGGTCCTTCCG TATTCTTGTTTCCGCCGAAGCCGAAGGAC ACGCTTATGATTAGCAGGACTCCCGAAGT GACGTGCGTCGTAGTCGACGTGTCGCATG AGGACCCGGAGGTCAAGTTCAACTGGTAT GTCGATGGCGTAGAAGTACACAATGCAA AGACTAAACCCCGCGAAGAACAGTACAA TTCGACATACAGAGTAGTGAGCGTCTTGA CTGTGCTGCACCAGGACTGGCTCAACGGA AAGGAGTATAAGTGTAAAGTATCGAATA AGGCACTTGGTGCACCTATCGAGAAAACG ATCTCCAAGGCTAAGGGTCAGCCAAGAG AACCCCAAGTCTACACTCTGCCCCCTAGC CGCGACGAGCTTACGAAAAACCAGGTGTC GCTCACTTGTTTGGTGAAGGGTTTCTATCC GAGCGATATTGCGGTAGAGTGGGAATCCA ACGGGCAGCCAGAGAACAATTACAAGAC GACGCCACCAGTGCTGGATTCGGATGGGA GCTTTTTCTTGTACTCAAAGTTGACCGTGG ATAAAAGCCGGTGGCAGCAGGGTAATGT GTTTTCATGCTCGGTAATGCACGAGGCCC TCCATAACCATTATACGCAGAAAAGCCTT TCGCTCTCACCCGGGAAA

464	IL2-068, слитый с IgG1 Fc LALAPG	GCCCCTACGTCCTCCTCAACTAAAAAGAC GCAACTTCAGCTTGAGCATCTTCTTCTCGA CCTTCAGATGATTTTGAACGGAATCAATA ATTACAAAAATCCTAAACTTACTAGAATG CTCACGTTTAAGTTTTATATGCCAAAAAA GGCCACTGAGTTGAAACACCTTCAATGCT TGGAGGAGGAACTTAAACCACTTGAGGA AGCCTTGAATCTTGCTCCGTCCAAAAACT TTCATTTGCGGCCACGAGATCTGATAAGC AACATCAACGTGAGCGTCCTGGAACTGAA AGGAAGCGAAACGACGTTTATGTGCGAAT ATGCAGACGAAACTGCGACAATCGTTGAA TTTCTCAATCGATGGATCACTTTTAGCCAA TCTATCATCAGCACGTTGACTGGTGGTGG AGGATCGGGAGGTGGAGGATCTGGAGGA GGAGGATCGGGTGGAGGAGGATCC GATAAAACTCATACGTGCCCACCCTGCCC CGCACCGGAGGCAGCAGGGGGTCCTTCCG TATTCTTGTTTCCGCCGAAGCCGAAGGAC ACGCTTATGATTAGCAGGACTCCCGAAGT GACGTGCGTCGTAGTCGACGTGTCGCATG AGGACCCGGAGGTCAAGTTCAACTGGTAT GTCGATGGCGTAGAAGTACACAATGCAA AGACTAAACCCCGCGAAGAACAGTACAA TTCGACATACAGAGTAGTGAGCGTCTTGA CTGTGCTGCACCAGGACTGGCTCAACGGA AAGGAGTATAAGTGTAAAGTATCGAATA AGGCACTTGGTGCACCTATCGAGAAAACG ATCTCCAAGGCTAAGGGTCAGCCAAGAG AACCCCAAGTCTACACTCTGCCCCCTAGC CGCGACGAGCTTACGAAAAACCAGGTGTC GCTCACTTGTTTGGTGAAGGGTTTCTATCC GAGCGATATTGCGGTAGAGTGGGAATCCA ACGGGCAGCCAGAGAACAATTACAAGAC GACGCCACCAGTGCTGGATTCGGATGGGA GCTTTTTCTTGTACTCAAAGTTGACCGTGG ATAAAAGCCGGTGGCAGCAGGGTAATGT GTTTTCATGCTCGGTAATGCACGAGGCCC TCCATAACCATTATACGCAGAAAAGCCTT TCGCTCTCACCCGGGAAA
465	IL2-106, слитый с IgG1 Fc LALAPG	GCCCCTACGTCCTCCTCAACTAAAAAGAC GCAACTTCAGCTTGAGCATCTTCTTCTCGA CCTTCAGATGATTTTGAACGGAATCAATA ATTACAAAAATCCTGAACTTACTAGAATG CTCACGTTTAAGTTTTATATGCCAAAAAA GGCCACTGAGTTGAAACACCTTCAATGCT TGGAGGAGGAACTTAAACCACTTGAGGA AGCCTTGAATCTTGCTCCGTCCAAAAACT TTCATTTGCGGCCACGAGATCTGATAAGC AACATCAACGTGATCGTCCTGGAACTGAA AGGAAGCGAAACGACGTTTATGTGCGAAT ATGCAGACGAAACTGCGACAATCGTTGAA

		TTTCTCAATCGATGGATCACTTTTAGCCAA TCTATCATCAGCACGTTGACTGGTGGTGG AGGATCGGGAGGTGGAGGATCTGGAGGA GGAGGATCGGGTGGAGGAGGATCC GATAAAACTCATACGTGCCCACCCTGCCC CGCACCGGAGGCAGCAGGGGGTCCTTCCG TATTCTTGTTTCCGCCGAAGCCGAAGGAC ACGCTTATGATTAGCAGGACTCCCGAAGT GACGTGCGTCGTAGTCGACGTGTCGCATG AGGACCCGGAGGTCAAGTTCAACTGGTAT GTCGATGGCGTAGAAGTACACAATGCAA AGACTAAACCCCGCGAAGAACAGTACAA TTCGACATACAGAGTAGTGAGCGTCTTGA CTGTGCTGCACCAGGACTGGCTCAACGGA AAGGAGTATAAGTGTAAAGTATCGAATA AGGCACTTGGTGCACCTATCGAGAAAACG ATCTCCAAGGCTAAGGGTCAGCCAAGAG AACCCCAAGTCTACACTCTGCCCCCTAGC CGCGACGAGCTTACGAAAAACCAGGTGTC GCTCACTTGTTTGGTGAAGGGTTTCTATCC GAGCGATATTGCGGTAGAGTGGGAATCCA ACGGGCAGCCAGAGAACAATTACAAGAC GACGCCACCAGTGCTGGATTCGGATGGGA GCTTTTTCTTGTACTCAAAGTTGACCGTGG ATAAAAGCCGGTGGCAGCAGGGTAATGT GTTTTCATGCTCGGTAATGCACGAGGCCC TCCATAACCATTATACGCAGAAAAGCCTT TCGCTCTCACCCGGGAAA
466	IL2-107, слитый с IgG1 Fc LALAPG	GCCCCTACGTCCTCCTCAACTAAAAAGAC GCAACTTCAGCTTGAGAACCTTCTTCTCG ACCTTCAGATGATTTTGAACGGAATCAAT AATTACAAAAATCCTGAACTTACTAGAAT GCTCACGTTTAAGTTTTATATGCCAAAAA AGGCCACTGAGTTGAAACACCTTCAATGC TTGGAGGAGGAACTTAAACCACTTGAGGA AGCCTTGAATCTTGCTCCGTCCAAAAACT TTCATTTGCGGCCACGAGATCTGATAAGC AACATCAACGTGATCGTCCTGGAACTGAA AGGAAGCGAAACGACGTTTATGTGCGAAT ATGCAGACGAAACTGCGACAATCGTTGAA TTTCTCAATCGATGGATCACTTTTAGCCAA TCTATCATCAGCACGTTGACTGGTGGTGG AGGATCGGGAGGTGGAGGATCTGGAGGA GGAGGATCGGGTGGAGGAGGATCC GATAAAACTCATACGTGCCCACCCTGCCC CGCACCGGAGGCAGCAGGGGGTCCTTCCG TATTCTTGTTTCCGCCGAAGCCGAAGGAC ACGCTTATGATTAGCAGGACTCCCGAAGT GACGTGCGTCGTAGTCGACGTGTCGCATG AGGACCCGGAGGTCAAGTTCAACTGGTAT GTCGATGGCGTAGAAGTACACAATGCAA AGACTAAACCCCGCGAAGAACAGTACAA

		TTCGACATACAGAGTAGTGAGCGTCTTGA CTGTGCTGCACCAGGACTGGCTCAACGGA AAGGAGTATAAGTGTAAAGTATCGAATA AGGCACTTGGTGCACCTATCGAGAAAACG ATCTCCAAGGCTAAGGGTCAGCCAAGAG AACCCCAAGTCTACACTCTGCCCCCTAGC CGCGACGAGCTTACGAAAAACCAGGTGTC GCTCACTTGTTTGGTGAAGGGTTTCTATCC GAGCGATATTGCGGTAGAGTGGGAATCCA ACGGGCAGCCAGAGAACAATTACAAGAC GACGCCACCAGTGCTGGATTCGGATGGGA GCTTTTTCTTGTACTCAAAGTTGACCGTGG ATAAAAGCCGGTGGCAGCAGGGTAATGT GTTTTCATGCTCGGTAATGCACGAGGCCC TCCATAACCATTATACGCAGAAAAGCCTT TCGCTCTCACCCGGGAAA
467	IL2-119, слитый с IgG1 Fc LALAPG	GCCCCTACGTCCTCCTCAACTAAAAAGAC GCAACTTCAGCTTGAGCTGCTTCTTCTCGA CCTTCAGATGATTTTGAACGGAATCAATA ATTACAAAAATCCTGAACTTACTAGAATG CTCACGTTTAAGTTTTATATGCCAAAAAA GGCCACTGAGTTGAAACACCTTCAATGCT TGGAGGAGGAACTTAAACCACTTGAGGA AGCCTTGAATCTTGCTCCGTCCAAAAACT TTCATTTGCGGCCACGAGATCTGATAAGC AACATCAACGTGATCGTCCTGGAACTGAA AGGAAGCGAAACGACGTTTATGTGCGAAT ATGCAGACGAAACTGCGACAATCGTTGAA TTTCTCAATCGATGGATCACTTTTAGCCAA TCTATCATCAGCACGTTGACTGGTGGTGG AGGATCGGGAGGTGGAGGATCTGGAGGA GGAGGATCGGGTGGAGGAGGATCC GATAAAACTCATACGTGCCCACCCTGCCC CGCACCGGAGGCAGCAGGGGGTCCTTCCG TATTCTTGTTTCCGCCGAAGCCGAAGGAC ACGCTTATGATTAGCAGGACTCCCGAAGT GACGTGCGTCGTAGTCGACGTGTCGCATG AGGACCCGGAGGTCAAGTTCAACTGGTAT GTCGATGGCGTAGAAGTACACAATGCAA AGACTAAACCCCGCGAAGAACAGTACAA TTCGACATACAGAGTAGTGAGCGTCTTGA CTGTGCTGCACCAGGACTGGCTCAACGGA AAGGAGTATAAGTGTAAAGTATCGAATA AGGCACTTGGTGCACCTATCGAGAAAACG ATCTCCAAGGCTAAGGGTCAGCCAAGAG AACCCCAAGTCTACACTCTGCCCCCTAGC CGCGACGAGCTTACGAAAAACCAGGTGTC GCTCACTTGTTTGGTGAAGGGTTTCTATCC GAGCGATATTGCGGTAGAGTGGGAATCCA ACGGGCAGCCAGAGAACAATTACAAGAC GACGCCACCAGTGCTGGATTCGGATGGGA GCTTTTTCTTGTACTCAAAGTTGACCGTGG

		ATAAAAGCCGGTGGCAGCAGGGTAATGT GTTTTCATGCTCGGTAATGCACGAGGCCC TCCATAACCATTATACGCAGAAAAGCCTT TCGCTCTCACCCGGGAAA
468	K35E/D84V мутеин, слитый с IgG1 Fc LALAPG	GCCCCTACGTCCTCCTCAACTAAAAAGAC GCAACTTCAGCTTGAGCATCTTCTTCTCGA CCTTCAGATGATTTTGAACGGAATCAATA ATTACAAAAATCCTGAACTTACTAGAATG CTCACGTTTAAGTTTTATATGCCAAAAAA GGCCACTGAGTTGAAACACCTTCAATGCT TGGAGGAGGAACTTAAACCACTTGAGGA AGCCTTGAATCTTGCTCCGTCCAAAAACT TTCATTTGCGGCCACGAGTGCTGATAAGC AACATCAACGTGATCGTCCTGGAACTGAA AGGAAGCGAAACGACGTTTATGTGCGAAT ATGCAGACGAAACTGCGACAATCGTTGAA TTTCTCAATCGATGGATCACTTTTAGCCAA TCTATCATCAGCACGTTGACTGGTGGTGG AGGATCGGGAGGTGGAGGATCTGGAGGA GGAGGATCGGGTGGAGGAGGATCC GATAAAACTCATACGTGCCCACCCTGCCC CGCACCGGAGGCAGCAGGGGGTCCTTCCG TATTCTTGTTTCCGCCGAAGCCGAAGGAC ACGCTTATGATTAGCAGGACTCCCGAAGT GACGTGCGTCGTAGTCGACGTGTCGCATG AGGACCCGGAGGTCAAGTTCAACTGGTAT GTCGATGGCGTAGAAGTACACAATGCAA AGACTAAACCCCGCGAAGAACAGTACAA TTCGACATACAGAGTAGTGAGCGTCTTGA CTGTGCTGCACCAGGACTGGCTCAACGGA AAGGAGTATAAGTGTAAAGTATCGAATA AGGCACTTGGTGCACCTATCGAGAAAACG ATCTCCAAGGCTAAGGGTCAGCCAAGAG AACCCCAAGTCTACACTCTGCCCCCTAGC CGCGACGAGCTTACGAAAAACCAGGTGTC GCTCACTTGTTTGGTGAAGGGTTTCTATCC GAGCGATATTGCGGTAGAGTGGGAATCCA ACGGGCAGCCAGAGAACAATTACAAGAC GACGCCACCAGTGCTGGATTCGGATGGGA GCTTTTTCTTGTACTCAAAGTTGACCGTGG ATAAAAGCCGGTGGCAGCAGGGTAATGT GTTTTCATGCTCGGTAATGCACGAGGCCC TCCATAACCATTATACGCAGAAAAGCCTT TCGCTCTCACCCGGGAAA

469	IL2-115, слитый с IgG1 Fc LALAPG	GCCCCTACGTCCTCCTCAACTAAAAAGAC GCAACTTCAGCTTGAGCATCTTCTTCTCGA CCTTCAGATGATTTTGAACGGAATCAATA ATTACAAAAATCCTGAACTTACTAGAATG CTCACGTTTAAGTTTTATATGCCAAAAAA GGCCACTGAGTTGAAACACCTTCAATGCT TGGAGGAGGAACTTAAACCACTTGAGGA AGCCTTGAATCTTGCTCCGTCCAAAAACT TTCATTTGCGGCCACGAGATCTGATAAGC AACATCAACGTGAGCGTCCTGGAACTGAA AGGAAGCGAAACGACGTTTATGTGCGAAT ATGCAGACGAAACTGCGACAATCGTTGAA TTTCTCAATCGATGGATCACTTTTAGCCAA TCTATCATCAGCACGTTGACTGGTGGTGG AGGATCGGGAGGTGGAGGATCTGGAGGA GGAGGATCGGGTGGAGGAGGATCC GATAAAACTCATACGTGCCCACCCTGCCC CGCACCGGAGGCAGCAGGGGGTCCTTCCG TATTCTTGTTTCCGCCGAAGCCGAAGGAC ACGCTTATGATTAGCAGGACTCCCGAAGT GACGTGCGTCGTAGTCGACGTGTCGCATG AGGACCCGGAGGTCAAGTTCAACTGGTAT GTCGATGGCGTAGAAGTACACAATGCAA AGACTAAACCCCGCGAAGAACAGTACAA TTCGACATACAGAGTAGTGAGCGTCTTGA CTGTGCTGCACCAGGACTGGCTCAACGGA AAGGAGTATAAGTGTAAAGTATCGAATA AGGCACTTGGTGCACCTATCGAGAAAACG ATCTCCAAGGCTAAGGGTCAGCCAAGAG AACCCCAAGTCTACACTCTGCCCCCTAGC CGCGACGAGCTTACGAAAAACCAGGTGTC GCTCACTTGTTTGGTGAAGGGTTTCTATCC GAGCGATATTGCGGTAGAGTGGGAATCCA ACGGGCAGCCAGAGAACAATTACAAGAC GACGCCACCAGTGCTGGATTCGGATGGGA GCTTTTTCTTGTACTCAAAGTTGACCGTGG ATAAAAGCCGGTGGCAGCAGGGTAATGT GTTTTCATGCTCGGTAATGCACGAGGCCC TCCATAACCATTATACGCAGAAAAGCCTT TCGCTCTCACCCGGGAAA
470	IL2-109, слитый с IgG1 Fc LALAPG	GCCCCTACGTCCTCCTCAACTAAAAAGAC GCAACTTCAGCTTGAGCATCTTCTTCTCGA CCTTCAGATGATTTTGAACGGAATCAATA ATTACAAAAATCCTAAACTTACTCAGATG CTCACGTTTAAGTTTTATATGCCAAAAAA GGCCACTGAGTTGAAACACCTTCAATGCT TGGAGGAGGAACTTAAACCACTTGAGGA AGCCTTGAATCTTGCTCCGTCCAAAAACT TTCATTTGCGGCCACGAGATCTGATAAGC AACATCAACGTGATCGTCCTGGAACTGAA AGGAAGCGAAACGACGTTTATGTGCGAAT ATGCAGACGAAACTGCGACAATCGTTGAA

		TTTCTCAATCGATGGATCACTTTTAGCCAA TCTATCATCAGCACGTTGACTGGTGGTGG AGGATCGGGAGGTGGAGGATCTGGAGGA GGAGGATCGGGTGGAGGAGGATCC GATAAAACTCATACGTGCCCACCCTGCCC CGCACCGGAGGCAGCAGGGGGTCCTTCCG TATTCTTGTTTCCGCCGAAGCCGAAGGAC ACGCTTATGATTAGCAGGACTCCCGAAGT GACGTGCGTCGTAGTCGACGTGTCGCATG AGGACCCGGAGGTCAAGTTCAACTGGTAT GTCGATGGCGTAGAAGTACACAATGCAA AGACTAAACCCCGCGAAGAACAGTACAA TTCGACATACAGAGTAGTGAGCGTCTTGA CTGTGCTGCACCAGGACTGGCTCAACGGA AAGGAGTATAAGTGTAAAGTATCGAATA AGGCACTTGGTGCACCTATCGAGAAAACG ATCTCCAAGGCTAAGGGTCAGCCAAGAG AACCCCAAGTCTACACTCTGCCCCCTAGC CGCGACGAGCTTACGAAAAACCAGGTGTC GCTCACTTGTTTGGTGAAGGGTTTCTATCC GAGCGATATTGCGGTAGAGTGGGAATCCA ACGGGCAGCCAGAGAACAATTACAAGAC GACGCCACCAGTGCTGGATTCGGATGGGA GCTTTTTCTTGTACTCAAAGTTGACCGTGG ATAAAAGCCGGTGGCAGCAGGGTAATGT GTTTTCATGCTCGGTAATGCACGAGGCCC TCCATAACCATTATACGCAGAAAAGCCTT TCGCTCTCACCCGGGAAA
471	IL2-113, слитый с IgG1 Fc LALAPG	GCCCCTACGTCCTCCTCAACTAAAAAGAC GCAACTTCAGCTTGAGAACCTTCTTCTCG ACCTTCAGATGATTTTGAACGGAATCAAT AATTACAAAAATCCTAAACTTACTCAGAT GCTCACGTTTAAGTTTTATATGCCAAAAA AGGCCACTGAGTTGAAACACCTTCAATGC TTGGAGGAGGAACTTAAACCACTTGAGGA AGCCTTGAATCTTGCTCCGTCCAAAAACT TTCATTTGCGGCCACGAGATCTGATAAGC AACATCAACGTGATCGTCCTGGAACTGAA AGGAAGCGAAACGACGTTTATGTGCGAAT ATGCAGACGAAACTGCGACAATCGTTGAA TTTCTCAATCGATGGATCACTTTTAGCCAA TCTATCATCAGCACGTTGACTGGTGGTGG AGGATCGGGAGGTGGAGGATCTGGAGGA GGAGGATCGGGTGGAGGAGGATCC GATAAAACTCATACGTGCCCACCCTGCCC CGCACCGGAGGCAGCAGGGGGTCCTTCCG TATTCTTGTTTCCGCCGAAGCCGAAGGAC ACGCTTATGATTAGCAGGACTCCCGAAGT GACGTGCGTCGTAGTCGACGTGTCGCATG AGGACCCGGAGGTCAAGTTCAACTGGTAT GTCGATGGCGTAGAAGTACACAATGCAA AGACTAAACCCCGCGAAGAACAGTACAA

		TTCGACATACAGAGTAGTGAGCGTCTTGA CTGTGCTGCACCAGGACTGGCTCAACGGA AAGGAGTATAAGTGTAAAGTATCGAATA AGGCACTTGGTGCACCTATCGAGAAAACG ATCTCCAAGGCTAAGGGTCAGCCAAGAG AACCCCAAGTCTACACTCTGCCCCCTAGC CGCGACGAGCTTACGAAAAACCAGGTGTC GCTCACTTGTTTGGTGAAGGGTTTCTATCC GAGCGATATTGCGGTAGAGTGGGAATCCA ACGGGCAGCCAGAGAACAATTACAAGAC GACGCCACCAGTGCTGGATTCGGATGGGA GCTTTTTCTTGTACTCAAAGTTGACCGTGG ATAAAAGCCGGTGGCAGCAGGGTAATGT GTTTTCATGCTCGGTAATGCACGAGGCCC TCCATAACCATTATACGCAGAAAAGCCTT TCGCTCTCACCCGGGAAA
472	IL2-120, слитый с IgG1 Fc LALAPG	GCCCCTACGTCCTCCTCAACTAAAAAGAC GCAACTTCAGCTTGAGCTGCTTCTTCTCGA CCTTCAGATGATTTTGAACGGAATCAATA ATTACAAAAATCCTAAACTTACTCAGATG CTCACGTTTAAGTTTTATATGCCAAAAAA GGCCACTGAGTTGAAACACCTTCAATGCT TGGAGGAGGAACTTAAACCACTTGAGGA AGCCTTGAATCTTGCTCCGTCCAAAAACT TTCATTTGCGGCCACGAGATCTGATAAGC AACATCAACGTGATCGTCCTGGAACTGAA AGGAAGCGAAACGACGTTTATGTGCGAAT ATGCAGACGAAACTGCGACAATCGTTGAA TTTCTCAATCGATGGATCACTTTTAGCCAA TCTATCATCAGCACGTTGACTGGTGGTGG AGGATCGGGAGGTGGAGGATCTGGAGGA GGAGGATCGGGTGGAGGAGGATCC GATAAAACTCATACGTGCCCACCCTGCCC CGCACCGGAGGCAGCAGGGGGTCCTTCCG TATTCTTGTTTCCGCCGAAGCCGAAGGAC ACGCTTATGATTAGCAGGACTCCCGAAGT GACGTGCGTCGTAGTCGACGTGTCGCATG AGGACCCGGAGGTCAAGTTCAACTGGTAT GTCGATGGCGTAGAAGTACACAATGCAA AGACTAAACCCCGCGAAGAACAGTACAA TTCGACATACAGAGTAGTGAGCGTCTTGA CTGTGCTGCACCAGGACTGGCTCAACGGA AAGGAGTATAAGTGTAAAGTATCGAATA AGGCACTTGGTGCACCTATCGAGAAAACG ATCTCCAAGGCTAAGGGTCAGCCAAGAG AACCCCAAGTCTACACTCTGCCCCCTAGC CGCGACGAGCTTACGAAAAACCAGGTGTC GCTCACTTGTTTGGTGAAGGGTTTCTATCC GAGCGATATTGCGGTAGAGTGGGAATCCA ACGGGCAGCCAGAGAACAATTACAAGAC GACGCCACCAGTGCTGGATTCGGATGGGA GCTTTTTCTTGTACTCAAAGTTGACCGTGG

		ATAAAAGCCGGTGGCAGCAGGGTAATGT GTTTTCATGCTCGGTAATGCACGAGGCCC TCCATAACCATTATACGCAGAAAAGCCTT TCGCTCTCACCCGGGAAA
473	R38Q/D84V мутеин, слитый с IgG1 Fc LALAPG	GCCCCTACGTCCTCCTCAACTAAAAAGAC GCAACTTCAGCTTGAGCATCTTCTTCTCGA CCTTCAGATGATTTTGAACGGAATCAATA ATTACAAAAATCCTAAACTTACTCAGATG CTCACGTTTAAGTTTTATATGCCAAAAAA GGCCACTGAGTTGAAACACCTTCAATGCT TGGAGGAGGAACTTAAACCACTTGAGGA AGCCTTGAATCTTGCTCCGTCCAAAAACT TTCATTTGCGGCCACGAGTGCTGATAAGC AACATCAACGTGATCGTCCTGGAACTGAA AGGAAGCGAAACGACGTTTATGTGCGAAT ATGCAGACGAAACTGCGACAATCGTTGAA TTTCTCAATCGATGGATCACTTTTAGCCAA TCTATCATCAGCACGTTGACTGGTGGTGG AGGATCGGGAGGTGGAGGATCTGGAGGA GGAGGATCGGGTGGAGGAGGATCC GATAAAACTCATACGTGCCCACCCTGCCC CGCACCGGAGGCAGCAGGGGGTCCTTCCG TATTCTTGTTTCCGCCGAAGCCGAAGGAC ACGCTTATGATTAGCAGGACTCCCGAAGT GACGTGCGTCGTAGTCGACGTGTCGCATG AGGACCCGGAGGTCAAGTTCAACTGGTAT GTCGATGGCGTAGAAGTACACAATGCAA AGACTAAACCCCGCGAAGAACAGTACAA TTCGACATACAGAGTAGTGAGCGTCTTGA CTGTGCTGCACCAGGACTGGCTCAACGGA AAGGAGTATAAGTGTAAAGTATCGAATA AGGCACTTGGTGCACCTATCGAGAAAACG ATCTCCAAGGCTAAGGGTCAGCCAAGAG AACCCCAAGTCTACACTCTGCCCCCTAGC CGCGACGAGCTTACGAAAAACCAGGTGTC GCTCACTTGTTTGGTGAAGGGTTTCTATCC GAGCGATATTGCGGTAGAGTGGGAATCCA ACGGGCAGCCAGAGAACAATTACAAGAC GACGCCACCAGTGCTGGATTCGGATGGGA GCTTTTTCTTGTACTCAAAGTTGACCGTGG ATAAAAGCCGGTGGCAGCAGGGTAATGT GTTTTCATGCTCGGTAATGCACGAGGCCC TCCATAACCATTATACGCAGAAAAGCCTT TCGCTCTCACCCGGGAAA

474	IL2-116, слитый с IgG1 Fc LALAPG	GCCCCTACGTCCTCCTCAACTAAAAAGAC GCAACTTCAGCTTGAGCATCTTCTTCTCGA CCTTCAGATGATTTTGAACGGAATCAATA ATTACAAAAATCCTAAACTTACTCAGATG CTCACGTTTAAGTTTTATATGCCAAAAAA GGCCACTGAGTTGAAACACCTTCAATGCT TGGAGGAGGAACTTAAACCACTTGAGGA AGCCTTGAATCTTGCTCCGTCCAAAAACT TTCATTTGCGGCCACGAGATCTGATAAGC AACATCAACGTGAGCGTCCTGGAACTGAA AGGAAGCGAAACGACGTTTATGTGCGAAT ATGCAGACGAAACTGCGACAATCGTTGAA TTTCTCAATCGATGGATCACTTTTAGCCAA TCTATCATCAGCACGTTGACTGGTGGTGG AGGATCGGGAGGTGGAGGATCTGGAGGA GGAGGATCGGGTGGAGGAGGATCC GATAAAACTCATACGTGCCCACCCTGCCC CGCACCGGAGGCAGCAGGGGGTCCTTCCG TATTCTTGTTTCCGCCGAAGCCGAAGGAC ACGCTTATGATTAGCAGGACTCCCGAAGT GACGTGCGTCGTAGTCGACGTGTCGCATG AGGACCCGGAGGTCAAGTTCAACTGGTAT GTCGATGGCGTAGAAGTACACAATGCAA AGACTAAACCCCGCGAAGAACAGTACAA TTCGACATACAGAGTAGTGAGCGTCTTGA CTGTGCTGCACCAGGACTGGCTCAACGGA AAGGAGTATAAGTGTAAAGTATCGAATA AGGCACTTGGTGCACCTATCGAGAAAACG ATCTCCAAGGCTAAGGGTCAGCCAAGAG AACCCCAAGTCTACACTCTGCCCCCTAGC CGCGACGAGCTTACGAAAAACCAGGTGTC GCTCACTTGTTTGGTGAAGGGTTTCTATCC GAGCGATATTGCGGTAGAGTGGGAATCCA ACGGGCAGCCAGAGAACAATTACAAGAC GACGCCACCAGTGCTGGATTCGGATGGGA GCTTTTTCTTGTACTCAAAGTTGACCGTGG ATAAAAGCCGGTGGCAGCAGGGTAATGT GTTTTCATGCTCGGTAATGCACGAGGCCC TCCATAACCATTATACGCAGAAAAGCCTT TCGCTCTCACCCGGGAAA
475	IL2-088, слитый с IgG1 Fc LALAPG	GCCCCTACGTCCTCCTCAACTAAAAAGAC GCAACTTCAGCTTGAGCATCTTCTTCTCGA CCTTCAGATGATTTTGAACGGAATCAATA ATTACAAAAATCCTAAACTTACTAACATG CTCACGTTTAAGTTTTATATGCCAAAAAA GGCCACTGAGTTGAAACACCTTCAATGCT TGGAGGAGGAACTTAAACCACTTGAGGA AGCCTTGAATCTTGCTCCGTCCAAAAACT TTCATTTGCGGCCACGAGATCTGATAAGC AACATCAACGTGATCGTCCTGGAACTGAA AGGAAGCGAAACGACGTTTATGTGCGAAT ATGCAGACGAAACTGCGACAATCGTTGAA

		TTTCTCAATCGATGGATCACTTTTAGCCAA TCTATCATCAGCACGTTGACTGGTGGTGG AGGATCGGGAGGTGGAGGATCTGGAGGA GGAGGATCGGGTGGAGGAGGATCC GATAAAACTCATACGTGCCCACCCTGCCC CGCACCGGAGGCAGCAGGGGGTCCTTCCG TATTCTTGTTTCCGCCGAAGCCGAAGGAC ACGCTTATGATTAGCAGGACTCCCGAAGT GACGTGCGTCGTAGTCGACGTGTCGCATG AGGACCCGGAGGTCAAGTTCAACTGGTAT GTCGATGGCGTAGAAGTACACAATGCAA AGACTAAACCCCGCGAAGAACAGTACAA TTCGACATACAGAGTAGTGAGCGTCTTGA CTGTGCTGCACCAGGACTGGCTCAACGGA AAGGAGTATAAGTGTAAAGTATCGAATA AGGCACTTGGTGCACCTATCGAGAAAACG ATCTCCAAGGCTAAGGGTCAGCCAAGAG AACCCCAAGTCTACACTCTGCCCCCTAGC CGCGACGAGCTTACGAAAAACCAGGTGTC GCTCACTTGTTTGGTGAAGGGTTTCTATCC GAGCGATATTGCGGTAGAGTGGGAATCCA ACGGGCAGCCAGAGAACAATTACAAGAC GACGCCACCAGTGCTGGATTCGGATGGGA GCTTTTTCTTGTACTCAAAGTTGACCGTGG ATAAAAGCCGGTGGCAGCAGGGTAATGT GTTTTCATGCTCGGTAATGCACGAGGCCC TCCATAACCATTATACGCAGAAAAGCCTT TCGCTCTCACCCGGGAAA
476	IL2-097, слитый с IgG1 Fc LALAPG	GCCCCTACGTCCTCCTCAACTAAAAAGAC GCAACTTCAGCTTGAGAACCTTCTTCTCG ACCTTCAGATGATTTTGAACGGAATCAAT AATTACAAAAATCCTAAACTTACTAACAT GCTCACGTTTAAGTTTTATATGCCAAAAA AGGCCACTGAGTTGAAACACCTTCAATGC TTGGAGGAGGAACTTAAACCACTTGAGGA AGCCTTGAATCTTGCTCCGTCCAAAAACT TTCATTTGCGGCCACGAGATCTGATAAGC AACATCAACGTGATCGTCCTGGAACTGAA AGGAAGCGAAACGACGTTTATGTGCGAAT ATGCAGACGAAACTGCGACAATCGTTGAA TTTCTCAATCGATGGATCACTTTTAGCCAA TCTATCATCAGCACGTTGACTGGTGGTGG AGGATCGGGAGGTGGAGGATCTGGAGGA GGAGGATCGGGTGGAGGAGGATCC GATAAAACTCATACGTGCCCACCCTGCCC CGCACCGGAGGCAGCAGGGGGTCCTTCCG TATTCTTGTTTCCGCCGAAGCCGAAGGAC ACGCTTATGATTAGCAGGACTCCCGAAGT GACGTGCGTCGTAGTCGACGTGTCGCATG AGGACCCGGAGGTCAAGTTCAACTGGTAT GTCGATGGCGTAGAAGTACACAATGCAA AGACTAAACCCCGCGAAGAACAGTACAA

		TTCGACATACAGAGTAGTGAGCGTCTTGA CTGTGCTGCACCAGGACTGGCTCAACGGA AAGGAGTATAAGTGTAAAGTATCGAATA AGGCACTTGGTGCACCTATCGAGAAAACG ATCTCCAAGGCTAAGGGTCAGCCAAGAG AACCCCAAGTCTACACTCTGCCCCCTAGC CGCGACGAGCTTACGAAAAACCAGGTGTC GCTCACTTGTTTGGTGAAGGGTTTCTATCC GAGCGATATTGCGGTAGAGTGGGAATCCA ACGGGCAGCCAGAGAACAATTACAAGAC GACGCCACCAGTGCTGGATTCGGATGGGA GCTTTTTCTTGTACTCAAAGTTGACCGTGG ATAAAAGCCGGTGGCAGCAGGGTAATGT GTTTTCATGCTCGGTAATGCACGAGGCCC TCCATAACCATTATACGCAGAAAAGCCTT TCGCTCTCACCCGGGAAA
477	R38N/H16L мутеин, слитый с IgG1 Fc LALAPG	GCCCCTACGTCCTCCTCAACTAAAAAGAC GCAACTTCAGCTTGAGTTGCTTCTTCTCGA CCTTCAGATGATTTTGAACGGAATCAATA ATTACAAAAATCCTAAACTTACTAACATG CTCACGTTTAAGTTTTATATGCCAAAAAA GGCCACTGAGTTGAAACACCTTCAATGCT TGGAGGAGGAACTTAAACCACTTGAGGA AGCCTTGAATCTTGCTCCGTCCAAAAACT TTCATTTGCGGCCACGAGATCTGATAAGC AACATCAACGTGATCGTCCTGGAACTGAA AGGAAGCGAAACGACGTTTATGTGCGAAT ATGCAGACGAAACTGCGACAATCGTTGAA TTTCTCAATCGATGGATCACTTTTAGCCAA TCTATCATCAGCACGTTGACTGGTGGTGG AGGATCGGGAGGTGGAGGATCTGGAGGA GGAGGATCGGGTGGAGGAGGATCC GATAAAACTCATACGTGCCCACCCTGCCC CGCACCGGAGGCAGCAGGGGGTCCTTCCG TATTCTTGTTTCCGCCGAAGCCGAAGGAC ACGCTTATGATTAGCAGGACTCCCGAAGT GACGTGCGTCGTAGTCGACGTGTCGCATG AGGACCCGGAGGTCAAGTTCAACTGGTAT GTCGATGGCGTAGAAGTACACAATGCAA AGACTAAACCCCGCGAAGAACAGTACAA TTCGACATACAGAGTAGTGAGCGTCTTGA CTGTGCTGCACCAGGACTGGCTCAACGGA AAGGAGTATAAGTGTAAAGTATCGAATA AGGCACTTGGTGCACCTATCGAGAAAACG ATCTCCAAGGCTAAGGGTCAGCCAAGAG AACCCCAAGTCTACACTCTGCCCCCTAGC CGCGACGAGCTTACGAAAAACCAGGTGTC GCTCACTTGTTTGGTGAAGGGTTTCTATCC GAGCGATATTGCGGTAGAGTGGGAATCCA ACGGGCAGCCAGAGAACAATTACAAGAC GACGCCACCAGTGCTGGATTCGGATGGGA GCTTTTTCTTGTACTCAAAGTTGACCGTGG

		ATAAAAGCCGGTGGCAGCAGGGTAATGT GTTTTCATGCTCGGTAATGCACGAGGCCC TCCATAACCATTATACGCAGAAAAGCCTT TCGCTCTCACCCGGGAAA
478	IL2-098, слитый с IgG1 Fc LALAPG	GCCCCTACGTCCTCCTCAACTAAAAAGAC GCAACTTCAGCTTGAGCATCTTCTTCTCGA CCTTCAGATGATTTTGAACGGAATCAATA ATTACAAAAATCCTAAACTTACTAACATG CTCACGTTTAAGTTTTATATGCCAAAAAA GGCCACTGAGTTGAAACACCTTCAATGCT TGGAGGAGGAACTTAAACCACTTGAGGA AGCCTTGAATCTTGCTCCGTCCAAAAACT TTCATTTGCGGCCACGAGTCCTGATAAGC AACATCAACGTGATCGTCCTGGAACTGAA AGGAAGCGAAACGACGTTTATGTGCGAAT ATGCAGACGAAACTGCGACAATCGTTGAA TTTCTCAATCGATGGATCACTTTTAGCCAA TCTATCATCAGCACGTTGACTGGTGGTGG AGGATCGGGAGGTGGAGGATCTGGAGGA GGAGGATCGGGTGGAGGAGGATCC GATAAAACTCATACGTGCCCACCCTGCCC CGCACCGGAGGCAGCAGGGGGTCCTTCCG TATTCTTGTTTCCGCCGAAGCCGAAGGAC ACGCTTATGATTAGCAGGACTCCCGAAGT GACGTGCGTCGTAGTCGACGTGTCGCATG AGGACCCGGAGGTCAAGTTCAACTGGTAT GTCGATGGCGTAGAAGTACACAATGCAA AGACTAAACCCCGCGAAGAACAGTACAA TTCGACATACAGAGTAGTGAGCGTCTTGA CTGTGCTGCACCAGGACTGGCTCAACGGA AAGGAGTATAAGTGTAAAGTATCGAATA AGGCACTTGGTGCACCTATCGAGAAAACG ATCTCCAAGGCTAAGGGTCAGCCAAGAG AACCCCAAGTCTACACTCTGCCCCCTAGC CGCGACGAGCTTACGAAAAACCAGGTGTC GCTCACTTGTTTGGTGAAGGGTTTCTATCC GAGCGATATTGCGGTAGAGTGGGAATCCA ACGGGCAGCCAGAGAACAATTACAAGAC GACGCCACCAGTGCTGGATTCGGATGGGA GCTTTTTCTTGTACTCAAAGTTGACCGTGG ATAAAAGCCGGTGGCAGCAGGGTAATGT GTTTTCATGCTCGGTAATGCACGAGGCCC TCCATAACCATTATACGCAGAAAAGCCTT TCGCTCTCACCCGGGAAA

479	IL2-100, слитый с IgG1 Fc LALAPG	GCCCCTACGTCCTCCTCAACTAAAAAGAC GCAACTTCAGCTTGAGCATCTTCTTCTCGA CCTTCAGATGATTTTGAACGGAATCAATA ATTACAAAAATCCTAAACTTACTAACATG CTCACGTTTAAGTTTTATATGCCAAAAAA GGCCACTGAGTTGAAACACCTTCAATGCT TGGAGGAGGAACTTAAACCACTTGAGGA AGCCTTGAATCTTGCTCCGTCCAAAAACT TTCATTTGCGGCCACGAGATCTGATAAGC AACATCAACGTGAGCGTCCTGGAACTGAA AGGAAGCGAAACGACGTTTATGTGCGAAT ATGCAGACGAAACTGCGACAATCGTTGAA TTTCTCAATCGATGGATCACTTTTAGCCAA TCTATCATCAGCACGTTGACTGGTGGTGG AGGATCGGGAGGTGGAGGATCTGGAGGA GGAGGATCGGGTGGAGGAGGATCC GATAAAACTCATACGTGCCCACCCTGCCC CGCACCGGAGGCAGCAGGGGGTCCTTCCG TATTCTTGTTTCCGCCGAAGCCGAAGGAC ACGCTTATGATTAGCAGGACTCCCGAAGT GACGTGCGTCGTAGTCGACGTGTCGCATG AGGACCCGGAGGTCAAGTTCAACTGGTAT GTCGATGGCGTAGAAGTACACAATGCAA AGACTAAACCCCGCGAAGAACAGTACAA TTCGACATACAGAGTAGTGAGCGTCTTGA CTGTGCTGCACCAGGACTGGCTCAACGGA AAGGAGTATAAGTGTAAAGTATCGAATA AGGCACTTGGTGCACCTATCGAGAAAACG ATCTCCAAGGCTAAGGGTCAGCCAAGAG AACCCCAAGTCTACACTCTGCCCCCTAGC CGCGACGAGCTTACGAAAAACCAGGTGTC GCTCACTTGTTTGGTGAAGGGTTTCTATCC GAGCGATATTGCGGTAGAGTGGGAATCCA ACGGGCAGCCAGAGAACAATTACAAGAC GACGCCACCAGTGCTGGATTCGGATGGGA GCTTTTTCTTGTACTCAAAGTTGACCGTGG ATAAAAGCCGGTGGCAGCAGGGTAATGT GTTTTCATGCTCGGTAATGCACGAGGCCC TCCATAACCATTATACGCAGAAAAGCCTT TCGCTCTCACCCGGGAAA
480	IL2-090, слитый с IgG1 Fc LALAPG	GCCCCTACGTCCTCCTCAACTAAAAAGAC GCAACTTCAGCTTGAGCATCTTCTTCTCGA CCTTCAGATGATTTTGAACGGAATCAATA ATTACAAAAATCCTAAACTTACTGAAATG CTCACGTTTAAGTTTTATATGCCAAAAAA GGCCACTGAGTTGAAACACCTTCAATGCT TGGAGGAGGAACTTAAACCACTTGAGGA AGCCTTGAATCTTGCTCCGTCCAAAAACT TTCATTTGCGGCCACGAGATCTGATAAGC AACATCAACGTGATCGTCCTGGAACTGAA AGGAAGCGAAACGACGTTTATGTGCGAAT ATGCAGACGAAACTGCGACAATCGTTGAA

		TTTCTCAATCGATGGATCACTTTTAGCCAA TCTATCATCAGCACGTTGACTGGTGGTGG AGGATCGGGAGGTGGAGGATCTGGAGGA GGAGGATCGGGTGGAGGAGGATCC GATAAAACTCATACGTGCCCACCCTGCCC CGCACCGGAGGCAGCAGGGGGTCCTTCCG TATTCTTGTTTCCGCCGAAGCCGAAGGAC ACGCTTATGATTAGCAGGACTCCCGAAGT GACGTGCGTCGTAGTCGACGTGTCGCATG AGGACCCGGAGGTCAAGTTCAACTGGTAT GTCGATGGCGTAGAAGTACACAATGCAA AGACTAAACCCCGCGAAGAACAGTACAA TTCGACATACAGAGTAGTGAGCGTCTTGA CTGTGCTGCACCAGGACTGGCTCAACGGA AAGGAGTATAAGTGTAAAGTATCGAATA AGGCACTTGGTGCACCTATCGAGAAAACG ATCTCCAAGGCTAAGGGTCAGCCAAGAG AACCCCAAGTCTACACTCTGCCCCCTAGC CGCGACGAGCTTACGAAAAACCAGGTGTC GCTCACTTGTTTGGTGAAGGGTTTCTATCC GAGCGATATTGCGGTAGAGTGGGAATCCA ACGGGCAGCCAGAGAACAATTACAAGAC GACGCCACCAGTGCTGGATTCGGATGGGA GCTTTTTCTTGTACTCAAAGTTGACCGTGG ATAAAAGCCGGTGGCAGCAGGGTAATGT GTTTTCATGCTCGGTAATGCACGAGGCCC TCCATAACCATTATACGCAGAAAAGCCTT TCGCTCTCACCCGGGAAA
481	IL2-092, слитый с IgG1 Fc LALAPG	GCCCCTACGTCCTCCTCAACTAAAAAGAC GCAACTTCAGCTTGAGCATCTTCTTCTCGA CCTTCAGATGATTTTGAACGGAATCAATA ATTACAAAAATCCTAAACTTACTAGAATG CTCACGAAGAAGTTTTATATGCCAAAAAA GGCCACTGAGTTGAAACACCTTCAATGCT TGGAGGAGGAACTTAAACCACTTGAGGA AGCCTTGAATCTTGCTCCGTCCAAAAACT TTCATTTGCGGCCACGAGATCTGATAAGC AACATCAACGTGATCGTCCTGGAACTGAA AGGAAGCGAAACGACGTTTATGTGCGAAT ATGCAGACGAAACTGCGACAATCGTTGAA TTTCTCAATCGATGGATCACTTTTAGCCAA TCTATCATCAGCACGTTGACTGGTGGTGG AGGATCGGGAGGTGGAGGATCTGGAGGA GGAGGATCGGGTGGAGGAGGATCC GATAAAACTCATACGTGCCCACCCTGCCC CGCACCGGAGGCAGCAGGGGGTCCTTCCG TATTCTTGTTTCCGCCGAAGCCGAAGGAC ACGCTTATGATTAGCAGGACTCCCGAAGT GACGTGCGTCGTAGTCGACGTGTCGCATG AGGACCCGGAGGTCAAGTTCAACTGGTAT GTCGATGGCGTAGAAGTACACAATGCAA AGACTAAACCCCGCGAAGAACAGTACAA

		TTCGACATACAGAGTAGTGAGCGTCTTGA CTGTGCTGCACCAGGACTGGCTCAACGGA AAGGAGTATAAGTGTAAAGTATCGAATA AGGCACTTGGTGCACCTATCGAGAAAACG ATCTCCAAGGCTAAGGGTCAGCCAAGAG AACCCCAAGTCTACACTCTGCCCCCTAGC CGCGACGAGCTTACGAAAAACCAGGTGTC GCTCACTTGTTTGGTGAAGGGTTTCTATCC GAGCGATATTGCGGTAGAGTGGGAATCCA ACGGGCAGCCAGAGAACAATTACAAGAC GACGCCACCAGTGCTGGATTCGGATGGGA GCTTTTTCTTGTACTCAAAGTTGACCGTGG ATAAAAGCCGGTGGCAGCAGGGTAATGT GTTTTCATGCTCGGTAATGCACGAGGCCC TCCATAACCATTATACGCAGAAAAGCCTT TCGCTCTCACCCGGGAAA
482	IL2-110, слитый с IgG1 Fc LALAPG	GCCCCTACGTCCTCCTCAACTAAAAAGAC GCAACTTCAGCTTGAGCATCTTCTTCTCGA CCTTCAGATGATTTTGAACGGAATCAATA ATTACAAAAATCCTAAACTTACTAGAATG CTCACGCAGAAGTTTTATATGCCAAAAAA GGCCACTGAGTTGAAACACCTTCAATGCT TGGAGGAGGAACTTAAACCACTTGAGGA AGCCTTGAATCTTGCTCCGTCCAAAAACT TTCATTTGCGGCCACGAGATCTGATAAGC AACATCAACGTGATCGTCCTGGAACTGAA AGGAAGCGAAACGACGTTTATGTGCGAAT ATGCAGACGAAACTGCGACAATCGTTGAA TTTCTCAATCGATGGATCACTTTTAGCCAA TCTATCATCAGCACGTTGACTGGTGGTGG AGGATCGGGAGGTGGAGGATCTGGAGGA GGAGGATCGGGTGGAGGAGGATCC GATAAAACTCATACGTGCCCACCCTGCCC CGCACCGGAGGCAGCAGGGGGTCCTTCCG TATTCTTGTTTCCGCCGAAGCCGAAGGAC ACGCTTATGATTAGCAGGACTCCCGAAGT GACGTGCGTCGTAGTCGACGTGTCGCATG AGGACCCGGAGGTCAAGTTCAACTGGTAT GTCGATGGCGTAGAAGTACACAATGCAA AGACTAAACCCCGCGAAGAACAGTACAA TTCGACATACAGAGTAGTGAGCGTCTTGA CTGTGCTGCACCAGGACTGGCTCAACGGA AAGGAGTATAAGTGTAAAGTATCGAATA AGGCACTTGGTGCACCTATCGAGAAAACG ATCTCCAAGGCTAAGGGTCAGCCAAGAG AACCCCAAGTCTACACTCTGCCCCCTAGC CGCGACGAGCTTACGAAAAACCAGGTGTC GCTCACTTGTTTGGTGAAGGGTTTCTATCC GAGCGATATTGCGGTAGAGTGGGAATCCA ACGGGCAGCCAGAGAACAATTACAAGAC GACGCCACCAGTGCTGGATTCGGATGGGA GCTTTTTCTTGTACTCAAAGTTGACCGTGG

		ATAAAAGCCGGTGGCAGCAGGGTAATGT GTTTTCATGCTCGGTAATGCACGAGGCCC TCCATAACCATTATACGCAGAAAAGCCTT TCGCTCTCACCCGGGAAA
483	IL2-неактивный, слитый с IgG1 Fc LALAPG	GCCCCTACGTCCTCCTCAACTAAAAAGAC GCAACTTCAGCTTGAGCATCTTCTTCTCGA CCTTCAGATGATTTTGAACGGAATCAATA ATTACAAAAATCCTAAACTTACTAGAATG CTCACGGCAAAGTTTGCTATGCCAAAAAA GGCCACTGAGTTGAAACACCTTCAATGCT TGGAGGAGGAACTTAAACCACTTGAGGA AGCCTTGAATGGTGCTCCGTCCAAAAACT TTCATTTGCGGCCACGAGATCTGATAAGC GATATCAACGTGATCGTCCTGGAACTGAA AGGAAGCGAAACGACGTTTATGTGCGAAT ATGCAGACGAAACTGCGACAATCGTTGAA TTTCTCAATCGATGGATCACTTTTAGCCAA TCTATCATCAGCACGTTGACTGGTGGTGG AGGATCGGGAGGTGGAGGATCTGGAGGA GGAGGATCGGGTGGAGGAGGATCC GATAAAACTCATACGTGCCCACCCTGCCC CGCACCGGAGGCAGCAGGGGGTCCTTCCG TATTCTTGTTTCCGCCGAAGCCGAAGGAC ACGCTTATGATTAGCAGGACTCCCGAAGT GACGTGCGTCGTAGTCGACGTGTCGCATG AGGACCCGGAGGTCAAGTTCAACTGGTAT GTCGATGGCGTAGAAGTACACAATGCAA AGACTAAACCCCGCGAAGAACAGTACAA TTCGACATACAGAGTAGTGAGCGTCTTGA CTGTGCTGCACCAGGACTGGCTCAACGGA AAGGAGTATAAGTGTAAAGTATCGAATA AGGCACTTGGTGCACCTATCGAGAAAACG ATCTCCAAGGCTAAGGGTCAGCCAAGAG AACCCCAAGTCTACACTCTGCCCCCTAGC CGCGACGAGCTTACGAAAAACCAGGTGTC GCTCACTTGTTTGGTGAAGGGTTTCTATCC GAGCGATATTGCGGTAGAGTGGGAATCCA ACGGGCAGCCAGAGAACAATTACAAGAC GACGCCACCAGTGCTGGATTCGGATGGGA GCTTTTTCTTGTACTCAAAGTTGACCGTGG ATAAAAGCCGGTGGCAGCAGGGTAATGT GTTTTCATGCTCGGTAATGCACGAGGCCC TCCATAACCATTATACGCAGAAAAGCCTT TCGCTCTCACCCGGGAAA

484	IL2-99, слитый с IgG1 Fc LALAPG	GCCCCTACGTCCTCCTCAACTAAAAAGAC GCAACTTCAGCTTGAGCATCTTCTTCTCGA CCTTCAGATGATTTTGAACGGAATCAATA ATTACAAAAATCCTAAACTTACTAACATG CTCACGTTTAAGTTTTATATGCCAAAAAA GGCCACTGAGTTGAAACACCTTCAATGCT TGGAGGAGGAACTTAAACCACTTGAGGA AGCCTTGAATCTTGCTCCGTCCAAAAACT TTCATTTGCGGCCACGAGATCTGATAAGG AACATCAACGTGATCGTCCTGGAACTGAA AGGAAGCGAAACGACGTTTATGTGCGAAT ATGCAGACGAAACTGCGACAATCGTTGAA TTTCTCAATCGATGGATCACTTTTAGCCAA TCTATCATCAGCACGTTGACTGGTGGTGG AGGATCGGGAGGTGGAGGATCTGGAGGA GGAGGATCGGGTGGAGGAGGATCC GATAAAACTCATACGTGCCCACCCTGCCC CGCACCGGAGGCAGCAGGGGGTCCTTCCG TATTCTTGTTTCCGCCGAAGCCGAAGGAC ACGCTTATGATTAGCAGGACTCCCGAAGT GACGTGCGTCGTAGTCGACGTGTCGCATG AGGACCCGGAGGTCAAGTTCAACTGGTAT GTCGATGGCGTAGAAGTACACAATGCAA AGACTAAACCCCGCGAAGAACAGTACAA TTCGACATACAGAGTAGTGAGCGTCTTGA CTGTGCTGCACCAGGACTGGCTCAACGGA AAGGAGTATAAGTGTAAAGTATCGAATA AGGCACTTGGTGCACCTATCGAGAAAACG ATCTCCAAGGCTAAGGGTCAGCCAAGAG AACCCCAAGTCTACACTCTGCCCCCTAGC CGCGACGAGCTTACGAAAAACCAGGTGTC GCTCACTTGTTTGGTGAAGGGTTTCTATCC GAGCGATATTGCGGTAGAGTGGGAATCCA ACGGGCAGCCAGAGAACAATTACAAGAC GACGCCACCAGTGCTGGATTCGGATGGGA GCTTTTTCTTGTACTCAAAGTTGACCGTGG ATAAAAGCCGGTGGCAGCAGGGTAATGT GTTTTCATGCTCGGTAATGCACGAGGCCC TCCATAACCATTATACGCAGAAAAGCCTT TCGCTCTCACCCGGGAAA
485	IL2-101, слитый с IgG1 Fc LALAPG	GCCCCTACGTCCTCCTCAACTAAAAAGAC GCAACTTCAGCTTGAGAACCTTCTTCTCG ACCTTCAGATGATTTTGAACGGAATCAAT AATTACAAAAATCCTAAACTTACTGAAAT GCTCACGTTTAAGTTTTATATGCCAAAAA AGGCCACTGAGTTGAAACACCTTCAATGC TTGGAGGAGGAACTTAAACCACTTGAGGA AGCCTTGAATCTTGCTCCGTCCAAAAACT TTCATTTGCGGCCACGAGATCTGATAAGC AACATCAACGTGATCGTCCTGGAACTGAA AGGAAGCGAAACGACGTTTATGTGCGAAT ATGCAGACGAAACTGCGACAATCGTTGAA

		TTTCTCAATCGATGGATCACTTTTAGCCAA TCTATCATCAGCACGTTGACTGGTGGTGG AGGATCGGGAGGTGGAGGATCTGGAGGA GGAGGATCGGGTGGAGGAGGATCC GATAAAACTCATACGTGCCCACCCTGCCC CGCACCGGAGGCAGCAGGGGGTCCTTCCG TATTCTTGTTTCCGCCGAAGCCGAAGGAC ACGCTTATGATTAGCAGGACTCCCGAAGT GACGTGCGTCGTAGTCGACGTGTCGCATG AGGACCCGGAGGTCAAGTTCAACTGGTAT GTCGATGGCGTAGAAGTACACAATGCAA AGACTAAACCCCGCGAAGAACAGTACAA TTCGACATACAGAGTAGTGAGCGTCTTGA CTGTGCTGCACCAGGACTGGCTCAACGGA AAGGAGTATAAGTGTAAAGTATCGAATA AGGCACTTGGTGCACCTATCGAGAAAACG ATCTCCAAGGCTAAGGGTCAGCCAAGAG AACCCCAAGTCTACACTCTGCCCCCTAGC CGCGACGAGCTTACGAAAAACCAGGTGTC GCTCACTTGTTTGGTGAAGGGTTTCTATCC GAGCGATATTGCGGTAGAGTGGGAATCCA ACGGGCAGCCAGAGAACAATTACAAGAC GACGCCACCAGTGCTGGATTCGGATGGGA GCTTTTTCTTGTACTCAAAGTTGACCGTGG ATAAAAGCCGGTGGCAGCAGGGTAATGT GTTTTCATGCTCGGTAATGCACGAGGCCC TCCATAACCATTATACGCAGAAAAGCCTT TCGCTCTCACCCGGGAAA
486	IL2-102, слитый с IgG1 Fc LALAPG	GCCCCTACGTCCTCCTCAACTAAAAAGAC GCAACTTCAGCTTGAGCATCTTCTTCTCGA CCTTCAGATGATTTTGAACGGAATCAATA ATTACAAAAATCCTAAACTTACTGAAATG CTCACGTTTAAGTTTTATATGCCAAAAAA GGCCACTGAGTTGAAACACCTTCAATGCT TGGAGGAGGAACTTAAACCACTTGAGGA AGCCTTGAATCTTGCTCCGTCCAAAAACT TTCATTTGCGGCCACGAGTCCTGATAAGC AACATCAACGTGATCGTCCTGGAACTGAA AGGAAGCGAAACGACGTTTATGTGCGAAT ATGCAGACGAAACTGCGACAATCGTTGAA TTTCTCAATCGATGGATCACTTTTAGCCAA TCTATCATCAGCACGTTGACTGGTGGTGG AGGATCGGGAGGTGGAGGATCTGGAGGA GGAGGATCGGGTGGAGGAGGATCC GATAAAACTCATACGTGCCCACCCTGCCC CGCACCGGAGGCAGCAGGGGGTCCTTCCG TATTCTTGTTTCCGCCGAAGCCGAAGGAC ACGCTTATGATTAGCAGGACTCCCGAAGT GACGTGCGTCGTAGTCGACGTGTCGCATG AGGACCCGGAGGTCAAGTTCAACTGGTAT GTCGATGGCGTAGAAGTACACAATGCAA AGACTAAACCCCGCGAAGAACAGTACAA

		TTCGACATACAGAGTAGTGAGCGTCTTGA CTGTGCTGCACCAGGACTGGCTCAACGGA AAGGAGTATAAGTGTAAAGTATCGAATA AGGCACTTGGTGCACCTATCGAGAAAACG ATCTCCAAGGCTAAGGGTCAGCCAAGAG AACCCCAAGTCTACACTCTGCCCCCTAGC CGCGACGAGCTTACGAAAAACCAGGTGTC GCTCACTTGTTTGGTGAAGGGTTTCTATCC GAGCGATATTGCGGTAGAGTGGGAATCCA ACGGGCAGCCAGAGAACAATTACAAGAC GACGCCACCAGTGCTGGATTCGGATGGGA GCTTTTTCTTGTACTCAAAGTTGACCGTGG ATAAAAGCCGGTGGCAGCAGGGTAATGT GTTTTCATGCTCGGTAATGCACGAGGCCC TCCATAACCATTATACGCAGAAAAGCCTT TCGCTCTCACCCGGGAAA
487	IL2-103, слитый с IgG1 Fc LALAPG	GCCCCTACGTCCTCCTCAACTAAAAAGAC GCAACTTCAGCTTGAGCATCTTCTTCTCGA CCTTCAGATGATTTTGAACGGAATCAATA ATTACAAAAATCCTAAACTTACTGAAATG CTCACGTTTAAGTTTTATATGCCAAAAAA GGCCACTGAGTTGAAACACCTTCAATGCT TGGAGGAGGAACTTAAACCACTTGAGGA AGCCTTGAATCTTGCTCCGTCCAAAAACT TTCATTTGCGGCCACGAGATCTGATAAGG AACATCAACGTGATCGTCCTGGAACTGAA AGGAAGCGAAACGACGTTTATGTGCGAAT ATGCAGACGAAACTGCGACAATCGTTGAA TTTCTCAATCGATGGATCACTTTTAGCCAA TCTATCATCAGCACGTTGACTGGTGGTGG AGGATCGGGAGGTGGAGGATCTGGAGGA GGAGGATCGGGTGGAGGAGGATCC GATAAAACTCATACGTGCCCACCCTGCCC CGCACCGGAGGCAGCAGGGGGTCCTTCCG TATTCTTGTTTCCGCCGAAGCCGAAGGAC ACGCTTATGATTAGCAGGACTCCCGAAGT GACGTGCGTCGTAGTCGACGTGTCGCATG AGGACCCGGAGGTCAAGTTCAACTGGTAT GTCGATGGCGTAGAAGTACACAATGCAA AGACTAAACCCCGCGAAGAACAGTACAA TTCGACATACAGAGTAGTGAGCGTCTTGA CTGTGCTGCACCAGGACTGGCTCAACGGA AAGGAGTATAAGTGTAAAGTATCGAATA AGGCACTTGGTGCACCTATCGAGAAAACG ATCTCCAAGGCTAAGGGTCAGCCAAGAG AACCCCAAGTCTACACTCTGCCCCCTAGC CGCGACGAGCTTACGAAAAACCAGGTGTC GCTCACTTGTTTGGTGAAGGGTTTCTATCC GAGCGATATTGCGGTAGAGTGGGAATCCA ACGGGCAGCCAGAGAACAATTACAAGAC GACGCCACCAGTGCTGGATTCGGATGGGA GCTTTTTCTTGTACTCAAAGTTGACCGTGG

		ATAAAAGCCGGTGGCAGCAGGGTAATGT GTTTTCATGCTCGGTAATGCACGAGGCCC TCCATAACCATTATACGCAGAAAAGCCTT TCGCTCTCACCCGGGAAA
488	IL2-104, слитый с IgG1 Fc LALAPG	GCCCCTACGTCCTCCTCAACTAAAAAGAC GCAACTTCAGCTTGAGCATCTTCTTCTCGA CCTTCAGATGATTTTGAACGGAATCAATA ATTACAAAAATCCTAAACTTACTGAAATG CTCACGTTTAAGTTTTATATGCCAAAAAA GGCCACTGAGTTGAAACACCTTCAATGCT TGGAGGAGGAACTTAAACCACTTGAGGA AGCCTTGAATCTTGCTCCGTCCAAAAACT TTCATTTGCGGCCACGAGATCTGATAAGC AACATCAACGTGAGCGTCCTGGAACTGAA AGGAAGCGAAACGACGTTTATGTGCGAAT ATGCAGACGAAACTGCGACAATCGTTGAA TTTCTCAATCGATGGATCACTTTTAGCCAA TCTATCATCAGCACGTTGACTGGTGGTGG AGGATCGGGAGGTGGAGGATCTGGAGGA GGAGGATCGGGTGGAGGAGGATCC GATAAAACTCATACGTGCCCACCCTGCCC CGCACCGGAGGCAGCAGGGGGTCCTTCCG TATTCTTGTTTCCGCCGAAGCCGAAGGAC ACGCTTATGATTAGCAGGACTCCCGAAGT GACGTGCGTCGTAGTCGACGTGTCGCATG AGGACCCGGAGGTCAAGTTCAACTGGTAT GTCGATGGCGTAGAAGTACACAATGCAA AGACTAAACCCCGCGAAGAACAGTACAA TTCGACATACAGAGTAGTGAGCGTCTTGA CTGTGCTGCACCAGGACTGGCTCAACGGA AAGGAGTATAAGTGTAAAGTATCGAATA AGGCACTTGGTGCACCTATCGAGAAAACG ATCTCCAAGGCTAAGGGTCAGCCAAGAG AACCCCAAGTCTACACTCTGCCCCCTAGC CGCGACGAGCTTACGAAAAACCAGGTGTC GCTCACTTGTTTGGTGAAGGGTTTCTATCC GAGCGATATTGCGGTAGAGTGGGAATCCA ACGGGCAGCCAGAGAACAATTACAAGAC GACGCCACCAGTGCTGGATTCGGATGGGA GCTTTTTCTTGTACTCAAAGTTGACCGTGG ATAAAAGCCGGTGGCAGCAGGGTAATGT GTTTTCATGCTCGGTAATGCACGAGGCCC TCCATAACCATTATACGCAGAAAAGCCTT TCGCTCTCACCCGGGAAA

489	IL2-114, слитый с IgG1 Fc LALAPG	GCCCCTACGTCCTCCTCAACTAAAAAGAC GCAACTTCAGCTTGAGAACCTTCTTCTCG ACCTTCAGATGATTTTGAACGGAATCAAT AATTACAAAAATCCTAAACTTACTAGAAT GCTCACGCAGAAGTTTTATATGCCAAAAA AGGCCACTGAGTTGAAACACCTTCAATGC TTGGAGGAGGAACTTAAACCACTTGAGGA AGCCTTGAATCTTGCTCCGTCCAAAAACT TTCATTTGCGGCCACGAGATCTGATAAGC AACATCAACGTGATCGTCCTGGAACTGAA AGGAAGCGAAACGACGTTTATGTGCGAAT ATGCAGACGAAACTGCGACAATCGTTGAA TTTCTCAATCGATGGATCACTTTTAGCCAA TCTATCATCAGCACGTTGACTGGTGGTGG AGGATCGGGAGGTGGAGGATCTGGAGGA GGAGGATCGGGTGGAGGAGGATCC GATAAAACTCATACGTGCCCACCCTGCCC CGCACCGGAGGCAGCAGGGGGTCCTTCCG TATTCTTGTTTCCGCCGAAGCCGAAGGAC ACGCTTATGATTAGCAGGACTCCCGAAGT GACGTGCGTCGTAGTCGACGTGTCGCATG AGGACCCGGAGGTCAAGTTCAACTGGTAT GTCGATGGCGTAGAAGTACACAATGCAA AGACTAAACCCCGCGAAGAACAGTACAA TTCGACATACAGAGTAGTGAGCGTCTTGA CTGTGCTGCACCAGGACTGGCTCAACGGA AAGGAGTATAAGTGTAAAGTATCGAATA AGGCACTTGGTGCACCTATCGAGAAAACG ATCTCCAAGGCTAAGGGTCAGCCAAGAG AACCCCAAGTCTACACTCTGCCCCCTAGC CGCGACGAGCTTACGAAAAACCAGGTGTC GCTCACTTGTTTGGTGAAGGGTTTCTATCC GAGCGATATTGCGGTAGAGTGGGAATCCA ACGGGCAGCCAGAGAACAATTACAAGAC GACGCCACCAGTGCTGGATTCGGATGGGA GCTTTTTCTTGTACTCAAAGTTGACCGTGG ATAAAAGCCGGTGGCAGCAGGGTAATGT GTTTTCATGCTCGGTAATGCACGAGGCCC TCCATAACCATTATACGCAGAAAAGCCTT TCGCTCTCACCCGGGAAA
490	IL2-117, слитый с IgG1 Fc LALAPG	GCCCCTACGTCCTCCTCAACTAAAAAGAC GCAACTTCAGCTTGAGCATCTTCTTCTCGA CCTTCAGATGATTTTGAACGGAATCAATA ATTACAAAAATCCTAAACTTACTAGAATG CTCACGCAGAAGTTTTATATGCCAAAAAA GGCCACTGAGTTGAAACACCTTCAATGCT TGGAGGAGGAACTTAAACCACTTGAGGA AGCCTTGAATCTTGCTCCGTCCAAAAACT TTCATTTGCGGCCACGAGATCTGATAAGC AACATCAACGTGAGCGTCCTGGAACTGAA AGGAAGCGAAACGACGTTTATGTGCGAAT ATGCAGACGAAACTGCGACAATCGTTGAA

		TTTCTCAATCGATGGATCACTTTTAGCCAA TCTATCATCAGCACGTTGACTGGTGGTGG AGGATCGGGAGGTGGAGGATCTGGAGGA GGAGGATCGGGTGGAGGAGGATCC GATAAAACTCATACGTGCCCACCCTGCCC CGCACCGGAGGCAGCAGGGGGTCCTTCCG TATTCTTGTTTCCGCCGAAGCCGAAGGAC ACGCTTATGATTAGCAGGACTCCCGAAGT GACGTGCGTCGTAGTCGACGTGTCGCATG AGGACCCGGAGGTCAAGTTCAACTGGTAT GTCGATGGCGTAGAAGTACACAATGCAA AGACTAAACCCCGCGAAGAACAGTACAA TTCGACATACAGAGTAGTGAGCGTCTTGA CTGTGCTGCACCAGGACTGGCTCAACGGA AAGGAGTATAAGTGTAAAGTATCGAATA AGGCACTTGGTGCACCTATCGAGAAAACG ATCTCCAAGGCTAAGGGTCAGCCAAGAG AACCCCAAGTCTACACTCTGCCCCCTAGC CGCGACGAGCTTACGAAAAACCAGGTGTC GCTCACTTGTTTGGTGAAGGGTTTCTATCC GAGCGATATTGCGGTAGAGTGGGAATCCA ACGGGCAGCCAGAGAACAATTACAAGAC GACGCCACCAGTGCTGGATTCGGATGGGA GCTTTTTCTTGTACTCAAAGTTGACCGTGG ATAAAAGCCGGTGGCAGCAGGGTAATGT GTTTTCATGCTCGGTAATGCACGAGGCCC TCCATAACCATTATACGCAGAAAAGCCTT TCGCTCTCACCCGGGAAA
491	IL2-108, слитый с IgG1 Fc LALAPG	GCCCCTACGTCCTCCTCAACTAAAAAGAC GCAACTTCAGCTTGAGAACCTTCTTCTCG ACCTTCAGATGATTTTGAACGGAATCAAT AATTACAAAAATCCTGAACTTACTAACAT GCTCACGTTTAAGTTTTATATGCCAAAAA AGGCCACTGAGTTGAAACACCTTCAATGC TTGGAGGAGGAACTTAAACCACTTGAGGA AGCCTTGAATCTTGCTCCGTCCAAAAACT TTCATTTGCGGCCACGAGATCTGATAAGC AACATCAACGTGATCGTCCTGGAACTGAA AGGAAGCGAAACGACGTTTATGTGCGAAT ATGCAGACGAAACTGCGACAATCGTTGAA TTTCTCAATCGATGGATCACTTTTAGCCAA TCTATCATCAGCACGTTGACTGGTGGTGG AGGATCGGGAGGTGGAGGATCTGGAGGA GGAGGATCGGGTGGAGGAGGATCC GATAAAACTCATACGTGCCCACCCTGCCC CGCACCGGAGGCAGCAGGGGGTCCTTCCG TATTCTTGTTTCCGCCGAAGCCGAAGGAC ACGCTTATGATTAGCAGGACTCCCGAAGT GACGTGCGTCGTAGTCGACGTGTCGCATG AGGACCCGGAGGTCAAGTTCAACTGGTAT GTCGATGGCGTAGAAGTACACAATGCAA AGACTAAACCCCGCGAAGAACAGTACAA

		TTCGACATACAGAGTAGTGAGCGTCTTGA CTGTGCTGCACCAGGACTGGCTCAACGGA AAGGAGTATAAGTGTAAAGTATCGAATA AGGCACTTGGTGCACCTATCGAGAAAACG ATCTCCAAGGCTAAGGGTCAGCCAAGAG AACCCCAAGTCTACACTCTGCCCCCTAGC CGCGACGAGCTTACGAAAAACCAGGTGTC GCTCACTTGTTTGGTGAAGGGTTTCTATCC GAGCGATATTGCGGTAGAGTGGGAATCCA ACGGGCAGCCAGAGAACAATTACAAGAC GACGCCACCAGTGCTGGATTCGGATGGGA GCTTTTTCTTGTACTCAAAGTTGACCGTGG ATAAAAGCCGGTGGCAGCAGGGTAATGT GTTTTCATGCTCGGTAATGCACGAGGCCC TCCATAACCATTATACGCAGAAAAGCCTT TCGCTCTCACCCGGGAAA
Иллюстративные слитые белки IL-2-Fc (IgG1 Fc N297G Mut215)		
492	IL2 C125S, слитый с IgG1 Fc N297G Mut215	GCCCCTACGTCCTCCTCAACTAAAAAGAC GCAACTTCAGCTTGAGCATCTTCTTCTCGA CCTTCAGATGATTTTGAACGGAATCAATA ATTACAAAAATCCTAAACTTACTAGAATG CTCACGTTTAAGTTTTATATGCCAAAAAA GGCCACTGAGTTGAAACACCTTCAATGCT TGGAGGAGGAACTTAAACCACTTGAGGA AGTATTGAATCTTGCTCAGTCCAAAAACT TTCATTTGCGGCCACGAGATCTGATAAGC AACATCAACGTGATCGTCCTGGAACTGAA AGGAAGCGAAACGACGTTTATGTGCGAAT ATGCAGACGAAACTGCGACAATCGTTGAA TTTCTCAATCGATGGATCACTTTTAGCCAA TCTATCATCAGCACGTTGACTGGTGGTGG AGGATCGGGAGGTGGAGGATCTGGAGGA GGAGGATCGGGTGGAGGAGGATCC GATAAAACTCATACGTGCCCACCCTGCCC CGCACCGGAGCTGCTTGGGGGTCCTTCCG TATTCTTGTTTCCGCCGAAGCCGAAGGAC ACGCTTATGATTAGCAGGACTCCCGAAGT GACGTGCGTCGTAGTCGACGTGTCGCATG AGGACCCGGAGGTCAAGTTCAACTGGTAT GTCGATGGCGTAGAAGTACACAATGCAA AGACTAAACCCCGCGAAGAACAGTACGG TTCGACATACAGAGTAGTGAGCGTCTTGC AGGTGCTGCACGTTGACTGGCTCAACGGA AAGGAGTATAAGTGTAAAGTATCGAATA AGGCACTTCCCGCACCTATCGAGAAAACG ATCTCCAAGGCTAAGGGTCAGCCAAGAG AACCCCAAGTCTACACTCTGCCCCCTAGC CGCGACGAGCTTACGAAAAACCAGGTGTC GCTCACTTGTTTGGTGAAGGGTTTCTATCC GAGCGATATTGTGGTAGAGTGGGAATCCA ACGGGCAGCCAGAGAACAATTACAAGAC GACGCCACCAGTGCTGGATTCGGATGGGA

		GCTTTTTCTTGTACTCAAAGTTGACCGTGG ATAAAAGCCGGTGGCAGCAGGGTAATGT GTTTTCATGCTCGGTAATGCACGAGGCCC TCCATAACCATTATACGCAGAAAAGCCTT TCGCTCTCACCCGGGAAA
493	Стабилизированный IL-2, слитый с IgG1 Fc N297G Mut215	GCCCCTACGTCCTCCTCAACTAAAAAGAC GCAACTTCAGCTTGAGCATCTTCTTCTCGA CCTTCAGATGATTTTGAACGGAATCAATA ATTACAAAAATCCTAAACTTACTAGAATG CTCACGTTTAAGTTTTATATGCCAAAAAA GGCCACTGAGTTGAAACACCTTCAATGCT TGGAGGAGGAACTTAAACCACTTGAGGA AGCCTTGAATCTTGCTCCGTCCAAAAACT TTCATTTGCGGCCACGAGATCTGATAAGC AACATCAACGTGATCGTCCTGGAACTGAA AGGAAGCGAAACGACGTTTATGTGCGAAT ATGCAGACGAAACTGCGACAATCGTTGAA TTTCTCAATCGATGGATCACTTTTAGCCAA TCTATCATCAGCACGTTGACTGGTGGTGG AGGATCGGGAGGTGGAGGATCTGGAGGA GGAGGATCGGGTGGAGGAGGATCC GATAAAACTCATACGTGCCCACCCTGCCC CGCACCGGAGCTGCTTGGGGGTCCTTCCG TATTCTTGTTTCCGCCGAAGCCGAAGGAC ACGCTTATGATTAGCAGGACTCCCGAAGT GACGTGCGTCGTAGTCGACGTGTCGCATG AGGACCCGGAGGTCAAGTTCAACTGGTAT GTCGATGGCGTAGAAGTACACAATGCAA AGACTAAACCCCGCGAAGAACAGTACGG TTCGACATACAGAGTAGTGAGCGTCTTGC AGGTGCTGCACGTTGACTGGCTCAACGGA AAGGAGTATAAGTGTAAAGTATCGAATA AGGCACTTCCCGCACCTATCGAGAAAACG ATCTCCAAGGCTAAGGGTCAGCCAAGAG AACCCCAAGTCTACACTCTGCCCCCTAGC CGCGACGAGCTTACGAAAAACCAGGTGTC GCTCACTTGTTTGGTGAAGGGTTTCTATCC GAGCGATATTGTGGTAGAGTGGGAATCCA ACGGGCAGCCAGAGAACAATTACAAGAC GACGCCACCAGTGCTGGATTCGGATGGGA GCTTTTTCTTGTACTCAAAGTTGACCGTGG ATAAAAGCCGGTGGCAGCAGGGTAATGT GTTTTCATGCTCGGTAATGCACGAGGCCC TCCATAACCATTATACGCAGAAAAGCCTT TCGCTCTCACCCGGGAAA

494	IL2-037, слитый с IgG1 Fc N297G Mut215	GCCCCTACGTCCTCCTCAACTAAAAAGAC GCAACTTCAGCTTGAGGATCTTCTTCTCG ACCTTCAGATGATTTTGAACGGAATCAAT AATTACAAAAATCCTAAACTTACTAGAAT GCTCACGTTTAAGTTTTATATGCCAAAAA AGGCCACTGAGTTGAAACACCTTCAATGC TTGGAGGAGGAACTTAAACCACTTGAGGA AGCCTTGAATCTTGCTCCGTCCAAAAACT TTCATTTGCGGCCACGAGATCTGATAAGC AACATCAACGTGATCGTCCTGGAACTGAA AGGAAGCGAAACGACGTTTATGTGCGAAT ATGCAGACGAAACTGCGACAATCGTTGAA TTTCTCAATCGATGGATCACTTTTAGCCAA TCTATCATCAGCACGTTGACTGGTGGTGG AGGATCGGGAGGTGGAGGATCTGGAGGA GGAGGATCGGGTGGAGGAGGATCC GATAAAACTCATACGTGCCCACCCTGCCC CGCACCGGAGCTGCTTGGGGGTCCTTCCG TATTCTTGTTTCCGCCGAAGCCGAAGGAC ACGCTTATGATTAGCAGGACTCCCGAAGT GACGTGCGTCGTAGTCGACGTGTCGCATG AGGACCCGGAGGTCAAGTTCAACTGGTAT GTCGATGGCGTAGAAGTACACAATGCAA AGACTAAACCCCGCGAAGAACAGTACGG TTCGACATACAGAGTAGTGAGCGTCTTGC AGGTGCTGCACGTTGACTGGCTCAACGGA AAGGAGTATAAGTGTAAAGTATCGAATA AGGCACTTCCCGCACCTATCGAGAAAACG ATCTCCAAGGCTAAGGGTCAGCCAAGAG AACCCCAAGTCTACACTCTGCCCCCTAGC CGCGACGAGCTTACGAAAAACCAGGTGTC GCTCACTTGTTTGGTGAAGGGTTTCTATCC GAGCGATATTGTGGTAGAGTGGGAATCCA ACGGGCAGCCAGAGAACAATTACAAGAC GACGCCACCAGTGCTGGATTCGGATGGGA GCTTTTTCTTGTACTCAAAGTTGACCGTGG ATAAAAGCCGGTGGCAGCAGGGTAATGT GTTTTCATGCTCGGTAATGCACGAGGCCC TCCATAACCATTATACGCAGAAAAGCCTT TCGCTCTCACCCGGGAAA
495	IL2-062, слитый с IgG1 Fc N297G Mut215	GCCCCTACGTCCTCCTCAACTAAAAAGAC GCAACTTCAGCTTGAGAATCTTCTTCTCG ACCTTCAGATGATTTTGAACGGAATCAAT AATTACAAAAATCCTAAACTTACTAGAAT GCTCACGTTTAAGTTTTATATGCCAAAAA AGGCCACTGAGTTGAAACACCTTCAATGC TTGGAGGAGGAACTTAAACCACTTGAGGA AGCCTTGAATCTTGCTCCGTCCAAAAACT TTCATTTGCGGCCACGAGATCTGATAAGC AACATCAACGTGATCGTCCTGGAACTGAA AGGAAGCGAAACGACGTTTATGTGCGAAT ATGCAGACGAAACTGCGACAATCGTTGAA

		TTTCTCAATCGATGGATCACTTTTAGCCAA TCTATCATCAGCACGTTGACTGGTGGTGG AGGATCGGGAGGTGGAGGATCTGGAGGA GGAGGATCGGGTGGAGGAGGATCC GATAAAACTCATACGTGCCCACCCTGCCC CGCACCGGAGCTGCTTGGGGGTCCTTCCG TATTCTTGTTTCCGCCGAAGCCGAAGGAC ACGCTTATGATTAGCAGGACTCCCGAAGT GACGTGCGTCGTAGTCGACGTGTCGCATG AGGACCCGGAGGTCAAGTTCAACTGGTAT GTCGATGGCGTAGAAGTACACAATGCAA AGACTAAACCCCGCGAAGAACAGTACGG TTCGACATACAGAGTAGTGAGCGTCTTGC AGGTGCTGCACGTTGACTGGCTCAACGGA AAGGAGTATAAGTGTAAAGTATCGAATA AGGCACTTCCCGCACCTATCGAGAAAACG ATCTCCAAGGCTAAGGGTCAGCCAAGAG AACCCCAAGTCTACACTCTGCCCCCTAGC CGCGACGAGCTTACGAAAAACCAGGTGTC GCTCACTTGTTTGGTGAAGGGTTTCTATCC GAGCGATATTGTGGTAGAGTGGGAATCCA ACGGGCAGCCAGAGAACAATTACAAGAC GACGCCACCAGTGCTGGATTCGGATGGGA GCTTTTTCTTGTACTCAAAGTTGACCGTGG ATAAAAGCCGGTGGCAGCAGGGTAATGT GTTTTCATGCTCGGTAATGCACGAGGCCC TCCATAACCATTATACGCAGAAAAGCCTT TCGCTCTCACCCGGGAAA
496	IL2-118, слитый с IgG1 Fc N297G Mut215	GCCCCTACGTCCTCCTCAACTAAAAAGAC GCAACTTCAGCTTGAGCTGCTTCTTCTCGA CCTTCAGATGATTTTGAACGGAATCAATA ATTACAAAAATCCTAAACTTACTAGAATG CTCACGTTTAAGTTTTATATGCCAAAAAA GGCCACTGAGTTGAAACACCTTCAATGCT TGGAGGAGGAACTTAAACCACTTGAGGA AGCCTTGAATCTTGCTCCGTCCAAAAACT TTCATTTGCGGCCACGAGATCTGATAAGC AACATCAACGTGATCGTCCTGGAACTGAA AGGAAGCGAAACGACGTTTATGTGCGAAT ATGCAGACGAAACTGCGACAATCGTTGAA TTTCTCAATCGATGGATCACTTTTAGCCAA TCTATCATCAGCACGTTGACTGGTGGTGG AGGATCGGGAGGTGGAGGATCTGGAGGA GGAGGATCGGGTGGAGGAGGATCC GATAAAACTCATACGTGCCCACCCTGCCC CGCACCGGAGCTGCTTGGGGGTCCTTCCG TATTCTTGTTTCCGCCGAAGCCGAAGGAC ACGCTTATGATTAGCAGGACTCCCGAAGT GACGTGCGTCGTAGTCGACGTGTCGCATG AGGACCCGGAGGTCAAGTTCAACTGGTAT GTCGATGGCGTAGAAGTACACAATGCAA AGACTAAACCCCGCGAAGAACAGTACGG

		TTCGACATACAGAGTAGTGAGCGTCTTGC AGGTGCTGCACGTTGACTGGCTCAACGGA AAGGAGTATAAGTGTAAAGTATCGAATA AGGCACTTCCCGCACCTATCGAGAAAACG ATCTCCAAGGCTAAGGGTCAGCCAAGAG AACCCCAAGTCTACACTCTGCCCCCTAGC CGCGACGAGCTTACGAAAAACCAGGTGTC GCTCACTTGTTTGGTGAAGGGTTTCTATCC GAGCGATATTGTGGTAGAGTGGGAATCCA ACGGGCAGCCAGAGAACAATTACAAGAC GACGCCACCAGTGCTGGATTCGGATGGGA GCTTTTTCTTGTACTCAAAGTTGACCGTGG ATAAAAGCCGGTGGCAGCAGGGTAATGT GTTTTCATGCTCGGTAATGCACGAGGCCC TCCATAACCATTATACGCAGAAAAGCCTT TCGCTCTCACCCGGGAAA
497	IL2-035, слитый с IgG1 Fc N297G Mut215	GCCCCTACGTCCTCCTCAACTAAAAAGAC GCAACTTCAGCTTGAGCATCTTCTTCTCGA CCTTCAGATGATTTTGAACGGAACCAATA ATTACAAAAATCCTAAACTTACTAGAATG CTCACGTTTAAGTTTTATATGCCAAAAAA GGCCACTGAGTTGAAACACCTTCAATGCT TGGAGGAGGAACTTAAACCACTTGAGGA AGCCTTGAATCTTGCTCCGTCCAAAAACT TTCATTTGCGGCCACGAGATCTGATAAGC AACATCAACGTGATCGTCCTGGAACTGAA AGGAAGCGAAACGACGTTTATGTGCGAAT ATGCAGACGAAACTGCGACAATCGTTGAA TTTCTCAATCGATGGATCACTTTTAGCCAA TCTATCATCAGCACGTTGACTGGTGGTGG AGGATCGGGAGGTGGAGGATCTGGAGGA GGAGGATCGGGTGGAGGAGGATCC GATAAAACTCATACGTGCCCACCCTGCCC CGCACCGGAGCTGCTTGGGGGTCCTTCCG TATTCTTGTTTCCGCCGAAGCCGAAGGAC ACGCTTATGATTAGCAGGACTCCCGAAGT GACGTGCGTCGTAGTCGACGTGTCGCATG AGGACCCGGAGGTCAAGTTCAACTGGTAT GTCGATGGCGTAGAAGTACACAATGCAA AGACTAAACCCCGCGAAGAACAGTACGG TTCGACATACAGAGTAGTGAGCGTCTTGC AGGTGCTGCACGTTGACTGGCTCAACGGA AAGGAGTATAAGTGTAAAGTATCGAATA AGGCACTTCCCGCACCTATCGAGAAAACG ATCTCCAAGGCTAAGGGTCAGCCAAGAG AACCCCAAGTCTACACTCTGCCCCCTAGC CGCGACGAGCTTACGAAAAACCAGGTGTC GCTCACTTGTTTGGTGAAGGGTTTCTATCC GAGCGATATTGTGGTAGAGTGGGAATCCA ACGGGCAGCCAGAGAACAATTACAAGAC GACGCCACCAGTGCTGGATTCGGATGGGA GCTTTTTCTTGTACTCAAAGTTGACCGTGG

		ATAAAAGCCGGTGGCAGCAGGGTAATGT GTTTTCATGCTCGGTAATGCACGAGGCCC TCCATAACCATTATACGCAGAAAAGCCTT TCGCTCTCACCCGGGAAA
498	IL2-073, слитый с IgG1 Fc N297G Mut215	GCCCCTACGTCCTCCTCAACTAAAAAGAC GCAACTTCAGCTTGAGCATCTTCTTCTCGA CCTTCAGATGATTTTGAACGGAATCAATA ATTACAAAAATCCTAAACTTACTAGAATG CTCACGTTTAAGTTTTATATGCCAAAAAA GGCCACTGAGTTGAAACACCTTCAATGCT TGGAGGAGGAACTTAAACCACTTGAGGA AGCCTTGAATCTTGCTCCGTCCAAAAACT TTCATTTGCGGCCACGAGTTCTGATAAGC AACATCAACGTGATCGTCCTGGAACTGAA AGGAAGCGAAACGACGTTTATGTGCGAAT ATGCAGACGAAACTGCGACAATCGTTGAA TTTCTCAATCGATGGATCACTTTTAGCCAA TCTATCATCAGCACGTTGACTGGTGGTGG AGGATCGGGAGGTGGAGGATCTGGAGGA GGAGGATCGGGTGGAGGAGGATCC GATAAAACTCATACGTGCCCACCCTGCCC CGCACCGGAGCTGCTTGGGGGTCCTTCCG TATTCTTGTTTCCGCCGAAGCCGAAGGAC ACGCTTATGATTAGCAGGACTCCCGAAGT GACGTGCGTCGTAGTCGACGTGTCGCATG AGGACCCGGAGGTCAAGTTCAACTGGTAT GTCGATGGCGTAGAAGTACACAATGCAA AGACTAAACCCCGCGAAGAACAGTACGG TTCGACATACAGAGTAGTGAGCGTCTTGC AGGTGCTGCACGTTGACTGGCTCAACGGA AAGGAGTATAAGTGTAAAGTATCGAATA AGGCACTTCCCGCACCTATCGAGAAAACG ATCTCCAAGGCTAAGGGTCAGCCAAGAG AACCCCAAGTCTACACTCTGCCCCCTAGC CGCGACGAGCTTACGAAAAACCAGGTGTC GCTCACTTGTTTGGTGAAGGGTTTCTATCC GAGCGATATTGTGGTAGAGTGGGAATCCA ACGGGCAGCCAGAGAACAATTACAAGAC GACGCCACCAGTGCTGGATTCGGATGGGA GCTTTTTCTTGTACTCAAAGTTGACCGTGG ATAAAAGCCGGTGGCAGCAGGGTAATGT GTTTTCATGCTCGGTAATGCACGAGGCCC TCCATAACCATTATACGCAGAAAAGCCTT TCGCTCTCACCCGGGAAA

499	IL2-077, слитый с IgG1 Fc N297G Mut215	GCCCCTACGTCCTCCTCAACTAAAAAGAC GCAACTTCAGCTTGAGCATCTTCTTCTCGA CCTTCAGATGATTTTGAACGGAATCAATA ATTACAAAAATCCTAAACTTACTAGAATG CTCACGTTTAAGTTTTATATGCCAAAAAA GGCCACTGAGTTGAAACACCTTCAATGCT TGGAGGAGGAACTTAAACCACTTGAGGA AGCCTTGAATCTTGCTCCGTCCAAAAACT TTCATTTGCGGCCACGAGATCTGATACGT AACATCAACGTGATCGTCCTGGAACTGAA AGGAAGCGAAACGACGTTTATGTGCGAAT ATGCAGACGAAACTGCGACAATCGTTGAA TTTCTCAATCGATGGATCACTTTTAGCCAA TCTATCATCAGCACGTTGACTGGTGGTGG AGGATCGGGAGGTGGAGGATCTGGAGGA GGAGGATCGGGTGGAGGAGGATCC GATAAAACTCATACGTGCCCACCCTGCCC CGCACCGGAGCTGCTTGGGGGTCCTTCCG TATTCTTGTTTCCGCCGAAGCCGAAGGAC ACGCTTATGATTAGCAGGACTCCCGAAGT GACGTGCGTCGTAGTCGACGTGTCGCATG AGGACCCGGAGGTCAAGTTCAACTGGTAT GTCGATGGCGTAGAAGTACACAATGCAA AGACTAAACCCCGCGAAGAACAGTACGG TTCGACATACAGAGTAGTGAGCGTCTTGC AGGTGCTGCACGTTGACTGGCTCAACGGA AAGGAGTATAAGTGTAAAGTATCGAATA AGGCACTTCCCGCACCTATCGAGAAAACG ATCTCCAAGGCTAAGGGTCAGCCAAGAG AACCCCAAGTCTACACTCTGCCCCCTAGC CGCGACGAGCTTACGAAAAACCAGGTGTC GCTCACTTGTTTGGTGAAGGGTTTCTATCC GAGCGATATTGTGGTAGAGTGGGAATCCA ACGGGCAGCCAGAGAACAATTACAAGAC GACGCCACCAGTGCTGGATTCGGATGGGA GCTTTTTCTTGTACTCAAAGTTGACCGTGG ATAAAAGCCGGTGGCAGCAGGGTAATGT GTTTTCATGCTCGGTAATGCACGAGGCCC TCCATAACCATTATACGCAGAAAAGCCTT TCGCTCTCACCCGGGAAA
500	IL2-043, слитый с IgG1 Fc N297G Mut215	GCCCCTACGTCCTCCTCAACTAAAAAGAC GCAACTTCAGCTTGAGCATCTTCTTCTCGA CCTTCAGATGATTTTGAACGGAATCAATA ATTACAAAAATCCTAAACTTACTAGAATG CTCACGTTTAAGTTTTATATGCCAAAAAA GGCCACTGAGTTGAAACACCTTCAATGCT TGGAGGAGGAACTTAAACCACTTGAGGA AGCCTTGAATCTTGCTCCGTCCAAAAACT TTCATTTGCGGCCACGAGATCTGATAAGC CTGATCAACGTGATCGTCCTGGAACTGAA AGGAAGCGAAACGACGTTTATGTGCGAAT ATGCAGACGAAACTGCGACAATCGTTGAA

		TTTCTCAATCGATGGATCACTTTTAGCCAA TCTATCATCAGCACGTTGACTGGTGGTGG AGGATCGGGAGGTGGAGGATCTGGAGGA GGAGGATCGGGTGGAGGAGGATCC GATAAAACTCATACGTGCCCACCCTGCCC CGCACCGGAGCTGCTTGGGGGTCCTTCCG TATTCTTGTTTCCGCCGAAGCCGAAGGAC ACGCTTATGATTAGCAGGACTCCCGAAGT GACGTGCGTCGTAGTCGACGTGTCGCATG AGGACCCGGAGGTCAAGTTCAACTGGTAT GTCGATGGCGTAGAAGTACACAATGCAA AGACTAAACCCCGCGAAGAACAGTACGG TTCGACATACAGAGTAGTGAGCGTCTTGC AGGTGCTGCACGTTGACTGGCTCAACGGA AAGGAGTATAAGTGTAAAGTATCGAATA AGGCACTTCCCGCACCTATCGAGAAAACG ATCTCCAAGGCTAAGGGTCAGCCAAGAG AACCCCAAGTCTACACTCTGCCCCCTAGC CGCGACGAGCTTACGAAAAACCAGGTGTC GCTCACTTGTTTGGTGAAGGGTTTCTATCC GAGCGATATTGTGGTAGAGTGGGAATCCA ACGGGCAGCCAGAGAACAATTACAAGAC GACGCCACCAGTGCTGGATTCGGATGGGA GCTTTTTCTTGTACTCAAAGTTGACCGTGG ATAAAAGCCGGTGGCAGCAGGGTAATGT GTTTTCATGCTCGGTAATGCACGAGGCCC TCCATAACCATTATACGCAGAAAAGCCTT TCGCTCTCACCCGGGAAA
501	IL2-036, слитый с IgG1 Fc N297G Mut215	GCCCCTACGTCCTCCTCAACTAAAAAGAC GCAACTTCAGCTTGAGCATCTTCTTCTCGA CCTTCAGATGATTTTGAACGGAATCAATA ATTACAAAAATCCTAAACTTACTAGAATG CTCACGTTTAAGTTTTATATGCCAAAAAA GGCCACTGAGTTGAAACACCTTCAATGCT TGGAGGAGGAACTTAAACCACTTGAGGA AGCCTTGAATCTTGCTCCGTCCAAAAACT TTCATTTGCGGCCACGAGATCTGATAAGC AGCATCAACGTGATCGTCCTGGAACTGAA AGGAAGCGAAACGACGTTTATGTGCGAAT ATGCAGACGAAACTGCGACAATCGTTGAA TTTCTCAATCGATGGATCACTTTTAGCCAA TCTATCATCAGCACGTTGACTGGTGGTGG AGGATCGGGAGGTGGAGGATCTGGAGGA GGAGGATCGGGTGGAGGAGGATCC GATAAAACTCATACGTGCCCACCCTGCCC CGCACCGGAGCTGCTTGGGGGTCCTTCCG TATTCTTGTTTCCGCCGAAGCCGAAGGAC ACGCTTATGATTAGCAGGACTCCCGAAGT GACGTGCGTCGTAGTCGACGTGTCGCATG AGGACCCGGAGGTCAAGTTCAACTGGTAT GTCGATGGCGTAGAAGTACACAATGCAA AGACTAAACCCCGCGAAGAACAGTACGG

		TTCGACATACAGAGTAGTGAGCGTCTTGC AGGTGCTGCACGTTGACTGGCTCAACGGA AAGGAGTATAAGTGTAAAGTATCGAATA AGGCACTTCCCGCACCTATCGAGAAAACG ATCTCCAAGGCTAAGGGTCAGCCAAGAG AACCCCAAGTCTACACTCTGCCCCCTAGC CGCGACGAGCTTACGAAAAACCAGGTGTC GCTCACTTGTTTGGTGAAGGGTTTCTATCC GAGCGATATTGTGGTAGAGTGGGAATCCA ACGGGCAGCCAGAGAACAATTACAAGAC GACGCCACCAGTGCTGGATTCGGATGGGA GCTTTTTCTTGTACTCAAAGTTGACCGTGG ATAAAAGCCGGTGGCAGCAGGGTAATGT GTTTTCATGCTCGGTAATGCACGAGGCCC TCCATAACCATTATACGCAGAAAAGCCTT TCGCTCTCACCCGGGAAA
502	IL2-068, слитый с IgG1 Fc N297G Mut215	GCCCCTACGTCCTCCTCAACTAAAAAGAC GCAACTTCAGCTTGAGCATCTTCTTCTCGA CCTTCAGATGATTTTGAACGGAATCAATA ATTACAAAAATCCTAAACTTACTAGAATG CTCACGTTTAAGTTTTATATGCCAAAAAA GGCCACTGAGTTGAAACACCTTCAATGCT TGGAGGAGGAACTTAAACCACTTGAGGA AGCCTTGAATCTTGCTCCGTCCAAAAACT TTCATTTGCGGCCACGAGATCTGATAAGC AACATCAACGTGAGCGTCCTGGAACTGAA AGGAAGCGAAACGACGTTTATGTGCGAAT ATGCAGACGAAACTGCGACAATCGTTGAA TTTCTCAATCGATGGATCACTTTTAGCCAA TCTATCATCAGCACGTTGACTGGTGGTGG AGGATCGGGAGGTGGAGGATCTGGAGGA GGAGGATCGGGTGGAGGAGGATCC GATAAAACTCATACGTGCCCACCCTGCCC CGCACCGGAGCTGCTTGGGGGTCCTTCCG TATTCTTGTTTCCGCCGAAGCCGAAGGAC ACGCTTATGATTAGCAGGACTCCCGAAGT GACGTGCGTCGTAGTCGACGTGTCGCATG AGGACCCGGAGGTCAAGTTCAACTGGTAT GTCGATGGCGTAGAAGTACACAATGCAA AGACTAAACCCCGCGAAGAACAGTACGG TTCGACATACAGAGTAGTGAGCGTCTTGC AGGTGCTGCACGTTGACTGGCTCAACGGA AAGGAGTATAAGTGTAAAGTATCGAATA AGGCACTTCCCGCACCTATCGAGAAAACG ATCTCCAAGGCTAAGGGTCAGCCAAGAG AACCCCAAGTCTACACTCTGCCCCCTAGC CGCGACGAGCTTACGAAAAACCAGGTGTC GCTCACTTGTTTGGTGAAGGGTTTCTATCC GAGCGATATTGTGGTAGAGTGGGAATCCA ACGGGCAGCCAGAGAACAATTACAAGAC GACGCCACCAGTGCTGGATTCGGATGGGA GCTTTTTCTTGTACTCAAAGTTGACCGTGG

		ATAAAAGCCGGTGGCAGCAGGGTAATGT GTTTTCATGCTCGGTAATGCACGAGGCCC TCCATAACCATTATACGCAGAAAAGCCTT TCGCTCTCACCCGGGAAA
503	IL2-106, слитый с IgG1 Fc N297G Mut215	GCCCCTACGTCCTCCTCAACTAAAAAGAC GCAACTTCAGCTTGAGCATCTTCTTCTCGA CCTTCAGATGATTTTGAACGGAATCAATA ATTACAAAAATCCTGAACTTACTAGAATG CTCACGTTTAAGTTTTATATGCCAAAAAA GGCCACTGAGTTGAAACACCTTCAATGCT TGGAGGAGGAACTTAAACCACTTGAGGA AGCCTTGAATCTTGCTCCGTCCAAAAACT TTCATTTGCGGCCACGAGATCTGATAAGC AACATCAACGTGATCGTCCTGGAACTGAA AGGAAGCGAAACGACGTTTATGTGCGAAT ATGCAGACGAAACTGCGACAATCGTTGAA TTTCTCAATCGATGGATCACTTTTAGCCAA TCTATCATCAGCACGTTGACTGGTGGTGG AGGATCGGGAGGTGGAGGATCTGGAGGA GGAGGATCGGGTGGAGGAGGATCC GATAAAACTCATACGTGCCCACCCTGCCC CGCACCGGAGCTGCTTGGGGGTCCTTCCG TATTCTTGTTTCCGCCGAAGCCGAAGGAC ACGCTTATGATTAGCAGGACTCCCGAAGT GACGTGCGTCGTAGTCGACGTGTCGCATG AGGACCCGGAGGTCAAGTTCAACTGGTAT GTCGATGGCGTAGAAGTACACAATGCAA AGACTAAACCCCGCGAAGAACAGTACGG TTCGACATACAGAGTAGTGAGCGTCTTGC AGGTGCTGCACGTTGACTGGCTCAACGGA AAGGAGTATAAGTGTAAAGTATCGAATA AGGCACTTCCCGCACCTATCGAGAAAACG ATCTCCAAGGCTAAGGGTCAGCCAAGAG AACCCCAAGTCTACACTCTGCCCCCTAGC CGCGACGAGCTTACGAAAAACCAGGTGTC GCTCACTTGTTTGGTGAAGGGTTTCTATCC GAGCGATATTGTGGTAGAGTGGGAATCCA ACGGGCAGCCAGAGAACAATTACAAGAC GACGCCACCAGTGCTGGATTCGGATGGGA GCTTTTTCTTGTACTCAAAGTTGACCGTGG ATAAAAGCCGGTGGCAGCAGGGTAATGT GTTTTCATGCTCGGTAATGCACGAGGCCC TCCATAACCATTATACGCAGAAAAGCCTT TCGCTCTCACCCGGGAAA

504	IL2-107, слитый с IgG1 Fc N297G Mut215	GCCCCTACGTCCTCCTCAACTAAAAAGAC GCAACTTCAGCTTGAGAACCTTCTTCTCG ACCTTCAGATGATTTTGAACGGAATCAAT AATTACAAAAATCCTGAACTTACTAGAAT GCTCACGTTTAAGTTTTATATGCCAAAAA AGGCCACTGAGTTGAAACACCTTCAATGC TTGGAGGAGGAACTTAAACCACTTGAGGA AGCCTTGAATCTTGCTCCGTCCAAAAACT TTCATTTGCGGCCACGAGATCTGATAAGC AACATCAACGTGATCGTCCTGGAACTGAA AGGAAGCGAAACGACGTTTATGTGCGAAT ATGCAGACGAAACTGCGACAATCGTTGAA TTTCTCAATCGATGGATCACTTTTAGCCAA TCTATCATCAGCACGTTGACTGGTGGTGG AGGATCGGGAGGTGGAGGATCTGGAGGA GGAGGATCGGGTGGAGGAGGATCC GATAAAACTCATACGTGCCCACCCTGCCC CGCACCGGAGCTGCTTGGGGGTCCTTCCG TATTCTTGTTTCCGCCGAAGCCGAAGGAC ACGCTTATGATTAGCAGGACTCCCGAAGT GACGTGCGTCGTAGTCGACGTGTCGCATG AGGACCCGGAGGTCAAGTTCAACTGGTAT GTCGATGGCGTAGAAGTACACAATGCAA AGACTAAACCCCGCGAAGAACAGTACGG TTCGACATACAGAGTAGTGAGCGTCTTGC AGGTGCTGCACGTTGACTGGCTCAACGGA AAGGAGTATAAGTGTAAAGTATCGAATA AGGCACTTCCCGCACCTATCGAGAAAACG ATCTCCAAGGCTAAGGGTCAGCCAAGAG AACCCCAAGTCTACACTCTGCCCCCTAGC CGCGACGAGCTTACGAAAAACCAGGTGTC GCTCACTTGTTTGGTGAAGGGTTTCTATCC GAGCGATATTGTGGTAGAGTGGGAATCCA ACGGGCAGCCAGAGAACAATTACAAGAC GACGCCACCAGTGCTGGATTCGGATGGGA GCTTTTTCTTGTACTCAAAGTTGACCGTGG ATAAAAGCCGGTGGCAGCAGGGTAATGT GTTTTCATGCTCGGTAATGCACGAGGCCC TCCATAACCATTATACGCAGAAAAGCCTT TCGCTCTCACCCGGGAAA
505	IL2-119, слитый с IgG1 Fc N297G Mut215	GCCCCTACGTCCTCCTCAACTAAAAAGAC GCAACTTCAGCTTGAGCTGCTTCTTCTCGA CCTTCAGATGATTTTGAACGGAATCAATA ATTACAAAAATCCTGAACTTACTAGAATG CTCACGTTTAAGTTTTATATGCCAAAAAA GGCCACTGAGTTGAAACACCTTCAATGCT TGGAGGAGGAACTTAAACCACTTGAGGA AGCCTTGAATCTTGCTCCGTCCAAAAACT TTCATTTGCGGCCACGAGATCTGATAAGC AACATCAACGTGATCGTCCTGGAACTGAA AGGAAGCGAAACGACGTTTATGTGCGAAT ATGCAGACGAAACTGCGACAATCGTTGAA

		TTTCTCAATCGATGGATCACTTTTAGCCAA TCTATCATCAGCACGTTGACTGGTGGTGG AGGATCGGGAGGTGGAGGATCTGGAGGA GGAGGATCGGGTGGAGGAGGATCC GATAAAACTCATACGTGCCCACCCTGCCC CGCACCGGAGCTGCTTGGGGGTCCTTCCG TATTCTTGTTTCCGCCGAAGCCGAAGGAC ACGCTTATGATTAGCAGGACTCCCGAAGT GACGTGCGTCGTAGTCGACGTGTCGCATG AGGACCCGGAGGTCAAGTTCAACTGGTAT GTCGATGGCGTAGAAGTACACAATGCAA AGACTAAACCCCGCGAAGAACAGTACGG TTCGACATACAGAGTAGTGAGCGTCTTGC AGGTGCTGCACGTTGACTGGCTCAACGGA AAGGAGTATAAGTGTAAAGTATCGAATA AGGCACTTCCCGCACCTATCGAGAAAACG ATCTCCAAGGCTAAGGGTCAGCCAAGAG AACCCCAAGTCTACACTCTGCCCCCTAGC CGCGACGAGCTTACGAAAAACCAGGTGTC GCTCACTTGTTTGGTGAAGGGTTTCTATCC GAGCGATATTGTGGTAGAGTGGGAATCCA ACGGGCAGCCAGAGAACAATTACAAGAC GACGCCACCAGTGCTGGATTCGGATGGGA GCTTTTTCTTGTACTCAAAGTTGACCGTGG ATAAAAGCCGGTGGCAGCAGGGTAATGT GTTTTCATGCTCGGTAATGCACGAGGCCC TCCATAACCATTATACGCAGAAAAGCCTT TCGCTCTCACCCGGGAAA
506	K35E/D84V мутеин, слитый с IgG1 Fc N297G Mut215	GCCCCTACGTCCTCCTCAACTAAAAAGAC GCAACTTCAGCTTGAGCATCTTCTTCTCGA CCTTCAGATGATTTTGAACGGAATCAATA ATTACAAAAATCCTGAACTTACTAGAATG CTCACGTTTAAGTTTTATATGCCAAAAAA GGCCACTGAGTTGAAACACCTTCAATGCT TGGAGGAGGAACTTAAACCACTTGAGGA AGCCTTGAATCTTGCTCCGTCCAAAAACT TTCATTTGCGGCCACGAGTGCTGATAAGC AACATCAACGTGATCGTCCTGGAACTGAA AGGAAGCGAAACGACGTTTATGTGCGAAT ATGCAGACGAAACTGCGACAATCGTTGAA TTTCTCAATCGATGGATCACTTTTAGCCAA TCTATCATCAGCACGTTGACTGGTGGTGG AGGATCGGGAGGTGGAGGATCTGGAGGA GGAGGATCGGGTGGAGGAGGATCC GATAAAACTCATACGTGCCCACCCTGCCC CGCACCGGAGCTGCTTGGGGGTCCTTCCG TATTCTTGTTTCCGCCGAAGCCGAAGGAC ACGCTTATGATTAGCAGGACTCCCGAAGT GACGTGCGTCGTAGTCGACGTGTCGCATG AGGACCCGGAGGTCAAGTTCAACTGGTAT GTCGATGGCGTAGAAGTACACAATGCAA AGACTAAACCCCGCGAAGAACAGTACGG

		TTCGACATACAGAGTAGTGAGCGTCTTGC AGGTGCTGCACGTTGACTGGCTCAACGGA AAGGAGTATAAGTGTAAAGTATCGAATA AGGCACTTCCCGCACCTATCGAGAAAACG ATCTCCAAGGCTAAGGGTCAGCCAAGAG AACCCCAAGTCTACACTCTGCCCCCTAGC CGCGACGAGCTTACGAAAAACCAGGTGTC GCTCACTTGTTTGGTGAAGGGTTTCTATCC GAGCGATATTGTGGTAGAGTGGGAATCCA ACGGGCAGCCAGAGAACAATTACAAGAC GACGCCACCAGTGCTGGATTCGGATGGGA GCTTTTTCTTGTACTCAAAGTTGACCGTGG ATAAAAGCCGGTGGCAGCAGGGTAATGT GTTTTCATGCTCGGTAATGCACGAGGCCC TCCATAACCATTATACGCAGAAAAGCCTT TCGCTCTCACCCGGGAAA
507	IL2-115, слитый с IgG1 Fc N297G Mut215	GCCCCTACGTCCTCCTCAACTAAAAAGAC GCAACTTCAGCTTGAGCATCTTCTTCTCGA CCTTCAGATGATTTTGAACGGAATCAATA ATTACAAAAATCCTGAACTTACTAGAATG CTCACGTTTAAGTTTTATATGCCAAAAAA GGCCACTGAGTTGAAACACCTTCAATGCT TGGAGGAGGAACTTAAACCACTTGAGGA AGCCTTGAATCTTGCTCCGTCCAAAAACT TTCATTTGCGGCCACGAGATCTGATAAGC AACATCAACGTGAGCGTCCTGGAACTGAA AGGAAGCGAAACGACGTTTATGTGCGAAT ATGCAGACGAAACTGCGACAATCGTTGAA TTTCTCAATCGATGGATCACTTTTAGCCAA TCTATCATCAGCACGTTGACTGGTGGTGG AGGATCGGGAGGTGGAGGATCTGGAGGA GGAGGATCGGGTGGAGGAGGATCC GATAAAACTCATACGTGCCCACCCTGCCC CGCACCGGAGCTGCTTGGGGGTCCTTCCG TATTCTTGTTTCCGCCGAAGCCGAAGGAC ACGCTTATGATTAGCAGGACTCCCGAAGT GACGTGCGTCGTAGTCGACGTGTCGCATG AGGACCCGGAGGTCAAGTTCAACTGGTAT GTCGATGGCGTAGAAGTACACAATGCAA AGACTAAACCCCGCGAAGAACAGTACGG TTCGACATACAGAGTAGTGAGCGTCTTGC AGGTGCTGCACGTTGACTGGCTCAACGGA AAGGAGTATAAGTGTAAAGTATCGAATA AGGCACTTCCCGCACCTATCGAGAAAACG ATCTCCAAGGCTAAGGGTCAGCCAAGAG AACCCCAAGTCTACACTCTGCCCCCTAGC CGCGACGAGCTTACGAAAAACCAGGTGTC GCTCACTTGTTTGGTGAAGGGTTTCTATCC GAGCGATATTGTGGTAGAGTGGGAATCCA ACGGGCAGCCAGAGAACAATTACAAGAC GACGCCACCAGTGCTGGATTCGGATGGGA GCTTTTTCTTGTACTCAAAGTTGACCGTGG

		ATAAAAGCCGGTGGCAGCAGGGTAATGT GTTTTCATGCTCGGTAATGCACGAGGCCC TCCATAACCATTATACGCAGAAAAGCCTT TCGCTCTCACCCGGGAAA
508	IL2-109, слитый с IgG1 Fc N297G Mut215	GCCCCTACGTCCTCCTCAACTAAAAAGAC GCAACTTCAGCTTGAGCATCTTCTTCTCGA CCTTCAGATGATTTTGAACGGAATCAATA ATTACAAAAATCCTAAACTTACTCAGATG CTCACGTTTAAGTTTTATATGCCAAAAAA GGCCACTGAGTTGAAACACCTTCAATGCT TGGAGGAGGAACTTAAACCACTTGAGGA AGCCTTGAATCTTGCTCCGTCCAAAAACT TTCATTTGCGGCCACGAGATCTGATAAGC AACATCAACGTGATCGTCCTGGAACTGAA AGGAAGCGAAACGACGTTTATGTGCGAAT ATGCAGACGAAACTGCGACAATCGTTGAA TTTCTCAATCGATGGATCACTTTTAGCCAA TCTATCATCAGCACGTTGACTGGTGGTGG AGGATCGGGAGGTGGAGGATCTGGAGGA GGAGGATCGGGTGGAGGAGGATCC GATAAAACTCATACGTGCCCACCCTGCCC CGCACCGGAGCTGCTTGGGGGTCCTTCCG TATTCTTGTTTCCGCCGAAGCCGAAGGAC ACGCTTATGATTAGCAGGACTCCCGAAGT GACGTGCGTCGTAGTCGACGTGTCGCATG AGGACCCGGAGGTCAAGTTCAACTGGTAT GTCGATGGCGTAGAAGTACACAATGCAA AGACTAAACCCCGCGAAGAACAGTACGG TTCGACATACAGAGTAGTGAGCGTCTTGC AGGTGCTGCACGTTGACTGGCTCAACGGA AAGGAGTATAAGTGTAAAGTATCGAATA AGGCACTTCCCGCACCTATCGAGAAAACG ATCTCCAAGGCTAAGGGTCAGCCAAGAG AACCCCAAGTCTACACTCTGCCCCCTAGC CGCGACGAGCTTACGAAAAACCAGGTGTC GCTCACTTGTTTGGTGAAGGGTTTCTATCC GAGCGATATTGTGGTAGAGTGGGAATCCA ACGGGCAGCCAGAGAACAATTACAAGAC GACGCCACCAGTGCTGGATTCGGATGGGA GCTTTTTCTTGTACTCAAAGTTGACCGTGG ATAAAAGCCGGTGGCAGCAGGGTAATGT GTTTTCATGCTCGGTAATGCACGAGGCCC TCCATAACCATTATACGCAGAAAAGCCTT TCGCTCTCACCCGGGAAA

509	IL2-113, слитый с IgG1 Fc N297G Mut215	GCCCCTACGTCCTCCTCAACTAAAAAGAC GCAACTTCAGCTTGAGAACCTTCTTCTCG ACCTTCAGATGATTTTGAACGGAATCAAT AATTACAAAAATCCTAAACTTACTCAGAT GCTCACGTTTAAGTTTTATATGCCAAAAA AGGCCACTGAGTTGAAACACCTTCAATGC TTGGAGGAGGAACTTAAACCACTTGAGGA AGCCTTGAATCTTGCTCCGTCCAAAAACT TTCATTTGCGGCCACGAGATCTGATAAGC AACATCAACGTGATCGTCCTGGAACTGAA AGGAAGCGAAACGACGTTTATGTGCGAAT ATGCAGACGAAACTGCGACAATCGTTGAA TTTCTCAATCGATGGATCACTTTTAGCCAA TCTATCATCAGCACGTTGACTGGTGGTGG AGGATCGGGAGGTGGAGGATCTGGAGGA GGAGGATCGGGTGGAGGAGGATCC GATAAAACTCATACGTGCCCACCCTGCCC CGCACCGGAGCTGCTTGGGGGTCCTTCCG TATTCTTGTTTCCGCCGAAGCCGAAGGAC ACGCTTATGATTAGCAGGACTCCCGAAGT GACGTGCGTCGTAGTCGACGTGTCGCATG AGGACCCGGAGGTCAAGTTCAACTGGTAT GTCGATGGCGTAGAAGTACACAATGCAA AGACTAAACCCCGCGAAGAACAGTACGG TTCGACATACAGAGTAGTGAGCGTCTTGC AGGTGCTGCACGTTGACTGGCTCAACGGA AAGGAGTATAAGTGTAAAGTATCGAATA AGGCACTTCCCGCACCTATCGAGAAAACG ATCTCCAAGGCTAAGGGTCAGCCAAGAG AACCCCAAGTCTACACTCTGCCCCCTAGC CGCGACGAGCTTACGAAAAACCAGGTGTC GCTCACTTGTTTGGTGAAGGGTTTCTATCC GAGCGATATTGTGGTAGAGTGGGAATCCA ACGGGCAGCCAGAGAACAATTACAAGAC GACGCCACCAGTGCTGGATTCGGATGGGA GCTTTTTCTTGTACTCAAAGTTGACCGTGG ATAAAAGCCGGTGGCAGCAGGGTAATGT GTTTTCATGCTCGGTAATGCACGAGGCCC TCCATAACCATTATACGCAGAAAAGCCTT TCGCTCTCACCCGGGAAA
510	IL2-120, слитый с IgG1 Fc N297G Mut215	GCCCCTACGTCCTCCTCAACTAAAAAGAC GCAACTTCAGCTTGAGCTGCTTCTTCTCGA CCTTCAGATGATTTTGAACGGAATCAATA ATTACAAAAATCCTAAACTTACTCAGATG CTCACGTTTAAGTTTTATATGCCAAAAAA GGCCACTGAGTTGAAACACCTTCAATGCT TGGAGGAGGAACTTAAACCACTTGAGGA AGCCTTGAATCTTGCTCCGTCCAAAAACT TTCATTTGCGGCCACGAGATCTGATAAGC AACATCAACGTGATCGTCCTGGAACTGAA AGGAAGCGAAACGACGTTTATGTGCGAAT ATGCAGACGAAACTGCGACAATCGTTGAA

		TTTCTCAATCGATGGATCACTTTTAGCCAA TCTATCATCAGCACGTTGACTGGTGGTGG AGGATCGGGAGGTGGAGGATCTGGAGGA GGAGGATCGGGTGGAGGAGGATCC GATAAAACTCATACGTGCCCACCCTGCCC CGCACCGGAGCTGCTTGGGGGTCCTTCCG TATTCTTGTTTCCGCCGAAGCCGAAGGAC ACGCTTATGATTAGCAGGACTCCCGAAGT GACGTGCGTCGTAGTCGACGTGTCGCATG AGGACCCGGAGGTCAAGTTCAACTGGTAT GTCGATGGCGTAGAAGTACACAATGCAA AGACTAAACCCCGCGAAGAACAGTACGG TTCGACATACAGAGTAGTGAGCGTCTTGC AGGTGCTGCACGTTGACTGGCTCAACGGA AAGGAGTATAAGTGTAAAGTATCGAATA AGGCACTTCCCGCACCTATCGAGAAAACG ATCTCCAAGGCTAAGGGTCAGCCAAGAG AACCCCAAGTCTACACTCTGCCCCCTAGC CGCGACGAGCTTACGAAAAACCAGGTGTC GCTCACTTGTTTGGTGAAGGGTTTCTATCC GAGCGATATTGTGGTAGAGTGGGAATCCA ACGGGCAGCCAGAGAACAATTACAAGAC GACGCCACCAGTGCTGGATTCGGATGGGA GCTTTTTCTTGTACTCAAAGTTGACCGTGG ATAAAAGCCGGTGGCAGCAGGGTAATGT GTTTTCATGCTCGGTAATGCACGAGGCCC TCCATAACCATTATACGCAGAAAAGCCTT TCGCTCTCACCCGGGAAA
511	R38Q/D84V мутеин, слитый с IgG1 Fc N297G Mut215	GCCCCTACGTCCTCCTCAACTAAAAAGAC GCAACTTCAGCTTGAGCATCTTCTTCTCGA CCTTCAGATGATTTTGAACGGAATCAATA ATTACAAAAATCCTAAACTTACTCAGATG CTCACGTTTAAGTTTTATATGCCAAAAAA GGCCACTGAGTTGAAACACCTTCAATGCT TGGAGGAGGAACTTAAACCACTTGAGGA AGCCTTGAATCTTGCTCCGTCCAAAAACT TTCATTTGCGGCCACGAGTGCTGATAAGC AACATCAACGTGATCGTCCTGGAACTGAA AGGAAGCGAAACGACGTTTATGTGCGAAT ATGCAGACGAAACTGCGACAATCGTTGAA TTTCTCAATCGATGGATCACTTTTAGCCAA TCTATCATCAGCACGTTGACTGGTGGTGG AGGATCGGGAGGTGGAGGATCTGGAGGA GGAGGATCGGGTGGAGGAGGATCC GATAAAACTCATACGTGCCCACCCTGCCC CGCACCGGAGCTGCTTGGGGGTCCTTCCG TATTCTTGTTTCCGCCGAAGCCGAAGGAC ACGCTTATGATTAGCAGGACTCCCGAAGT GACGTGCGTCGTAGTCGACGTGTCGCATG AGGACCCGGAGGTCAAGTTCAACTGGTAT GTCGATGGCGTAGAAGTACACAATGCAA AGACTAAACCCCGCGAAGAACAGTACGG

		TTCGACATACAGAGTAGTGAGCGTCTTGC AGGTGCTGCACGTTGACTGGCTCAACGGA AAGGAGTATAAGTGTAAAGTATCGAATA AGGCACTTCCCGCACCTATCGAGAAAACG ATCTCCAAGGCTAAGGGTCAGCCAAGAG AACCCCAAGTCTACACTCTGCCCCCTAGC CGCGACGAGCTTACGAAAAACCAGGTGTC GCTCACTTGTTTGGTGAAGGGTTTCTATCC GAGCGATATTGTGGTAGAGTGGGAATCCA ACGGGCAGCCAGAGAACAATTACAAGAC GACGCCACCAGTGCTGGATTCGGATGGGA GCTTTTTCTTGTACTCAAAGTTGACCGTGG ATAAAAGCCGGTGGCAGCAGGGTAATGT GTTTTCATGCTCGGTAATGCACGAGGCCC TCCATAACCATTATACGCAGAAAAGCCTT TCGCTCTCACCCGGGAAA
512	IL2-116, слитый с IgG1 Fc N297G Mut215	GCCCCTACGTCCTCCTCAACTAAAAAGAC GCAACTTCAGCTTGAGCATCTTCTTCTCGA CCTTCAGATGATTTTGAACGGAATCAATA ATTACAAAAATCCTAAACTTACTCAGATG CTCACGTTTAAGTTTTATATGCCAAAAAA GGCCACTGAGTTGAAACACCTTCAATGCT TGGAGGAGGAACTTAAACCACTTGAGGA AGCCTTGAATCTTGCTCCGTCCAAAAACT TTCATTTGCGGCCACGAGATCTGATAAGC AACATCAACGTGAGCGTCCTGGAACTGAA AGGAAGCGAAACGACGTTTATGTGCGAAT ATGCAGACGAAACTGCGACAATCGTTGAA TTTCTCAATCGATGGATCACTTTTAGCCAA TCTATCATCAGCACGTTGACTGGTGGTGG AGGATCGGGAGGTGGAGGATCTGGAGGA GGAGGATCGGGTGGAGGAGGATCC GATAAAACTCATACGTGCCCACCCTGCCC CGCACCGGAGCTGCTTGGGGGTCCTTCCG TATTCTTGTTTCCGCCGAAGCCGAAGGAC ACGCTTATGATTAGCAGGACTCCCGAAGT GACGTGCGTCGTAGTCGACGTGTCGCATG AGGACCCGGAGGTCAAGTTCAACTGGTAT GTCGATGGCGTAGAAGTACACAATGCAA AGACTAAACCCCGCGAAGAACAGTACGG TTCGACATACAGAGTAGTGAGCGTCTTGC AGGTGCTGCACGTTGACTGGCTCAACGGA AAGGAGTATAAGTGTAAAGTATCGAATA AGGCACTTCCCGCACCTATCGAGAAAACG ATCTCCAAGGCTAAGGGTCAGCCAAGAG AACCCCAAGTCTACACTCTGCCCCCTAGC CGCGACGAGCTTACGAAAAACCAGGTGTC GCTCACTTGTTTGGTGAAGGGTTTCTATCC GAGCGATATTGTGGTAGAGTGGGAATCCA ACGGGCAGCCAGAGAACAATTACAAGAC GACGCCACCAGTGCTGGATTCGGATGGGA GCTTTTTCTTGTACTCAAAGTTGACCGTGG

		ATAAAAGCCGGTGGCAGCAGGGTAATGT GTTTTCATGCTCGGTAATGCACGAGGCCC TCCATAACCATTATACGCAGAAAAGCCTT TCGCTCTCACCCGGGAAA
513	IL2-088, слитый с IgG1 Fc N297G Mut215	GCCCCTACGTCCTCCTCAACTAAAAAGAC GCAACTTCAGCTTGAGCATCTTCTTCTCGA CCTTCAGATGATTTTGAACGGAATCAATA ATTACAAAAATCCTAAACTTACTAACATG CTCACGTTTAAGTTTTATATGCCAAAAAA GGCCACTGAGTTGAAACACCTTCAATGCT TGGAGGAGGAACTTAAACCACTTGAGGA AGCCTTGAATCTTGCTCCGTCCAAAAACT TTCATTTGCGGCCACGAGATCTGATAAGC AACATCAACGTGATCGTCCTGGAACTGAA AGGAAGCGAAACGACGTTTATGTGCGAAT ATGCAGACGAAACTGCGACAATCGTTGAA TTTCTCAATCGATGGATCACTTTTAGCCAA TCTATCATCAGCACGTTGACTGGTGGTGG AGGATCGGGAGGTGGAGGATCTGGAGGA GGAGGATCGGGTGGAGGAGGATCC GATAAAACTCATACGTGCCCACCCTGCCC CGCACCGGAGCTGCTTGGGGGTCCTTCCG TATTCTTGTTTCCGCCGAAGCCGAAGGAC ACGCTTATGATTAGCAGGACTCCCGAAGT GACGTGCGTCGTAGTCGACGTGTCGCATG AGGACCCGGAGGTCAAGTTCAACTGGTAT GTCGATGGCGTAGAAGTACACAATGCAA AGACTAAACCCCGCGAAGAACAGTACGG TTCGACATACAGAGTAGTGAGCGTCTTGC AGGTGCTGCACGTTGACTGGCTCAACGGA AAGGAGTATAAGTGTAAAGTATCGAATA AGGCACTTCCCGCACCTATCGAGAAAACG ATCTCCAAGGCTAAGGGTCAGCCAAGAG AACCCCAAGTCTACACTCTGCCCCCTAGC CGCGACGAGCTTACGAAAAACCAGGTGTC GCTCACTTGTTTGGTGAAGGGTTTCTATCC GAGCGATATTGTGGTAGAGTGGGAATCCA ACGGGCAGCCAGAGAACAATTACAAGAC GACGCCACCAGTGCTGGATTCGGATGGGA GCTTTTTCTTGTACTCAAAGTTGACCGTGG ATAAAAGCCGGTGGCAGCAGGGTAATGT GTTTTCATGCTCGGTAATGCACGAGGCCC TCCATAACCATTATACGCAGAAAAGCCTT TCGCTCTCACCCGGGAAA

514	IL2-097, слитый с IgG1 Fc N297G Mut215	GCCCCTACGTCCTCCTCAACTAAAAAGAC GCAACTTCAGCTTGAGAACCTTCTTCTCG ACCTTCAGATGATTTTGAACGGAATCAAT AATTACAAAAATCCTAAACTTACTAACAT GCTCACGTTTAAGTTTTATATGCCAAAAA AGGCCACTGAGTTGAAACACCTTCAATGC TTGGAGGAGGAACTTAAACCACTTGAGGA AGCCTTGAATCTTGCTCCGTCCAAAAACT TTCATTTGCGGCCACGAGATCTGATAAGC AACATCAACGTGATCGTCCTGGAACTGAA AGGAAGCGAAACGACGTTTATGTGCGAAT ATGCAGACGAAACTGCGACAATCGTTGAA TTTCTCAATCGATGGATCACTTTTAGCCAA TCTATCATCAGCACGTTGACTGGTGGTGG AGGATCGGGAGGTGGAGGATCTGGAGGA GGAGGATCGGGTGGAGGAGGATCC GATAAAACTCATACGTGCCCACCCTGCCC CGCACCGGAGCTGCTTGGGGGTCCTTCCG TATTCTTGTTTCCGCCGAAGCCGAAGGAC ACGCTTATGATTAGCAGGACTCCCGAAGT GACGTGCGTCGTAGTCGACGTGTCGCATG AGGACCCGGAGGTCAAGTTCAACTGGTAT GTCGATGGCGTAGAAGTACACAATGCAA AGACTAAACCCCGCGAAGAACAGTACGG TTCGACATACAGAGTAGTGAGCGTCTTGC AGGTGCTGCACGTTGACTGGCTCAACGGA AAGGAGTATAAGTGTAAAGTATCGAATA AGGCACTTCCCGCACCTATCGAGAAAACG ATCTCCAAGGCTAAGGGTCAGCCAAGAG AACCCCAAGTCTACACTCTGCCCCCTAGC CGCGACGAGCTTACGAAAAACCAGGTGTC GCTCACTTGTTTGGTGAAGGGTTTCTATCC GAGCGATATTGTGGTAGAGTGGGAATCCA ACGGGCAGCCAGAGAACAATTACAAGAC GACGCCACCAGTGCTGGATTCGGATGGGA GCTTTTTCTTGTACTCAAAGTTGACCGTGG ATAAAAGCCGGTGGCAGCAGGGTAATGT GTTTTCATGCTCGGTAATGCACGAGGCCC TCCATAACCATTATACGCAGAAAAGCCTT TCGCTCTCACCCGGGAAA
515	R38N/H16L мутеин, слитый с IgG1 Fc N297G Mut215	GCCCCTACGTCCTCCTCAACTAAAAAGAC GCAACTTCAGCTTGAGTTGCTTCTTCTCGA CCTTCAGATGATTTTGAACGGAATCAATA ATTACAAAAATCCTAAACTTACTAACATG CTCACGTTTAAGTTTTATATGCCAAAAAA GGCCACTGAGTTGAAACACCTTCAATGCT TGGAGGAGGAACTTAAACCACTTGAGGA AGCCTTGAATCTTGCTCCGTCCAAAAACT TTCATTTGCGGCCACGAGATCTGATAAGC AACATCAACGTGATCGTCCTGGAACTGAA AGGAAGCGAAACGACGTTTATGTGCGAAT ATGCAGACGAAACTGCGACAATCGTTGAA

		TTTCTCAATCGATGGATCACTTTTAGCCAA TCTATCATCAGCACGTTGACTGGTGGTGG AGGATCGGGAGGTGGAGGATCTGGAGGA GGAGGATCGGGTGGAGGAGGATCC GATAAAACTCATACGTGCCCACCCTGCCC CGCACCGGAGCTGCTTGGGGGTCCTTCCG TATTCTTGTTTCCGCCGAAGCCGAAGGAC ACGCTTATGATTAGCAGGACTCCCGAAGT GACGTGCGTCGTAGTCGACGTGTCGCATG AGGACCCGGAGGTCAAGTTCAACTGGTAT GTCGATGGCGTAGAAGTACACAATGCAA AGACTAAACCCCGCGAAGAACAGTACGG TTCGACATACAGAGTAGTGAGCGTCTTGC AGGTGCTGCACGTTGACTGGCTCAACGGA AAGGAGTATAAGTGTAAAGTATCGAATA AGGCACTTCCCGCACCTATCGAGAAAACG ATCTCCAAGGCTAAGGGTCAGCCAAGAG AACCCCAAGTCTACACTCTGCCCCCTAGC CGCGACGAGCTTACGAAAAACCAGGTGTC GCTCACTTGTTTGGTGAAGGGTTTCTATCC GAGCGATATTGTGGTAGAGTGGGAATCCA ACGGGCAGCCAGAGAACAATTACAAGAC GACGCCACCAGTGCTGGATTCGGATGGGA GCTTTTTCTTGTACTCAAAGTTGACCGTGG ATAAAAGCCGGTGGCAGCAGGGTAATGT GTTTTCATGCTCGGTAATGCACGAGGCCC TCCATAACCATTATACGCAGAAAAGCCTT TCGCTCTCACCCGGGAAA
516	IL2-098, слитый с IgG1 Fc N297G Mut215	GCCCCTACGTCCTCCTCAACTAAAAAGAC GCAACTTCAGCTTGAGCATCTTCTTCTCGA CCTTCAGATGATTTTGAACGGAATCAATA ATTACAAAAATCCTAAACTTACTAACATG CTCACGTTTAAGTTTTATATGCCAAAAAA GGCCACTGAGTTGAAACACCTTCAATGCT TGGAGGAGGAACTTAAACCACTTGAGGA AGCCTTGAATCTTGCTCCGTCCAAAAACT TTCATTTGCGGCCACGAGTCCTGATAAGC AACATCAACGTGATCGTCCTGGAACTGAA AGGAAGCGAAACGACGTTTATGTGCGAAT ATGCAGACGAAACTGCGACAATCGTTGAA TTTCTCAATCGATGGATCACTTTTAGCCAA TCTATCATCAGCACGTTGACTGGTGGTGG AGGATCGGGAGGTGGAGGATCTGGAGGA GGAGGATCGGGTGGAGGAGGATCC GATAAAACTCATACGTGCCCACCCTGCCC CGCACCGGAGCTGCTTGGGGGTCCTTCCG TATTCTTGTTTCCGCCGAAGCCGAAGGAC ACGCTTATGATTAGCAGGACTCCCGAAGT GACGTGCGTCGTAGTCGACGTGTCGCATG AGGACCCGGAGGTCAAGTTCAACTGGTAT GTCGATGGCGTAGAAGTACACAATGCAA AGACTAAACCCCGCGAAGAACAGTACGG

		TTCGACATACAGAGTAGTGAGCGTCTTGC AGGTGCTGCACGTTGACTGGCTCAACGGA AAGGAGTATAAGTGTAAAGTATCGAATA AGGCACTTCCCGCACCTATCGAGAAAACG ATCTCCAAGGCTAAGGGTCAGCCAAGAG AACCCCAAGTCTACACTCTGCCCCCTAGC CGCGACGAGCTTACGAAAAACCAGGTGTC GCTCACTTGTTTGGTGAAGGGTTTCTATCC GAGCGATATTGTGGTAGAGTGGGAATCCA ACGGGCAGCCAGAGAACAATTACAAGAC GACGCCACCAGTGCTGGATTCGGATGGGA GCTTTTTCTTGTACTCAAAGTTGACCGTGG ATAAAAGCCGGTGGCAGCAGGGTAATGT GTTTTCATGCTCGGTAATGCACGAGGCCC TCCATAACCATTATACGCAGAAAAGCCTT TCGCTCTCACCCGGGAAA
517	IL2-100, слитый с IgG1 Fc N297G Mut215	GCCCCTACGTCCTCCTCAACTAAAAAGAC GCAACTTCAGCTTGAGCATCTTCTTCTCGA CCTTCAGATGATTTTGAACGGAATCAATA ATTACAAAAATCCTAAACTTACTAACATG CTCACGTTTAAGTTTTATATGCCAAAAAA GGCCACTGAGTTGAAACACCTTCAATGCT TGGAGGAGGAACTTAAACCACTTGAGGA AGCCTTGAATCTTGCTCCGTCCAAAAACT TTCATTTGCGGCCACGAGATCTGATAAGC AACATCAACGTGAGCGTCCTGGAACTGAA AGGAAGCGAAACGACGTTTATGTGCGAAT ATGCAGACGAAACTGCGACAATCGTTGAA TTTCTCAATCGATGGATCACTTTTAGCCAA TCTATCATCAGCACGTTGACTGGTGGTGG AGGATCGGGAGGTGGAGGATCTGGAGGA GGAGGATCGGGTGGAGGAGGATCC GATAAAACTCATACGTGCCCACCCTGCCC CGCACCGGAGCTGCTTGGGGGTCCTTCCG TATTCTTGTTTCCGCCGAAGCCGAAGGAC ACGCTTATGATTAGCAGGACTCCCGAAGT GACGTGCGTCGTAGTCGACGTGTCGCATG AGGACCCGGAGGTCAAGTTCAACTGGTAT GTCGATGGCGTAGAAGTACACAATGCAA AGACTAAACCCCGCGAAGAACAGTACGG TTCGACATACAGAGTAGTGAGCGTCTTGC AGGTGCTGCACGTTGACTGGCTCAACGGA AAGGAGTATAAGTGTAAAGTATCGAATA AGGCACTTCCCGCACCTATCGAGAAAACG ATCTCCAAGGCTAAGGGTCAGCCAAGAG AACCCCAAGTCTACACTCTGCCCCCTAGC CGCGACGAGCTTACGAAAAACCAGGTGTC GCTCACTTGTTTGGTGAAGGGTTTCTATCC GAGCGATATTGTGGTAGAGTGGGAATCCA ACGGGCAGCCAGAGAACAATTACAAGAC GACGCCACCAGTGCTGGATTCGGATGGGA GCTTTTTCTTGTACTCAAAGTTGACCGTGG

		ATAAAAGCCGGTGGCAGCAGGGTAATGT GTTTTCATGCTCGGTAATGCACGAGGCCC TCCATAACCATTATACGCAGAAAAGCCTT TCGCTCTCACCCGGGAAA
518	IL2-090, слитый с IgG1 Fc N297G Mut215	GCCCCTACGTCCTCCTCAACTAAAAAGAC GCAACTTCAGCTTGAGCATCTTCTTCTCGA CCTTCAGATGATTTTGAACGGAATCAATA ATTACAAAAATCCTAAACTTACTGAAATG CTCACGTTTAAGTTTTATATGCCAAAAAA GGCCACTGAGTTGAAACACCTTCAATGCT TGGAGGAGGAACTTAAACCACTTGAGGA AGCCTTGAATCTTGCTCCGTCCAAAAACT TTCATTTGCGGCCACGAGATCTGATAAGC AACATCAACGTGATCGTCCTGGAACTGAA AGGAAGCGAAACGACGTTTATGTGCGAAT ATGCAGACGAAACTGCGACAATCGTTGAA TTTCTCAATCGATGGATCACTTTTAGCCAA TCTATCATCAGCACGTTGACTGGTGGTGG AGGATCGGGAGGTGGAGGATCTGGAGGA GGAGGATCGGGTGGAGGAGGATCC GATAAAACTCATACGTGCCCACCCTGCCC CGCACCGGAGCTGCTTGGGGGTCCTTCCG TATTCTTGTTTCCGCCGAAGCCGAAGGAC ACGCTTATGATTAGCAGGACTCCCGAAGT GACGTGCGTCGTAGTCGACGTGTCGCATG AGGACCCGGAGGTCAAGTTCAACTGGTAT GTCGATGGCGTAGAAGTACACAATGCAA AGACTAAACCCCGCGAAGAACAGTACGG TTCGACATACAGAGTAGTGAGCGTCTTGC AGGTGCTGCACGTTGACTGGCTCAACGGA AAGGAGTATAAGTGTAAAGTATCGAATA AGGCACTTCCCGCACCTATCGAGAAAACG ATCTCCAAGGCTAAGGGTCAGCCAAGAG AACCCCAAGTCTACACTCTGCCCCCTAGC CGCGACGAGCTTACGAAAAACCAGGTGTC GCTCACTTGTTTGGTGAAGGGTTTCTATCC GAGCGATATTGTGGTAGAGTGGGAATCCA ACGGGCAGCCAGAGAACAATTACAAGAC GACGCCACCAGTGCTGGATTCGGATGGGA GCTTTTTCTTGTACTCAAAGTTGACCGTGG ATAAAAGCCGGTGGCAGCAGGGTAATGT GTTTTCATGCTCGGTAATGCACGAGGCCC TCCATAACCATTATACGCAGAAAAGCCTT TCGCTCTCACCCGGGAAA

519	IL2-092, слитый с IgG1 Fc N297G Mut215	GCCCCTACGTCCTCCTCAACTAAAAAGAC GCAACTTCAGCTTGAGCATCTTCTTCTCGA CCTTCAGATGATTTTGAACGGAATCAATA ATTACAAAAATCCTAAACTTACTAGAATG CTCACGAAGAAGTTTTATATGCCAAAAAA GGCCACTGAGTTGAAACACCTTCAATGCT TGGAGGAGGAACTTAAACCACTTGAGGA AGCCTTGAATCTTGCTCCGTCCAAAAACT TTCATTTGCGGCCACGAGATCTGATAAGC AACATCAACGTGATCGTCCTGGAACTGAA AGGAAGCGAAACGACGTTTATGTGCGAAT ATGCAGACGAAACTGCGACAATCGTTGAA TTTCTCAATCGATGGATCACTTTTAGCCAA TCTATCATCAGCACGTTGACTGGTGGTGG AGGATCGGGAGGTGGAGGATCTGGAGGA GGAGGATCGGGTGGAGGAGGATCC GATAAAACTCATACGTGCCCACCCTGCCC CGCACCGGAGCTGCTTGGGGGTCCTTCCG TATTCTTGTTTCCGCCGAAGCCGAAGGAC ACGCTTATGATTAGCAGGACTCCCGAAGT GACGTGCGTCGTAGTCGACGTGTCGCATG AGGACCCGGAGGTCAAGTTCAACTGGTAT GTCGATGGCGTAGAAGTACACAATGCAA AGACTAAACCCCGCGAAGAACAGTACGG TTCGACATACAGAGTAGTGAGCGTCTTGC AGGTGCTGCACGTTGACTGGCTCAACGGA AAGGAGTATAAGTGTAAAGTATCGAATA AGGCACTTCCCGCACCTATCGAGAAAACG ATCTCCAAGGCTAAGGGTCAGCCAAGAG AACCCCAAGTCTACACTCTGCCCCCTAGC CGCGACGAGCTTACGAAAAACCAGGTGTC GCTCACTTGTTTGGTGAAGGGTTTCTATCC GAGCGATATTGTGGTAGAGTGGGAATCCA ACGGGCAGCCAGAGAACAATTACAAGAC GACGCCACCAGTGCTGGATTCGGATGGGA GCTTTTTCTTGTACTCAAAGTTGACCGTGG ATAAAAGCCGGTGGCAGCAGGGTAATGT GTTTTCATGCTCGGTAATGCACGAGGCCC TCCATAACCATTATACGCAGAAAAGCCTT TCGCTCTCACCCGGGAAA
520	IL2-110, слитый с IgG1 Fc N297G Mut215	GCCCCTACGTCCTCCTCAACTAAAAAGAC GCAACTTCAGCTTGAGCATCTTCTTCTCGA CCTTCAGATGATTTTGAACGGAATCAATA ATTACAAAAATCCTAAACTTACTAGAATG CTCACGCAGAAGTTTTATATGCCAAAAAA GGCCACTGAGTTGAAACACCTTCAATGCT TGGAGGAGGAACTTAAACCACTTGAGGA AGCCTTGAATCTTGCTCCGTCCAAAAACT TTCATTTGCGGCCACGAGATCTGATAAGC AACATCAACGTGATCGTCCTGGAACTGAA AGGAAGCGAAACGACGTTTATGTGCGAAT ATGCAGACGAAACTGCGACAATCGTTGAA

		TTTCTCAATCGATGGATCACTTTTAGCCAA TCTATCATCAGCACGTTGACTGGTGGTGG AGGATCGGGAGGTGGAGGATCTGGAGGA GGAGGATCGGGTGGAGGAGGATCC GATAAAACTCATACGTGCCCACCCTGCCC CGCACCGGAGCTGCTTGGGGGTCCTTCCG TATTCTTGTTTCCGCCGAAGCCGAAGGAC ACGCTTATGATTAGCAGGACTCCCGAAGT GACGTGCGTCGTAGTCGACGTGTCGCATG AGGACCCGGAGGTCAAGTTCAACTGGTAT GTCGATGGCGTAGAAGTACACAATGCAA AGACTAAACCCCGCGAAGAACAGTACGG TTCGACATACAGAGTAGTGAGCGTCTTGC AGGTGCTGCACGTTGACTGGCTCAACGGA AAGGAGTATAAGTGTAAAGTATCGAATA AGGCACTTCCCGCACCTATCGAGAAAACG ATCTCCAAGGCTAAGGGTCAGCCAAGAG AACCCCAAGTCTACACTCTGCCCCCTAGC CGCGACGAGCTTACGAAAAACCAGGTGTC GCTCACTTGTTTGGTGAAGGGTTTCTATCC GAGCGATATTGTGGTAGAGTGGGAATCCA ACGGGCAGCCAGAGAACAATTACAAGAC GACGCCACCAGTGCTGGATTCGGATGGGA GCTTTTTCTTGTACTCAAAGTTGACCGTGG ATAAAAGCCGGTGGCAGCAGGGTAATGT GTTTTCATGCTCGGTAATGCACGAGGCCC TCCATAACCATTATACGCAGAAAAGCCTT TCGCTCTCACCCGGGAAA
521	IL2-неактивный, слитый с IgG1 Fc N297G Mut215	GCCCCTACGTCCTCCTCAACTAAAAAGAC GCAACTTCAGCTTGAGCATCTTCTTCTCGA CCTTCAGATGATTTTGAACGGAATCAATA ATTACAAAAATCCTAAACTTACTAGAATG CTCACGGCAAAGTTTGCTATGCCAAAAAA GGCCACTGAGTTGAAACACCTTCAATGCT TGGAGGAGGAACTTAAACCACTTGAGGA AGCCTTGAATGGTGCTCCGTCCAAAAACT TTCATTTGCGGCCACGAGATCTGATAAGC GATATCAACGTGATCGTCCTGGAACTGAA AGGAAGCGAAACGACGTTTATGTGCGAAT ATGCAGACGAAACTGCGACAATCGTTGAA TTTCTCAATCGATGGATCACTTTTAGCCAA TCTATCATCAGCACGTTGACTGGTGGTGG AGGATCGGGAGGTGGAGGATCTGGAGGA GGAGGATCGGGTGGAGGAGGATCC GATAAAACTCATACGTGCCCACCCTGCCC CGCACCGGAGCTGCTTGGGGGTCCTTCCG TATTCTTGTTTCCGCCGAAGCCGAAGGAC ACGCTTATGATTAGCAGGACTCCCGAAGT GACGTGCGTCGTAGTCGACGTGTCGCATG AGGACCCGGAGGTCAAGTTCAACTGGTAT GTCGATGGCGTAGAAGTACACAATGCAA AGACTAAACCCCGCGAAGAACAGTACGG

		TTCGACATACAGAGTAGTGAGCGTCTTGC AGGTGCTGCACGTTGACTGGCTCAACGGA AAGGAGTATAAGTGTAAAGTATCGAATA AGGCACTTCCCGCACCTATCGAGAAAACG ATCTCCAAGGCTAAGGGTCAGCCAAGAG AACCCCAAGTCTACACTCTGCCCCCTAGC CGCGACGAGCTTACGAAAAACCAGGTGTC GCTCACTTGTTTGGTGAAGGGTTTCTATCC GAGCGATATTGTGGTAGAGTGGGAATCCA ACGGGCAGCCAGAGAACAATTACAAGAC GACGCCACCAGTGCTGGATTCGGATGGGA GCTTTTTCTTGTACTCAAAGTTGACCGTGG ATAAAAGCCGGTGGCAGCAGGGTAATGT GTTTTCATGCTCGGTAATGCACGAGGCCC TCCATAACCATTATACGCAGAAAAGCCTT TCGCTCTCACCCGGGAAA
522	IL2-99, слитый с IgG1 Fc N297G Mut215	GCCCCTACGTCCTCCTCAACTAAAAAGAC GCAACTTCAGCTTGAGCATCTTCTTCTCGA CCTTCAGATGATTTTGAACGGAATCAATA ATTACAAAAATCCTAAACTTACTAACATG CTCACGTTTAAGTTTTATATGCCAAAAAA GGCCACTGAGTTGAAACACCTTCAATGCT TGGAGGAGGAACTTAAACCACTTGAGGA AGCCTTGAATCTTGCTCCGTCCAAAAACT TTCATTTGCGGCCACGAGATCTGATAAGG AACATCAACGTGATCGTCCTGGAACTGAA AGGAAGCGAAACGACGTTTATGTGCGAAT ATGCAGACGAAACTGCGACAATCGTTGAA TTTCTCAATCGATGGATCACTTTTAGCCAA TCTATCATCAGCACGTTGACTGGTGGTGG AGGATCGGGAGGTGGAGGATCTGGAGGA GGAGGATCGGGTGGAGGAGGATCC GATAAAACTCATACGTGCCCACCCTGCCC CGCACCGGAGCTGCTTGGGGGTCCTTCCG TATTCTTGTTTCCGCCGAAGCCGAAGGAC ACGCTTATGATTAGCAGGACTCCCGAAGT GACGTGCGTCGTAGTCGACGTGTCGCATG AGGACCCGGAGGTCAAGTTCAACTGGTAT GTCGATGGCGTAGAAGTACACAATGCAA AGACTAAACCCCGCGAAGAACAGTACGG TTCGACATACAGAGTAGTGAGCGTCTTGC AGGTGCTGCACGTTGACTGGCTCAACGGA AAGGAGTATAAGTGTAAAGTATCGAATA AGGCACTTCCCGCACCTATCGAGAAAACG ATCTCCAAGGCTAAGGGTCAGCCAAGAG AACCCCAAGTCTACACTCTGCCCCCTAGC CGCGACGAGCTTACGAAAAACCAGGTGTC GCTCACTTGTTTGGTGAAGGGTTTCTATCC GAGCGATATTGTGGTAGAGTGGGAATCCA ACGGGCAGCCAGAGAACAATTACAAGAC GACGCCACCAGTGCTGGATTCGGATGGGA GCTTTTTCTTGTACTCAAAGTTGACCGTGG

		ATAAAAGCCGGTGGCAGCAGGGTAATGT GTTTTCATGCTCGGTAATGCACGAGGCCC TCCATAACCATTATACGCAGAAAAGCCTT TCGCTCTCACCCGGGAAA
523	IL2-101, слитый с IgG1 Fc N297G Mut215	GCCCCTACGTCCTCCTCAACTAAAAAGAC GCAACTTCAGCTTGAGAACCTTCTTCTCG ACCTTCAGATGATTTTGAACGGAATCAAT AATTACAAAAATCCTAAACTTACTGAAAT GCTCACGTTTAAGTTTTATATGCCAAAAA AGGCCACTGAGTTGAAACACCTTCAATGC TTGGAGGAGGAACTTAAACCACTTGAGGA AGCCTTGAATCTTGCTCCGTCCAAAAACT TTCATTTGCGGCCACGAGATCTGATAAGC AACATCAACGTGATCGTCCTGGAACTGAA AGGAAGCGAAACGACGTTTATGTGCGAAT ATGCAGACGAAACTGCGACAATCGTTGAA TTTCTCAATCGATGGATCACTTTTAGCCAA TCTATCATCAGCACGTTGACTGGTGGTGG AGGATCGGGAGGTGGAGGATCTGGAGGA GGAGGATCGGGTGGAGGAGGATCC GATAAAACTCATACGTGCCCACCCTGCCC CGCACCGGAGCTGCTTGGGGGTCCTTCCG TATTCTTGTTTCCGCCGAAGCCGAAGGAC ACGCTTATGATTAGCAGGACTCCCGAAGT GACGTGCGTCGTAGTCGACGTGTCGCATG AGGACCCGGAGGTCAAGTTCAACTGGTAT GTCGATGGCGTAGAAGTACACAATGCAA AGACTAAACCCCGCGAAGAACAGTACGG TTCGACATACAGAGTAGTGAGCGTCTTGC AGGTGCTGCACGTTGACTGGCTCAACGGA AAGGAGTATAAGTGTAAAGTATCGAATA AGGCACTTCCCGCACCTATCGAGAAAACG ATCTCCAAGGCTAAGGGTCAGCCAAGAG AACCCCAAGTCTACACTCTGCCCCCTAGC CGCGACGAGCTTACGAAAAACCAGGTGTC GCTCACTTGTTTGGTGAAGGGTTTCTATCC GAGCGATATTGTGGTAGAGTGGGAATCCA ACGGGCAGCCAGAGAACAATTACAAGAC GACGCCACCAGTGCTGGATTCGGATGGGA GCTTTTTCTTGTACTCAAAGTTGACCGTGG ATAAAAGCCGGTGGCAGCAGGGTAATGT GTTTTCATGCTCGGTAATGCACGAGGCCC TCCATAACCATTATACGCAGAAAAGCCTT TCGCTCTCACCCGGGAAA

524	IL2-102, слитый с IgG1 Fc N297G Mut215	GCCCCTACGTCCTCCTCAACTAAAAAGAC GCAACTTCAGCTTGAGCATCTTCTTCTCGA CCTTCAGATGATTTTGAACGGAATCAATA ATTACAAAAATCCTAAACTTACTGAAATG CTCACGTTTAAGTTTTATATGCCAAAAAA GGCCACTGAGTTGAAACACCTTCAATGCT TGGAGGAGGAACTTAAACCACTTGAGGA AGCCTTGAATCTTGCTCCGTCCAAAAACT TTCATTTGCGGCCACGAGTCCTGATAAGC AACATCAACGTGATCGTCCTGGAACTGAA AGGAAGCGAAACGACGTTTATGTGCGAAT ATGCAGACGAAACTGCGACAATCGTTGAA TTTCTCAATCGATGGATCACTTTTAGCCAA TCTATCATCAGCACGTTGACTGGTGGTGG AGGATCGGGAGGTGGAGGATCTGGAGGA GGAGGATCGGGTGGAGGAGGATCC GATAAAACTCATACGTGCCCACCCTGCCC CGCACCGGAGCTGCTTGGGGGTCCTTCCG TATTCTTGTTTCCGCCGAAGCCGAAGGAC ACGCTTATGATTAGCAGGACTCCCGAAGT GACGTGCGTCGTAGTCGACGTGTCGCATG AGGACCCGGAGGTCAAGTTCAACTGGTAT GTCGATGGCGTAGAAGTACACAATGCAA AGACTAAACCCCGCGAAGAACAGTACGG TTCGACATACAGAGTAGTGAGCGTCTTGC AGGTGCTGCACGTTGACTGGCTCAACGGA AAGGAGTATAAGTGTAAAGTATCGAATA AGGCACTTCCCGCACCTATCGAGAAAACG ATCTCCAAGGCTAAGGGTCAGCCAAGAG AACCCCAAGTCTACACTCTGCCCCCTAGC CGCGACGAGCTTACGAAAAACCAGGTGTC GCTCACTTGTTTGGTGAAGGGTTTCTATCC GAGCGATATTGTGGTAGAGTGGGAATCCA ACGGGCAGCCAGAGAACAATTACAAGAC GACGCCACCAGTGCTGGATTCGGATGGGA GCTTTTTCTTGTACTCAAAGTTGACCGTGG ATAAAAGCCGGTGGCAGCAGGGTAATGT GTTTTCATGCTCGGTAATGCACGAGGCCC TCCATAACCATTATACGCAGAAAAGCCTT TCGCTCTCACCCGGGAAA
525	IL2-103, слитый с IgG1 Fc N297G Mut215	GCCCCTACGTCCTCCTCAACTAAAAAGAC GCAACTTCAGCTTGAGCATCTTCTTCTCGA CCTTCAGATGATTTTGAACGGAATCAATA ATTACAAAAATCCTAAACTTACTGAAATG CTCACGTTTAAGTTTTATATGCCAAAAAA GGCCACTGAGTTGAAACACCTTCAATGCT TGGAGGAGGAACTTAAACCACTTGAGGA AGCCTTGAATCTTGCTCCGTCCAAAAACT TTCATTTGCGGCCACGAGATCTGATAAGG AACATCAACGTGATCGTCCTGGAACTGAA AGGAAGCGAAACGACGTTTATGTGCGAAT ATGCAGACGAAACTGCGACAATCGTTGAA

		TTTCTCAATCGATGGATCACTTTTAGCCAA TCTATCATCAGCACGTTGACTGGTGGTGG AGGATCGGGAGGTGGAGGATCTGGAGGA GGAGGATCGGGTGGAGGAGGATCC GATAAAACTCATACGTGCCCACCCTGCCC CGCACCGGAGCTGCTTGGGGGTCCTTCCG TATTCTTGTTTCCGCCGAAGCCGAAGGAC ACGCTTATGATTAGCAGGACTCCCGAAGT GACGTGCGTCGTAGTCGACGTGTCGCATG AGGACCCGGAGGTCAAGTTCAACTGGTAT GTCGATGGCGTAGAAGTACACAATGCAA AGACTAAACCCCGCGAAGAACAGTACGG TTCGACATACAGAGTAGTGAGCGTCTTGC AGGTGCTGCACGTTGACTGGCTCAACGGA AAGGAGTATAAGTGTAAAGTATCGAATA AGGCACTTCCCGCACCTATCGAGAAAACG ATCTCCAAGGCTAAGGGTCAGCCAAGAG AACCCCAAGTCTACACTCTGCCCCCTAGC CGCGACGAGCTTACGAAAAACCAGGTGTC GCTCACTTGTTTGGTGAAGGGTTTCTATCC GAGCGATATTGTGGTAGAGTGGGAATCCA ACGGGCAGCCAGAGAACAATTACAAGAC GACGCCACCAGTGCTGGATTCGGATGGGA GCTTTTTCTTGTACTCAAAGTTGACCGTGG ATAAAAGCCGGTGGCAGCAGGGTAATGT GTTTTCATGCTCGGTAATGCACGAGGCCC TCCATAACCATTATACGCAGAAAAGCCTT TCGCTCTCACCCGGGAAA
526	IL2-104, слитый с IgG1 Fc N297G Mut215	GCCCCTACGTCCTCCTCAACTAAAAAGAC GCAACTTCAGCTTGAGCATCTTCTTCTCGA CCTTCAGATGATTTTGAACGGAATCAATA ATTACAAAAATCCTAAACTTACTGAAATG CTCACGTTTAAGTTTTATATGCCAAAAAA GGCCACTGAGTTGAAACACCTTCAATGCT TGGAGGAGGAACTTAAACCACTTGAGGA AGCCTTGAATCTTGCTCCGTCCAAAAACT TTCATTTGCGGCCACGAGATCTGATAAGC AACATCAACGTGAGCGTCCTGGAACTGAA AGGAAGCGAAACGACGTTTATGTGCGAAT ATGCAGACGAAACTGCGACAATCGTTGAA TTTCTCAATCGATGGATCACTTTTAGCCAA TCTATCATCAGCACGTTGACTGGTGGTGG AGGATCGGGAGGTGGAGGATCTGGAGGA GGAGGATCGGGTGGAGGAGGATCC GATAAAACTCATACGTGCCCACCCTGCCC CGCACCGGAGCTGCTTGGGGGTCCTTCCG TATTCTTGTTTCCGCCGAAGCCGAAGGAC ACGCTTATGATTAGCAGGACTCCCGAAGT GACGTGCGTCGTAGTCGACGTGTCGCATG AGGACCCGGAGGTCAAGTTCAACTGGTAT GTCGATGGCGTAGAAGTACACAATGCAA AGACTAAACCCCGCGAAGAACAGTACGG

		TTCGACATACAGAGTAGTGAGCGTCTTGC AGGTGCTGCACGTTGACTGGCTCAACGGA AAGGAGTATAAGTGTAAAGTATCGAATA AGGCACTTCCCGCACCTATCGAGAAAACG ATCTCCAAGGCTAAGGGTCAGCCAAGAG AACCCCAAGTCTACACTCTGCCCCCTAGC CGCGACGAGCTTACGAAAAACCAGGTGTC GCTCACTTGTTTGGTGAAGGGTTTCTATCC GAGCGATATTGTGGTAGAGTGGGAATCCA ACGGGCAGCCAGAGAACAATTACAAGAC GACGCCACCAGTGCTGGATTCGGATGGGA GCTTTTTCTTGTACTCAAAGTTGACCGTGG ATAAAAGCCGGTGGCAGCAGGGTAATGT GTTTTCATGCTCGGTAATGCACGAGGCCC TCCATAACCATTATACGCAGAAAAGCCTT TCGCTCTCACCCGGGAAA
527	IL2-114, слитый с IgG1 Fc N297G Mut215	GCCCCTACGTCCTCCTCAACTAAAAAGAC GCAACTTCAGCTTGAGAACCTTCTTCTCG ACCTTCAGATGATTTTGAACGGAATCAAT AATTACAAAAATCCTAAACTTACTAGAAT GCTCACGCAGAAGTTTTATATGCCAAAAA AGGCCACTGAGTTGAAACACCTTCAATGC TTGGAGGAGGAACTTAAACCACTTGAGGA AGCCTTGAATCTTGCTCCGTCCAAAAACT TTCATTTGCGGCCACGAGATCTGATAAGC AACATCAACGTGATCGTCCTGGAACTGAA AGGAAGCGAAACGACGTTTATGTGCGAAT ATGCAGACGAAACTGCGACAATCGTTGAA TTTCTCAATCGATGGATCACTTTTAGCCAA TCTATCATCAGCACGTTGACTGGTGGTGG AGGATCGGGAGGTGGAGGATCTGGAGGA GGAGGATCGGGTGGAGGAGGATCC GATAAAACTCATACGTGCCCACCCTGCCC CGCACCGGAGCTGCTTGGGGGTCCTTCCG TATTCTTGTTTCCGCCGAAGCCGAAGGAC ACGCTTATGATTAGCAGGACTCCCGAAGT GACGTGCGTCGTAGTCGACGTGTCGCATG AGGACCCGGAGGTCAAGTTCAACTGGTAT GTCGATGGCGTAGAAGTACACAATGCAA AGACTAAACCCCGCGAAGAACAGTACGG TTCGACATACAGAGTAGTGAGCGTCTTGC AGGTGCTGCACGTTGACTGGCTCAACGGA AAGGAGTATAAGTGTAAAGTATCGAATA AGGCACTTCCCGCACCTATCGAGAAAACG ATCTCCAAGGCTAAGGGTCAGCCAAGAG AACCCCAAGTCTACACTCTGCCCCCTAGC CGCGACGAGCTTACGAAAAACCAGGTGTC GCTCACTTGTTTGGTGAAGGGTTTCTATCC GAGCGATATTGTGGTAGAGTGGGAATCCA ACGGGCAGCCAGAGAACAATTACAAGAC GACGCCACCAGTGCTGGATTCGGATGGGA GCTTTTTCTTGTACTCAAAGTTGACCGTGG

		ATAAAAGCCGGTGGCAGCAGGGTAATGT GTTTTCATGCTCGGTAATGCACGAGGCCC TCCATAACCATTATACGCAGAAAAGCCTT TCGCTCTCACCCGGGAAA
528	IL2-117, слитый с IgG1 Fc N297G Mut215	GCCCCTACGTCCTCCTCAACTAAAAAGAC GCAACTTCAGCTTGAGCATCTTCTTCTCGA CCTTCAGATGATTTTGAACGGAATCAATA ATTACAAAAATCCTAAACTTACTAGAATG CTCACGCAGAAGTTTTATATGCCAAAAAA GGCCACTGAGTTGAAACACCTTCAATGCT TGGAGGAGGAACTTAAACCACTTGAGGA AGCCTTGAATCTTGCTCCGTCCAAAAACT TTCATTTGCGGCCACGAGATCTGATAAGC AACATCAACGTGAGCGTCCTGGAACTGAA AGGAAGCGAAACGACGTTTATGTGCGAAT ATGCAGACGAAACTGCGACAATCGTTGAA TTTCTCAATCGATGGATCACTTTTAGCCAA TCTATCATCAGCACGTTGACTGGTGGTGG AGGATCGGGAGGTGGAGGATCTGGAGGA GGAGGATCGGGTGGAGGAGGATCC GATAAAACTCATACGTGCCCACCCTGCCC CGCACCGGAGCTGCTTGGGGGTCCTTCCG TATTCTTGTTTCCGCCGAAGCCGAAGGAC ACGCTTATGATTAGCAGGACTCCCGAAGT GACGTGCGTCGTAGTCGACGTGTCGCATG AGGACCCGGAGGTCAAGTTCAACTGGTAT GTCGATGGCGTAGAAGTACACAATGCAA AGACTAAACCCCGCGAAGAACAGTACGG TTCGACATACAGAGTAGTGAGCGTCTTGC AGGTGCTGCACGTTGACTGGCTCAACGGA AAGGAGTATAAGTGTAAAGTATCGAATA AGGCACTTCCCGCACCTATCGAGAAAACG ATCTCCAAGGCTAAGGGTCAGCCAAGAG AACCCCAAGTCTACACTCTGCCCCCTAGC CGCGACGAGCTTACGAAAAACCAGGTGTC GCTCACTTGTTTGGTGAAGGGTTTCTATCC GAGCGATATTGTGGTAGAGTGGGAATCCA ACGGGCAGCCAGAGAACAATTACAAGAC GACGCCACCAGTGCTGGATTCGGATGGGA GCTTTTTCTTGTACTCAAAGTTGACCGTGG ATAAAAGCCGGTGGCAGCAGGGTAATGT GTTTTCATGCTCGGTAATGCACGAGGCCC TCCATAACCATTATACGCAGAAAAGCCTT TCGCTCTCACCCGGGAAA

529	IL2-108, слитый с IgG1 Fc N297G Mut215	GCCCCTACGTCCTCCTCAACTAAAAAGAC GCAACTTCAGCTTGAGAACCTTCTTCTCG ACCTTCAGATGATTTTGAACGGAATCAAT AATTACAAAAATCCTGAACTTACTAACAT GCTCACGTTTAAGTTTTATATGCCAAAAA AGGCCACTGAGTTGAAACACCTTCAATGC TTGGAGGAGGAACTTAAACCACTTGAGGA AGCCTTGAATCTTGCTCCGTCCAAAAACT TTCATTTGCGGCCACGAGATCTGATAAGC AACATCAACGTGATCGTCCTGGAACTGAA AGGAAGCGAAACGACGTTTATGTGCGAAT ATGCAGACGAAACTGCGACAATCGTTGAA TTTCTCAATCGATGGATCACTTTTAGCCAA TCTATCATCAGCACGTTGACTGGTGGTGG AGGATCGGGAGGTGGAGGATCTGGAGGA GGAGGATCGGGTGGAGGAGGATCC GATAAAACTCATACGTGCCCACCCTGCCC CGCACCGGAGCTGCTTGGGGGTCCTTCCG TATTCTTGTTTCCGCCGAAGCCGAAGGAC ACGCTTATGATTAGCAGGACTCCCGAAGT GACGTGCGTCGTAGTCGACGTGTCGCATG AGGACCCGGAGGTCAAGTTCAACTGGTAT GTCGATGGCGTAGAAGTACACAATGCAA AGACTAAACCCCGCGAAGAACAGTACGG TTCGACATACAGAGTAGTGAGCGTCTTGC AGGTGCTGCACGTTGACTGGCTCAACGGA AAGGAGTATAAGTGTAAAGTATCGAATA AGGCACTTCCCGCACCTATCGAGAAAACG ATCTCCAAGGCTAAGGGTCAGCCAAGAG AACCCCAAGTCTACACTCTGCCCCCTAGC CGCGACGAGCTTACGAAAAACCAGGTGTC GCTCACTTGTTTGGTGAAGGGTTTCTATCC GAGCGATATTGTGGTAGAGTGGGAATCCA ACGGGCAGCCAGAGAACAATTACAAGAC GACGCCACCAGTGCTGGATTCGGATGGGA GCTTTTTCTTGTACTCAAAGTTGACCGTGG ATAAAAGCCGGTGGCAGCAGGGTAATGT GTTTTCATGCTCGGTAATGCACGAGGCCC TCCATAACCATTATACGCAGAAAAGCCTT TCGCTCTCACCCGGGAAA
Иллюстративные слитые белки IL-2-Fc (IgG1 Fc LALAPG Mut215)		

530	IL2 C125S, слитый с IgG1 Fc LALAPG Mut215	GCCCCTACGTCCTCCTCAACTAAAAAGAC GCAACTTCAGCTTGAGCATCTTCTTCTCGA CCTTCAGATGATTTTGAACGGAATCAATA ATTACAAAAATCCTAAACTTACTAGAATG CTCACGTTTAAGTTTTATATGCCAAAAAA GGCCACTGAGTTGAAACACCTTCAATGCT TGGAGGAGGAACTTAAACCACTTGAGGA AGTATTGAATCTTGCTCAGTCCAAAAACT TTCATTTGCGGCCACGAGATCTGATAAGC AACATCAACGTGATCGTCCTGGAACTGAA AGGAAGCGAAACGACGTTTATGTGCGAAT ATGCAGACGAAACTGCGACAATCGTTGAA TTTCTCAATCGATGGATCACTTTTAGCCAA TCTATCATCAGCACGTTGACTGGTGGTGG AGGATCGGGAGGTGGAGGATCTGGAGGA GGAGGATCGGGTGGAGGAGGATCC GATAAAACTCATACGTGCCCACCCTGCCC CGCACCGGAGGCAGCAGGTGGTCCTTCCG TATTCTTGTTTCCGCCGAAGCCGAAGGAC ACGCTTATGATTAGCAGGACTCCCGAAGT GACGTGCGTCGTAGTCGACGTGTCGCATG AGGACCCGGAGGTCAAGTTCAACTGGTAT GTCGATGGCGTAGAAGTACACAATGCAA AGACTAAACCCCGCGAAGAACAGTACAA TTCGACATACAGAGTAGTGAGCGTCTTGC AGGTGCTGCACGTTGACTGGCTCAACGGA AAGGAGTATAAGTGTAAAGTATCGAATA AGGCACTTGGTGCACCTATCGAGAAAACG ATCTCCAAGGCTAAGGGTCAGCCAAGAG AACCCCAAGTCTACACTCTGCCCCCTAGC CGCGACGAGCTTACGAAAAACCAGGTGTC GCTCACTTGTTTGGTGAAGGGTTTCTATCC GAGCGATATTGTGGTAGAGTGGGAATCCA ACGGGCAGCCAGAGAACAATTACAAGAC GACGCCACCAGTGCTGGATTCGGATGGGA GCTTTTTCTTGTACTCAAAGTTGACCGTGG ATAAAAGCCGGTGGCAGCAGGGTAATGT GTTTTCATGCTCGGTAATGCACGAGGCCC TCCATAACCATTATACGCAGAAAAGCCTT TCGCTCTCACCCGGGAAA
531	Стабилизированный IL-2, слитый с IgG1 Fc LALAPG Mut215	GCCCCTACGTCCTCCTCAACTAAAAAGAC GCAACTTCAGCTTGAGCATCTTCTTCTCGA CCTTCAGATGATTTTGAACGGAATCAATA ATTACAAAAATCCTAAACTTACTAGAATG CTCACGTTTAAGTTTTATATGCCAAAAAA GGCCACTGAGTTGAAACACCTTCAATGCT TGGAGGAGGAACTTAAACCACTTGAGGA AGCCTTGAATCTTGCTCCGTCCAAAAACT TTCATTTGCGGCCACGAGATCTGATAAGC AACATCAACGTGATCGTCCTGGAACTGAA AGGAAGCGAAACGACGTTTATGTGCGAAT ATGCAGACGAAACTGCGACAATCGTTGAA

		TTTCTCAATCGATGGATCACTTTTAGCCAA TCTATCATCAGCACGTTGACTGGTGGTGG AGGATCGGGAGGTGGAGGATCTGGAGGA GGAGGATCGGGTGGAGGAGGATCC GATAAAACTCATACGTGCCCACCCTGCCC CGCACCGGAGGCAGCAGGTGGTCCTTCCG TATTCTTGTTTCCGCCGAAGCCGAAGGAC ACGCTTATGATTAGCAGGACTCCCGAAGT GACGTGCGTCGTAGTCGACGTGTCGCATG AGGACCCGGAGGTCAAGTTCAACTGGTAT GTCGATGGCGTAGAAGTACACAATGCAA AGACTAAACCCCGCGAAGAACAGTACAA TTCGACATACAGAGTAGTGAGCGTCTTGC AGGTGCTGCACGTTGACTGGCTCAACGGA AAGGAGTATAAGTGTAAAGTATCGAATA AGGCACTTGGTGCACCTATCGAGAAAACG ATCTCCAAGGCTAAGGGTCAGCCAAGAG AACCCCAAGTCTACACTCTGCCCCCTAGC CGCGACGAGCTTACGAAAAACCAGGTGTC GCTCACTTGTTTGGTGAAGGGTTTCTATCC GAGCGATATTGTGGTAGAGTGGGAATCCA ACGGGCAGCCAGAGAACAATTACAAGAC GACGCCACCAGTGCTGGATTCGGATGGGA GCTTTTTCTTGTACTCAAAGTTGACCGTGG ATAAAAGCCGGTGGCAGCAGGGTAATGT GTTTTCATGCTCGGTAATGCACGAGGCCC TCCATAACCATTATACGCAGAAAAGCCTT TCGCTCTCACCCGGGAAA
532	IL2-037, слитый с IgG1 Fc LALAPG Mut215	GCCCCTACGTCCTCCTCAACTAAAAAGAC GCAACTTCAGCTTGAGGATCTTCTTCTCG ACCTTCAGATGATTTTGAACGGAATCAAT AATTACAAAAATCCTAAACTTACTAGAAT GCTCACGTTTAAGTTTTATATGCCAAAAA AGGCCACTGAGTTGAAACACCTTCAATGC TTGGAGGAGGAACTTAAACCACTTGAGGA AGCCTTGAATCTTGCTCCGTCCAAAAACT TTCATTTGCGGCCACGAGATCTGATAAGC AACATCAACGTGATCGTCCTGGAACTGAA AGGAAGCGAAACGACGTTTATGTGCGAAT ATGCAGACGAAACTGCGACAATCGTTGAA TTTCTCAATCGATGGATCACTTTTAGCCAA TCTATCATCAGCACGTTGACTGGTGGTGG AGGATCGGGAGGTGGAGGATCTGGAGGA GGAGGATCGGGTGGAGGAGGATCC GATAAAACTCATACGTGCCCACCCTGCCC CGCACCGGAGGCAGCAGGTGGTCCTTCCG TATTCTTGTTTCCGCCGAAGCCGAAGGAC ACGCTTATGATTAGCAGGACTCCCGAAGT GACGTGCGTCGTAGTCGACGTGTCGCATG AGGACCCGGAGGTCAAGTTCAACTGGTAT GTCGATGGCGTAGAAGTACACAATGCAA AGACTAAACCCCGCGAAGAACAGTACAA

		TTCGACATACAGAGTAGTGAGCGTCTTGC AGGTGCTGCACGTTGACTGGCTCAACGGA AAGGAGTATAAGTGTAAAGTATCGAATA AGGCACTTGGTGCACCTATCGAGAAAACG ATCTCCAAGGCTAAGGGTCAGCCAAGAG AACCCCAAGTCTACACTCTGCCCCCTAGC CGCGACGAGCTTACGAAAAACCAGGTGTC GCTCACTTGTTTGGTGAAGGGTTTCTATCC GAGCGATATTGTGGTAGAGTGGGAATCCA ACGGGCAGCCAGAGAACAATTACAAGAC GACGCCACCAGTGCTGGATTCGGATGGGA GCTTTTTCTTGTACTCAAAGTTGACCGTGG ATAAAAGCCGGTGGCAGCAGGGTAATGT GTTTTCATGCTCGGTAATGCACGAGGCCC TCCATAACCATTATACGCAGAAAAGCCTT TCGCTCTCACCCGGGAAA
533	IL2-062, слитый с IgG1 Fc LALAPG Mut215	GCCCCTACGTCCTCCTCAACTAAAAAGAC GCAACTTCAGCTTGAGAATCTTCTTCTCG ACCTTCAGATGATTTTGAACGGAATCAAT AATTACAAAAATCCTAAACTTACTAGAAT GCTCACGTTTAAGTTTTATATGCCAAAAA AGGCCACTGAGTTGAAACACCTTCAATGC TTGGAGGAGGAACTTAAACCACTTGAGGA AGCCTTGAATCTTGCTCCGTCCAAAAACT TTCATTTGCGGCCACGAGATCTGATAAGC AACATCAACGTGATCGTCCTGGAACTGAA AGGAAGCGAAACGACGTTTATGTGCGAAT ATGCAGACGAAACTGCGACAATCGTTGAA TTTCTCAATCGATGGATCACTTTTAGCCAA TCTATCATCAGCACGTTGACTGGTGGTGG AGGATCGGGAGGTGGAGGATCTGGAGGA GGAGGATCGGGTGGAGGAGGATCC GATAAAACTCATACGTGCCCACCCTGCCC CGCACCGGAGGCAGCAGGTGGTCCTTCCG TATTCTTGTTTCCGCCGAAGCCGAAGGAC ACGCTTATGATTAGCAGGACTCCCGAAGT GACGTGCGTCGTAGTCGACGTGTCGCATG AGGACCCGGAGGTCAAGTTCAACTGGTAT GTCGATGGCGTAGAAGTACACAATGCAA AGACTAAACCCCGCGAAGAACAGTACAA TTCGACATACAGAGTAGTGAGCGTCTTGC AGGTGCTGCACGTTGACTGGCTCAACGGA AAGGAGTATAAGTGTAAAGTATCGAATA AGGCACTTGGTGCACCTATCGAGAAAACG ATCTCCAAGGCTAAGGGTCAGCCAAGAG AACCCCAAGTCTACACTCTGCCCCCTAGC CGCGACGAGCTTACGAAAAACCAGGTGTC GCTCACTTGTTTGGTGAAGGGTTTCTATCC GAGCGATATTGTGGTAGAGTGGGAATCCA ACGGGCAGCCAGAGAACAATTACAAGAC GACGCCACCAGTGCTGGATTCGGATGGGA GCTTTTTCTTGTACTCAAAGTTGACCGTGG

		ATAAAAGCCGGTGGCAGCAGGGTAATGT GTTTTCATGCTCGGTAATGCACGAGGCCC TCCATAACCATTATACGCAGAAAAGCCTT TCGCTCTCACCCGGGAAA
534	IL2-118, слитый с IgG1 Fc LALAPG Mut215	GCCCCTACGTCCTCCTCAACTAAAAAGAC GCAACTTCAGCTTGAGCTGCTTCTTCTCGA CCTTCAGATGATTTTGAACGGAATCAATA ATTACAAAAATCCTAAACTTACTAGAATG CTCACGTTTAAGTTTTATATGCCAAAAAA GGCCACTGAGTTGAAACACCTTCAATGCT TGGAGGAGGAACTTAAACCACTTGAGGA AGCCTTGAATCTTGCTCCGTCCAAAAACT TTCATTTGCGGCCACGAGATCTGATAAGC AACATCAACGTGATCGTCCTGGAACTGAA AGGAAGCGAAACGACGTTTATGTGCGAAT ATGCAGACGAAACTGCGACAATCGTTGAA TTTCTCAATCGATGGATCACTTTTAGCCAA TCTATCATCAGCACGTTGACTGGTGGTGG AGGATCGGGAGGTGGAGGATCTGGAGGA GGAGGATCGGGTGGAGGAGGATCC GATAAAACTCATACGTGCCCACCCTGCCC CGCACCGGAGGCAGCAGGTGGTCCTTCCG TATTCTTGTTTCCGCCGAAGCCGAAGGAC ACGCTTATGATTAGCAGGACTCCCGAAGT GACGTGCGTCGTAGTCGACGTGTCGCATG AGGACCCGGAGGTCAAGTTCAACTGGTAT GTCGATGGCGTAGAAGTACACAATGCAA AGACTAAACCCCGCGAAGAACAGTACAA TTCGACATACAGAGTAGTGAGCGTCTTGC AGGTGCTGCACGTTGACTGGCTCAACGGA AAGGAGTATAAGTGTAAAGTATCGAATA AGGCACTTGGTGCACCTATCGAGAAAACG ATCTCCAAGGCTAAGGGTCAGCCAAGAG AACCCCAAGTCTACACTCTGCCCCCTAGC CGCGACGAGCTTACGAAAAACCAGGTGTC GCTCACTTGTTTGGTGAAGGGTTTCTATCC GAGCGATATTGTGGTAGAGTGGGAATCCA ACGGGCAGCCAGAGAACAATTACAAGAC GACGCCACCAGTGCTGGATTCGGATGGGA GCTTTTTCTTGTACTCAAAGTTGACCGTGG ATAAAAGCCGGTGGCAGCAGGGTAATGT GTTTTCATGCTCGGTAATGCACGAGGCCC TCCATAACCATTATACGCAGAAAAGCCTT TCGCTCTCACCCGGGAAA

535	IL2-035, слитый с IgG1 Fc LALAPG Mut215	GCCCCTACGTCCTCCTCAACTAAAAAGAC GCAACTTCAGCTTGAGCATCTTCTTCTCGA CCTTCAGATGATTTTGAACGGAACCAATA ATTACAAAAATCCTAAACTTACTAGAATG CTCACGTTTAAGTTTTATATGCCAAAAAA GGCCACTGAGTTGAAACACCTTCAATGCT TGGAGGAGGAACTTAAACCACTTGAGGA AGCCTTGAATCTTGCTCCGTCCAAAAACT TTCATTTGCGGCCACGAGATCTGATAAGC AACATCAACGTGATCGTCCTGGAACTGAA AGGAAGCGAAACGACGTTTATGTGCGAAT ATGCAGACGAAACTGCGACAATCGTTGAA TTTCTCAATCGATGGATCACTTTTAGCCAA TCTATCATCAGCACGTTGACTGGTGGTGG AGGATCGGGAGGTGGAGGATCTGGAGGA GGAGGATCGGGTGGAGGAGGATCC GATAAAACTCATACGTGCCCACCCTGCCC CGCACCGGAGGCAGCAGGTGGTCCTTCCG TATTCTTGTTTCCGCCGAAGCCGAAGGAC ACGCTTATGATTAGCAGGACTCCCGAAGT GACGTGCGTCGTAGTCGACGTGTCGCATG AGGACCCGGAGGTCAAGTTCAACTGGTAT GTCGATGGCGTAGAAGTACACAATGCAA AGACTAAACCCCGCGAAGAACAGTACAA TTCGACATACAGAGTAGTGAGCGTCTTGC AGGTGCTGCACGTTGACTGGCTCAACGGA AAGGAGTATAAGTGTAAAGTATCGAATA AGGCACTTGGTGCACCTATCGAGAAAACG ATCTCCAAGGCTAAGGGTCAGCCAAGAG AACCCCAAGTCTACACTCTGCCCCCTAGC CGCGACGAGCTTACGAAAAACCAGGTGTC GCTCACTTGTTTGGTGAAGGGTTTCTATCC GAGCGATATTGTGGTAGAGTGGGAATCCA ACGGGCAGCCAGAGAACAATTACAAGAC GACGCCACCAGTGCTGGATTCGGATGGGA GCTTTTTCTTGTACTCAAAGTTGACCGTGG ATAAAAGCCGGTGGCAGCAGGGTAATGT GTTTTCATGCTCGGTAATGCACGAGGCCC TCCATAACCATTATACGCAGAAAAGCCTT TCGCTCTCACCCGGGAAA
536	IL2-073, слитый с IgG1 Fc LALAPG Mut215	GCCCCTACGTCCTCCTCAACTAAAAAGAC GCAACTTCAGCTTGAGCATCTTCTTCTCGA CCTTCAGATGATTTTGAACGGAATCAATA ATTACAAAAATCCTAAACTTACTAGAATG CTCACGTTTAAGTTTTATATGCCAAAAAA GGCCACTGAGTTGAAACACCTTCAATGCT TGGAGGAGGAACTTAAACCACTTGAGGA AGCCTTGAATCTTGCTCCGTCCAAAAACT TTCATTTGCGGCCACGAGTTCTGATAAGC AACATCAACGTGATCGTCCTGGAACTGAA AGGAAGCGAAACGACGTTTATGTGCGAAT ATGCAGACGAAACTGCGACAATCGTTGAA

		TTTCTCAATCGATGGATCACTTTTAGCCAA TCTATCATCAGCACGTTGACTGGTGGTGG AGGATCGGGAGGTGGAGGATCTGGAGGA GGAGGATCGGGTGGAGGAGGATCC GATAAAACTCATACGTGCCCACCCTGCCC CGCACCGGAGGCAGCAGGTGGTCCTTCCG TATTCTTGTTTCCGCCGAAGCCGAAGGAC ACGCTTATGATTAGCAGGACTCCCGAAGT GACGTGCGTCGTAGTCGACGTGTCGCATG AGGACCCGGAGGTCAAGTTCAACTGGTAT GTCGATGGCGTAGAAGTACACAATGCAA AGACTAAACCCCGCGAAGAACAGTACAA TTCGACATACAGAGTAGTGAGCGTCTTGC AGGTGCTGCACGTTGACTGGCTCAACGGA AAGGAGTATAAGTGTAAAGTATCGAATA AGGCACTTGGTGCACCTATCGAGAAAACG ATCTCCAAGGCTAAGGGTCAGCCAAGAG AACCCCAAGTCTACACTCTGCCCCCTAGC CGCGACGAGCTTACGAAAAACCAGGTGTC GCTCACTTGTTTGGTGAAGGGTTTCTATCC GAGCGATATTGTGGTAGAGTGGGAATCCA ACGGGCAGCCAGAGAACAATTACAAGAC GACGCCACCAGTGCTGGATTCGGATGGGA GCTTTTTCTTGTACTCAAAGTTGACCGTGG ATAAAAGCCGGTGGCAGCAGGGTAATGT GTTTTCATGCTCGGTAATGCACGAGGCCC TCCATAACCATTATACGCAGAAAAGCCTT TCGCTCTCACCCGGGAAA
537	IL2-077, слитый с IgG1 Fc LALAPG Mut215	GCCCCTACGTCCTCCTCAACTAAAAAGAC GCAACTTCAGCTTGAGCATCTTCTTCTCGA CCTTCAGATGATTTTGAACGGAATCAATA ATTACAAAAATCCTAAACTTACTAGAATG CTCACGTTTAAGTTTTATATGCCAAAAAA GGCCACTGAGTTGAAACACCTTCAATGCT TGGAGGAGGAACTTAAACCACTTGAGGA AGCCTTGAATCTTGCTCCGTCCAAAAACT TTCATTTGCGGCCACGAGATCTGATACGT AACATCAACGTGATCGTCCTGGAACTGAA AGGAAGCGAAACGACGTTTATGTGCGAAT ATGCAGACGAAACTGCGACAATCGTTGAA TTTCTCAATCGATGGATCACTTTTAGCCAA TCTATCATCAGCACGTTGACTGGTGGTGG AGGATCGGGAGGTGGAGGATCTGGAGGA GGAGGATCGGGTGGAGGAGGATCC GATAAAACTCATACGTGCCCACCCTGCCC CGCACCGGAGGCAGCAGGTGGTCCTTCCG TATTCTTGTTTCCGCCGAAGCCGAAGGAC ACGCTTATGATTAGCAGGACTCCCGAAGT GACGTGCGTCGTAGTCGACGTGTCGCATG AGGACCCGGAGGTCAAGTTCAACTGGTAT GTCGATGGCGTAGAAGTACACAATGCAA AGACTAAACCCCGCGAAGAACAGTACAA

		TTCGACATACAGAGTAGTGAGCGTCTTGC AGGTGCTGCACGTTGACTGGCTCAACGGA AAGGAGTATAAGTGTAAAGTATCGAATA AGGCACTTGGTGCACCTATCGAGAAAACG ATCTCCAAGGCTAAGGGTCAGCCAAGAG AACCCCAAGTCTACACTCTGCCCCCTAGC CGCGACGAGCTTACGAAAAACCAGGTGTC GCTCACTTGTTTGGTGAAGGGTTTCTATCC GAGCGATATTGTGGTAGAGTGGGAATCCA ACGGGCAGCCAGAGAACAATTACAAGAC GACGCCACCAGTGCTGGATTCGGATGGGA GCTTTTTCTTGTACTCAAAGTTGACCGTGG ATAAAAGCCGGTGGCAGCAGGGTAATGT GTTTTCATGCTCGGTAATGCACGAGGCCC TCCATAACCATTATACGCAGAAAAGCCTT TCGCTCTCACCCGGGAAA
538	IL2-043, слитый с IgG1 Fc LALAPG Mut215	GCCCCTACGTCCTCCTCAACTAAAAAGAC GCAACTTCAGCTTGAGCATCTTCTTCTCGA CCTTCAGATGATTTTGAACGGAATCAATA ATTACAAAAATCCTAAACTTACTAGAATG CTCACGTTTAAGTTTTATATGCCAAAAAA GGCCACTGAGTTGAAACACCTTCAATGCT TGGAGGAGGAACTTAAACCACTTGAGGA AGCCTTGAATCTTGCTCCGTCCAAAAACT TTCATTTGCGGCCACGAGATCTGATAAGC CTGATCAACGTGATCGTCCTGGAACTGAA AGGAAGCGAAACGACGTTTATGTGCGAAT ATGCAGACGAAACTGCGACAATCGTTGAA TTTCTCAATCGATGGATCACTTTTAGCCAA TCTATCATCAGCACGTTGACTGGTGGTGG AGGATCGGGAGGTGGAGGATCTGGAGGA GGAGGATCGGGTGGAGGAGGATCC GATAAAACTCATACGTGCCCACCCTGCCC CGCACCGGAGGCAGCAGGTGGTCCTTCCG TATTCTTGTTTCCGCCGAAGCCGAAGGAC ACGCTTATGATTAGCAGGACTCCCGAAGT GACGTGCGTCGTAGTCGACGTGTCGCATG AGGACCCGGAGGTCAAGTTCAACTGGTAT GTCGATGGCGTAGAAGTACACAATGCAA AGACTAAACCCCGCGAAGAACAGTACAA TTCGACATACAGAGTAGTGAGCGTCTTGC AGGTGCTGCACGTTGACTGGCTCAACGGA AAGGAGTATAAGTGTAAAGTATCGAATA AGGCACTTGGTGCACCTATCGAGAAAACG ATCTCCAAGGCTAAGGGTCAGCCAAGAG AACCCCAAGTCTACACTCTGCCCCCTAGC CGCGACGAGCTTACGAAAAACCAGGTGTC GCTCACTTGTTTGGTGAAGGGTTTCTATCC GAGCGATATTGTGGTAGAGTGGGAATCCA ACGGGCAGCCAGAGAACAATTACAAGAC GACGCCACCAGTGCTGGATTCGGATGGGA GCTTTTTCTTGTACTCAAAGTTGACCGTGG

		ATAAAAGCCGGTGGCAGCAGGGTAATGT GTTTTCATGCTCGGTAATGCACGAGGCCC TCCATAACCATTATACGCAGAAAAGCCTT TCGCTCTCACCCGGGAAA
539	IL2-036, слитый с IgG1 Fc LALAPG Mut215	GCCCCTACGTCCTCCTCAACTAAAAAGAC GCAACTTCAGCTTGAGCATCTTCTTCTCGA CCTTCAGATGATTTTGAACGGAATCAATA ATTACAAAAATCCTAAACTTACTAGAATG CTCACGTTTAAGTTTTATATGCCAAAAAA GGCCACTGAGTTGAAACACCTTCAATGCT TGGAGGAGGAACTTAAACCACTTGAGGA AGCCTTGAATCTTGCTCCGTCCAAAAACT TTCATTTGCGGCCACGAGATCTGATAAGC AGCATCAACGTGATCGTCCTGGAACTGAA AGGAAGCGAAACGACGTTTATGTGCGAAT ATGCAGACGAAACTGCGACAATCGTTGAA TTTCTCAATCGATGGATCACTTTTAGCCAA TCTATCATCAGCACGTTGACTGGTGGTGG AGGATCGGGAGGTGGAGGATCTGGAGGA GGAGGATCGGGTGGAGGAGGATCC GATAAAACTCATACGTGCCCACCCTGCCC CGCACCGGAGGCAGCAGGTGGTCCTTCCG TATTCTTGTTTCCGCCGAAGCCGAAGGAC ACGCTTATGATTAGCAGGACTCCCGAAGT GACGTGCGTCGTAGTCGACGTGTCGCATG AGGACCCGGAGGTCAAGTTCAACTGGTAT GTCGATGGCGTAGAAGTACACAATGCAA AGACTAAACCCCGCGAAGAACAGTACAA TTCGACATACAGAGTAGTGAGCGTCTTGC AGGTGCTGCACGTTGACTGGCTCAACGGA AAGGAGTATAAGTGTAAAGTATCGAATA AGGCACTTGGTGCACCTATCGAGAAAACG ATCTCCAAGGCTAAGGGTCAGCCAAGAG AACCCCAAGTCTACACTCTGCCCCCTAGC CGCGACGAGCTTACGAAAAACCAGGTGTC GCTCACTTGTTTGGTGAAGGGTTTCTATCC GAGCGATATTGTGGTAGAGTGGGAATCCA ACGGGCAGCCAGAGAACAATTACAAGAC GACGCCACCAGTGCTGGATTCGGATGGGA GCTTTTTCTTGTACTCAAAGTTGACCGTGG ATAAAAGCCGGTGGCAGCAGGGTAATGT GTTTTCATGCTCGGTAATGCACGAGGCCC TCCATAACCATTATACGCAGAAAAGCCTT TCGCTCTCACCCGGGAAA

540	IL2-068, слитый с IgG1 Fc LALAPG Mut215	GCCCCTACGTCCTCCTCAACTAAAAAGAC GCAACTTCAGCTTGAGCATCTTCTTCTCGA CCTTCAGATGATTTTGAACGGAATCAATA ATTACAAAAATCCTAAACTTACTAGAATG CTCACGTTTAAGTTTTATATGCCAAAAAA GGCCACTGAGTTGAAACACCTTCAATGCT TGGAGGAGGAACTTAAACCACTTGAGGA AGCCTTGAATCTTGCTCCGTCCAAAAACT TTCATTTGCGGCCACGAGATCTGATAAGC AACATCAACGTGAGCGTCCTGGAACTGAA AGGAAGCGAAACGACGTTTATGTGCGAAT ATGCAGACGAAACTGCGACAATCGTTGAA TTTCTCAATCGATGGATCACTTTTAGCCAA TCTATCATCAGCACGTTGACTGGTGGTGG AGGATCGGGAGGTGGAGGATCTGGAGGA GGAGGATCGGGTGGAGGAGGATCC GATAAAACTCATACGTGCCCACCCTGCCC CGCACCGGAGGCAGCAGGTGGTCCTTCCG TATTCTTGTTTCCGCCGAAGCCGAAGGAC ACGCTTATGATTAGCAGGACTCCCGAAGT GACGTGCGTCGTAGTCGACGTGTCGCATG AGGACCCGGAGGTCAAGTTCAACTGGTAT GTCGATGGCGTAGAAGTACACAATGCAA AGACTAAACCCCGCGAAGAACAGTACAA TTCGACATACAGAGTAGTGAGCGTCTTGC AGGTGCTGCACGTTGACTGGCTCAACGGA AAGGAGTATAAGTGTAAAGTATCGAATA AGGCACTTGGTGCACCTATCGAGAAAACG ATCTCCAAGGCTAAGGGTCAGCCAAGAG AACCCCAAGTCTACACTCTGCCCCCTAGC CGCGACGAGCTTACGAAAAACCAGGTGTC GCTCACTTGTTTGGTGAAGGGTTTCTATCC GAGCGATATTGTGGTAGAGTGGGAATCCA ACGGGCAGCCAGAGAACAATTACAAGAC GACGCCACCAGTGCTGGATTCGGATGGGA GCTTTTTCTTGTACTCAAAGTTGACCGTGG ATAAAAGCCGGTGGCAGCAGGGTAATGT GTTTTCATGCTCGGTAATGCACGAGGCCC TCCATAACCATTATACGCAGAAAAGCCTT TCGCTCTCACCCGGGAAA
541	IL2-106, слитый с IgG1 Fc LALAPG Mut215	GCCCCTACGTCCTCCTCAACTAAAAAGAC GCAACTTCAGCTTGAGCATCTTCTTCTCGA CCTTCAGATGATTTTGAACGGAATCAATA ATTACAAAAATCCTGAACTTACTAGAATG CTCACGTTTAAGTTTTATATGCCAAAAAA GGCCACTGAGTTGAAACACCTTCAATGCT TGGAGGAGGAACTTAAACCACTTGAGGA AGCCTTGAATCTTGCTCCGTCCAAAAACT TTCATTTGCGGCCACGAGATCTGATAAGC AACATCAACGTGATCGTCCTGGAACTGAA AGGAAGCGAAACGACGTTTATGTGCGAAT ATGCAGACGAAACTGCGACAATCGTTGAA

		TTTCTCAATCGATGGATCACTTTTAGCCAA TCTATCATCAGCACGTTGACTGGTGGTGG AGGATCGGGAGGTGGAGGATCTGGAGGA GGAGGATCGGGTGGAGGAGGATCC GATAAAACTCATACGTGCCCACCCTGCCC CGCACCGGAGGCAGCAGGTGGTCCTTCCG TATTCTTGTTTCCGCCGAAGCCGAAGGAC ACGCTTATGATTAGCAGGACTCCCGAAGT GACGTGCGTCGTAGTCGACGTGTCGCATG AGGACCCGGAGGTCAAGTTCAACTGGTAT GTCGATGGCGTAGAAGTACACAATGCAA AGACTAAACCCCGCGAAGAACAGTACAA TTCGACATACAGAGTAGTGAGCGTCTTGC AGGTGCTGCACGTTGACTGGCTCAACGGA AAGGAGTATAAGTGTAAAGTATCGAATA AGGCACTTGGTGCACCTATCGAGAAAACG ATCTCCAAGGCTAAGGGTCAGCCAAGAG AACCCCAAGTCTACACTCTGCCCCCTAGC CGCGACGAGCTTACGAAAAACCAGGTGTC GCTCACTTGTTTGGTGAAGGGTTTCTATCC GAGCGATATTGTGGTAGAGTGGGAATCCA ACGGGCAGCCAGAGAACAATTACAAGAC GACGCCACCAGTGCTGGATTCGGATGGGA GCTTTTTCTTGTACTCAAAGTTGACCGTGG ATAAAAGCCGGTGGCAGCAGGGTAATGT GTTTTCATGCTCGGTAATGCACGAGGCCC TCCATAACCATTATACGCAGAAAAGCCTT TCGCTCTCACCCGGGAAA
542	IL2-107, слитый с IgG1 Fc LALAPG Mut215	GCCCCTACGTCCTCCTCAACTAAAAAGAC GCAACTTCAGCTTGAGAACCTTCTTCTCG ACCTTCAGATGATTTTGAACGGAATCAAT AATTACAAAAATCCTGAACTTACTAGAAT GCTCACGTTTAAGTTTTATATGCCAAAAA AGGCCACTGAGTTGAAACACCTTCAATGC TTGGAGGAGGAACTTAAACCACTTGAGGA AGCCTTGAATCTTGCTCCGTCCAAAAACT TTCATTTGCGGCCACGAGATCTGATAAGC AACATCAACGTGATCGTCCTGGAACTGAA AGGAAGCGAAACGACGTTTATGTGCGAAT ATGCAGACGAAACTGCGACAATCGTTGAA TTTCTCAATCGATGGATCACTTTTAGCCAA TCTATCATCAGCACGTTGACTGGTGGTGG AGGATCGGGAGGTGGAGGATCTGGAGGA GGAGGATCGGGTGGAGGAGGATCC GATAAAACTCATACGTGCCCACCCTGCCC CGCACCGGAGGCAGCAGGTGGTCCTTCCG TATTCTTGTTTCCGCCGAAGCCGAAGGAC ACGCTTATGATTAGCAGGACTCCCGAAGT GACGTGCGTCGTAGTCGACGTGTCGCATG AGGACCCGGAGGTCAAGTTCAACTGGTAT GTCGATGGCGTAGAAGTACACAATGCAA AGACTAAACCCCGCGAAGAACAGTACAA

		TTCGACATACAGAGTAGTGAGCGTCTTGC AGGTGCTGCACGTTGACTGGCTCAACGGA AAGGAGTATAAGTGTAAAGTATCGAATA AGGCACTTGGTGCACCTATCGAGAAAACG ATCTCCAAGGCTAAGGGTCAGCCAAGAG AACCCCAAGTCTACACTCTGCCCCCTAGC CGCGACGAGCTTACGAAAAACCAGGTGTC GCTCACTTGTTTGGTGAAGGGTTTCTATCC GAGCGATATTGTGGTAGAGTGGGAATCCA ACGGGCAGCCAGAGAACAATTACAAGAC GACGCCACCAGTGCTGGATTCGGATGGGA GCTTTTTCTTGTACTCAAAGTTGACCGTGG ATAAAAGCCGGTGGCAGCAGGGTAATGT GTTTTCATGCTCGGTAATGCACGAGGCCC TCCATAACCATTATACGCAGAAAAGCCTT TCGCTCTCACCCGGGAAA
543	IL2-119, слитый с IgG1 Fc LALAPG Mut215	GCCCCTACGTCCTCCTCAACTAAAAAGAC GCAACTTCAGCTTGAGCTGCTTCTTCTCGA CCTTCAGATGATTTTGAACGGAATCAATA ATTACAAAAATCCTGAACTTACTAGAATG CTCACGTTTAAGTTTTATATGCCAAAAAA GGCCACTGAGTTGAAACACCTTCAATGCT TGGAGGAGGAACTTAAACCACTTGAGGA AGCCTTGAATCTTGCTCCGTCCAAAAACT TTCATTTGCGGCCACGAGATCTGATAAGC AACATCAACGTGATCGTCCTGGAACTGAA AGGAAGCGAAACGACGTTTATGTGCGAAT ATGCAGACGAAACTGCGACAATCGTTGAA TTTCTCAATCGATGGATCACTTTTAGCCAA TCTATCATCAGCACGTTGACTGGTGGTGG AGGATCGGGAGGTGGAGGATCTGGAGGA GGAGGATCGGGTGGAGGAGGATCC GATAAAACTCATACGTGCCCACCCTGCCC CGCACCGGAGGCAGCAGGTGGTCCTTCCG TATTCTTGTTTCCGCCGAAGCCGAAGGAC ACGCTTATGATTAGCAGGACTCCCGAAGT GACGTGCGTCGTAGTCGACGTGTCGCATG AGGACCCGGAGGTCAAGTTCAACTGGTAT GTCGATGGCGTAGAAGTACACAATGCAA AGACTAAACCCCGCGAAGAACAGTACAA TTCGACATACAGAGTAGTGAGCGTCTTGC AGGTGCTGCACGTTGACTGGCTCAACGGA AAGGAGTATAAGTGTAAAGTATCGAATA AGGCACTTGGTGCACCTATCGAGAAAACG ATCTCCAAGGCTAAGGGTCAGCCAAGAG AACCCCAAGTCTACACTCTGCCCCCTAGC CGCGACGAGCTTACGAAAAACCAGGTGTC GCTCACTTGTTTGGTGAAGGGTTTCTATCC GAGCGATATTGTGGTAGAGTGGGAATCCA ACGGGCAGCCAGAGAACAATTACAAGAC GACGCCACCAGTGCTGGATTCGGATGGGA GCTTTTTCTTGTACTCAAAGTTGACCGTGG

		ATAAAAGCCGGTGGCAGCAGGGTAATGT GTTTTCATGCTCGGTAATGCACGAGGCCC TCCATAACCATTATACGCAGAAAAGCCTT TCGCTCTCACCCGGGAAA
544	K35E/D84V мутеин, слитый с IgG1 Fc LALAPG Mut215	GCCCCTACGTCCTCCTCAACTAAAAAGAC GCAACTTCAGCTTGAGCATCTTCTTCTCGA CCTTCAGATGATTTTGAACGGAATCAATA ATTACAAAAATCCTGAACTTACTAGAATG CTCACGTTTAAGTTTTATATGCCAAAAAA GGCCACTGAGTTGAAACACCTTCAATGCT TGGAGGAGGAACTTAAACCACTTGAGGA AGCCTTGAATCTTGCTCCGTCCAAAAACT TTCATTTGCGGCCACGAGTGCTGATAAGC AACATCAACGTGATCGTCCTGGAACTGAA AGGAAGCGAAACGACGTTTATGTGCGAAT ATGCAGACGAAACTGCGACAATCGTTGAA TTTCTCAATCGATGGATCACTTTTAGCCAA TCTATCATCAGCACGTTGACTGGTGGTGG AGGATCGGGAGGTGGAGGATCTGGAGGA GGAGGATCGGGTGGAGGAGGATCC GATAAAACTCATACGTGCCCACCCTGCCC CGCACCGGAGGCAGCAGGTGGTCCTTCCG TATTCTTGTTTCCGCCGAAGCCGAAGGAC ACGCTTATGATTAGCAGGACTCCCGAAGT GACGTGCGTCGTAGTCGACGTGTCGCATG AGGACCCGGAGGTCAAGTTCAACTGGTAT GTCGATGGCGTAGAAGTACACAATGCAA AGACTAAACCCCGCGAAGAACAGTACAA TTCGACATACAGAGTAGTGAGCGTCTTGC AGGTGCTGCACGTTGACTGGCTCAACGGA AAGGAGTATAAGTGTAAAGTATCGAATA AGGCACTTGGTGCACCTATCGAGAAAACG ATCTCCAAGGCTAAGGGTCAGCCAAGAG AACCCCAAGTCTACACTCTGCCCCCTAGC CGCGACGAGCTTACGAAAAACCAGGTGTC GCTCACTTGTTTGGTGAAGGGTTTCTATCC GAGCGATATTGTGGTAGAGTGGGAATCCA ACGGGCAGCCAGAGAACAATTACAAGAC GACGCCACCAGTGCTGGATTCGGATGGGA GCTTTTTCTTGTACTCAAAGTTGACCGTGG ATAAAAGCCGGTGGCAGCAGGGTAATGT GTTTTCATGCTCGGTAATGCACGAGGCCC TCCATAACCATTATACGCAGAAAAGCCTT TCGCTCTCACCCGGGAAA

545	IL2-115, слитый с IgG1 Fc LALAPG Mut215	GCCCCTACGTCCTCCTCAACTAAAAAGAC GCAACTTCAGCTTGAGCATCTTCTTCTCGA CCTTCAGATGATTTTGAACGGAATCAATA ATTACAAAAATCCTGAACTTACTAGAATG CTCACGTTTAAGTTTTATATGCCAAAAAA GGCCACTGAGTTGAAACACCTTCAATGCT TGGAGGAGGAACTTAAACCACTTGAGGA AGCCTTGAATCTTGCTCCGTCCAAAAACT TTCATTTGCGGCCACGAGATCTGATAAGC AACATCAACGTGAGCGTCCTGGAACTGAA AGGAAGCGAAACGACGTTTATGTGCGAAT ATGCAGACGAAACTGCGACAATCGTTGAA TTTCTCAATCGATGGATCACTTTTAGCCAA TCTATCATCAGCACGTTGACTGGTGGTGG AGGATCGGGAGGTGGAGGATCTGGAGGA GGAGGATCGGGTGGAGGAGGATCC GATAAAACTCATACGTGCCCACCCTGCCC CGCACCGGAGGCAGCAGGTGGTCCTTCCG TATTCTTGTTTCCGCCGAAGCCGAAGGAC ACGCTTATGATTAGCAGGACTCCCGAAGT GACGTGCGTCGTAGTCGACGTGTCGCATG AGGACCCGGAGGTCAAGTTCAACTGGTAT GTCGATGGCGTAGAAGTACACAATGCAA AGACTAAACCCCGCGAAGAACAGTACAA TTCGACATACAGAGTAGTGAGCGTCTTGC AGGTGCTGCACGTTGACTGGCTCAACGGA AAGGAGTATAAGTGTAAAGTATCGAATA AGGCACTTGGTGCACCTATCGAGAAAACG ATCTCCAAGGCTAAGGGTCAGCCAAGAG AACCCCAAGTCTACACTCTGCCCCCTAGC CGCGACGAGCTTACGAAAAACCAGGTGTC GCTCACTTGTTTGGTGAAGGGTTTCTATCC GAGCGATATTGTGGTAGAGTGGGAATCCA ACGGGCAGCCAGAGAACAATTACAAGAC GACGCCACCAGTGCTGGATTCGGATGGGA GCTTTTTCTTGTACTCAAAGTTGACCGTGG ATAAAAGCCGGTGGCAGCAGGGTAATGT GTTTTCATGCTCGGTAATGCACGAGGCCC TCCATAACCATTATACGCAGAAAAGCCTT TCGCTCTCACCCGGGAAA
546	IL2-109, слитый с IgG1 Fc LALAPG Mut215	GCCCCTACGTCCTCCTCAACTAAAAAGAC GCAACTTCAGCTTGAGCATCTTCTTCTCGA CCTTCAGATGATTTTGAACGGAATCAATA ATTACAAAAATCCTAAACTTACTCAGATG CTCACGTTTAAGTTTTATATGCCAAAAAA GGCCACTGAGTTGAAACACCTTCAATGCT TGGAGGAGGAACTTAAACCACTTGAGGA AGCCTTGAATCTTGCTCCGTCCAAAAACT TTCATTTGCGGCCACGAGATCTGATAAGC AACATCAACGTGATCGTCCTGGAACTGAA AGGAAGCGAAACGACGTTTATGTGCGAAT ATGCAGACGAAACTGCGACAATCGTTGAA

		TTTCTCAATCGATGGATCACTTTTAGCCAA TCTATCATCAGCACGTTGACTGGTGGTGG AGGATCGGGAGGTGGAGGATCTGGAGGA GGAGGATCGGGTGGAGGAGGATCC GATAAAACTCATACGTGCCCACCCTGCCC CGCACCGGAGGCAGCAGGTGGTCCTTCCG TATTCTTGTTTCCGCCGAAGCCGAAGGAC ACGCTTATGATTAGCAGGACTCCCGAAGT GACGTGCGTCGTAGTCGACGTGTCGCATG AGGACCCGGAGGTCAAGTTCAACTGGTAT GTCGATGGCGTAGAAGTACACAATGCAA AGACTAAACCCCGCGAAGAACAGTACAA TTCGACATACAGAGTAGTGAGCGTCTTGC AGGTGCTGCACGTTGACTGGCTCAACGGA AAGGAGTATAAGTGTAAAGTATCGAATA AGGCACTTGGTGCACCTATCGAGAAAACG ATCTCCAAGGCTAAGGGTCAGCCAAGAG AACCCCAAGTCTACACTCTGCCCCCTAGC CGCGACGAGCTTACGAAAAACCAGGTGTC GCTCACTTGTTTGGTGAAGGGTTTCTATCC GAGCGATATTGTGGTAGAGTGGGAATCCA ACGGGCAGCCAGAGAACAATTACAAGAC GACGCCACCAGTGCTGGATTCGGATGGGA GCTTTTTCTTGTACTCAAAGTTGACCGTGG ATAAAAGCCGGTGGCAGCAGGGTAATGT GTTTTCATGCTCGGTAATGCACGAGGCCC TCCATAACCATTATACGCAGAAAAGCCTT TCGCTCTCACCCGGGAAA
547	IL2-113, слитый с IgG1 Fc LALAPG Mut215	GCCCCTACGTCCTCCTCAACTAAAAAGAC GCAACTTCAGCTTGAGAACCTTCTTCTCG ACCTTCAGATGATTTTGAACGGAATCAAT AATTACAAAAATCCTAAACTTACTCAGAT GCTCACGTTTAAGTTTTATATGCCAAAAA AGGCCACTGAGTTGAAACACCTTCAATGC TTGGAGGAGGAACTTAAACCACTTGAGGA AGCCTTGAATCTTGCTCCGTCCAAAAACT TTCATTTGCGGCCACGAGATCTGATAAGC AACATCAACGTGATCGTCCTGGAACTGAA AGGAAGCGAAACGACGTTTATGTGCGAAT ATGCAGACGAAACTGCGACAATCGTTGAA TTTCTCAATCGATGGATCACTTTTAGCCAA TCTATCATCAGCACGTTGACTGGTGGTGG AGGATCGGGAGGTGGAGGATCTGGAGGA GGAGGATCGGGTGGAGGAGGATCC GATAAAACTCATACGTGCCCACCCTGCCC CGCACCGGAGGCAGCAGGTGGTCCTTCCG TATTCTTGTTTCCGCCGAAGCCGAAGGAC ACGCTTATGATTAGCAGGACTCCCGAAGT GACGTGCGTCGTAGTCGACGTGTCGCATG AGGACCCGGAGGTCAAGTTCAACTGGTAT GTCGATGGCGTAGAAGTACACAATGCAA AGACTAAACCCCGCGAAGAACAGTACAA

		TTCGACATACAGAGTAGTGAGCGTCTTGC AGGTGCTGCACGTTGACTGGCTCAACGGA AAGGAGTATAAGTGTAAAGTATCGAATA AGGCACTTGGTGCACCTATCGAGAAAACG ATCTCCAAGGCTAAGGGTCAGCCAAGAG AACCCCAAGTCTACACTCTGCCCCCTAGC CGCGACGAGCTTACGAAAAACCAGGTGTC GCTCACTTGTTTGGTGAAGGGTTTCTATCC GAGCGATATTGTGGTAGAGTGGGAATCCA ACGGGCAGCCAGAGAACAATTACAAGAC GACGCCACCAGTGCTGGATTCGGATGGGA GCTTTTTCTTGTACTCAAAGTTGACCGTGG ATAAAAGCCGGTGGCAGCAGGGTAATGT GTTTTCATGCTCGGTAATGCACGAGGCCC TCCATAACCATTATACGCAGAAAAGCCTT TCGCTCTCACCCGGGAAA
548	IL2-120, слитый с IgG1 Fc LALAPG Mut215	GCCCCTACGTCCTCCTCAACTAAAAAGAC GCAACTTCAGCTTGAGCTGCTTCTTCTCGA CCTTCAGATGATTTTGAACGGAATCAATA ATTACAAAAATCCTAAACTTACTCAGATG CTCACGTTTAAGTTTTATATGCCAAAAAA GGCCACTGAGTTGAAACACCTTCAATGCT TGGAGGAGGAACTTAAACCACTTGAGGA AGCCTTGAATCTTGCTCCGTCCAAAAACT TTCATTTGCGGCCACGAGATCTGATAAGC AACATCAACGTGATCGTCCTGGAACTGAA AGGAAGCGAAACGACGTTTATGTGCGAAT ATGCAGACGAAACTGCGACAATCGTTGAA TTTCTCAATCGATGGATCACTTTTAGCCAA TCTATCATCAGCACGTTGACTGGTGGTGG AGGATCGGGAGGTGGAGGATCTGGAGGA GGAGGATCGGGTGGAGGAGGATCC GATAAAACTCATACGTGCCCACCCTGCCC CGCACCGGAGGCAGCAGGTGGTCCTTCCG TATTCTTGTTTCCGCCGAAGCCGAAGGAC ACGCTTATGATTAGCAGGACTCCCGAAGT GACGTGCGTCGTAGTCGACGTGTCGCATG AGGACCCGGAGGTCAAGTTCAACTGGTAT GTCGATGGCGTAGAAGTACACAATGCAA AGACTAAACCCCGCGAAGAACAGTACAA TTCGACATACAGAGTAGTGAGCGTCTTGC AGGTGCTGCACGTTGACTGGCTCAACGGA AAGGAGTATAAGTGTAAAGTATCGAATA AGGCACTTGGTGCACCTATCGAGAAAACG ATCTCCAAGGCTAAGGGTCAGCCAAGAG AACCCCAAGTCTACACTCTGCCCCCTAGC CGCGACGAGCTTACGAAAAACCAGGTGTC GCTCACTTGTTTGGTGAAGGGTTTCTATCC GAGCGATATTGTGGTAGAGTGGGAATCCA ACGGGCAGCCAGAGAACAATTACAAGAC GACGCCACCAGTGCTGGATTCGGATGGGA GCTTTTTCTTGTACTCAAAGTTGACCGTGG

		ATAAAAGCCGGTGGCAGCAGGGTAATGT GTTTTCATGCTCGGTAATGCACGAGGCCC TCCATAACCATTATACGCAGAAAAGCCTT TCGCTCTCACCCGGGAAA
549	R38Q/D84V мутеин, слитый с IgG1 Fc LALAPG Mut215	GCCCCTACGTCCTCCTCAACTAAAAAGAC GCAACTTCAGCTTGAGCATCTTCTTCTCGA CCTTCAGATGATTTTGAACGGAATCAATA ATTACAAAAATCCTAAACTTACTCAGATG CTCACGTTTAAGTTTTATATGCCAAAAAA GGCCACTGAGTTGAAACACCTTCAATGCT TGGAGGAGGAACTTAAACCACTTGAGGA AGCCTTGAATCTTGCTCCGTCCAAAAACT TTCATTTGCGGCCACGAGTGCTGATAAGC AACATCAACGTGATCGTCCTGGAACTGAA AGGAAGCGAAACGACGTTTATGTGCGAAT ATGCAGACGAAACTGCGACAATCGTTGAA TTTCTCAATCGATGGATCACTTTTAGCCAA TCTATCATCAGCACGTTGACTGGTGGTGG AGGATCGGGAGGTGGAGGATCTGGAGGA GGAGGATCGGGTGGAGGAGGATCC GATAAAACTCATACGTGCCCACCCTGCCC CGCACCGGAGGCAGCAGGTGGTCCTTCCG TATTCTTGTTTCCGCCGAAGCCGAAGGAC ACGCTTATGATTAGCAGGACTCCCGAAGT GACGTGCGTCGTAGTCGACGTGTCGCATG AGGACCCGGAGGTCAAGTTCAACTGGTAT GTCGATGGCGTAGAAGTACACAATGCAA AGACTAAACCCCGCGAAGAACAGTACAA TTCGACATACAGAGTAGTGAGCGTCTTGC AGGTGCTGCACGTTGACTGGCTCAACGGA AAGGAGTATAAGTGTAAAGTATCGAATA AGGCACTTGGTGCACCTATCGAGAAAACG ATCTCCAAGGCTAAGGGTCAGCCAAGAG AACCCCAAGTCTACACTCTGCCCCCTAGC CGCGACGAGCTTACGAAAAACCAGGTGTC GCTCACTTGTTTGGTGAAGGGTTTCTATCC GAGCGATATTGTGGTAGAGTGGGAATCCA ACGGGCAGCCAGAGAACAATTACAAGAC GACGCCACCAGTGCTGGATTCGGATGGGA GCTTTTTCTTGTACTCAAAGTTGACCGTGG ATAAAAGCCGGTGGCAGCAGGGTAATGT GTTTTCATGCTCGGTAATGCACGAGGCCC TCCATAACCATTATACGCAGAAAAGCCTT TCGCTCTCACCCGGGAAA

550	IL2-116, слитый с IgG1 Fc LALAPG Mut215	GCCCCTACGTCCTCCTCAACTAAAAAGAC GCAACTTCAGCTTGAGCATCTTCTTCTCGA CCTTCAGATGATTTTGAACGGAATCAATA ATTACAAAAATCCTAAACTTACTCAGATG CTCACGTTTAAGTTTTATATGCCAAAAAA GGCCACTGAGTTGAAACACCTTCAATGCT TGGAGGAGGAACTTAAACCACTTGAGGA AGCCTTGAATCTTGCTCCGTCCAAAAACT TTCATTTGCGGCCACGAGATCTGATAAGC AACATCAACGTGAGCGTCCTGGAACTGAA AGGAAGCGAAACGACGTTTATGTGCGAAT ATGCAGACGAAACTGCGACAATCGTTGAA TTTCTCAATCGATGGATCACTTTTAGCCAA TCTATCATCAGCACGTTGACTGGTGGTGG AGGATCGGGAGGTGGAGGATCTGGAGGA GGAGGATCGGGTGGAGGAGGATCC GATAAAACTCATACGTGCCCACCCTGCCC CGCACCGGAGGCAGCAGGTGGTCCTTCCG TATTCTTGTTTCCGCCGAAGCCGAAGGAC ACGCTTATGATTAGCAGGACTCCCGAAGT GACGTGCGTCGTAGTCGACGTGTCGCATG AGGACCCGGAGGTCAAGTTCAACTGGTAT GTCGATGGCGTAGAAGTACACAATGCAA AGACTAAACCCCGCGAAGAACAGTACAA TTCGACATACAGAGTAGTGAGCGTCTTGC AGGTGCTGCACGTTGACTGGCTCAACGGA AAGGAGTATAAGTGTAAAGTATCGAATA AGGCACTTGGTGCACCTATCGAGAAAACG ATCTCCAAGGCTAAGGGTCAGCCAAGAG AACCCCAAGTCTACACTCTGCCCCCTAGC CGCGACGAGCTTACGAAAAACCAGGTGTC GCTCACTTGTTTGGTGAAGGGTTTCTATCC GAGCGATATTGTGGTAGAGTGGGAATCCA ACGGGCAGCCAGAGAACAATTACAAGAC GACGCCACCAGTGCTGGATTCGGATGGGA GCTTTTTCTTGTACTCAAAGTTGACCGTGG ATAAAAGCCGGTGGCAGCAGGGTAATGT GTTTTCATGCTCGGTAATGCACGAGGCCC TCCATAACCATTATACGCAGAAAAGCCTT TCGCTCTCACCCGGGAAA
551	IL2-088, слитый с IgG1 Fc LALAPG Mut215	GCCCCTACGTCCTCCTCAACTAAAAAGAC GCAACTTCAGCTTGAGCATCTTCTTCTCGA CCTTCAGATGATTTTGAACGGAATCAATA ATTACAAAAATCCTAAACTTACTAACATG CTCACGTTTAAGTTTTATATGCCAAAAAA GGCCACTGAGTTGAAACACCTTCAATGCT TGGAGGAGGAACTTAAACCACTTGAGGA AGCCTTGAATCTTGCTCCGTCCAAAAACT TTCATTTGCGGCCACGAGATCTGATAAGC AACATCAACGTGATCGTCCTGGAACTGAA AGGAAGCGAAACGACGTTTATGTGCGAAT ATGCAGACGAAACTGCGACAATCGTTGAA

		TTTCTCAATCGATGGATCACTTTTAGCCAA TCTATCATCAGCACGTTGACTGGTGGTGG AGGATCGGGAGGTGGAGGATCTGGAGGA GGAGGATCGGGTGGAGGAGGATCC GATAAAACTCATACGTGCCCACCCTGCCC CGCACCGGAGGCAGCAGGTGGTCCTTCCG TATTCTTGTTTCCGCCGAAGCCGAAGGAC ACGCTTATGATTAGCAGGACTCCCGAAGT GACGTGCGTCGTAGTCGACGTGTCGCATG AGGACCCGGAGGTCAAGTTCAACTGGTAT GTCGATGGCGTAGAAGTACACAATGCAA AGACTAAACCCCGCGAAGAACAGTACAA TTCGACATACAGAGTAGTGAGCGTCTTGC AGGTGCTGCACGTTGACTGGCTCAACGGA AAGGAGTATAAGTGTAAAGTATCGAATA AGGCACTTGGTGCACCTATCGAGAAAACG ATCTCCAAGGCTAAGGGTCAGCCAAGAG AACCCCAAGTCTACACTCTGCCCCCTAGC CGCGACGAGCTTACGAAAAACCAGGTGTC GCTCACTTGTTTGGTGAAGGGTTTCTATCC GAGCGATATTGTGGTAGAGTGGGAATCCA ACGGGCAGCCAGAGAACAATTACAAGAC GACGCCACCAGTGCTGGATTCGGATGGGA GCTTTTTCTTGTACTCAAAGTTGACCGTGG ATAAAAGCCGGTGGCAGCAGGGTAATGT GTTTTCATGCTCGGTAATGCACGAGGCCC TCCATAACCATTATACGCAGAAAAGCCTT TCGCTCTCACCCGGGAAA
552	IL2-097, слитый с IgG1 Fc LALAPG Mut215	GCCCCTACGTCCTCCTCAACTAAAAAGAC GCAACTTCAGCTTGAGAACCTTCTTCTCG ACCTTCAGATGATTTTGAACGGAATCAAT AATTACAAAAATCCTAAACTTACTAACAT GCTCACGTTTAAGTTTTATATGCCAAAAA AGGCCACTGAGTTGAAACACCTTCAATGC TTGGAGGAGGAACTTAAACCACTTGAGGA AGCCTTGAATCTTGCTCCGTCCAAAAACT TTCATTTGCGGCCACGAGATCTGATAAGC AACATCAACGTGATCGTCCTGGAACTGAA AGGAAGCGAAACGACGTTTATGTGCGAAT ATGCAGACGAAACTGCGACAATCGTTGAA TTTCTCAATCGATGGATCACTTTTAGCCAA TCTATCATCAGCACGTTGACTGGTGGTGG AGGATCGGGAGGTGGAGGATCTGGAGGA GGAGGATCGGGTGGAGGAGGATCC GATAAAACTCATACGTGCCCACCCTGCCC CGCACCGGAGGCAGCAGGTGGTCCTTCCG TATTCTTGTTTCCGCCGAAGCCGAAGGAC ACGCTTATGATTAGCAGGACTCCCGAAGT GACGTGCGTCGTAGTCGACGTGTCGCATG AGGACCCGGAGGTCAAGTTCAACTGGTAT GTCGATGGCGTAGAAGTACACAATGCAA AGACTAAACCCCGCGAAGAACAGTACAA

		TTCGACATACAGAGTAGTGAGCGTCTTGC AGGTGCTGCACGTTGACTGGCTCAACGGA AAGGAGTATAAGTGTAAAGTATCGAATA AGGCACTTGGTGCACCTATCGAGAAAACG ATCTCCAAGGCTAAGGGTCAGCCAAGAG AACCCCAAGTCTACACTCTGCCCCCTAGC CGCGACGAGCTTACGAAAAACCAGGTGTC GCTCACTTGTTTGGTGAAGGGTTTCTATCC GAGCGATATTGTGGTAGAGTGGGAATCCA ACGGGCAGCCAGAGAACAATTACAAGAC GACGCCACCAGTGCTGGATTCGGATGGGA GCTTTTTCTTGTACTCAAAGTTGACCGTGG ATAAAAGCCGGTGGCAGCAGGGTAATGT GTTTTCATGCTCGGTAATGCACGAGGCCC TCCATAACCATTATACGCAGAAAAGCCTT TCGCTCTCACCCGGGAAA
553	R38N/H16L мутеин, слитый с IgG1 Fc LALAPG Mut215	GCCCCTACGTCCTCCTCAACTAAAAAGAC GCAACTTCAGCTTGAGTTGCTTCTTCTCGA CCTTCAGATGATTTTGAACGGAATCAATA ATTACAAAAATCCTAAACTTACTAACATG CTCACGTTTAAGTTTTATATGCCAAAAAA GGCCACTGAGTTGAAACACCTTCAATGCT TGGAGGAGGAACTTAAACCACTTGAGGA AGCCTTGAATCTTGCTCCGTCCAAAAACT TTCATTTGCGGCCACGAGATCTGATAAGC AACATCAACGTGATCGTCCTGGAACTGAA AGGAAGCGAAACGACGTTTATGTGCGAAT ATGCAGACGAAACTGCGACAATCGTTGAA TTTCTCAATCGATGGATCACTTTTAGCCAA TCTATCATCAGCACGTTGACTGGTGGTGG AGGATCGGGAGGTGGAGGATCTGGAGGA GGAGGATCGGGTGGAGGAGGATCC GATAAAACTCATACGTGCCCACCCTGCCC CGCACCGGAGGCAGCAGGTGGTCCTTCCG TATTCTTGTTTCCGCCGAAGCCGAAGGAC ACGCTTATGATTAGCAGGACTCCCGAAGT GACGTGCGTCGTAGTCGACGTGTCGCATG AGGACCCGGAGGTCAAGTTCAACTGGTAT GTCGATGGCGTAGAAGTACACAATGCAA AGACTAAACCCCGCGAAGAACAGTACAA TTCGACATACAGAGTAGTGAGCGTCTTGC AGGTGCTGCACGTTGACTGGCTCAACGGA AAGGAGTATAAGTGTAAAGTATCGAATA AGGCACTTGGTGCACCTATCGAGAAAACG ATCTCCAAGGCTAAGGGTCAGCCAAGAG AACCCCAAGTCTACACTCTGCCCCCTAGC CGCGACGAGCTTACGAAAAACCAGGTGTC GCTCACTTGTTTGGTGAAGGGTTTCTATCC GAGCGATATTGTGGTAGAGTGGGAATCCA ACGGGCAGCCAGAGAACAATTACAAGAC GACGCCACCAGTGCTGGATTCGGATGGGA GCTTTTTCTTGTACTCAAAGTTGACCGTGG

		ATAAAAGCCGGTGGCAGCAGGGTAATGT GTTTTCATGCTCGGTAATGCACGAGGCCC TCCATAACCATTATACGCAGAAAAGCCTT TCGCTCTCACCCGGGAAA
554	IL2-098, слитый с IgG1 Fc LALAPG Mut215	GCCCCTACGTCCTCCTCAACTAAAAAGAC GCAACTTCAGCTTGAGCATCTTCTTCTCGA CCTTCAGATGATTTTGAACGGAATCAATA ATTACAAAAATCCTAAACTTACTAACATG CTCACGTTTAAGTTTTATATGCCAAAAAA GGCCACTGAGTTGAAACACCTTCAATGCT TGGAGGAGGAACTTAAACCACTTGAGGA AGCCTTGAATCTTGCTCCGTCCAAAAACT TTCATTTGCGGCCACGAGTCCTGATAAGC AACATCAACGTGATCGTCCTGGAACTGAA AGGAAGCGAAACGACGTTTATGTGCGAAT ATGCAGACGAAACTGCGACAATCGTTGAA TTTCTCAATCGATGGATCACTTTTAGCCAA TCTATCATCAGCACGTTGACTGGTGGTGG AGGATCGGGAGGTGGAGGATCTGGAGGA GGAGGATCGGGTGGAGGAGGATCC GATAAAACTCATACGTGCCCACCCTGCCC CGCACCGGAGGCAGCAGGTGGTCCTTCCG TATTCTTGTTTCCGCCGAAGCCGAAGGAC ACGCTTATGATTAGCAGGACTCCCGAAGT GACGTGCGTCGTAGTCGACGTGTCGCATG AGGACCCGGAGGTCAAGTTCAACTGGTAT GTCGATGGCGTAGAAGTACACAATGCAA AGACTAAACCCCGCGAAGAACAGTACAA TTCGACATACAGAGTAGTGAGCGTCTTGC AGGTGCTGCACGTTGACTGGCTCAACGGA AAGGAGTATAAGTGTAAAGTATCGAATA AGGCACTTGGTGCACCTATCGAGAAAACG ATCTCCAAGGCTAAGGGTCAGCCAAGAG AACCCCAAGTCTACACTCTGCCCCCTAGC CGCGACGAGCTTACGAAAAACCAGGTGTC GCTCACTTGTTTGGTGAAGGGTTTCTATCC GAGCGATATTGTGGTAGAGTGGGAATCCA ACGGGCAGCCAGAGAACAATTACAAGAC GACGCCACCAGTGCTGGATTCGGATGGGA GCTTTTTCTTGTACTCAAAGTTGACCGTGG ATAAAAGCCGGTGGCAGCAGGGTAATGT GTTTTCATGCTCGGTAATGCACGAGGCCC TCCATAACCATTATACGCAGAAAAGCCTT TCGCTCTCACCCGGGAAA

555	IL2-100, слитый с IgG1 Fc LALAPG Mut215	GCCCCTACGTCCTCCTCAACTAAAAAGAC GCAACTTCAGCTTGAGCATCTTCTTCTCGA CCTTCAGATGATTTTGAACGGAATCAATA ATTACAAAAATCCTAAACTTACTAACATG CTCACGTTTAAGTTTTATATGCCAAAAAA GGCCACTGAGTTGAAACACCTTCAATGCT TGGAGGAGGAACTTAAACCACTTGAGGA AGCCTTGAATCTTGCTCCGTCCAAAAACT TTCATTTGCGGCCACGAGATCTGATAAGC AACATCAACGTGAGCGTCCTGGAACTGAA AGGAAGCGAAACGACGTTTATGTGCGAAT ATGCAGACGAAACTGCGACAATCGTTGAA TTTCTCAATCGATGGATCACTTTTAGCCAA TCTATCATCAGCACGTTGACTGGTGGTGG AGGATCGGGAGGTGGAGGATCTGGAGGA GGAGGATCGGGTGGAGGAGGATCC GATAAAACTCATACGTGCCCACCCTGCCC CGCACCGGAGGCAGCAGGTGGTCCTTCCG TATTCTTGTTTCCGCCGAAGCCGAAGGAC ACGCTTATGATTAGCAGGACTCCCGAAGT GACGTGCGTCGTAGTCGACGTGTCGCATG AGGACCCGGAGGTCAAGTTCAACTGGTAT GTCGATGGCGTAGAAGTACACAATGCAA AGACTAAACCCCGCGAAGAACAGTACAA TTCGACATACAGAGTAGTGAGCGTCTTGC AGGTGCTGCACGTTGACTGGCTCAACGGA AAGGAGTATAAGTGTAAAGTATCGAATA AGGCACTTGGTGCACCTATCGAGAAAACG ATCTCCAAGGCTAAGGGTCAGCCAAGAG AACCCCAAGTCTACACTCTGCCCCCTAGC CGCGACGAGCTTACGAAAAACCAGGTGTC GCTCACTTGTTTGGTGAAGGGTTTCTATCC GAGCGATATTGTGGTAGAGTGGGAATCCA ACGGGCAGCCAGAGAACAATTACAAGAC GACGCCACCAGTGCTGGATTCGGATGGGA GCTTTTTCTTGTACTCAAAGTTGACCGTGG ATAAAAGCCGGTGGCAGCAGGGTAATGT GTTTTCATGCTCGGTAATGCACGAGGCCC TCCATAACCATTATACGCAGAAAAGCCTT TCGCTCTCACCCGGGAAA
556	IL2-090, слитый с IgG1 Fc LALAPG Mut215	GCCCCTACGTCCTCCTCAACTAAAAAGAC GCAACTTCAGCTTGAGCATCTTCTTCTCGA CCTTCAGATGATTTTGAACGGAATCAATA ATTACAAAAATCCTAAACTTACTGAAATG CTCACGTTTAAGTTTTATATGCCAAAAAA GGCCACTGAGTTGAAACACCTTCAATGCT TGGAGGAGGAACTTAAACCACTTGAGGA AGCCTTGAATCTTGCTCCGTCCAAAAACT TTCATTTGCGGCCACGAGATCTGATAAGC AACATCAACGTGATCGTCCTGGAACTGAA AGGAAGCGAAACGACGTTTATGTGCGAAT ATGCAGACGAAACTGCGACAATCGTTGAA

		TTTCTCAATCGATGGATCACTTTTAGCCAA TCTATCATCAGCACGTTGACTGGTGGTGG AGGATCGGGAGGTGGAGGATCTGGAGGA GGAGGATCGGGTGGAGGAGGATCC GATAAAACTCATACGTGCCCACCCTGCCC CGCACCGGAGGCAGCAGGTGGTCCTTCCG TATTCTTGTTTCCGCCGAAGCCGAAGGAC ACGCTTATGATTAGCAGGACTCCCGAAGT GACGTGCGTCGTAGTCGACGTGTCGCATG AGGACCCGGAGGTCAAGTTCAACTGGTAT GTCGATGGCGTAGAAGTACACAATGCAA AGACTAAACCCCGCGAAGAACAGTACAA TTCGACATACAGAGTAGTGAGCGTCTTGC AGGTGCTGCACGTTGACTGGCTCAACGGA AAGGAGTATAAGTGTAAAGTATCGAATA AGGCACTTGGTGCACCTATCGAGAAAACG ATCTCCAAGGCTAAGGGTCAGCCAAGAG AACCCCAAGTCTACACTCTGCCCCCTAGC CGCGACGAGCTTACGAAAAACCAGGTGTC GCTCACTTGTTTGGTGAAGGGTTTCTATCC GAGCGATATTGTGGTAGAGTGGGAATCCA ACGGGCAGCCAGAGAACAATTACAAGAC GACGCCACCAGTGCTGGATTCGGATGGGA GCTTTTTCTTGTACTCAAAGTTGACCGTGG ATAAAAGCCGGTGGCAGCAGGGTAATGT GTTTTCATGCTCGGTAATGCACGAGGCCC TCCATAACCATTATACGCAGAAAAGCCTT TCGCTCTCACCCGGGAAA
557	IL2-092, слитый с IgG1 Fc LALAPG Mut215	GCCCCTACGTCCTCCTCAACTAAAAAGAC GCAACTTCAGCTTGAGCATCTTCTTCTCGA CCTTCAGATGATTTTGAACGGAATCAATA ATTACAAAAATCCTAAACTTACTAGAATG CTCACGAAGAAGTTTTATATGCCAAAAAA GGCCACTGAGTTGAAACACCTTCAATGCT TGGAGGAGGAACTTAAACCACTTGAGGA AGCCTTGAATCTTGCTCCGTCCAAAAACT TTCATTTGCGGCCACGAGATCTGATAAGC AACATCAACGTGATCGTCCTGGAACTGAA AGGAAGCGAAACGACGTTTATGTGCGAAT ATGCAGACGAAACTGCGACAATCGTTGAA TTTCTCAATCGATGGATCACTTTTAGCCAA TCTATCATCAGCACGTTGACTGGTGGTGG AGGATCGGGAGGTGGAGGATCTGGAGGA GGAGGATCGGGTGGAGGAGGATCC GATAAAACTCATACGTGCCCACCCTGCCC CGCACCGGAGGCAGCAGGTGGTCCTTCCG TATTCTTGTTTCCGCCGAAGCCGAAGGAC ACGCTTATGATTAGCAGGACTCCCGAAGT GACGTGCGTCGTAGTCGACGTGTCGCATG AGGACCCGGAGGTCAAGTTCAACTGGTAT GTCGATGGCGTAGAAGTACACAATGCAA AGACTAAACCCCGCGAAGAACAGTACAA

		TTCGACATACAGAGTAGTGAGCGTCTTGC AGGTGCTGCACGTTGACTGGCTCAACGGA AAGGAGTATAAGTGTAAAGTATCGAATA AGGCACTTGGTGCACCTATCGAGAAAACG ATCTCCAAGGCTAAGGGTCAGCCAAGAG AACCCCAAGTCTACACTCTGCCCCCTAGC CGCGACGAGCTTACGAAAAACCAGGTGTC GCTCACTTGTTTGGTGAAGGGTTTCTATCC GAGCGATATTGTGGTAGAGTGGGAATCCA ACGGGCAGCCAGAGAACAATTACAAGAC GACGCCACCAGTGCTGGATTCGGATGGGA GCTTTTTCTTGTACTCAAAGTTGACCGTGG ATAAAAGCCGGTGGCAGCAGGGTAATGT GTTTTCATGCTCGGTAATGCACGAGGCCC TCCATAACCATTATACGCAGAAAAGCCTT TCGCTCTCACCCGGGAAA
558	IL2-110, слитый с IgG1 Fc LALAPG Mut215	GCCCCTACGTCCTCCTCAACTAAAAAGAC GCAACTTCAGCTTGAGCATCTTCTTCTCGA CCTTCAGATGATTTTGAACGGAATCAATA ATTACAAAAATCCTAAACTTACTAGAATG CTCACGCAGAAGTTTTATATGCCAAAAAA GGCCACTGAGTTGAAACACCTTCAATGCT TGGAGGAGGAACTTAAACCACTTGAGGA AGCCTTGAATCTTGCTCCGTCCAAAAACT TTCATTTGCGGCCACGAGATCTGATAAGC AACATCAACGTGATCGTCCTGGAACTGAA AGGAAGCGAAACGACGTTTATGTGCGAAT ATGCAGACGAAACTGCGACAATCGTTGAA TTTCTCAATCGATGGATCACTTTTAGCCAA TCTATCATCAGCACGTTGACTGGTGGTGG AGGATCGGGAGGTGGAGGATCTGGAGGA GGAGGATCGGGTGGAGGAGGATCC GATAAAACTCATACGTGCCCACCCTGCCC CGCACCGGAGGCAGCAGGTGGTCCTTCCG TATTCTTGTTTCCGCCGAAGCCGAAGGAC ACGCTTATGATTAGCAGGACTCCCGAAGT GACGTGCGTCGTAGTCGACGTGTCGCATG AGGACCCGGAGGTCAAGTTCAACTGGTAT GTCGATGGCGTAGAAGTACACAATGCAA AGACTAAACCCCGCGAAGAACAGTACAA TTCGACATACAGAGTAGTGAGCGTCTTGC AGGTGCTGCACGTTGACTGGCTCAACGGA AAGGAGTATAAGTGTAAAGTATCGAATA AGGCACTTGGTGCACCTATCGAGAAAACG ATCTCCAAGGCTAAGGGTCAGCCAAGAG AACCCCAAGTCTACACTCTGCCCCCTAGC CGCGACGAGCTTACGAAAAACCAGGTGTC GCTCACTTGTTTGGTGAAGGGTTTCTATCC GAGCGATATTGTGGTAGAGTGGGAATCCA ACGGGCAGCCAGAGAACAATTACAAGAC GACGCCACCAGTGCTGGATTCGGATGGGA GCTTTTTCTTGTACTCAAAGTTGACCGTGG

		ATAAAAGCCGGTGGCAGCAGGGTAATGT GTTTTCATGCTCGGTAATGCACGAGGCCC TCCATAACCATTATACGCAGAAAAGCCTT TCGCTCTCACCCGGGAAA
559	IL2-неактивный, слитый с IgG1 Fc LALAPG Mut215	GCCCCTACGTCCTCCTCAACTAAAAAGAC GCAACTTCAGCTTGAGCATCTTCTTCTCGA CCTTCAGATGATTTTGAACGGAATCAATA ATTACAAAAATCCTAAACTTACTAGAATG CTCACGGCAAAGTTTGCTATGCCAAAAAA GGCCACTGAGTTGAAACACCTTCAATGCT TGGAGGAGGAACTTAAACCACTTGAGGA AGCCTTGAATGGTGCTCCGTCCAAAAACT TTCATTTGCGGCCACGAGATCTGATAAGC GATATCAACGTGATCGTCCTGGAACTGAA AGGAAGCGAAACGACGTTTATGTGCGAAT ATGCAGACGAAACTGCGACAATCGTTGAA TTTCTCAATCGATGGATCACTTTTAGCCAA TCTATCATCAGCACGTTGACTGGTGGTGG AGGATCGGGAGGTGGAGGATCTGGAGGA GGAGGATCGGGTGGAGGAGGATCC GATAAAACTCATACGTGCCCACCCTGCCC CGCACCGGAGGCAGCAGGTGGTCCTTCCG TATTCTTGTTTCCGCCGAAGCCGAAGGAC ACGCTTATGATTAGCAGGACTCCCGAAGT GACGTGCGTCGTAGTCGACGTGTCGCATG AGGACCCGGAGGTCAAGTTCAACTGGTAT GTCGATGGCGTAGAAGTACACAATGCAA AGACTAAACCCCGCGAAGAACAGTACAA TTCGACATACAGAGTAGTGAGCGTCTTGC AGGTGCTGCACGTTGACTGGCTCAACGGA AAGGAGTATAAGTGTAAAGTATCGAATA AGGCACTTGGTGCACCTATCGAGAAAACG ATCTCCAAGGCTAAGGGTCAGCCAAGAG AACCCCAAGTCTACACTCTGCCCCCTAGC CGCGACGAGCTTACGAAAAACCAGGTGTC GCTCACTTGTTTGGTGAAGGGTTTCTATCC GAGCGATATTGTGGTAGAGTGGGAATCCA ACGGGCAGCCAGAGAACAATTACAAGAC GACGCCACCAGTGCTGGATTCGGATGGGA GCTTTTTCTTGTACTCAAAGTTGACCGTGG ATAAAAGCCGGTGGCAGCAGGGTAATGT GTTTTCATGCTCGGTAATGCACGAGGCCC TCCATAACCATTATACGCAGAAAAGCCTT TCGCTCTCACCCGGGAAA

560	IL2-99, слитый с IgG1 Fc LALAPG Mut215	GCCCCTACGTCCTCCTCAACTAAAAAGAC GCAACTTCAGCTTGAGCATCTTCTTCTCGA CCTTCAGATGATTTTGAACGGAATCAATA ATTACAAAAATCCTAAACTTACTAACATG CTCACGTTTAAGTTTTATATGCCAAAAAA GGCCACTGAGTTGAAACACCTTCAATGCT TGGAGGAGGAACTTAAACCACTTGAGGA AGCCTTGAATCTTGCTCCGTCCAAAAACT TTCATTTGCGGCCACGAGATCTGATAAGG AACATCAACGTGATCGTCCTGGAACTGAA AGGAAGCGAAACGACGTTTATGTGCGAAT ATGCAGACGAAACTGCGACAATCGTTGAA TTTCTCAATCGATGGATCACTTTTAGCCAA TCTATCATCAGCACGTTGACTGGTGGTGG AGGATCGGGAGGTGGAGGATCTGGAGGA GGAGGATCGGGTGGAGGAGGATCC GATAAAACTCATACGTGCCCACCCTGCCC CGCACCGGAGGCAGCAGGTGGTCCTTCCG TATTCTTGTTTCCGCCGAAGCCGAAGGAC ACGCTTATGATTAGCAGGACTCCCGAAGT GACGTGCGTCGTAGTCGACGTGTCGCATG AGGACCCGGAGGTCAAGTTCAACTGGTAT GTCGATGGCGTAGAAGTACACAATGCAA AGACTAAACCCCGCGAAGAACAGTACAA TTCGACATACAGAGTAGTGAGCGTCTTGC AGGTGCTGCACGTTGACTGGCTCAACGGA AAGGAGTATAAGTGTAAAGTATCGAATA AGGCACTTGGTGCACCTATCGAGAAAACG ATCTCCAAGGCTAAGGGTCAGCCAAGAG AACCCCAAGTCTACACTCTGCCCCCTAGC CGCGACGAGCTTACGAAAAACCAGGTGTC GCTCACTTGTTTGGTGAAGGGTTTCTATCC GAGCGATATTGTGGTAGAGTGGGAATCCA ACGGGCAGCCAGAGAACAATTACAAGAC GACGCCACCAGTGCTGGATTCGGATGGGA GCTTTTTCTTGTACTCAAAGTTGACCGTGG ATAAAAGCCGGTGGCAGCAGGGTAATGT GTTTTCATGCTCGGTAATGCACGAGGCCC TCCATAACCATTATACGCAGAAAAGCCTT TCGCTCTCACCCGGGAAA
561	IL2-101, слитый с IgG1 Fc LALAPG Mut215	GCCCCTACGTCCTCCTCAACTAAAAAGAC GCAACTTCAGCTTGAGAACCTTCTTCTCG ACCTTCAGATGATTTTGAACGGAATCAAT AATTACAAAAATCCTAAACTTACTGAAAT GCTCACGTTTAAGTTTTATATGCCAAAAA AGGCCACTGAGTTGAAACACCTTCAATGC TTGGAGGAGGAACTTAAACCACTTGAGGA AGCCTTGAATCTTGCTCCGTCCAAAAACT TTCATTTGCGGCCACGAGATCTGATAAGC AACATCAACGTGATCGTCCTGGAACTGAA AGGAAGCGAAACGACGTTTATGTGCGAAT ATGCAGACGAAACTGCGACAATCGTTGAA

		TTTCTCAATCGATGGATCACTTTTAGCCAA TCTATCATCAGCACGTTGACTGGTGGTGG AGGATCGGGAGGTGGAGGATCTGGAGGA GGAGGATCGGGTGGAGGAGGATCC GATAAAACTCATACGTGCCCACCCTGCCC CGCACCGGAGGCAGCAGGTGGTCCTTCCG TATTCTTGTTTCCGCCGAAGCCGAAGGAC ACGCTTATGATTAGCAGGACTCCCGAAGT GACGTGCGTCGTAGTCGACGTGTCGCATG AGGACCCGGAGGTCAAGTTCAACTGGTAT GTCGATGGCGTAGAAGTACACAATGCAA AGACTAAACCCCGCGAAGAACAGTACAA TTCGACATACAGAGTAGTGAGCGTCTTGC AGGTGCTGCACGTTGACTGGCTCAACGGA AAGGAGTATAAGTGTAAAGTATCGAATA AGGCACTTGGTGCACCTATCGAGAAAACG ATCTCCAAGGCTAAGGGTCAGCCAAGAG AACCCCAAGTCTACACTCTGCCCCCTAGC CGCGACGAGCTTACGAAAAACCAGGTGTC GCTCACTTGTTTGGTGAAGGGTTTCTATCC GAGCGATATTGTGGTAGAGTGGGAATCCA ACGGGCAGCCAGAGAACAATTACAAGAC GACGCCACCAGTGCTGGATTCGGATGGGA GCTTTTTCTTGTACTCAAAGTTGACCGTGG ATAAAAGCCGGTGGCAGCAGGGTAATGT GTTTTCATGCTCGGTAATGCACGAGGCCC TCCATAACCATTATACGCAGAAAAGCCTT TCGCTCTCACCCGGGAAA
562	IL2-102, слитый с IgG1 Fc LALAPG Mut215	GCCCCTACGTCCTCCTCAACTAAAAAGAC GCAACTTCAGCTTGAGCATCTTCTTCTCGA CCTTCAGATGATTTTGAACGGAATCAATA ATTACAAAAATCCTAAACTTACTGAAATG CTCACGTTTAAGTTTTATATGCCAAAAAA GGCCACTGAGTTGAAACACCTTCAATGCT TGGAGGAGGAACTTAAACCACTTGAGGA AGCCTTGAATCTTGCTCCGTCCAAAAACT TTCATTTGCGGCCACGAGTCCTGATAAGC AACATCAACGTGATCGTCCTGGAACTGAA AGGAAGCGAAACGACGTTTATGTGCGAAT ATGCAGACGAAACTGCGACAATCGTTGAA TTTCTCAATCGATGGATCACTTTTAGCCAA TCTATCATCAGCACGTTGACTGGTGGTGG AGGATCGGGAGGTGGAGGATCTGGAGGA GGAGGATCGGGTGGAGGAGGATCC GATAAAACTCATACGTGCCCACCCTGCCC CGCACCGGAGGCAGCAGGTGGTCCTTCCG TATTCTTGTTTCCGCCGAAGCCGAAGGAC ACGCTTATGATTAGCAGGACTCCCGAAGT GACGTGCGTCGTAGTCGACGTGTCGCATG AGGACCCGGAGGTCAAGTTCAACTGGTAT GTCGATGGCGTAGAAGTACACAATGCAA AGACTAAACCCCGCGAAGAACAGTACAA

		TTCGACATACAGAGTAGTGAGCGTCTTGC AGGTGCTGCACGTTGACTGGCTCAACGGA AAGGAGTATAAGTGTAAAGTATCGAATA AGGCACTTGGTGCACCTATCGAGAAAACG ATCTCCAAGGCTAAGGGTCAGCCAAGAG AACCCCAAGTCTACACTCTGCCCCCTAGC CGCGACGAGCTTACGAAAAACCAGGTGTC GCTCACTTGTTTGGTGAAGGGTTTCTATCC GAGCGATATTGTGGTAGAGTGGGAATCCA ACGGGCAGCCAGAGAACAATTACAAGAC GACGCCACCAGTGCTGGATTCGGATGGGA GCTTTTTCTTGTACTCAAAGTTGACCGTGG ATAAAAGCCGGTGGCAGCAGGGTAATGT GTTTTCATGCTCGGTAATGCACGAGGCCC TCCATAACCATTATACGCAGAAAAGCCTT TCGCTCTCACCCGGGAAA
563	IL2-103, слитый с IgG1 Fc LALAPG Mut215	GCCCCTACGTCCTCCTCAACTAAAAAGAC GCAACTTCAGCTTGAGCATCTTCTTCTCGA CCTTCAGATGATTTTGAACGGAATCAATA ATTACAAAAATCCTAAACTTACTGAAATG CTCACGTTTAAGTTTTATATGCCAAAAAA GGCCACTGAGTTGAAACACCTTCAATGCT TGGAGGAGGAACTTAAACCACTTGAGGA AGCCTTGAATCTTGCTCCGTCCAAAAACT TTCATTTGCGGCCACGAGATCTGATAAGG AACATCAACGTGATCGTCCTGGAACTGAA AGGAAGCGAAACGACGTTTATGTGCGAAT ATGCAGACGAAACTGCGACAATCGTTGAA TTTCTCAATCGATGGATCACTTTTAGCCAA TCTATCATCAGCACGTTGACTGGTGGTGG AGGATCGGGAGGTGGAGGATCTGGAGGA GGAGGATCGGGTGGAGGAGGATCC GATAAAACTCATACGTGCCCACCCTGCCC CGCACCGGAGGCAGCAGGTGGTCCTTCCG TATTCTTGTTTCCGCCGAAGCCGAAGGAC ACGCTTATGATTAGCAGGACTCCCGAAGT GACGTGCGTCGTAGTCGACGTGTCGCATG AGGACCCGGAGGTCAAGTTCAACTGGTAT GTCGATGGCGTAGAAGTACACAATGCAA AGACTAAACCCCGCGAAGAACAGTACAA TTCGACATACAGAGTAGTGAGCGTCTTGC AGGTGCTGCACGTTGACTGGCTCAACGGA AAGGAGTATAAGTGTAAAGTATCGAATA AGGCACTTGGTGCACCTATCGAGAAAACG ATCTCCAAGGCTAAGGGTCAGCCAAGAG AACCCCAAGTCTACACTCTGCCCCCTAGC CGCGACGAGCTTACGAAAAACCAGGTGTC GCTCACTTGTTTGGTGAAGGGTTTCTATCC GAGCGATATTGTGGTAGAGTGGGAATCCA ACGGGCAGCCAGAGAACAATTACAAGAC GACGCCACCAGTGCTGGATTCGGATGGGA GCTTTTTCTTGTACTCAAAGTTGACCGTGG

		ATAAAAGCCGGTGGCAGCAGGGTAATGT GTTTTCATGCTCGGTAATGCACGAGGCCC TCCATAACCATTATACGCAGAAAAGCCTT TCGCTCTCACCCGGGAAA
564	IL2-104, слитый с IgG1 Fc LALAPG Mut215	GCCCCTACGTCCTCCTCAACTAAAAAGAC GCAACTTCAGCTTGAGCATCTTCTTCTCGA CCTTCAGATGATTTTGAACGGAATCAATA ATTACAAAAATCCTAAACTTACTGAAATG CTCACGTTTAAGTTTTATATGCCAAAAAA GGCCACTGAGTTGAAACACCTTCAATGCT TGGAGGAGGAACTTAAACCACTTGAGGA AGCCTTGAATCTTGCTCCGTCCAAAAACT TTCATTTGCGGCCACGAGATCTGATAAGC AACATCAACGTGAGCGTCCTGGAACTGAA AGGAAGCGAAACGACGTTTATGTGCGAAT ATGCAGACGAAACTGCGACAATCGTTGAA TTTCTCAATCGATGGATCACTTTTAGCCAA TCTATCATCAGCACGTTGACTGGTGGTGG AGGATCGGGAGGTGGAGGATCTGGAGGA GGAGGATCGGGTGGAGGAGGATCC GATAAAACTCATACGTGCCCACCCTGCCC CGCACCGGAGGCAGCAGGTGGTCCTTCCG TATTCTTGTTTCCGCCGAAGCCGAAGGAC ACGCTTATGATTAGCAGGACTCCCGAAGT GACGTGCGTCGTAGTCGACGTGTCGCATG AGGACCCGGAGGTCAAGTTCAACTGGTAT GTCGATGGCGTAGAAGTACACAATGCAA AGACTAAACCCCGCGAAGAACAGTACAA TTCGACATACAGAGTAGTGAGCGTCTTGC AGGTGCTGCACGTTGACTGGCTCAACGGA AAGGAGTATAAGTGTAAAGTATCGAATA AGGCACTTGGTGCACCTATCGAGAAAACG ATCTCCAAGGCTAAGGGTCAGCCAAGAG AACCCCAAGTCTACACTCTGCCCCCTAGC CGCGACGAGCTTACGAAAAACCAGGTGTC GCTCACTTGTTTGGTGAAGGGTTTCTATCC GAGCGATATTGTGGTAGAGTGGGAATCCA ACGGGCAGCCAGAGAACAATTACAAGAC GACGCCACCAGTGCTGGATTCGGATGGGA GCTTTTTCTTGTACTCAAAGTTGACCGTGG ATAAAAGCCGGTGGCAGCAGGGTAATGT GTTTTCATGCTCGGTAATGCACGAGGCCC TCCATAACCATTATACGCAGAAAAGCCTT TCGCTCTCACCCGGGAAA

565	IL2-114, слитый с IgG1 Fc LALAPG Mut215	GCCCCTACGTCCTCCTCAACTAAAAAGAC GCAACTTCAGCTTGAGAACCTTCTTCTCG ACCTTCAGATGATTTTGAACGGAATCAAT AATTACAAAAATCCTAAACTTACTAGAAT GCTCACGCAGAAGTTTTATATGCCAAAAA AGGCCACTGAGTTGAAACACCTTCAATGC TTGGAGGAGGAACTTAAACCACTTGAGGA AGCCTTGAATCTTGCTCCGTCCAAAAACT TTCATTTGCGGCCACGAGATCTGATAAGC AACATCAACGTGATCGTCCTGGAACTGAA AGGAAGCGAAACGACGTTTATGTGCGAAT ATGCAGACGAAACTGCGACAATCGTTGAA TTTCTCAATCGATGGATCACTTTTAGCCAA TCTATCATCAGCACGTTGACTGGTGGTGG AGGATCGGGAGGTGGAGGATCTGGAGGA GGAGGATCGGGTGGAGGAGGATCC GATAAAACTCATACGTGCCCACCCTGCCC CGCACCGGAGGCAGCAGGTGGTCCTTCCG TATTCTTGTTTCCGCCGAAGCCGAAGGAC ACGCTTATGATTAGCAGGACTCCCGAAGT GACGTGCGTCGTAGTCGACGTGTCGCATG AGGACCCGGAGGTCAAGTTCAACTGGTAT GTCGATGGCGTAGAAGTACACAATGCAA AGACTAAACCCCGCGAAGAACAGTACAA TTCGACATACAGAGTAGTGAGCGTCTTGC AGGTGCTGCACGTTGACTGGCTCAACGGA AAGGAGTATAAGTGTAAAGTATCGAATA AGGCACTTGGTGCACCTATCGAGAAAACG ATCTCCAAGGCTAAGGGTCAGCCAAGAG AACCCCAAGTCTACACTCTGCCCCCTAGC CGCGACGAGCTTACGAAAAACCAGGTGTC GCTCACTTGTTTGGTGAAGGGTTTCTATCC GAGCGATATTGTGGTAGAGTGGGAATCCA ACGGGCAGCCAGAGAACAATTACAAGAC GACGCCACCAGTGCTGGATTCGGATGGGA GCTTTTTCTTGTACTCAAAGTTGACCGTGG ATAAAAGCCGGTGGCAGCAGGGTAATGT GTTTTCATGCTCGGTAATGCACGAGGCCC TCCATAACCATTATACGCAGAAAAGCCTT TCGCTCTCACCCGGGAAA
566	IL2-117, слитый с IgG1 Fc LALAPG Mut215	GCCCCTACGTCCTCCTCAACTAAAAAGAC GCAACTTCAGCTTGAGCATCTTCTTCTCGA CCTTCAGATGATTTTGAACGGAATCAATA ATTACAAAAATCCTAAACTTACTAGAATG CTCACGCAGAAGTTTTATATGCCAAAAAA GGCCACTGAGTTGAAACACCTTCAATGCT TGGAGGAGGAACTTAAACCACTTGAGGA AGCCTTGAATCTTGCTCCGTCCAAAAACT TTCATTTGCGGCCACGAGATCTGATAAGC AACATCAACGTGAGCGTCCTGGAACTGAA AGGAAGCGAAACGACGTTTATGTGCGAAT ATGCAGACGAAACTGCGACAATCGTTGAA

		TTTCTCAATCGATGGATCACTTTTAGCCAA TCTATCATCAGCACGTTGACTGGTGGTGG AGGATCGGGAGGTGGAGGATCTGGAGGA GGAGGATCGGGTGGAGGAGGATCC GATAAAACTCATACGTGCCCACCCTGCCC CGCACCGGAGGCAGCAGGTGGTCCTTCCG TATTCTTGTTTCCGCCGAAGCCGAAGGAC ACGCTTATGATTAGCAGGACTCCCGAAGT GACGTGCGTCGTAGTCGACGTGTCGCATG AGGACCCGGAGGTCAAGTTCAACTGGTAT GTCGATGGCGTAGAAGTACACAATGCAA AGACTAAACCCCGCGAAGAACAGTACAA TTCGACATACAGAGTAGTGAGCGTCTTGC AGGTGCTGCACGTTGACTGGCTCAACGGA AAGGAGTATAAGTGTAAAGTATCGAATA AGGCACTTGGTGCACCTATCGAGAAAACG ATCTCCAAGGCTAAGGGTCAGCCAAGAG AACCCCAAGTCTACACTCTGCCCCCTAGC CGCGACGAGCTTACGAAAAACCAGGTGTC GCTCACTTGTTTGGTGAAGGGTTTCTATCC GAGCGATATTGTGGTAGAGTGGGAATCCA ACGGGCAGCCAGAGAACAATTACAAGAC GACGCCACCAGTGCTGGATTCGGATGGGA GCTTTTTCTTGTACTCAAAGTTGACCGTGG ATAAAAGCCGGTGGCAGCAGGGTAATGT GTTTTCATGCTCGGTAATGCACGAGGCCC TCCATAACCATTATACGCAGAAAAGCCTT TCGCTCTCACCCGGGAAA
567	IL2-108, слитый с IgG1 Fc LALAPG Mut215	GCCCCTACGTCCTCCTCAACTAAAAAGAC GCAACTTCAGCTTGAGAACCTTCTTCTCG ACCTTCAGATGATTTTGAACGGAATCAAT AATTACAAAAATCCTGAACTTACTAACAT GCTCACGTTTAAGTTTTATATGCCAAAAA AGGCCACTGAGTTGAAACACCTTCAATGC TTGGAGGAGGAACTTAAACCACTTGAGGA AGCCTTGAATCTTGCTCCGTCCAAAAACT TTCATTTGCGGCCACGAGATCTGATAAGC AACATCAACGTGATCGTCCTGGAACTGAA AGGAAGCGAAACGACGTTTATGTGCGAAT ATGCAGACGAAACTGCGACAATCGTTGAA TTTCTCAATCGATGGATCACTTTTAGCCAA TCTATCATCAGCACGTTGACTGGTGGTGG AGGATCGGGAGGTGGAGGATCTGGAGGA GGAGGATCGGGTGGAGGAGGATCC GATAAAACTCATACGTGCCCACCCTGCCC CGCACCGGAGGCAGCAGGTGGTCCTTCCG TATTCTTGTTTCCGCCGAAGCCGAAGGAC ACGCTTATGATTAGCAGGACTCCCGAAGT GACGTGCGTCGTAGTCGACGTGTCGCATG AGGACCCGGAGGTCAAGTTCAACTGGTAT GTCGATGGCGTAGAAGTACACAATGCAA AGACTAAACCCCGCGAAGAACAGTACAA

		TTCGACATACAGAGTAGTGAGCGTCTTGC AGGTGCTGCACGTTGACTGGCTCAACGGA AAGGAGTATAAGTGTAAAGTATCGAATA AGGCACTTGGTGCACCTATCGAGAAAACG ATCTCCAAGGCTAAGGGTCAGCCAAGAG AACCCCAAGTCTACACTCTGCCCCCTAGC CGCGACGAGCTTACGAAAAACCAGGTGTC GCTCACTTGTTTGGTGAAGGGTTTCTATCC GAGCGATATTGTGGTAGAGTGGGAATCCA ACGGGCAGCCAGAGAACAATTACAAGAC GACGCCACCAGTGCTGGATTCGGATGGGA GCTTTTTCTTGTACTCAAAGTTGACCGTGG ATAAAAGCCGGTGGCAGCAGGGTAATGT GTTTTCATGCTCGGTAATGCACGAGGCCC TCCATAACCATTATACGCAGAAAAGCCTT TCGCTCTCACCCGGGAAA
Иллюстративные слитые белки IL-2-Fc (IgG4 Fc S228P)		
568	IL2 C125S, слитый с IgG4 Fc S228P	GCCCCTACGTCCTCCTCAACTAAAAAGAC GCAACTTCAGCTTGAGCATCTTCTTCTCGA CCTTCAGATGATTTTGAACGGAATCAATA ATTACAAAAATCCTAAACTTACTAGAATG CTCACGTTTAAGTTTTATATGCCAAAAAA GGCCACTGAGTTGAAACACCTTCAATGCT TGGAGGAGGAACTTAAACCACTTGAGGA AGTATTGAATCTTGCTCAGTCCAAAAACT TTCATTTGCGGCCACGAGATCTGATAAGC AACATCAACGTGATCGTCCTGGAACTGAA AGGAAGCGAAACGACGTTTATGTGCGAAT ATGCAGACGAAACTGCGACAATCGTTGAA TTTCTCAATCGATGGATCACTTTTAGCCAA TCTATCATCAGCACGTTGACTGGTGGTGG AGGATCGGGAGGTGGAGGATCTGGAGGA GGAGGATCGGGTGGAGGAGGATCC GAAAGTAAGTATGGCCCTCCTTGCCCTCC GTGCCCTGCACCTGAGTTCCTCGGCGGTC CTTCAGTGTTTTTGTTTCCACCCAAACCTA AAGACACCCTTATGATCTCTCGAACACCT GAAGTAACCTGTGTAGTTGTTGATGTCTC ACAGGAAGATCCGGAGGTTCAATTTAATT GGTACGTCGATGGTGTTGAAGTGCATAAT GCGAAGACTAAGCCGAGAGAGGAACAGT TCAATTCCACTTATCGCGTGGTTTCAGTCC TTACAGTCTTGCACCAAGATTGGCTTAAC GGAAAGGAATATAAGTGCAAGGTAAGTA ATAAAGGGCTTCCATCAAGCATTGAAAAA ACCATAAGTAAAGCAAAAGGACAACCGA GGGAGCCCCAAGTCTACACGCTTCCTCCT TCTCAGGAGGAGATGACCAAAAACCAGG TAAGTTTGACGTGTTTGGTAAAGGGGTTT TATCCCTCAGATATTGCTGTCGAATGGGA GTCTAATGGTCAGCCTGAGAACAATTACA AGACTACGCCACCCGTTCTGGATTCAGAC

		GGATCTTTCTTCCTCTACAGCAGATTGAC GGTAGACAAAAGCCGCTGGCAAGAGGGC AATGTCTTCAGTTGTTCTGTAATGCACGA AGCCCTCCATAATCACTACACGCAGAAAT CTCTGAGCTTGTCTCTTGGGAAA
569	Стабилизированный IL-2, слитый с IgG4 Fc S228P	GCCCCTACGTCCTCCTCAACTAAAAAGAC GCAACTTCAGCTTGAGCATCTTCTTCTCGA CCTTCAGATGATTTTGAACGGAATCAATA ATTACAAAAATCCTAAACTTACTAGAATG CTCACGTTTAAGTTTTATATGCCAAAAAA GGCCACTGAGTTGAAACACCTTCAATGCT TGGAGGAGGAACTTAAACCACTTGAGGA AGCCTTGAATCTTGCTCCGTCCAAAAACT TTCATTTGCGGCCACGAGATCTGATAAGC AACATCAACGTGATCGTCCTGGAACTGAA AGGAAGCGAAACGACGTTTATGTGCGAAT ATGCAGACGAAACTGCGACAATCGTTGAA TTTCTCAATCGATGGATCACTTTTAGCCAA TCTATCATCAGCACGTTGACTGGTGGTGG AGGATCGGGAGGTGGAGGATCTGGAGGA GGAGGATCGGGTGGAGGAGGATCC GAAAGTAAGTATGGCCCTCCTTGCCCTCC GTGCCCTGCACCTGAGTTCCTCGGCGGTC CTTCAGTGTTTTTGTTTCCACCCAAACCTA AAGACACCCTTATGATCTCTCGAACACCT GAAGTAACCTGTGTAGTTGTTGATGTCTC ACAGGAAGATCCGGAGGTTCAATTTAATT GGTACGTCGATGGTGTTGAAGTGCATAAT GCGAAGACTAAGCCGAGAGAGGAACAGT TCAATTCCACTTATCGCGTGGTTTCAGTCC TTACAGTCTTGCACCAAGATTGGCTTAAC GGAAAGGAATATAAGTGCAAGGTAAGTA ATAAAGGGCTTCCATCAAGCATTGAAAAA ACCATAAGTAAAGCAAAAGGACAACCGA GGGAGCCCCAAGTCTACACGCTTCCTCCT TCTCAGGAGGAGATGACCAAAAACCAGG TAAGTTTGACGTGTTTGGTAAAGGGGTTT TATCCCTCAGATATTGCTGTCGAATGGGA GTCTAATGGTCAGCCTGAGAACAATTACA AGACTACGCCACCCGTTCTGGATTCAGAC GGATCTTTCTTCCTCTACAGCAGATTGAC GGTAGACAAAAGCCGCTGGCAAGAGGGC AATGTCTTCAGTTGTTCTGTAATGCACGA AGCCCTCCATAATCACTACACGCAGAAAT CTCTGAGCTTGTCTCTTGGGAAA

570	IL2-037, слитый с IgG4 Fc S228P	GCCCCTACGTCCTCCTCAACTAAAAAGAC GCAACTTCAGCTTGAGGATCTTCTTCTCG ACCTTCAGATGATTTTGAACGGAATCAAT AATTACAAAAATCCTAAACTTACTAGAAT GCTCACGTTTAAGTTTTATATGCCAAAAA AGGCCACTGAGTTGAAACACCTTCAATGC TTGGAGGAGGAACTTAAACCACTTGAGGA AGCCTTGAATCTTGCTCCGTCCAAAAACT TTCATTTGCGGCCACGAGATCTGATAAGC AACATCAACGTGATCGTCCTGGAACTGAA AGGAAGCGAAACGACGTTTATGTGCGAAT ATGCAGACGAAACTGCGACAATCGTTGAA TTTCTCAATCGATGGATCACTTTTAGCCAA TCTATCATCAGCACGTTGACTGGTGGTGG AGGATCGGGAGGTGGAGGATCTGGAGGA GGAGGATCGGGTGGAGGAGGATCC GAAAGTAAGTATGGCCCTCCTTGCCCTCC GTGCCCTGCACCTGAGTTCCTCGGCGGTC CTTCAGTGTTTTTGTTTCCACCCAAACCTA AAGACACCCTTATGATCTCTCGAACACCT GAAGTAACCTGTGTAGTTGTTGATGTCTC ACAGGAAGATCCGGAGGTTCAATTTAATT GGTACGTCGATGGTGTTGAAGTGCATAAT GCGAAGACTAAGCCGAGAGAGGAACAGT TCAATTCCACTTATCGCGTGGTTTCAGTCC TTACAGTCTTGCACCAAGATTGGCTTAAC GGAAAGGAATATAAGTGCAAGGTAAGTA ATAAAGGGCTTCCATCAAGCATTGAAAAA ACCATAAGTAAAGCAAAAGGACAACCGA GGGAGCCCCAAGTCTACACGCTTCCTCCT TCTCAGGAGGAGATGACCAAAAACCAGG TAAGTTTGACGTGTTTGGTAAAGGGGTTT TATCCCTCAGATATTGCTGTCGAATGGGA GTCTAATGGTCAGCCTGAGAACAATTACA AGACTACGCCACCCGTTCTGGATTCAGAC GGATCTTTCTTCCTCTACAGCAGATTGAC GGTAGACAAAAGCCGCTGGCAAGAGGGC AATGTCTTCAGTTGTTCTGTAATGCACGA AGCCCTCCATAATCACTACACGCAGAAAT CTCTGAGCTTGTCTCTTGGGAAA
571	IL2-062, слитый с IgG4 Fc S228P	GCCCCTACGTCCTCCTCAACTAAAAAGAC GCAACTTCAGCTTGAGAATCTTCTTCTCG ACCTTCAGATGATTTTGAACGGAATCAAT AATTACAAAAATCCTAAACTTACTAGAAT GCTCACGTTTAAGTTTTATATGCCAAAAA AGGCCACTGAGTTGAAACACCTTCAATGC TTGGAGGAGGAACTTAAACCACTTGAGGA AGCCTTGAATCTTGCTCCGTCCAAAAACT TTCATTTGCGGCCACGAGATCTGATAAGC AACATCAACGTGATCGTCCTGGAACTGAA AGGAAGCGAAACGACGTTTATGTGCGAAT ATGCAGACGAAACTGCGACAATCGTTGAA

		TTTCTCAATCGATGGATCACTTTTAGCCAA TCTATCATCAGCACGTTGACTGGTGGTGG AGGATCGGGAGGTGGAGGATCTGGAGGA GGAGGATCGGGTGGAGGAGGATCC GAAAGTAAGTATGGCCCTCCTTGCCCTCC GTGCCCTGCACCTGAGTTCCTCGGCGGTC CTTCAGTGTTTTTGTTTCCACCCAAACCTA AAGACACCCTTATGATCTCTCGAACACCT GAAGTAACCTGTGTAGTTGTTGATGTCTC ACAGGAAGATCCGGAGGTTCAATTTAATT GGTACGTCGATGGTGTTGAAGTGCATAAT GCGAAGACTAAGCCGAGAGAGGAACAGT TCAATTCCACTTATCGCGTGGTTTCAGTCC TTACAGTCTTGCACCAAGATTGGCTTAAC GGAAAGGAATATAAGTGCAAGGTAAGTA ATAAAGGGCTTCCATCAAGCATTGAAAAA ACCATAAGTAAAGCAAAAGGACAACCGA GGGAGCCCCAAGTCTACACGCTTCCTCCT TCTCAGGAGGAGATGACCAAAAACCAGG TAAGTTTGACGTGTTTGGTAAAGGGGTTT TATCCCTCAGATATTGCTGTCGAATGGGA GTCTAATGGTCAGCCTGAGAACAATTACA AGACTACGCCACCCGTTCTGGATTCAGAC GGATCTTTCTTCCTCTACAGCAGATTGAC GGTAGACAAAAGCCGCTGGCAAGAGGGC AATGTCTTCAGTTGTTCTGTAATGCACGA AGCCCTCCATAATCACTACACGCAGAAAT CTCTGAGCTTGTCTCTTGGGAAA
572	IL2-118, слитый с IgG4 Fc S228P	GCCCCTACGTCCTCCTCAACTAAAAAGAC GCAACTTCAGCTTGAGCTGCTTCTTCTCGA CCTTCAGATGATTTTGAACGGAATCAATA ATTACAAAAATCCTAAACTTACTAGAATG CTCACGTTTAAGTTTTATATGCCAAAAAA GGCCACTGAGTTGAAACACCTTCAATGCT TGGAGGAGGAACTTAAACCACTTGAGGA AGCCTTGAATCTTGCTCCGTCCAAAAACT TTCATTTGCGGCCACGAGATCTGATAAGC AACATCAACGTGATCGTCCTGGAACTGAA AGGAAGCGAAACGACGTTTATGTGCGAAT ATGCAGACGAAACTGCGACAATCGTTGAA TTTCTCAATCGATGGATCACTTTTAGCCAA TCTATCATCAGCACGTTGACTGGTGGTGG AGGATCGGGAGGTGGAGGATCTGGAGGA GGAGGATCGGGTGGAGGAGGATCC GAAAGTAAGTATGGCCCTCCTTGCCCTCC GTGCCCTGCACCTGAGTTCCTCGGCGGTC CTTCAGTGTTTTTGTTTCCACCCAAACCTA AAGACACCCTTATGATCTCTCGAACACCT GAAGTAACCTGTGTAGTTGTTGATGTCTC ACAGGAAGATCCGGAGGTTCAATTTAATT GGTACGTCGATGGTGTTGAAGTGCATAAT GCGAAGACTAAGCCGAGAGAGGAACAGT

		TCAATTCCACTTATCGCGTGGTTTCAGTCC TTACAGTCTTGCACCAAGATTGGCTTAAC GGAAAGGAATATAAGTGCAAGGTAAGTA ATAAAGGGCTTCCATCAAGCATTGAAAAA ACCATAAGTAAAGCAAAAGGACAACCGA GGGAGCCCCAAGTCTACACGCTTCCTCCT TCTCAGGAGGAGATGACCAAAAACCAGG TAAGTTTGACGTGTTTGGTAAAGGGGTTT TATCCCTCAGATATTGCTGTCGAATGGGA GTCTAATGGTCAGCCTGAGAACAATTACA AGACTACGCCACCCGTTCTGGATTCAGAC GGATCTTTCTTCCTCTACAGCAGATTGAC GGTAGACAAAAGCCGCTGGCAAGAGGGC AATGTCTTCAGTTGTTCTGTAATGCACGA AGCCCTCCATAATCACTACACGCAGAAAT CTCTGAGCTTGTCTCTTGGGAAA
573	IL2-035, слитый с IgG4 Fc S228P	GCCCCTACGTCCTCCTCAACTAAAAAGAC GCAACTTCAGCTTGAGCATCTTCTTCTCGA CCTTCAGATGATTTTGAACGGAACCAATA ATTACAAAAATCCTAAACTTACTAGAATG CTCACGTTTAAGTTTTATATGCCAAAAAA GGCCACTGAGTTGAAACACCTTCAATGCT TGGAGGAGGAACTTAAACCACTTGAGGA AGCCTTGAATCTTGCTCCGTCCAAAAACT TTCATTTGCGGCCACGAGATCTGATAAGC AACATCAACGTGATCGTCCTGGAACTGAA AGGAAGCGAAACGACGTTTATGTGCGAAT ATGCAGACGAAACTGCGACAATCGTTGAA TTTCTCAATCGATGGATCACTTTTAGCCAA TCTATCATCAGCACGTTGACTGGTGGTGG AGGATCGGGAGGTGGAGGATCTGGAGGA GGAGGATCGGGTGGAGGAGGATCC GAAAGTAAGTATGGCCCTCCTTGCCCTCC GTGCCCTGCACCTGAGTTCCTCGGCGGTC CTTCAGTGTTTTTGTTTCCACCCAAACCTA AAGACACCCTTATGATCTCTCGAACACCT GAAGTAACCTGTGTAGTTGTTGATGTCTC ACAGGAAGATCCGGAGGTTCAATTTAATT GGTACGTCGATGGTGTTGAAGTGCATAAT GCGAAGACTAAGCCGAGAGAGGAACAGT TCAATTCCACTTATCGCGTGGTTTCAGTCC TTACAGTCTTGCACCAAGATTGGCTTAAC GGAAAGGAATATAAGTGCAAGGTAAGTA ATAAAGGGCTTCCATCAAGCATTGAAAAA ACCATAAGTAAAGCAAAAGGACAACCGA GGGAGCCCCAAGTCTACACGCTTCCTCCT TCTCAGGAGGAGATGACCAAAAACCAGG TAAGTTTGACGTGTTTGGTAAAGGGGTTT TATCCCTCAGATATTGCTGTCGAATGGGA GTCTAATGGTCAGCCTGAGAACAATTACA AGACTACGCCACCCGTTCTGGATTCAGAC GGATCTTTCTTCCTCTACAGCAGATTGAC

		GGTAGACAAAAGCCGCTGGCAAGAGGGC AATGTCTTCAGTTGTTCTGTAATGCACGA AGCCCTCCATAATCACTACACGCAGAAAT CTCTGAGCTTGTCTCTTGGGAAA
574	IL2-073, слитый с IgG4 Fc S228P	GCCCCTACGTCCTCCTCAACTAAAAAGAC GCAACTTCAGCTTGAGCATCTTCTTCTCGA CCTTCAGATGATTTTGAACGGAATCAATA ATTACAAAAATCCTAAACTTACTAGAATG CTCACGTTTAAGTTTTATATGCCAAAAAA GGCCACTGAGTTGAAACACCTTCAATGCT TGGAGGAGGAACTTAAACCACTTGAGGA AGCCTTGAATCTTGCTCCGTCCAAAAACT TTCATTTGCGGCCACGAGTTCTGATAAGC AACATCAACGTGATCGTCCTGGAACTGAA AGGAAGCGAAACGACGTTTATGTGCGAAT ATGCAGACGAAACTGCGACAATCGTTGAA TTTCTCAATCGATGGATCACTTTTAGCCAA TCTATCATCAGCACGTTGACTGGTGGTGG AGGATCGGGAGGTGGAGGATCTGGAGGA GGAGGATCGGGTGGAGGAGGATCC GAAAGTAAGTATGGCCCTCCTTGCCCTCC GTGCCCTGCACCTGAGTTCCTCGGCGGTC CTTCAGTGTTTTTGTTTCCACCCAAACCTA AAGACACCCTTATGATCTCTCGAACACCT GAAGTAACCTGTGTAGTTGTTGATGTCTC ACAGGAAGATCCGGAGGTTCAATTTAATT GGTACGTCGATGGTGTTGAAGTGCATAAT GCGAAGACTAAGCCGAGAGAGGAACAGT TCAATTCCACTTATCGCGTGGTTTCAGTCC TTACAGTCTTGCACCAAGATTGGCTTAAC GGAAAGGAATATAAGTGCAAGGTAAGTA ATAAAGGGCTTCCATCAAGCATTGAAAAA ACCATAAGTAAAGCAAAAGGACAACCGA GGGAGCCCCAAGTCTACACGCTTCCTCCT TCTCAGGAGGAGATGACCAAAAACCAGG TAAGTTTGACGTGTTTGGTAAAGGGGTTT TATCCCTCAGATATTGCTGTCGAATGGGA GTCTAATGGTCAGCCTGAGAACAATTACA AGACTACGCCACCCGTTCTGGATTCAGAC GGATCTTTCTTCCTCTACAGCAGATTGAC GGTAGACAAAAGCCGCTGGCAAGAGGGC AATGTCTTCAGTTGTTCTGTAATGCACGA AGCCCTCCATAATCACTACACGCAGAAAT CTCTGAGCTTGTCTCTTGGGAAA

575	IL2-077, слитый с IgG4 Fc S228P	GCCCCTACGTCCTCCTCAACTAAAAAGAC GCAACTTCAGCTTGAGCATCTTCTTCTCGA CCTTCAGATGATTTTGAACGGAATCAATA ATTACAAAAATCCTAAACTTACTAGAATG CTCACGTTTAAGTTTTATATGCCAAAAAA GGCCACTGAGTTGAAACACCTTCAATGCT TGGAGGAGGAACTTAAACCACTTGAGGA AGCCTTGAATCTTGCTCCGTCCAAAAACT TTCATTTGCGGCCACGAGATCTGATACGT AACATCAACGTGATCGTCCTGGAACTGAA AGGAAGCGAAACGACGTTTATGTGCGAAT ATGCAGACGAAACTGCGACAATCGTTGAA TTTCTCAATCGATGGATCACTTTTAGCCAA TCTATCATCAGCACGTTGACTGGTGGTGG AGGATCGGGAGGTGGAGGATCTGGAGGA GGAGGATCGGGTGGAGGAGGATCC GAAAGTAAGTATGGCCCTCCTTGCCCTCC GTGCCCTGCACCTGAGTTCCTCGGCGGTC CTTCAGTGTTTTTGTTTCCACCCAAACCTA AAGACACCCTTATGATCTCTCGAACACCT GAAGTAACCTGTGTAGTTGTTGATGTCTC ACAGGAAGATCCGGAGGTTCAATTTAATT GGTACGTCGATGGTGTTGAAGTGCATAAT GCGAAGACTAAGCCGAGAGAGGAACAGT TCAATTCCACTTATCGCGTGGTTTCAGTCC TTACAGTCTTGCACCAAGATTGGCTTAAC GGAAAGGAATATAAGTGCAAGGTAAGTA ATAAAGGGCTTCCATCAAGCATTGAAAAA ACCATAAGTAAAGCAAAAGGACAACCGA GGGAGCCCCAAGTCTACACGCTTCCTCCT TCTCAGGAGGAGATGACCAAAAACCAGG TAAGTTTGACGTGTTTGGTAAAGGGGTTT TATCCCTCAGATATTGCTGTCGAATGGGA GTCTAATGGTCAGCCTGAGAACAATTACA AGACTACGCCACCCGTTCTGGATTCAGAC GGATCTTTCTTCCTCTACAGCAGATTGAC GGTAGACAAAAGCCGCTGGCAAGAGGGC AATGTCTTCAGTTGTTCTGTAATGCACGA AGCCCTCCATAATCACTACACGCAGAAAT CTCTGAGCTTGTCTCTTGGGAAA
576	IL2-043, слитый с IgG4 Fc S228P	GCCCCTACGTCCTCCTCAACTAAAAAGAC GCAACTTCAGCTTGAGCATCTTCTTCTCGA CCTTCAGATGATTTTGAACGGAATCAATA ATTACAAAAATCCTAAACTTACTAGAATG CTCACGTTTAAGTTTTATATGCCAAAAAA GGCCACTGAGTTGAAACACCTTCAATGCT TGGAGGAGGAACTTAAACCACTTGAGGA AGCCTTGAATCTTGCTCCGTCCAAAAACT TTCATTTGCGGCCACGAGATCTGATAAGC CTGATCAACGTGATCGTCCTGGAACTGAA AGGAAGCGAAACGACGTTTATGTGCGAAT ATGCAGACGAAACTGCGACAATCGTTGAA

		TTTCTCAATCGATGGATCACTTTTAGCCAA TCTATCATCAGCACGTTGACTGGTGGTGG AGGATCGGGAGGTGGAGGATCTGGAGGA GGAGGATCGGGTGGAGGAGGATCC GAAAGTAAGTATGGCCCTCCTTGCCCTCC GTGCCCTGCACCTGAGTTCCTCGGCGGTC CTTCAGTGTTTTTGTTTCCACCCAAACCTA AAGACACCCTTATGATCTCTCGAACACCT GAAGTAACCTGTGTAGTTGTTGATGTCTC ACAGGAAGATCCGGAGGTTCAATTTAATT GGTACGTCGATGGTGTTGAAGTGCATAAT GCGAAGACTAAGCCGAGAGAGGAACAGT TCAATTCCACTTATCGCGTGGTTTCAGTCC TTACAGTCTTGCACCAAGATTGGCTTAAC GGAAAGGAATATAAGTGCAAGGTAAGTA ATAAAGGGCTTCCATCAAGCATTGAAAAA ACCATAAGTAAAGCAAAAGGACAACCGA GGGAGCCCCAAGTCTACACGCTTCCTCCT TCTCAGGAGGAGATGACCAAAAACCAGG TAAGTTTGACGTGTTTGGTAAAGGGGTTT TATCCCTCAGATATTGCTGTCGAATGGGA GTCTAATGGTCAGCCTGAGAACAATTACA AGACTACGCCACCCGTTCTGGATTCAGAC GGATCTTTCTTCCTCTACAGCAGATTGAC GGTAGACAAAAGCCGCTGGCAAGAGGGC AATGTCTTCAGTTGTTCTGTAATGCACGA AGCCCTCCATAATCACTACACGCAGAAAT CTCTGAGCTTGTCTCTTGGGAAA
577	IL2-036, слитый с IgG4 Fc S228P	GCCCCTACGTCCTCCTCAACTAAAAAGAC GCAACTTCAGCTTGAGCATCTTCTTCTCGA CCTTCAGATGATTTTGAACGGAATCAATA ATTACAAAAATCCTAAACTTACTAGAATG CTCACGTTTAAGTTTTATATGCCAAAAAA GGCCACTGAGTTGAAACACCTTCAATGCT TGGAGGAGGAACTTAAACCACTTGAGGA AGCCTTGAATCTTGCTCCGTCCAAAAACT TTCATTTGCGGCCACGAGATCTGATAAGC AGCATCAACGTGATCGTCCTGGAACTGAA AGGAAGCGAAACGACGTTTATGTGCGAAT ATGCAGACGAAACTGCGACAATCGTTGAA TTTCTCAATCGATGGATCACTTTTAGCCAA TCTATCATCAGCACGTTGACTGGTGGTGG AGGATCGGGAGGTGGAGGATCTGGAGGA GGAGGATCGGGTGGAGGAGGATCC GAAAGTAAGTATGGCCCTCCTTGCCCTCC GTGCCCTGCACCTGAGTTCCTCGGCGGTC CTTCAGTGTTTTTGTTTCCACCCAAACCTA AAGACACCCTTATGATCTCTCGAACACCT GAAGTAACCTGTGTAGTTGTTGATGTCTC ACAGGAAGATCCGGAGGTTCAATTTAATT GGTACGTCGATGGTGTTGAAGTGCATAAT GCGAAGACTAAGCCGAGAGAGGAACAGT

		TCAATTCCACTTATCGCGTGGTTTCAGTCC TTACAGTCTTGCACCAAGATTGGCTTAAC GGAAAGGAATATAAGTGCAAGGTAAGTA ATAAAGGGCTTCCATCAAGCATTGAAAAA ACCATAAGTAAAGCAAAAGGACAACCGA GGGAGCCCCAAGTCTACACGCTTCCTCCT TCTCAGGAGGAGATGACCAAAAACCAGG TAAGTTTGACGTGTTTGGTAAAGGGGTTT TATCCCTCAGATATTGCTGTCGAATGGGA GTCTAATGGTCAGCCTGAGAACAATTACA AGACTACGCCACCCGTTCTGGATTCAGAC GGATCTTTCTTCCTCTACAGCAGATTGAC GGTAGACAAAAGCCGCTGGCAAGAGGGC AATGTCTTCAGTTGTTCTGTAATGCACGA AGCCCTCCATAATCACTACACGCAGAAAT CTCTGAGCTTGTCTCTTGGGAAA
578	IL2-068, слитый с IgG4 Fc S228P	GCCCCTACGTCCTCCTCAACTAAAAAGAC GCAACTTCAGCTTGAGCATCTTCTTCTCGA CCTTCAGATGATTTTGAACGGAATCAATA ATTACAAAAATCCTAAACTTACTAGAATG CTCACGTTTAAGTTTTATATGCCAAAAAA GGCCACTGAGTTGAAACACCTTCAATGCT TGGAGGAGGAACTTAAACCACTTGAGGA AGCCTTGAATCTTGCTCCGTCCAAAAACT TTCATTTGCGGCCACGAGATCTGATAAGC AACATCAACGTGAGCGTCCTGGAACTGAA AGGAAGCGAAACGACGTTTATGTGCGAAT ATGCAGACGAAACTGCGACAATCGTTGAA TTTCTCAATCGATGGATCACTTTTAGCCAA TCTATCATCAGCACGTTGACTGGTGGTGG AGGATCGGGAGGTGGAGGATCTGGAGGA GGAGGATCGGGTGGAGGAGGATCC GAAAGTAAGTATGGCCCTCCTTGCCCTCC GTGCCCTGCACCTGAGTTCCTCGGCGGTC CTTCAGTGTTTTTGTTTCCACCCAAACCTA AAGACACCCTTATGATCTCTCGAACACCT GAAGTAACCTGTGTAGTTGTTGATGTCTC ACAGGAAGATCCGGAGGTTCAATTTAATT GGTACGTCGATGGTGTTGAAGTGCATAAT GCGAAGACTAAGCCGAGAGAGGAACAGT TCAATTCCACTTATCGCGTGGTTTCAGTCC TTACAGTCTTGCACCAAGATTGGCTTAAC GGAAAGGAATATAAGTGCAAGGTAAGTA ATAAAGGGCTTCCATCAAGCATTGAAAAA ACCATAAGTAAAGCAAAAGGACAACCGA GGGAGCCCCAAGTCTACACGCTTCCTCCT TCTCAGGAGGAGATGACCAAAAACCAGG TAAGTTTGACGTGTTTGGTAAAGGGGTTT TATCCCTCAGATATTGCTGTCGAATGGGA GTCTAATGGTCAGCCTGAGAACAATTACA AGACTACGCCACCCGTTCTGGATTCAGAC GGATCTTTCTTCCTCTACAGCAGATTGAC

		GGTAGACAAAAGCCGCTGGCAAGAGGGC AATGTCTTCAGTTGTTCTGTAATGCACGA AGCCCTCCATAATCACTACACGCAGAAAT CTCTGAGCTTGTCTCTTGGGAAA
579	IL2-106, слитый с IgG4 Fc S228P	GCCCCTACGTCCTCCTCAACTAAAAAGAC GCAACTTCAGCTTGAGCATCTTCTTCTCGA CCTTCAGATGATTTTGAACGGAATCAATA ATTACAAAAATCCTGAACTTACTAGAATG CTCACGTTTAAGTTTTATATGCCAAAAAA GGCCACTGAGTTGAAACACCTTCAATGCT TGGAGGAGGAACTTAAACCACTTGAGGA AGCCTTGAATCTTGCTCCGTCCAAAAACT TTCATTTGCGGCCACGAGATCTGATAAGC AACATCAACGTGATCGTCCTGGAACTGAA AGGAAGCGAAACGACGTTTATGTGCGAAT ATGCAGACGAAACTGCGACAATCGTTGAA TTTCTCAATCGATGGATCACTTTTAGCCAA TCTATCATCAGCACGTTGACTGGTGGTGG AGGATCGGGAGGTGGAGGATCTGGAGGA GGAGGATCGGGTGGAGGAGGATCC GAAAGTAAGTATGGCCCTCCTTGCCCTCC GTGCCCTGCACCTGAGTTCCTCGGCGGTC CTTCAGTGTTTTTGTTTCCACCCAAACCTA AAGACACCCTTATGATCTCTCGAACACCT GAAGTAACCTGTGTAGTTGTTGATGTCTC ACAGGAAGATCCGGAGGTTCAATTTAATT GGTACGTCGATGGTGTTGAAGTGCATAAT GCGAAGACTAAGCCGAGAGAGGAACAGT TCAATTCCACTTATCGCGTGGTTTCAGTCC TTACAGTCTTGCACCAAGATTGGCTTAAC GGAAAGGAATATAAGTGCAAGGTAAGTA ATAAAGGGCTTCCATCAAGCATTGAAAAA ACCATAAGTAAAGCAAAAGGACAACCGA GGGAGCCCCAAGTCTACACGCTTCCTCCT TCTCAGGAGGAGATGACCAAAAACCAGG TAAGTTTGACGTGTTTGGTAAAGGGGTTT TATCCCTCAGATATTGCTGTCGAATGGGA GTCTAATGGTCAGCCTGAGAACAATTACA AGACTACGCCACCCGTTCTGGATTCAGAC GGATCTTTCTTCCTCTACAGCAGATTGAC GGTAGACAAAAGCCGCTGGCAAGAGGGC AATGTCTTCAGTTGTTCTGTAATGCACGA AGCCCTCCATAATCACTACACGCAGAAAT CTCTGAGCTTGTCTCTTGGGAAA

580	IL2-107, слитый с IgG4 Fc S228P	GCCCCTACGTCCTCCTCAACTAAAAAGAC GCAACTTCAGCTTGAGAACCTTCTTCTCG ACCTTCAGATGATTTTGAACGGAATCAAT AATTACAAAAATCCTGAACTTACTAGAAT GCTCACGTTTAAGTTTTATATGCCAAAAA AGGCCACTGAGTTGAAACACCTTCAATGC TTGGAGGAGGAACTTAAACCACTTGAGGA AGCCTTGAATCTTGCTCCGTCCAAAAACT TTCATTTGCGGCCACGAGATCTGATAAGC AACATCAACGTGATCGTCCTGGAACTGAA AGGAAGCGAAACGACGTTTATGTGCGAAT ATGCAGACGAAACTGCGACAATCGTTGAA TTTCTCAATCGATGGATCACTTTTAGCCAA TCTATCATCAGCACGTTGACTGGTGGTGG AGGATCGGGAGGTGGAGGATCTGGAGGA GGAGGATCGGGTGGAGGAGGATCC GAAAGTAAGTATGGCCCTCCTTGCCCTCC GTGCCCTGCACCTGAGTTCCTCGGCGGTC CTTCAGTGTTTTTGTTTCCACCCAAACCTA AAGACACCCTTATGATCTCTCGAACACCT GAAGTAACCTGTGTAGTTGTTGATGTCTC ACAGGAAGATCCGGAGGTTCAATTTAATT GGTACGTCGATGGTGTTGAAGTGCATAAT GCGAAGACTAAGCCGAGAGAGGAACAGT TCAATTCCACTTATCGCGTGGTTTCAGTCC TTACAGTCTTGCACCAAGATTGGCTTAAC GGAAAGGAATATAAGTGCAAGGTAAGTA ATAAAGGGCTTCCATCAAGCATTGAAAAA ACCATAAGTAAAGCAAAAGGACAACCGA GGGAGCCCCAAGTCTACACGCTTCCTCCT TCTCAGGAGGAGATGACCAAAAACCAGG TAAGTTTGACGTGTTTGGTAAAGGGGTTT TATCCCTCAGATATTGCTGTCGAATGGGA GTCTAATGGTCAGCCTGAGAACAATTACA AGACTACGCCACCCGTTCTGGATTCAGAC GGATCTTTCTTCCTCTACAGCAGATTGAC GGTAGACAAAAGCCGCTGGCAAGAGGGC AATGTCTTCAGTTGTTCTGTAATGCACGA AGCCCTCCATAATCACTACACGCAGAAAT CTCTGAGCTTGTCTCTTGGGAAA
581	IL2-119, слитый с IgG4 Fc S228P	GCCCCTACGTCCTCCTCAACTAAAAAGAC GCAACTTCAGCTTGAGCTGCTTCTTCTCGA CCTTCAGATGATTTTGAACGGAATCAATA ATTACAAAAATCCTGAACTTACTAGAATG CTCACGTTTAAGTTTTATATGCCAAAAAA GGCCACTGAGTTGAAACACCTTCAATGCT TGGAGGAGGAACTTAAACCACTTGAGGA AGCCTTGAATCTTGCTCCGTCCAAAAACT TTCATTTGCGGCCACGAGATCTGATAAGC AACATCAACGTGATCGTCCTGGAACTGAA AGGAAGCGAAACGACGTTTATGTGCGAAT ATGCAGACGAAACTGCGACAATCGTTGAA

		TTTCTCAATCGATGGATCACTTTTAGCCAA TCTATCATCAGCACGTTGACTGGTGGTGG AGGATCGGGAGGTGGAGGATCTGGAGGA GGAGGATCGGGTGGAGGAGGATCC GAAAGTAAGTATGGCCCTCCTTGCCCTCC GTGCCCTGCACCTGAGTTCCTCGGCGGTC CTTCAGTGTTTTTGTTTCCACCCAAACCTA AAGACACCCTTATGATCTCTCGAACACCT GAAGTAACCTGTGTAGTTGTTGATGTCTC ACAGGAAGATCCGGAGGTTCAATTTAATT GGTACGTCGATGGTGTTGAAGTGCATAAT GCGAAGACTAAGCCGAGAGAGGAACAGT TCAATTCCACTTATCGCGTGGTTTCAGTCC TTACAGTCTTGCACCAAGATTGGCTTAAC GGAAAGGAATATAAGTGCAAGGTAAGTA ATAAAGGGCTTCCATCAAGCATTGAAAAA ACCATAAGTAAAGCAAAAGGACAACCGA GGGAGCCCCAAGTCTACACGCTTCCTCCT TCTCAGGAGGAGATGACCAAAAACCAGG TAAGTTTGACGTGTTTGGTAAAGGGGTTT TATCCCTCAGATATTGCTGTCGAATGGGA GTCTAATGGTCAGCCTGAGAACAATTACA AGACTACGCCACCCGTTCTGGATTCAGAC GGATCTTTCTTCCTCTACAGCAGATTGAC GGTAGACAAAAGCCGCTGGCAAGAGGGC AATGTCTTCAGTTGTTCTGTAATGCACGA AGCCCTCCATAATCACTACACGCAGAAAT CTCTGAGCTTGTCTCTTGGGAAA
582	K35E/D84V мутеин, слитый с IgG4 Fc S228P	GCCCCTACGTCCTCCTCAACTAAAAAGAC GCAACTTCAGCTTGAGCATCTTCTTCTCGA CCTTCAGATGATTTTGAACGGAATCAATA ATTACAAAAATCCTGAACTTACTAGAATG CTCACGTTTAAGTTTTATATGCCAAAAAA GGCCACTGAGTTGAAACACCTTCAATGCT TGGAGGAGGAACTTAAACCACTTGAGGA AGCCTTGAATCTTGCTCCGTCCAAAAACT TTCATTTGCGGCCACGAGTGCTGATAAGC AACATCAACGTGATCGTCCTGGAACTGAA AGGAAGCGAAACGACGTTTATGTGCGAAT ATGCAGACGAAACTGCGACAATCGTTGAA TTTCTCAATCGATGGATCACTTTTAGCCAA TCTATCATCAGCACGTTGACTGGTGGTGG AGGATCGGGAGGTGGAGGATCTGGAGGA GGAGGATCGGGTGGAGGAGGATCC GAAAGTAAGTATGGCCCTCCTTGCCCTCC GTGCCCTGCACCTGAGTTCCTCGGCGGTC CTTCAGTGTTTTTGTTTCCACCCAAACCTA AAGACACCCTTATGATCTCTCGAACACCT GAAGTAACCTGTGTAGTTGTTGATGTCTC ACAGGAAGATCCGGAGGTTCAATTTAATT GGTACGTCGATGGTGTTGAAGTGCATAAT GCGAAGACTAAGCCGAGAGAGGAACAGT

		TCAATTCCACTTATCGCGTGGTTTCAGTCC TTACAGTCTTGCACCAAGATTGGCTTAAC GGAAAGGAATATAAGTGCAAGGTAAGTA ATAAAGGGCTTCCATCAAGCATTGAAAAA ACCATAAGTAAAGCAAAAGGACAACCGA GGGAGCCCCAAGTCTACACGCTTCCTCCT TCTCAGGAGGAGATGACCAAAAACCAGG TAAGTTTGACGTGTTTGGTAAAGGGGTTT TATCCCTCAGATATTGCTGTCGAATGGGA GTCTAATGGTCAGCCTGAGAACAATTACA AGACTACGCCACCCGTTCTGGATTCAGAC GGATCTTTCTTCCTCTACAGCAGATTGAC GGTAGACAAAAGCCGCTGGCAAGAGGGC AATGTCTTCAGTTGTTCTGTAATGCACGA AGCCCTCCATAATCACTACACGCAGAAAT CTCTGAGCTTGTCTCTTGGGAAA
583	IL2-115, слитый с IgG4 Fc S228P	GCCCCTACGTCCTCCTCAACTAAAAAGAC GCAACTTCAGCTTGAGCATCTTCTTCTCGA CCTTCAGATGATTTTGAACGGAATCAATA ATTACAAAAATCCTGAACTTACTAGAATG CTCACGTTTAAGTTTTATATGCCAAAAAA GGCCACTGAGTTGAAACACCTTCAATGCT TGGAGGAGGAACTTAAACCACTTGAGGA AGCCTTGAATCTTGCTCCGTCCAAAAACT TTCATTTGCGGCCACGAGATCTGATAAGC AACATCAACGTGAGCGTCCTGGAACTGAA AGGAAGCGAAACGACGTTTATGTGCGAAT ATGCAGACGAAACTGCGACAATCGTTGAA TTTCTCAATCGATGGATCACTTTTAGCCAA TCTATCATCAGCACGTTGACTGGTGGTGG AGGATCGGGAGGTGGAGGATCTGGAGGA GGAGGATCGGGTGGAGGAGGATCC GAAAGTAAGTATGGCCCTCCTTGCCCTCC GTGCCCTGCACCTGAGTTCCTCGGCGGTC CTTCAGTGTTTTTGTTTCCACCCAAACCTA AAGACACCCTTATGATCTCTCGAACACCT GAAGTAACCTGTGTAGTTGTTGATGTCTC ACAGGAAGATCCGGAGGTTCAATTTAATT GGTACGTCGATGGTGTTGAAGTGCATAAT GCGAAGACTAAGCCGAGAGAGGAACAGT TCAATTCCACTTATCGCGTGGTTTCAGTCC TTACAGTCTTGCACCAAGATTGGCTTAAC GGAAAGGAATATAAGTGCAAGGTAAGTA ATAAAGGGCTTCCATCAAGCATTGAAAAA ACCATAAGTAAAGCAAAAGGACAACCGA GGGAGCCCCAAGTCTACACGCTTCCTCCT TCTCAGGAGGAGATGACCAAAAACCAGG TAAGTTTGACGTGTTTGGTAAAGGGGTTT TATCCCTCAGATATTGCTGTCGAATGGGA GTCTAATGGTCAGCCTGAGAACAATTACA AGACTACGCCACCCGTTCTGGATTCAGAC GGATCTTTCTTCCTCTACAGCAGATTGAC

		GGTAGACAAAAGCCGCTGGCAAGAGGGC AATGTCTTCAGTTGTTCTGTAATGCACGA AGCCCTCCATAATCACTACACGCAGAAAT CTCTGAGCTTGTCTCTTGGGAAA
584	IL2-109, слитый с IgG4 Fc S228P	GCCCCTACGTCCTCCTCAACTAAAAAGAC GCAACTTCAGCTTGAGCATCTTCTTCTCGA CCTTCAGATGATTTTGAACGGAATCAATA ATTACAAAAATCCTAAACTTACTCAGATG CTCACGTTTAAGTTTTATATGCCAAAAAA GGCCACTGAGTTGAAACACCTTCAATGCT TGGAGGAGGAACTTAAACCACTTGAGGA AGCCTTGAATCTTGCTCCGTCCAAAAACT TTCATTTGCGGCCACGAGATCTGATAAGC AACATCAACGTGATCGTCCTGGAACTGAA AGGAAGCGAAACGACGTTTATGTGCGAAT ATGCAGACGAAACTGCGACAATCGTTGAA TTTCTCAATCGATGGATCACTTTTAGCCAA TCTATCATCAGCACGTTGACTGGTGGTGG AGGATCGGGAGGTGGAGGATCTGGAGGA GGAGGATCGGGTGGAGGAGGATCC GAAAGTAAGTATGGCCCTCCTTGCCCTCC GTGCCCTGCACCTGAGTTCCTCGGCGGTC CTTCAGTGTTTTTGTTTCCACCCAAACCTA AAGACACCCTTATGATCTCTCGAACACCT GAAGTAACCTGTGTAGTTGTTGATGTCTC ACAGGAAGATCCGGAGGTTCAATTTAATT GGTACGTCGATGGTGTTGAAGTGCATAAT GCGAAGACTAAGCCGAGAGAGGAACAGT TCAATTCCACTTATCGCGTGGTTTCAGTCC TTACAGTCTTGCACCAAGATTGGCTTAAC GGAAAGGAATATAAGTGCAAGGTAAGTA ATAAAGGGCTTCCATCAAGCATTGAAAAA ACCATAAGTAAAGCAAAAGGACAACCGA GGGAGCCCCAAGTCTACACGCTTCCTCCT TCTCAGGAGGAGATGACCAAAAACCAGG TAAGTTTGACGTGTTTGGTAAAGGGGTTT TATCCCTCAGATATTGCTGTCGAATGGGA GTCTAATGGTCAGCCTGAGAACAATTACA AGACTACGCCACCCGTTCTGGATTCAGAC GGATCTTTCTTCCTCTACAGCAGATTGAC GGTAGACAAAAGCCGCTGGCAAGAGGGC AATGTCTTCAGTTGTTCTGTAATGCACGA AGCCCTCCATAATCACTACACGCAGAAAT CTCTGAGCTTGTCTCTTGGGAAA

585	IL2-113, слитый с IgG4 Fc S228P	GCCCCTACGTCCTCCTCAACTAAAAAGAC GCAACTTCAGCTTGAGAACCTTCTTCTCG ACCTTCAGATGATTTTGAACGGAATCAAT AATTACAAAAATCCTAAACTTACTCAGAT GCTCACGTTTAAGTTTTATATGCCAAAAA AGGCCACTGAGTTGAAACACCTTCAATGC TTGGAGGAGGAACTTAAACCACTTGAGGA AGCCTTGAATCTTGCTCCGTCCAAAAACT TTCATTTGCGGCCACGAGATCTGATAAGC AACATCAACGTGATCGTCCTGGAACTGAA AGGAAGCGAAACGACGTTTATGTGCGAAT ATGCAGACGAAACTGCGACAATCGTTGAA TTTCTCAATCGATGGATCACTTTTAGCCAA TCTATCATCAGCACGTTGACTGGTGGTGG AGGATCGGGAGGTGGAGGATCTGGAGGA GGAGGATCGGGTGGAGGAGGATCC GAAAGTAAGTATGGCCCTCCTTGCCCTCC GTGCCCTGCACCTGAGTTCCTCGGCGGTC CTTCAGTGTTTTTGTTTCCACCCAAACCTA AAGACACCCTTATGATCTCTCGAACACCT GAAGTAACCTGTGTAGTTGTTGATGTCTC ACAGGAAGATCCGGAGGTTCAATTTAATT GGTACGTCGATGGTGTTGAAGTGCATAAT GCGAAGACTAAGCCGAGAGAGGAACAGT TCAATTCCACTTATCGCGTGGTTTCAGTCC TTACAGTCTTGCACCAAGATTGGCTTAAC GGAAAGGAATATAAGTGCAAGGTAAGTA ATAAAGGGCTTCCATCAAGCATTGAAAAA ACCATAAGTAAAGCAAAAGGACAACCGA GGGAGCCCCAAGTCTACACGCTTCCTCCT TCTCAGGAGGAGATGACCAAAAACCAGG TAAGTTTGACGTGTTTGGTAAAGGGGTTT TATCCCTCAGATATTGCTGTCGAATGGGA GTCTAATGGTCAGCCTGAGAACAATTACA AGACTACGCCACCCGTTCTGGATTCAGAC GGATCTTTCTTCCTCTACAGCAGATTGAC GGTAGACAAAAGCCGCTGGCAAGAGGGC AATGTCTTCAGTTGTTCTGTAATGCACGA AGCCCTCCATAATCACTACACGCAGAAAT CTCTGAGCTTGTCTCTTGGGAAA
586	IL2-120, слитый с IgG4 Fc S228P	GCCCCTACGTCCTCCTCAACTAAAAAGAC GCAACTTCAGCTTGAGCTGCTTCTTCTCGA CCTTCAGATGATTTTGAACGGAATCAATA ATTACAAAAATCCTAAACTTACTCAGATG CTCACGTTTAAGTTTTATATGCCAAAAAA GGCCACTGAGTTGAAACACCTTCAATGCT TGGAGGAGGAACTTAAACCACTTGAGGA AGCCTTGAATCTTGCTCCGTCCAAAAACT TTCATTTGCGGCCACGAGATCTGATAAGC AACATCAACGTGATCGTCCTGGAACTGAA AGGAAGCGAAACGACGTTTATGTGCGAAT ATGCAGACGAAACTGCGACAATCGTTGAA

		TTTCTCAATCGATGGATCACTTTTAGCCAA TCTATCATCAGCACGTTGACTGGTGGTGG AGGATCGGGAGGTGGAGGATCTGGAGGA GGAGGATCGGGTGGAGGAGGATCC GAAAGTAAGTATGGCCCTCCTTGCCCTCC GTGCCCTGCACCTGAGTTCCTCGGCGGTC CTTCAGTGTTTTTGTTTCCACCCAAACCTA AAGACACCCTTATGATCTCTCGAACACCT GAAGTAACCTGTGTAGTTGTTGATGTCTC ACAGGAAGATCCGGAGGTTCAATTTAATT GGTACGTCGATGGTGTTGAAGTGCATAAT GCGAAGACTAAGCCGAGAGAGGAACAGT TCAATTCCACTTATCGCGTGGTTTCAGTCC TTACAGTCTTGCACCAAGATTGGCTTAAC GGAAAGGAATATAAGTGCAAGGTAAGTA ATAAAGGGCTTCCATCAAGCATTGAAAAA ACCATAAGTAAAGCAAAAGGACAACCGA GGGAGCCCCAAGTCTACACGCTTCCTCCT TCTCAGGAGGAGATGACCAAAAACCAGG TAAGTTTGACGTGTTTGGTAAAGGGGTTT TATCCCTCAGATATTGCTGTCGAATGGGA GTCTAATGGTCAGCCTGAGAACAATTACA AGACTACGCCACCCGTTCTGGATTCAGAC GGATCTTTCTTCCTCTACAGCAGATTGAC GGTAGACAAAAGCCGCTGGCAAGAGGGC AATGTCTTCAGTTGTTCTGTAATGCACGA AGCCCTCCATAATCACTACACGCAGAAAT CTCTGAGCTTGTCTCTTGGGAAA
587	R38Q/D84V мутеин, слитый с IgG4 Fc S228P	GCCCCTACGTCCTCCTCAACTAAAAAGAC GCAACTTCAGCTTGAGCATCTTCTTCTCGA CCTTCAGATGATTTTGAACGGAATCAATA ATTACAAAAATCCTAAACTTACTCAGATG CTCACGTTTAAGTTTTATATGCCAAAAAA GGCCACTGAGTTGAAACACCTTCAATGCT TGGAGGAGGAACTTAAACCACTTGAGGA AGCCTTGAATCTTGCTCCGTCCAAAAACT TTCATTTGCGGCCACGAGTGCTGATAAGC AACATCAACGTGATCGTCCTGGAACTGAA AGGAAGCGAAACGACGTTTATGTGCGAAT ATGCAGACGAAACTGCGACAATCGTTGAA TTTCTCAATCGATGGATCACTTTTAGCCAA TCTATCATCAGCACGTTGACTGGTGGTGG AGGATCGGGAGGTGGAGGATCTGGAGGA GGAGGATCGGGTGGAGGAGGATCC GAAAGTAAGTATGGCCCTCCTTGCCCTCC GTGCCCTGCACCTGAGTTCCTCGGCGGTC CTTCAGTGTTTTTGTTTCCACCCAAACCTA AAGACACCCTTATGATCTCTCGAACACCT GAAGTAACCTGTGTAGTTGTTGATGTCTC ACAGGAAGATCCGGAGGTTCAATTTAATT GGTACGTCGATGGTGTTGAAGTGCATAAT GCGAAGACTAAGCCGAGAGAGGAACAGT

		TCAATTCCACTTATCGCGTGGTTTCAGTCC TTACAGTCTTGCACCAAGATTGGCTTAAC GGAAAGGAATATAAGTGCAAGGTAAGTA ATAAAGGGCTTCCATCAAGCATTGAAAAA ACCATAAGTAAAGCAAAAGGACAACCGA GGGAGCCCCAAGTCTACACGCTTCCTCCT TCTCAGGAGGAGATGACCAAAAACCAGG TAAGTTTGACGTGTTTGGTAAAGGGGTTT TATCCCTCAGATATTGCTGTCGAATGGGA GTCTAATGGTCAGCCTGAGAACAATTACA AGACTACGCCACCCGTTCTGGATTCAGAC GGATCTTTCTTCCTCTACAGCAGATTGAC GGTAGACAAAAGCCGCTGGCAAGAGGGC AATGTCTTCAGTTGTTCTGTAATGCACGA AGCCCTCCATAATCACTACACGCAGAAAT CTCTGAGCTTGTCTCTTGGGAAA
588	IL2-116, слитый с IgG4 Fc S228P	GCCCCTACGTCCTCCTCAACTAAAAAGAC GCAACTTCAGCTTGAGCATCTTCTTCTCGA CCTTCAGATGATTTTGAACGGAATCAATA ATTACAAAAATCCTAAACTTACTCAGATG CTCACGTTTAAGTTTTATATGCCAAAAAA GGCCACTGAGTTGAAACACCTTCAATGCT TGGAGGAGGAACTTAAACCACTTGAGGA AGCCTTGAATCTTGCTCCGTCCAAAAACT TTCATTTGCGGCCACGAGATCTGATAAGC AACATCAACGTGAGCGTCCTGGAACTGAA AGGAAGCGAAACGACGTTTATGTGCGAAT ATGCAGACGAAACTGCGACAATCGTTGAA TTTCTCAATCGATGGATCACTTTTAGCCAA TCTATCATCAGCACGTTGACTGGTGGTGG AGGATCGGGAGGTGGAGGATCTGGAGGA GGAGGATCGGGTGGAGGAGGATCC GAAAGTAAGTATGGCCCTCCTTGCCCTCC GTGCCCTGCACCTGAGTTCCTCGGCGGTC CTTCAGTGTTTTTGTTTCCACCCAAACCTA AAGACACCCTTATGATCTCTCGAACACCT GAAGTAACCTGTGTAGTTGTTGATGTCTC ACAGGAAGATCCGGAGGTTCAATTTAATT GGTACGTCGATGGTGTTGAAGTGCATAAT GCGAAGACTAAGCCGAGAGAGGAACAGT TCAATTCCACTTATCGCGTGGTTTCAGTCC TTACAGTCTTGCACCAAGATTGGCTTAAC GGAAAGGAATATAAGTGCAAGGTAAGTA ATAAAGGGCTTCCATCAAGCATTGAAAAA ACCATAAGTAAAGCAAAAGGACAACCGA GGGAGCCCCAAGTCTACACGCTTCCTCCT TCTCAGGAGGAGATGACCAAAAACCAGG TAAGTTTGACGTGTTTGGTAAAGGGGTTT TATCCCTCAGATATTGCTGTCGAATGGGA GTCTAATGGTCAGCCTGAGAACAATTACA AGACTACGCCACCCGTTCTGGATTCAGAC GGATCTTTCTTCCTCTACAGCAGATTGAC

		GGTAGACAAAAGCCGCTGGCAAGAGGGC AATGTCTTCAGTTGTTCTGTAATGCACGA AGCCCTCCATAATCACTACACGCAGAAAT CTCTGAGCTTGTCTCTTGGGAAA
589	IL2-088, слитый с IgG4 Fc S228P	GCCCCTACGTCCTCCTCAACTAAAAAGAC GCAACTTCAGCTTGAGCATCTTCTTCTCGA CCTTCAGATGATTTTGAACGGAATCAATA ATTACAAAAATCCTAAACTTACTAACATG CTCACGTTTAAGTTTTATATGCCAAAAAA GGCCACTGAGTTGAAACACCTTCAATGCT TGGAGGAGGAACTTAAACCACTTGAGGA AGCCTTGAATCTTGCTCCGTCCAAAAACT TTCATTTGCGGCCACGAGATCTGATAAGC AACATCAACGTGATCGTCCTGGAACTGAA AGGAAGCGAAACGACGTTTATGTGCGAAT ATGCAGACGAAACTGCGACAATCGTTGAA TTTCTCAATCGATGGATCACTTTTAGCCAA TCTATCATCAGCACGTTGACTGGTGGTGG AGGATCGGGAGGTGGAGGATCTGGAGGA GGAGGATCGGGTGGAGGAGGATCC GAAAGTAAGTATGGCCCTCCTTGCCCTCC GTGCCCTGCACCTGAGTTCCTCGGCGGTC CTTCAGTGTTTTTGTTTCCACCCAAACCTA AAGACACCCTTATGATCTCTCGAACACCT GAAGTAACCTGTGTAGTTGTTGATGTCTC ACAGGAAGATCCGGAGGTTCAATTTAATT GGTACGTCGATGGTGTTGAAGTGCATAAT GCGAAGACTAAGCCGAGAGAGGAACAGT TCAATTCCACTTATCGCGTGGTTTCAGTCC TTACAGTCTTGCACCAAGATTGGCTTAAC GGAAAGGAATATAAGTGCAAGGTAAGTA ATAAAGGGCTTCCATCAAGCATTGAAAAA ACCATAAGTAAAGCAAAAGGACAACCGA GGGAGCCCCAAGTCTACACGCTTCCTCCT TCTCAGGAGGAGATGACCAAAAACCAGG TAAGTTTGACGTGTTTGGTAAAGGGGTTT TATCCCTCAGATATTGCTGTCGAATGGGA GTCTAATGGTCAGCCTGAGAACAATTACA AGACTACGCCACCCGTTCTGGATTCAGAC GGATCTTTCTTCCTCTACAGCAGATTGAC GGTAGACAAAAGCCGCTGGCAAGAGGGC AATGTCTTCAGTTGTTCTGTAATGCACGA AGCCCTCCATAATCACTACACGCAGAAAT CTCTGAGCTTGTCTCTTGGGAAA

590	IL2-097, слитый с IgG4 Fc S228P	GCCCCTACGTCCTCCTCAACTAAAAAGAC GCAACTTCAGCTTGAGAACCTTCTTCTCG ACCTTCAGATGATTTTGAACGGAATCAAT AATTACAAAAATCCTAAACTTACTAACAT GCTCACGTTTAAGTTTTATATGCCAAAAA AGGCCACTGAGTTGAAACACCTTCAATGC TTGGAGGAGGAACTTAAACCACTTGAGGA AGCCTTGAATCTTGCTCCGTCCAAAAACT TTCATTTGCGGCCACGAGATCTGATAAGC AACATCAACGTGATCGTCCTGGAACTGAA AGGAAGCGAAACGACGTTTATGTGCGAAT ATGCAGACGAAACTGCGACAATCGTTGAA TTTCTCAATCGATGGATCACTTTTAGCCAA TCTATCATCAGCACGTTGACTGGTGGTGG AGGATCGGGAGGTGGAGGATCTGGAGGA GGAGGATCGGGTGGAGGAGGATCC GAAAGTAAGTATGGCCCTCCTTGCCCTCC GTGCCCTGCACCTGAGTTCCTCGGCGGTC CTTCAGTGTTTTTGTTTCCACCCAAACCTA AAGACACCCTTATGATCTCTCGAACACCT GAAGTAACCTGTGTAGTTGTTGATGTCTC ACAGGAAGATCCGGAGGTTCAATTTAATT GGTACGTCGATGGTGTTGAAGTGCATAAT GCGAAGACTAAGCCGAGAGAGGAACAGT TCAATTCCACTTATCGCGTGGTTTCAGTCC TTACAGTCTTGCACCAAGATTGGCTTAAC GGAAAGGAATATAAGTGCAAGGTAAGTA ATAAAGGGCTTCCATCAAGCATTGAAAAA ACCATAAGTAAAGCAAAAGGACAACCGA GGGAGCCCCAAGTCTACACGCTTCCTCCT TCTCAGGAGGAGATGACCAAAAACCAGG TAAGTTTGACGTGTTTGGTAAAGGGGTTT TATCCCTCAGATATTGCTGTCGAATGGGA GTCTAATGGTCAGCCTGAGAACAATTACA AGACTACGCCACCCGTTCTGGATTCAGAC GGATCTTTCTTCCTCTACAGCAGATTGAC GGTAGACAAAAGCCGCTGGCAAGAGGGC AATGTCTTCAGTTGTTCTGTAATGCACGA AGCCCTCCATAATCACTACACGCAGAAAT CTCTGAGCTTGTCTCTTGGGAAA
591	R38N/H16L мутеин, слитый с IgG4 Fc S228P	GCCCCTACGTCCTCCTCAACTAAAAAGAC GCAACTTCAGCTTGAGTTGCTTCTTCTCGA CCTTCAGATGATTTTGAACGGAATCAATA ATTACAAAAATCCTAAACTTACTAACATG CTCACGTTTAAGTTTTATATGCCAAAAAA GGCCACTGAGTTGAAACACCTTCAATGCT TGGAGGAGGAACTTAAACCACTTGAGGA AGCCTTGAATCTTGCTCCGTCCAAAAACT TTCATTTGCGGCCACGAGATCTGATAAGC AACATCAACGTGATCGTCCTGGAACTGAA AGGAAGCGAAACGACGTTTATGTGCGAAT ATGCAGACGAAACTGCGACAATCGTTGAA

		TTTCTCAATCGATGGATCACTTTTAGCCAA TCTATCATCAGCACGTTGACTGGTGGTGG AGGATCGGGAGGTGGAGGATCTGGAGGA GGAGGATCGGGTGGAGGAGGATCC GAAAGTAAGTATGGCCCTCCTTGCCCTCC GTGCCCTGCACCTGAGTTCCTCGGCGGTC CTTCAGTGTTTTTGTTTCCACCCAAACCTA AAGACACCCTTATGATCTCTCGAACACCT GAAGTAACCTGTGTAGTTGTTGATGTCTC ACAGGAAGATCCGGAGGTTCAATTTAATT GGTACGTCGATGGTGTTGAAGTGCATAAT GCGAAGACTAAGCCGAGAGAGGAACAGT TCAATTCCACTTATCGCGTGGTTTCAGTCC TTACAGTCTTGCACCAAGATTGGCTTAAC GGAAAGGAATATAAGTGCAAGGTAAGTA ATAAAGGGCTTCCATCAAGCATTGAAAAA ACCATAAGTAAAGCAAAAGGACAACCGA GGGAGCCCCAAGTCTACACGCTTCCTCCT TCTCAGGAGGAGATGACCAAAAACCAGG TAAGTTTGACGTGTTTGGTAAAGGGGTTT TATCCCTCAGATATTGCTGTCGAATGGGA GTCTAATGGTCAGCCTGAGAACAATTACA AGACTACGCCACCCGTTCTGGATTCAGAC GGATCTTTCTTCCTCTACAGCAGATTGAC GGTAGACAAAAGCCGCTGGCAAGAGGGC AATGTCTTCAGTTGTTCTGTAATGCACGA AGCCCTCCATAATCACTACACGCAGAAAT CTCTGAGCTTGTCTCTTGGGAAA
592	IL2-098, слитый с IgG4 Fc S228P	GCCCCTACGTCCTCCTCAACTAAAAAGAC GCAACTTCAGCTTGAGCATCTTCTTCTCGA CCTTCAGATGATTTTGAACGGAATCAATA ATTACAAAAATCCTAAACTTACTAACATG CTCACGTTTAAGTTTTATATGCCAAAAAA GGCCACTGAGTTGAAACACCTTCAATGCT TGGAGGAGGAACTTAAACCACTTGAGGA AGCCTTGAATCTTGCTCCGTCCAAAAACT TTCATTTGCGGCCACGAGTCCTGATAAGC AACATCAACGTGATCGTCCTGGAACTGAA AGGAAGCGAAACGACGTTTATGTGCGAAT ATGCAGACGAAACTGCGACAATCGTTGAA TTTCTCAATCGATGGATCACTTTTAGCCAA TCTATCATCAGCACGTTGACTGGTGGTGG AGGATCGGGAGGTGGAGGATCTGGAGGA GGAGGATCGGGTGGAGGAGGATCC GAAAGTAAGTATGGCCCTCCTTGCCCTCC GTGCCCTGCACCTGAGTTCCTCGGCGGTC CTTCAGTGTTTTTGTTTCCACCCAAACCTA AAGACACCCTTATGATCTCTCGAACACCT GAAGTAACCTGTGTAGTTGTTGATGTCTC ACAGGAAGATCCGGAGGTTCAATTTAATT GGTACGTCGATGGTGTTGAAGTGCATAAT GCGAAGACTAAGCCGAGAGAGGAACAGT

		TCAATTCCACTTATCGCGTGGTTTCAGTCC TTACAGTCTTGCACCAAGATTGGCTTAAC GGAAAGGAATATAAGTGCAAGGTAAGTA ATAAAGGGCTTCCATCAAGCATTGAAAAA ACCATAAGTAAAGCAAAAGGACAACCGA GGGAGCCCCAAGTCTACACGCTTCCTCCT TCTCAGGAGGAGATGACCAAAAACCAGG TAAGTTTGACGTGTTTGGTAAAGGGGTTT TATCCCTCAGATATTGCTGTCGAATGGGA GTCTAATGGTCAGCCTGAGAACAATTACA AGACTACGCCACCCGTTCTGGATTCAGAC GGATCTTTCTTCCTCTACAGCAGATTGAC GGTAGACAAAAGCCGCTGGCAAGAGGGC AATGTCTTCAGTTGTTCTGTAATGCACGA AGCCCTCCATAATCACTACACGCAGAAAT CTCTGAGCTTGTCTCTTGGGAAA
593	IL2-100, слитый с IgG4 Fc S228P	GCCCCTACGTCCTCCTCAACTAAAAAGAC GCAACTTCAGCTTGAGCATCTTCTTCTCGA CCTTCAGATGATTTTGAACGGAATCAATA ATTACAAAAATCCTAAACTTACTAACATG CTCACGTTTAAGTTTTATATGCCAAAAAA GGCCACTGAGTTGAAACACCTTCAATGCT TGGAGGAGGAACTTAAACCACTTGAGGA AGCCTTGAATCTTGCTCCGTCCAAAAACT TTCATTTGCGGCCACGAGATCTGATAAGC AACATCAACGTGAGCGTCCTGGAACTGAA AGGAAGCGAAACGACGTTTATGTGCGAAT ATGCAGACGAAACTGCGACAATCGTTGAA TTTCTCAATCGATGGATCACTTTTAGCCAA TCTATCATCAGCACGTTGACTGGTGGTGG AGGATCGGGAGGTGGAGGATCTGGAGGA GGAGGATCGGGTGGAGGAGGATCC GAAAGTAAGTATGGCCCTCCTTGCCCTCC GTGCCCTGCACCTGAGTTCCTCGGCGGTC CTTCAGTGTTTTTGTTTCCACCCAAACCTA AAGACACCCTTATGATCTCTCGAACACCT GAAGTAACCTGTGTAGTTGTTGATGTCTC ACAGGAAGATCCGGAGGTTCAATTTAATT GGTACGTCGATGGTGTTGAAGTGCATAAT GCGAAGACTAAGCCGAGAGAGGAACAGT TCAATTCCACTTATCGCGTGGTTTCAGTCC TTACAGTCTTGCACCAAGATTGGCTTAAC GGAAAGGAATATAAGTGCAAGGTAAGTA ATAAAGGGCTTCCATCAAGCATTGAAAAA ACCATAAGTAAAGCAAAAGGACAACCGA GGGAGCCCCAAGTCTACACGCTTCCTCCT TCTCAGGAGGAGATGACCAAAAACCAGG TAAGTTTGACGTGTTTGGTAAAGGGGTTT TATCCCTCAGATATTGCTGTCGAATGGGA GTCTAATGGTCAGCCTGAGAACAATTACA AGACTACGCCACCCGTTCTGGATTCAGAC GGATCTTTCTTCCTCTACAGCAGATTGAC

		GGTAGACAAAAGCCGCTGGCAAGAGGGC AATGTCTTCAGTTGTTCTGTAATGCACGA AGCCCTCCATAATCACTACACGCAGAAAT CTCTGAGCTTGTCTCTTGGGAAA
594	IL2-090, слитый с IgG4 Fc S228P	GCCCCTACGTCCTCCTCAACTAAAAAGAC GCAACTTCAGCTTGAGCATCTTCTTCTCGA CCTTCAGATGATTTTGAACGGAATCAATA ATTACAAAAATCCTAAACTTACTGAAATG CTCACGTTTAAGTTTTATATGCCAAAAAA GGCCACTGAGTTGAAACACCTTCAATGCT TGGAGGAGGAACTTAAACCACTTGAGGA AGCCTTGAATCTTGCTCCGTCCAAAAACT TTCATTTGCGGCCACGAGATCTGATAAGC AACATCAACGTGATCGTCCTGGAACTGAA AGGAAGCGAAACGACGTTTATGTGCGAAT ATGCAGACGAAACTGCGACAATCGTTGAA TTTCTCAATCGATGGATCACTTTTAGCCAA TCTATCATCAGCACGTTGACTGGTGGTGG AGGATCGGGAGGTGGAGGATCTGGAGGA GGAGGATCGGGTGGAGGAGGATCC GAAAGTAAGTATGGCCCTCCTTGCCCTCC GTGCCCTGCACCTGAGTTCCTCGGCGGTC CTTCAGTGTTTTTGTTTCCACCCAAACCTA AAGACACCCTTATGATCTCTCGAACACCT GAAGTAACCTGTGTAGTTGTTGATGTCTC ACAGGAAGATCCGGAGGTTCAATTTAATT GGTACGTCGATGGTGTTGAAGTGCATAAT GCGAAGACTAAGCCGAGAGAGGAACAGT TCAATTCCACTTATCGCGTGGTTTCAGTCC TTACAGTCTTGCACCAAGATTGGCTTAAC GGAAAGGAATATAAGTGCAAGGTAAGTA ATAAAGGGCTTCCATCAAGCATTGAAAAA ACCATAAGTAAAGCAAAAGGACAACCGA GGGAGCCCCAAGTCTACACGCTTCCTCCT TCTCAGGAGGAGATGACCAAAAACCAGG TAAGTTTGACGTGTTTGGTAAAGGGGTTT TATCCCTCAGATATTGCTGTCGAATGGGA GTCTAATGGTCAGCCTGAGAACAATTACA AGACTACGCCACCCGTTCTGGATTCAGAC GGATCTTTCTTCCTCTACAGCAGATTGAC GGTAGACAAAAGCCGCTGGCAAGAGGGC AATGTCTTCAGTTGTTCTGTAATGCACGA AGCCCTCCATAATCACTACACGCAGAAAT CTCTGAGCTTGTCTCTTGGGAAA

595	IL2-092, слитый с IgG4 Fc S228P	GCCCCTACGTCCTCCTCAACTAAAAAGAC GCAACTTCAGCTTGAGCATCTTCTTCTCGA CCTTCAGATGATTTTGAACGGAATCAATA ATTACAAAAATCCTAAACTTACTAGAATG CTCACGAAGAAGTTTTATATGCCAAAAAA GGCCACTGAGTTGAAACACCTTCAATGCT TGGAGGAGGAACTTAAACCACTTGAGGA AGCCTTGAATCTTGCTCCGTCCAAAAACT TTCATTTGCGGCCACGAGATCTGATAAGC AACATCAACGTGATCGTCCTGGAACTGAA AGGAAGCGAAACGACGTTTATGTGCGAAT ATGCAGACGAAACTGCGACAATCGTTGAA TTTCTCAATCGATGGATCACTTTTAGCCAA TCTATCATCAGCACGTTGACTGGTGGTGG AGGATCGGGAGGTGGAGGATCTGGAGGA GGAGGATCGGGTGGAGGAGGATCC GAAAGTAAGTATGGCCCTCCTTGCCCTCC GTGCCCTGCACCTGAGTTCCTCGGCGGTC CTTCAGTGTTTTTGTTTCCACCCAAACCTA AAGACACCCTTATGATCTCTCGAACACCT GAAGTAACCTGTGTAGTTGTTGATGTCTC ACAGGAAGATCCGGAGGTTCAATTTAATT GGTACGTCGATGGTGTTGAAGTGCATAAT GCGAAGACTAAGCCGAGAGAGGAACAGT TCAATTCCACTTATCGCGTGGTTTCAGTCC TTACAGTCTTGCACCAAGATTGGCTTAAC GGAAAGGAATATAAGTGCAAGGTAAGTA ATAAAGGGCTTCCATCAAGCATTGAAAAA ACCATAAGTAAAGCAAAAGGACAACCGA GGGAGCCCCAAGTCTACACGCTTCCTCCT TCTCAGGAGGAGATGACCAAAAACCAGG TAAGTTTGACGTGTTTGGTAAAGGGGTTT TATCCCTCAGATATTGCTGTCGAATGGGA GTCTAATGGTCAGCCTGAGAACAATTACA AGACTACGCCACCCGTTCTGGATTCAGAC GGATCTTTCTTCCTCTACAGCAGATTGAC GGTAGACAAAAGCCGCTGGCAAGAGGGC AATGTCTTCAGTTGTTCTGTAATGCACGA AGCCCTCCATAATCACTACACGCAGAAAT CTCTGAGCTTGTCTCTTGGGAAA
596	IL2-110, слитый с IgG4 Fc S228P	GCCCCTACGTCCTCCTCAACTAAAAAGAC GCAACTTCAGCTTGAGCATCTTCTTCTCGA CCTTCAGATGATTTTGAACGGAATCAATA ATTACAAAAATCCTAAACTTACTAGAATG CTCACGCAGAAGTTTTATATGCCAAAAAA GGCCACTGAGTTGAAACACCTTCAATGCT TGGAGGAGGAACTTAAACCACTTGAGGA AGCCTTGAATCTTGCTCCGTCCAAAAACT TTCATTTGCGGCCACGAGATCTGATAAGC AACATCAACGTGATCGTCCTGGAACTGAA AGGAAGCGAAACGACGTTTATGTGCGAAT ATGCAGACGAAACTGCGACAATCGTTGAA

		TTTCTCAATCGATGGATCACTTTTAGCCAA TCTATCATCAGCACGTTGACTGGTGGTGG AGGATCGGGAGGTGGAGGATCTGGAGGA GGAGGATCGGGTGGAGGAGGATCC GAAAGTAAGTATGGCCCTCCTTGCCCTCC GTGCCCTGCACCTGAGTTCCTCGGCGGTC CTTCAGTGTTTTTGTTTCCACCCAAACCTA AAGACACCCTTATGATCTCTCGAACACCT GAAGTAACCTGTGTAGTTGTTGATGTCTC ACAGGAAGATCCGGAGGTTCAATTTAATT GGTACGTCGATGGTGTTGAAGTGCATAAT GCGAAGACTAAGCCGAGAGAGGAACAGT TCAATTCCACTTATCGCGTGGTTTCAGTCC TTACAGTCTTGCACCAAGATTGGCTTAAC GGAAAGGAATATAAGTGCAAGGTAAGTA ATAAAGGGCTTCCATCAAGCATTGAAAAA ACCATAAGTAAAGCAAAAGGACAACCGA GGGAGCCCCAAGTCTACACGCTTCCTCCT TCTCAGGAGGAGATGACCAAAAACCAGG TAAGTTTGACGTGTTTGGTAAAGGGGTTT TATCCCTCAGATATTGCTGTCGAATGGGA GTCTAATGGTCAGCCTGAGAACAATTACA AGACTACGCCACCCGTTCTGGATTCAGAC GGATCTTTCTTCCTCTACAGCAGATTGAC GGTAGACAAAAGCCGCTGGCAAGAGGGC AATGTCTTCAGTTGTTCTGTAATGCACGA AGCCCTCCATAATCACTACACGCAGAAAT CTCTGAGCTTGTCTCTTGGGAAA
597	IL2-неактивный, слитый с IgG4 Fc S228P	GCCCCTACGTCCTCCTCAACTAAAAAGAC GCAACTTCAGCTTGAGCATCTTCTTCTCGA CCTTCAGATGATTTTGAACGGAATCAATA ATTACAAAAATCCTAAACTTACTAGAATG CTCACGGCAAAGTTTGCTATGCCAAAAAA GGCCACTGAGTTGAAACACCTTCAATGCT TGGAGGAGGAACTTAAACCACTTGAGGA AGCCTTGAATGGTGCTCCGTCCAAAAACT TTCATTTGCGGCCACGAGATCTGATAAGC GATATCAACGTGATCGTCCTGGAACTGAA AGGAAGCGAAACGACGTTTATGTGCGAAT ATGCAGACGAAACTGCGACAATCGTTGAA TTTCTCAATCGATGGATCACTTTTAGCCAA TCTATCATCAGCACGTTGACTGGTGGTGG AGGATCGGGAGGTGGAGGATCTGGAGGA GGAGGATCGGGTGGAGGAGGATCC GAAAGTAAGTATGGCCCTCCTTGCCCTCC GTGCCCTGCACCTGAGTTCCTCGGCGGTC CTTCAGTGTTTTTGTTTCCACCCAAACCTA AAGACACCCTTATGATCTCTCGAACACCT GAAGTAACCTGTGTAGTTGTTGATGTCTC ACAGGAAGATCCGGAGGTTCAATTTAATT GGTACGTCGATGGTGTTGAAGTGCATAAT GCGAAGACTAAGCCGAGAGAGGAACAGT

		TCAATTCCACTTATCGCGTGGTTTCAGTCC TTACAGTCTTGCACCAAGATTGGCTTAAC GGAAAGGAATATAAGTGCAAGGTAAGTA ATAAAGGGCTTCCATCAAGCATTGAAAAA ACCATAAGTAAAGCAAAAGGACAACCGA GGGAGCCCCAAGTCTACACGCTTCCTCCT TCTCAGGAGGAGATGACCAAAAACCAGG TAAGTTTGACGTGTTTGGTAAAGGGGTTT TATCCCTCAGATATTGCTGTCGAATGGGA GTCTAATGGTCAGCCTGAGAACAATTACA AGACTACGCCACCCGTTCTGGATTCAGAC GGATCTTTCTTCCTCTACAGCAGATTGAC GGTAGACAAAAGCCGCTGGCAAGAGGGC AATGTCTTCAGTTGTTCTGTAATGCACGA AGCCCTCCATAATCACTACACGCAGAAAT CTCTGAGCTTGTCTCTTGGGAAA
598	IL2-99, слитый с IgG4 Fc S228P	GCCCCTACGTCCTCCTCAACTAAAAAGAC GCAACTTCAGCTTGAGCATCTTCTTCTCGA CCTTCAGATGATTTTGAACGGAATCAATA ATTACAAAAATCCTAAACTTACTAACATG CTCACGTTTAAGTTTTATATGCCAAAAAA GGCCACTGAGTTGAAACACCTTCAATGCT TGGAGGAGGAACTTAAACCACTTGAGGA AGCCTTGAATCTTGCTCCGTCCAAAAACT TTCATTTGCGGCCACGAGATCTGATAAGG AACATCAACGTGATCGTCCTGGAACTGAA AGGAAGCGAAACGACGTTTATGTGCGAAT ATGCAGACGAAACTGCGACAATCGTTGAA TTTCTCAATCGATGGATCACTTTTAGCCAA TCTATCATCAGCACGTTGACTGGTGGTGG AGGATCGGGAGGTGGAGGATCTGGAGGA GGAGGATCGGGTGGAGGAGGATCC GAAAGTAAGTATGGCCCTCCTTGCCCTCC GTGCCCTGCACCTGAGTTCCTCGGCGGTC CTTCAGTGTTTTTGTTTCCACCCAAACCTA AAGACACCCTTATGATCTCTCGAACACCT GAAGTAACCTGTGTAGTTGTTGATGTCTC ACAGGAAGATCCGGAGGTTCAATTTAATT GGTACGTCGATGGTGTTGAAGTGCATAAT GCGAAGACTAAGCCGAGAGAGGAACAGT TCAATTCCACTTATCGCGTGGTTTCAGTCC TTACAGTCTTGCACCAAGATTGGCTTAAC GGAAAGGAATATAAGTGCAAGGTAAGTA ATAAAGGGCTTCCATCAAGCATTGAAAAA ACCATAAGTAAAGCAAAAGGACAACCGA GGGAGCCCCAAGTCTACACGCTTCCTCCT TCTCAGGAGGAGATGACCAAAAACCAGG TAAGTTTGACGTGTTTGGTAAAGGGGTTT TATCCCTCAGATATTGCTGTCGAATGGGA GTCTAATGGTCAGCCTGAGAACAATTACA AGACTACGCCACCCGTTCTGGATTCAGAC GGATCTTTCTTCCTCTACAGCAGATTGAC

		GGTAGACAAAAGCCGCTGGCAAGAGGGC AATGTCTTCAGTTGTTCTGTAATGCACGA AGCCCTCCATAATCACTACACGCAGAAAT CTCTGAGCTTGTCTCTTGGGAAA
599	IL2-101, слитый с IgG4 Fc S228P	GCCCCTACGTCCTCCTCAACTAAAAAGAC GCAACTTCAGCTTGAGAACCTTCTTCTCG ACCTTCAGATGATTTTGAACGGAATCAAT AATTACAAAAATCCTAAACTTACTGAAAT GCTCACGTTTAAGTTTTATATGCCAAAAA AGGCCACTGAGTTGAAACACCTTCAATGC TTGGAGGAGGAACTTAAACCACTTGAGGA AGCCTTGAATCTTGCTCCGTCCAAAAACT TTCATTTGCGGCCACGAGATCTGATAAGC AACATCAACGTGATCGTCCTGGAACTGAA AGGAAGCGAAACGACGTTTATGTGCGAAT ATGCAGACGAAACTGCGACAATCGTTGAA TTTCTCAATCGATGGATCACTTTTAGCCAA TCTATCATCAGCACGTTGACTGGTGGTGG AGGATCGGGAGGTGGAGGATCTGGAGGA GGAGGATCGGGTGGAGGAGGATCC GAAAGTAAGTATGGCCCTCCTTGCCCTCC GTGCCCTGCACCTGAGTTCCTCGGCGGTC CTTCAGTGTTTTTGTTTCCACCCAAACCTA AAGACACCCTTATGATCTCTCGAACACCT GAAGTAACCTGTGTAGTTGTTGATGTCTC ACAGGAAGATCCGGAGGTTCAATTTAATT GGTACGTCGATGGTGTTGAAGTGCATAAT GCGAAGACTAAGCCGAGAGAGGAACAGT TCAATTCCACTTATCGCGTGGTTTCAGTCC TTACAGTCTTGCACCAAGATTGGCTTAAC GGAAAGGAATATAAGTGCAAGGTAAGTA ATAAAGGGCTTCCATCAAGCATTGAAAAA ACCATAAGTAAAGCAAAAGGACAACCGA GGGAGCCCCAAGTCTACACGCTTCCTCCT TCTCAGGAGGAGATGACCAAAAACCAGG TAAGTTTGACGTGTTTGGTAAAGGGGTTT TATCCCTCAGATATTGCTGTCGAATGGGA GTCTAATGGTCAGCCTGAGAACAATTACA AGACTACGCCACCCGTTCTGGATTCAGAC GGATCTTTCTTCCTCTACAGCAGATTGAC GGTAGACAAAAGCCGCTGGCAAGAGGGC AATGTCTTCAGTTGTTCTGTAATGCACGA AGCCCTCCATAATCACTACACGCAGAAAT CTCTGAGCTTGTCTCTTGGGAAA

600	IL2-102, слитый с IgG4 Fc S228P	GCCCCTACGTCCTCCTCAACTAAAAAGAC GCAACTTCAGCTTGAGCATCTTCTTCTCGA CCTTCAGATGATTTTGAACGGAATCAATA ATTACAAAAATCCTAAACTTACTGAAATG CTCACGTTTAAGTTTTATATGCCAAAAAA GGCCACTGAGTTGAAACACCTTCAATGCT TGGAGGAGGAACTTAAACCACTTGAGGA AGCCTTGAATCTTGCTCCGTCCAAAAACT TTCATTTGCGGCCACGAGTCCTGATAAGC AACATCAACGTGATCGTCCTGGAACTGAA AGGAAGCGAAACGACGTTTATGTGCGAAT ATGCAGACGAAACTGCGACAATCGTTGAA TTTCTCAATCGATGGATCACTTTTAGCCAA TCTATCATCAGCACGTTGACTGGTGGTGG AGGATCGGGAGGTGGAGGATCTGGAGGA GGAGGATCGGGTGGAGGAGGATCC GAAAGTAAGTATGGCCCTCCTTGCCCTCC GTGCCCTGCACCTGAGTTCCTCGGCGGTC CTTCAGTGTTTTTGTTTCCACCCAAACCTA AAGACACCCTTATGATCTCTCGAACACCT GAAGTAACCTGTGTAGTTGTTGATGTCTC ACAGGAAGATCCGGAGGTTCAATTTAATT GGTACGTCGATGGTGTTGAAGTGCATAAT GCGAAGACTAAGCCGAGAGAGGAACAGT TCAATTCCACTTATCGCGTGGTTTCAGTCC TTACAGTCTTGCACCAAGATTGGCTTAAC GGAAAGGAATATAAGTGCAAGGTAAGTA ATAAAGGGCTTCCATCAAGCATTGAAAAA ACCATAAGTAAAGCAAAAGGACAACCGA GGGAGCCCCAAGTCTACACGCTTCCTCCT TCTCAGGAGGAGATGACCAAAAACCAGG TAAGTTTGACGTGTTTGGTAAAGGGGTTT TATCCCTCAGATATTGCTGTCGAATGGGA GTCTAATGGTCAGCCTGAGAACAATTACA AGACTACGCCACCCGTTCTGGATTCAGAC GGATCTTTCTTCCTCTACAGCAGATTGAC GGTAGACAAAAGCCGCTGGCAAGAGGGC AATGTCTTCAGTTGTTCTGTAATGCACGA AGCCCTCCATAATCACTACACGCAGAAAT CTCTGAGCTTGTCTCTTGGGAAA
601	IL2-103, слитый с IgG4 Fc S228P	GCCCCTACGTCCTCCTCAACTAAAAAGAC GCAACTTCAGCTTGAGCATCTTCTTCTCGA CCTTCAGATGATTTTGAACGGAATCAATA ATTACAAAAATCCTAAACTTACTGAAATG CTCACGTTTAAGTTTTATATGCCAAAAAA GGCCACTGAGTTGAAACACCTTCAATGCT TGGAGGAGGAACTTAAACCACTTGAGGA AGCCTTGAATCTTGCTCCGTCCAAAAACT TTCATTTGCGGCCACGAGATCTGATAAGG AACATCAACGTGATCGTCCTGGAACTGAA AGGAAGCGAAACGACGTTTATGTGCGAAT ATGCAGACGAAACTGCGACAATCGTTGAA

		TTTCTCAATCGATGGATCACTTTTAGCCAA TCTATCATCAGCACGTTGACTGGTGGTGG AGGATCGGGAGGTGGAGGATCTGGAGGA GGAGGATCGGGTGGAGGAGGATCC GAAAGTAAGTATGGCCCTCCTTGCCCTCC GTGCCCTGCACCTGAGTTCCTCGGCGGTC CTTCAGTGTTTTTGTTTCCACCCAAACCTA AAGACACCCTTATGATCTCTCGAACACCT GAAGTAACCTGTGTAGTTGTTGATGTCTC ACAGGAAGATCCGGAGGTTCAATTTAATT GGTACGTCGATGGTGTTGAAGTGCATAAT GCGAAGACTAAGCCGAGAGAGGAACAGT TCAATTCCACTTATCGCGTGGTTTCAGTCC TTACAGTCTTGCACCAAGATTGGCTTAAC GGAAAGGAATATAAGTGCAAGGTAAGTA ATAAAGGGCTTCCATCAAGCATTGAAAAA ACCATAAGTAAAGCAAAAGGACAACCGA GGGAGCCCCAAGTCTACACGCTTCCTCCT TCTCAGGAGGAGATGACCAAAAACCAGG TAAGTTTGACGTGTTTGGTAAAGGGGTTT TATCCCTCAGATATTGCTGTCGAATGGGA GTCTAATGGTCAGCCTGAGAACAATTACA AGACTACGCCACCCGTTCTGGATTCAGAC GGATCTTTCTTCCTCTACAGCAGATTGAC GGTAGACAAAAGCCGCTGGCAAGAGGGC AATGTCTTCAGTTGTTCTGTAATGCACGA AGCCCTCCATAATCACTACACGCAGAAAT CTCTGAGCTTGTCTCTTGGGAAA
602	IL2-104, слитый с IgG4 Fc S228P	GCCCCTACGTCCTCCTCAACTAAAAAGAC GCAACTTCAGCTTGAGCATCTTCTTCTCGA CCTTCAGATGATTTTGAACGGAATCAATA ATTACAAAAATCCTAAACTTACTGAAATG CTCACGTTTAAGTTTTATATGCCAAAAAA GGCCACTGAGTTGAAACACCTTCAATGCT TGGAGGAGGAACTTAAACCACTTGAGGA AGCCTTGAATCTTGCTCCGTCCAAAAACT TTCATTTGCGGCCACGAGATCTGATAAGC AACATCAACGTGAGCGTCCTGGAACTGAA AGGAAGCGAAACGACGTTTATGTGCGAAT ATGCAGACGAAACTGCGACAATCGTTGAA TTTCTCAATCGATGGATCACTTTTAGCCAA TCTATCATCAGCACGTTGACTGGTGGTGG AGGATCGGGAGGTGGAGGATCTGGAGGA GGAGGATCGGGTGGAGGAGGATCC GAAAGTAAGTATGGCCCTCCTTGCCCTCC GTGCCCTGCACCTGAGTTCCTCGGCGGTC CTTCAGTGTTTTTGTTTCCACCCAAACCTA AAGACACCCTTATGATCTCTCGAACACCT GAAGTAACCTGTGTAGTTGTTGATGTCTC ACAGGAAGATCCGGAGGTTCAATTTAATT GGTACGTCGATGGTGTTGAAGTGCATAAT GCGAAGACTAAGCCGAGAGAGGAACAGT

		TCAATTCCACTTATCGCGTGGTTTCAGTCC TTACAGTCTTGCACCAAGATTGGCTTAAC GGAAAGGAATATAAGTGCAAGGTAAGTA ATAAAGGGCTTCCATCAAGCATTGAAAAA ACCATAAGTAAAGCAAAAGGACAACCGA GGGAGCCCCAAGTCTACACGCTTCCTCCT TCTCAGGAGGAGATGACCAAAAACCAGG TAAGTTTGACGTGTTTGGTAAAGGGGTTT TATCCCTCAGATATTGCTGTCGAATGGGA GTCTAATGGTCAGCCTGAGAACAATTACA AGACTACGCCACCCGTTCTGGATTCAGAC GGATCTTTCTTCCTCTACAGCAGATTGAC GGTAGACAAAAGCCGCTGGCAAGAGGGC AATGTCTTCAGTTGTTCTGTAATGCACGA AGCCCTCCATAATCACTACACGCAGAAAT CTCTGAGCTTGTCTCTTGGGAAA
603	IL2-114, слитый с IgG4 Fc S228P	GCCCCTACGTCCTCCTCAACTAAAAAGAC GCAACTTCAGCTTGAGAACCTTCTTCTCG ACCTTCAGATGATTTTGAACGGAATCAAT AATTACAAAAATCCTAAACTTACTAGAAT GCTCACGCAGAAGTTTTATATGCCAAAAA AGGCCACTGAGTTGAAACACCTTCAATGC TTGGAGGAGGAACTTAAACCACTTGAGGA AGCCTTGAATCTTGCTCCGTCCAAAAACT TTCATTTGCGGCCACGAGATCTGATAAGC AACATCAACGTGATCGTCCTGGAACTGAA AGGAAGCGAAACGACGTTTATGTGCGAAT ATGCAGACGAAACTGCGACAATCGTTGAA TTTCTCAATCGATGGATCACTTTTAGCCAA TCTATCATCAGCACGTTGACTGGTGGTGG AGGATCGGGAGGTGGAGGATCTGGAGGA GGAGGATCGGGTGGAGGAGGATCC GAAAGTAAGTATGGCCCTCCTTGCCCTCC GTGCCCTGCACCTGAGTTCCTCGGCGGTC CTTCAGTGTTTTTGTTTCCACCCAAACCTA AAGACACCCTTATGATCTCTCGAACACCT GAAGTAACCTGTGTAGTTGTTGATGTCTC ACAGGAAGATCCGGAGGTTCAATTTAATT GGTACGTCGATGGTGTTGAAGTGCATAAT GCGAAGACTAAGCCGAGAGAGGAACAGT TCAATTCCACTTATCGCGTGGTTTCAGTCC TTACAGTCTTGCACCAAGATTGGCTTAAC GGAAAGGAATATAAGTGCAAGGTAAGTA ATAAAGGGCTTCCATCAAGCATTGAAAAA ACCATAAGTAAAGCAAAAGGACAACCGA GGGAGCCCCAAGTCTACACGCTTCCTCCT TCTCAGGAGGAGATGACCAAAAACCAGG TAAGTTTGACGTGTTTGGTAAAGGGGTTT TATCCCTCAGATATTGCTGTCGAATGGGA GTCTAATGGTCAGCCTGAGAACAATTACA AGACTACGCCACCCGTTCTGGATTCAGAC GGATCTTTCTTCCTCTACAGCAGATTGAC

		GGTAGACAAAAGCCGCTGGCAAGAGGGC AATGTCTTCAGTTGTTCTGTAATGCACGA AGCCCTCCATAATCACTACACGCAGAAAT CTCTGAGCTTGTCTCTTGGGAAA
604	IL2-117, слитый с IgG4 Fc S228P	GCCCCTACGTCCTCCTCAACTAAAAAGAC GCAACTTCAGCTTGAGCATCTTCTTCTCGA CCTTCAGATGATTTTGAACGGAATCAATA ATTACAAAAATCCTAAACTTACTAGAATG CTCACGCAGAAGTTTTATATGCCAAAAAA GGCCACTGAGTTGAAACACCTTCAATGCT TGGAGGAGGAACTTAAACCACTTGAGGA AGCCTTGAATCTTGCTCCGTCCAAAAACT TTCATTTGCGGCCACGAGATCTGATAAGC AACATCAACGTGAGCGTCCTGGAACTGAA AGGAAGCGAAACGACGTTTATGTGCGAAT ATGCAGACGAAACTGCGACAATCGTTGAA TTTCTCAATCGATGGATCACTTTTAGCCAA TCTATCATCAGCACGTTGACTGGTGGTGG AGGATCGGGAGGTGGAGGATCTGGAGGA GGAGGATCGGGTGGAGGAGGATCC GAAAGTAAGTATGGCCCTCCTTGCCCTCC GTGCCCTGCACCTGAGTTCCTCGGCGGTC CTTCAGTGTTTTTGTTTCCACCCAAACCTA AAGACACCCTTATGATCTCTCGAACACCT GAAGTAACCTGTGTAGTTGTTGATGTCTC ACAGGAAGATCCGGAGGTTCAATTTAATT GGTACGTCGATGGTGTTGAAGTGCATAAT GCGAAGACTAAGCCGAGAGAGGAACAGT TCAATTCCACTTATCGCGTGGTTTCAGTCC TTACAGTCTTGCACCAAGATTGGCTTAAC GGAAAGGAATATAAGTGCAAGGTAAGTA ATAAAGGGCTTCCATCAAGCATTGAAAAA ACCATAAGTAAAGCAAAAGGACAACCGA GGGAGCCCCAAGTCTACACGCTTCCTCCT TCTCAGGAGGAGATGACCAAAAACCAGG TAAGTTTGACGTGTTTGGTAAAGGGGTTT TATCCCTCAGATATTGCTGTCGAATGGGA GTCTAATGGTCAGCCTGAGAACAATTACA AGACTACGCCACCCGTTCTGGATTCAGAC GGATCTTTCTTCCTCTACAGCAGATTGAC GGTAGACAAAAGCCGCTGGCAAGAGGGC AATGTCTTCAGTTGTTCTGTAATGCACGA AGCCCTCCATAATCACTACACGCAGAAAT CTCTGAGCTTGTCTCTTGGGAAA

605	IL2-108, слитый с IgG4 Fc S228P	GCCCCTACGTCCTCCTCAACTAAAAAGAC GCAACTTCAGCTTGAGAACCTTCTTCTCG ACCTTCAGATGATTTTGAACGGAATCAAT AATTACAAAAATCCTGAACTTACTAACAT GCTCACGTTTAAGTTTTATATGCCAAAAA AGGCCACTGAGTTGAAACACCTTCAATGC TTGGAGGAGGAACTTAAACCACTTGAGGA AGCCTTGAATCTTGCTCCGTCCAAAAACT TTCATTTGCGGCCACGAGATCTGATAAGC AACATCAACGTGATCGTCCTGGAACTGAA AGGAAGCGAAACGACGTTTATGTGCGAAT ATGCAGACGAAACTGCGACAATCGTTGAA TTTCTCAATCGATGGATCACTTTTAGCCAA TCTATCATCAGCACGTTGACTGGTGGTGG AGGATCGGGAGGTGGAGGATCTGGAGGA GGAGGATCGGGTGGAGGAGGATCC GAAAGTAAGTATGGCCCTCCTTGCCCTCC GTGCCCTGCACCTGAGTTCCTCGGCGGTC CTTCAGTGTTTTTGTTTCCACCCAAACCTA AAGACACCCTTATGATCTCTCGAACACCT GAAGTAACCTGTGTAGTTGTTGATGTCTC ACAGGAAGATCCGGAGGTTCAATTTAATT GGTACGTCGATGGTGTTGAAGTGCATAAT GCGAAGACTAAGCCGAGAGAGGAACAGT TCAATTCCACTTATCGCGTGGTTTCAGTCC TTACAGTCTTGCACCAAGATTGGCTTAAC GGAAAGGAATATAAGTGCAAGGTAAGTA ATAAAGGGCTTCCATCAAGCATTGAAAAA ACCATAAGTAAAGCAAAAGGACAACCGA GGGAGCCCCAAGTCTACACGCTTCCTCCT TCTCAGGAGGAGATGACCAAAAACCAGG TAAGTTTGACGTGTTTGGTAAAGGGGTTT TATCCCTCAGATATTGCTGTCGAATGGGA GTCTAATGGTCAGCCTGAGAACAATTACA AGACTACGCCACCCGTTCTGGATTCAGAC GGATCTTTCTTCCTCTACAGCAGATTGAC GGTAGACAAAAGCCGCTGGCAAGAGGGC AATGTCTTCAGTTGTTCTGTAATGCACGA AGCCCTCCATAATCACTACACGCAGAAAT CTCTGAGCTTGTCTCTTGGGAAA
Иллюстративные слитые белки IL-2-Fc (IgG4 Fc S228P/R409K)		
606	IL2 C125S, слитый с IgG4 Fc S228P/R409K	GCCCCTACGTCCTCCTCAACTAAAAAGAC GCAACTTCAGCTTGAGCATCTTCTTCTCGA CCTTCAGATGATTTTGAACGGAATCAATA ATTACAAAAATCCTAAACTTACTAGAATG CTCACGTTTAAGTTTTATATGCCAAAAAA GGCCACTGAGTTGAAACACCTTCAATGCT TGGAGGAGGAACTTAAACCACTTGAGGA AGTATTGAATCTTGCTCAGTCCAAAAACT TTCATTTGCGGCCACGAGATCTGATAAGC AACATCAACGTGATCGTCCTGGAACTGAA AGGAAGCGAAACGACGTTTATGTGCGAAT

		ATGCAGACGAAACTGCGACAATCGTTGAA TTTCTCAATCGATGGATCACTTTTAGCCAA TCTATCATCAGCACGTTGACTGGTGGTGG AGGATCGGGAGGTGGAGGATCTGGAGGA GGAGGATCGGGTGGAGGAGGATCC GAAAGTAAGTATGGCCCTCCTTGCCCTCC GTGCCCTGCACCTGAGTTCCTCGGCGGTC CTTCAGTGTTTTTGTTTCCACCCAAACCTA AAGACACCCTTATGATCTCTCGAACACCT GAAGTAACCTGTGTAGTTGTTGATGTCTC ACAGGAAGATCCGGAGGTTCAATTTAATT GGTACGTCGATGGTGTTGAAGTGCATAAT GCGAAGACTAAGCCGAGAGAGGAACAGT TCAATTCCACTTATCGCGTGGTTTCAGTCC TTACAGTCTTGCACCAAGATTGGCTTAAC GGAAAGGAATATAAGTGCAAGGTAAGTA ATAAAGGGCTTCCATCAAGCATTGAAAAA ACCATAAGTAAAGCAAAAGGACAACCGA GGGAGCCCCAAGTCTACACGCTTCCTCCT TCTCAGGAGGAGATGACCAAAAACCAGG TAAGTTTGACGTGTTTGGTAAAGGGGTTT TATCCCTCAGATATTGCTGTCGAATGGGA GTCTAATGGTCAGCCTGAGAACAATTACA AGACTACGCCACCCGTTCTGGATTCAGAC GGATCTTTCTTCCTCTACAGCAAATTGAC GGTAGACAAAAGCCGCTGGCAAGAGGGC AATGTCTTCAGTTGTTCTGTAATGCACGA AGCCCTCCATAATCACTACACGCAGAAAT CTCTGAGCTTGTCTCTTGGGAAA
607	Стабилизированный IL-2, слитый с IgG4 Fc S228P/R409K	GCCCCTACGTCCTCCTCAACTAAAAAGAC GCAACTTCAGCTTGAGCATCTTCTTCTCGA CCTTCAGATGATTTTGAACGGAATCAATA ATTACAAAAATCCTAAACTTACTAGAATG CTCACGTTTAAGTTTTATATGCCAAAAAA GGCCACTGAGTTGAAACACCTTCAATGCT TGGAGGAGGAACTTAAACCACTTGAGGA AGCCTTGAATCTTGCTCCGTCCAAAAACT TTCATTTGCGGCCACGAGATCTGATAAGC AACATCAACGTGATCGTCCTGGAACTGAA AGGAAGCGAAACGACGTTTATGTGCGAAT ATGCAGACGAAACTGCGACAATCGTTGAA TTTCTCAATCGATGGATCACTTTTAGCCAA TCTATCATCAGCACGTTGACTGGTGGTGG AGGATCGGGAGGTGGAGGATCTGGAGGA GGAGGATCGGGTGGAGGAGGATCC GAAAGTAAGTATGGCCCTCCTTGCCCTCC GTGCCCTGCACCTGAGTTCCTCGGCGGTC CTTCAGTGTTTTTGTTTCCACCCAAACCTA AAGACACCCTTATGATCTCTCGAACACCT GAAGTAACCTGTGTAGTTGTTGATGTCTC ACAGGAAGATCCGGAGGTTCAATTTAATT GGTACGTCGATGGTGTTGAAGTGCATAAT

		GCGAAGACTAAGCCGAGAGAGGAACAGT TCAATTCCACTTATCGCGTGGTTTCAGTCC TTACAGTCTTGCACCAAGATTGGCTTAAC GGAAAGGAATATAAGTGCAAGGTAAGTA ATAAAGGGCTTCCATCAAGCATTGAAAAA ACCATAAGTAAAGCAAAAGGACAACCGA GGGAGCCCCAAGTCTACACGCTTCCTCCT TCTCAGGAGGAGATGACCAAAAACCAGG TAAGTTTGACGTGTTTGGTAAAGGGGTTT TATCCCTCAGATATTGCTGTCGAATGGGA GTCTAATGGTCAGCCTGAGAACAATTACA AGACTACGCCACCCGTTCTGGATTCAGAC GGATCTTTCTTCCTCTACAGCAAATTGAC GGTAGACAAAAGCCGCTGGCAAGAGGGC AATGTCTTCAGTTGTTCTGTAATGCACGA AGCCCTCCATAATCACTACACGCAGAAAT CTCTGAGCTTGTCTCTTGGGAAA
608	IL2-037, слитый с IgG4 Fc S228P/R409K	GCCCCTACGTCCTCCTCAACTAAAAAGAC GCAACTTCAGCTTGAGGATCTTCTTCTCG ACCTTCAGATGATTTTGAACGGAATCAAT AATTACAAAAATCCTAAACTTACTAGAAT GCTCACGTTTAAGTTTTATATGCCAAAAA AGGCCACTGAGTTGAAACACCTTCAATGC TTGGAGGAGGAACTTAAACCACTTGAGGA AGCCTTGAATCTTGCTCCGTCCAAAAACT TTCATTTGCGGCCACGAGATCTGATAAGC AACATCAACGTGATCGTCCTGGAACTGAA AGGAAGCGAAACGACGTTTATGTGCGAAT ATGCAGACGAAACTGCGACAATCGTTGAA TTTCTCAATCGATGGATCACTTTTAGCCAA TCTATCATCAGCACGTTGACTGGTGGTGG AGGATCGGGAGGTGGAGGATCTGGAGGA GGAGGATCGGGTGGAGGAGGATCC GAAAGTAAGTATGGCCCTCCTTGCCCTCC GTGCCCTGCACCTGAGTTCCTCGGCGGTC CTTCAGTGTTTTTGTTTCCACCCAAACCTA AAGACACCCTTATGATCTCTCGAACACCT GAAGTAACCTGTGTAGTTGTTGATGTCTC ACAGGAAGATCCGGAGGTTCAATTTAATT GGTACGTCGATGGTGTTGAAGTGCATAAT GCGAAGACTAAGCCGAGAGAGGAACAGT TCAATTCCACTTATCGCGTGGTTTCAGTCC TTACAGTCTTGCACCAAGATTGGCTTAAC GGAAAGGAATATAAGTGCAAGGTAAGTA ATAAAGGGCTTCCATCAAGCATTGAAAAA ACCATAAGTAAAGCAAAAGGACAACCGA GGGAGCCCCAAGTCTACACGCTTCCTCCT TCTCAGGAGGAGATGACCAAAAACCAGG TAAGTTTGACGTGTTTGGTAAAGGGGTTT TATCCCTCAGATATTGCTGTCGAATGGGA GTCTAATGGTCAGCCTGAGAACAATTACA AGACTACGCCACCCGTTCTGGATTCAGAC

		GGATCTTTCTTCCTCTACAGCAAATTGAC GGTAGACAAAAGCCGCTGGCAAGAGGGC AATGTCTTCAGTTGTTCTGTAATGCACGA AGCCCTCCATAATCACTACACGCAGAAAT CTCTGAGCTTGTCTCTTGGGAAA
609	IL2-062, слитый с IgG4 Fc S228P/R409K	GCCCCTACGTCCTCCTCAACTAAAAAGAC GCAACTTCAGCTTGAGAATCTTCTTCTCG ACCTTCAGATGATTTTGAACGGAATCAAT AATTACAAAAATCCTAAACTTACTAGAAT GCTCACGTTTAAGTTTTATATGCCAAAAA AGGCCACTGAGTTGAAACACCTTCAATGC TTGGAGGAGGAACTTAAACCACTTGAGGA AGCCTTGAATCTTGCTCCGTCCAAAAACT TTCATTTGCGGCCACGAGATCTGATAAGC AACATCAACGTGATCGTCCTGGAACTGAA AGGAAGCGAAACGACGTTTATGTGCGAAT ATGCAGACGAAACTGCGACAATCGTTGAA TTTCTCAATCGATGGATCACTTTTAGCCAA TCTATCATCAGCACGTTGACTGGTGGTGG AGGATCGGGAGGTGGAGGATCTGGAGGA GGAGGATCGGGTGGAGGAGGATCC GAAAGTAAGTATGGCCCTCCTTGCCCTCC GTGCCCTGCACCTGAGTTCCTCGGCGGTC CTTCAGTGTTTTTGTTTCCACCCAAACCTA AAGACACCCTTATGATCTCTCGAACACCT GAAGTAACCTGTGTAGTTGTTGATGTCTC ACAGGAAGATCCGGAGGTTCAATTTAATT GGTACGTCGATGGTGTTGAAGTGCATAAT GCGAAGACTAAGCCGAGAGAGGAACAGT TCAATTCCACTTATCGCGTGGTTTCAGTCC TTACAGTCTTGCACCAAGATTGGCTTAAC GGAAAGGAATATAAGTGCAAGGTAAGTA ATAAAGGGCTTCCATCAAGCATTGAAAAA ACCATAAGTAAAGCAAAAGGACAACCGA GGGAGCCCCAAGTCTACACGCTTCCTCCT TCTCAGGAGGAGATGACCAAAAACCAGG TAAGTTTGACGTGTTTGGTAAAGGGGTTT TATCCCTCAGATATTGCTGTCGAATGGGA GTCTAATGGTCAGCCTGAGAACAATTACA AGACTACGCCACCCGTTCTGGATTCAGAC GGATCTTTCTTCCTCTACAGCAAATTGAC GGTAGACAAAAGCCGCTGGCAAGAGGGC AATGTCTTCAGTTGTTCTGTAATGCACGA AGCCCTCCATAATCACTACACGCAGAAAT CTCTGAGCTTGTCTCTTGGGAAA

610	IL2-118, слитый с IgG4 Fc S228P/R409K	GCCCCTACGTCCTCCTCAACTAAAAAGAC GCAACTTCAGCTTGAGCTGCTTCTTCTCGA CCTTCAGATGATTTTGAACGGAATCAATA ATTACAAAAATCCTAAACTTACTAGAATG CTCACGTTTAAGTTTTATATGCCAAAAAA GGCCACTGAGTTGAAACACCTTCAATGCT TGGAGGAGGAACTTAAACCACTTGAGGA AGCCTTGAATCTTGCTCCGTCCAAAAACT TTCATTTGCGGCCACGAGATCTGATAAGC AACATCAACGTGATCGTCCTGGAACTGAA AGGAAGCGAAACGACGTTTATGTGCGAAT ATGCAGACGAAACTGCGACAATCGTTGAA TTTCTCAATCGATGGATCACTTTTAGCCAA TCTATCATCAGCACGTTGACTGGTGGTGG AGGATCGGGAGGTGGAGGATCTGGAGGA GGAGGATCGGGTGGAGGAGGATCC GAAAGTAAGTATGGCCCTCCTTGCCCTCC GTGCCCTGCACCTGAGTTCCTCGGCGGTC CTTCAGTGTTTTTGTTTCCACCCAAACCTA AAGACACCCTTATGATCTCTCGAACACCT GAAGTAACCTGTGTAGTTGTTGATGTCTC ACAGGAAGATCCGGAGGTTCAATTTAATT GGTACGTCGATGGTGTTGAAGTGCATAAT GCGAAGACTAAGCCGAGAGAGGAACAGT TCAATTCCACTTATCGCGTGGTTTCAGTCC TTACAGTCTTGCACCAAGATTGGCTTAAC GGAAAGGAATATAAGTGCAAGGTAAGTA ATAAAGGGCTTCCATCAAGCATTGAAAAA ACCATAAGTAAAGCAAAAGGACAACCGA GGGAGCCCCAAGTCTACACGCTTCCTCCT TCTCAGGAGGAGATGACCAAAAACCAGG TAAGTTTGACGTGTTTGGTAAAGGGGTTT TATCCCTCAGATATTGCTGTCGAATGGGA GTCTAATGGTCAGCCTGAGAACAATTACA AGACTACGCCACCCGTTCTGGATTCAGAC GGATCTTTCTTCCTCTACAGCAAATTGAC GGTAGACAAAAGCCGCTGGCAAGAGGGC AATGTCTTCAGTTGTTCTGTAATGCACGA AGCCCTCCATAATCACTACACGCAGAAAT CTCTGAGCTTGTCTCTTGGGAAA
611	IL2-035, слитый с IgG4 Fc S228P/R409K	GCCCCTACGTCCTCCTCAACTAAAAAGAC GCAACTTCAGCTTGAGCATCTTCTTCTCGA CCTTCAGATGATTTTGAACGGAACCAATA ATTACAAAAATCCTAAACTTACTAGAATG CTCACGTTTAAGTTTTATATGCCAAAAAA GGCCACTGAGTTGAAACACCTTCAATGCT TGGAGGAGGAACTTAAACCACTTGAGGA AGCCTTGAATCTTGCTCCGTCCAAAAACT TTCATTTGCGGCCACGAGATCTGATAAGC AACATCAACGTGATCGTCCTGGAACTGAA AGGAAGCGAAACGACGTTTATGTGCGAAT ATGCAGACGAAACTGCGACAATCGTTGAA

		TTTCTCAATCGATGGATCACTTTTAGCCAA TCTATCATCAGCACGTTGACTGGTGGTGG AGGATCGGGAGGTGGAGGATCTGGAGGA GGAGGATCGGGTGGAGGAGGATCC GAAAGTAAGTATGGCCCTCCTTGCCCTCC GTGCCCTGCACCTGAGTTCCTCGGCGGTC CTTCAGTGTTTTTGTTTCCACCCAAACCTA AAGACACCCTTATGATCTCTCGAACACCT GAAGTAACCTGTGTAGTTGTTGATGTCTC ACAGGAAGATCCGGAGGTTCAATTTAATT GGTACGTCGATGGTGTTGAAGTGCATAAT GCGAAGACTAAGCCGAGAGAGGAACAGT TCAATTCCACTTATCGCGTGGTTTCAGTCC TTACAGTCTTGCACCAAGATTGGCTTAAC GGAAAGGAATATAAGTGCAAGGTAAGTA ATAAAGGGCTTCCATCAAGCATTGAAAAA ACCATAAGTAAAGCAAAAGGACAACCGA GGGAGCCCCAAGTCTACACGCTTCCTCCT TCTCAGGAGGAGATGACCAAAAACCAGG TAAGTTTGACGTGTTTGGTAAAGGGGTTT TATCCCTCAGATATTGCTGTCGAATGGGA GTCTAATGGTCAGCCTGAGAACAATTACA AGACTACGCCACCCGTTCTGGATTCAGAC GGATCTTTCTTCCTCTACAGCAAATTGAC GGTAGACAAAAGCCGCTGGCAAGAGGGC AATGTCTTCAGTTGTTCTGTAATGCACGA AGCCCTCCATAATCACTACACGCAGAAAT CTCTGAGCTTGTCTCTTGGGAAA
612	IL2-073, слитый с IgG4 Fc S228P/R409K	GCCCCTACGTCCTCCTCAACTAAAAAGAC GCAACTTCAGCTTGAGCATCTTCTTCTCGA CCTTCAGATGATTTTGAACGGAATCAATA ATTACAAAAATCCTAAACTTACTAGAATG CTCACGTTTAAGTTTTATATGCCAAAAAA GGCCACTGAGTTGAAACACCTTCAATGCT TGGAGGAGGAACTTAAACCACTTGAGGA AGCCTTGAATCTTGCTCCGTCCAAAAACT TTCATTTGCGGCCACGAGTTCTGATAAGC AACATCAACGTGATCGTCCTGGAACTGAA AGGAAGCGAAACGACGTTTATGTGCGAAT ATGCAGACGAAACTGCGACAATCGTTGAA TTTCTCAATCGATGGATCACTTTTAGCCAA TCTATCATCAGCACGTTGACTGGTGGTGG AGGATCGGGAGGTGGAGGATCTGGAGGA GGAGGATCGGGTGGAGGAGGATCC GAAAGTAAGTATGGCCCTCCTTGCCCTCC GTGCCCTGCACCTGAGTTCCTCGGCGGTC CTTCAGTGTTTTTGTTTCCACCCAAACCTA AAGACACCCTTATGATCTCTCGAACACCT GAAGTAACCTGTGTAGTTGTTGATGTCTC ACAGGAAGATCCGGAGGTTCAATTTAATT GGTACGTCGATGGTGTTGAAGTGCATAAT GCGAAGACTAAGCCGAGAGAGGAACAGT

		TCAATTCCACTTATCGCGTGGTTTCAGTCC TTACAGTCTTGCACCAAGATTGGCTTAAC GGAAAGGAATATAAGTGCAAGGTAAGTA ATAAAGGGCTTCCATCAAGCATTGAAAAA ACCATAAGTAAAGCAAAAGGACAACCGA GGGAGCCCCAAGTCTACACGCTTCCTCCT TCTCAGGAGGAGATGACCAAAAACCAGG TAAGTTTGACGTGTTTGGTAAAGGGGTTT TATCCCTCAGATATTGCTGTCGAATGGGA GTCTAATGGTCAGCCTGAGAACAATTACA AGACTACGCCACCCGTTCTGGATTCAGAC GGATCTTTCTTCCTCTACAGCAAATTGAC GGTAGACAAAAGCCGCTGGCAAGAGGGC AATGTCTTCAGTTGTTCTGTAATGCACGA AGCCCTCCATAATCACTACACGCAGAAAT CTCTGAGCTTGTCTCTTGGGAAA
613	IL2-077, слитый с IgG4 Fc S228P/R409K	GCCCCTACGTCCTCCTCAACTAAAAAGAC GCAACTTCAGCTTGAGCATCTTCTTCTCGA CCTTCAGATGATTTTGAACGGAATCAATA ATTACAAAAATCCTAAACTTACTAGAATG CTCACGTTTAAGTTTTATATGCCAAAAAA GGCCACTGAGTTGAAACACCTTCAATGCT TGGAGGAGGAACTTAAACCACTTGAGGA AGCCTTGAATCTTGCTCCGTCCAAAAACT TTCATTTGCGGCCACGAGATCTGATACGT AACATCAACGTGATCGTCCTGGAACTGAA AGGAAGCGAAACGACGTTTATGTGCGAAT ATGCAGACGAAACTGCGACAATCGTTGAA TTTCTCAATCGATGGATCACTTTTAGCCAA TCTATCATCAGCACGTTGACTGGTGGTGG AGGATCGGGAGGTGGAGGATCTGGAGGA GGAGGATCGGGTGGAGGAGGATCC GAAAGTAAGTATGGCCCTCCTTGCCCTCC GTGCCCTGCACCTGAGTTCCTCGGCGGTC CTTCAGTGTTTTTGTTTCCACCCAAACCTA AAGACACCCTTATGATCTCTCGAACACCT GAAGTAACCTGTGTAGTTGTTGATGTCTC ACAGGAAGATCCGGAGGTTCAATTTAATT GGTACGTCGATGGTGTTGAAGTGCATAAT GCGAAGACTAAGCCGAGAGAGGAACAGT TCAATTCCACTTATCGCGTGGTTTCAGTCC TTACAGTCTTGCACCAAGATTGGCTTAAC GGAAAGGAATATAAGTGCAAGGTAAGTA ATAAAGGGCTTCCATCAAGCATTGAAAAA ACCATAAGTAAAGCAAAAGGACAACCGA GGGAGCCCCAAGTCTACACGCTTCCTCCT TCTCAGGAGGAGATGACCAAAAACCAGG TAAGTTTGACGTGTTTGGTAAAGGGGTTT TATCCCTCAGATATTGCTGTCGAATGGGA GTCTAATGGTCAGCCTGAGAACAATTACA AGACTACGCCACCCGTTCTGGATTCAGAC GGATCTTTCTTCCTCTACAGCAAATTGAC

		GGTAGACAAAAGCCGCTGGCAAGAGGGC AATGTCTTCAGTTGTTCTGTAATGCACGA AGCCCTCCATAATCACTACACGCAGAAAT CTCTGAGCTTGTCTCTTGGGAAA
614	IL2-043, слитый с IgG4 Fc S228P/R409K	GCCCCTACGTCCTCCTCAACTAAAAAGAC GCAACTTCAGCTTGAGCATCTTCTTCTCGA CCTTCAGATGATTTTGAACGGAATCAATA ATTACAAAAATCCTAAACTTACTAGAATG CTCACGTTTAAGTTTTATATGCCAAAAAA GGCCACTGAGTTGAAACACCTTCAATGCT TGGAGGAGGAACTTAAACCACTTGAGGA AGCCTTGAATCTTGCTCCGTCCAAAAACT TTCATTTGCGGCCACGAGATCTGATAAGC CTGATCAACGTGATCGTCCTGGAACTGAA AGGAAGCGAAACGACGTTTATGTGCGAAT ATGCAGACGAAACTGCGACAATCGTTGAA TTTCTCAATCGATGGATCACTTTTAGCCAA TCTATCATCAGCACGTTGACTGGTGGTGG AGGATCGGGAGGTGGAGGATCTGGAGGA GGAGGATCGGGTGGAGGAGGATCC GAAAGTAAGTATGGCCCTCCTTGCCCTCC GTGCCCTGCACCTGAGTTCCTCGGCGGTC CTTCAGTGTTTTTGTTTCCACCCAAACCTA AAGACACCCTTATGATCTCTCGAACACCT GAAGTAACCTGTGTAGTTGTTGATGTCTC ACAGGAAGATCCGGAGGTTCAATTTAATT GGTACGTCGATGGTGTTGAAGTGCATAAT GCGAAGACTAAGCCGAGAGAGGAACAGT TCAATTCCACTTATCGCGTGGTTTCAGTCC TTACAGTCTTGCACCAAGATTGGCTTAAC GGAAAGGAATATAAGTGCAAGGTAAGTA ATAAAGGGCTTCCATCAAGCATTGAAAAA ACCATAAGTAAAGCAAAAGGACAACCGA GGGAGCCCCAAGTCTACACGCTTCCTCCT TCTCAGGAGGAGATGACCAAAAACCAGG TAAGTTTGACGTGTTTGGTAAAGGGGTTT TATCCCTCAGATATTGCTGTCGAATGGGA GTCTAATGGTCAGCCTGAGAACAATTACA AGACTACGCCACCCGTTCTGGATTCAGAC GGATCTTTCTTCCTCTACAGCAAATTGAC GGTAGACAAAAGCCGCTGGCAAGAGGGC AATGTCTTCAGTTGTTCTGTAATGCACGA AGCCCTCCATAATCACTACACGCAGAAAT CTCTGAGCTTGTCTCTTGGGAAA

615	IL2-036, слитый с IgG4 Fc S228P/R409K	GCCCCTACGTCCTCCTCAACTAAAAAGAC GCAACTTCAGCTTGAGCATCTTCTTCTCGA CCTTCAGATGATTTTGAACGGAATCAATA ATTACAAAAATCCTAAACTTACTAGAATG CTCACGTTTAAGTTTTATATGCCAAAAAA GGCCACTGAGTTGAAACACCTTCAATGCT TGGAGGAGGAACTTAAACCACTTGAGGA AGCCTTGAATCTTGCTCCGTCCAAAAACT TTCATTTGCGGCCACGAGATCTGATAAGC AGCATCAACGTGATCGTCCTGGAACTGAA AGGAAGCGAAACGACGTTTATGTGCGAAT ATGCAGACGAAACTGCGACAATCGTTGAA TTTCTCAATCGATGGATCACTTTTAGCCAA TCTATCATCAGCACGTTGACTGGTGGTGG AGGATCGGGAGGTGGAGGATCTGGAGGA GGAGGATCGGGTGGAGGAGGATCC GAAAGTAAGTATGGCCCTCCTTGCCCTCC GTGCCCTGCACCTGAGTTCCTCGGCGGTC CTTCAGTGTTTTTGTTTCCACCCAAACCTA AAGACACCCTTATGATCTCTCGAACACCT GAAGTAACCTGTGTAGTTGTTGATGTCTC ACAGGAAGATCCGGAGGTTCAATTTAATT GGTACGTCGATGGTGTTGAAGTGCATAAT GCGAAGACTAAGCCGAGAGAGGAACAGT TCAATTCCACTTATCGCGTGGTTTCAGTCC TTACAGTCTTGCACCAAGATTGGCTTAAC GGAAAGGAATATAAGTGCAAGGTAAGTA ATAAAGGGCTTCCATCAAGCATTGAAAAA ACCATAAGTAAAGCAAAAGGACAACCGA GGGAGCCCCAAGTCTACACGCTTCCTCCT TCTCAGGAGGAGATGACCAAAAACCAGG TAAGTTTGACGTGTTTGGTAAAGGGGTTT TATCCCTCAGATATTGCTGTCGAATGGGA GTCTAATGGTCAGCCTGAGAACAATTACA AGACTACGCCACCCGTTCTGGATTCAGAC GGATCTTTCTTCCTCTACAGCAAATTGAC GGTAGACAAAAGCCGCTGGCAAGAGGGC AATGTCTTCAGTTGTTCTGTAATGCACGA AGCCCTCCATAATCACTACACGCAGAAAT CTCTGAGCTTGTCTCTTGGGAAA
616	IL2-068, слитый с IgG4 Fc S228P/R409K	GCCCCTACGTCCTCCTCAACTAAAAAGAC GCAACTTCAGCTTGAGCATCTTCTTCTCGA CCTTCAGATGATTTTGAACGGAATCAATA ATTACAAAAATCCTAAACTTACTAGAATG CTCACGTTTAAGTTTTATATGCCAAAAAA GGCCACTGAGTTGAAACACCTTCAATGCT TGGAGGAGGAACTTAAACCACTTGAGGA AGCCTTGAATCTTGCTCCGTCCAAAAACT TTCATTTGCGGCCACGAGATCTGATAAGC AACATCAACGTGAGCGTCCTGGAACTGAA AGGAAGCGAAACGACGTTTATGTGCGAAT ATGCAGACGAAACTGCGACAATCGTTGAA

		TTTCTCAATCGATGGATCACTTTTAGCCAA TCTATCATCAGCACGTTGACTGGTGGTGG AGGATCGGGAGGTGGAGGATCTGGAGGA GGAGGATCGGGTGGAGGAGGATCC GAAAGTAAGTATGGCCCTCCTTGCCCTCC GTGCCCTGCACCTGAGTTCCTCGGCGGTC CTTCAGTGTTTTTGTTTCCACCCAAACCTA AAGACACCCTTATGATCTCTCGAACACCT GAAGTAACCTGTGTAGTTGTTGATGTCTC ACAGGAAGATCCGGAGGTTCAATTTAATT GGTACGTCGATGGTGTTGAAGTGCATAAT GCGAAGACTAAGCCGAGAGAGGAACAGT TCAATTCCACTTATCGCGTGGTTTCAGTCC TTACAGTCTTGCACCAAGATTGGCTTAAC GGAAAGGAATATAAGTGCAAGGTAAGTA ATAAAGGGCTTCCATCAAGCATTGAAAAA ACCATAAGTAAAGCAAAAGGACAACCGA GGGAGCCCCAAGTCTACACGCTTCCTCCT TCTCAGGAGGAGATGACCAAAAACCAGG TAAGTTTGACGTGTTTGGTAAAGGGGTTT TATCCCTCAGATATTGCTGTCGAATGGGA GTCTAATGGTCAGCCTGAGAACAATTACA AGACTACGCCACCCGTTCTGGATTCAGAC GGATCTTTCTTCCTCTACAGCAAATTGAC GGTAGACAAAAGCCGCTGGCAAGAGGGC AATGTCTTCAGTTGTTCTGTAATGCACGA AGCCCTCCATAATCACTACACGCAGAAAT CTCTGAGCTTGTCTCTTGGGAAA
617	IL2-106, слитый с IgG4 Fc S228P/R409K	GCCCCTACGTCCTCCTCAACTAAAAAGAC GCAACTTCAGCTTGAGCATCTTCTTCTCGA CCTTCAGATGATTTTGAACGGAATCAATA ATTACAAAAATCCTGAACTTACTAGAATG CTCACGTTTAAGTTTTATATGCCAAAAAA GGCCACTGAGTTGAAACACCTTCAATGCT TGGAGGAGGAACTTAAACCACTTGAGGA AGCCTTGAATCTTGCTCCGTCCAAAAACT TTCATTTGCGGCCACGAGATCTGATAAGC AACATCAACGTGATCGTCCTGGAACTGAA AGGAAGCGAAACGACGTTTATGTGCGAAT ATGCAGACGAAACTGCGACAATCGTTGAA TTTCTCAATCGATGGATCACTTTTAGCCAA TCTATCATCAGCACGTTGACTGGTGGTGG AGGATCGGGAGGTGGAGGATCTGGAGGA GGAGGATCGGGTGGAGGAGGATCC GAAAGTAAGTATGGCCCTCCTTGCCCTCC GTGCCCTGCACCTGAGTTCCTCGGCGGTC CTTCAGTGTTTTTGTTTCCACCCAAACCTA AAGACACCCTTATGATCTCTCGAACACCT GAAGTAACCTGTGTAGTTGTTGATGTCTC ACAGGAAGATCCGGAGGTTCAATTTAATT GGTACGTCGATGGTGTTGAAGTGCATAAT GCGAAGACTAAGCCGAGAGAGGAACAGT

		TCAATTCCACTTATCGCGTGGTTTCAGTCC TTACAGTCTTGCACCAAGATTGGCTTAAC GGAAAGGAATATAAGTGCAAGGTAAGTA ATAAAGGGCTTCCATCAAGCATTGAAAAA ACCATAAGTAAAGCAAAAGGACAACCGA GGGAGCCCCAAGTCTACACGCTTCCTCCT TCTCAGGAGGAGATGACCAAAAACCAGG TAAGTTTGACGTGTTTGGTAAAGGGGTTT TATCCCTCAGATATTGCTGTCGAATGGGA GTCTAATGGTCAGCCTGAGAACAATTACA AGACTACGCCACCCGTTCTGGATTCAGAC GGATCTTTCTTCCTCTACAGCAAATTGAC GGTAGACAAAAGCCGCTGGCAAGAGGGC AATGTCTTCAGTTGTTCTGTAATGCACGA AGCCCTCCATAATCACTACACGCAGAAAT CTCTGAGCTTGTCTCTTGGGAAA
618	IL2-107, слитый с IgG4 Fc S228P/R409K	GCCCCTACGTCCTCCTCAACTAAAAAGAC GCAACTTCAGCTTGAGAACCTTCTTCTCG ACCTTCAGATGATTTTGAACGGAATCAAT AATTACAAAAATCCTGAACTTACTAGAAT GCTCACGTTTAAGTTTTATATGCCAAAAA AGGCCACTGAGTTGAAACACCTTCAATGC TTGGAGGAGGAACTTAAACCACTTGAGGA AGCCTTGAATCTTGCTCCGTCCAAAAACT TTCATTTGCGGCCACGAGATCTGATAAGC AACATCAACGTGATCGTCCTGGAACTGAA AGGAAGCGAAACGACGTTTATGTGCGAAT ATGCAGACGAAACTGCGACAATCGTTGAA TTTCTCAATCGATGGATCACTTTTAGCCAA TCTATCATCAGCACGTTGACTGGTGGTGG AGGATCGGGAGGTGGAGGATCTGGAGGA GGAGGATCGGGTGGAGGAGGATCC GAAAGTAAGTATGGCCCTCCTTGCCCTCC GTGCCCTGCACCTGAGTTCCTCGGCGGTC CTTCAGTGTTTTTGTTTCCACCCAAACCTA AAGACACCCTTATGATCTCTCGAACACCT GAAGTAACCTGTGTAGTTGTTGATGTCTC ACAGGAAGATCCGGAGGTTCAATTTAATT GGTACGTCGATGGTGTTGAAGTGCATAAT GCGAAGACTAAGCCGAGAGAGGAACAGT TCAATTCCACTTATCGCGTGGTTTCAGTCC TTACAGTCTTGCACCAAGATTGGCTTAAC GGAAAGGAATATAAGTGCAAGGTAAGTA ATAAAGGGCTTCCATCAAGCATTGAAAAA ACCATAAGTAAAGCAAAAGGACAACCGA GGGAGCCCCAAGTCTACACGCTTCCTCCT TCTCAGGAGGAGATGACCAAAAACCAGG TAAGTTTGACGTGTTTGGTAAAGGGGTTT TATCCCTCAGATATTGCTGTCGAATGGGA GTCTAATGGTCAGCCTGAGAACAATTACA AGACTACGCCACCCGTTCTGGATTCAGAC GGATCTTTCTTCCTCTACAGCAAATTGAC

		GGTAGACAAAAGCCGCTGGCAAGAGGGC AATGTCTTCAGTTGTTCTGTAATGCACGA AGCCCTCCATAATCACTACACGCAGAAAT CTCTGAGCTTGTCTCTTGGGAAA
619	IL2-119, слитый с IgG4 Fc S228P/R409K	GCCCCTACGTCCTCCTCAACTAAAAAGAC GCAACTTCAGCTTGAGCTGCTTCTTCTCGA CCTTCAGATGATTTTGAACGGAATCAATA ATTACAAAAATCCTGAACTTACTAGAATG CTCACGTTTAAGTTTTATATGCCAAAAAA GGCCACTGAGTTGAAACACCTTCAATGCT TGGAGGAGGAACTTAAACCACTTGAGGA AGCCTTGAATCTTGCTCCGTCCAAAAACT TTCATTTGCGGCCACGAGATCTGATAAGC AACATCAACGTGATCGTCCTGGAACTGAA AGGAAGCGAAACGACGTTTATGTGCGAAT ATGCAGACGAAACTGCGACAATCGTTGAA TTTCTCAATCGATGGATCACTTTTAGCCAA TCTATCATCAGCACGTTGACTGGTGGTGG AGGATCGGGAGGTGGAGGATCTGGAGGA GGAGGATCGGGTGGAGGAGGATCC GAAAGTAAGTATGGCCCTCCTTGCCCTCC GTGCCCTGCACCTGAGTTCCTCGGCGGTC CTTCAGTGTTTTTGTTTCCACCCAAACCTA AAGACACCCTTATGATCTCTCGAACACCT GAAGTAACCTGTGTAGTTGTTGATGTCTC ACAGGAAGATCCGGAGGTTCAATTTAATT GGTACGTCGATGGTGTTGAAGTGCATAAT GCGAAGACTAAGCCGAGAGAGGAACAGT TCAATTCCACTTATCGCGTGGTTTCAGTCC TTACAGTCTTGCACCAAGATTGGCTTAAC GGAAAGGAATATAAGTGCAAGGTAAGTA ATAAAGGGCTTCCATCAAGCATTGAAAAA ACCATAAGTAAAGCAAAAGGACAACCGA GGGAGCCCCAAGTCTACACGCTTCCTCCT TCTCAGGAGGAGATGACCAAAAACCAGG TAAGTTTGACGTGTTTGGTAAAGGGGTTT TATCCCTCAGATATTGCTGTCGAATGGGA GTCTAATGGTCAGCCTGAGAACAATTACA AGACTACGCCACCCGTTCTGGATTCAGAC GGATCTTTCTTCCTCTACAGCAAATTGAC GGTAGACAAAAGCCGCTGGCAAGAGGGC AATGTCTTCAGTTGTTCTGTAATGCACGA AGCCCTCCATAATCACTACACGCAGAAAT CTCTGAGCTTGTCTCTTGGGAAA

620	K35E/D84V мутеин, слитый с IgG4 Fc S228P/R409K	GCCCCTACGTCCTCCTCAACTAAAAAGAC GCAACTTCAGCTTGAGCATCTTCTTCTCGA CCTTCAGATGATTTTGAACGGAATCAATA ATTACAAAAATCCTGAACTTACTAGAATG CTCACGTTTAAGTTTTATATGCCAAAAAA GGCCACTGAGTTGAAACACCTTCAATGCT TGGAGGAGGAACTTAAACCACTTGAGGA AGCCTTGAATCTTGCTCCGTCCAAAAACT TTCATTTGCGGCCACGAGTGCTGATAAGC AACATCAACGTGATCGTCCTGGAACTGAA AGGAAGCGAAACGACGTTTATGTGCGAAT ATGCAGACGAAACTGCGACAATCGTTGAA TTTCTCAATCGATGGATCACTTTTAGCCAA TCTATCATCAGCACGTTGACTGGTGGTGG AGGATCGGGAGGTGGAGGATCTGGAGGA GGAGGATCGGGTGGAGGAGGATCC GAAAGTAAGTATGGCCCTCCTTGCCCTCC GTGCCCTGCACCTGAGTTCCTCGGCGGTC CTTCAGTGTTTTTGTTTCCACCCAAACCTA AAGACACCCTTATGATCTCTCGAACACCT GAAGTAACCTGTGTAGTTGTTGATGTCTC ACAGGAAGATCCGGAGGTTCAATTTAATT GGTACGTCGATGGTGTTGAAGTGCATAAT GCGAAGACTAAGCCGAGAGAGGAACAGT TCAATTCCACTTATCGCGTGGTTTCAGTCC TTACAGTCTTGCACCAAGATTGGCTTAAC GGAAAGGAATATAAGTGCAAGGTAAGTA ATAAAGGGCTTCCATCAAGCATTGAAAAA ACCATAAGTAAAGCAAAAGGACAACCGA GGGAGCCCCAAGTCTACACGCTTCCTCCT TCTCAGGAGGAGATGACCAAAAACCAGG TAAGTTTGACGTGTTTGGTAAAGGGGTTT TATCCCTCAGATATTGCTGTCGAATGGGA GTCTAATGGTCAGCCTGAGAACAATTACA AGACTACGCCACCCGTTCTGGATTCAGAC GGATCTTTCTTCCTCTACAGCAAATTGAC GGTAGACAAAAGCCGCTGGCAAGAGGGC AATGTCTTCAGTTGTTCTGTAATGCACGA AGCCCTCCATAATCACTACACGCAGAAAT CTCTGAGCTTGTCTCTTGGGAAA
621	IL2-115, слитый с IgG4 Fc S228P/R409K	GCCCCTACGTCCTCCTCAACTAAAAAGAC GCAACTTCAGCTTGAGCATCTTCTTCTCGA CCTTCAGATGATTTTGAACGGAATCAATA ATTACAAAAATCCTGAACTTACTAGAATG CTCACGTTTAAGTTTTATATGCCAAAAAA GGCCACTGAGTTGAAACACCTTCAATGCT TGGAGGAGGAACTTAAACCACTTGAGGA AGCCTTGAATCTTGCTCCGTCCAAAAACT TTCATTTGCGGCCACGAGATCTGATAAGC AACATCAACGTGAGCGTCCTGGAACTGAA AGGAAGCGAAACGACGTTTATGTGCGAAT ATGCAGACGAAACTGCGACAATCGTTGAA

		TTTCTCAATCGATGGATCACTTTTAGCCAA TCTATCATCAGCACGTTGACTGGTGGTGG AGGATCGGGAGGTGGAGGATCTGGAGGA GGAGGATCGGGTGGAGGAGGATCC GAAAGTAAGTATGGCCCTCCTTGCCCTCC GTGCCCTGCACCTGAGTTCCTCGGCGGTC CTTCAGTGTTTTTGTTTCCACCCAAACCTA AAGACACCCTTATGATCTCTCGAACACCT GAAGTAACCTGTGTAGTTGTTGATGTCTC ACAGGAAGATCCGGAGGTTCAATTTAATT GGTACGTCGATGGTGTTGAAGTGCATAAT GCGAAGACTAAGCCGAGAGAGGAACAGT TCAATTCCACTTATCGCGTGGTTTCAGTCC TTACAGTCTTGCACCAAGATTGGCTTAAC GGAAAGGAATATAAGTGCAAGGTAAGTA ATAAAGGGCTTCCATCAAGCATTGAAAAA ACCATAAGTAAAGCAAAAGGACAACCGA GGGAGCCCCAAGTCTACACGCTTCCTCCT TCTCAGGAGGAGATGACCAAAAACCAGG TAAGTTTGACGTGTTTGGTAAAGGGGTTT TATCCCTCAGATATTGCTGTCGAATGGGA GTCTAATGGTCAGCCTGAGAACAATTACA AGACTACGCCACCCGTTCTGGATTCAGAC GGATCTTTCTTCCTCTACAGCAAATTGAC GGTAGACAAAAGCCGCTGGCAAGAGGGC AATGTCTTCAGTTGTTCTGTAATGCACGA AGCCCTCCATAATCACTACACGCAGAAAT CTCTGAGCTTGTCTCTTGGGAAA
622	IL2-109, слитый с IgG4 Fc S228P/R409K	GCCCCTACGTCCTCCTCAACTAAAAAGAC GCAACTTCAGCTTGAGCATCTTCTTCTCGA CCTTCAGATGATTTTGAACGGAATCAATA ATTACAAAAATCCTAAACTTACTCAGATG CTCACGTTTAAGTTTTATATGCCAAAAAA GGCCACTGAGTTGAAACACCTTCAATGCT TGGAGGAGGAACTTAAACCACTTGAGGA AGCCTTGAATCTTGCTCCGTCCAAAAACT TTCATTTGCGGCCACGAGATCTGATAAGC AACATCAACGTGATCGTCCTGGAACTGAA AGGAAGCGAAACGACGTTTATGTGCGAAT ATGCAGACGAAACTGCGACAATCGTTGAA TTTCTCAATCGATGGATCACTTTTAGCCAA TCTATCATCAGCACGTTGACTGGTGGTGG AGGATCGGGAGGTGGAGGATCTGGAGGA GGAGGATCGGGTGGAGGAGGATCC GAAAGTAAGTATGGCCCTCCTTGCCCTCC GTGCCCTGCACCTGAGTTCCTCGGCGGTC CTTCAGTGTTTTTGTTTCCACCCAAACCTA AAGACACCCTTATGATCTCTCGAACACCT GAAGTAACCTGTGTAGTTGTTGATGTCTC ACAGGAAGATCCGGAGGTTCAATTTAATT GGTACGTCGATGGTGTTGAAGTGCATAAT GCGAAGACTAAGCCGAGAGAGGAACAGT

		TCAATTCCACTTATCGCGTGGTTTCAGTCC TTACAGTCTTGCACCAAGATTGGCTTAAC GGAAAGGAATATAAGTGCAAGGTAAGTA ATAAAGGGCTTCCATCAAGCATTGAAAAA ACCATAAGTAAAGCAAAAGGACAACCGA GGGAGCCCCAAGTCTACACGCTTCCTCCT TCTCAGGAGGAGATGACCAAAAACCAGG TAAGTTTGACGTGTTTGGTAAAGGGGTTT TATCCCTCAGATATTGCTGTCGAATGGGA GTCTAATGGTCAGCCTGAGAACAATTACA AGACTACGCCACCCGTTCTGGATTCAGAC GGATCTTTCTTCCTCTACAGCAAATTGAC GGTAGACAAAAGCCGCTGGCAAGAGGGC AATGTCTTCAGTTGTTCTGTAATGCACGA AGCCCTCCATAATCACTACACGCAGAAAT CTCTGAGCTTGTCTCTTGGGAAA
623	IL2-113, слитый с IgG4 Fc S228P/R409K	GCCCCTACGTCCTCCTCAACTAAAAAGAC GCAACTTCAGCTTGAGAACCTTCTTCTCG ACCTTCAGATGATTTTGAACGGAATCAAT AATTACAAAAATCCTAAACTTACTCAGAT GCTCACGTTTAAGTTTTATATGCCAAAAA AGGCCACTGAGTTGAAACACCTTCAATGC TTGGAGGAGGAACTTAAACCACTTGAGGA AGCCTTGAATCTTGCTCCGTCCAAAAACT TTCATTTGCGGCCACGAGATCTGATAAGC AACATCAACGTGATCGTCCTGGAACTGAA AGGAAGCGAAACGACGTTTATGTGCGAAT ATGCAGACGAAACTGCGACAATCGTTGAA TTTCTCAATCGATGGATCACTTTTAGCCAA TCTATCATCAGCACGTTGACTGGTGGTGG AGGATCGGGAGGTGGAGGATCTGGAGGA GGAGGATCGGGTGGAGGAGGATCC GAAAGTAAGTATGGCCCTCCTTGCCCTCC GTGCCCTGCACCTGAGTTCCTCGGCGGTC CTTCAGTGTTTTTGTTTCCACCCAAACCTA AAGACACCCTTATGATCTCTCGAACACCT GAAGTAACCTGTGTAGTTGTTGATGTCTC ACAGGAAGATCCGGAGGTTCAATTTAATT GGTACGTCGATGGTGTTGAAGTGCATAAT GCGAAGACTAAGCCGAGAGAGGAACAGT TCAATTCCACTTATCGCGTGGTTTCAGTCC TTACAGTCTTGCACCAAGATTGGCTTAAC GGAAAGGAATATAAGTGCAAGGTAAGTA ATAAAGGGCTTCCATCAAGCATTGAAAAA ACCATAAGTAAAGCAAAAGGACAACCGA GGGAGCCCCAAGTCTACACGCTTCCTCCT TCTCAGGAGGAGATGACCAAAAACCAGG TAAGTTTGACGTGTTTGGTAAAGGGGTTT TATCCCTCAGATATTGCTGTCGAATGGGA GTCTAATGGTCAGCCTGAGAACAATTACA AGACTACGCCACCCGTTCTGGATTCAGAC GGATCTTTCTTCCTCTACAGCAAATTGAC

		GGTAGACAAAAGCCGCTGGCAAGAGGGC AATGTCTTCAGTTGTTCTGTAATGCACGA AGCCCTCCATAATCACTACACGCAGAAAT CTCTGAGCTTGTCTCTTGGGAAA
624	IL2-120, слитый с IgG4 Fc S228P/R409K	GCCCCTACGTCCTCCTCAACTAAAAAGAC GCAACTTCAGCTTGAGCTGCTTCTTCTCGA CCTTCAGATGATTTTGAACGGAATCAATA ATTACAAAAATCCTAAACTTACTCAGATG CTCACGTTTAAGTTTTATATGCCAAAAAA GGCCACTGAGTTGAAACACCTTCAATGCT TGGAGGAGGAACTTAAACCACTTGAGGA AGCCTTGAATCTTGCTCCGTCCAAAAACT TTCATTTGCGGCCACGAGATCTGATAAGC AACATCAACGTGATCGTCCTGGAACTGAA AGGAAGCGAAACGACGTTTATGTGCGAAT ATGCAGACGAAACTGCGACAATCGTTGAA TTTCTCAATCGATGGATCACTTTTAGCCAA TCTATCATCAGCACGTTGACTGGTGGTGG AGGATCGGGAGGTGGAGGATCTGGAGGA GGAGGATCGGGTGGAGGAGGATCC GAAAGTAAGTATGGCCCTCCTTGCCCTCC GTGCCCTGCACCTGAGTTCCTCGGCGGTC CTTCAGTGTTTTTGTTTCCACCCAAACCTA AAGACACCCTTATGATCTCTCGAACACCT GAAGTAACCTGTGTAGTTGTTGATGTCTC ACAGGAAGATCCGGAGGTTCAATTTAATT GGTACGTCGATGGTGTTGAAGTGCATAAT GCGAAGACTAAGCCGAGAGAGGAACAGT TCAATTCCACTTATCGCGTGGTTTCAGTCC TTACAGTCTTGCACCAAGATTGGCTTAAC GGAAAGGAATATAAGTGCAAGGTAAGTA ATAAAGGGCTTCCATCAAGCATTGAAAAA ACCATAAGTAAAGCAAAAGGACAACCGA GGGAGCCCCAAGTCTACACGCTTCCTCCT TCTCAGGAGGAGATGACCAAAAACCAGG TAAGTTTGACGTGTTTGGTAAAGGGGTTT TATCCCTCAGATATTGCTGTCGAATGGGA GTCTAATGGTCAGCCTGAGAACAATTACA AGACTACGCCACCCGTTCTGGATTCAGAC GGATCTTTCTTCCTCTACAGCAAATTGAC GGTAGACAAAAGCCGCTGGCAAGAGGGC AATGTCTTCAGTTGTTCTGTAATGCACGA AGCCCTCCATAATCACTACACGCAGAAAT CTCTGAGCTTGTCTCTTGGGAAA

625	R38Q/D84V мутеин, слитый с IgG4 Fc S228P/R409K	GCCCCTACGTCCTCCTCAACTAAAAAGAC GCAACTTCAGCTTGAGCATCTTCTTCTCGA CCTTCAGATGATTTTGAACGGAATCAATA ATTACAAAAATCCTAAACTTACTCAGATG CTCACGTTTAAGTTTTATATGCCAAAAAA GGCCACTGAGTTGAAACACCTTCAATGCT TGGAGGAGGAACTTAAACCACTTGAGGA AGCCTTGAATCTTGCTCCGTCCAAAAACT TTCATTTGCGGCCACGAGTGCTGATAAGC AACATCAACGTGATCGTCCTGGAACTGAA AGGAAGCGAAACGACGTTTATGTGCGAAT ATGCAGACGAAACTGCGACAATCGTTGAA TTTCTCAATCGATGGATCACTTTTAGCCAA TCTATCATCAGCACGTTGACTGGTGGTGG AGGATCGGGAGGTGGAGGATCTGGAGGA GGAGGATCGGGTGGAGGAGGATCC GAAAGTAAGTATGGCCCTCCTTGCCCTCC GTGCCCTGCACCTGAGTTCCTCGGCGGTC CTTCAGTGTTTTTGTTTCCACCCAAACCTA AAGACACCCTTATGATCTCTCGAACACCT GAAGTAACCTGTGTAGTTGTTGATGTCTC ACAGGAAGATCCGGAGGTTCAATTTAATT GGTACGTCGATGGTGTTGAAGTGCATAAT GCGAAGACTAAGCCGAGAGAGGAACAGT TCAATTCCACTTATCGCGTGGTTTCAGTCC TTACAGTCTTGCACCAAGATTGGCTTAAC GGAAAGGAATATAAGTGCAAGGTAAGTA ATAAAGGGCTTCCATCAAGCATTGAAAAA ACCATAAGTAAAGCAAAAGGACAACCGA GGGAGCCCCAAGTCTACACGCTTCCTCCT TCTCAGGAGGAGATGACCAAAAACCAGG TAAGTTTGACGTGTTTGGTAAAGGGGTTT TATCCCTCAGATATTGCTGTCGAATGGGA GTCTAATGGTCAGCCTGAGAACAATTACA AGACTACGCCACCCGTTCTGGATTCAGAC GGATCTTTCTTCCTCTACAGCAAATTGAC GGTAGACAAAAGCCGCTGGCAAGAGGGC AATGTCTTCAGTTGTTCTGTAATGCACGA AGCCCTCCATAATCACTACACGCAGAAAT CTCTGAGCTTGTCTCTTGGGAAA
626	IL2-116, слитый с IgG4 Fc S228P/R409K	GCCCCTACGTCCTCCTCAACTAAAAAGAC GCAACTTCAGCTTGAGCATCTTCTTCTCGA CCTTCAGATGATTTTGAACGGAATCAATA ATTACAAAAATCCTAAACTTACTCAGATG CTCACGTTTAAGTTTTATATGCCAAAAAA GGCCACTGAGTTGAAACACCTTCAATGCT TGGAGGAGGAACTTAAACCACTTGAGGA AGCCTTGAATCTTGCTCCGTCCAAAAACT TTCATTTGCGGCCACGAGATCTGATAAGC AACATCAACGTGAGCGTCCTGGAACTGAA AGGAAGCGAAACGACGTTTATGTGCGAAT ATGCAGACGAAACTGCGACAATCGTTGAA

		TTTCTCAATCGATGGATCACTTTTAGCCAA TCTATCATCAGCACGTTGACTGGTGGTGG AGGATCGGGAGGTGGAGGATCTGGAGGA GGAGGATCGGGTGGAGGAGGATCC GAAAGTAAGTATGGCCCTCCTTGCCCTCC GTGCCCTGCACCTGAGTTCCTCGGCGGTC CTTCAGTGTTTTTGTTTCCACCCAAACCTA AAGACACCCTTATGATCTCTCGAACACCT GAAGTAACCTGTGTAGTTGTTGATGTCTC ACAGGAAGATCCGGAGGTTCAATTTAATT GGTACGTCGATGGTGTTGAAGTGCATAAT GCGAAGACTAAGCCGAGAGAGGAACAGT TCAATTCCACTTATCGCGTGGTTTCAGTCC TTACAGTCTTGCACCAAGATTGGCTTAAC GGAAAGGAATATAAGTGCAAGGTAAGTA ATAAAGGGCTTCCATCAAGCATTGAAAAA ACCATAAGTAAAGCAAAAGGACAACCGA GGGAGCCCCAAGTCTACACGCTTCCTCCT TCTCAGGAGGAGATGACCAAAAACCAGG TAAGTTTGACGTGTTTGGTAAAGGGGTTT TATCCCTCAGATATTGCTGTCGAATGGGA GTCTAATGGTCAGCCTGAGAACAATTACA AGACTACGCCACCCGTTCTGGATTCAGAC GGATCTTTCTTCCTCTACAGCAAATTGAC GGTAGACAAAAGCCGCTGGCAAGAGGGC AATGTCTTCAGTTGTTCTGTAATGCACGA AGCCCTCCATAATCACTACACGCAGAAAT CTCTGAGCTTGTCTCTTGGGAAA
627	IL2-088, слитый с IgG4 Fc S228P/R409K	GCCCCTACGTCCTCCTCAACTAAAAAGAC GCAACTTCAGCTTGAGCATCTTCTTCTCGA CCTTCAGATGATTTTGAACGGAATCAATA ATTACAAAAATCCTAAACTTACTAACATG CTCACGTTTAAGTTTTATATGCCAAAAAA GGCCACTGAGTTGAAACACCTTCAATGCT TGGAGGAGGAACTTAAACCACTTGAGGA AGCCTTGAATCTTGCTCCGTCCAAAAACT TTCATTTGCGGCCACGAGATCTGATAAGC AACATCAACGTGATCGTCCTGGAACTGAA AGGAAGCGAAACGACGTTTATGTGCGAAT ATGCAGACGAAACTGCGACAATCGTTGAA TTTCTCAATCGATGGATCACTTTTAGCCAA TCTATCATCAGCACGTTGACTGGTGGTGG AGGATCGGGAGGTGGAGGATCTGGAGGA GGAGGATCGGGTGGAGGAGGATCC GAAAGTAAGTATGGCCCTCCTTGCCCTCC GTGCCCTGCACCTGAGTTCCTCGGCGGTC CTTCAGTGTTTTTGTTTCCACCCAAACCTA AAGACACCCTTATGATCTCTCGAACACCT GAAGTAACCTGTGTAGTTGTTGATGTCTC ACAGGAAGATCCGGAGGTTCAATTTAATT GGTACGTCGATGGTGTTGAAGTGCATAAT GCGAAGACTAAGCCGAGAGAGGAACAGT

		TCAATTCCACTTATCGCGTGGTTTCAGTCC TTACAGTCTTGCACCAAGATTGGCTTAAC GGAAAGGAATATAAGTGCAAGGTAAGTA ATAAAGGGCTTCCATCAAGCATTGAAAAA ACCATAAGTAAAGCAAAAGGACAACCGA GGGAGCCCCAAGTCTACACGCTTCCTCCT TCTCAGGAGGAGATGACCAAAAACCAGG TAAGTTTGACGTGTTTGGTAAAGGGGTTT TATCCCTCAGATATTGCTGTCGAATGGGA GTCTAATGGTCAGCCTGAGAACAATTACA AGACTACGCCACCCGTTCTGGATTCAGAC GGATCTTTCTTCCTCTACAGCAAATTGAC GGTAGACAAAAGCCGCTGGCAAGAGGGC AATGTCTTCAGTTGTTCTGTAATGCACGA AGCCCTCCATAATCACTACACGCAGAAAT CTCTGAGCTTGTCTCTTGGGAAA
628	IL2-097, слитый с IgG4 Fc S228P/R409K	GCCCCTACGTCCTCCTCAACTAAAAAGAC GCAACTTCAGCTTGAGAACCTTCTTCTCG ACCTTCAGATGATTTTGAACGGAATCAAT AATTACAAAAATCCTAAACTTACTAACAT GCTCACGTTTAAGTTTTATATGCCAAAAA AGGCCACTGAGTTGAAACACCTTCAATGC TTGGAGGAGGAACTTAAACCACTTGAGGA AGCCTTGAATCTTGCTCCGTCCAAAAACT TTCATTTGCGGCCACGAGATCTGATAAGC AACATCAACGTGATCGTCCTGGAACTGAA AGGAAGCGAAACGACGTTTATGTGCGAAT ATGCAGACGAAACTGCGACAATCGTTGAA TTTCTCAATCGATGGATCACTTTTAGCCAA TCTATCATCAGCACGTTGACTGGTGGTGG AGGATCGGGAGGTGGAGGATCTGGAGGA GGAGGATCGGGTGGAGGAGGATCC GAAAGTAAGTATGGCCCTCCTTGCCCTCC GTGCCCTGCACCTGAGTTCCTCGGCGGTC CTTCAGTGTTTTTGTTTCCACCCAAACCTA AAGACACCCTTATGATCTCTCGAACACCT GAAGTAACCTGTGTAGTTGTTGATGTCTC ACAGGAAGATCCGGAGGTTCAATTTAATT GGTACGTCGATGGTGTTGAAGTGCATAAT GCGAAGACTAAGCCGAGAGAGGAACAGT TCAATTCCACTTATCGCGTGGTTTCAGTCC TTACAGTCTTGCACCAAGATTGGCTTAAC GGAAAGGAATATAAGTGCAAGGTAAGTA ATAAAGGGCTTCCATCAAGCATTGAAAAA ACCATAAGTAAAGCAAAAGGACAACCGA GGGAGCCCCAAGTCTACACGCTTCCTCCT TCTCAGGAGGAGATGACCAAAAACCAGG TAAGTTTGACGTGTTTGGTAAAGGGGTTT TATCCCTCAGATATTGCTGTCGAATGGGA GTCTAATGGTCAGCCTGAGAACAATTACA AGACTACGCCACCCGTTCTGGATTCAGAC GGATCTTTCTTCCTCTACAGCAAATTGAC

		GGTAGACAAAAGCCGCTGGCAAGAGGGC AATGTCTTCAGTTGTTCTGTAATGCACGA AGCCCTCCATAATCACTACACGCAGAAAT CTCTGAGCTTGTCTCTTGGGAAA
629	R38N/H16L мутеин, слитый с IgG4 Fc S228P/R409K	GCCCCTACGTCCTCCTCAACTAAAAAGAC GCAACTTCAGCTTGAGTTGCTTCTTCTCGA CCTTCAGATGATTTTGAACGGAATCAATA ATTACAAAAATCCTAAACTTACTAACATG CTCACGTTTAAGTTTTATATGCCAAAAAA GGCCACTGAGTTGAAACACCTTCAATGCT TGGAGGAGGAACTTAAACCACTTGAGGA AGCCTTGAATCTTGCTCCGTCCAAAAACT TTCATTTGCGGCCACGAGATCTGATAAGC AACATCAACGTGATCGTCCTGGAACTGAA AGGAAGCGAAACGACGTTTATGTGCGAAT ATGCAGACGAAACTGCGACAATCGTTGAA TTTCTCAATCGATGGATCACTTTTAGCCAA TCTATCATCAGCACGTTGACTGGTGGTGG AGGATCGGGAGGTGGAGGATCTGGAGGA GGAGGATCGGGTGGAGGAGGATCC GAAAGTAAGTATGGCCCTCCTTGCCCTCC GTGCCCTGCACCTGAGTTCCTCGGCGGTC CTTCAGTGTTTTTGTTTCCACCCAAACCTA AAGACACCCTTATGATCTCTCGAACACCT GAAGTAACCTGTGTAGTTGTTGATGTCTC ACAGGAAGATCCGGAGGTTCAATTTAATT GGTACGTCGATGGTGTTGAAGTGCATAAT GCGAAGACTAAGCCGAGAGAGGAACAGT TCAATTCCACTTATCGCGTGGTTTCAGTCC TTACAGTCTTGCACCAAGATTGGCTTAAC GGAAAGGAATATAAGTGCAAGGTAAGTA ATAAAGGGCTTCCATCAAGCATTGAAAAA ACCATAAGTAAAGCAAAAGGACAACCGA GGGAGCCCCAAGTCTACACGCTTCCTCCT TCTCAGGAGGAGATGACCAAAAACCAGG TAAGTTTGACGTGTTTGGTAAAGGGGTTT TATCCCTCAGATATTGCTGTCGAATGGGA GTCTAATGGTCAGCCTGAGAACAATTACA AGACTACGCCACCCGTTCTGGATTCAGAC GGATCTTTCTTCCTCTACAGCAAATTGAC GGTAGACAAAAGCCGCTGGCAAGAGGGC AATGTCTTCAGTTGTTCTGTAATGCACGA AGCCCTCCATAATCACTACACGCAGAAAT CTCTGAGCTTGTCTCTTGGGAAA

630	IL2-098, слитый с IgG4 Fc S228P/R409K	GCCCCTACGTCCTCCTCAACTAAAAAGAC GCAACTTCAGCTTGAGCATCTTCTTCTCGA CCTTCAGATGATTTTGAACGGAATCAATA ATTACAAAAATCCTAAACTTACTAACATG CTCACGTTTAAGTTTTATATGCCAAAAAA GGCCACTGAGTTGAAACACCTTCAATGCT TGGAGGAGGAACTTAAACCACTTGAGGA AGCCTTGAATCTTGCTCCGTCCAAAAACT TTCATTTGCGGCCACGAGTCCTGATAAGC AACATCAACGTGATCGTCCTGGAACTGAA AGGAAGCGAAACGACGTTTATGTGCGAAT ATGCAGACGAAACTGCGACAATCGTTGAA TTTCTCAATCGATGGATCACTTTTAGCCAA TCTATCATCAGCACGTTGACTGGTGGTGG AGGATCGGGAGGTGGAGGATCTGGAGGA GGAGGATCGGGTGGAGGAGGATCC GAAAGTAAGTATGGCCCTCCTTGCCCTCC GTGCCCTGCACCTGAGTTCCTCGGCGGTC CTTCAGTGTTTTTGTTTCCACCCAAACCTA AAGACACCCTTATGATCTCTCGAACACCT GAAGTAACCTGTGTAGTTGTTGATGTCTC ACAGGAAGATCCGGAGGTTCAATTTAATT GGTACGTCGATGGTGTTGAAGTGCATAAT GCGAAGACTAAGCCGAGAGAGGAACAGT TCAATTCCACTTATCGCGTGGTTTCAGTCC TTACAGTCTTGCACCAAGATTGGCTTAAC GGAAAGGAATATAAGTGCAAGGTAAGTA ATAAAGGGCTTCCATCAAGCATTGAAAAA ACCATAAGTAAAGCAAAAGGACAACCGA GGGAGCCCCAAGTCTACACGCTTCCTCCT TCTCAGGAGGAGATGACCAAAAACCAGG TAAGTTTGACGTGTTTGGTAAAGGGGTTT TATCCCTCAGATATTGCTGTCGAATGGGA GTCTAATGGTCAGCCTGAGAACAATTACA AGACTACGCCACCCGTTCTGGATTCAGAC GGATCTTTCTTCCTCTACAGCAAATTGAC GGTAGACAAAAGCCGCTGGCAAGAGGGC AATGTCTTCAGTTGTTCTGTAATGCACGA AGCCCTCCATAATCACTACACGCAGAAAT CTCTGAGCTTGTCTCTTGGGAAA
631	IL2-100, слитый с IgG4 Fc S228P/R409K	GCCCCTACGTCCTCCTCAACTAAAAAGAC GCAACTTCAGCTTGAGCATCTTCTTCTCGA CCTTCAGATGATTTTGAACGGAATCAATA ATTACAAAAATCCTAAACTTACTAACATG CTCACGTTTAAGTTTTATATGCCAAAAAA GGCCACTGAGTTGAAACACCTTCAATGCT TGGAGGAGGAACTTAAACCACTTGAGGA AGCCTTGAATCTTGCTCCGTCCAAAAACT TTCATTTGCGGCCACGAGATCTGATAAGC AACATCAACGTGAGCGTCCTGGAACTGAA AGGAAGCGAAACGACGTTTATGTGCGAAT ATGCAGACGAAACTGCGACAATCGTTGAA

		TTTCTCAATCGATGGATCACTTTTAGCCAA TCTATCATCAGCACGTTGACTGGTGGTGG AGGATCGGGAGGTGGAGGATCTGGAGGA GGAGGATCGGGTGGAGGAGGATCC GAAAGTAAGTATGGCCCTCCTTGCCCTCC GTGCCCTGCACCTGAGTTCCTCGGCGGTC CTTCAGTGTTTTTGTTTCCACCCAAACCTA AAGACACCCTTATGATCTCTCGAACACCT GAAGTAACCTGTGTAGTTGTTGATGTCTC ACAGGAAGATCCGGAGGTTCAATTTAATT GGTACGTCGATGGTGTTGAAGTGCATAAT GCGAAGACTAAGCCGAGAGAGGAACAGT TCAATTCCACTTATCGCGTGGTTTCAGTCC TTACAGTCTTGCACCAAGATTGGCTTAAC GGAAAGGAATATAAGTGCAAGGTAAGTA ATAAAGGGCTTCCATCAAGCATTGAAAAA ACCATAAGTAAAGCAAAAGGACAACCGA GGGAGCCCCAAGTCTACACGCTTCCTCCT TCTCAGGAGGAGATGACCAAAAACCAGG TAAGTTTGACGTGTTTGGTAAAGGGGTTT TATCCCTCAGATATTGCTGTCGAATGGGA GTCTAATGGTCAGCCTGAGAACAATTACA AGACTACGCCACCCGTTCTGGATTCAGAC GGATCTTTCTTCCTCTACAGCAAATTGAC GGTAGACAAAAGCCGCTGGCAAGAGGGC AATGTCTTCAGTTGTTCTGTAATGCACGA AGCCCTCCATAATCACTACACGCAGAAAT CTCTGAGCTTGTCTCTTGGGAAA
632	IL2-090, слитый с IgG4 Fc S228P/R409K	GCCCCTACGTCCTCCTCAACTAAAAAGAC GCAACTTCAGCTTGAGCATCTTCTTCTCGA CCTTCAGATGATTTTGAACGGAATCAATA ATTACAAAAATCCTAAACTTACTGAAATG CTCACGTTTAAGTTTTATATGCCAAAAAA GGCCACTGAGTTGAAACACCTTCAATGCT TGGAGGAGGAACTTAAACCACTTGAGGA AGCCTTGAATCTTGCTCCGTCCAAAAACT TTCATTTGCGGCCACGAGATCTGATAAGC AACATCAACGTGATCGTCCTGGAACTGAA AGGAAGCGAAACGACGTTTATGTGCGAAT ATGCAGACGAAACTGCGACAATCGTTGAA TTTCTCAATCGATGGATCACTTTTAGCCAA TCTATCATCAGCACGTTGACTGGTGGTGG AGGATCGGGAGGTGGAGGATCTGGAGGA GGAGGATCGGGTGGAGGAGGATCC GAAAGTAAGTATGGCCCTCCTTGCCCTCC GTGCCCTGCACCTGAGTTCCTCGGCGGTC CTTCAGTGTTTTTGTTTCCACCCAAACCTA AAGACACCCTTATGATCTCTCGAACACCT GAAGTAACCTGTGTAGTTGTTGATGTCTC ACAGGAAGATCCGGAGGTTCAATTTAATT GGTACGTCGATGGTGTTGAAGTGCATAAT GCGAAGACTAAGCCGAGAGAGGAACAGT

		TCAATTCCACTTATCGCGTGGTTTCAGTCC TTACAGTCTTGCACCAAGATTGGCTTAAC GGAAAGGAATATAAGTGCAAGGTAAGTA ATAAAGGGCTTCCATCAAGCATTGAAAAA ACCATAAGTAAAGCAAAAGGACAACCGA GGGAGCCCCAAGTCTACACGCTTCCTCCT TCTCAGGAGGAGATGACCAAAAACCAGG TAAGTTTGACGTGTTTGGTAAAGGGGTTT TATCCCTCAGATATTGCTGTCGAATGGGA GTCTAATGGTCAGCCTGAGAACAATTACA AGACTACGCCACCCGTTCTGGATTCAGAC GGATCTTTCTTCCTCTACAGCAAATTGAC GGTAGACAAAAGCCGCTGGCAAGAGGGC AATGTCTTCAGTTGTTCTGTAATGCACGA AGCCCTCCATAATCACTACACGCAGAAAT CTCTGAGCTTGTCTCTTGGGAAA
633	IL2-092, слитый с IgG4 Fc S228P/R409K	GCCCCTACGTCCTCCTCAACTAAAAAGAC GCAACTTCAGCTTGAGCATCTTCTTCTCGA CCTTCAGATGATTTTGAACGGAATCAATA ATTACAAAAATCCTAAACTTACTAGAATG CTCACGAAGAAGTTTTATATGCCAAAAAA GGCCACTGAGTTGAAACACCTTCAATGCT TGGAGGAGGAACTTAAACCACTTGAGGA AGCCTTGAATCTTGCTCCGTCCAAAAACT TTCATTTGCGGCCACGAGATCTGATAAGC AACATCAACGTGATCGTCCTGGAACTGAA AGGAAGCGAAACGACGTTTATGTGCGAAT ATGCAGACGAAACTGCGACAATCGTTGAA TTTCTCAATCGATGGATCACTTTTAGCCAA TCTATCATCAGCACGTTGACTGGTGGTGG AGGATCGGGAGGTGGAGGATCTGGAGGA GGAGGATCGGGTGGAGGAGGATCC GAAAGTAAGTATGGCCCTCCTTGCCCTCC GTGCCCTGCACCTGAGTTCCTCGGCGGTC CTTCAGTGTTTTTGTTTCCACCCAAACCTA AAGACACCCTTATGATCTCTCGAACACCT GAAGTAACCTGTGTAGTTGTTGATGTCTC ACAGGAAGATCCGGAGGTTCAATTTAATT GGTACGTCGATGGTGTTGAAGTGCATAAT GCGAAGACTAAGCCGAGAGAGGAACAGT TCAATTCCACTTATCGCGTGGTTTCAGTCC TTACAGTCTTGCACCAAGATTGGCTTAAC GGAAAGGAATATAAGTGCAAGGTAAGTA ATAAAGGGCTTCCATCAAGCATTGAAAAA ACCATAAGTAAAGCAAAAGGACAACCGA GGGAGCCCCAAGTCTACACGCTTCCTCCT TCTCAGGAGGAGATGACCAAAAACCAGG TAAGTTTGACGTGTTTGGTAAAGGGGTTT TATCCCTCAGATATTGCTGTCGAATGGGA GTCTAATGGTCAGCCTGAGAACAATTACA AGACTACGCCACCCGTTCTGGATTCAGAC GGATCTTTCTTCCTCTACAGCAAATTGAC

		GGTAGACAAAAGCCGCTGGCAAGAGGGC AATGTCTTCAGTTGTTCTGTAATGCACGA AGCCCTCCATAATCACTACACGCAGAAAT CTCTGAGCTTGTCTCTTGGGAAA
634	IL2-110, слитый с IgG4 Fc S228P/R409K	GCCCCTACGTCCTCCTCAACTAAAAAGAC GCAACTTCAGCTTGAGCATCTTCTTCTCGA CCTTCAGATGATTTTGAACGGAATCAATA ATTACAAAAATCCTAAACTTACTAGAATG CTCACGCAGAAGTTTTATATGCCAAAAAA GGCCACTGAGTTGAAACACCTTCAATGCT TGGAGGAGGAACTTAAACCACTTGAGGA AGCCTTGAATCTTGCTCCGTCCAAAAACT TTCATTTGCGGCCACGAGATCTGATAAGC AACATCAACGTGATCGTCCTGGAACTGAA AGGAAGCGAAACGACGTTTATGTGCGAAT ATGCAGACGAAACTGCGACAATCGTTGAA TTTCTCAATCGATGGATCACTTTTAGCCAA TCTATCATCAGCACGTTGACTGGTGGTGG AGGATCGGGAGGTGGAGGATCTGGAGGA GGAGGATCGGGTGGAGGAGGATCC GAAAGTAAGTATGGCCCTCCTTGCCCTCC GTGCCCTGCACCTGAGTTCCTCGGCGGTC CTTCAGTGTTTTTGTTTCCACCCAAACCTA AAGACACCCTTATGATCTCTCGAACACCT GAAGTAACCTGTGTAGTTGTTGATGTCTC ACAGGAAGATCCGGAGGTTCAATTTAATT GGTACGTCGATGGTGTTGAAGTGCATAAT GCGAAGACTAAGCCGAGAGAGGAACAGT TCAATTCCACTTATCGCGTGGTTTCAGTCC TTACAGTCTTGCACCAAGATTGGCTTAAC GGAAAGGAATATAAGTGCAAGGTAAGTA ATAAAGGGCTTCCATCAAGCATTGAAAAA ACCATAAGTAAAGCAAAAGGACAACCGA GGGAGCCCCAAGTCTACACGCTTCCTCCT TCTCAGGAGGAGATGACCAAAAACCAGG TAAGTTTGACGTGTTTGGTAAAGGGGTTT TATCCCTCAGATATTGCTGTCGAATGGGA GTCTAATGGTCAGCCTGAGAACAATTACA AGACTACGCCACCCGTTCTGGATTCAGAC GGATCTTTCTTCCTCTACAGCAAATTGAC GGTAGACAAAAGCCGCTGGCAAGAGGGC AATGTCTTCAGTTGTTCTGTAATGCACGA AGCCCTCCATAATCACTACACGCAGAAAT CTCTGAGCTTGTCTCTTGGGAAA

635	IL2-неактивный, слитый с IgG4 Fc S228P/R409K	GCCCCTACGTCCTCCTCAACTAAAAAGAC GCAACTTCAGCTTGAGCATCTTCTTCTCGA CCTTCAGATGATTTTGAACGGAATCAATA ATTACAAAAATCCTAAACTTACTAGAATG CTCACGGCAAAGTTTGCTATGCCAAAAAA GGCCACTGAGTTGAAACACCTTCAATGCT TGGAGGAGGAACTTAAACCACTTGAGGA AGCCTTGAATGGTGCTCCGTCCAAAAACT TTCATTTGCGGCCACGAGATCTGATAAGC GATATCAACGTGATCGTCCTGGAACTGAA AGGAAGCGAAACGACGTTTATGTGCGAAT ATGCAGACGAAACTGCGACAATCGTTGAA TTTCTCAATCGATGGATCACTTTTAGCCAA TCTATCATCAGCACGTTGACTGGTGGTGG AGGATCGGGAGGTGGAGGATCTGGAGGA GGAGGATCGGGTGGAGGAGGATCC GAAAGTAAGTATGGCCCTCCTTGCCCTCC GTGCCCTGCACCTGAGTTCCTCGGCGGTC CTTCAGTGTTTTTGTTTCCACCCAAACCTA AAGACACCCTTATGATCTCTCGAACACCT GAAGTAACCTGTGTAGTTGTTGATGTCTC ACAGGAAGATCCGGAGGTTCAATTTAATT GGTACGTCGATGGTGTTGAAGTGCATAAT GCGAAGACTAAGCCGAGAGAGGAACAGT TCAATTCCACTTATCGCGTGGTTTCAGTCC TTACAGTCTTGCACCAAGATTGGCTTAAC GGAAAGGAATATAAGTGCAAGGTAAGTA ATAAAGGGCTTCCATCAAGCATTGAAAAA ACCATAAGTAAAGCAAAAGGACAACCGA GGGAGCCCCAAGTCTACACGCTTCCTCCT TCTCAGGAGGAGATGACCAAAAACCAGG TAAGTTTGACGTGTTTGGTAAAGGGGTTT TATCCCTCAGATATTGCTGTCGAATGGGA GTCTAATGGTCAGCCTGAGAACAATTACA AGACTACGCCACCCGTTCTGGATTCAGAC GGATCTTTCTTCCTCTACAGCAAATTGAC GGTAGACAAAAGCCGCTGGCAAGAGGGC AATGTCTTCAGTTGTTCTGTAATGCACGA AGCCCTCCATAATCACTACACGCAGAAAT CTCTGAGCTTGTCTCTTGGGAAA
636	IL2-99, слитый с IgG4 Fc S228P/R409K	GCCCCTACGTCCTCCTCAACTAAAAAGAC GCAACTTCAGCTTGAGCATCTTCTTCTCGA CCTTCAGATGATTTTGAACGGAATCAATA ATTACAAAAATCCTAAACTTACTAACATG CTCACGTTTAAGTTTTATATGCCAAAAAA GGCCACTGAGTTGAAACACCTTCAATGCT TGGAGGAGGAACTTAAACCACTTGAGGA AGCCTTGAATCTTGCTCCGTCCAAAAACT TTCATTTGCGGCCACGAGATCTGATAAGG AACATCAACGTGATCGTCCTGGAACTGAA AGGAAGCGAAACGACGTTTATGTGCGAAT ATGCAGACGAAACTGCGACAATCGTTGAA

		TTTCTCAATCGATGGATCACTTTTAGCCAA TCTATCATCAGCACGTTGACTGGTGGTGG AGGATCGGGAGGTGGAGGATCTGGAGGA GGAGGATCGGGTGGAGGAGGATCC GAAAGTAAGTATGGCCCTCCTTGCCCTCC GTGCCCTGCACCTGAGTTCCTCGGCGGTC CTTCAGTGTTTTTGTTTCCACCCAAACCTA AAGACACCCTTATGATCTCTCGAACACCT GAAGTAACCTGTGTAGTTGTTGATGTCTC ACAGGAAGATCCGGAGGTTCAATTTAATT GGTACGTCGATGGTGTTGAAGTGCATAAT GCGAAGACTAAGCCGAGAGAGGAACAGT TCAATTCCACTTATCGCGTGGTTTCAGTCC TTACAGTCTTGCACCAAGATTGGCTTAAC GGAAAGGAATATAAGTGCAAGGTAAGTA ATAAAGGGCTTCCATCAAGCATTGAAAAA ACCATAAGTAAAGCAAAAGGACAACCGA GGGAGCCCCAAGTCTACACGCTTCCTCCT TCTCAGGAGGAGATGACCAAAAACCAGG TAAGTTTGACGTGTTTGGTAAAGGGGTTT TATCCCTCAGATATTGCTGTCGAATGGGA GTCTAATGGTCAGCCTGAGAACAATTACA AGACTACGCCACCCGTTCTGGATTCAGAC GGATCTTTCTTCCTCTACAGCAAATTGAC GGTAGACAAAAGCCGCTGGCAAGAGGGC AATGTCTTCAGTTGTTCTGTAATGCACGA AGCCCTCCATAATCACTACACGCAGAAAT CTCTGAGCTTGTCTCTTGGGAAA
637	IL2-101, слитый с IgG4 Fc S228P/R409K	GCCCCTACGTCCTCCTCAACTAAAAAGAC GCAACTTCAGCTTGAGAACCTTCTTCTCG ACCTTCAGATGATTTTGAACGGAATCAAT AATTACAAAAATCCTAAACTTACTGAAAT GCTCACGTTTAAGTTTTATATGCCAAAAA AGGCCACTGAGTTGAAACACCTTCAATGC TTGGAGGAGGAACTTAAACCACTTGAGGA AGCCTTGAATCTTGCTCCGTCCAAAAACT TTCATTTGCGGCCACGAGATCTGATAAGC AACATCAACGTGATCGTCCTGGAACTGAA AGGAAGCGAAACGACGTTTATGTGCGAAT ATGCAGACGAAACTGCGACAATCGTTGAA TTTCTCAATCGATGGATCACTTTTAGCCAA TCTATCATCAGCACGTTGACTGGTGGTGG AGGATCGGGAGGTGGAGGATCTGGAGGA GGAGGATCGGGTGGAGGAGGATCC GAAAGTAAGTATGGCCCTCCTTGCCCTCC GTGCCCTGCACCTGAGTTCCTCGGCGGTC CTTCAGTGTTTTTGTTTCCACCCAAACCTA AAGACACCCTTATGATCTCTCGAACACCT GAAGTAACCTGTGTAGTTGTTGATGTCTC ACAGGAAGATCCGGAGGTTCAATTTAATT GGTACGTCGATGGTGTTGAAGTGCATAAT GCGAAGACTAAGCCGAGAGAGGAACAGT

		TCAATTCCACTTATCGCGTGGTTTCAGTCC TTACAGTCTTGCACCAAGATTGGCTTAAC GGAAAGGAATATAAGTGCAAGGTAAGTA ATAAAGGGCTTCCATCAAGCATTGAAAAA ACCATAAGTAAAGCAAAAGGACAACCGA GGGAGCCCCAAGTCTACACGCTTCCTCCT TCTCAGGAGGAGATGACCAAAAACCAGG TAAGTTTGACGTGTTTGGTAAAGGGGTTT TATCCCTCAGATATTGCTGTCGAATGGGA GTCTAATGGTCAGCCTGAGAACAATTACA AGACTACGCCACCCGTTCTGGATTCAGAC GGATCTTTCTTCCTCTACAGCAAATTGAC GGTAGACAAAAGCCGCTGGCAAGAGGGC AATGTCTTCAGTTGTTCTGTAATGCACGA AGCCCTCCATAATCACTACACGCAGAAAT CTCTGAGCTTGTCTCTTGGGAAA
638	IL2-102, слитый с IgG4 Fc S228P/R409K	GCCCCTACGTCCTCCTCAACTAAAAAGAC GCAACTTCAGCTTGAGCATCTTCTTCTCGA CCTTCAGATGATTTTGAACGGAATCAATA ATTACAAAAATCCTAAACTTACTGAAATG CTCACGTTTAAGTTTTATATGCCAAAAAA GGCCACTGAGTTGAAACACCTTCAATGCT TGGAGGAGGAACTTAAACCACTTGAGGA AGCCTTGAATCTTGCTCCGTCCAAAAACT TTCATTTGCGGCCACGAGTCCTGATAAGC AACATCAACGTGATCGTCCTGGAACTGAA AGGAAGCGAAACGACGTTTATGTGCGAAT ATGCAGACGAAACTGCGACAATCGTTGAA TTTCTCAATCGATGGATCACTTTTAGCCAA TCTATCATCAGCACGTTGACTGGTGGTGG AGGATCGGGAGGTGGAGGATCTGGAGGA GGAGGATCGGGTGGAGGAGGATCC GAAAGTAAGTATGGCCCTCCTTGCCCTCC GTGCCCTGCACCTGAGTTCCTCGGCGGTC CTTCAGTGTTTTTGTTTCCACCCAAACCTA AAGACACCCTTATGATCTCTCGAACACCT GAAGTAACCTGTGTAGTTGTTGATGTCTC ACAGGAAGATCCGGAGGTTCAATTTAATT GGTACGTCGATGGTGTTGAAGTGCATAAT GCGAAGACTAAGCCGAGAGAGGAACAGT TCAATTCCACTTATCGCGTGGTTTCAGTCC TTACAGTCTTGCACCAAGATTGGCTTAAC GGAAAGGAATATAAGTGCAAGGTAAGTA ATAAAGGGCTTCCATCAAGCATTGAAAAA ACCATAAGTAAAGCAAAAGGACAACCGA GGGAGCCCCAAGTCTACACGCTTCCTCCT TCTCAGGAGGAGATGACCAAAAACCAGG TAAGTTTGACGTGTTTGGTAAAGGGGTTT TATCCCTCAGATATTGCTGTCGAATGGGA GTCTAATGGTCAGCCTGAGAACAATTACA AGACTACGCCACCCGTTCTGGATTCAGAC GGATCTTTCTTCCTCTACAGCAAATTGAC

		GGTAGACAAAAGCCGCTGGCAAGAGGGC AATGTCTTCAGTTGTTCTGTAATGCACGA AGCCCTCCATAATCACTACACGCAGAAAT CTCTGAGCTTGTCTCTTGGGAAA
639	IL2-103, слитый с IgG4 Fc S228P/R409K	GCCCCTACGTCCTCCTCAACTAAAAAGAC GCAACTTCAGCTTGAGCATCTTCTTCTCGA CCTTCAGATGATTTTGAACGGAATCAATA ATTACAAAAATCCTAAACTTACTGAAATG CTCACGTTTAAGTTTTATATGCCAAAAAA GGCCACTGAGTTGAAACACCTTCAATGCT TGGAGGAGGAACTTAAACCACTTGAGGA AGCCTTGAATCTTGCTCCGTCCAAAAACT TTCATTTGCGGCCACGAGATCTGATAAGG AACATCAACGTGATCGTCCTGGAACTGAA AGGAAGCGAAACGACGTTTATGTGCGAAT ATGCAGACGAAACTGCGACAATCGTTGAA TTTCTCAATCGATGGATCACTTTTAGCCAA TCTATCATCAGCACGTTGACTGGTGGTGG AGGATCGGGAGGTGGAGGATCTGGAGGA GGAGGATCGGGTGGAGGAGGATCC GAAAGTAAGTATGGCCCTCCTTGCCCTCC GTGCCCTGCACCTGAGTTCCTCGGCGGTC CTTCAGTGTTTTTGTTTCCACCCAAACCTA AAGACACCCTTATGATCTCTCGAACACCT GAAGTAACCTGTGTAGTTGTTGATGTCTC ACAGGAAGATCCGGAGGTTCAATTTAATT GGTACGTCGATGGTGTTGAAGTGCATAAT GCGAAGACTAAGCCGAGAGAGGAACAGT TCAATTCCACTTATCGCGTGGTTTCAGTCC TTACAGTCTTGCACCAAGATTGGCTTAAC GGAAAGGAATATAAGTGCAAGGTAAGTA ATAAAGGGCTTCCATCAAGCATTGAAAAA ACCATAAGTAAAGCAAAAGGACAACCGA GGGAGCCCCAAGTCTACACGCTTCCTCCT TCTCAGGAGGAGATGACCAAAAACCAGG TAAGTTTGACGTGTTTGGTAAAGGGGTTT TATCCCTCAGATATTGCTGTCGAATGGGA GTCTAATGGTCAGCCTGAGAACAATTACA AGACTACGCCACCCGTTCTGGATTCAGAC GGATCTTTCTTCCTCTACAGCAAATTGAC GGTAGACAAAAGCCGCTGGCAAGAGGGC AATGTCTTCAGTTGTTCTGTAATGCACGA AGCCCTCCATAATCACTACACGCAGAAAT CTCTGAGCTTGTCTCTTGGGAAA

640	IL2-104, слитый с IgG4 Fc S228P/R409K	GCCCCTACGTCCTCCTCAACTAAAAAGAC GCAACTTCAGCTTGAGCATCTTCTTCTCGA CCTTCAGATGATTTTGAACGGAATCAATA ATTACAAAAATCCTAAACTTACTGAAATG CTCACGTTTAAGTTTTATATGCCAAAAAA GGCCACTGAGTTGAAACACCTTCAATGCT TGGAGGAGGAACTTAAACCACTTGAGGA AGCCTTGAATCTTGCTCCGTCCAAAAACT TTCATTTGCGGCCACGAGATCTGATAAGC AACATCAACGTGAGCGTCCTGGAACTGAA AGGAAGCGAAACGACGTTTATGTGCGAAT ATGCAGACGAAACTGCGACAATCGTTGAA TTTCTCAATCGATGGATCACTTTTAGCCAA TCTATCATCAGCACGTTGACTGGTGGTGG AGGATCGGGAGGTGGAGGATCTGGAGGA GGAGGATCGGGTGGAGGAGGATCC GAAAGTAAGTATGGCCCTCCTTGCCCTCC GTGCCCTGCACCTGAGTTCCTCGGCGGTC CTTCAGTGTTTTTGTTTCCACCCAAACCTA AAGACACCCTTATGATCTCTCGAACACCT GAAGTAACCTGTGTAGTTGTTGATGTCTC ACAGGAAGATCCGGAGGTTCAATTTAATT GGTACGTCGATGGTGTTGAAGTGCATAAT GCGAAGACTAAGCCGAGAGAGGAACAGT TCAATTCCACTTATCGCGTGGTTTCAGTCC TTACAGTCTTGCACCAAGATTGGCTTAAC GGAAAGGAATATAAGTGCAAGGTAAGTA ATAAAGGGCTTCCATCAAGCATTGAAAAA ACCATAAGTAAAGCAAAAGGACAACCGA GGGAGCCCCAAGTCTACACGCTTCCTCCT TCTCAGGAGGAGATGACCAAAAACCAGG TAAGTTTGACGTGTTTGGTAAAGGGGTTT TATCCCTCAGATATTGCTGTCGAATGGGA GTCTAATGGTCAGCCTGAGAACAATTACA AGACTACGCCACCCGTTCTGGATTCAGAC GGATCTTTCTTCCTCTACAGCAAATTGAC GGTAGACAAAAGCCGCTGGCAAGAGGGC AATGTCTTCAGTTGTTCTGTAATGCACGA AGCCCTCCATAATCACTACACGCAGAAAT CTCTGAGCTTGTCTCTTGGGAAA
641	IL2-114, слитый с IgG4 Fc S228P/R409K	GCCCCTACGTCCTCCTCAACTAAAAAGAC GCAACTTCAGCTTGAGAACCTTCTTCTCG ACCTTCAGATGATTTTGAACGGAATCAAT AATTACAAAAATCCTAAACTTACTAGAAT GCTCACGCAGAAGTTTTATATGCCAAAAA AGGCCACTGAGTTGAAACACCTTCAATGC TTGGAGGAGGAACTTAAACCACTTGAGGA AGCCTTGAATCTTGCTCCGTCCAAAAACT TTCATTTGCGGCCACGAGATCTGATAAGC AACATCAACGTGATCGTCCTGGAACTGAA AGGAAGCGAAACGACGTTTATGTGCGAAT ATGCAGACGAAACTGCGACAATCGTTGAA

		TTTCTCAATCGATGGATCACTTTTAGCCAA TCTATCATCAGCACGTTGACTGGTGGTGG AGGATCGGGAGGTGGAGGATCTGGAGGA GGAGGATCGGGTGGAGGAGGATCC GAAAGTAAGTATGGCCCTCCTTGCCCTCC GTGCCCTGCACCTGAGTTCCTCGGCGGTC CTTCAGTGTTTTTGTTTCCACCCAAACCTA AAGACACCCTTATGATCTCTCGAACACCT GAAGTAACCTGTGTAGTTGTTGATGTCTC ACAGGAAGATCCGGAGGTTCAATTTAATT GGTACGTCGATGGTGTTGAAGTGCATAAT GCGAAGACTAAGCCGAGAGAGGAACAGT TCAATTCCACTTATCGCGTGGTTTCAGTCC TTACAGTCTTGCACCAAGATTGGCTTAAC GGAAAGGAATATAAGTGCAAGGTAAGTA ATAAAGGGCTTCCATCAAGCATTGAAAAA ACCATAAGTAAAGCAAAAGGACAACCGA GGGAGCCCCAAGTCTACACGCTTCCTCCT TCTCAGGAGGAGATGACCAAAAACCAGG TAAGTTTGACGTGTTTGGTAAAGGGGTTT TATCCCTCAGATATTGCTGTCGAATGGGA GTCTAATGGTCAGCCTGAGAACAATTACA AGACTACGCCACCCGTTCTGGATTCAGAC GGATCTTTCTTCCTCTACAGCAAATTGAC GGTAGACAAAAGCCGCTGGCAAGAGGGC AATGTCTTCAGTTGTTCTGTAATGCACGA AGCCCTCCATAATCACTACACGCAGAAAT CTCTGAGCTTGTCTCTTGGGAAA
642	IL2-117, слитый с IgG4 Fc S228P/R409K	GCCCCTACGTCCTCCTCAACTAAAAAGAC GCAACTTCAGCTTGAGCATCTTCTTCTCGA CCTTCAGATGATTTTGAACGGAATCAATA ATTACAAAAATCCTAAACTTACTAGAATG CTCACGCAGAAGTTTTATATGCCAAAAAA GGCCACTGAGTTGAAACACCTTCAATGCT TGGAGGAGGAACTTAAACCACTTGAGGA AGCCTTGAATCTTGCTCCGTCCAAAAACT TTCATTTGCGGCCACGAGATCTGATAAGC AACATCAACGTGAGCGTCCTGGAACTGAA AGGAAGCGAAACGACGTTTATGTGCGAAT ATGCAGACGAAACTGCGACAATCGTTGAA TTTCTCAATCGATGGATCACTTTTAGCCAA TCTATCATCAGCACGTTGACTGGTGGTGG AGGATCGGGAGGTGGAGGATCTGGAGGA GGAGGATCGGGTGGAGGAGGATCC GAAAGTAAGTATGGCCCTCCTTGCCCTCC GTGCCCTGCACCTGAGTTCCTCGGCGGTC CTTCAGTGTTTTTGTTTCCACCCAAACCTA AAGACACCCTTATGATCTCTCGAACACCT GAAGTAACCTGTGTAGTTGTTGATGTCTC ACAGGAAGATCCGGAGGTTCAATTTAATT GGTACGTCGATGGTGTTGAAGTGCATAAT GCGAAGACTAAGCCGAGAGAGGAACAGT

		TCAATTCCACTTATCGCGTGGTTTCAGTCC TTACAGTCTTGCACCAAGATTGGCTTAAC GGAAAGGAATATAAGTGCAAGGTAAGTA ATAAAGGGCTTCCATCAAGCATTGAAAAA ACCATAAGTAAAGCAAAAGGACAACCGA GGGAGCCCCAAGTCTACACGCTTCCTCCT TCTCAGGAGGAGATGACCAAAAACCAGG TAAGTTTGACGTGTTTGGTAAAGGGGTTT TATCCCTCAGATATTGCTGTCGAATGGGA GTCTAATGGTCAGCCTGAGAACAATTACA AGACTACGCCACCCGTTCTGGATTCAGAC GGATCTTTCTTCCTCTACAGCAAATTGAC GGTAGACAAAAGCCGCTGGCAAGAGGGC AATGTCTTCAGTTGTTCTGTAATGCACGA AGCCCTCCATAATCACTACACGCAGAAAT CTCTGAGCTTGTCTCTTGGGAAA
643	IL2-108, слитый с IgG4 Fc S228P/R409K	GCCCCTACGTCCTCCTCAACTAAAAAGAC GCAACTTCAGCTTGAGAACCTTCTTCTCG ACCTTCAGATGATTTTGAACGGAATCAAT AATTACAAAAATCCTGAACTTACTAACAT GCTCACGTTTAAGTTTTATATGCCAAAAA AGGCCACTGAGTTGAAACACCTTCAATGC TTGGAGGAGGAACTTAAACCACTTGAGGA AGCCTTGAATCTTGCTCCGTCCAAAAACT TTCATTTGCGGCCACGAGATCTGATAAGC AACATCAACGTGATCGTCCTGGAACTGAA AGGAAGCGAAACGACGTTTATGTGCGAAT ATGCAGACGAAACTGCGACAATCGTTGAA TTTCTCAATCGATGGATCACTTTTAGCCAA TCTATCATCAGCACGTTGACTGGTGGTGG AGGATCGGGAGGTGGAGGATCTGGAGGA GGAGGATCGGGTGGAGGAGGATCC GAAAGTAAGTATGGCCCTCCTTGCCCTCC GTGCCCTGCACCTGAGTTCCTCGGCGGTC CTTCAGTGTTTTTGTTTCCACCCAAACCTA AAGACACCCTTATGATCTCTCGAACACCT GAAGTAACCTGTGTAGTTGTTGATGTCTC ACAGGAAGATCCGGAGGTTCAATTTAATT GGTACGTCGATGGTGTTGAAGTGCATAAT GCGAAGACTAAGCCGAGAGAGGAACAGT TCAATTCCACTTATCGCGTGGTTTCAGTCC TTACAGTCTTGCACCAAGATTGGCTTAAC GGAAAGGAATATAAGTGCAAGGTAAGTA ATAAAGGGCTTCCATCAAGCATTGAAAAA ACCATAAGTAAAGCAAAAGGACAACCGA GGGAGCCCCAAGTCTACACGCTTCCTCCT TCTCAGGAGGAGATGACCAAAAACCAGG TAAGTTTGACGTGTTTGGTAAAGGGGTTT TATCCCTCAGATATTGCTGTCGAATGGGA GTCTAATGGTCAGCCTGAGAACAATTACA AGACTACGCCACCCGTTCTGGATTCAGAC GGATCTTTCTTCCTCTACAGCAAATTGAC

		GGTAGACAAAAGCCGCTGGCAAGAGGGC AATGTCTTCAGTTGTTCTGTAATGCACGA AGCCCTCCATAATCACTACACGCAGAAAT CTCTGAGCTTGTCTCTTGGGAAA
Иллюстративные слитые белки IL-2-Fc (IgG4 Fc S228P Mut215)		
644	IL2 C125S, слитый с IgG4 Fc S228P Mut215	GCCCCTACGTCCTCCTCAACTAAAAAGAC GCAACTTCAGCTTGAGCATCTTCTTCTCGA CCTTCAGATGATTTTGAACGGAATCAATA ATTACAAAAATCCTAAACTTACTAGAATG CTCACGTTTAAGTTTTATATGCCAAAAAA GGCCACTGAGTTGAAACACCTTCAATGCT TGGAGGAGGAACTTAAACCACTTGAGGA AGTATTGAATCTTGCTCAGTCCAAAAACT TTCATTTGCGGCCACGAGATCTGATAAGC AACATCAACGTGATCGTCCTGGAACTGAA AGGAAGCGAAACGACGTTTATGTGCGAAT ATGCAGACGAAACTGCGACAATCGTTGAA TTTCTCAATCGATGGATCACTTTTAGCCAA TCTATCATCAGCACGTTGACTGGTGGTGG AGGATCGGGAGGTGGAGGATCTGGAGGA GGAGGATCGGGTGGAGGAGGATCC GAAAGTAAGTATGGCCCTCCTTGCCCTCC GTGCCCTGCACCTGAGTTCCTCGGCGGTC CTTCAGTGTTTTTGTTTCCACCCAAACCTA AAGACACCCTTATGATCTCTCGAACACCT GAAGTAACCTGTGTAGTTGTTGATGTCTC ACAGGAAGATCCGGAGGTTCAATTTAATT GGTACGTCGATGGTGTTGAAGTGCATAAT GCGAAGACTAAGCCGAGAGAGGAACAGT TCAATTCCACTTATCGCGTGGTTTCAGTCC TTCAGGTCTTGCACGTGGATTGGCTTAAC GGAAAGGAATATAAGTGCAAGGTAAGTA ATAAAGGGCTTCCATCAAGCATTGAAAAA ACCATAAGTAAAGCAAAAGGACAACCGA GGGAGCCCCAAGTCTACACGCTTCCTCCT TCTCAGGAGGAGATGACCAAAAACCAGG TAAGTTTGACGTGTTTGGTAAAGGGGTTT TATCCCTCAGATATTGTTGTCGAATGGGA GTCTAATGGTCAGCCTGAGAACAATTACA AGACTACGCCACCCGTTCTGGATTCAGAC GGATCTTTCTTCCTCTACAGCAGATTGAC GGTAGACAAAAGCCGCTGGCAAGAGGGC AATGTCTTCAGTTGTTCTGTAATGCACGA

		AGCCCTCCATAATCACTACACGCAGAAAT CTCTGAGCTTGTCTCTTGGGAAA
645	Стабилизированный IL-2, слитый с IgG4 Fc S228P Mut215	GCCCCTACGTCCTCCTCAACTAAAAAGAC GCAACTTCAGCTTGAGCATCTTCTTCTCGA CCTTCAGATGATTTTGAACGGAATCAATA ATTACAAAAATCCTAAACTTACTAGAATG CTCACGTTTAAGTTTTATATGCCAAAAAA GGCCACTGAGTTGAAACACCTTCAATGCT TGGAGGAGGAACTTAAACCACTTGAGGA AGCCTTGAATCTTGCTCCGTCCAAAAACT TTCATTTGCGGCCACGAGATCTGATAAGC AACATCAACGTGATCGTCCTGGAACTGAA AGGAAGCGAAACGACGTTTATGTGCGAAT ATGCAGACGAAACTGCGACAATCGTTGAA TTTCTCAATCGATGGATCACTTTTAGCCAA TCTATCATCAGCACGTTGACTGGTGGTGG AGGATCGGGAGGTGGAGGATCTGGAGGA GGAGGATCGGGTGGAGGAGGATCC GAAAGTAAGTATGGCCCTCCTTGCCCTCC GTGCCCTGCACCTGAGTTCCTCGGCGGTC CTTCAGTGTTTTTGTTTCCACCCAAACCTA AAGACACCCTTATGATCTCTCGAACACCT GAAGTAACCTGTGTAGTTGTTGATGTCTC ACAGGAAGATCCGGAGGTTCAATTTAATT GGTACGTCGATGGTGTTGAAGTGCATAAT GCGAAGACTAAGCCGAGAGAGGAACAGT TCAATTCCACTTATCGCGTGGTTTCAGTCC TTCAGGTCTTGCACGTGGATTGGCTTAAC GGAAAGGAATATAAGTGCAAGGTAAGTA ATAAAGGGCTTCCATCAAGCATTGAAAAA ACCATAAGTAAAGCAAAAGGACAACCGA GGGAGCCCCAAGTCTACACGCTTCCTCCT TCTCAGGAGGAGATGACCAAAAACCAGG TAAGTTTGACGTGTTTGGTAAAGGGGTTT TATCCCTCAGATATTGTTGTCGAATGGGA GTCTAATGGTCAGCCTGAGAACAATTACA AGACTACGCCACCCGTTCTGGATTCAGAC GGATCTTTCTTCCTCTACAGCAGATTGAC GGTAGACAAAAGCCGCTGGCAAGAGGGC AATGTCTTCAGTTGTTCTGTAATGCACGA AGCCCTCCATAATCACTACACGCAGAAAT CTCTGAGCTTGTCTCTTGGGAAA

646	IL2-037, слитый с IgG4 Fc S228P Mut215	GCCCCTACGTCCTCCTCAACTAAAAAGAC GCAACTTCAGCTTGAGGATCTTCTTCTCG ACCTTCAGATGATTTTGAACGGAATCAAT AATTACAAAAATCCTAAACTTACTAGAAT GCTCACGTTTAAGTTTTATATGCCAAAAA AGGCCACTGAGTTGAAACACCTTCAATGC TTGGAGGAGGAACTTAAACCACTTGAGGA AGCCTTGAATCTTGCTCCGTCCAAAAACT TTCATTTGCGGCCACGAGATCTGATAAGC AACATCAACGTGATCGTCCTGGAACTGAA AGGAAGCGAAACGACGTTTATGTGCGAAT ATGCAGACGAAACTGCGACAATCGTTGAA TTTCTCAATCGATGGATCACTTTTAGCCAA TCTATCATCAGCACGTTGACTGGTGGTGG AGGATCGGGAGGTGGAGGATCTGGAGGA GGAGGATCGGGTGGAGGAGGATCC GAAAGTAAGTATGGCCCTCCTTGCCCTCC GTGCCCTGCACCTGAGTTCCTCGGCGGTC CTTCAGTGTTTTTGTTTCCACCCAAACCTA AAGACACCCTTATGATCTCTCGAACACCT GAAGTAACCTGTGTAGTTGTTGATGTCTC ACAGGAAGATCCGGAGGTTCAATTTAATT GGTACGTCGATGGTGTTGAAGTGCATAAT GCGAAGACTAAGCCGAGAGAGGAACAGT TCAATTCCACTTATCGCGTGGTTTCAGTCC TTCAGGTCTTGCACGTGGATTGGCTTAAC GGAAAGGAATATAAGTGCAAGGTAAGTA ATAAAGGGCTTCCATCAAGCATTGAAAAA ACCATAAGTAAAGCAAAAGGACAACCGA GGGAGCCCCAAGTCTACACGCTTCCTCCT TCTCAGGAGGAGATGACCAAAAACCAGG TAAGTTTGACGTGTTTGGTAAAGGGGTTT TATCCCTCAGATATTGTTGTCGAATGGGA GTCTAATGGTCAGCCTGAGAACAATTACA AGACTACGCCACCCGTTCTGGATTCAGAC GGATCTTTCTTCCTCTACAGCAGATTGAC GGTAGACAAAAGCCGCTGGCAAGAGGGC AATGTCTTCAGTTGTTCTGTAATGCACGA AGCCCTCCATAATCACTACACGCAGAAAT CTCTGAGCTTGTCTCTTGGGAAA
647	IL2-062, слитый с IgG4 Fc S228P Mut215	GCCCCTACGTCCTCCTCAACTAAAAAGAC GCAACTTCAGCTTGAGAATCTTCTTCTCG ACCTTCAGATGATTTTGAACGGAATCAAT AATTACAAAAATCCTAAACTTACTAGAAT GCTCACGTTTAAGTTTTATATGCCAAAAA AGGCCACTGAGTTGAAACACCTTCAATGC TTGGAGGAGGAACTTAAACCACTTGAGGA AGCCTTGAATCTTGCTCCGTCCAAAAACT TTCATTTGCGGCCACGAGATCTGATAAGC AACATCAACGTGATCGTCCTGGAACTGAA AGGAAGCGAAACGACGTTTATGTGCGAAT ATGCAGACGAAACTGCGACAATCGTTGAA

		TTTCTCAATCGATGGATCACTTTTAGCCAA TCTATCATCAGCACGTTGACTGGTGGTGG AGGATCGGGAGGTGGAGGATCTGGAGGA GGAGGATCGGGTGGAGGAGGATCC GAAAGTAAGTATGGCCCTCCTTGCCCTCC GTGCCCTGCACCTGAGTTCCTCGGCGGTC CTTCAGTGTTTTTGTTTCCACCCAAACCTA AAGACACCCTTATGATCTCTCGAACACCT GAAGTAACCTGTGTAGTTGTTGATGTCTC ACAGGAAGATCCGGAGGTTCAATTTAATT GGTACGTCGATGGTGTTGAAGTGCATAAT GCGAAGACTAAGCCGAGAGAGGAACAGT TCAATTCCACTTATCGCGTGGTTTCAGTCC TTCAGGTCTTGCACGTGGATTGGCTTAAC GGAAAGGAATATAAGTGCAAGGTAAGTA ATAAAGGGCTTCCATCAAGCATTGAAAAA ACCATAAGTAAAGCAAAAGGACAACCGA GGGAGCCCCAAGTCTACACGCTTCCTCCT TCTCAGGAGGAGATGACCAAAAACCAGG TAAGTTTGACGTGTTTGGTAAAGGGGTTT TATCCCTCAGATATTGTTGTCGAATGGGA GTCTAATGGTCAGCCTGAGAACAATTACA AGACTACGCCACCCGTTCTGGATTCAGAC GGATCTTTCTTCCTCTACAGCAGATTGAC GGTAGACAAAAGCCGCTGGCAAGAGGGC AATGTCTTCAGTTGTTCTGTAATGCACGA AGCCCTCCATAATCACTACACGCAGAAAT CTCTGAGCTTGTCTCTTGGGAAA
648	IL2-118, слитый с IgG4 Fc S228P Mut215	GCCCCTACGTCCTCCTCAACTAAAAAGAC GCAACTTCAGCTTGAGCTGCTTCTTCTCGA CCTTCAGATGATTTTGAACGGAATCAATA ATTACAAAAATCCTAAACTTACTAGAATG CTCACGTTTAAGTTTTATATGCCAAAAAA GGCCACTGAGTTGAAACACCTTCAATGCT TGGAGGAGGAACTTAAACCACTTGAGGA AGCCTTGAATCTTGCTCCGTCCAAAAACT TTCATTTGCGGCCACGAGATCTGATAAGC AACATCAACGTGATCGTCCTGGAACTGAA AGGAAGCGAAACGACGTTTATGTGCGAAT ATGCAGACGAAACTGCGACAATCGTTGAA TTTCTCAATCGATGGATCACTTTTAGCCAA TCTATCATCAGCACGTTGACTGGTGGTGG AGGATCGGGAGGTGGAGGATCTGGAGGA GGAGGATCGGGTGGAGGAGGATCC GAAAGTAAGTATGGCCCTCCTTGCCCTCC GTGCCCTGCACCTGAGTTCCTCGGCGGTC CTTCAGTGTTTTTGTTTCCACCCAAACCTA AAGACACCCTTATGATCTCTCGAACACCT GAAGTAACCTGTGTAGTTGTTGATGTCTC ACAGGAAGATCCGGAGGTTCAATTTAATT GGTACGTCGATGGTGTTGAAGTGCATAAT GCGAAGACTAAGCCGAGAGAGGAACAGT

		TCAATTCCACTTATCGCGTGGTTTCAGTCC TTCAGGTCTTGCACGTGGATTGGCTTAAC GGAAAGGAATATAAGTGCAAGGTAAGTA ATAAAGGGCTTCCATCAAGCATTGAAAAA ACCATAAGTAAAGCAAAAGGACAACCGA GGGAGCCCCAAGTCTACACGCTTCCTCCT TCTCAGGAGGAGATGACCAAAAACCAGG TAAGTTTGACGTGTTTGGTAAAGGGGTTT TATCCCTCAGATATTGTTGTCGAATGGGA GTCTAATGGTCAGCCTGAGAACAATTACA AGACTACGCCACCCGTTCTGGATTCAGAC GGATCTTTCTTCCTCTACAGCAGATTGAC GGTAGACAAAAGCCGCTGGCAAGAGGGC AATGTCTTCAGTTGTTCTGTAATGCACGA AGCCCTCCATAATCACTACACGCAGAAAT CTCTGAGCTTGTCTCTTGGGAAA
649	IL2-035, слитый с IgG4 Fc S228P Mut215	GCCCCTACGTCCTCCTCAACTAAAAAGAC GCAACTTCAGCTTGAGCATCTTCTTCTCGA CCTTCAGATGATTTTGAACGGAACCAATA ATTACAAAAATCCTAAACTTACTAGAATG CTCACGTTTAAGTTTTATATGCCAAAAAA GGCCACTGAGTTGAAACACCTTCAATGCT TGGAGGAGGAACTTAAACCACTTGAGGA AGCCTTGAATCTTGCTCCGTCCAAAAACT TTCATTTGCGGCCACGAGATCTGATAAGC AACATCAACGTGATCGTCCTGGAACTGAA AGGAAGCGAAACGACGTTTATGTGCGAAT ATGCAGACGAAACTGCGACAATCGTTGAA TTTCTCAATCGATGGATCACTTTTAGCCAA TCTATCATCAGCACGTTGACTGGTGGTGG AGGATCGGGAGGTGGAGGATCTGGAGGA GGAGGATCGGGTGGAGGAGGATCC GAAAGTAAGTATGGCCCTCCTTGCCCTCC GTGCCCTGCACCTGAGTTCCTCGGCGGTC CTTCAGTGTTTTTGTTTCCACCCAAACCTA AAGACACCCTTATGATCTCTCGAACACCT GAAGTAACCTGTGTAGTTGTTGATGTCTC ACAGGAAGATCCGGAGGTTCAATTTAATT GGTACGTCGATGGTGTTGAAGTGCATAAT GCGAAGACTAAGCCGAGAGAGGAACAGT TCAATTCCACTTATCGCGTGGTTTCAGTCC TTCAGGTCTTGCACGTGGATTGGCTTAAC GGAAAGGAATATAAGTGCAAGGTAAGTA ATAAAGGGCTTCCATCAAGCATTGAAAAA ACCATAAGTAAAGCAAAAGGACAACCGA GGGAGCCCCAAGTCTACACGCTTCCTCCT TCTCAGGAGGAGATGACCAAAAACCAGG TAAGTTTGACGTGTTTGGTAAAGGGGTTT TATCCCTCAGATATTGTTGTCGAATGGGA GTCTAATGGTCAGCCTGAGAACAATTACA AGACTACGCCACCCGTTCTGGATTCAGAC GGATCTTTCTTCCTCTACAGCAGATTGAC

		GGTAGACAAAAGCCGCTGGCAAGAGGGC AATGTCTTCAGTTGTTCTGTAATGCACGA AGCCCTCCATAATCACTACACGCAGAAAT CTCTGAGCTTGTCTCTTGGGAAA
650	IL2-073, слитый с IgG4 Fc S228P Mut215	GCCCCTACGTCCTCCTCAACTAAAAAGAC GCAACTTCAGCTTGAGCATCTTCTTCTCGA CCTTCAGATGATTTTGAACGGAATCAATA ATTACAAAAATCCTAAACTTACTAGAATG CTCACGTTTAAGTTTTATATGCCAAAAAA GGCCACTGAGTTGAAACACCTTCAATGCT TGGAGGAGGAACTTAAACCACTTGAGGA AGCCTTGAATCTTGCTCCGTCCAAAAACT TTCATTTGCGGCCACGAGTTCTGATAAGC AACATCAACGTGATCGTCCTGGAACTGAA AGGAAGCGAAACGACGTTTATGTGCGAAT ATGCAGACGAAACTGCGACAATCGTTGAA TTTCTCAATCGATGGATCACTTTTAGCCAA TCTATCATCAGCACGTTGACTGGTGGTGG AGGATCGGGAGGTGGAGGATCTGGAGGA GGAGGATCGGGTGGAGGAGGATCC GAAAGTAAGTATGGCCCTCCTTGCCCTCC GTGCCCTGCACCTGAGTTCCTCGGCGGTC CTTCAGTGTTTTTGTTTCCACCCAAACCTA AAGACACCCTTATGATCTCTCGAACACCT GAAGTAACCTGTGTAGTTGTTGATGTCTC ACAGGAAGATCCGGAGGTTCAATTTAATT GGTACGTCGATGGTGTTGAAGTGCATAAT GCGAAGACTAAGCCGAGAGAGGAACAGT TCAATTCCACTTATCGCGTGGTTTCAGTCC TTCAGGTCTTGCACGTGGATTGGCTTAAC GGAAAGGAATATAAGTGCAAGGTAAGTA ATAAAGGGCTTCCATCAAGCATTGAAAAA ACCATAAGTAAAGCAAAAGGACAACCGA GGGAGCCCCAAGTCTACACGCTTCCTCCT TCTCAGGAGGAGATGACCAAAAACCAGG TAAGTTTGACGTGTTTGGTAAAGGGGTTT TATCCCTCAGATATTGTTGTCGAATGGGA GTCTAATGGTCAGCCTGAGAACAATTACA AGACTACGCCACCCGTTCTGGATTCAGAC GGATCTTTCTTCCTCTACAGCAGATTGAC GGTAGACAAAAGCCGCTGGCAAGAGGGC AATGTCTTCAGTTGTTCTGTAATGCACGA AGCCCTCCATAATCACTACACGCAGAAAT CTCTGAGCTTGTCTCTTGGGAAA

651	IL2-077, слитый с IgG4 Fc S228P Mut215	GCCCCTACGTCCTCCTCAACTAAAAAGAC GCAACTTCAGCTTGAGCATCTTCTTCTCGA CCTTCAGATGATTTTGAACGGAATCAATA ATTACAAAAATCCTAAACTTACTAGAATG CTCACGTTTAAGTTTTATATGCCAAAAAA GGCCACTGAGTTGAAACACCTTCAATGCT TGGAGGAGGAACTTAAACCACTTGAGGA AGCCTTGAATCTTGCTCCGTCCAAAAACT TTCATTTGCGGCCACGAGATCTGATACGT AACATCAACGTGATCGTCCTGGAACTGAA AGGAAGCGAAACGACGTTTATGTGCGAAT ATGCAGACGAAACTGCGACAATCGTTGAA TTTCTCAATCGATGGATCACTTTTAGCCAA TCTATCATCAGCACGTTGACTGGTGGTGG AGGATCGGGAGGTGGAGGATCTGGAGGA GGAGGATCGGGTGGAGGAGGATCC GAAAGTAAGTATGGCCCTCCTTGCCCTCC GTGCCCTGCACCTGAGTTCCTCGGCGGTC CTTCAGTGTTTTTGTTTCCACCCAAACCTA AAGACACCCTTATGATCTCTCGAACACCT GAAGTAACCTGTGTAGTTGTTGATGTCTC ACAGGAAGATCCGGAGGTTCAATTTAATT GGTACGTCGATGGTGTTGAAGTGCATAAT GCGAAGACTAAGCCGAGAGAGGAACAGT TCAATTCCACTTATCGCGTGGTTTCAGTCC TTCAGGTCTTGCACGTGGATTGGCTTAAC GGAAAGGAATATAAGTGCAAGGTAAGTA ATAAAGGGCTTCCATCAAGCATTGAAAAA ACCATAAGTAAAGCAAAAGGACAACCGA GGGAGCCCCAAGTCTACACGCTTCCTCCT TCTCAGGAGGAGATGACCAAAAACCAGG TAAGTTTGACGTGTTTGGTAAAGGGGTTT TATCCCTCAGATATTGTTGTCGAATGGGA GTCTAATGGTCAGCCTGAGAACAATTACA AGACTACGCCACCCGTTCTGGATTCAGAC GGATCTTTCTTCCTCTACAGCAGATTGAC GGTAGACAAAAGCCGCTGGCAAGAGGGC AATGTCTTCAGTTGTTCTGTAATGCACGA AGCCCTCCATAATCACTACACGCAGAAAT CTCTGAGCTTGTCTCTTGGGAAA
652	IL2-043, слитый с IgG4 Fc S228P Mut215	GCCCCTACGTCCTCCTCAACTAAAAAGAC GCAACTTCAGCTTGAGCATCTTCTTCTCGA CCTTCAGATGATTTTGAACGGAATCAATA ATTACAAAAATCCTAAACTTACTAGAATG CTCACGTTTAAGTTTTATATGCCAAAAAA GGCCACTGAGTTGAAACACCTTCAATGCT TGGAGGAGGAACTTAAACCACTTGAGGA AGCCTTGAATCTTGCTCCGTCCAAAAACT TTCATTTGCGGCCACGAGATCTGATAAGC CTGATCAACGTGATCGTCCTGGAACTGAA AGGAAGCGAAACGACGTTTATGTGCGAAT ATGCAGACGAAACTGCGACAATCGTTGAA

		TTTCTCAATCGATGGATCACTTTTAGCCAA TCTATCATCAGCACGTTGACTGGTGGTGG AGGATCGGGAGGTGGAGGATCTGGAGGA GGAGGATCGGGTGGAGGAGGATCC GAAAGTAAGTATGGCCCTCCTTGCCCTCC GTGCCCTGCACCTGAGTTCCTCGGCGGTC CTTCAGTGTTTTTGTTTCCACCCAAACCTA AAGACACCCTTATGATCTCTCGAACACCT GAAGTAACCTGTGTAGTTGTTGATGTCTC ACAGGAAGATCCGGAGGTTCAATTTAATT GGTACGTCGATGGTGTTGAAGTGCATAAT GCGAAGACTAAGCCGAGAGAGGAACAGT TCAATTCCACTTATCGCGTGGTTTCAGTCC TTCAGGTCTTGCACGTGGATTGGCTTAAC GGAAAGGAATATAAGTGCAAGGTAAGTA ATAAAGGGCTTCCATCAAGCATTGAAAAA ACCATAAGTAAAGCAAAAGGACAACCGA GGGAGCCCCAAGTCTACACGCTTCCTCCT TCTCAGGAGGAGATGACCAAAAACCAGG TAAGTTTGACGTGTTTGGTAAAGGGGTTT TATCCCTCAGATATTGTTGTCGAATGGGA GTCTAATGGTCAGCCTGAGAACAATTACA AGACTACGCCACCCGTTCTGGATTCAGAC GGATCTTTCTTCCTCTACAGCAGATTGAC GGTAGACAAAAGCCGCTGGCAAGAGGGC AATGTCTTCAGTTGTTCTGTAATGCACGA AGCCCTCCATAATCACTACACGCAGAAAT CTCTGAGCTTGTCTCTTGGGAAA
653	IL2-036, слитый с IgG4 Fc S228P Mut215	GCCCCTACGTCCTCCTCAACTAAAAAGAC GCAACTTCAGCTTGAGCATCTTCTTCTCGA CCTTCAGATGATTTTGAACGGAATCAATA ATTACAAAAATCCTAAACTTACTAGAATG CTCACGTTTAAGTTTTATATGCCAAAAAA GGCCACTGAGTTGAAACACCTTCAATGCT TGGAGGAGGAACTTAAACCACTTGAGGA AGCCTTGAATCTTGCTCCGTCCAAAAACT TTCATTTGCGGCCACGAGATCTGATAAGC AGCATCAACGTGATCGTCCTGGAACTGAA AGGAAGCGAAACGACGTTTATGTGCGAAT ATGCAGACGAAACTGCGACAATCGTTGAA TTTCTCAATCGATGGATCACTTTTAGCCAA TCTATCATCAGCACGTTGACTGGTGGTGG AGGATCGGGAGGTGGAGGATCTGGAGGA GGAGGATCGGGTGGAGGAGGATCC GAAAGTAAGTATGGCCCTCCTTGCCCTCC GTGCCCTGCACCTGAGTTCCTCGGCGGTC CTTCAGTGTTTTTGTTTCCACCCAAACCTA AAGACACCCTTATGATCTCTCGAACACCT GAAGTAACCTGTGTAGTTGTTGATGTCTC ACAGGAAGATCCGGAGGTTCAATTTAATT GGTACGTCGATGGTGTTGAAGTGCATAAT GCGAAGACTAAGCCGAGAGAGGAACAGT

		TCAATTCCACTTATCGCGTGGTTTCAGTCC TTCAGGTCTTGCACGTGGATTGGCTTAAC GGAAAGGAATATAAGTGCAAGGTAAGTA ATAAAGGGCTTCCATCAAGCATTGAAAAA ACCATAAGTAAAGCAAAAGGACAACCGA GGGAGCCCCAAGTCTACACGCTTCCTCCT TCTCAGGAGGAGATGACCAAAAACCAGG TAAGTTTGACGTGTTTGGTAAAGGGGTTT TATCCCTCAGATATTGTTGTCGAATGGGA GTCTAATGGTCAGCCTGAGAACAATTACA AGACTACGCCACCCGTTCTGGATTCAGAC GGATCTTTCTTCCTCTACAGCAGATTGAC GGTAGACAAAAGCCGCTGGCAAGAGGGC AATGTCTTCAGTTGTTCTGTAATGCACGA AGCCCTCCATAATCACTACACGCAGAAAT CTCTGAGCTTGTCTCTTGGGAAA
654	IL2-068, слитый с IgG4 Fc S228P Mut215	GCCCCTACGTCCTCCTCAACTAAAAAGAC GCAACTTCAGCTTGAGCATCTTCTTCTCGA CCTTCAGATGATTTTGAACGGAATCAATA ATTACAAAAATCCTAAACTTACTAGAATG CTCACGTTTAAGTTTTATATGCCAAAAAA GGCCACTGAGTTGAAACACCTTCAATGCT TGGAGGAGGAACTTAAACCACTTGAGGA AGCCTTGAATCTTGCTCCGTCCAAAAACT TTCATTTGCGGCCACGAGATCTGATAAGC AACATCAACGTGAGCGTCCTGGAACTGAA AGGAAGCGAAACGACGTTTATGTGCGAAT ATGCAGACGAAACTGCGACAATCGTTGAA TTTCTCAATCGATGGATCACTTTTAGCCAA TCTATCATCAGCACGTTGACTGGTGGTGG AGGATCGGGAGGTGGAGGATCTGGAGGA GGAGGATCGGGTGGAGGAGGATCC GAAAGTAAGTATGGCCCTCCTTGCCCTCC GTGCCCTGCACCTGAGTTCCTCGGCGGTC CTTCAGTGTTTTTGTTTCCACCCAAACCTA AAGACACCCTTATGATCTCTCGAACACCT GAAGTAACCTGTGTAGTTGTTGATGTCTC ACAGGAAGATCCGGAGGTTCAATTTAATT GGTACGTCGATGGTGTTGAAGTGCATAAT GCGAAGACTAAGCCGAGAGAGGAACAGT TCAATTCCACTTATCGCGTGGTTTCAGTCC TTCAGGTCTTGCACGTGGATTGGCTTAAC GGAAAGGAATATAAGTGCAAGGTAAGTA ATAAAGGGCTTCCATCAAGCATTGAAAAA ACCATAAGTAAAGCAAAAGGACAACCGA GGGAGCCCCAAGTCTACACGCTTCCTCCT TCTCAGGAGGAGATGACCAAAAACCAGG TAAGTTTGACGTGTTTGGTAAAGGGGTTT TATCCCTCAGATATTGTTGTCGAATGGGA GTCTAATGGTCAGCCTGAGAACAATTACA AGACTACGCCACCCGTTCTGGATTCAGAC GGATCTTTCTTCCTCTACAGCAGATTGAC

		GGTAGACAAAAGCCGCTGGCAAGAGGGC AATGTCTTCAGTTGTTCTGTAATGCACGA AGCCCTCCATAATCACTACACGCAGAAAT CTCTGAGCTTGTCTCTTGGGAAA
655	IL2-106, слитый с IgG4 Fc S228P Mut215	GCCCCTACGTCCTCCTCAACTAAAAAGAC GCAACTTCAGCTTGAGCATCTTCTTCTCGA CCTTCAGATGATTTTGAACGGAATCAATA ATTACAAAAATCCTGAACTTACTAGAATG CTCACGTTTAAGTTTTATATGCCAAAAAA GGCCACTGAGTTGAAACACCTTCAATGCT TGGAGGAGGAACTTAAACCACTTGAGGA AGCCTTGAATCTTGCTCCGTCCAAAAACT TTCATTTGCGGCCACGAGATCTGATAAGC AACATCAACGTGATCGTCCTGGAACTGAA AGGAAGCGAAACGACGTTTATGTGCGAAT ATGCAGACGAAACTGCGACAATCGTTGAA TTTCTCAATCGATGGATCACTTTTAGCCAA TCTATCATCAGCACGTTGACTGGTGGTGG AGGATCGGGAGGTGGAGGATCTGGAGGA GGAGGATCGGGTGGAGGAGGATCC GAAAGTAAGTATGGCCCTCCTTGCCCTCC GTGCCCTGCACCTGAGTTCCTCGGCGGTC CTTCAGTGTTTTTGTTTCCACCCAAACCTA AAGACACCCTTATGATCTCTCGAACACCT GAAGTAACCTGTGTAGTTGTTGATGTCTC ACAGGAAGATCCGGAGGTTCAATTTAATT GGTACGTCGATGGTGTTGAAGTGCATAAT GCGAAGACTAAGCCGAGAGAGGAACAGT TCAATTCCACTTATCGCGTGGTTTCAGTCC TTCAGGTCTTGCACGTGGATTGGCTTAAC GGAAAGGAATATAAGTGCAAGGTAAGTA ATAAAGGGCTTCCATCAAGCATTGAAAAA ACCATAAGTAAAGCAAAAGGACAACCGA GGGAGCCCCAAGTCTACACGCTTCCTCCT TCTCAGGAGGAGATGACCAAAAACCAGG TAAGTTTGACGTGTTTGGTAAAGGGGTTT TATCCCTCAGATATTGTTGTCGAATGGGA GTCTAATGGTCAGCCTGAGAACAATTACA AGACTACGCCACCCGTTCTGGATTCAGAC GGATCTTTCTTCCTCTACAGCAGATTGAC GGTAGACAAAAGCCGCTGGCAAGAGGGC AATGTCTTCAGTTGTTCTGTAATGCACGA AGCCCTCCATAATCACTACACGCAGAAAT CTCTGAGCTTGTCTCTTGGGAAA

656	IL2-107, слитый с IgG4 Fc S228P Mut215	GCCCCTACGTCCTCCTCAACTAAAAAGAC GCAACTTCAGCTTGAGAACCTTCTTCTCG ACCTTCAGATGATTTTGAACGGAATCAAT AATTACAAAAATCCTGAACTTACTAGAAT GCTCACGTTTAAGTTTTATATGCCAAAAA AGGCCACTGAGTTGAAACACCTTCAATGC TTGGAGGAGGAACTTAAACCACTTGAGGA AGCCTTGAATCTTGCTCCGTCCAAAAACT TTCATTTGCGGCCACGAGATCTGATAAGC AACATCAACGTGATCGTCCTGGAACTGAA AGGAAGCGAAACGACGTTTATGTGCGAAT ATGCAGACGAAACTGCGACAATCGTTGAA TTTCTCAATCGATGGATCACTTTTAGCCAA TCTATCATCAGCACGTTGACTGGTGGTGG AGGATCGGGAGGTGGAGGATCTGGAGGA GGAGGATCGGGTGGAGGAGGATCC GAAAGTAAGTATGGCCCTCCTTGCCCTCC GTGCCCTGCACCTGAGTTCCTCGGCGGTC CTTCAGTGTTTTTGTTTCCACCCAAACCTA AAGACACCCTTATGATCTCTCGAACACCT GAAGTAACCTGTGTAGTTGTTGATGTCTC ACAGGAAGATCCGGAGGTTCAATTTAATT GGTACGTCGATGGTGTTGAAGTGCATAAT GCGAAGACTAAGCCGAGAGAGGAACAGT TCAATTCCACTTATCGCGTGGTTTCAGTCC TTCAGGTCTTGCACGTGGATTGGCTTAAC GGAAAGGAATATAAGTGCAAGGTAAGTA ATAAAGGGCTTCCATCAAGCATTGAAAAA ACCATAAGTAAAGCAAAAGGACAACCGA GGGAGCCCCAAGTCTACACGCTTCCTCCT TCTCAGGAGGAGATGACCAAAAACCAGG TAAGTTTGACGTGTTTGGTAAAGGGGTTT TATCCCTCAGATATTGTTGTCGAATGGGA GTCTAATGGTCAGCCTGAGAACAATTACA AGACTACGCCACCCGTTCTGGATTCAGAC GGATCTTTCTTCCTCTACAGCAGATTGAC GGTAGACAAAAGCCGCTGGCAAGAGGGC AATGTCTTCAGTTGTTCTGTAATGCACGA AGCCCTCCATAATCACTACACGCAGAAAT CTCTGAGCTTGTCTCTTGGGAAA
657	IL2-119, слитый с IgG4 Fc S228P Mut215	GCCCCTACGTCCTCCTCAACTAAAAAGAC GCAACTTCAGCTTGAGCTGCTTCTTCTCGA CCTTCAGATGATTTTGAACGGAATCAATA ATTACAAAAATCCTGAACTTACTAGAATG CTCACGTTTAAGTTTTATATGCCAAAAAA GGCCACTGAGTTGAAACACCTTCAATGCT TGGAGGAGGAACTTAAACCACTTGAGGA AGCCTTGAATCTTGCTCCGTCCAAAAACT TTCATTTGCGGCCACGAGATCTGATAAGC AACATCAACGTGATCGTCCTGGAACTGAA AGGAAGCGAAACGACGTTTATGTGCGAAT ATGCAGACGAAACTGCGACAATCGTTGAA

		TTTCTCAATCGATGGATCACTTTTAGCCAA TCTATCATCAGCACGTTGACTGGTGGTGG AGGATCGGGAGGTGGAGGATCTGGAGGA GGAGGATCGGGTGGAGGAGGATCC GAAAGTAAGTATGGCCCTCCTTGCCCTCC GTGCCCTGCACCTGAGTTCCTCGGCGGTC CTTCAGTGTTTTTGTTTCCACCCAAACCTA AAGACACCCTTATGATCTCTCGAACACCT GAAGTAACCTGTGTAGTTGTTGATGTCTC ACAGGAAGATCCGGAGGTTCAATTTAATT GGTACGTCGATGGTGTTGAAGTGCATAAT GCGAAGACTAAGCCGAGAGAGGAACAGT TCAATTCCACTTATCGCGTGGTTTCAGTCC TTCAGGTCTTGCACGTGGATTGGCTTAAC GGAAAGGAATATAAGTGCAAGGTAAGTA ATAAAGGGCTTCCATCAAGCATTGAAAAA ACCATAAGTAAAGCAAAAGGACAACCGA GGGAGCCCCAAGTCTACACGCTTCCTCCT TCTCAGGAGGAGATGACCAAAAACCAGG TAAGTTTGACGTGTTTGGTAAAGGGGTTT TATCCCTCAGATATTGTTGTCGAATGGGA GTCTAATGGTCAGCCTGAGAACAATTACA AGACTACGCCACCCGTTCTGGATTCAGAC GGATCTTTCTTCCTCTACAGCAGATTGAC GGTAGACAAAAGCCGCTGGCAAGAGGGC AATGTCTTCAGTTGTTCTGTAATGCACGA AGCCCTCCATAATCACTACACGCAGAAAT CTCTGAGCTTGTCTCTTGGGAAA
658	K35E/D84V мутеин, слитый с IgG4 Fc S228P Mut215	GCCCCTACGTCCTCCTCAACTAAAAAGAC GCAACTTCAGCTTGAGCATCTTCTTCTCGA CCTTCAGATGATTTTGAACGGAATCAATA ATTACAAAAATCCTGAACTTACTAGAATG CTCACGTTTAAGTTTTATATGCCAAAAAA GGCCACTGAGTTGAAACACCTTCAATGCT TGGAGGAGGAACTTAAACCACTTGAGGA AGCCTTGAATCTTGCTCCGTCCAAAAACT TTCATTTGCGGCCACGAGTGCTGATAAGC AACATCAACGTGATCGTCCTGGAACTGAA AGGAAGCGAAACGACGTTTATGTGCGAAT ATGCAGACGAAACTGCGACAATCGTTGAA TTTCTCAATCGATGGATCACTTTTAGCCAA TCTATCATCAGCACGTTGACTGGTGGTGG AGGATCGGGAGGTGGAGGATCTGGAGGA GGAGGATCGGGTGGAGGAGGATCC GAAAGTAAGTATGGCCCTCCTTGCCCTCC GTGCCCTGCACCTGAGTTCCTCGGCGGTC CTTCAGTGTTTTTGTTTCCACCCAAACCTA AAGACACCCTTATGATCTCTCGAACACCT GAAGTAACCTGTGTAGTTGTTGATGTCTC ACAGGAAGATCCGGAGGTTCAATTTAATT GGTACGTCGATGGTGTTGAAGTGCATAAT GCGAAGACTAAGCCGAGAGAGGAACAGT

		TCAATTCCACTTATCGCGTGGTTTCAGTCC TTCAGGTCTTGCACGTGGATTGGCTTAAC GGAAAGGAATATAAGTGCAAGGTAAGTA ATAAAGGGCTTCCATCAAGCATTGAAAAA ACCATAAGTAAAGCAAAAGGACAACCGA GGGAGCCCCAAGTCTACACGCTTCCTCCT TCTCAGGAGGAGATGACCAAAAACCAGG TAAGTTTGACGTGTTTGGTAAAGGGGTTT TATCCCTCAGATATTGTTGTCGAATGGGA GTCTAATGGTCAGCCTGAGAACAATTACA AGACTACGCCACCCGTTCTGGATTCAGAC GGATCTTTCTTCCTCTACAGCAGATTGAC GGTAGACAAAAGCCGCTGGCAAGAGGGC AATGTCTTCAGTTGTTCTGTAATGCACGA AGCCCTCCATAATCACTACACGCAGAAAT CTCTGAGCTTGTCTCTTGGGAAA
659	IL2-115, слитый с IgG4 Fc S228P Mut215	GCCCCTACGTCCTCCTCAACTAAAAAGAC GCAACTTCAGCTTGAGCATCTTCTTCTCGA CCTTCAGATGATTTTGAACGGAATCAATA ATTACAAAAATCCTGAACTTACTAGAATG CTCACGTTTAAGTTTTATATGCCAAAAAA GGCCACTGAGTTGAAACACCTTCAATGCT TGGAGGAGGAACTTAAACCACTTGAGGA AGCCTTGAATCTTGCTCCGTCCAAAAACT TTCATTTGCGGCCACGAGATCTGATAAGC AACATCAACGTGAGCGTCCTGGAACTGAA AGGAAGCGAAACGACGTTTATGTGCGAAT ATGCAGACGAAACTGCGACAATCGTTGAA TTTCTCAATCGATGGATCACTTTTAGCCAA TCTATCATCAGCACGTTGACTGGTGGTGG AGGATCGGGAGGTGGAGGATCTGGAGGA GGAGGATCGGGTGGAGGAGGATCC GAAAGTAAGTATGGCCCTCCTTGCCCTCC GTGCCCTGCACCTGAGTTCCTCGGCGGTC CTTCAGTGTTTTTGTTTCCACCCAAACCTA AAGACACCCTTATGATCTCTCGAACACCT GAAGTAACCTGTGTAGTTGTTGATGTCTC ACAGGAAGATCCGGAGGTTCAATTTAATT GGTACGTCGATGGTGTTGAAGTGCATAAT GCGAAGACTAAGCCGAGAGAGGAACAGT TCAATTCCACTTATCGCGTGGTTTCAGTCC TTCAGGTCTTGCACGTGGATTGGCTTAAC GGAAAGGAATATAAGTGCAAGGTAAGTA ATAAAGGGCTTCCATCAAGCATTGAAAAA ACCATAAGTAAAGCAAAAGGACAACCGA GGGAGCCCCAAGTCTACACGCTTCCTCCT TCTCAGGAGGAGATGACCAAAAACCAGG TAAGTTTGACGTGTTTGGTAAAGGGGTTT TATCCCTCAGATATTGTTGTCGAATGGGA GTCTAATGGTCAGCCTGAGAACAATTACA AGACTACGCCACCCGTTCTGGATTCAGAC GGATCTTTCTTCCTCTACAGCAGATTGAC

		GGTAGACAAAAGCCGCTGGCAAGAGGGC AATGTCTTCAGTTGTTCTGTAATGCACGA AGCCCTCCATAATCACTACACGCAGAAAT CTCTGAGCTTGTCTCTTGGGAAA
660	IL2-109, слитый с IgG4 Fc S228P Mut215	GCCCCTACGTCCTCCTCAACTAAAAAGAC GCAACTTCAGCTTGAGCATCTTCTTCTCGA CCTTCAGATGATTTTGAACGGAATCAATA ATTACAAAAATCCTAAACTTACTCAGATG CTCACGTTTAAGTTTTATATGCCAAAAAA GGCCACTGAGTTGAAACACCTTCAATGCT TGGAGGAGGAACTTAAACCACTTGAGGA AGCCTTGAATCTTGCTCCGTCCAAAAACT TTCATTTGCGGCCACGAGATCTGATAAGC AACATCAACGTGATCGTCCTGGAACTGAA AGGAAGCGAAACGACGTTTATGTGCGAAT ATGCAGACGAAACTGCGACAATCGTTGAA TTTCTCAATCGATGGATCACTTTTAGCCAA TCTATCATCAGCACGTTGACTGGTGGTGG AGGATCGGGAGGTGGAGGATCTGGAGGA GGAGGATCGGGTGGAGGAGGATCC GAAAGTAAGTATGGCCCTCCTTGCCCTCC GTGCCCTGCACCTGAGTTCCTCGGCGGTC CTTCAGTGTTTTTGTTTCCACCCAAACCTA AAGACACCCTTATGATCTCTCGAACACCT GAAGTAACCTGTGTAGTTGTTGATGTCTC ACAGGAAGATCCGGAGGTTCAATTTAATT GGTACGTCGATGGTGTTGAAGTGCATAAT GCGAAGACTAAGCCGAGAGAGGAACAGT TCAATTCCACTTATCGCGTGGTTTCAGTCC TTCAGGTCTTGCACGTGGATTGGCTTAAC GGAAAGGAATATAAGTGCAAGGTAAGTA ATAAAGGGCTTCCATCAAGCATTGAAAAA ACCATAAGTAAAGCAAAAGGACAACCGA GGGAGCCCCAAGTCTACACGCTTCCTCCT TCTCAGGAGGAGATGACCAAAAACCAGG TAAGTTTGACGTGTTTGGTAAAGGGGTTT TATCCCTCAGATATTGTTGTCGAATGGGA GTCTAATGGTCAGCCTGAGAACAATTACA AGACTACGCCACCCGTTCTGGATTCAGAC GGATCTTTCTTCCTCTACAGCAGATTGAC GGTAGACAAAAGCCGCTGGCAAGAGGGC AATGTCTTCAGTTGTTCTGTAATGCACGA AGCCCTCCATAATCACTACACGCAGAAAT CTCTGAGCTTGTCTCTTGGGAAA

661	IL2-113, слитый с IgG4 Fc S228P Mut215	GCCCCTACGTCCTCCTCAACTAAAAAGAC GCAACTTCAGCTTGAGAACCTTCTTCTCG ACCTTCAGATGATTTTGAACGGAATCAAT AATTACAAAAATCCTAAACTTACTCAGAT GCTCACGTTTAAGTTTTATATGCCAAAAA AGGCCACTGAGTTGAAACACCTTCAATGC TTGGAGGAGGAACTTAAACCACTTGAGGA AGCCTTGAATCTTGCTCCGTCCAAAAACT TTCATTTGCGGCCACGAGATCTGATAAGC AACATCAACGTGATCGTCCTGGAACTGAA AGGAAGCGAAACGACGTTTATGTGCGAAT ATGCAGACGAAACTGCGACAATCGTTGAA TTTCTCAATCGATGGATCACTTTTAGCCAA TCTATCATCAGCACGTTGACTGGTGGTGG AGGATCGGGAGGTGGAGGATCTGGAGGA GGAGGATCGGGTGGAGGAGGATCC GAAAGTAAGTATGGCCCTCCTTGCCCTCC GTGCCCTGCACCTGAGTTCCTCGGCGGTC CTTCAGTGTTTTTGTTTCCACCCAAACCTA AAGACACCCTTATGATCTCTCGAACACCT GAAGTAACCTGTGTAGTTGTTGATGTCTC ACAGGAAGATCCGGAGGTTCAATTTAATT GGTACGTCGATGGTGTTGAAGTGCATAAT GCGAAGACTAAGCCGAGAGAGGAACAGT TCAATTCCACTTATCGCGTGGTTTCAGTCC TTCAGGTCTTGCACGTGGATTGGCTTAAC GGAAAGGAATATAAGTGCAAGGTAAGTA ATAAAGGGCTTCCATCAAGCATTGAAAAA ACCATAAGTAAAGCAAAAGGACAACCGA GGGAGCCCCAAGTCTACACGCTTCCTCCT TCTCAGGAGGAGATGACCAAAAACCAGG TAAGTTTGACGTGTTTGGTAAAGGGGTTT TATCCCTCAGATATTGTTGTCGAATGGGA GTCTAATGGTCAGCCTGAGAACAATTACA AGACTACGCCACCCGTTCTGGATTCAGAC GGATCTTTCTTCCTCTACAGCAGATTGAC GGTAGACAAAAGCCGCTGGCAAGAGGGC AATGTCTTCAGTTGTTCTGTAATGCACGA AGCCCTCCATAATCACTACACGCAGAAAT CTCTGAGCTTGTCTCTTGGGAAA
662	IL2-120, слитый с IgG4 Fc S228P Mut215	GCCCCTACGTCCTCCTCAACTAAAAAGAC GCAACTTCAGCTTGAGCTGCTTCTTCTCGA CCTTCAGATGATTTTGAACGGAATCAATA ATTACAAAAATCCTAAACTTACTCAGATG CTCACGTTTAAGTTTTATATGCCAAAAAA GGCCACTGAGTTGAAACACCTTCAATGCT TGGAGGAGGAACTTAAACCACTTGAGGA AGCCTTGAATCTTGCTCCGTCCAAAAACT TTCATTTGCGGCCACGAGATCTGATAAGC AACATCAACGTGATCGTCCTGGAACTGAA AGGAAGCGAAACGACGTTTATGTGCGAAT ATGCAGACGAAACTGCGACAATCGTTGAA

		TTTCTCAATCGATGGATCACTTTTAGCCAA TCTATCATCAGCACGTTGACTGGTGGTGG AGGATCGGGAGGTGGAGGATCTGGAGGA GGAGGATCGGGTGGAGGAGGATCC GAAAGTAAGTATGGCCCTCCTTGCCCTCC GTGCCCTGCACCTGAGTTCCTCGGCGGTC CTTCAGTGTTTTTGTTTCCACCCAAACCTA AAGACACCCTTATGATCTCTCGAACACCT GAAGTAACCTGTGTAGTTGTTGATGTCTC ACAGGAAGATCCGGAGGTTCAATTTAATT GGTACGTCGATGGTGTTGAAGTGCATAAT GCGAAGACTAAGCCGAGAGAGGAACAGT TCAATTCCACTTATCGCGTGGTTTCAGTCC TTCAGGTCTTGCACGTGGATTGGCTTAAC GGAAAGGAATATAAGTGCAAGGTAAGTA ATAAAGGGCTTCCATCAAGCATTGAAAAA ACCATAAGTAAAGCAAAAGGACAACCGA GGGAGCCCCAAGTCTACACGCTTCCTCCT TCTCAGGAGGAGATGACCAAAAACCAGG TAAGTTTGACGTGTTTGGTAAAGGGGTTT TATCCCTCAGATATTGTTGTCGAATGGGA GTCTAATGGTCAGCCTGAGAACAATTACA AGACTACGCCACCCGTTCTGGATTCAGAC GGATCTTTCTTCCTCTACAGCAGATTGAC GGTAGACAAAAGCCGCTGGCAAGAGGGC AATGTCTTCAGTTGTTCTGTAATGCACGA AGCCCTCCATAATCACTACACGCAGAAAT CTCTGAGCTTGTCTCTTGGGAAA
663	R38Q/D84V мутеин, слитый с IgG4 Fc S228P Mut215	GCCCCTACGTCCTCCTCAACTAAAAAGAC GCAACTTCAGCTTGAGCATCTTCTTCTCGA CCTTCAGATGATTTTGAACGGAATCAATA ATTACAAAAATCCTAAACTTACTCAGATG CTCACGTTTAAGTTTTATATGCCAAAAAA GGCCACTGAGTTGAAACACCTTCAATGCT TGGAGGAGGAACTTAAACCACTTGAGGA AGCCTTGAATCTTGCTCCGTCCAAAAACT TTCATTTGCGGCCACGAGTGCTGATAAGC AACATCAACGTGATCGTCCTGGAACTGAA AGGAAGCGAAACGACGTTTATGTGCGAAT ATGCAGACGAAACTGCGACAATCGTTGAA TTTCTCAATCGATGGATCACTTTTAGCCAA TCTATCATCAGCACGTTGACTGGTGGTGG AGGATCGGGAGGTGGAGGATCTGGAGGA GGAGGATCGGGTGGAGGAGGATCC GAAAGTAAGTATGGCCCTCCTTGCCCTCC GTGCCCTGCACCTGAGTTCCTCGGCGGTC CTTCAGTGTTTTTGTTTCCACCCAAACCTA AAGACACCCTTATGATCTCTCGAACACCT GAAGTAACCTGTGTAGTTGTTGATGTCTC ACAGGAAGATCCGGAGGTTCAATTTAATT GGTACGTCGATGGTGTTGAAGTGCATAAT GCGAAGACTAAGCCGAGAGAGGAACAGT

		TCAATTCCACTTATCGCGTGGTTTCAGTCC TTCAGGTCTTGCACGTGGATTGGCTTAAC GGAAAGGAATATAAGTGCAAGGTAAGTA ATAAAGGGCTTCCATCAAGCATTGAAAAA ACCATAAGTAAAGCAAAAGGACAACCGA GGGAGCCCCAAGTCTACACGCTTCCTCCT TCTCAGGAGGAGATGACCAAAAACCAGG TAAGTTTGACGTGTTTGGTAAAGGGGTTT TATCCCTCAGATATTGTTGTCGAATGGGA GTCTAATGGTCAGCCTGAGAACAATTACA AGACTACGCCACCCGTTCTGGATTCAGAC GGATCTTTCTTCCTCTACAGCAGATTGAC GGTAGACAAAAGCCGCTGGCAAGAGGGC AATGTCTTCAGTTGTTCTGTAATGCACGA AGCCCTCCATAATCACTACACGCAGAAAT CTCTGAGCTTGTCTCTTGGGAAA
664	IL2-116, слитый с IgG4 Fc S228P Mut215	GCCCCTACGTCCTCCTCAACTAAAAAGAC GCAACTTCAGCTTGAGCATCTTCTTCTCGA CCTTCAGATGATTTTGAACGGAATCAATA ATTACAAAAATCCTAAACTTACTCAGATG CTCACGTTTAAGTTTTATATGCCAAAAAA GGCCACTGAGTTGAAACACCTTCAATGCT TGGAGGAGGAACTTAAACCACTTGAGGA AGCCTTGAATCTTGCTCCGTCCAAAAACT TTCATTTGCGGCCACGAGATCTGATAAGC AACATCAACGTGAGCGTCCTGGAACTGAA AGGAAGCGAAACGACGTTTATGTGCGAAT ATGCAGACGAAACTGCGACAATCGTTGAA TTTCTCAATCGATGGATCACTTTTAGCCAA TCTATCATCAGCACGTTGACTGGTGGTGG AGGATCGGGAGGTGGAGGATCTGGAGGA GGAGGATCGGGTGGAGGAGGATCC GAAAGTAAGTATGGCCCTCCTTGCCCTCC GTGCCCTGCACCTGAGTTCCTCGGCGGTC CTTCAGTGTTTTTGTTTCCACCCAAACCTA AAGACACCCTTATGATCTCTCGAACACCT GAAGTAACCTGTGTAGTTGTTGATGTCTC ACAGGAAGATCCGGAGGTTCAATTTAATT GGTACGTCGATGGTGTTGAAGTGCATAAT GCGAAGACTAAGCCGAGAGAGGAACAGT TCAATTCCACTTATCGCGTGGTTTCAGTCC TTCAGGTCTTGCACGTGGATTGGCTTAAC GGAAAGGAATATAAGTGCAAGGTAAGTA ATAAAGGGCTTCCATCAAGCATTGAAAAA ACCATAAGTAAAGCAAAAGGACAACCGA GGGAGCCCCAAGTCTACACGCTTCCTCCT TCTCAGGAGGAGATGACCAAAAACCAGG TAAGTTTGACGTGTTTGGTAAAGGGGTTT TATCCCTCAGATATTGTTGTCGAATGGGA GTCTAATGGTCAGCCTGAGAACAATTACA AGACTACGCCACCCGTTCTGGATTCAGAC GGATCTTTCTTCCTCTACAGCAGATTGAC

		GGTAGACAAAAGCCGCTGGCAAGAGGGC AATGTCTTCAGTTGTTCTGTAATGCACGA AGCCCTCCATAATCACTACACGCAGAAAT CTCTGAGCTTGTCTCTTGGGAAA
665	IL2-088, слитый с IgG4 Fc S228P Mut215	GCCCCTACGTCCTCCTCAACTAAAAAGAC GCAACTTCAGCTTGAGCATCTTCTTCTCGA CCTTCAGATGATTTTGAACGGAATCAATA ATTACAAAAATCCTAAACTTACTAACATG CTCACGTTTAAGTTTTATATGCCAAAAAA GGCCACTGAGTTGAAACACCTTCAATGCT TGGAGGAGGAACTTAAACCACTTGAGGA AGCCTTGAATCTTGCTCCGTCCAAAAACT TTCATTTGCGGCCACGAGATCTGATAAGC AACATCAACGTGATCGTCCTGGAACTGAA AGGAAGCGAAACGACGTTTATGTGCGAAT ATGCAGACGAAACTGCGACAATCGTTGAA TTTCTCAATCGATGGATCACTTTTAGCCAA TCTATCATCAGCACGTTGACTGGTGGTGG AGGATCGGGAGGTGGAGGATCTGGAGGA GGAGGATCGGGTGGAGGAGGATCC GAAAGTAAGTATGGCCCTCCTTGCCCTCC GTGCCCTGCACCTGAGTTCCTCGGCGGTC CTTCAGTGTTTTTGTTTCCACCCAAACCTA AAGACACCCTTATGATCTCTCGAACACCT GAAGTAACCTGTGTAGTTGTTGATGTCTC ACAGGAAGATCCGGAGGTTCAATTTAATT GGTACGTCGATGGTGTTGAAGTGCATAAT GCGAAGACTAAGCCGAGAGAGGAACAGT TCAATTCCACTTATCGCGTGGTTTCAGTCC TTCAGGTCTTGCACGTGGATTGGCTTAAC GGAAAGGAATATAAGTGCAAGGTAAGTA ATAAAGGGCTTCCATCAAGCATTGAAAAA ACCATAAGTAAAGCAAAAGGACAACCGA GGGAGCCCCAAGTCTACACGCTTCCTCCT TCTCAGGAGGAGATGACCAAAAACCAGG TAAGTTTGACGTGTTTGGTAAAGGGGTTT TATCCCTCAGATATTGTTGTCGAATGGGA GTCTAATGGTCAGCCTGAGAACAATTACA AGACTACGCCACCCGTTCTGGATTCAGAC GGATCTTTCTTCCTCTACAGCAGATTGAC GGTAGACAAAAGCCGCTGGCAAGAGGGC AATGTCTTCAGTTGTTCTGTAATGCACGA AGCCCTCCATAATCACTACACGCAGAAAT CTCTGAGCTTGTCTCTTGGGAAA

666	IL2-097, слитый с IgG4 Fc S228P Mut215	GCCCCTACGTCCTCCTCAACTAAAAAGAC GCAACTTCAGCTTGAGAACCTTCTTCTCG ACCTTCAGATGATTTTGAACGGAATCAAT AATTACAAAAATCCTAAACTTACTAACAT GCTCACGTTTAAGTTTTATATGCCAAAAA AGGCCACTGAGTTGAAACACCTTCAATGC TTGGAGGAGGAACTTAAACCACTTGAGGA AGCCTTGAATCTTGCTCCGTCCAAAAACT TTCATTTGCGGCCACGAGATCTGATAAGC AACATCAACGTGATCGTCCTGGAACTGAA AGGAAGCGAAACGACGTTTATGTGCGAAT ATGCAGACGAAACTGCGACAATCGTTGAA TTTCTCAATCGATGGATCACTTTTAGCCAA TCTATCATCAGCACGTTGACTGGTGGTGG AGGATCGGGAGGTGGAGGATCTGGAGGA GGAGGATCGGGTGGAGGAGGATCC GAAAGTAAGTATGGCCCTCCTTGCCCTCC GTGCCCTGCACCTGAGTTCCTCGGCGGTC CTTCAGTGTTTTTGTTTCCACCCAAACCTA AAGACACCCTTATGATCTCTCGAACACCT GAAGTAACCTGTGTAGTTGTTGATGTCTC ACAGGAAGATCCGGAGGTTCAATTTAATT GGTACGTCGATGGTGTTGAAGTGCATAAT GCGAAGACTAAGCCGAGAGAGGAACAGT TCAATTCCACTTATCGCGTGGTTTCAGTCC TTCAGGTCTTGCACGTGGATTGGCTTAAC GGAAAGGAATATAAGTGCAAGGTAAGTA ATAAAGGGCTTCCATCAAGCATTGAAAAA ACCATAAGTAAAGCAAAAGGACAACCGA GGGAGCCCCAAGTCTACACGCTTCCTCCT TCTCAGGAGGAGATGACCAAAAACCAGG TAAGTTTGACGTGTTTGGTAAAGGGGTTT TATCCCTCAGATATTGTTGTCGAATGGGA GTCTAATGGTCAGCCTGAGAACAATTACA AGACTACGCCACCCGTTCTGGATTCAGAC GGATCTTTCTTCCTCTACAGCAGATTGAC GGTAGACAAAAGCCGCTGGCAAGAGGGC AATGTCTTCAGTTGTTCTGTAATGCACGA AGCCCTCCATAATCACTACACGCAGAAAT CTCTGAGCTTGTCTCTTGGGAAA
667	R38N/H16L мутеин, слитый с IgG4 Fc S228P Mut215	GCCCCTACGTCCTCCTCAACTAAAAAGAC GCAACTTCAGCTTGAGTTGCTTCTTCTCGA CCTTCAGATGATTTTGAACGGAATCAATA ATTACAAAAATCCTAAACTTACTAACATG CTCACGTTTAAGTTTTATATGCCAAAAAA GGCCACTGAGTTGAAACACCTTCAATGCT TGGAGGAGGAACTTAAACCACTTGAGGA AGCCTTGAATCTTGCTCCGTCCAAAAACT TTCATTTGCGGCCACGAGATCTGATAAGC AACATCAACGTGATCGTCCTGGAACTGAA AGGAAGCGAAACGACGTTTATGTGCGAAT ATGCAGACGAAACTGCGACAATCGTTGAA

		TTTCTCAATCGATGGATCACTTTTAGCCAA TCTATCATCAGCACGTTGACTGGTGGTGG AGGATCGGGAGGTGGAGGATCTGGAGGA GGAGGATCGGGTGGAGGAGGATCC GAAAGTAAGTATGGCCCTCCTTGCCCTCC GTGCCCTGCACCTGAGTTCCTCGGCGGTC CTTCAGTGTTTTTGTTTCCACCCAAACCTA AAGACACCCTTATGATCTCTCGAACACCT GAAGTAACCTGTGTAGTTGTTGATGTCTC ACAGGAAGATCCGGAGGTTCAATTTAATT GGTACGTCGATGGTGTTGAAGTGCATAAT GCGAAGACTAAGCCGAGAGAGGAACAGT TCAATTCCACTTATCGCGTGGTTTCAGTCC TTCAGGTCTTGCACGTGGATTGGCTTAAC GGAAAGGAATATAAGTGCAAGGTAAGTA ATAAAGGGCTTCCATCAAGCATTGAAAAA ACCATAAGTAAAGCAAAAGGACAACCGA GGGAGCCCCAAGTCTACACGCTTCCTCCT TCTCAGGAGGAGATGACCAAAAACCAGG TAAGTTTGACGTGTTTGGTAAAGGGGTTT TATCCCTCAGATATTGTTGTCGAATGGGA GTCTAATGGTCAGCCTGAGAACAATTACA AGACTACGCCACCCGTTCTGGATTCAGAC GGATCTTTCTTCCTCTACAGCAGATTGAC GGTAGACAAAAGCCGCTGGCAAGAGGGC AATGTCTTCAGTTGTTCTGTAATGCACGA AGCCCTCCATAATCACTACACGCAGAAAT CTCTGAGCTTGTCTCTTGGGAAA
668	IL2-098, слитый с IgG4 Fc S228P Mut215	GCCCCTACGTCCTCCTCAACTAAAAAGAC GCAACTTCAGCTTGAGCATCTTCTTCTCGA CCTTCAGATGATTTTGAACGGAATCAATA ATTACAAAAATCCTAAACTTACTAACATG CTCACGTTTAAGTTTTATATGCCAAAAAA GGCCACTGAGTTGAAACACCTTCAATGCT TGGAGGAGGAACTTAAACCACTTGAGGA AGCCTTGAATCTTGCTCCGTCCAAAAACT TTCATTTGCGGCCACGAGTCCTGATAAGC AACATCAACGTGATCGTCCTGGAACTGAA AGGAAGCGAAACGACGTTTATGTGCGAAT ATGCAGACGAAACTGCGACAATCGTTGAA TTTCTCAATCGATGGATCACTTTTAGCCAA TCTATCATCAGCACGTTGACTGGTGGTGG AGGATCGGGAGGTGGAGGATCTGGAGGA GGAGGATCGGGTGGAGGAGGATCC GAAAGTAAGTATGGCCCTCCTTGCCCTCC GTGCCCTGCACCTGAGTTCCTCGGCGGTC CTTCAGTGTTTTTGTTTCCACCCAAACCTA AAGACACCCTTATGATCTCTCGAACACCT GAAGTAACCTGTGTAGTTGTTGATGTCTC ACAGGAAGATCCGGAGGTTCAATTTAATT GGTACGTCGATGGTGTTGAAGTGCATAAT GCGAAGACTAAGCCGAGAGAGGAACAGT

		TCAATTCCACTTATCGCGTGGTTTCAGTCC TTCAGGTCTTGCACGTGGATTGGCTTAAC GGAAAGGAATATAAGTGCAAGGTAAGTA ATAAAGGGCTTCCATCAAGCATTGAAAAA ACCATAAGTAAAGCAAAAGGACAACCGA GGGAGCCCCAAGTCTACACGCTTCCTCCT TCTCAGGAGGAGATGACCAAAAACCAGG TAAGTTTGACGTGTTTGGTAAAGGGGTTT TATCCCTCAGATATTGTTGTCGAATGGGA GTCTAATGGTCAGCCTGAGAACAATTACA AGACTACGCCACCCGTTCTGGATTCAGAC GGATCTTTCTTCCTCTACAGCAGATTGAC GGTAGACAAAAGCCGCTGGCAAGAGGGC AATGTCTTCAGTTGTTCTGTAATGCACGA AGCCCTCCATAATCACTACACGCAGAAAT CTCTGAGCTTGTCTCTTGGGAAA
669	IL2-100, слитый с IgG4 Fc S228P Mut215	GCCCCTACGTCCTCCTCAACTAAAAAGAC GCAACTTCAGCTTGAGCATCTTCTTCTCGA CCTTCAGATGATTTTGAACGGAATCAATA ATTACAAAAATCCTAAACTTACTAACATG CTCACGTTTAAGTTTTATATGCCAAAAAA GGCCACTGAGTTGAAACACCTTCAATGCT TGGAGGAGGAACTTAAACCACTTGAGGA AGCCTTGAATCTTGCTCCGTCCAAAAACT TTCATTTGCGGCCACGAGATCTGATAAGC AACATCAACGTGAGCGTCCTGGAACTGAA AGGAAGCGAAACGACGTTTATGTGCGAAT ATGCAGACGAAACTGCGACAATCGTTGAA TTTCTCAATCGATGGATCACTTTTAGCCAA TCTATCATCAGCACGTTGACTGGTGGTGG AGGATCGGGAGGTGGAGGATCTGGAGGA GGAGGATCGGGTGGAGGAGGATCC GAAAGTAAGTATGGCCCTCCTTGCCCTCC GTGCCCTGCACCTGAGTTCCTCGGCGGTC CTTCAGTGTTTTTGTTTCCACCCAAACCTA AAGACACCCTTATGATCTCTCGAACACCT GAAGTAACCTGTGTAGTTGTTGATGTCTC ACAGGAAGATCCGGAGGTTCAATTTAATT GGTACGTCGATGGTGTTGAAGTGCATAAT GCGAAGACTAAGCCGAGAGAGGAACAGT TCAATTCCACTTATCGCGTGGTTTCAGTCC TTCAGGTCTTGCACGTGGATTGGCTTAAC GGAAAGGAATATAAGTGCAAGGTAAGTA ATAAAGGGCTTCCATCAAGCATTGAAAAA ACCATAAGTAAAGCAAAAGGACAACCGA GGGAGCCCCAAGTCTACACGCTTCCTCCT TCTCAGGAGGAGATGACCAAAAACCAGG TAAGTTTGACGTGTTTGGTAAAGGGGTTT TATCCCTCAGATATTGTTGTCGAATGGGA GTCTAATGGTCAGCCTGAGAACAATTACA AGACTACGCCACCCGTTCTGGATTCAGAC GGATCTTTCTTCCTCTACAGCAGATTGAC

		GGTAGACAAAAGCCGCTGGCAAGAGGGC AATGTCTTCAGTTGTTCTGTAATGCACGA AGCCCTCCATAATCACTACACGCAGAAAT CTCTGAGCTTGTCTCTTGGGAAA
670	IL2-090, слитый с IgG4 Fc S228P Mut215	GCCCCTACGTCCTCCTCAACTAAAAAGAC GCAACTTCAGCTTGAGCATCTTCTTCTCGA CCTTCAGATGATTTTGAACGGAATCAATA ATTACAAAAATCCTAAACTTACTGAAATG CTCACGTTTAAGTTTTATATGCCAAAAAA GGCCACTGAGTTGAAACACCTTCAATGCT TGGAGGAGGAACTTAAACCACTTGAGGA AGCCTTGAATCTTGCTCCGTCCAAAAACT TTCATTTGCGGCCACGAGATCTGATAAGC AACATCAACGTGATCGTCCTGGAACTGAA AGGAAGCGAAACGACGTTTATGTGCGAAT ATGCAGACGAAACTGCGACAATCGTTGAA TTTCTCAATCGATGGATCACTTTTAGCCAA TCTATCATCAGCACGTTGACTGGTGGTGG AGGATCGGGAGGTGGAGGATCTGGAGGA GGAGGATCGGGTGGAGGAGGATCC GAAAGTAAGTATGGCCCTCCTTGCCCTCC GTGCCCTGCACCTGAGTTCCTCGGCGGTC CTTCAGTGTTTTTGTTTCCACCCAAACCTA AAGACACCCTTATGATCTCTCGAACACCT GAAGTAACCTGTGTAGTTGTTGATGTCTC ACAGGAAGATCCGGAGGTTCAATTTAATT GGTACGTCGATGGTGTTGAAGTGCATAAT GCGAAGACTAAGCCGAGAGAGGAACAGT TCAATTCCACTTATCGCGTGGTTTCAGTCC TTCAGGTCTTGCACGTGGATTGGCTTAAC GGAAAGGAATATAAGTGCAAGGTAAGTA ATAAAGGGCTTCCATCAAGCATTGAAAAA ACCATAAGTAAAGCAAAAGGACAACCGA GGGAGCCCCAAGTCTACACGCTTCCTCCT TCTCAGGAGGAGATGACCAAAAACCAGG TAAGTTTGACGTGTTTGGTAAAGGGGTTT TATCCCTCAGATATTGTTGTCGAATGGGA GTCTAATGGTCAGCCTGAGAACAATTACA AGACTACGCCACCCGTTCTGGATTCAGAC GGATCTTTCTTCCTCTACAGCAGATTGAC GGTAGACAAAAGCCGCTGGCAAGAGGGC AATGTCTTCAGTTGTTCTGTAATGCACGA AGCCCTCCATAATCACTACACGCAGAAAT CTCTGAGCTTGTCTCTTGGGAAA

671	IL2-092, слитый с IgG4 Fc S228P Mut215	GCCCCTACGTCCTCCTCAACTAAAAAGAC GCAACTTCAGCTTGAGCATCTTCTTCTCGA CCTTCAGATGATTTTGAACGGAATCAATA ATTACAAAAATCCTAAACTTACTAGAATG CTCACGAAGAAGTTTTATATGCCAAAAAA GGCCACTGAGTTGAAACACCTTCAATGCT TGGAGGAGGAACTTAAACCACTTGAGGA AGCCTTGAATCTTGCTCCGTCCAAAAACT TTCATTTGCGGCCACGAGATCTGATAAGC AACATCAACGTGATCGTCCTGGAACTGAA AGGAAGCGAAACGACGTTTATGTGCGAAT ATGCAGACGAAACTGCGACAATCGTTGAA TTTCTCAATCGATGGATCACTTTTAGCCAA TCTATCATCAGCACGTTGACTGGTGGTGG AGGATCGGGAGGTGGAGGATCTGGAGGA GGAGGATCGGGTGGAGGAGGATCC GAAAGTAAGTATGGCCCTCCTTGCCCTCC GTGCCCTGCACCTGAGTTCCTCGGCGGTC CTTCAGTGTTTTTGTTTCCACCCAAACCTA AAGACACCCTTATGATCTCTCGAACACCT GAAGTAACCTGTGTAGTTGTTGATGTCTC ACAGGAAGATCCGGAGGTTCAATTTAATT GGTACGTCGATGGTGTTGAAGTGCATAAT GCGAAGACTAAGCCGAGAGAGGAACAGT TCAATTCCACTTATCGCGTGGTTTCAGTCC TTCAGGTCTTGCACGTGGATTGGCTTAAC GGAAAGGAATATAAGTGCAAGGTAAGTA ATAAAGGGCTTCCATCAAGCATTGAAAAA ACCATAAGTAAAGCAAAAGGACAACCGA GGGAGCCCCAAGTCTACACGCTTCCTCCT TCTCAGGAGGAGATGACCAAAAACCAGG TAAGTTTGACGTGTTTGGTAAAGGGGTTT TATCCCTCAGATATTGTTGTCGAATGGGA GTCTAATGGTCAGCCTGAGAACAATTACA AGACTACGCCACCCGTTCTGGATTCAGAC GGATCTTTCTTCCTCTACAGCAGATTGAC GGTAGACAAAAGCCGCTGGCAAGAGGGC AATGTCTTCAGTTGTTCTGTAATGCACGA AGCCCTCCATAATCACTACACGCAGAAAT CTCTGAGCTTGTCTCTTGGGAAA
672	IL2-110, слитый с IgG4 Fc S228P Mut215	GCCCCTACGTCCTCCTCAACTAAAAAGAC GCAACTTCAGCTTGAGCATCTTCTTCTCGA CCTTCAGATGATTTTGAACGGAATCAATA ATTACAAAAATCCTAAACTTACTAGAATG CTCACGCAGAAGTTTTATATGCCAAAAAA GGCCACTGAGTTGAAACACCTTCAATGCT TGGAGGAGGAACTTAAACCACTTGAGGA AGCCTTGAATCTTGCTCCGTCCAAAAACT TTCATTTGCGGCCACGAGATCTGATAAGC AACATCAACGTGATCGTCCTGGAACTGAA AGGAAGCGAAACGACGTTTATGTGCGAAT ATGCAGACGAAACTGCGACAATCGTTGAA

		TTTCTCAATCGATGGATCACTTTTAGCCAA TCTATCATCAGCACGTTGACTGGTGGTGG AGGATCGGGAGGTGGAGGATCTGGAGGA GGAGGATCGGGTGGAGGAGGATCC GAAAGTAAGTATGGCCCTCCTTGCCCTCC GTGCCCTGCACCTGAGTTCCTCGGCGGTC CTTCAGTGTTTTTGTTTCCACCCAAACCTA AAGACACCCTTATGATCTCTCGAACACCT GAAGTAACCTGTGTAGTTGTTGATGTCTC ACAGGAAGATCCGGAGGTTCAATTTAATT GGTACGTCGATGGTGTTGAAGTGCATAAT GCGAAGACTAAGCCGAGAGAGGAACAGT TCAATTCCACTTATCGCGTGGTTTCAGTCC TTCAGGTCTTGCACGTGGATTGGCTTAAC GGAAAGGAATATAAGTGCAAGGTAAGTA ATAAAGGGCTTCCATCAAGCATTGAAAAA ACCATAAGTAAAGCAAAAGGACAACCGA GGGAGCCCCAAGTCTACACGCTTCCTCCT TCTCAGGAGGAGATGACCAAAAACCAGG TAAGTTTGACGTGTTTGGTAAAGGGGTTT TATCCCTCAGATATTGTTGTCGAATGGGA GTCTAATGGTCAGCCTGAGAACAATTACA AGACTACGCCACCCGTTCTGGATTCAGAC GGATCTTTCTTCCTCTACAGCAGATTGAC GGTAGACAAAAGCCGCTGGCAAGAGGGC AATGTCTTCAGTTGTTCTGTAATGCACGA AGCCCTCCATAATCACTACACGCAGAAAT CTCTGAGCTTGTCTCTTGGGAAA
673	IL2-неактивный, слитый с IgG4 Fc S228P Mut215	GCCCCTACGTCCTCCTCAACTAAAAAGAC GCAACTTCAGCTTGAGCATCTTCTTCTCGA CCTTCAGATGATTTTGAACGGAATCAATA ATTACAAAAATCCTAAACTTACTAGAATG CTCACGGCAAAGTTTGCTATGCCAAAAAA GGCCACTGAGTTGAAACACCTTCAATGCT TGGAGGAGGAACTTAAACCACTTGAGGA AGCCTTGAATGGTGCTCCGTCCAAAAACT TTCATTTGCGGCCACGAGATCTGATAAGC GATATCAACGTGATCGTCCTGGAACTGAA AGGAAGCGAAACGACGTTTATGTGCGAAT ATGCAGACGAAACTGCGACAATCGTTGAA TTTCTCAATCGATGGATCACTTTTAGCCAA TCTATCATCAGCACGTTGACTGGTGGTGG AGGATCGGGAGGTGGAGGATCTGGAGGA GGAGGATCGGGTGGAGGAGGATCC GAAAGTAAGTATGGCCCTCCTTGCCCTCC GTGCCCTGCACCTGAGTTCCTCGGCGGTC CTTCAGTGTTTTTGTTTCCACCCAAACCTA AAGACACCCTTATGATCTCTCGAACACCT GAAGTAACCTGTGTAGTTGTTGATGTCTC ACAGGAAGATCCGGAGGTTCAATTTAATT GGTACGTCGATGGTGTTGAAGTGCATAAT GCGAAGACTAAGCCGAGAGAGGAACAGT

		TCAATTCCACTTATCGCGTGGTTTCAGTCC TTCAGGTCTTGCACGTGGATTGGCTTAAC GGAAAGGAATATAAGTGCAAGGTAAGTA ATAAAGGGCTTCCATCAAGCATTGAAAAA ACCATAAGTAAAGCAAAAGGACAACCGA GGGAGCCCCAAGTCTACACGCTTCCTCCT TCTCAGGAGGAGATGACCAAAAACCAGG TAAGTTTGACGTGTTTGGTAAAGGGGTTT TATCCCTCAGATATTGTTGTCGAATGGGA GTCTAATGGTCAGCCTGAGAACAATTACA AGACTACGCCACCCGTTCTGGATTCAGAC GGATCTTTCTTCCTCTACAGCAGATTGAC GGTAGACAAAAGCCGCTGGCAAGAGGGC AATGTCTTCAGTTGTTCTGTAATGCACGA AGCCCTCCATAATCACTACACGCAGAAAT CTCTGAGCTTGTCTCTTGGGAAA
674	IL2-99, слитый с IgG4 Fc S228P Mut215	GCCCCTACGTCCTCCTCAACTAAAAAGAC GCAACTTCAGCTTGAGCATCTTCTTCTCGA CCTTCAGATGATTTTGAACGGAATCAATA ATTACAAAAATCCTAAACTTACTAACATG CTCACGTTTAAGTTTTATATGCCAAAAAA GGCCACTGAGTTGAAACACCTTCAATGCT TGGAGGAGGAACTTAAACCACTTGAGGA AGCCTTGAATCTTGCTCCGTCCAAAAACT TTCATTTGCGGCCACGAGATCTGATAAGG AACATCAACGTGATCGTCCTGGAACTGAA AGGAAGCGAAACGACGTTTATGTGCGAAT ATGCAGACGAAACTGCGACAATCGTTGAA TTTCTCAATCGATGGATCACTTTTAGCCAA TCTATCATCAGCACGTTGACTGGTGGTGG AGGATCGGGAGGTGGAGGATCTGGAGGA GGAGGATCGGGTGGAGGAGGATCC GAAAGTAAGTATGGCCCTCCTTGCCCTCC GTGCCCTGCACCTGAGTTCCTCGGCGGTC CTTCAGTGTTTTTGTTTCCACCCAAACCTA AAGACACCCTTATGATCTCTCGAACACCT GAAGTAACCTGTGTAGTTGTTGATGTCTC ACAGGAAGATCCGGAGGTTCAATTTAATT GGTACGTCGATGGTGTTGAAGTGCATAAT GCGAAGACTAAGCCGAGAGAGGAACAGT TCAATTCCACTTATCGCGTGGTTTCAGTCC TTCAGGTCTTGCACGTGGATTGGCTTAAC GGAAAGGAATATAAGTGCAAGGTAAGTA ATAAAGGGCTTCCATCAAGCATTGAAAAA ACCATAAGTAAAGCAAAAGGACAACCGA GGGAGCCCCAAGTCTACACGCTTCCTCCT TCTCAGGAGGAGATGACCAAAAACCAGG TAAGTTTGACGTGTTTGGTAAAGGGGTTT TATCCCTCAGATATTGTTGTCGAATGGGA GTCTAATGGTCAGCCTGAGAACAATTACA AGACTACGCCACCCGTTCTGGATTCAGAC GGATCTTTCTTCCTCTACAGCAGATTGAC

		GGTAGACAAAAGCCGCTGGCAAGAGGGC AATGTCTTCAGTTGTTCTGTAATGCACGA AGCCCTCCATAATCACTACACGCAGAAAT CTCTGAGCTTGTCTCTTGGGAAA
675	IL2-101, слитый с IgG4 Fc S228P Mut215	GCCCCTACGTCCTCCTCAACTAAAAAGAC GCAACTTCAGCTTGAGAACCTTCTTCTCG ACCTTCAGATGATTTTGAACGGAATCAAT AATTACAAAAATCCTAAACTTACTGAAAT GCTCACGTTTAAGTTTTATATGCCAAAAA AGGCCACTGAGTTGAAACACCTTCAATGC TTGGAGGAGGAACTTAAACCACTTGAGGA AGCCTTGAATCTTGCTCCGTCCAAAAACT TTCATTTGCGGCCACGAGATCTGATAAGC AACATCAACGTGATCGTCCTGGAACTGAA AGGAAGCGAAACGACGTTTATGTGCGAAT ATGCAGACGAAACTGCGACAATCGTTGAA TTTCTCAATCGATGGATCACTTTTAGCCAA TCTATCATCAGCACGTTGACTGGTGGTGG AGGATCGGGAGGTGGAGGATCTGGAGGA GGAGGATCGGGTGGAGGAGGATCC GAAAGTAAGTATGGCCCTCCTTGCCCTCC GTGCCCTGCACCTGAGTTCCTCGGCGGTC CTTCAGTGTTTTTGTTTCCACCCAAACCTA AAGACACCCTTATGATCTCTCGAACACCT GAAGTAACCTGTGTAGTTGTTGATGTCTC ACAGGAAGATCCGGAGGTTCAATTTAATT GGTACGTCGATGGTGTTGAAGTGCATAAT GCGAAGACTAAGCCGAGAGAGGAACAGT TCAATTCCACTTATCGCGTGGTTTCAGTCC TTCAGGTCTTGCACGTGGATTGGCTTAAC GGAAAGGAATATAAGTGCAAGGTAAGTA ATAAAGGGCTTCCATCAAGCATTGAAAAA ACCATAAGTAAAGCAAAAGGACAACCGA GGGAGCCCCAAGTCTACACGCTTCCTCCT TCTCAGGAGGAGATGACCAAAAACCAGG TAAGTTTGACGTGTTTGGTAAAGGGGTTT TATCCCTCAGATATTGTTGTCGAATGGGA GTCTAATGGTCAGCCTGAGAACAATTACA AGACTACGCCACCCGTTCTGGATTCAGAC GGATCTTTCTTCCTCTACAGCAGATTGAC GGTAGACAAAAGCCGCTGGCAAGAGGGC AATGTCTTCAGTTGTTCTGTAATGCACGA AGCCCTCCATAATCACTACACGCAGAAAT CTCTGAGCTTGTCTCTTGGGAAA

676	IL2-102, слитый с IgG4 Fc S228P Mut215	GCCCCTACGTCCTCCTCAACTAAAAAGAC GCAACTTCAGCTTGAGCATCTTCTTCTCGA CCTTCAGATGATTTTGAACGGAATCAATA ATTACAAAAATCCTAAACTTACTGAAATG CTCACGTTTAAGTTTTATATGCCAAAAAA GGCCACTGAGTTGAAACACCTTCAATGCT TGGAGGAGGAACTTAAACCACTTGAGGA AGCCTTGAATCTTGCTCCGTCCAAAAACT TTCATTTGCGGCCACGAGTCCTGATAAGC AACATCAACGTGATCGTCCTGGAACTGAA AGGAAGCGAAACGACGTTTATGTGCGAAT ATGCAGACGAAACTGCGACAATCGTTGAA TTTCTCAATCGATGGATCACTTTTAGCCAA TCTATCATCAGCACGTTGACTGGTGGTGG AGGATCGGGAGGTGGAGGATCTGGAGGA GGAGGATCGGGTGGAGGAGGATCC GAAAGTAAGTATGGCCCTCCTTGCCCTCC GTGCCCTGCACCTGAGTTCCTCGGCGGTC CTTCAGTGTTTTTGTTTCCACCCAAACCTA AAGACACCCTTATGATCTCTCGAACACCT GAAGTAACCTGTGTAGTTGTTGATGTCTC ACAGGAAGATCCGGAGGTTCAATTTAATT GGTACGTCGATGGTGTTGAAGTGCATAAT GCGAAGACTAAGCCGAGAGAGGAACAGT TCAATTCCACTTATCGCGTGGTTTCAGTCC TTCAGGTCTTGCACGTGGATTGGCTTAAC GGAAAGGAATATAAGTGCAAGGTAAGTA ATAAAGGGCTTCCATCAAGCATTGAAAAA ACCATAAGTAAAGCAAAAGGACAACCGA GGGAGCCCCAAGTCTACACGCTTCCTCCT TCTCAGGAGGAGATGACCAAAAACCAGG TAAGTTTGACGTGTTTGGTAAAGGGGTTT TATCCCTCAGATATTGTTGTCGAATGGGA GTCTAATGGTCAGCCTGAGAACAATTACA AGACTACGCCACCCGTTCTGGATTCAGAC GGATCTTTCTTCCTCTACAGCAGATTGAC GGTAGACAAAAGCCGCTGGCAAGAGGGC AATGTCTTCAGTTGTTCTGTAATGCACGA AGCCCTCCATAATCACTACACGCAGAAAT CTCTGAGCTTGTCTCTTGGGAAA
677	IL2-103, слитый с IgG4 Fc S228P Mut215	GCCCCTACGTCCTCCTCAACTAAAAAGAC GCAACTTCAGCTTGAGCATCTTCTTCTCGA CCTTCAGATGATTTTGAACGGAATCAATA ATTACAAAAATCCTAAACTTACTGAAATG CTCACGTTTAAGTTTTATATGCCAAAAAA GGCCACTGAGTTGAAACACCTTCAATGCT TGGAGGAGGAACTTAAACCACTTGAGGA AGCCTTGAATCTTGCTCCGTCCAAAAACT TTCATTTGCGGCCACGAGATCTGATAAGG AACATCAACGTGATCGTCCTGGAACTGAA AGGAAGCGAAACGACGTTTATGTGCGAAT ATGCAGACGAAACTGCGACAATCGTTGAA

		TTTCTCAATCGATGGATCACTTTTAGCCAA TCTATCATCAGCACGTTGACTGGTGGTGG AGGATCGGGAGGTGGAGGATCTGGAGGA GGAGGATCGGGTGGAGGAGGATCC GAAAGTAAGTATGGCCCTCCTTGCCCTCC GTGCCCTGCACCTGAGTTCCTCGGCGGTC CTTCAGTGTTTTTGTTTCCACCCAAACCTA AAGACACCCTTATGATCTCTCGAACACCT GAAGTAACCTGTGTAGTTGTTGATGTCTC ACAGGAAGATCCGGAGGTTCAATTTAATT GGTACGTCGATGGTGTTGAAGTGCATAAT GCGAAGACTAAGCCGAGAGAGGAACAGT TCAATTCCACTTATCGCGTGGTTTCAGTCC TTCAGGTCTTGCACGTGGATTGGCTTAAC GGAAAGGAATATAAGTGCAAGGTAAGTA ATAAAGGGCTTCCATCAAGCATTGAAAAA ACCATAAGTAAAGCAAAAGGACAACCGA GGGAGCCCCAAGTCTACACGCTTCCTCCT TCTCAGGAGGAGATGACCAAAAACCAGG TAAGTTTGACGTGTTTGGTAAAGGGGTTT TATCCCTCAGATATTGTTGTCGAATGGGA GTCTAATGGTCAGCCTGAGAACAATTACA AGACTACGCCACCCGTTCTGGATTCAGAC GGATCTTTCTTCCTCTACAGCAGATTGAC GGTAGACAAAAGCCGCTGGCAAGAGGGC AATGTCTTCAGTTGTTCTGTAATGCACGA AGCCCTCCATAATCACTACACGCAGAAAT CTCTGAGCTTGTCTCTTGGGAAA
678	IL2-104, слитый с IgG4 Fc S228P Mut215	GCCCCTACGTCCTCCTCAACTAAAAAGAC GCAACTTCAGCTTGAGCATCTTCTTCTCGA CCTTCAGATGATTTTGAACGGAATCAATA ATTACAAAAATCCTAAACTTACTGAAATG CTCACGTTTAAGTTTTATATGCCAAAAAA GGCCACTGAGTTGAAACACCTTCAATGCT TGGAGGAGGAACTTAAACCACTTGAGGA AGCCTTGAATCTTGCTCCGTCCAAAAACT TTCATTTGCGGCCACGAGATCTGATAAGC AACATCAACGTGAGCGTCCTGGAACTGAA AGGAAGCGAAACGACGTTTATGTGCGAAT ATGCAGACGAAACTGCGACAATCGTTGAA TTTCTCAATCGATGGATCACTTTTAGCCAA TCTATCATCAGCACGTTGACTGGTGGTGG AGGATCGGGAGGTGGAGGATCTGGAGGA GGAGGATCGGGTGGAGGAGGATCC GAAAGTAAGTATGGCCCTCCTTGCCCTCC GTGCCCTGCACCTGAGTTCCTCGGCGGTC CTTCAGTGTTTTTGTTTCCACCCAAACCTA AAGACACCCTTATGATCTCTCGAACACCT GAAGTAACCTGTGTAGTTGTTGATGTCTC ACAGGAAGATCCGGAGGTTCAATTTAATT GGTACGTCGATGGTGTTGAAGTGCATAAT GCGAAGACTAAGCCGAGAGAGGAACAGT

		TCAATTCCACTTATCGCGTGGTTTCAGTCC TTCAGGTCTTGCACGTGGATTGGCTTAAC GGAAAGGAATATAAGTGCAAGGTAAGTA ATAAAGGGCTTCCATCAAGCATTGAAAAA ACCATAAGTAAAGCAAAAGGACAACCGA GGGAGCCCCAAGTCTACACGCTTCCTCCT TCTCAGGAGGAGATGACCAAAAACCAGG TAAGTTTGACGTGTTTGGTAAAGGGGTTT TATCCCTCAGATATTGTTGTCGAATGGGA GTCTAATGGTCAGCCTGAGAACAATTACA AGACTACGCCACCCGTTCTGGATTCAGAC GGATCTTTCTTCCTCTACAGCAGATTGAC GGTAGACAAAAGCCGCTGGCAAGAGGGC AATGTCTTCAGTTGTTCTGTAATGCACGA AGCCCTCCATAATCACTACACGCAGAAAT CTCTGAGCTTGTCTCTTGGGAAA
679	IL2-114, слитый с IgG4 Fc S228P Mut215	GCCCCTACGTCCTCCTCAACTAAAAAGAC GCAACTTCAGCTTGAGAACCTTCTTCTCG ACCTTCAGATGATTTTGAACGGAATCAAT AATTACAAAAATCCTAAACTTACTAGAAT GCTCACGCAGAAGTTTTATATGCCAAAAA AGGCCACTGAGTTGAAACACCTTCAATGC TTGGAGGAGGAACTTAAACCACTTGAGGA AGCCTTGAATCTTGCTCCGTCCAAAAACT TTCATTTGCGGCCACGAGATCTGATAAGC AACATCAACGTGATCGTCCTGGAACTGAA AGGAAGCGAAACGACGTTTATGTGCGAAT ATGCAGACGAAACTGCGACAATCGTTGAA TTTCTCAATCGATGGATCACTTTTAGCCAA TCTATCATCAGCACGTTGACTGGTGGTGG AGGATCGGGAGGTGGAGGATCTGGAGGA GGAGGATCGGGTGGAGGAGGATCC GAAAGTAAGTATGGCCCTCCTTGCCCTCC GTGCCCTGCACCTGAGTTCCTCGGCGGTC CTTCAGTGTTTTTGTTTCCACCCAAACCTA AAGACACCCTTATGATCTCTCGAACACCT GAAGTAACCTGTGTAGTTGTTGATGTCTC ACAGGAAGATCCGGAGGTTCAATTTAATT GGTACGTCGATGGTGTTGAAGTGCATAAT GCGAAGACTAAGCCGAGAGAGGAACAGT TCAATTCCACTTATCGCGTGGTTTCAGTCC TTCAGGTCTTGCACGTGGATTGGCTTAAC GGAAAGGAATATAAGTGCAAGGTAAGTA ATAAAGGGCTTCCATCAAGCATTGAAAAA ACCATAAGTAAAGCAAAAGGACAACCGA GGGAGCCCCAAGTCTACACGCTTCCTCCT TCTCAGGAGGAGATGACCAAAAACCAGG TAAGTTTGACGTGTTTGGTAAAGGGGTTT TATCCCTCAGATATTGTTGTCGAATGGGA GTCTAATGGTCAGCCTGAGAACAATTACA AGACTACGCCACCCGTTCTGGATTCAGAC GGATCTTTCTTCCTCTACAGCAGATTGAC

		GGTAGACAAAAGCCGCTGGCAAGAGGGC AATGTCTTCAGTTGTTCTGTAATGCACGA AGCCCTCCATAATCACTACACGCAGAAAT CTCTGAGCTTGTCTCTTGGGAAA
680	IL2-117, слитый с IgG4 Fc S228P Mut215	GCCCCTACGTCCTCCTCAACTAAAAAGAC GCAACTTCAGCTTGAGCATCTTCTTCTCGA CCTTCAGATGATTTTGAACGGAATCAATA ATTACAAAAATCCTAAACTTACTAGAATG CTCACGCAGAAGTTTTATATGCCAAAAAA GGCCACTGAGTTGAAACACCTTCAATGCT TGGAGGAGGAACTTAAACCACTTGAGGA AGCCTTGAATCTTGCTCCGTCCAAAAACT TTCATTTGCGGCCACGAGATCTGATAAGC AACATCAACGTGAGCGTCCTGGAACTGAA AGGAAGCGAAACGACGTTTATGTGCGAAT ATGCAGACGAAACTGCGACAATCGTTGAA TTTCTCAATCGATGGATCACTTTTAGCCAA TCTATCATCAGCACGTTGACTGGTGGTGG AGGATCGGGAGGTGGAGGATCTGGAGGA GGAGGATCGGGTGGAGGAGGATCC GAAAGTAAGTATGGCCCTCCTTGCCCTCC GTGCCCTGCACCTGAGTTCCTCGGCGGTC CTTCAGTGTTTTTGTTTCCACCCAAACCTA AAGACACCCTTATGATCTCTCGAACACCT GAAGTAACCTGTGTAGTTGTTGATGTCTC ACAGGAAGATCCGGAGGTTCAATTTAATT GGTACGTCGATGGTGTTGAAGTGCATAAT GCGAAGACTAAGCCGAGAGAGGAACAGT TCAATTCCACTTATCGCGTGGTTTCAGTCC TTCAGGTCTTGCACGTGGATTGGCTTAAC GGAAAGGAATATAAGTGCAAGGTAAGTA ATAAAGGGCTTCCATCAAGCATTGAAAAA ACCATAAGTAAAGCAAAAGGACAACCGA GGGAGCCCCAAGTCTACACGCTTCCTCCT TCTCAGGAGGAGATGACCAAAAACCAGG TAAGTTTGACGTGTTTGGTAAAGGGGTTT TATCCCTCAGATATTGTTGTCGAATGGGA GTCTAATGGTCAGCCTGAGAACAATTACA AGACTACGCCACCCGTTCTGGATTCAGAC GGATCTTTCTTCCTCTACAGCAGATTGAC GGTAGACAAAAGCCGCTGGCAAGAGGGC AATGTCTTCAGTTGTTCTGTAATGCACGA AGCCCTCCATAATCACTACACGCAGAAAT CTCTGAGCTTGTCTCTTGGGAAA

681	IL2-108, слитый с IgG4 Fc S228P Mut215	GCCCCTACGTCCTCCTCAACTAAAAAGAC GCAACTTCAGCTTGAGAACCTTCTTCTCG ACCTTCAGATGATTTTGAACGGAATCAAT AATTACAAAAATCCTGAACTTACTAACAT GCTCACGTTTAAGTTTTATATGCCAAAAA AGGCCACTGAGTTGAAACACCTTCAATGC TTGGAGGAGGAACTTAAACCACTTGAGGA AGCCTTGAATCTTGCTCCGTCCAAAAACT TTCATTTGCGGCCACGAGATCTGATAAGC AACATCAACGTGATCGTCCTGGAACTGAA AGGAAGCGAAACGACGTTTATGTGCGAAT ATGCAGACGAAACTGCGACAATCGTTGAA TTTCTCAATCGATGGATCACTTTTAGCCAA TCTATCATCAGCACGTTGACTGGTGGTGG AGGATCGGGAGGTGGAGGATCTGGAGGA GGAGGATCGGGTGGAGGAGGATCC GAAAGTAAGTATGGCCCTCCTTGCCCTCC GTGCCCTGCACCTGAGTTCCTCGGCGGTC CTTCAGTGTTTTTGTTTCCACCCAAACCTA AAGACACCCTTATGATCTCTCGAACACCT GAAGTAACCTGTGTAGTTGTTGATGTCTC ACAGGAAGATCCGGAGGTTCAATTTAATT GGTACGTCGATGGTGTTGAAGTGCATAAT GCGAAGACTAAGCCGAGAGAGGAACAGT TCAATTCCACTTATCGCGTGGTTTCAGTCC TTCAGGTCTTGCACGTGGATTGGCTTAAC GGAAAGGAATATAAGTGCAAGGTAAGTA ATAAAGGGCTTCCATCAAGCATTGAAAAA ACCATAAGTAAAGCAAAAGGACAACCGA GGGAGCCCCAAGTCTACACGCTTCCTCCT TCTCAGGAGGAGATGACCAAAAACCAGG TAAGTTTGACGTGTTTGGTAAAGGGGTTT TATCCCTCAGATATTGTTGTCGAATGGGA GTCTAATGGTCAGCCTGAGAACAATTACA AGACTACGCCACCCGTTCTGGATTCAGAC GGATCTTTCTTCCTCTACAGCAGATTGAC GGTAGACAAAAGCCGCTGGCAAGAGGGC AATGTCTTCAGTTGTTCTGTAATGCACGA AGCCCTCCATAATCACTACACGCAGAAAT CTCTGAGCTTGTCTCTTGGGAAA
Иллюстративные слитые белки IL-2-Fc (IgG4 Fc S228P/R409K Mut215)		
682	IL2 C125S, слитый с IgG4 Fc S228P/R409K Mut215	GCCCCTACGTCCTCCTCAACTAAAAAGAC GCAACTTCAGCTTGAGCATCTTCTTCTCGA CCTTCAGATGATTTTGAACGGAATCAATA ATTACAAAAATCCTAAACTTACTAGAATG CTCACGTTTAAGTTTTATATGCCAAAAAA GGCCACTGAGTTGAAACACCTTCAATGCT TGGAGGAGGAACTTAAACCACTTGAGGA AGTATTGAATCTTGCTCAGTCCAAAAACT TTCATTTGCGGCCACGAGATCTGATAAGC AACATCAACGTGATCGTCCTGGAACTGAA AGGAAGCGAAACGACGTTTATGTGCGAAT

		ATGCAGACGAAACTGCGACAATCGTTGAA TTTCTCAATCGATGGATCACTTTTAGCCAA TCTATCATCAGCACGTTGACTGGTGGTGG AGGATCGGGAGGTGGAGGATCTGGAGGA GGAGGATCGGGTGGAGGAGGATCC GAAAGTAAGTATGGCCCTCCTTGCCCTCC GTGCCCTGCACCTGAGTTCCTCGGCGGTC CTTCAGTGTTTTTGTTTCCACCCAAACCTA AAGACACCCTTATGATCTCTCGAACACCT GAAGTAACCTGTGTAGTTGTTGATGTCTC ACAGGAAGATCCGGAGGTTCAATTTAATT GGTACGTCGATGGTGTTGAAGTGCATAAT GCGAAGACTAAGCCGAGAGAGGAACAGT TCAATTCCACTTATCGCGTGGTTTCAGTCC TTCAGGTCTTGCACGTGGATTGGCTTAAC GGAAAGGAATATAAGTGCAAGGTAAGTA ATAAAGGGCTTCCATCAAGCATTGAAAAA ACCATAAGTAAAGCAAAAGGACAACCGA GGGAGCCCCAAGTCTACACGCTTCCTCCT TCTCAGGAGGAGATGACCAAAAACCAGG TAAGTTTGACGTGTTTGGTAAAGGGGTTT TATCCCTCAGATATTGTTGTCGAATGGGA GTCTAATGGTCAGCCTGAGAACAATTACA AGACTACGCCACCCGTTCTGGATTCAGAC GGATCTTTCTTCCTCTACAGCAAATTGAC GGTAGACAAAAGCCGCTGGCAAGAGGGC AATGTCTTCAGTTGTTCTGTAATGCACGA AGCCCTCCATAATCACTACACGCAGAAAT CTCTGAGCTTGTCTCTTGGGAAA
683	Стабилизированный IL-2, слитый с IgG4 Fc S228P/R409K Mut215	GCCCCTACGTCCTCCTCAACTAAAAAGAC GCAACTTCAGCTTGAGCATCTTCTTCTCGA CCTTCAGATGATTTTGAACGGAATCAATA ATTACAAAAATCCTAAACTTACTAGAATG CTCACGTTTAAGTTTTATATGCCAAAAAA GGCCACTGAGTTGAAACACCTTCAATGCT TGGAGGAGGAACTTAAACCACTTGAGGA AGCCTTGAATCTTGCTCCGTCCAAAAACT TTCATTTGCGGCCACGAGATCTGATAAGC AACATCAACGTGATCGTCCTGGAACTGAA AGGAAGCGAAACGACGTTTATGTGCGAAT ATGCAGACGAAACTGCGACAATCGTTGAA TTTCTCAATCGATGGATCACTTTTAGCCAA TCTATCATCAGCACGTTGACTGGTGGTGG AGGATCGGGAGGTGGAGGATCTGGAGGA GGAGGATCGGGTGGAGGAGGATCC GAAAGTAAGTATGGCCCTCCTTGCCCTCC GTGCCCTGCACCTGAGTTCCTCGGCGGTC CTTCAGTGTTTTTGTTTCCACCCAAACCTA AAGACACCCTTATGATCTCTCGAACACCT GAAGTAACCTGTGTAGTTGTTGATGTCTC ACAGGAAGATCCGGAGGTTCAATTTAATT GGTACGTCGATGGTGTTGAAGTGCATAAT

		GCGAAGACTAAGCCGAGAGAGGAACAGT TCAATTCCACTTATCGCGTGGTTTCAGTCC TTCAGGTCTTGCACGTGGATTGGCTTAAC GGAAAGGAATATAAGTGCAAGGTAAGTA ATAAAGGGCTTCCATCAAGCATTGAAAAA ACCATAAGTAAAGCAAAAGGACAACCGA GGGAGCCCCAAGTCTACACGCTTCCTCCT TCTCAGGAGGAGATGACCAAAAACCAGG TAAGTTTGACGTGTTTGGTAAAGGGGTTT TATCCCTCAGATATTGTTGTCGAATGGGA GTCTAATGGTCAGCCTGAGAACAATTACA AGACTACGCCACCCGTTCTGGATTCAGAC GGATCTTTCTTCCTCTACAGCAAATTGAC GGTAGACAAAAGCCGCTGGCAAGAGGGC AATGTCTTCAGTTGTTCTGTAATGCACGA AGCCCTCCATAATCACTACACGCAGAAAT CTCTGAGCTTGTCTCTTGGGAAA
684	IL2-037, слитый с IgG4 Fc S228P/R409K Mut215	GCCCCTACGTCCTCCTCAACTAAAAAGAC GCAACTTCAGCTTGAGGATCTTCTTCTCG ACCTTCAGATGATTTTGAACGGAATCAAT AATTACAAAAATCCTAAACTTACTAGAAT GCTCACGTTTAAGTTTTATATGCCAAAAA AGGCCACTGAGTTGAAACACCTTCAATGC TTGGAGGAGGAACTTAAACCACTTGAGGA AGCCTTGAATCTTGCTCCGTCCAAAAACT TTCATTTGCGGCCACGAGATCTGATAAGC AACATCAACGTGATCGTCCTGGAACTGAA AGGAAGCGAAACGACGTTTATGTGCGAAT ATGCAGACGAAACTGCGACAATCGTTGAA TTTCTCAATCGATGGATCACTTTTAGCCAA TCTATCATCAGCACGTTGACTGGTGGTGG AGGATCGGGAGGTGGAGGATCTGGAGGA GGAGGATCGGGTGGAGGAGGATCC GAAAGTAAGTATGGCCCTCCTTGCCCTCC GTGCCCTGCACCTGAGTTCCTCGGCGGTC CTTCAGTGTTTTTGTTTCCACCCAAACCTA AAGACACCCTTATGATCTCTCGAACACCT GAAGTAACCTGTGTAGTTGTTGATGTCTC ACAGGAAGATCCGGAGGTTCAATTTAATT GGTACGTCGATGGTGTTGAAGTGCATAAT GCGAAGACTAAGCCGAGAGAGGAACAGT TCAATTCCACTTATCGCGTGGTTTCAGTCC TTCAGGTCTTGCACGTGGATTGGCTTAAC GGAAAGGAATATAAGTGCAAGGTAAGTA ATAAAGGGCTTCCATCAAGCATTGAAAAA ACCATAAGTAAAGCAAAAGGACAACCGA GGGAGCCCCAAGTCTACACGCTTCCTCCT TCTCAGGAGGAGATGACCAAAAACCAGG TAAGTTTGACGTGTTTGGTAAAGGGGTTT TATCCCTCAGATATTGTTGTCGAATGGGA GTCTAATGGTCAGCCTGAGAACAATTACA AGACTACGCCACCCGTTCTGGATTCAGAC

		GGATCTTTCTTCCTCTACAGCAAATTGAC GGTAGACAAAAGCCGCTGGCAAGAGGGC AATGTCTTCAGTTGTTCTGTAATGCACGA AGCCCTCCATAATCACTACACGCAGAAAT CTCTGAGCTTGTCTCTTGGGAAA
685	IL2-062, слитый с IgG4 Fc S228P/R409K Mut215	GCCCCTACGTCCTCCTCAACTAAAAAGAC GCAACTTCAGCTTGAGAATCTTCTTCTCG ACCTTCAGATGATTTTGAACGGAATCAAT AATTACAAAAATCCTAAACTTACTAGAAT GCTCACGTTTAAGTTTTATATGCCAAAAA AGGCCACTGAGTTGAAACACCTTCAATGC TTGGAGGAGGAACTTAAACCACTTGAGGA AGCCTTGAATCTTGCTCCGTCCAAAAACT TTCATTTGCGGCCACGAGATCTGATAAGC AACATCAACGTGATCGTCCTGGAACTGAA AGGAAGCGAAACGACGTTTATGTGCGAAT ATGCAGACGAAACTGCGACAATCGTTGAA TTTCTCAATCGATGGATCACTTTTAGCCAA TCTATCATCAGCACGTTGACTGGTGGTGG AGGATCGGGAGGTGGAGGATCTGGAGGA GGAGGATCGGGTGGAGGAGGATCC GAAAGTAAGTATGGCCCTCCTTGCCCTCC GTGCCCTGCACCTGAGTTCCTCGGCGGTC CTTCAGTGTTTTTGTTTCCACCCAAACCTA AAGACACCCTTATGATCTCTCGAACACCT GAAGTAACCTGTGTAGTTGTTGATGTCTC ACAGGAAGATCCGGAGGTTCAATTTAATT GGTACGTCGATGGTGTTGAAGTGCATAAT GCGAAGACTAAGCCGAGAGAGGAACAGT TCAATTCCACTTATCGCGTGGTTTCAGTCC TTCAGGTCTTGCACGTGGATTGGCTTAAC GGAAAGGAATATAAGTGCAAGGTAAGTA ATAAAGGGCTTCCATCAAGCATTGAAAAA ACCATAAGTAAAGCAAAAGGACAACCGA GGGAGCCCCAAGTCTACACGCTTCCTCCT TCTCAGGAGGAGATGACCAAAAACCAGG TAAGTTTGACGTGTTTGGTAAAGGGGTTT TATCCCTCAGATATTGTTGTCGAATGGGA GTCTAATGGTCAGCCTGAGAACAATTACA AGACTACGCCACCCGTTCTGGATTCAGAC GGATCTTTCTTCCTCTACAGCAAATTGAC GGTAGACAAAAGCCGCTGGCAAGAGGGC AATGTCTTCAGTTGTTCTGTAATGCACGA AGCCCTCCATAATCACTACACGCAGAAAT CTCTGAGCTTGTCTCTTGGGAAA

686	IL2-118, слитый с IgG4 Fc S228P/R409K Mut215	GCCCCTACGTCCTCCTCAACTAAAAAGAC GCAACTTCAGCTTGAGCTGCTTCTTCTCGA CCTTCAGATGATTTTGAACGGAATCAATA ATTACAAAAATCCTAAACTTACTAGAATG CTCACGTTTAAGTTTTATATGCCAAAAAA GGCCACTGAGTTGAAACACCTTCAATGCT TGGAGGAGGAACTTAAACCACTTGAGGA AGCCTTGAATCTTGCTCCGTCCAAAAACT TTCATTTGCGGCCACGAGATCTGATAAGC AACATCAACGTGATCGTCCTGGAACTGAA AGGAAGCGAAACGACGTTTATGTGCGAAT ATGCAGACGAAACTGCGACAATCGTTGAA TTTCTCAATCGATGGATCACTTTTAGCCAA TCTATCATCAGCACGTTGACTGGTGGTGG AGGATCGGGAGGTGGAGGATCTGGAGGA GGAGGATCGGGTGGAGGAGGATCC GAAAGTAAGTATGGCCCTCCTTGCCCTCC GTGCCCTGCACCTGAGTTCCTCGGCGGTC CTTCAGTGTTTTTGTTTCCACCCAAACCTA AAGACACCCTTATGATCTCTCGAACACCT GAAGTAACCTGTGTAGTTGTTGATGTCTC ACAGGAAGATCCGGAGGTTCAATTTAATT GGTACGTCGATGGTGTTGAAGTGCATAAT GCGAAGACTAAGCCGAGAGAGGAACAGT TCAATTCCACTTATCGCGTGGTTTCAGTCC TTCAGGTCTTGCACGTGGATTGGCTTAAC GGAAAGGAATATAAGTGCAAGGTAAGTA ATAAAGGGCTTCCATCAAGCATTGAAAAA ACCATAAGTAAAGCAAAAGGACAACCGA GGGAGCCCCAAGTCTACACGCTTCCTCCT TCTCAGGAGGAGATGACCAAAAACCAGG TAAGTTTGACGTGTTTGGTAAAGGGGTTT TATCCCTCAGATATTGTTGTCGAATGGGA GTCTAATGGTCAGCCTGAGAACAATTACA AGACTACGCCACCCGTTCTGGATTCAGAC GGATCTTTCTTCCTCTACAGCAAATTGAC GGTAGACAAAAGCCGCTGGCAAGAGGGC AATGTCTTCAGTTGTTCTGTAATGCACGA AGCCCTCCATAATCACTACACGCAGAAAT CTCTGAGCTTGTCTCTTGGGAAA
687	IL2-035, слитый с IgG4 Fc S228P/R409K Mut215	GCCCCTACGTCCTCCTCAACTAAAAAGAC GCAACTTCAGCTTGAGCATCTTCTTCTCGA CCTTCAGATGATTTTGAACGGAACCAATA ATTACAAAAATCCTAAACTTACTAGAATG CTCACGTTTAAGTTTTATATGCCAAAAAA GGCCACTGAGTTGAAACACCTTCAATGCT TGGAGGAGGAACTTAAACCACTTGAGGA AGCCTTGAATCTTGCTCCGTCCAAAAACT TTCATTTGCGGCCACGAGATCTGATAAGC AACATCAACGTGATCGTCCTGGAACTGAA AGGAAGCGAAACGACGTTTATGTGCGAAT ATGCAGACGAAACTGCGACAATCGTTGAA

		TTTCTCAATCGATGGATCACTTTTAGCCAA TCTATCATCAGCACGTTGACTGGTGGTGG AGGATCGGGAGGTGGAGGATCTGGAGGA GGAGGATCGGGTGGAGGAGGATCC GAAAGTAAGTATGGCCCTCCTTGCCCTCC GTGCCCTGCACCTGAGTTCCTCGGCGGTC CTTCAGTGTTTTTGTTTCCACCCAAACCTA AAGACACCCTTATGATCTCTCGAACACCT GAAGTAACCTGTGTAGTTGTTGATGTCTC ACAGGAAGATCCGGAGGTTCAATTTAATT GGTACGTCGATGGTGTTGAAGTGCATAAT GCGAAGACTAAGCCGAGAGAGGAACAGT TCAATTCCACTTATCGCGTGGTTTCAGTCC TTCAGGTCTTGCACGTGGATTGGCTTAAC GGAAAGGAATATAAGTGCAAGGTAAGTA ATAAAGGGCTTCCATCAAGCATTGAAAAA ACCATAAGTAAAGCAAAAGGACAACCGA GGGAGCCCCAAGTCTACACGCTTCCTCCT TCTCAGGAGGAGATGACCAAAAACCAGG TAAGTTTGACGTGTTTGGTAAAGGGGTTT TATCCCTCAGATATTGTTGTCGAATGGGA GTCTAATGGTCAGCCTGAGAACAATTACA AGACTACGCCACCCGTTCTGGATTCAGAC GGATCTTTCTTCCTCTACAGCAAATTGAC GGTAGACAAAAGCCGCTGGCAAGAGGGC AATGTCTTCAGTTGTTCTGTAATGCACGA AGCCCTCCATAATCACTACACGCAGAAAT CTCTGAGCTTGTCTCTTGGGAAA
688	IL2-073, слитый с IgG4 Fc S228P/R409K Mut215	GCCCCTACGTCCTCCTCAACTAAAAAGAC GCAACTTCAGCTTGAGCATCTTCTTCTCGA CCTTCAGATGATTTTGAACGGAATCAATA ATTACAAAAATCCTAAACTTACTAGAATG CTCACGTTTAAGTTTTATATGCCAAAAAA GGCCACTGAGTTGAAACACCTTCAATGCT TGGAGGAGGAACTTAAACCACTTGAGGA AGCCTTGAATCTTGCTCCGTCCAAAAACT TTCATTTGCGGCCACGAGTTCTGATAAGC AACATCAACGTGATCGTCCTGGAACTGAA AGGAAGCGAAACGACGTTTATGTGCGAAT ATGCAGACGAAACTGCGACAATCGTTGAA TTTCTCAATCGATGGATCACTTTTAGCCAA TCTATCATCAGCACGTTGACTGGTGGTGG AGGATCGGGAGGTGGAGGATCTGGAGGA GGAGGATCGGGTGGAGGAGGATCC GAAAGTAAGTATGGCCCTCCTTGCCCTCC GTGCCCTGCACCTGAGTTCCTCGGCGGTC CTTCAGTGTTTTTGTTTCCACCCAAACCTA AAGACACCCTTATGATCTCTCGAACACCT GAAGTAACCTGTGTAGTTGTTGATGTCTC ACAGGAAGATCCGGAGGTTCAATTTAATT GGTACGTCGATGGTGTTGAAGTGCATAAT GCGAAGACTAAGCCGAGAGAGGAACAGT

		TCAATTCCACTTATCGCGTGGTTTCAGTCC TTCAGGTCTTGCACGTGGATTGGCTTAAC GGAAAGGAATATAAGTGCAAGGTAAGTA ATAAAGGGCTTCCATCAAGCATTGAAAAA ACCATAAGTAAAGCAAAAGGACAACCGA GGGAGCCCCAAGTCTACACGCTTCCTCCT TCTCAGGAGGAGATGACCAAAAACCAGG TAAGTTTGACGTGTTTGGTAAAGGGGTTT TATCCCTCAGATATTGTTGTCGAATGGGA GTCTAATGGTCAGCCTGAGAACAATTACA AGACTACGCCACCCGTTCTGGATTCAGAC GGATCTTTCTTCCTCTACAGCAAATTGAC GGTAGACAAAAGCCGCTGGCAAGAGGGC AATGTCTTCAGTTGTTCTGTAATGCACGA AGCCCTCCATAATCACTACACGCAGAAAT CTCTGAGCTTGTCTCTTGGGAAA
689	IL2-077, слитый с IgG4 Fc S228P/R409K Mut215	GCCCCTACGTCCTCCTCAACTAAAAAGAC GCAACTTCAGCTTGAGCATCTTCTTCTCGA CCTTCAGATGATTTTGAACGGAATCAATA ATTACAAAAATCCTAAACTTACTAGAATG CTCACGTTTAAGTTTTATATGCCAAAAAA GGCCACTGAGTTGAAACACCTTCAATGCT TGGAGGAGGAACTTAAACCACTTGAGGA AGCCTTGAATCTTGCTCCGTCCAAAAACT TTCATTTGCGGCCACGAGATCTGATACGT AACATCAACGTGATCGTCCTGGAACTGAA AGGAAGCGAAACGACGTTTATGTGCGAAT ATGCAGACGAAACTGCGACAATCGTTGAA TTTCTCAATCGATGGATCACTTTTAGCCAA TCTATCATCAGCACGTTGACTGGTGGTGG AGGATCGGGAGGTGGAGGATCTGGAGGA GGAGGATCGGGTGGAGGAGGATCC GAAAGTAAGTATGGCCCTCCTTGCCCTCC GTGCCCTGCACCTGAGTTCCTCGGCGGTC CTTCAGTGTTTTTGTTTCCACCCAAACCTA AAGACACCCTTATGATCTCTCGAACACCT GAAGTAACCTGTGTAGTTGTTGATGTCTC ACAGGAAGATCCGGAGGTTCAATTTAATT GGTACGTCGATGGTGTTGAAGTGCATAAT GCGAAGACTAAGCCGAGAGAGGAACAGT TCAATTCCACTTATCGCGTGGTTTCAGTCC TTCAGGTCTTGCACGTGGATTGGCTTAAC GGAAAGGAATATAAGTGCAAGGTAAGTA ATAAAGGGCTTCCATCAAGCATTGAAAAA ACCATAAGTAAAGCAAAAGGACAACCGA GGGAGCCCCAAGTCTACACGCTTCCTCCT TCTCAGGAGGAGATGACCAAAAACCAGG TAAGTTTGACGTGTTTGGTAAAGGGGTTT TATCCCTCAGATATTGTTGTCGAATGGGA GTCTAATGGTCAGCCTGAGAACAATTACA AGACTACGCCACCCGTTCTGGATTCAGAC GGATCTTTCTTCCTCTACAGCAAATTGAC

		GGTAGACAAAAGCCGCTGGCAAGAGGGC AATGTCTTCAGTTGTTCTGTAATGCACGA AGCCCTCCATAATCACTACACGCAGAAAT CTCTGAGCTTGTCTCTTGGGAAA
690	IL2-043, слитый с IgG4 Fc S228P/R409K Mut215	GCCCCTACGTCCTCCTCAACTAAAAAGAC GCAACTTCAGCTTGAGCATCTTCTTCTCGA CCTTCAGATGATTTTGAACGGAATCAATA ATTACAAAAATCCTAAACTTACTAGAATG CTCACGTTTAAGTTTTATATGCCAAAAAA GGCCACTGAGTTGAAACACCTTCAATGCT TGGAGGAGGAACTTAAACCACTTGAGGA AGCCTTGAATCTTGCTCCGTCCAAAAACT TTCATTTGCGGCCACGAGATCTGATAAGC CTGATCAACGTGATCGTCCTGGAACTGAA AGGAAGCGAAACGACGTTTATGTGCGAAT ATGCAGACGAAACTGCGACAATCGTTGAA TTTCTCAATCGATGGATCACTTTTAGCCAA TCTATCATCAGCACGTTGACTGGTGGTGG AGGATCGGGAGGTGGAGGATCTGGAGGA GGAGGATCGGGTGGAGGAGGATCC GAAAGTAAGTATGGCCCTCCTTGCCCTCC GTGCCCTGCACCTGAGTTCCTCGGCGGTC CTTCAGTGTTTTTGTTTCCACCCAAACCTA AAGACACCCTTATGATCTCTCGAACACCT GAAGTAACCTGTGTAGTTGTTGATGTCTC ACAGGAAGATCCGGAGGTTCAATTTAATT GGTACGTCGATGGTGTTGAAGTGCATAAT GCGAAGACTAAGCCGAGAGAGGAACAGT TCAATTCCACTTATCGCGTGGTTTCAGTCC TTCAGGTCTTGCACGTGGATTGGCTTAAC GGAAAGGAATATAAGTGCAAGGTAAGTA ATAAAGGGCTTCCATCAAGCATTGAAAAA ACCATAAGTAAAGCAAAAGGACAACCGA GGGAGCCCCAAGTCTACACGCTTCCTCCT TCTCAGGAGGAGATGACCAAAAACCAGG TAAGTTTGACGTGTTTGGTAAAGGGGTTT TATCCCTCAGATATTGTTGTCGAATGGGA GTCTAATGGTCAGCCTGAGAACAATTACA AGACTACGCCACCCGTTCTGGATTCAGAC GGATCTTTCTTCCTCTACAGCAAATTGAC GGTAGACAAAAGCCGCTGGCAAGAGGGC AATGTCTTCAGTTGTTCTGTAATGCACGA AGCCCTCCATAATCACTACACGCAGAAAT CTCTGAGCTTGTCTCTTGGGAAA

691	IL2-036, слитый с IgG4 Fc S228P/R409K Mut215	GCCCCTACGTCCTCCTCAACTAAAAAGAC GCAACTTCAGCTTGAGCATCTTCTTCTCGA CCTTCAGATGATTTTGAACGGAATCAATA ATTACAAAAATCCTAAACTTACTAGAATG CTCACGTTTAAGTTTTATATGCCAAAAAA GGCCACTGAGTTGAAACACCTTCAATGCT TGGAGGAGGAACTTAAACCACTTGAGGA AGCCTTGAATCTTGCTCCGTCCAAAAACT TTCATTTGCGGCCACGAGATCTGATAAGC AGCATCAACGTGATCGTCCTGGAACTGAA AGGAAGCGAAACGACGTTTATGTGCGAAT ATGCAGACGAAACTGCGACAATCGTTGAA TTTCTCAATCGATGGATCACTTTTAGCCAA TCTATCATCAGCACGTTGACTGGTGGTGG AGGATCGGGAGGTGGAGGATCTGGAGGA GGAGGATCGGGTGGAGGAGGATCC GAAAGTAAGTATGGCCCTCCTTGCCCTCC GTGCCCTGCACCTGAGTTCCTCGGCGGTC CTTCAGTGTTTTTGTTTCCACCCAAACCTA AAGACACCCTTATGATCTCTCGAACACCT GAAGTAACCTGTGTAGTTGTTGATGTCTC ACAGGAAGATCCGGAGGTTCAATTTAATT GGTACGTCGATGGTGTTGAAGTGCATAAT GCGAAGACTAAGCCGAGAGAGGAACAGT TCAATTCCACTTATCGCGTGGTTTCAGTCC TTCAGGTCTTGCACGTGGATTGGCTTAAC GGAAAGGAATATAAGTGCAAGGTAAGTA ATAAAGGGCTTCCATCAAGCATTGAAAAA ACCATAAGTAAAGCAAAAGGACAACCGA GGGAGCCCCAAGTCTACACGCTTCCTCCT TCTCAGGAGGAGATGACCAAAAACCAGG TAAGTTTGACGTGTTTGGTAAAGGGGTTT TATCCCTCAGATATTGTTGTCGAATGGGA GTCTAATGGTCAGCCTGAGAACAATTACA AGACTACGCCACCCGTTCTGGATTCAGAC GGATCTTTCTTCCTCTACAGCAAATTGAC GGTAGACAAAAGCCGCTGGCAAGAGGGC AATGTCTTCAGTTGTTCTGTAATGCACGA AGCCCTCCATAATCACTACACGCAGAAAT CTCTGAGCTTGTCTCTTGGGAAA
692	IL2-068, слитый с IgG4 Fc S228P/R409K Mut215	GCCCCTACGTCCTCCTCAACTAAAAAGAC GCAACTTCAGCTTGAGCATCTTCTTCTCGA CCTTCAGATGATTTTGAACGGAATCAATA ATTACAAAAATCCTAAACTTACTAGAATG CTCACGTTTAAGTTTTATATGCCAAAAAA GGCCACTGAGTTGAAACACCTTCAATGCT TGGAGGAGGAACTTAAACCACTTGAGGA AGCCTTGAATCTTGCTCCGTCCAAAAACT TTCATTTGCGGCCACGAGATCTGATAAGC AACATCAACGTGAGCGTCCTGGAACTGAA AGGAAGCGAAACGACGTTTATGTGCGAAT ATGCAGACGAAACTGCGACAATCGTTGAA

		TTTCTCAATCGATGGATCACTTTTAGCCAA TCTATCATCAGCACGTTGACTGGTGGTGG AGGATCGGGAGGTGGAGGATCTGGAGGA GGAGGATCGGGTGGAGGAGGATCC GAAAGTAAGTATGGCCCTCCTTGCCCTCC GTGCCCTGCACCTGAGTTCCTCGGCGGTC CTTCAGTGTTTTTGTTTCCACCCAAACCTA AAGACACCCTTATGATCTCTCGAACACCT GAAGTAACCTGTGTAGTTGTTGATGTCTC ACAGGAAGATCCGGAGGTTCAATTTAATT GGTACGTCGATGGTGTTGAAGTGCATAAT GCGAAGACTAAGCCGAGAGAGGAACAGT TCAATTCCACTTATCGCGTGGTTTCAGTCC TTCAGGTCTTGCACGTGGATTGGCTTAAC GGAAAGGAATATAAGTGCAAGGTAAGTA ATAAAGGGCTTCCATCAAGCATTGAAAAA ACCATAAGTAAAGCAAAAGGACAACCGA GGGAGCCCCAAGTCTACACGCTTCCTCCT TCTCAGGAGGAGATGACCAAAAACCAGG TAAGTTTGACGTGTTTGGTAAAGGGGTTT TATCCCTCAGATATTGTTGTCGAATGGGA GTCTAATGGTCAGCCTGAGAACAATTACA AGACTACGCCACCCGTTCTGGATTCAGAC GGATCTTTCTTCCTCTACAGCAAATTGAC GGTAGACAAAAGCCGCTGGCAAGAGGGC AATGTCTTCAGTTGTTCTGTAATGCACGA AGCCCTCCATAATCACTACACGCAGAAAT CTCTGAGCTTGTCTCTTGGGAAA
693	IL2-106, слитый с IgG4 Fc S228P/R409K Mut215	GCCCCTACGTCCTCCTCAACTAAAAAGAC GCAACTTCAGCTTGAGCATCTTCTTCTCGA CCTTCAGATGATTTTGAACGGAATCAATA ATTACAAAAATCCTGAACTTACTAGAATG CTCACGTTTAAGTTTTATATGCCAAAAAA GGCCACTGAGTTGAAACACCTTCAATGCT TGGAGGAGGAACTTAAACCACTTGAGGA AGCCTTGAATCTTGCTCCGTCCAAAAACT TTCATTTGCGGCCACGAGATCTGATAAGC AACATCAACGTGATCGTCCTGGAACTGAA AGGAAGCGAAACGACGTTTATGTGCGAAT ATGCAGACGAAACTGCGACAATCGTTGAA TTTCTCAATCGATGGATCACTTTTAGCCAA TCTATCATCAGCACGTTGACTGGTGGTGG AGGATCGGGAGGTGGAGGATCTGGAGGA GGAGGATCGGGTGGAGGAGGATCC GAAAGTAAGTATGGCCCTCCTTGCCCTCC GTGCCCTGCACCTGAGTTCCTCGGCGGTC CTTCAGTGTTTTTGTTTCCACCCAAACCTA AAGACACCCTTATGATCTCTCGAACACCT GAAGTAACCTGTGTAGTTGTTGATGTCTC ACAGGAAGATCCGGAGGTTCAATTTAATT GGTACGTCGATGGTGTTGAAGTGCATAAT GCGAAGACTAAGCCGAGAGAGGAACAGT

		TCAATTCCACTTATCGCGTGGTTTCAGTCC TTCAGGTCTTGCACGTGGATTGGCTTAAC GGAAAGGAATATAAGTGCAAGGTAAGTA ATAAAGGGCTTCCATCAAGCATTGAAAAA ACCATAAGTAAAGCAAAAGGACAACCGA GGGAGCCCCAAGTCTACACGCTTCCTCCT TCTCAGGAGGAGATGACCAAAAACCAGG TAAGTTTGACGTGTTTGGTAAAGGGGTTT TATCCCTCAGATATTGTTGTCGAATGGGA GTCTAATGGTCAGCCTGAGAACAATTACA AGACTACGCCACCCGTTCTGGATTCAGAC GGATCTTTCTTCCTCTACAGCAAATTGAC GGTAGACAAAAGCCGCTGGCAAGAGGGC AATGTCTTCAGTTGTTCTGTAATGCACGA AGCCCTCCATAATCACTACACGCAGAAAT CTCTGAGCTTGTCTCTTGGGAAA
694	IL2-107, слитый с IgG4 Fc S228P/R409K Mut215	GCCCCTACGTCCTCCTCAACTAAAAAGAC GCAACTTCAGCTTGAGAACCTTCTTCTCG ACCTTCAGATGATTTTGAACGGAATCAAT AATTACAAAAATCCTGAACTTACTAGAAT GCTCACGTTTAAGTTTTATATGCCAAAAA AGGCCACTGAGTTGAAACACCTTCAATGC TTGGAGGAGGAACTTAAACCACTTGAGGA AGCCTTGAATCTTGCTCCGTCCAAAAACT TTCATTTGCGGCCACGAGATCTGATAAGC AACATCAACGTGATCGTCCTGGAACTGAA AGGAAGCGAAACGACGTTTATGTGCGAAT ATGCAGACGAAACTGCGACAATCGTTGAA TTTCTCAATCGATGGATCACTTTTAGCCAA TCTATCATCAGCACGTTGACTGGTGGTGG AGGATCGGGAGGTGGAGGATCTGGAGGA GGAGGATCGGGTGGAGGAGGATCC GAAAGTAAGTATGGCCCTCCTTGCCCTCC GTGCCCTGCACCTGAGTTCCTCGGCGGTC CTTCAGTGTTTTTGTTTCCACCCAAACCTA AAGACACCCTTATGATCTCTCGAACACCT GAAGTAACCTGTGTAGTTGTTGATGTCTC ACAGGAAGATCCGGAGGTTCAATTTAATT GGTACGTCGATGGTGTTGAAGTGCATAAT GCGAAGACTAAGCCGAGAGAGGAACAGT TCAATTCCACTTATCGCGTGGTTTCAGTCC TTCAGGTCTTGCACGTGGATTGGCTTAAC GGAAAGGAATATAAGTGCAAGGTAAGTA ATAAAGGGCTTCCATCAAGCATTGAAAAA ACCATAAGTAAAGCAAAAGGACAACCGA GGGAGCCCCAAGTCTACACGCTTCCTCCT TCTCAGGAGGAGATGACCAAAAACCAGG TAAGTTTGACGTGTTTGGTAAAGGGGTTT TATCCCTCAGATATTGTTGTCGAATGGGA GTCTAATGGTCAGCCTGAGAACAATTACA AGACTACGCCACCCGTTCTGGATTCAGAC GGATCTTTCTTCCTCTACAGCAAATTGAC

		GGTAGACAAAAGCCGCTGGCAAGAGGGC AATGTCTTCAGTTGTTCTGTAATGCACGA AGCCCTCCATAATCACTACACGCAGAAAT CTCTGAGCTTGTCTCTTGGGAAA
695	IL2-119, слитый с IgG4 Fc S228P/R409K Mut215	GCCCCTACGTCCTCCTCAACTAAAAAGAC GCAACTTCAGCTTGAGCTGCTTCTTCTCGA CCTTCAGATGATTTTGAACGGAATCAATA ATTACAAAAATCCTGAACTTACTAGAATG CTCACGTTTAAGTTTTATATGCCAAAAAA GGCCACTGAGTTGAAACACCTTCAATGCT TGGAGGAGGAACTTAAACCACTTGAGGA AGCCTTGAATCTTGCTCCGTCCAAAAACT TTCATTTGCGGCCACGAGATCTGATAAGC AACATCAACGTGATCGTCCTGGAACTGAA AGGAAGCGAAACGACGTTTATGTGCGAAT ATGCAGACGAAACTGCGACAATCGTTGAA TTTCTCAATCGATGGATCACTTTTAGCCAA TCTATCATCAGCACGTTGACTGGTGGTGG AGGATCGGGAGGTGGAGGATCTGGAGGA GGAGGATCGGGTGGAGGAGGATCC GAAAGTAAGTATGGCCCTCCTTGCCCTCC GTGCCCTGCACCTGAGTTCCTCGGCGGTC CTTCAGTGTTTTTGTTTCCACCCAAACCTA AAGACACCCTTATGATCTCTCGAACACCT GAAGTAACCTGTGTAGTTGTTGATGTCTC ACAGGAAGATCCGGAGGTTCAATTTAATT GGTACGTCGATGGTGTTGAAGTGCATAAT GCGAAGACTAAGCCGAGAGAGGAACAGT TCAATTCCACTTATCGCGTGGTTTCAGTCC TTCAGGTCTTGCACGTGGATTGGCTTAAC GGAAAGGAATATAAGTGCAAGGTAAGTA ATAAAGGGCTTCCATCAAGCATTGAAAAA ACCATAAGTAAAGCAAAAGGACAACCGA GGGAGCCCCAAGTCTACACGCTTCCTCCT TCTCAGGAGGAGATGACCAAAAACCAGG TAAGTTTGACGTGTTTGGTAAAGGGGTTT TATCCCTCAGATATTGTTGTCGAATGGGA GTCTAATGGTCAGCCTGAGAACAATTACA AGACTACGCCACCCGTTCTGGATTCAGAC GGATCTTTCTTCCTCTACAGCAAATTGAC GGTAGACAAAAGCCGCTGGCAAGAGGGC AATGTCTTCAGTTGTTCTGTAATGCACGA AGCCCTCCATAATCACTACACGCAGAAAT CTCTGAGCTTGTCTCTTGGGAAA

696	K35E/D84V мутеин, слитый с IgG4 Fc S228P/R409K Mut215	GCCCCTACGTCCTCCTCAACTAAAAAGAC GCAACTTCAGCTTGAGCATCTTCTTCTCGA CCTTCAGATGATTTTGAACGGAATCAATA ATTACAAAAATCCTGAACTTACTAGAATG CTCACGTTTAAGTTTTATATGCCAAAAAA GGCCACTGAGTTGAAACACCTTCAATGCT TGGAGGAGGAACTTAAACCACTTGAGGA AGCCTTGAATCTTGCTCCGTCCAAAAACT TTCATTTGCGGCCACGAGTGCTGATAAGC AACATCAACGTGATCGTCCTGGAACTGAA AGGAAGCGAAACGACGTTTATGTGCGAAT ATGCAGACGAAACTGCGACAATCGTTGAA TTTCTCAATCGATGGATCACTTTTAGCCAA TCTATCATCAGCACGTTGACTGGTGGTGG AGGATCGGGAGGTGGAGGATCTGGAGGA GGAGGATCGGGTGGAGGAGGATCC GAAAGTAAGTATGGCCCTCCTTGCCCTCC GTGCCCTGCACCTGAGTTCCTCGGCGGTC CTTCAGTGTTTTTGTTTCCACCCAAACCTA AAGACACCCTTATGATCTCTCGAACACCT GAAGTAACCTGTGTAGTTGTTGATGTCTC ACAGGAAGATCCGGAGGTTCAATTTAATT GGTACGTCGATGGTGTTGAAGTGCATAAT GCGAAGACTAAGCCGAGAGAGGAACAGT TCAATTCCACTTATCGCGTGGTTTCAGTCC TTCAGGTCTTGCACGTGGATTGGCTTAAC GGAAAGGAATATAAGTGCAAGGTAAGTA ATAAAGGGCTTCCATCAAGCATTGAAAAA ACCATAAGTAAAGCAAAAGGACAACCGA GGGAGCCCCAAGTCTACACGCTTCCTCCT TCTCAGGAGGAGATGACCAAAAACCAGG TAAGTTTGACGTGTTTGGTAAAGGGGTTT TATCCCTCAGATATTGTTGTCGAATGGGA GTCTAATGGTCAGCCTGAGAACAATTACA AGACTACGCCACCCGTTCTGGATTCAGAC GGATCTTTCTTCCTCTACAGCAAATTGAC GGTAGACAAAAGCCGCTGGCAAGAGGGC AATGTCTTCAGTTGTTCTGTAATGCACGA AGCCCTCCATAATCACTACACGCAGAAAT CTCTGAGCTTGTCTCTTGGGAAA
697	IL2-115, слитый с IgG4 Fc S228P/R409K Mut215	GCCCCTACGTCCTCCTCAACTAAAAAGAC GCAACTTCAGCTTGAGCATCTTCTTCTCGA CCTTCAGATGATTTTGAACGGAATCAATA ATTACAAAAATCCTGAACTTACTAGAATG CTCACGTTTAAGTTTTATATGCCAAAAAA GGCCACTGAGTTGAAACACCTTCAATGCT TGGAGGAGGAACTTAAACCACTTGAGGA AGCCTTGAATCTTGCTCCGTCCAAAAACT TTCATTTGCGGCCACGAGATCTGATAAGC AACATCAACGTGAGCGTCCTGGAACTGAA AGGAAGCGAAACGACGTTTATGTGCGAAT ATGCAGACGAAACTGCGACAATCGTTGAA

		TTTCTCAATCGATGGATCACTTTTAGCCAA TCTATCATCAGCACGTTGACTGGTGGTGG AGGATCGGGAGGTGGAGGATCTGGAGGA GGAGGATCGGGTGGAGGAGGATCC GAAAGTAAGTATGGCCCTCCTTGCCCTCC GTGCCCTGCACCTGAGTTCCTCGGCGGTC CTTCAGTGTTTTTGTTTCCACCCAAACCTA AAGACACCCTTATGATCTCTCGAACACCT GAAGTAACCTGTGTAGTTGTTGATGTCTC ACAGGAAGATCCGGAGGTTCAATTTAATT GGTACGTCGATGGTGTTGAAGTGCATAAT GCGAAGACTAAGCCGAGAGAGGAACAGT TCAATTCCACTTATCGCGTGGTTTCAGTCC TTCAGGTCTTGCACGTGGATTGGCTTAAC GGAAAGGAATATAAGTGCAAGGTAAGTA ATAAAGGGCTTCCATCAAGCATTGAAAAA ACCATAAGTAAAGCAAAAGGACAACCGA GGGAGCCCCAAGTCTACACGCTTCCTCCT TCTCAGGAGGAGATGACCAAAAACCAGG TAAGTTTGACGTGTTTGGTAAAGGGGTTT TATCCCTCAGATATTGTTGTCGAATGGGA GTCTAATGGTCAGCCTGAGAACAATTACA AGACTACGCCACCCGTTCTGGATTCAGAC GGATCTTTCTTCCTCTACAGCAAATTGAC GGTAGACAAAAGCCGCTGGCAAGAGGGC AATGTCTTCAGTTGTTCTGTAATGCACGA AGCCCTCCATAATCACTACACGCAGAAAT CTCTGAGCTTGTCTCTTGGGAAA
698	IL2-109, слитый с IgG4 Fc S228P/R409K Mut215	GCCCCTACGTCCTCCTCAACTAAAAAGAC GCAACTTCAGCTTGAGCATCTTCTTCTCGA CCTTCAGATGATTTTGAACGGAATCAATA ATTACAAAAATCCTAAACTTACTCAGATG CTCACGTTTAAGTTTTATATGCCAAAAAA GGCCACTGAGTTGAAACACCTTCAATGCT TGGAGGAGGAACTTAAACCACTTGAGGA AGCCTTGAATCTTGCTCCGTCCAAAAACT TTCATTTGCGGCCACGAGATCTGATAAGC AACATCAACGTGATCGTCCTGGAACTGAA AGGAAGCGAAACGACGTTTATGTGCGAAT ATGCAGACGAAACTGCGACAATCGTTGAA TTTCTCAATCGATGGATCACTTTTAGCCAA TCTATCATCAGCACGTTGACTGGTGGTGG AGGATCGGGAGGTGGAGGATCTGGAGGA GGAGGATCGGGTGGAGGAGGATCC GAAAGTAAGTATGGCCCTCCTTGCCCTCC GTGCCCTGCACCTGAGTTCCTCGGCGGTC CTTCAGTGTTTTTGTTTCCACCCAAACCTA AAGACACCCTTATGATCTCTCGAACACCT GAAGTAACCTGTGTAGTTGTTGATGTCTC ACAGGAAGATCCGGAGGTTCAATTTAATT GGTACGTCGATGGTGTTGAAGTGCATAAT GCGAAGACTAAGCCGAGAGAGGAACAGT

		TCAATTCCACTTATCGCGTGGTTTCAGTCC TTCAGGTCTTGCACGTGGATTGGCTTAAC GGAAAGGAATATAAGTGCAAGGTAAGTA ATAAAGGGCTTCCATCAAGCATTGAAAAA ACCATAAGTAAAGCAAAAGGACAACCGA GGGAGCCCCAAGTCTACACGCTTCCTCCT TCTCAGGAGGAGATGACCAAAAACCAGG TAAGTTTGACGTGTTTGGTAAAGGGGTTT TATCCCTCAGATATTGTTGTCGAATGGGA GTCTAATGGTCAGCCTGAGAACAATTACA AGACTACGCCACCCGTTCTGGATTCAGAC GGATCTTTCTTCCTCTACAGCAAATTGAC GGTAGACAAAAGCCGCTGGCAAGAGGGC AATGTCTTCAGTTGTTCTGTAATGCACGA AGCCCTCCATAATCACTACACGCAGAAAT CTCTGAGCTTGTCTCTTGGGAAA
699	IL2-113, слитый с IgG4 Fc S228P/R409K Mut215	GCCCCTACGTCCTCCTCAACTAAAAAGAC GCAACTTCAGCTTGAGAACCTTCTTCTCG ACCTTCAGATGATTTTGAACGGAATCAAT AATTACAAAAATCCTAAACTTACTCAGAT GCTCACGTTTAAGTTTTATATGCCAAAAA AGGCCACTGAGTTGAAACACCTTCAATGC TTGGAGGAGGAACTTAAACCACTTGAGGA AGCCTTGAATCTTGCTCCGTCCAAAAACT TTCATTTGCGGCCACGAGATCTGATAAGC AACATCAACGTGATCGTCCTGGAACTGAA AGGAAGCGAAACGACGTTTATGTGCGAAT ATGCAGACGAAACTGCGACAATCGTTGAA TTTCTCAATCGATGGATCACTTTTAGCCAA TCTATCATCAGCACGTTGACTGGTGGTGG AGGATCGGGAGGTGGAGGATCTGGAGGA GGAGGATCGGGTGGAGGAGGATCC GAAAGTAAGTATGGCCCTCCTTGCCCTCC GTGCCCTGCACCTGAGTTCCTCGGCGGTC CTTCAGTGTTTTTGTTTCCACCCAAACCTA AAGACACCCTTATGATCTCTCGAACACCT GAAGTAACCTGTGTAGTTGTTGATGTCTC ACAGGAAGATCCGGAGGTTCAATTTAATT GGTACGTCGATGGTGTTGAAGTGCATAAT GCGAAGACTAAGCCGAGAGAGGAACAGT TCAATTCCACTTATCGCGTGGTTTCAGTCC TTCAGGTCTTGCACGTGGATTGGCTTAAC GGAAAGGAATATAAGTGCAAGGTAAGTA ATAAAGGGCTTCCATCAAGCATTGAAAAA ACCATAAGTAAAGCAAAAGGACAACCGA GGGAGCCCCAAGTCTACACGCTTCCTCCT TCTCAGGAGGAGATGACCAAAAACCAGG TAAGTTTGACGTGTTTGGTAAAGGGGTTT TATCCCTCAGATATTGTTGTCGAATGGGA GTCTAATGGTCAGCCTGAGAACAATTACA AGACTACGCCACCCGTTCTGGATTCAGAC GGATCTTTCTTCCTCTACAGCAAATTGAC

		GGTAGACAAAAGCCGCTGGCAAGAGGGC AATGTCTTCAGTTGTTCTGTAATGCACGA AGCCCTCCATAATCACTACACGCAGAAAT CTCTGAGCTTGTCTCTTGGGAAA
700	IL2-120, слитый с IgG4 Fc S228P/R409K Mut215	GCCCCTACGTCCTCCTCAACTAAAAAGAC GCAACTTCAGCTTGAGCTGCTTCTTCTCGA CCTTCAGATGATTTTGAACGGAATCAATA ATTACAAAAATCCTAAACTTACTCAGATG CTCACGTTTAAGTTTTATATGCCAAAAAA GGCCACTGAGTTGAAACACCTTCAATGCT TGGAGGAGGAACTTAAACCACTTGAGGA AGCCTTGAATCTTGCTCCGTCCAAAAACT TTCATTTGCGGCCACGAGATCTGATAAGC AACATCAACGTGATCGTCCTGGAACTGAA AGGAAGCGAAACGACGTTTATGTGCGAAT ATGCAGACGAAACTGCGACAATCGTTGAA TTTCTCAATCGATGGATCACTTTTAGCCAA TCTATCATCAGCACGTTGACTGGTGGTGG AGGATCGGGAGGTGGAGGATCTGGAGGA GGAGGATCGGGTGGAGGAGGATCC GAAAGTAAGTATGGCCCTCCTTGCCCTCC GTGCCCTGCACCTGAGTTCCTCGGCGGTC CTTCAGTGTTTTTGTTTCCACCCAAACCTA AAGACACCCTTATGATCTCTCGAACACCT GAAGTAACCTGTGTAGTTGTTGATGTCTC ACAGGAAGATCCGGAGGTTCAATTTAATT GGTACGTCGATGGTGTTGAAGTGCATAAT GCGAAGACTAAGCCGAGAGAGGAACAGT TCAATTCCACTTATCGCGTGGTTTCAGTCC TTCAGGTCTTGCACGTGGATTGGCTTAAC GGAAAGGAATATAAGTGCAAGGTAAGTA ATAAAGGGCTTCCATCAAGCATTGAAAAA ACCATAAGTAAAGCAAAAGGACAACCGA GGGAGCCCCAAGTCTACACGCTTCCTCCT TCTCAGGAGGAGATGACCAAAAACCAGG TAAGTTTGACGTGTTTGGTAAAGGGGTTT TATCCCTCAGATATTGTTGTCGAATGGGA GTCTAATGGTCAGCCTGAGAACAATTACA AGACTACGCCACCCGTTCTGGATTCAGAC GGATCTTTCTTCCTCTACAGCAAATTGAC GGTAGACAAAAGCCGCTGGCAAGAGGGC AATGTCTTCAGTTGTTCTGTAATGCACGA AGCCCTCCATAATCACTACACGCAGAAAT CTCTGAGCTTGTCTCTTGGGAAA
701	R38Q/D84V мутеин, слитый с IgG4 Fc S228P/R409K Mut215	GCCCCTACGTCCTCCTCAACTAAAAAGAC GCAACTTCAGCTTGAGCATCTTCTTCTCGA CCTTCAGATGATTTTGAACGGAATCAATA ATTACAAAAATCCTAAACTTACTCAGATG CTCACGTTTAAGTTTTATATGCCAAAAAA GGCCACTGAGTTGAAACACCTTCAATGCT TGGAGGAGGAACTTAAACCACTTGAGGA

		AGCCTTGAATCTTGCTCCGTCCAAAAACT TTCATTTGCGGCCACGAGTGCTGATAAGC AACATCAACGTGATCGTCCTGGAACTGAA AGGAAGCGAAACGACGTTTATGTGCGAAT ATGCAGACGAAACTGCGACAATCGTTGAA TTTCTCAATCGATGGATCACTTTTAGCCAA TCTATCATCAGCACGTTGACTGGTGGTGG AGGATCGGGAGGTGGAGGATCTGGAGGA GGAGGATCGGGTGGAGGAGGATCC GAAAGTAAGTATGGCCCTCCTTGCCCTCC GTGCCCTGCACCTGAGTTCCTCGGCGGTC CTTCAGTGTTTTTGTTTCCACCCAAACCTA AAGACACCCTTATGATCTCTCGAACACCT GAAGTAACCTGTGTAGTTGTTGATGTCTC ACAGGAAGATCCGGAGGTTCAATTTAATT GGTACGTCGATGGTGTTGAAGTGCATAAT GCGAAGACTAAGCCGAGAGAGGAACAGT TCAATTCCACTTATCGCGTGGTTTCAGTCC TTCAGGTCTTGCACGTGGATTGGCTTAAC GGAAAGGAATATAAGTGCAAGGTAAGTA ATAAAGGGCTTCCATCAAGCATTGAAAAA ACCATAAGTAAAGCAAAAGGACAACCGA GGGAGCCCCAAGTCTACACGCTTCCTCCT TCTCAGGAGGAGATGACCAAAAACCAGG TAAGTTTGACGTGTTTGGTAAAGGGGTTT TATCCCTCAGATATTGTTGTCGAATGGGA GTCTAATGGTCAGCCTGAGAACAATTACA AGACTACGCCACCCGTTCTGGATTCAGAC GGATCTTTCTTCCTCTACAGCAAATTGAC GGTAGACAAAAGCCGCTGGCAAGAGGGC AATGTCTTCAGTTGTTCTGTAATGCACGA AGCCCTCCATAATCACTACACGCAGAAAT CTCTGAGCTTGTCTCTTGGGAAA
702	IL2-116, слитый с IgG4 Fc S228P/R409K Mut215	GCCCCTACGTCCTCCTCAACTAAAAAGAC GCAACTTCAGCTTGAGCATCTTCTTCTCGA CCTTCAGATGATTTTGAACGGAATCAATA ATTACAAAAATCCTAAACTTACTCAGATG CTCACGTTTAAGTTTTATATGCCAAAAAA GGCCACTGAGTTGAAACACCTTCAATGCT TGGAGGAGGAACTTAAACCACTTGAGGA AGCCTTGAATCTTGCTCCGTCCAAAAACT TTCATTTGCGGCCACGAGATCTGATAAGC AACATCAACGTGAGCGTCCTGGAACTGAA AGGAAGCGAAACGACGTTTATGTGCGAAT ATGCAGACGAAACTGCGACAATCGTTGAA TTTCTCAATCGATGGATCACTTTTAGCCAA TCTATCATCAGCACGTTGACTGGTGGTGG AGGATCGGGAGGTGGAGGATCTGGAGGA GGAGGATCGGGTGGAGGAGGATCC GAAAGTAAGTATGGCCCTCCTTGCCCTCC GTGCCCTGCACCTGAGTTCCTCGGCGGTC CTTCAGTGTTTTTGTTTCCACCCAAACCTA

		AAGACACCCTTATGATCTCTCGAACACCT GAAGTAACCTGTGTAGTTGTTGATGTCTC ACAGGAAGATCCGGAGGTTCAATTTAATT GGTACGTCGATGGTGTTGAAGTGCATAAT GCGAAGACTAAGCCGAGAGAGGAACAGT TCAATTCCACTTATCGCGTGGTTTCAGTCC TTCAGGTCTTGCACGTGGATTGGCTTAAC GGAAAGGAATATAAGTGCAAGGTAAGTA ATAAAGGGCTTCCATCAAGCATTGAAAAA ACCATAAGTAAAGCAAAAGGACAACCGA GGGAGCCCCAAGTCTACACGCTTCCTCCT TCTCAGGAGGAGATGACCAAAAACCAGG TAAGTTTGACGTGTTTGGTAAAGGGGTTT TATCCCTCAGATATTGTTGTCGAATGGGA GTCTAATGGTCAGCCTGAGAACAATTACA AGACTACGCCACCCGTTCTGGATTCAGAC GGATCTTTCTTCCTCTACAGCAAATTGAC GGTAGACAAAAGCCGCTGGCAAGAGGGC AATGTCTTCAGTTGTTCTGTAATGCACGA AGCCCTCCATAATCACTACACGCAGAAAT CTCTGAGCTTGTCTCTTGGGAAA
703	IL2-088, слитый с IgG4 Fc S228P/R409K Mut215	GCCCCTACGTCCTCCTCAACTAAAAAGAC GCAACTTCAGCTTGAGCATCTTCTTCTCGA CCTTCAGATGATTTTGAACGGAATCAATA ATTACAAAAATCCTAAACTTACTAACATG CTCACGTTTAAGTTTTATATGCCAAAAAA GGCCACTGAGTTGAAACACCTTCAATGCT TGGAGGAGGAACTTAAACCACTTGAGGA AGCCTTGAATCTTGCTCCGTCCAAAAACT TTCATTTGCGGCCACGAGATCTGATAAGC AACATCAACGTGATCGTCCTGGAACTGAA AGGAAGCGAAACGACGTTTATGTGCGAAT ATGCAGACGAAACTGCGACAATCGTTGAA TTTCTCAATCGATGGATCACTTTTAGCCAA TCTATCATCAGCACGTTGACTGGTGGTGG AGGATCGGGAGGTGGAGGATCTGGAGGA GGAGGATCGGGTGGAGGAGGATCC GAAAGTAAGTATGGCCCTCCTTGCCCTCC GTGCCCTGCACCTGAGTTCCTCGGCGGTC CTTCAGTGTTTTTGTTTCCACCCAAACCTA AAGACACCCTTATGATCTCTCGAACACCT GAAGTAACCTGTGTAGTTGTTGATGTCTC ACAGGAAGATCCGGAGGTTCAATTTAATT GGTACGTCGATGGTGTTGAAGTGCATAAT GCGAAGACTAAGCCGAGAGAGGAACAGT TCAATTCCACTTATCGCGTGGTTTCAGTCC TTCAGGTCTTGCACGTGGATTGGCTTAAC GGAAAGGAATATAAGTGCAAGGTAAGTA ATAAAGGGCTTCCATCAAGCATTGAAAAA ACCATAAGTAAAGCAAAAGGACAACCGA GGGAGCCCCAAGTCTACACGCTTCCTCCT TCTCAGGAGGAGATGACCAAAAACCAGG

		TAAGTTTGACGTGTTTGGTAAAGGGGTTT TATCCCTCAGATATTGTTGTCGAATGGGA GTCTAATGGTCAGCCTGAGAACAATTACA AGACTACGCCACCCGTTCTGGATTCAGAC GGATCTTTCTTCCTCTACAGCAAATTGAC GGTAGACAAAAGCCGCTGGCAAGAGGGC AATGTCTTCAGTTGTTCTGTAATGCACGA AGCCCTCCATAATCACTACACGCAGAAAT CTCTGAGCTTGTCTCTTGGGAAA
704	IL2-097, слитый с IgG4 Fc S228P/R409K Mut215	GCCCCTACGTCCTCCTCAACTAAAAAGAC GCAACTTCAGCTTGAGAACCTTCTTCTCG ACCTTCAGATGATTTTGAACGGAATCAAT AATTACAAAAATCCTAAACTTACTAACAT GCTCACGTTTAAGTTTTATATGCCAAAAA AGGCCACTGAGTTGAAACACCTTCAATGC TTGGAGGAGGAACTTAAACCACTTGAGGA AGCCTTGAATCTTGCTCCGTCCAAAAACT TTCATTTGCGGCCACGAGATCTGATAAGC AACATCAACGTGATCGTCCTGGAACTGAA AGGAAGCGAAACGACGTTTATGTGCGAAT ATGCAGACGAAACTGCGACAATCGTTGAA TTTCTCAATCGATGGATCACTTTTAGCCAA TCTATCATCAGCACGTTGACTGGTGGTGG AGGATCGGGAGGTGGAGGATCTGGAGGA GGAGGATCGGGTGGAGGAGGATCC GAAAGTAAGTATGGCCCTCCTTGCCCTCC GTGCCCTGCACCTGAGTTCCTCGGCGGTC CTTCAGTGTTTTTGTTTCCACCCAAACCTA AAGACACCCTTATGATCTCTCGAACACCT GAAGTAACCTGTGTAGTTGTTGATGTCTC ACAGGAAGATCCGGAGGTTCAATTTAATT GGTACGTCGATGGTGTTGAAGTGCATAAT GCGAAGACTAAGCCGAGAGAGGAACAGT TCAATTCCACTTATCGCGTGGTTTCAGTCC TTCAGGTCTTGCACGTGGATTGGCTTAAC GGAAAGGAATATAAGTGCAAGGTAAGTA ATAAAGGGCTTCCATCAAGCATTGAAAAA ACCATAAGTAAAGCAAAAGGACAACCGA GGGAGCCCCAAGTCTACACGCTTCCTCCT TCTCAGGAGGAGATGACCAAAAACCAGG TAAGTTTGACGTGTTTGGTAAAGGGGTTT TATCCCTCAGATATTGTTGTCGAATGGGA GTCTAATGGTCAGCCTGAGAACAATTACA AGACTACGCCACCCGTTCTGGATTCAGAC GGATCTTTCTTCCTCTACAGCAAATTGAC GGTAGACAAAAGCCGCTGGCAAGAGGGC AATGTCTTCAGTTGTTCTGTAATGCACGA AGCCCTCCATAATCACTACACGCAGAAAT CTCTGAGCTTGTCTCTTGGGAAA

705	R38N/H16L мутеин, слитый с IgG4 Fc S228P/R409K Mut215	GCCCCTACGTCCTCCTCAACTAAAAAGAC GCAACTTCAGCTTGAGTTGCTTCTTCTCGA CCTTCAGATGATTTTGAACGGAATCAATA ATTACAAAAATCCTAAACTTACTAACATG CTCACGTTTAAGTTTTATATGCCAAAAAA GGCCACTGAGTTGAAACACCTTCAATGCT TGGAGGAGGAACTTAAACCACTTGAGGA AGCCTTGAATCTTGCTCCGTCCAAAAACT TTCATTTGCGGCCACGAGATCTGATAAGC AACATCAACGTGATCGTCCTGGAACTGAA AGGAAGCGAAACGACGTTTATGTGCGAAT ATGCAGACGAAACTGCGACAATCGTTGAA TTTCTCAATCGATGGATCACTTTTAGCCAA TCTATCATCAGCACGTTGACTGGTGGTGG AGGATCGGGAGGTGGAGGATCTGGAGGA GGAGGATCGGGTGGAGGAGGATCC GAAAGTAAGTATGGCCCTCCTTGCCCTCC GTGCCCTGCACCTGAGTTCCTCGGCGGTC CTTCAGTGTTTTTGTTTCCACCCAAACCTA AAGACACCCTTATGATCTCTCGAACACCT GAAGTAACCTGTGTAGTTGTTGATGTCTC ACAGGAAGATCCGGAGGTTCAATTTAATT GGTACGTCGATGGTGTTGAAGTGCATAAT GCGAAGACTAAGCCGAGAGAGGAACAGT TCAATTCCACTTATCGCGTGGTTTCAGTCC TTCAGGTCTTGCACGTGGATTGGCTTAAC GGAAAGGAATATAAGTGCAAGGTAAGTA ATAAAGGGCTTCCATCAAGCATTGAAAAA ACCATAAGTAAAGCAAAAGGACAACCGA GGGAGCCCCAAGTCTACACGCTTCCTCCT TCTCAGGAGGAGATGACCAAAAACCAGG TAAGTTTGACGTGTTTGGTAAAGGGGTTT TATCCCTCAGATATTGTTGTCGAATGGGA GTCTAATGGTCAGCCTGAGAACAATTACA AGACTACGCCACCCGTTCTGGATTCAGAC GGATCTTTCTTCCTCTACAGCAAATTGAC GGTAGACAAAAGCCGCTGGCAAGAGGGC AATGTCTTCAGTTGTTCTGTAATGCACGA AGCCCTCCATAATCACTACACGCAGAAAT CTCTGAGCTTGTCTCTTGGGAAA
706	IL2-098, слитый с IgG4 Fc S228P/R409K Mut215	GCCCCTACGTCCTCCTCAACTAAAAAGAC GCAACTTCAGCTTGAGCATCTTCTTCTCGA CCTTCAGATGATTTTGAACGGAATCAATA ATTACAAAAATCCTAAACTTACTAACATG CTCACGTTTAAGTTTTATATGCCAAAAAA GGCCACTGAGTTGAAACACCTTCAATGCT TGGAGGAGGAACTTAAACCACTTGAGGA AGCCTTGAATCTTGCTCCGTCCAAAAACT TTCATTTGCGGCCACGAGTCCTGATAAGC AACATCAACGTGATCGTCCTGGAACTGAA AGGAAGCGAAACGACGTTTATGTGCGAAT ATGCAGACGAAACTGCGACAATCGTTGAA

		TTTCTCAATCGATGGATCACTTTTAGCCAA TCTATCATCAGCACGTTGACTGGTGGTGG AGGATCGGGAGGTGGAGGATCTGGAGGA GGAGGATCGGGTGGAGGAGGATCC GAAAGTAAGTATGGCCCTCCTTGCCCTCC GTGCCCTGCACCTGAGTTCCTCGGCGGTC CTTCAGTGTTTTTGTTTCCACCCAAACCTA AAGACACCCTTATGATCTCTCGAACACCT GAAGTAACCTGTGTAGTTGTTGATGTCTC ACAGGAAGATCCGGAGGTTCAATTTAATT GGTACGTCGATGGTGTTGAAGTGCATAAT GCGAAGACTAAGCCGAGAGAGGAACAGT TCAATTCCACTTATCGCGTGGTTTCAGTCC TTCAGGTCTTGCACGTGGATTGGCTTAAC GGAAAGGAATATAAGTGCAAGGTAAGTA ATAAAGGGCTTCCATCAAGCATTGAAAAA ACCATAAGTAAAGCAAAAGGACAACCGA GGGAGCCCCAAGTCTACACGCTTCCTCCT TCTCAGGAGGAGATGACCAAAAACCAGG TAAGTTTGACGTGTTTGGTAAAGGGGTTT TATCCCTCAGATATTGTTGTCGAATGGGA GTCTAATGGTCAGCCTGAGAACAATTACA AGACTACGCCACCCGTTCTGGATTCAGAC GGATCTTTCTTCCTCTACAGCAAATTGAC GGTAGACAAAAGCCGCTGGCAAGAGGGC AATGTCTTCAGTTGTTCTGTAATGCACGA AGCCCTCCATAATCACTACACGCAGAAAT CTCTGAGCTTGTCTCTTGGGAAA
707	IL2-100, слитый с IgG4 Fc S228P/R409K Mut215	GCCCCTACGTCCTCCTCAACTAAAAAGAC GCAACTTCAGCTTGAGCATCTTCTTCTCGA CCTTCAGATGATTTTGAACGGAATCAATA ATTACAAAAATCCTAAACTTACTAACATG CTCACGTTTAAGTTTTATATGCCAAAAAA GGCCACTGAGTTGAAACACCTTCAATGCT TGGAGGAGGAACTTAAACCACTTGAGGA AGCCTTGAATCTTGCTCCGTCCAAAAACT TTCATTTGCGGCCACGAGATCTGATAAGC AACATCAACGTGAGCGTCCTGGAACTGAA AGGAAGCGAAACGACGTTTATGTGCGAAT ATGCAGACGAAACTGCGACAATCGTTGAA TTTCTCAATCGATGGATCACTTTTAGCCAA TCTATCATCAGCACGTTGACTGGTGGTGG AGGATCGGGAGGTGGAGGATCTGGAGGA GGAGGATCGGGTGGAGGAGGATCC GAAAGTAAGTATGGCCCTCCTTGCCCTCC GTGCCCTGCACCTGAGTTCCTCGGCGGTC CTTCAGTGTTTTTGTTTCCACCCAAACCTA AAGACACCCTTATGATCTCTCGAACACCT GAAGTAACCTGTGTAGTTGTTGATGTCTC ACAGGAAGATCCGGAGGTTCAATTTAATT GGTACGTCGATGGTGTTGAAGTGCATAAT GCGAAGACTAAGCCGAGAGAGGAACAGT

		TCAATTCCACTTATCGCGTGGTTTCAGTCC TTCAGGTCTTGCACGTGGATTGGCTTAAC GGAAAGGAATATAAGTGCAAGGTAAGTA ATAAAGGGCTTCCATCAAGCATTGAAAAA ACCATAAGTAAAGCAAAAGGACAACCGA GGGAGCCCCAAGTCTACACGCTTCCTCCT TCTCAGGAGGAGATGACCAAAAACCAGG TAAGTTTGACGTGTTTGGTAAAGGGGTTT TATCCCTCAGATATTGTTGTCGAATGGGA GTCTAATGGTCAGCCTGAGAACAATTACA AGACTACGCCACCCGTTCTGGATTCAGAC GGATCTTTCTTCCTCTACAGCAAATTGAC GGTAGACAAAAGCCGCTGGCAAGAGGGC AATGTCTTCAGTTGTTCTGTAATGCACGA AGCCCTCCATAATCACTACACGCAGAAAT CTCTGAGCTTGTCTCTTGGGAAA
708	IL2-090, слитый с IgG4 Fc S228P/R409K Mut215	GCCCCTACGTCCTCCTCAACTAAAAAGAC GCAACTTCAGCTTGAGCATCTTCTTCTCGA CCTTCAGATGATTTTGAACGGAATCAATA ATTACAAAAATCCTAAACTTACTGAAATG CTCACGTTTAAGTTTTATATGCCAAAAAA GGCCACTGAGTTGAAACACCTTCAATGCT TGGAGGAGGAACTTAAACCACTTGAGGA AGCCTTGAATCTTGCTCCGTCCAAAAACT TTCATTTGCGGCCACGAGATCTGATAAGC AACATCAACGTGATCGTCCTGGAACTGAA AGGAAGCGAAACGACGTTTATGTGCGAAT ATGCAGACGAAACTGCGACAATCGTTGAA TTTCTCAATCGATGGATCACTTTTAGCCAA TCTATCATCAGCACGTTGACTGGTGGTGG AGGATCGGGAGGTGGAGGATCTGGAGGA GGAGGATCGGGTGGAGGAGGATCC GAAAGTAAGTATGGCCCTCCTTGCCCTCC GTGCCCTGCACCTGAGTTCCTCGGCGGTC CTTCAGTGTTTTTGTTTCCACCCAAACCTA AAGACACCCTTATGATCTCTCGAACACCT GAAGTAACCTGTGTAGTTGTTGATGTCTC ACAGGAAGATCCGGAGGTTCAATTTAATT GGTACGTCGATGGTGTTGAAGTGCATAAT GCGAAGACTAAGCCGAGAGAGGAACAGT TCAATTCCACTTATCGCGTGGTTTCAGTCC TTCAGGTCTTGCACGTGGATTGGCTTAAC GGAAAGGAATATAAGTGCAAGGTAAGTA ATAAAGGGCTTCCATCAAGCATTGAAAAA ACCATAAGTAAAGCAAAAGGACAACCGA GGGAGCCCCAAGTCTACACGCTTCCTCCT TCTCAGGAGGAGATGACCAAAAACCAGG TAAGTTTGACGTGTTTGGTAAAGGGGTTT TATCCCTCAGATATTGTTGTCGAATGGGA GTCTAATGGTCAGCCTGAGAACAATTACA AGACTACGCCACCCGTTCTGGATTCAGAC GGATCTTTCTTCCTCTACAGCAAATTGAC

		GGTAGACAAAAGCCGCTGGCAAGAGGGC AATGTCTTCAGTTGTTCTGTAATGCACGA AGCCCTCCATAATCACTACACGCAGAAAT CTCTGAGCTTGTCTCTTGGGAAA
709	IL2-092, слитый с IgG4 Fc S228P/R409K Mut215	GCCCCTACGTCCTCCTCAACTAAAAAGAC GCAACTTCAGCTTGAGCATCTTCTTCTCGA CCTTCAGATGATTTTGAACGGAATCAATA ATTACAAAAATCCTAAACTTACTAGAATG CTCACGAAGAAGTTTTATATGCCAAAAAA GGCCACTGAGTTGAAACACCTTCAATGCT TGGAGGAGGAACTTAAACCACTTGAGGA AGCCTTGAATCTTGCTCCGTCCAAAAACT TTCATTTGCGGCCACGAGATCTGATAAGC AACATCAACGTGATCGTCCTGGAACTGAA AGGAAGCGAAACGACGTTTATGTGCGAAT ATGCAGACGAAACTGCGACAATCGTTGAA TTTCTCAATCGATGGATCACTTTTAGCCAA TCTATCATCAGCACGTTGACTGGTGGTGG AGGATCGGGAGGTGGAGGATCTGGAGGA GGAGGATCGGGTGGAGGAGGATCC GAAAGTAAGTATGGCCCTCCTTGCCCTCC GTGCCCTGCACCTGAGTTCCTCGGCGGTC CTTCAGTGTTTTTGTTTCCACCCAAACCTA AAGACACCCTTATGATCTCTCGAACACCT GAAGTAACCTGTGTAGTTGTTGATGTCTC ACAGGAAGATCCGGAGGTTCAATTTAATT GGTACGTCGATGGTGTTGAAGTGCATAAT GCGAAGACTAAGCCGAGAGAGGAACAGT TCAATTCCACTTATCGCGTGGTTTCAGTCC TTCAGGTCTTGCACGTGGATTGGCTTAAC GGAAAGGAATATAAGTGCAAGGTAAGTA ATAAAGGGCTTCCATCAAGCATTGAAAAA ACCATAAGTAAAGCAAAAGGACAACCGA GGGAGCCCCAAGTCTACACGCTTCCTCCT TCTCAGGAGGAGATGACCAAAAACCAGG TAAGTTTGACGTGTTTGGTAAAGGGGTTT TATCCCTCAGATATTGTTGTCGAATGGGA GTCTAATGGTCAGCCTGAGAACAATTACA AGACTACGCCACCCGTTCTGGATTCAGAC GGATCTTTCTTCCTCTACAGCAAATTGAC GGTAGACAAAAGCCGCTGGCAAGAGGGC AATGTCTTCAGTTGTTCTGTAATGCACGA AGCCCTCCATAATCACTACACGCAGAAAT CTCTGAGCTTGTCTCTTGGGAAA

710	IL2-110, слитый с IgG4 Fc S228P/R409K Mut215	GCCCCTACGTCCTCCTCAACTAAAAAGAC GCAACTTCAGCTTGAGCATCTTCTTCTCGA CCTTCAGATGATTTTGAACGGAATCAATA ATTACAAAAATCCTAAACTTACTAGAATG CTCACGCAGAAGTTTTATATGCCAAAAAA GGCCACTGAGTTGAAACACCTTCAATGCT TGGAGGAGGAACTTAAACCACTTGAGGA AGCCTTGAATCTTGCTCCGTCCAAAAACT TTCATTTGCGGCCACGAGATCTGATAAGC AACATCAACGTGATCGTCCTGGAACTGAA AGGAAGCGAAACGACGTTTATGTGCGAAT ATGCAGACGAAACTGCGACAATCGTTGAA TTTCTCAATCGATGGATCACTTTTAGCCAA TCTATCATCAGCACGTTGACTGGTGGTGG AGGATCGGGAGGTGGAGGATCTGGAGGA GGAGGATCGGGTGGAGGAGGATCC GAAAGTAAGTATGGCCCTCCTTGCCCTCC GTGCCCTGCACCTGAGTTCCTCGGCGGTC CTTCAGTGTTTTTGTTTCCACCCAAACCTA AAGACACCCTTATGATCTCTCGAACACCT GAAGTAACCTGTGTAGTTGTTGATGTCTC ACAGGAAGATCCGGAGGTTCAATTTAATT GGTACGTCGATGGTGTTGAAGTGCATAAT GCGAAGACTAAGCCGAGAGAGGAACAGT TCAATTCCACTTATCGCGTGGTTTCAGTCC TTCAGGTCTTGCACGTGGATTGGCTTAAC GGAAAGGAATATAAGTGCAAGGTAAGTA ATAAAGGGCTTCCATCAAGCATTGAAAAA ACCATAAGTAAAGCAAAAGGACAACCGA GGGAGCCCCAAGTCTACACGCTTCCTCCT TCTCAGGAGGAGATGACCAAAAACCAGG TAAGTTTGACGTGTTTGGTAAAGGGGTTT TATCCCTCAGATATTGTTGTCGAATGGGA GTCTAATGGTCAGCCTGAGAACAATTACA AGACTACGCCACCCGTTCTGGATTCAGAC GGATCTTTCTTCCTCTACAGCAAATTGAC GGTAGACAAAAGCCGCTGGCAAGAGGGC AATGTCTTCAGTTGTTCTGTAATGCACGA AGCCCTCCATAATCACTACACGCAGAAAT CTCTGAGCTTGTCTCTTGGGAAA
711	IL2-неактивный, слитый с IgG4 Fc S228P/R409K Mut215	GCCCCTACGTCCTCCTCAACTAAAAAGAC GCAACTTCAGCTTGAGCATCTTCTTCTCGA CCTTCAGATGATTTTGAACGGAATCAATA ATTACAAAAATCCTAAACTTACTAGAATG CTCACGGCAAAGTTTGCTATGCCAAAAAA GGCCACTGAGTTGAAACACCTTCAATGCT TGGAGGAGGAACTTAAACCACTTGAGGA AGCCTTGAATGGTGCTCCGTCCAAAAACT TTCATTTGCGGCCACGAGATCTGATAAGC GATATCAACGTGATCGTCCTGGAACTGAA AGGAAGCGAAACGACGTTTATGTGCGAAT ATGCAGACGAAACTGCGACAATCGTTGAA

		TTTCTCAATCGATGGATCACTTTTAGCCAA TCTATCATCAGCACGTTGACTGGTGGTGG AGGATCGGGAGGTGGAGGATCTGGAGGA GGAGGATCGGGTGGAGGAGGATCC GAAAGTAAGTATGGCCCTCCTTGCCCTCC GTGCCCTGCACCTGAGTTCCTCGGCGGTC CTTCAGTGTTTTTGTTTCCACCCAAACCTA AAGACACCCTTATGATCTCTCGAACACCT GAAGTAACCTGTGTAGTTGTTGATGTCTC ACAGGAAGATCCGGAGGTTCAATTTAATT GGTACGTCGATGGTGTTGAAGTGCATAAT GCGAAGACTAAGCCGAGAGAGGAACAGT TCAATTCCACTTATCGCGTGGTTTCAGTCC TTCAGGTCTTGCACGTGGATTGGCTTAAC GGAAAGGAATATAAGTGCAAGGTAAGTA ATAAAGGGCTTCCATCAAGCATTGAAAAA ACCATAAGTAAAGCAAAAGGACAACCGA GGGAGCCCCAAGTCTACACGCTTCCTCCT TCTCAGGAGGAGATGACCAAAAACCAGG TAAGTTTGACGTGTTTGGTAAAGGGGTTT TATCCCTCAGATATTGTTGTCGAATGGGA GTCTAATGGTCAGCCTGAGAACAATTACA AGACTACGCCACCCGTTCTGGATTCAGAC GGATCTTTCTTCCTCTACAGCAAATTGAC GGTAGACAAAAGCCGCTGGCAAGAGGGC AATGTCTTCAGTTGTTCTGTAATGCACGA AGCCCTCCATAATCACTACACGCAGAAAT CTCTGAGCTTGTCTCTTGGGAAA
712	IL2-99, слитый с IgG4 Fc S228P/R409K Mut215	GCCCCTACGTCCTCCTCAACTAAAAAGAC GCAACTTCAGCTTGAGCATCTTCTTCTCGA CCTTCAGATGATTTTGAACGGAATCAATA ATTACAAAAATCCTAAACTTACTAACATG CTCACGTTTAAGTTTTATATGCCAAAAAA GGCCACTGAGTTGAAACACCTTCAATGCT TGGAGGAGGAACTTAAACCACTTGAGGA AGCCTTGAATCTTGCTCCGTCCAAAAACT TTCATTTGCGGCCACGAGATCTGATAAGG AACATCAACGTGATCGTCCTGGAACTGAA AGGAAGCGAAACGACGTTTATGTGCGAAT ATGCAGACGAAACTGCGACAATCGTTGAA TTTCTCAATCGATGGATCACTTTTAGCCAA TCTATCATCAGCACGTTGACTGGTGGTGG AGGATCGGGAGGTGGAGGATCTGGAGGA GGAGGATCGGGTGGAGGAGGATCC GAAAGTAAGTATGGCCCTCCTTGCCCTCC GTGCCCTGCACCTGAGTTCCTCGGCGGTC CTTCAGTGTTTTTGTTTCCACCCAAACCTA AAGACACCCTTATGATCTCTCGAACACCT GAAGTAACCTGTGTAGTTGTTGATGTCTC ACAGGAAGATCCGGAGGTTCAATTTAATT GGTACGTCGATGGTGTTGAAGTGCATAAT GCGAAGACTAAGCCGAGAGAGGAACAGT

		TCAATTCCACTTATCGCGTGGTTTCAGTCC TTCAGGTCTTGCACGTGGATTGGCTTAAC GGAAAGGAATATAAGTGCAAGGTAAGTA ATAAAGGGCTTCCATCAAGCATTGAAAAA ACCATAAGTAAAGCAAAAGGACAACCGA GGGAGCCCCAAGTCTACACGCTTCCTCCT TCTCAGGAGGAGATGACCAAAAACCAGG TAAGTTTGACGTGTTTGGTAAAGGGGTTT TATCCCTCAGATATTGTTGTCGAATGGGA GTCTAATGGTCAGCCTGAGAACAATTACA AGACTACGCCACCCGTTCTGGATTCAGAC GGATCTTTCTTCCTCTACAGCAAATTGAC GGTAGACAAAAGCCGCTGGCAAGAGGGC AATGTCTTCAGTTGTTCTGTAATGCACGA AGCCCTCCATAATCACTACACGCAGAAAT CTCTGAGCTTGTCTCTTGGGAAA
713	IL2-101, слитый с IgG4 Fc S228P/R409K Mut215	GCCCCTACGTCCTCCTCAACTAAAAAGAC GCAACTTCAGCTTGAGAACCTTCTTCTCG ACCTTCAGATGATTTTGAACGGAATCAAT AATTACAAAAATCCTAAACTTACTGAAAT GCTCACGTTTAAGTTTTATATGCCAAAAA AGGCCACTGAGTTGAAACACCTTCAATGC TTGGAGGAGGAACTTAAACCACTTGAGGA AGCCTTGAATCTTGCTCCGTCCAAAAACT TTCATTTGCGGCCACGAGATCTGATAAGC AACATCAACGTGATCGTCCTGGAACTGAA AGGAAGCGAAACGACGTTTATGTGCGAAT ATGCAGACGAAACTGCGACAATCGTTGAA TTTCTCAATCGATGGATCACTTTTAGCCAA TCTATCATCAGCACGTTGACTGGTGGTGG AGGATCGGGAGGTGGAGGATCTGGAGGA GGAGGATCGGGTGGAGGAGGATCC GAAAGTAAGTATGGCCCTCCTTGCCCTCC GTGCCCTGCACCTGAGTTCCTCGGCGGTC CTTCAGTGTTTTTGTTTCCACCCAAACCTA AAGACACCCTTATGATCTCTCGAACACCT GAAGTAACCTGTGTAGTTGTTGATGTCTC ACAGGAAGATCCGGAGGTTCAATTTAATT GGTACGTCGATGGTGTTGAAGTGCATAAT GCGAAGACTAAGCCGAGAGAGGAACAGT TCAATTCCACTTATCGCGTGGTTTCAGTCC TTCAGGTCTTGCACGTGGATTGGCTTAAC GGAAAGGAATATAAGTGCAAGGTAAGTA ATAAAGGGCTTCCATCAAGCATTGAAAAA ACCATAAGTAAAGCAAAAGGACAACCGA GGGAGCCCCAAGTCTACACGCTTCCTCCT TCTCAGGAGGAGATGACCAAAAACCAGG TAAGTTTGACGTGTTTGGTAAAGGGGTTT TATCCCTCAGATATTGTTGTCGAATGGGA GTCTAATGGTCAGCCTGAGAACAATTACA AGACTACGCCACCCGTTCTGGATTCAGAC GGATCTTTCTTCCTCTACAGCAAATTGAC

		GGTAGACAAAAGCCGCTGGCAAGAGGGC AATGTCTTCAGTTGTTCTGTAATGCACGA AGCCCTCCATAATCACTACACGCAGAAAT CTCTGAGCTTGTCTCTTGGGAAA
714	IL2-102, слитый с IgG4 Fc S228P/R409K Mut215	GCCCCTACGTCCTCCTCAACTAAAAAGAC GCAACTTCAGCTTGAGCATCTTCTTCTCGA CCTTCAGATGATTTTGAACGGAATCAATA ATTACAAAAATCCTAAACTTACTGAAATG CTCACGTTTAAGTTTTATATGCCAAAAAA GGCCACTGAGTTGAAACACCTTCAATGCT TGGAGGAGGAACTTAAACCACTTGAGGA AGCCTTGAATCTTGCTCCGTCCAAAAACT TTCATTTGCGGCCACGAGTCCTGATAAGC AACATCAACGTGATCGTCCTGGAACTGAA AGGAAGCGAAACGACGTTTATGTGCGAAT ATGCAGACGAAACTGCGACAATCGTTGAA TTTCTCAATCGATGGATCACTTTTAGCCAA TCTATCATCAGCACGTTGACTGGTGGTGG AGGATCGGGAGGTGGAGGATCTGGAGGA GGAGGATCGGGTGGAGGAGGATCC GAAAGTAAGTATGGCCCTCCTTGCCCTCC GTGCCCTGCACCTGAGTTCCTCGGCGGTC CTTCAGTGTTTTTGTTTCCACCCAAACCTA AAGACACCCTTATGATCTCTCGAACACCT GAAGTAACCTGTGTAGTTGTTGATGTCTC ACAGGAAGATCCGGAGGTTCAATTTAATT GGTACGTCGATGGTGTTGAAGTGCATAAT GCGAAGACTAAGCCGAGAGAGGAACAGT TCAATTCCACTTATCGCGTGGTTTCAGTCC TTCAGGTCTTGCACGTGGATTGGCTTAAC GGAAAGGAATATAAGTGCAAGGTAAGTA ATAAAGGGCTTCCATCAAGCATTGAAAAA ACCATAAGTAAAGCAAAAGGACAACCGA GGGAGCCCCAAGTCTACACGCTTCCTCCT TCTCAGGAGGAGATGACCAAAAACCAGG TAAGTTTGACGTGTTTGGTAAAGGGGTTT TATCCCTCAGATATTGTTGTCGAATGGGA GTCTAATGGTCAGCCTGAGAACAATTACA AGACTACGCCACCCGTTCTGGATTCAGAC GGATCTTTCTTCCTCTACAGCAAATTGAC GGTAGACAAAAGCCGCTGGCAAGAGGGC AATGTCTTCAGTTGTTCTGTAATGCACGA AGCCCTCCATAATCACTACACGCAGAAAT CTCTGAGCTTGTCTCTTGGGAAA
715	IL2-103, слитый с IgG4 Fc S228P/R409K Mut215	GCCCCTACGTCCTCCTCAACTAAAAAGAC GCAACTTCAGCTTGAGCATCTTCTTCTCGA CCTTCAGATGATTTTGAACGGAATCAATA ATTACAAAAATCCTAAACTTACTGAAATG CTCACGTTTAAGTTTTATATGCCAAAAAA GGCCACTGAGTTGAAACACCTTCAATGCT TGGAGGAGGAACTTAAACCACTTGAGGA

		AGCCTTGAATCTTGCTCCGTCCAAAAACT TTCATTTGCGGCCACGAGATCTGATAAGG AACATCAACGTGATCGTCCTGGAACTGAA AGGAAGCGAAACGACGTTTATGTGCGAAT ATGCAGACGAAACTGCGACAATCGTTGAA TTTCTCAATCGATGGATCACTTTTAGCCAA TCTATCATCAGCACGTTGACTGGTGGTGG AGGATCGGGAGGTGGAGGATCTGGAGGA GGAGGATCGGGTGGAGGAGGATCC GAAAGTAAGTATGGCCCTCCTTGCCCTCC GTGCCCTGCACCTGAGTTCCTCGGCGGTC CTTCAGTGTTTTTGTTTCCACCCAAACCTA AAGACACCCTTATGATCTCTCGAACACCT GAAGTAACCTGTGTAGTTGTTGATGTCTC ACAGGAAGATCCGGAGGTTCAATTTAATT GGTACGTCGATGGTGTTGAAGTGCATAAT GCGAAGACTAAGCCGAGAGAGGAACAGT TCAATTCCACTTATCGCGTGGTTTCAGTCC TTCAGGTCTTGCACGTGGATTGGCTTAAC GGAAAGGAATATAAGTGCAAGGTAAGTA ATAAAGGGCTTCCATCAAGCATTGAAAAA ACCATAAGTAAAGCAAAAGGACAACCGA GGGAGCCCCAAGTCTACACGCTTCCTCCT TCTCAGGAGGAGATGACCAAAAACCAGG TAAGTTTGACGTGTTTGGTAAAGGGGTTT TATCCCTCAGATATTGTTGTCGAATGGGA GTCTAATGGTCAGCCTGAGAACAATTACA AGACTACGCCACCCGTTCTGGATTCAGAC GGATCTTTCTTCCTCTACAGCAAATTGAC GGTAGACAAAAGCCGCTGGCAAGAGGGC AATGTCTTCAGTTGTTCTGTAATGCACGA AGCCCTCCATAATCACTACACGCAGAAAT CTCTGAGCTTGTCTCTTGGGAAA
716	IL2-104, слитый с IgG4 Fc S228P/R409K Mut215	GCCCCTACGTCCTCCTCAACTAAAAAGAC GCAACTTCAGCTTGAGCATCTTCTTCTCGA CCTTCAGATGATTTTGAACGGAATCAATA ATTACAAAAATCCTAAACTTACTGAAATG CTCACGTTTAAGTTTTATATGCCAAAAAA GGCCACTGAGTTGAAACACCTTCAATGCT TGGAGGAGGAACTTAAACCACTTGAGGA AGCCTTGAATCTTGCTCCGTCCAAAAACT TTCATTTGCGGCCACGAGATCTGATAAGC AACATCAACGTGAGCGTCCTGGAACTGAA AGGAAGCGAAACGACGTTTATGTGCGAAT ATGCAGACGAAACTGCGACAATCGTTGAA TTTCTCAATCGATGGATCACTTTTAGCCAA TCTATCATCAGCACGTTGACTGGTGGTGG AGGATCGGGAGGTGGAGGATCTGGAGGA GGAGGATCGGGTGGAGGAGGATCC GAAAGTAAGTATGGCCCTCCTTGCCCTCC GTGCCCTGCACCTGAGTTCCTCGGCGGTC CTTCAGTGTTTTTGTTTCCACCCAAACCTA

		AAGACACCCTTATGATCTCTCGAACACCT GAAGTAACCTGTGTAGTTGTTGATGTCTC ACAGGAAGATCCGGAGGTTCAATTTAATT GGTACGTCGATGGTGTTGAAGTGCATAAT GCGAAGACTAAGCCGAGAGAGGAACAGT TCAATTCCACTTATCGCGTGGTTTCAGTCC TTCAGGTCTTGCACGTGGATTGGCTTAAC GGAAAGGAATATAAGTGCAAGGTAAGTA ATAAAGGGCTTCCATCAAGCATTGAAAAA ACCATAAGTAAAGCAAAAGGACAACCGA GGGAGCCCCAAGTCTACACGCTTCCTCCT TCTCAGGAGGAGATGACCAAAAACCAGG TAAGTTTGACGTGTTTGGTAAAGGGGTTT TATCCCTCAGATATTGTTGTCGAATGGGA GTCTAATGGTCAGCCTGAGAACAATTACA AGACTACGCCACCCGTTCTGGATTCAGAC GGATCTTTCTTCCTCTACAGCAAATTGAC GGTAGACAAAAGCCGCTGGCAAGAGGGC AATGTCTTCAGTTGTTCTGTAATGCACGA AGCCCTCCATAATCACTACACGCAGAAAT CTCTGAGCTTGTCTCTTGGGAAA
717	IL2-114, слитый с IgG4 Fc S228P/R409K Mut215	GCCCCTACGTCCTCCTCAACTAAAAAGAC GCAACTTCAGCTTGAGAACCTTCTTCTCG ACCTTCAGATGATTTTGAACGGAATCAAT AATTACAAAAATCCTAAACTTACTAGAAT GCTCACGCAGAAGTTTTATATGCCAAAAA AGGCCACTGAGTTGAAACACCTTCAATGC TTGGAGGAGGAACTTAAACCACTTGAGGA AGCCTTGAATCTTGCTCCGTCCAAAAACT TTCATTTGCGGCCACGAGATCTGATAAGC AACATCAACGTGATCGTCCTGGAACTGAA AGGAAGCGAAACGACGTTTATGTGCGAAT ATGCAGACGAAACTGCGACAATCGTTGAA TTTCTCAATCGATGGATCACTTTTAGCCAA TCTATCATCAGCACGTTGACTGGTGGTGG AGGATCGGGAGGTGGAGGATCTGGAGGA GGAGGATCGGGTGGAGGAGGATCC GAAAGTAAGTATGGCCCTCCTTGCCCTCC GTGCCCTGCACCTGAGTTCCTCGGCGGTC CTTCAGTGTTTTTGTTTCCACCCAAACCTA AAGACACCCTTATGATCTCTCGAACACCT GAAGTAACCTGTGTAGTTGTTGATGTCTC ACAGGAAGATCCGGAGGTTCAATTTAATT GGTACGTCGATGGTGTTGAAGTGCATAAT GCGAAGACTAAGCCGAGAGAGGAACAGT TCAATTCCACTTATCGCGTGGTTTCAGTCC TTCAGGTCTTGCACGTGGATTGGCTTAAC GGAAAGGAATATAAGTGCAAGGTAAGTA ATAAAGGGCTTCCATCAAGCATTGAAAAA ACCATAAGTAAAGCAAAAGGACAACCGA GGGAGCCCCAAGTCTACACGCTTCCTCCT TCTCAGGAGGAGATGACCAAAAACCAGG

		TAAGTTTGACGTGTTTGGTAAAGGGGTTT TATCCCTCAGATATTGTTGTCGAATGGGA GTCTAATGGTCAGCCTGAGAACAATTACA AGACTACGCCACCCGTTCTGGATTCAGAC GGATCTTTCTTCCTCTACAGCAAATTGAC GGTAGACAAAAGCCGCTGGCAAGAGGGC AATGTCTTCAGTTGTTCTGTAATGCACGA AGCCCTCCATAATCACTACACGCAGAAAT CTCTGAGCTTGTCTCTTGGGAAA
718	IL2-117, слитый с IgG4 Fc S228P/R409K Mut215	GCCCCTACGTCCTCCTCAACTAAAAAGAC GCAACTTCAGCTTGAGCATCTTCTTCTCGA CCTTCAGATGATTTTGAACGGAATCAATA ATTACAAAAATCCTAAACTTACTAGAATG CTCACGCAGAAGTTTTATATGCCAAAAAA GGCCACTGAGTTGAAACACCTTCAATGCT TGGAGGAGGAACTTAAACCACTTGAGGA AGCCTTGAATCTTGCTCCGTCCAAAAACT TTCATTTGCGGCCACGAGATCTGATAAGC AACATCAACGTGAGCGTCCTGGAACTGAA AGGAAGCGAAACGACGTTTATGTGCGAAT ATGCAGACGAAACTGCGACAATCGTTGAA TTTCTCAATCGATGGATCACTTTTAGCCAA TCTATCATCAGCACGTTGACTGGTGGTGG AGGATCGGGAGGTGGAGGATCTGGAGGA GGAGGATCGGGTGGAGGAGGATCC GAAAGTAAGTATGGCCCTCCTTGCCCTCC GTGCCCTGCACCTGAGTTCCTCGGCGGTC CTTCAGTGTTTTTGTTTCCACCCAAACCTA AAGACACCCTTATGATCTCTCGAACACCT GAAGTAACCTGTGTAGTTGTTGATGTCTC ACAGGAAGATCCGGAGGTTCAATTTAATT GGTACGTCGATGGTGTTGAAGTGCATAAT GCGAAGACTAAGCCGAGAGAGGAACAGT TCAATTCCACTTATCGCGTGGTTTCAGTCC TTCAGGTCTTGCACGTGGATTGGCTTAAC GGAAAGGAATATAAGTGCAAGGTAAGTA ATAAAGGGCTTCCATCAAGCATTGAAAAA ACCATAAGTAAAGCAAAAGGACAACCGA GGGAGCCCCAAGTCTACACGCTTCCTCCT TCTCAGGAGGAGATGACCAAAAACCAGG TAAGTTTGACGTGTTTGGTAAAGGGGTTT TATCCCTCAGATATTGTTGTCGAATGGGA GTCTAATGGTCAGCCTGAGAACAATTACA AGACTACGCCACCCGTTCTGGATTCAGAC GGATCTTTCTTCCTCTACAGCAAATTGAC GGTAGACAAAAGCCGCTGGCAAGAGGGC AATGTCTTCAGTTGTTCTGTAATGCACGA AGCCCTCCATAATCACTACACGCAGAAAT CTCTGAGCTTGTCTCTTGGGAAA

719	IL2-108, слитый с IgG4 Fc S228P/R409K Mut215	GCCCCTACGTCCTCCTCAACTAAAAAGAC GCAACTTCAGCTTGAGAACCTTCTTCTCG ACCTTCAGATGATTTTGAACGGAATCAAT AATTACAAAAATCCTGAACTTACTAACAT GCTCACGTTTAAGTTTTATATGCCAAAAA AGGCCACTGAGTTGAAACACCTTCAATGC TTGGAGGAGGAACTTAAACCACTTGAGGA AGCCTTGAATCTTGCTCCGTCCAAAAACT TTCATTTGCGGCCACGAGATCTGATAAGC AACATCAACGTGATCGTCCTGGAACTGAA AGGAAGCGAAACGACGTTTATGTGCGAAT ATGCAGACGAAACTGCGACAATCGTTGAA TTTCTCAATCGATGGATCACTTTTAGCCAA TCTATCATCAGCACGTTGACTGGTGGTGG AGGATCGGGAGGTGGAGGATCTGGAGGA GGAGGATCGGGTGGAGGAGGATCC GAAAGTAAGTATGGCCCTCCTTGCCCTCC GTGCCCTGCACCTGAGTTCCTCGGCGGTC CTTCAGTGTTTTTGTTTCCACCCAAACCTA AAGACACCCTTATGATCTCTCGAACACCT GAAGTAACCTGTGTAGTTGTTGATGTCTC ACAGGAAGATCCGGAGGTTCAATTTAATT GGTACGTCGATGGTGTTGAAGTGCATAAT GCGAAGACTAAGCCGAGAGAGGAACAGT TCAATTCCACTTATCGCGTGGTTTCAGTCC TTCAGGTCTTGCACGTGGATTGGCTTAAC GGAAAGGAATATAAGTGCAAGGTAAGTA ATAAAGGGCTTCCATCAAGCATTGAAAAA ACCATAAGTAAAGCAAAAGGACAACCGA GGGAGCCCCAAGTCTACACGCTTCCTCCT TCTCAGGAGGAGATGACCAAAAACCAGG TAAGTTTGACGTGTTTGGTAAAGGGGTTT TATCCCTCAGATATTGTTGTCGAATGGGA GTCTAATGGTCAGCCTGAGAACAATTACA AGACTACGCCACCCGTTCTGGATTCAGAC GGATCTTTCTTCCTCTACAGCAAATTGAC GGTAGACAAAAGCCGCTGGCAAGAGGGC AATGTCTTCAGTTGTTCTGTAATGCACGA AGCCCTCCATAATCACTACACGCAGAAAT CTCTGAGCTTGTCTCTTGGGAAA

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Агент на основе IL-2 для применения в способе лечения или профилактики отторжения трансплантата у субъекта,

где агент на основе IL-2 представляет собой вариант IL-2 или слитый белок IL-2, включающий вариант IL-2, и при этом вариант IL-2 включает:

(i) аминокислотную замену H16L или H16N, и/или аминокислотную замену I92S; и

(ii) аминокислотные замены V69A, Q74P и C125S,

в соответствии с человеческим IL-2 (SEQ ID NO: 1031).

2. Агент на основе IL-2 для применения по п. 1, где субъекту была проведена, проводится или будет проведена трансплантация.

3. Агент на основе IL-2 для применения в способе лечения отторжения трансплантата у субъекта,

где агент на основе IL-2 представляет собой вариант IL-2 или слитый белок IL-2, включающий вариант IL-2, и при этом вариант IL-2 включает:

(i) аминокислотную замену H16L или H16N, и/или аминокислотную замену I92S; и

(ii) аминокислотные замены V69A, Q74P и C125S,

в соответствии с человеческим IL-2 (SEQ ID NO: 1031).

4. Агент на основе IL-2 для применения по любому из пп. 1-3, где отторжение трансплантата представляет собой заболевание «трансплантат против хозяина» (GVHD).

5. Агент на основе IL-2 для применения в способе кондиционирования субъекта перед трансплантацией,

где агент на основе IL-2 представляет собой вариант IL-2 или слитый белок IL-2, включающий вариант IL-2, и при этом вариант IL-2 включает:

(i) аминокислотную замену H16L или H16N, и/или аминокислотную замену I92S; и

(ii) аминокислотные замены V69A, Q74P и C125S,

в соответствии с человеческим IL-2 (SEQ ID NO: 1031).

6. Агент на основе IL-2 для применения по п. 5, где кондиционирование субъекта перед трансплантацией включает повышение количества регуляторных Т-клеток у субъекта или в образце от субъекта (например, в образце периферической крови).

7. Агент на основе IL-2 для применения по п. 5 или 6, где кондиционирование субъекта перед трансплантацией включает увеличение доли регуляторных Т-клеток относительно нерегуляторных Т-клеток у субъекта или в образце от субъекта (например, в образце периферической крови), при этом необязательно доля увеличивается примерно на 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 100% или более, или примерно в 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 раз или более.

8. Агент на основе IL-2 для применения по любому из пп. 5-7, где кондиционирование субъекта перед трансплантацией включает увеличение доли регуляторных Т-клеток относительно NK-клеток у субъекта или в образце (например, в образце периферической крови) от субъекта, при этом необязательно доля увеличивается примерно на 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 100% или более, или примерно в

2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 раз или более.

9. Агент на основе IL-2 для применения по любому из пп. 5-8, где способ дополнительно включает введение агента на основе IL-2 во время трансплантации и/или после трансплантации.

10. Агент на основе IL-2 для применения в способе индукции и/или модуляции (например, усиления) иммуносупрессии у субъекта,

где субъекту была проведена, проводится или будет проведена трансплантация,

где агент на основе IL-2 представляет собой вариант IL-2 или слитый белок IL-2, включающий вариант IL-2, и при этом вариант IL-2 включает:

(i) аминокислотную замену H16L или H16N, и/или аминокислотную замену I92S; и

(ii) аминокислотные замены V69A, Q74P и C125S,

в соответствии с человеческим IL-2 (SEQ ID NO: 1031).

11. Агент на основе IL-2 для применения по п. 10, где усиление иммуносупрессии у субъекта включает повышение количества регуляторных Т-клеток у субъекта или в образце от субъекта (например, в образце периферической крови).

12. Агент на основе IL-2 для применения по п. 10 или 11, где усиление иммуносупрессии у субъекта перед трансплантацией включает увеличение доли регуляторных Т-клеток относительно нерегуляторных Т-клеток у субъекта или в образце от субъекта (например, в образце периферической крови), при этом необязательно доля увеличивается примерно на 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 100% или более, или примерно в 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 раз или более.

13. Агент на основе IL-2 для применения по любому из пп. 10-12, где усиление иммуносупрессии у субъекта перед трансплантацией включает увеличение доли регуляторных Т-клеток относительно NK-клеток у субъекта или в образце (например, в образце периферической крови) от субъекта, при этом необязательно доля увеличивается примерно на 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 100% или более, или примерно в 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 раз или более.

14. Агент на основе IL-2 для применения в способе селективного увеличения регуляторных Т-клеток у субъекта,

где субъекту была проведена, проводится или будет проведена трансплантация, и

где агент на основе IL-2 представляет собой вариант IL-2 или слитый белок IL-2, включающий вариант IL-2, и при этом вариант IL-2 включает:

(i) аминокислотную замену H16L или H16N, и/или аминокислотную замену I92S; и

(ii) аминокислотные замены V69A, Q74P и C125S,

в соответствии с человеческим IL-2 (SEQ ID NO: 1031).

15. Агент на основе IL-2 для применения по п. 14, где регуляторные Т-клетки увеличиваются примерно на 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 100% или более, или примерно в 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 раз или более относительно нерегуляторных Т-клеток.

16. Агент на основе IL-2 для применения по п. 14 или 15, где регуляторные Т-клетки увеличиваются примерно на 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 100% или более,

или примерно в 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 раз или более относительно NK-клеток.

17. Агент на основе IL-2 для применения по любому из пп. 14-16, где регуляторные Т-клетки увеличиваются примерно на 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 100% или более, или примерно в 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 раз или более относительно нерегуляторных CD4+ Т-клеток.

18. Агент на основе IL-2 для применения по любому из пп. 14-17, где регуляторные Т-клетки увеличиваются примерно на 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 100% или более, или примерно в 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 раз или более относительно CD8+ клеток.

19. Агент на основе IL-2 для применения в качестве лекарственного средства в комбинации с трансплантацией.

20. Агент на основе IL-2 для применения по п. 19 для предотвращения отторжения трансплантата у субъекта.

21. Агент на основе IL-2 для применения по п. 20, где отторжение трансплантата представляет собой заболевание «трансплантат против хозяина» (GVHD).

22. Агент на основе IL-2 для применения по п. 19 для индукции и/или модуляции (например, усиления) иммуносупрессии у субъекта.

23. Агент на основе IL-2 для применения по п. 19 для селективного увеличения регуляторных Т-клеток у субъекта.

24. Агент на основе IL-2 для применения по любому из пп. 20-23, где агент на основе IL-2 вводят субъекту до, во время и/или после трансплантации.

25. Агент на основе IL-2 для применения по любому из пп. 1-24, где трансплантация представляет собой трансплантацию органа, трансплантацию ткани или трансплантацию клеток.

26. Агент на основе IL-2 для применения по любому из пп. 1-25, где трансплантация представляет собой трансплантацию кожи.

27. Агент на основе IL-2 для применения по любому из пп. 1-20, дополнительно включающий введение одного или более дополнительных иммуносупрессивных средств, выбранных из циклоспорина, такролимуса, микофенолата мофетила, преднизона, азатиоприна, сиролимуса, даклизумаба или базиликсимаба.

28. Агент на основе IL-2 для применения по любому из пп. 1-27, где агент на основе IL-2 представляет собой вариант IL-2.

29. Агент на основе IL-2 для применения по любому из пп. 1-27, где агент на основе IL-2 представляет собой слитый белок IL-2.

30. Агент на основе IL-2 для применения по любому из пп. 1-29, где вариант IL-2 дополнительно включает аминокислотную замену T3A.

31. Агент на основе IL-2 для применения по любому из пп. 1-30, где вариант IL-2 включает аминокислотную последовательность любой из SEQ ID NO: 4, 5, 11, 1000, 1001 или 1002, аминокислотную последовательность, которая идентична ей по меньшей мере на 95% или отличается от нее не более чем 1, 2, 3, 4 или 5 аминокислотами, или ее функциональный фрагмент.

32. Агент на основе IL-2 для применения по любому из пп. 1-27 или 29-31, где слитый белок IL-2 также включает Fc-область.

33. Агент на основе IL-2 для применения по п. 32, где Fc-область включает Fc-область IgG1 аллотипа m3, включающую замену N297G в соответствии с EU-нумерацией.

34. Агент на основе IL-2 для применения по п. 32 или 33, где Fc-область включает аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 1003 или аминокислотную последовательность, которая идентична ей по меньшей мере на 95% или отличается от нее не более чем 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 или 10 аминокислотами, или ее функциональный фрагмент.

35. Агент на основе IL-2 для применения по любому из пп. 32-34, где Fc-область слита с С-концом варианта IL-2.

36. Агент на основе IL-2 для применения по любому из пп. 1-27 или 29-35, где слитый белок IL-2 дополнительно включает линкер.

37. Слитый белок IL-2 для применения по п. 36, где линкер включает $(G_4S)_4$ (SEQ ID NO: 48).

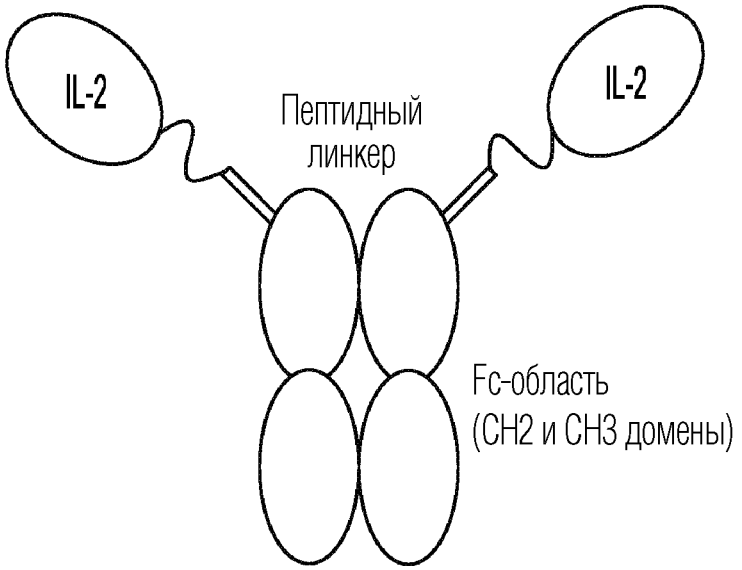
38. Агент на основе IL-2 для применения по любому из пп. 1-27 или 29-37, где слитый белок включает аминокислотную последовательность любой из SEQ ID NO: 1004, 1005, 1006, 1007, 1008 или 1009, аминокислотную последовательность, которая идентична ей по меньшей мере на 95% или отличается от нее не более чем 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 или 10 аминокислотами, или ее функциональный фрагмент.

39. Агент на основе IL-2 для применения по любому из пп. 1-27 или 29-38, где слитый белок образует димер.

40. Агент на основе IL-2 для применения по любому из пп. 1-39, где субъектом является человек или отличный от человека примат.

41. Агент на основе IL-2 для применения по любому из пп. 1-39, где субъектом является мышь.

42. Агент на основе IL-2 для применения по любому из пп. 1-41, дополнительно включающий определение активности регуляторных Т-клеток, например, путем анализа супрессии ex vivo.



ФИГ. 1А

```
APTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINN    30
YKNPKLTRMLTFKFYMPKKATELKHLQCLE    60
EELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNIN    90
VIVLELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNR   120
WITFCQSIISTLTGS    133
```

C125S-улучшают стабильность (присутствуют во всех последовательностях)

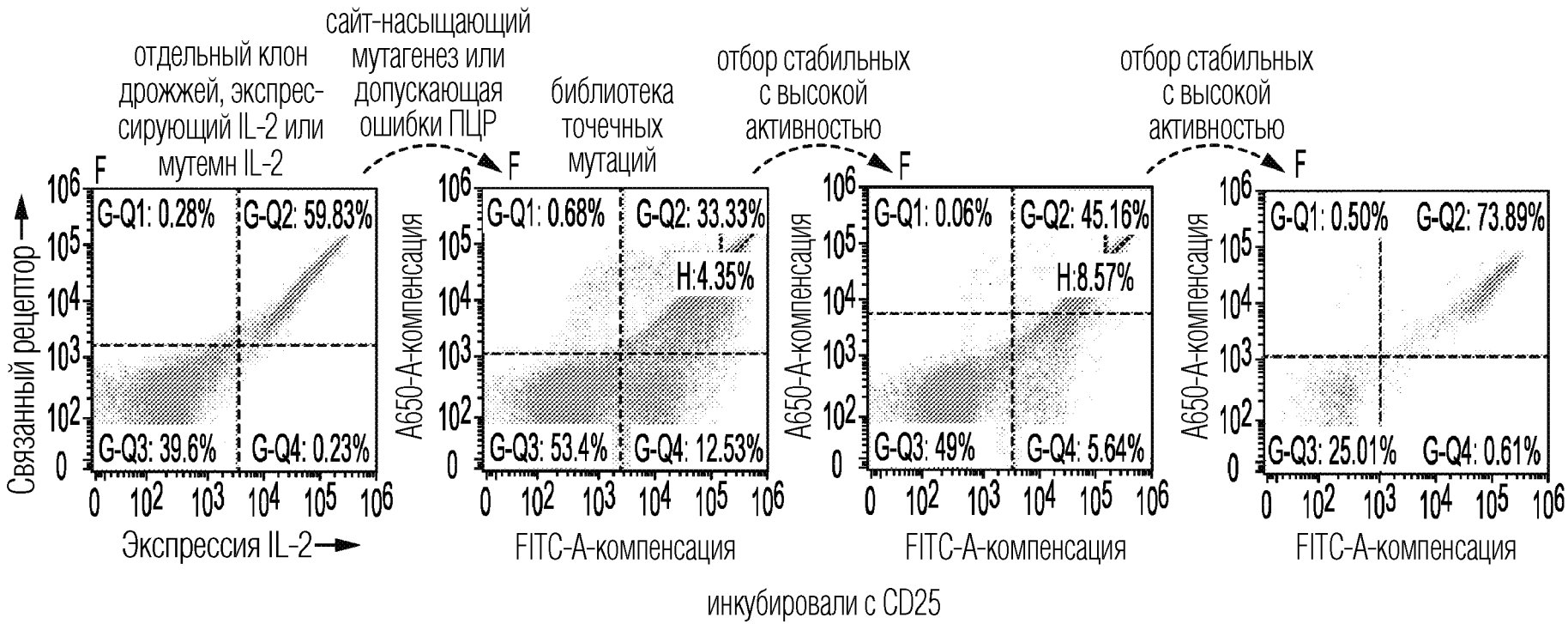
V69A/Q74P- снижают агрегацию

H16, D84, S87, N88, I92-сайты, мутированные для влияния на аффинность к CD122/CD132

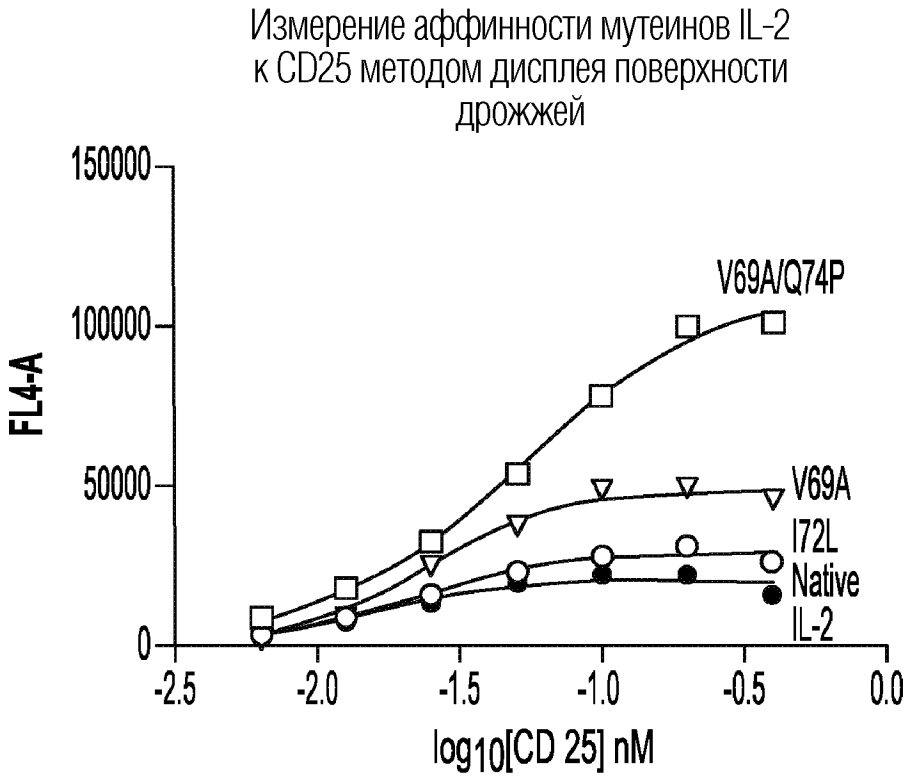
K35, R38, F42-сайты, мутированные для влияния на аффинность к CD25

ФИГ. 1В

5783387


отдельный клон дрожжей, экспрес-сирующий IL-2 или мутемн IL-2
сайт-насыщающий мутагенез или допускающая ошибки ПЦР
библиотека точечных мутаций
отбор стабильных с высокой активностью
отбор стабильных с высокой активностью
F
G-Q1: 0.28%
G-Q2: 59.83%
G-Q3: 39.6%
G-Q4: 0.23%
G-Q1: 0.68%
G-Q2: 33.33%
H:4.35%
G-Q3: 53.4%
G-Q4: 12.53%
G-Q1: 0.06%
G-Q2: 45.16%
H:8.57%
G-Q3: 49%
G-Q4: 5.64%
G-Q1: 0.50%
G-Q2: 73.89%
G-Q3: 25.01%
G-Q4: 0.61%
Связанный рецептор
Экспрессия IL-2
A650-A-компенсация
FITC-A-компенсация
инкубировали с CD25

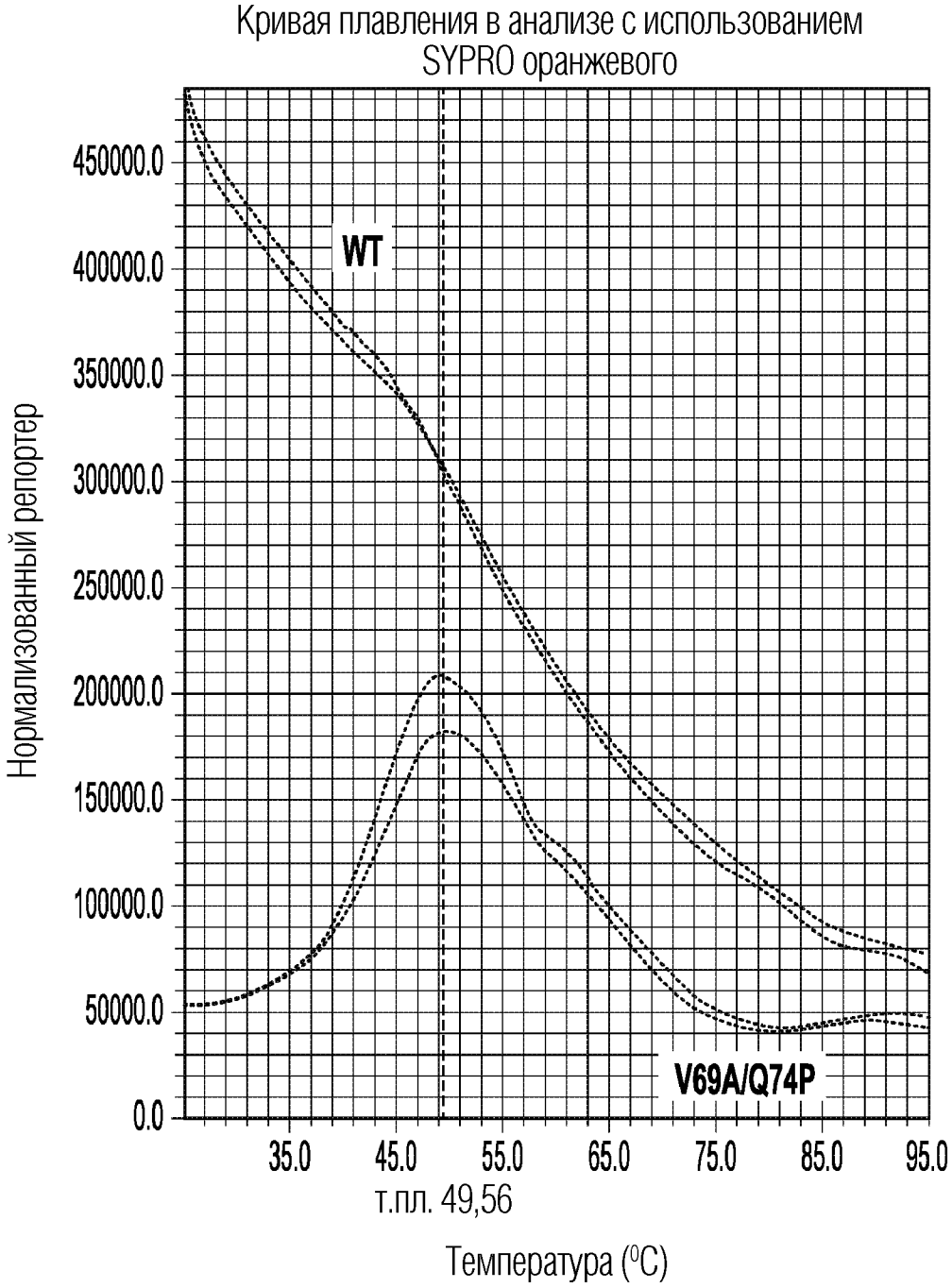
ФИГ. 2


Измерение аффинности мутеинов IL-2
к CD25 методом дисплея поверхности
дрожжей
150000
100000
50000
0
FL4-A
V69A/Q74P
V69A
I72L
Native
IL-2
-2.5
-2.0
-1.5
-1.0
-0.5
0.0
log10[CD 25] nM

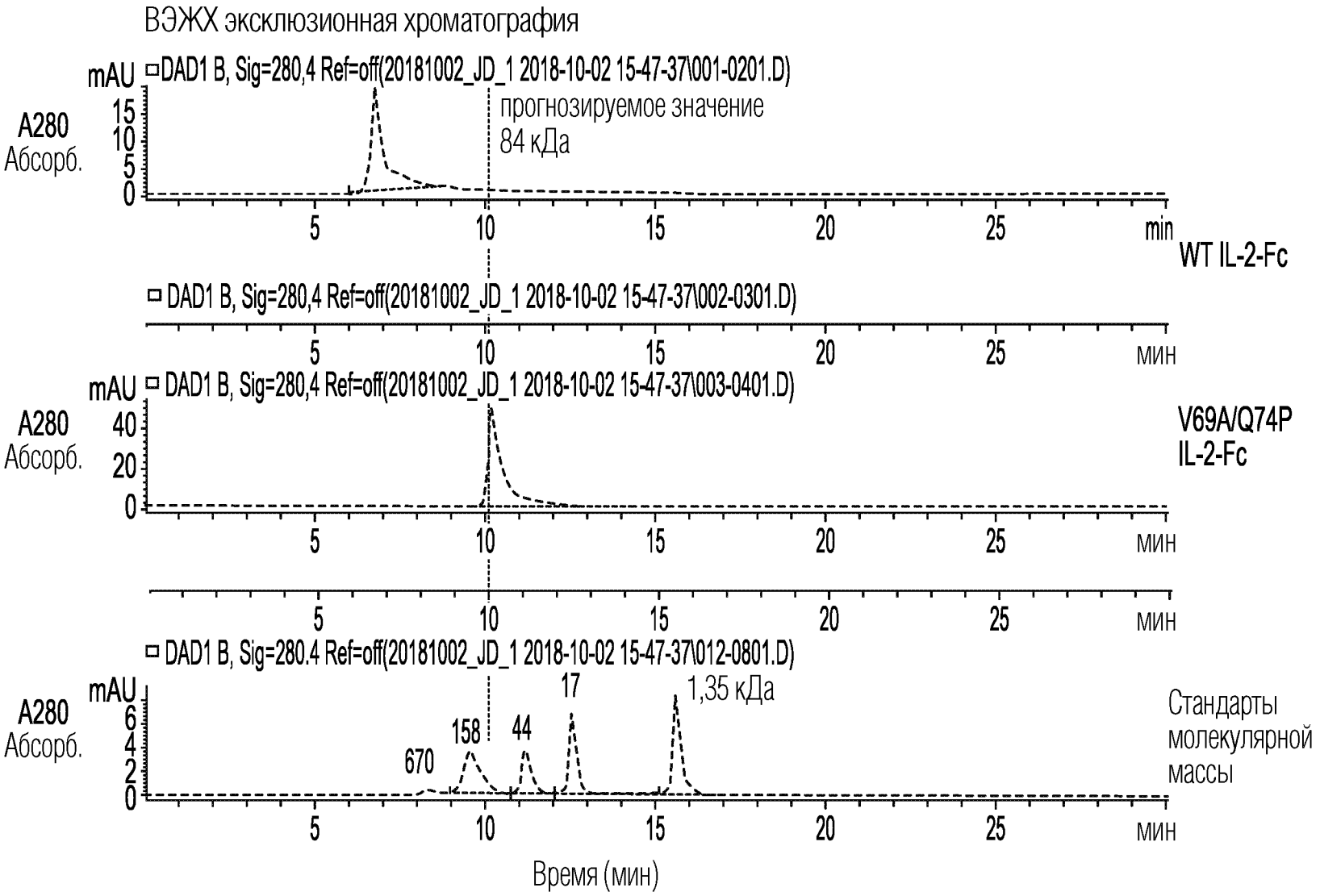
ФИГ. 3A


Связывающая способность мутеинов
IL-2, определенная методом дисплея
поверхности дрожжей
Мутация(и)
None
V69A/
Q74P
E68Q
V69A
I114W
L72I
N71Y
M104D
0.18
0.16
0.14
0.12
0.1
0.08
0.06
0.04
0.02
0
пМ KD
17
47
22
23
38
24
18
28

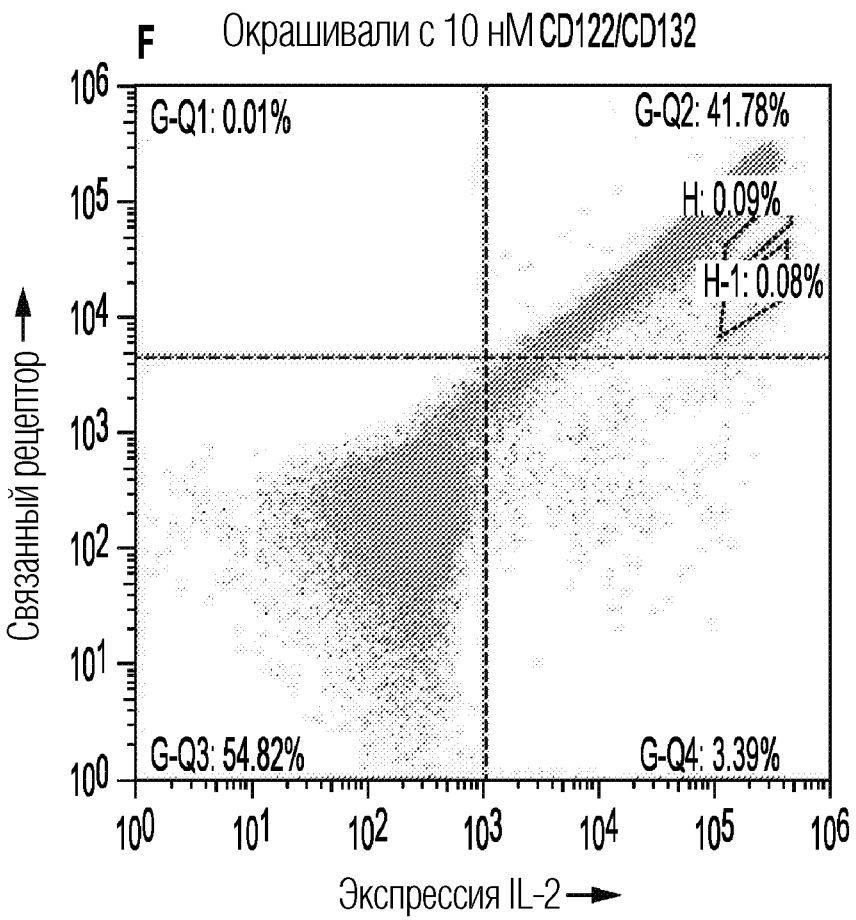
ФИГ. 3B


Кривая плавления в анализе с использованием SYPRO оранжевого
Нормализованный репортер
450000.0
400000.0
350000.0
300000.0
250000.0
200000.0
150000.0
100000.0
50000.0
0.0
WT
V69A/Q74P
35.0
45.0
55.0
65.0
75.0
85.0
95.0
т.пл. 49,56
Температура (°C)

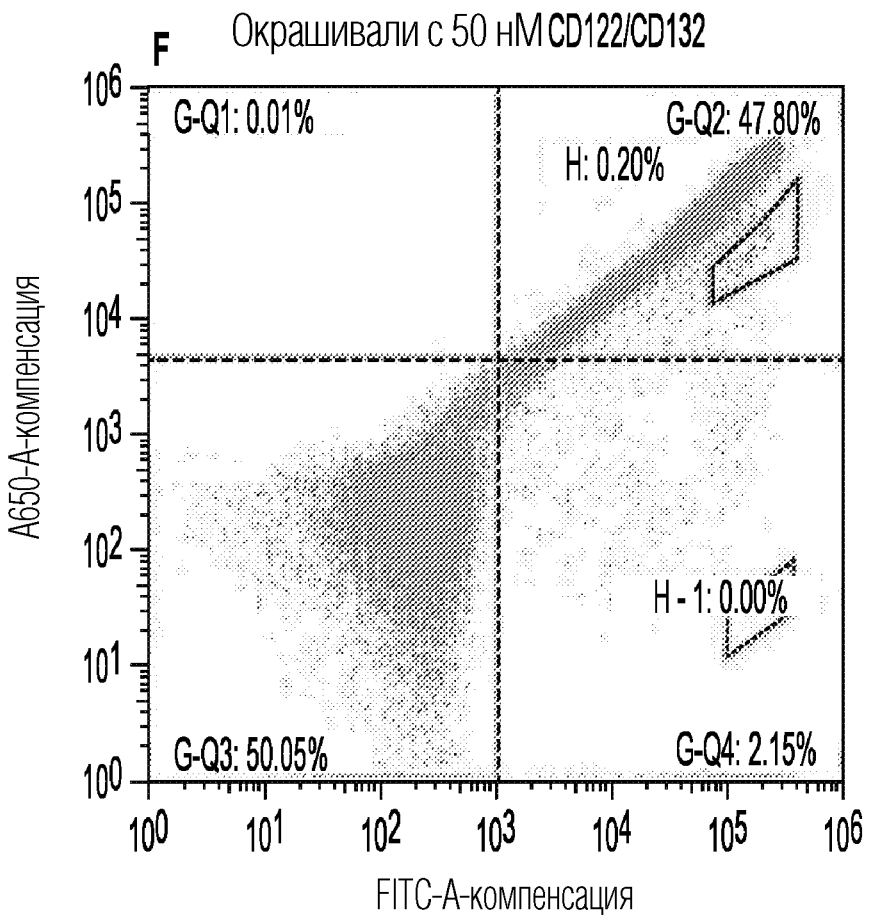
ФИГ. 4А


ВЭЖХ эксклюзионная хроматография
mAU
DAD1 B, Sig=280,4 Ref=off(20181002_JD_1 2018-10-02 15-47-37\001-0201.D)
прогнозируемое значение
84 кДа
A280
Абсорб.
15
10
5
0
5
10
15
20
25
min
WT IL-2-Fc
DAD1 B, Sig=280,4 Ref=off(20181002_JD_1 2018-10-02 15-47-37\002-0301.D)
мин
mAU
DAD1 B, Sig=280,4 Ref=off(20181002_JD_1 2018-10-02 15-47-37\003-0401.D)
A280
Абсорб.
40
20
0
V69A/Q74P
IL-2-Fc
DAD1 B, Sig=280.4 Ref=off(20181002_JD_1 2018-10-02 15-47-37\012-0801.D)
mAU
A280
Абсорб.
6
4
2
0
670
158
44
17
1,35 кДа
Стандарты
молекулярной
массы
Время (мин)

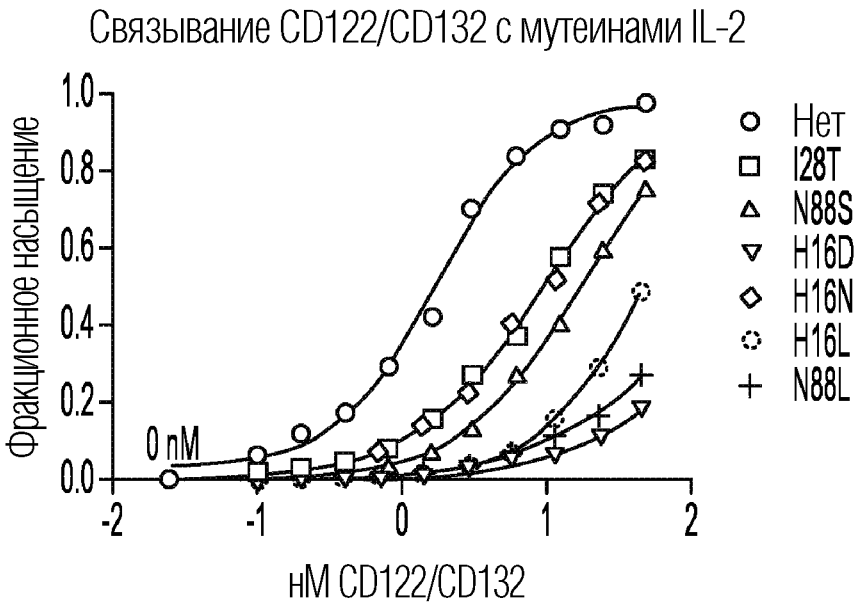
ФИГ. 4B


F
Окрашивали с 10 нМ CD122/CD132
G-Q1: 0.01%
G-Q2: 41.78%
H: 0.09%
H-1: 0.08%
G-Q3: 54.82%
G-Q4: 3.39%
Связанный рецептор
Экспрессия IL-2
10^0
10^1
10^2
10^3
10^4
10^5
10^6

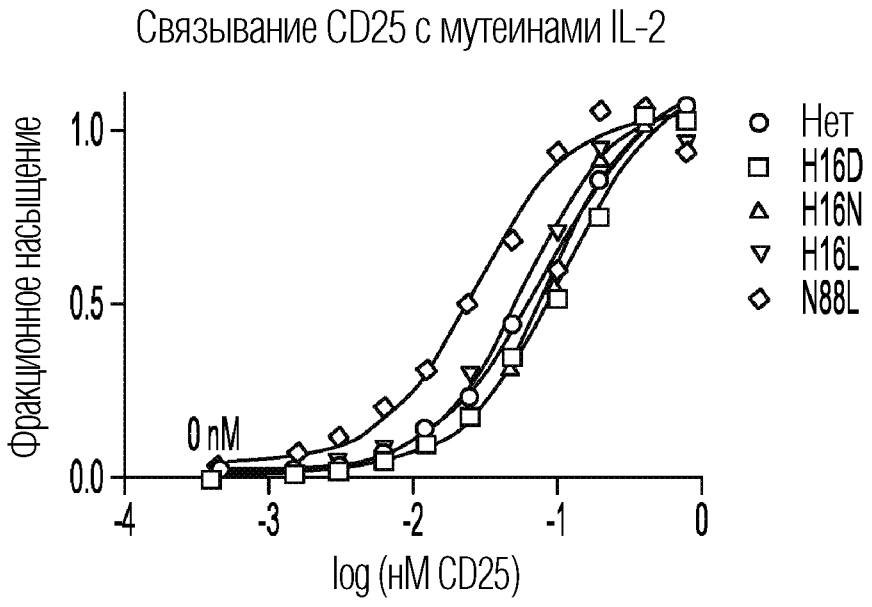
ФИГ. 5A


F
Окрашивали с 50 нМ CD122/CD132
G-Q1: 0.01%
G-Q2: 47.80%
H: 0.20%
H - 1: 0.00%
G-Q3: 50.05%
G-Q4: 2.15%
A650-A-компенсация
FITC-A-компенсация
10^0
10^1
10^2
10^3
10^4
10^5
10^6

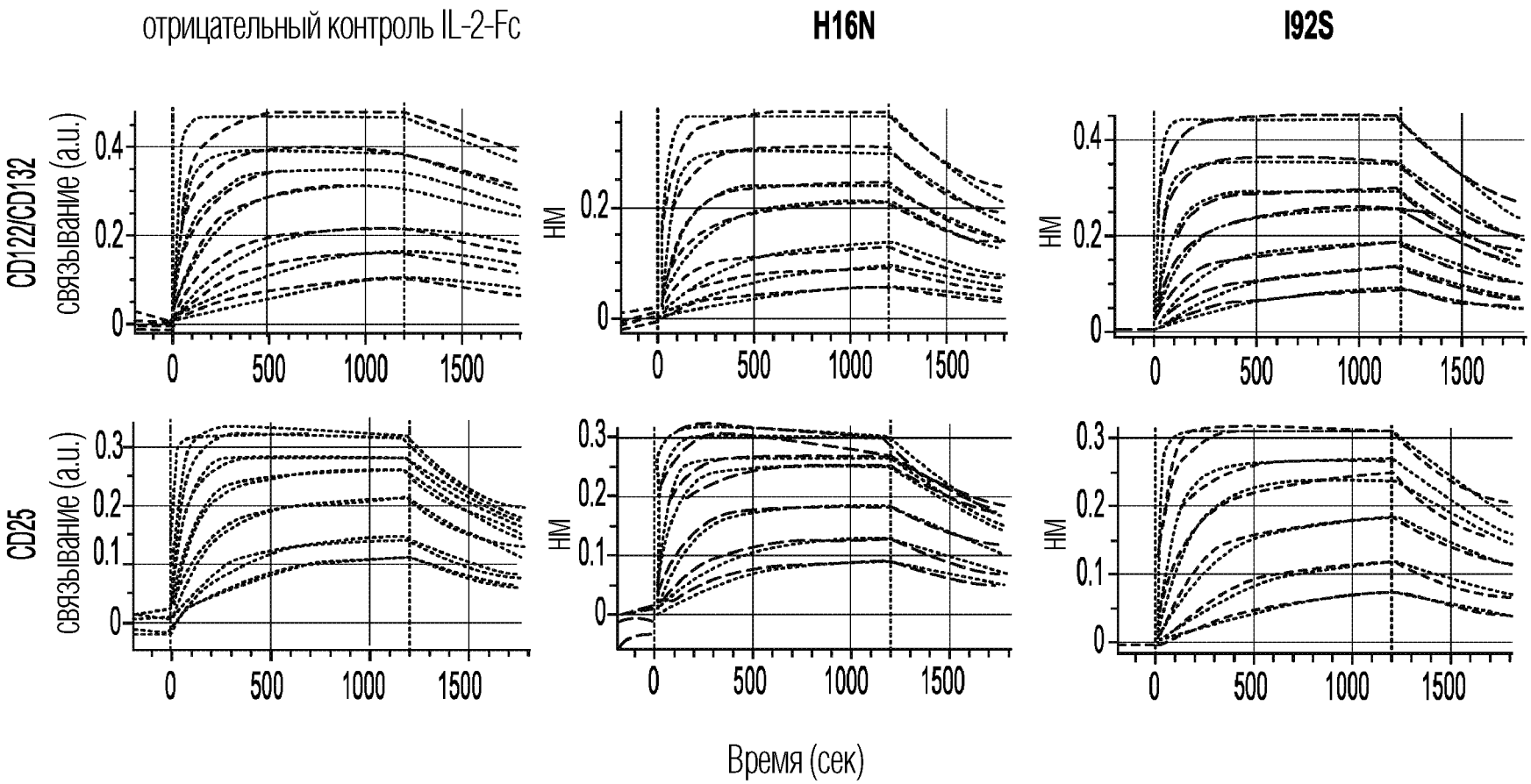
ФИГ. 5B


Связывание CD122/CD132 с мутеинами IL-2
Фракционное насыщение
1.0
0.8
0.6
0.4
0.2
0.0
0 nM
-2
-1
0
1
2
нМ CD122/CD132
Нет
I28T
N88S
H16D
H16N
H16L
N88L

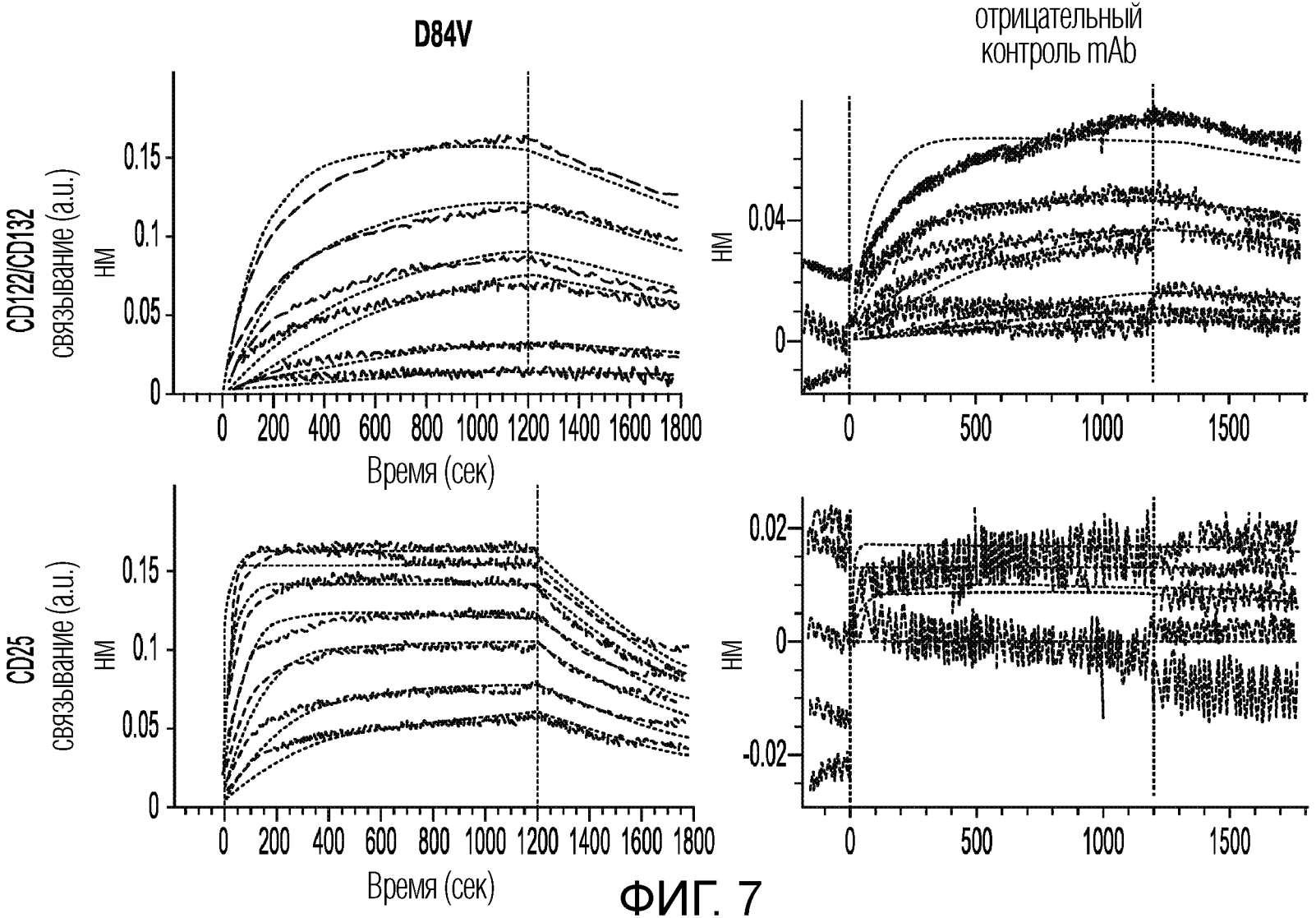
ФИГ. 6A


Связывание CD25 с мутеинами IL-2
Фракционное насыщение
1.0
0.5
0.0
0 nM
-4
-3
-2
-1
0
log (нМ CD25)
Нет
H16D
H16N
H16L
N88L

ФИГ. 6B

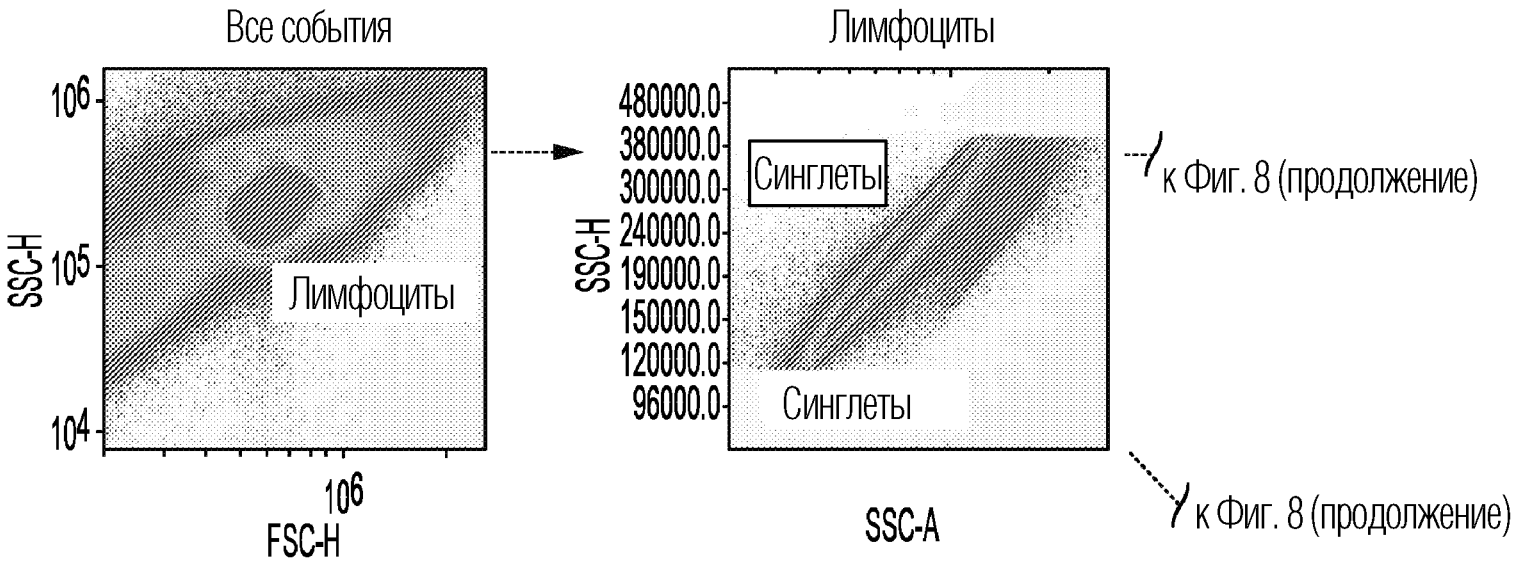

отрицательный контроль IL-2-Fc
H16N
I92S
CD122/CD132
связывание (a.u.)
CD25
связывание (a.u.)
HM
Время (сек)

ФИГ. 7

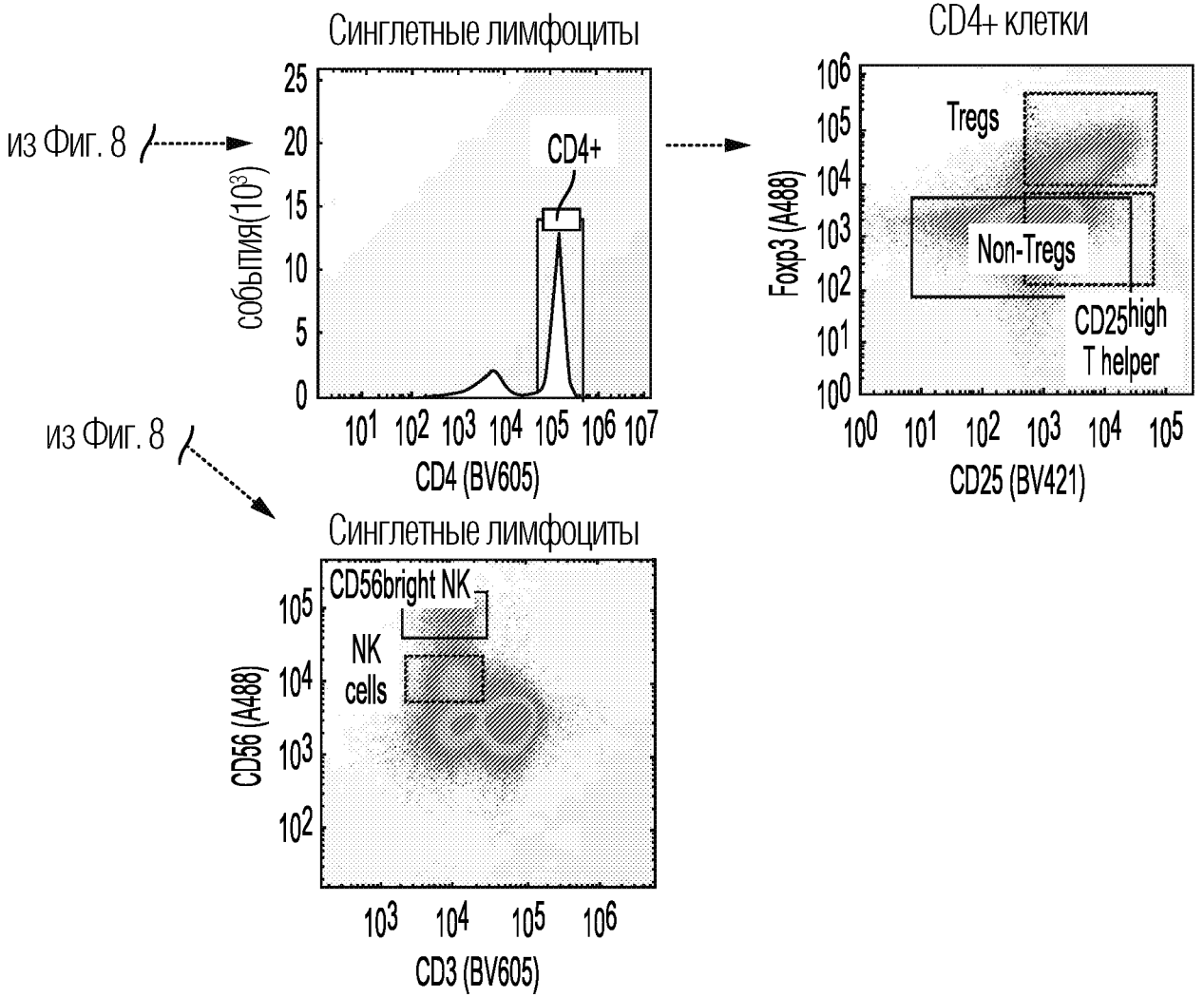


ФИГ. 7

(продолжение)

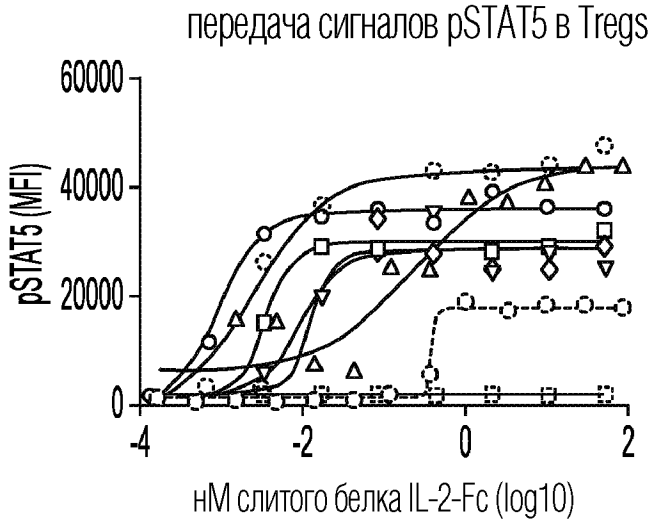

Все события
Лимфоциты
SSC-H
FSC-H
Синглеты
SSC-A
к Фиг. 8 (продолжение)
к Фиг. 8 (продолжение)

ФИГ. 8

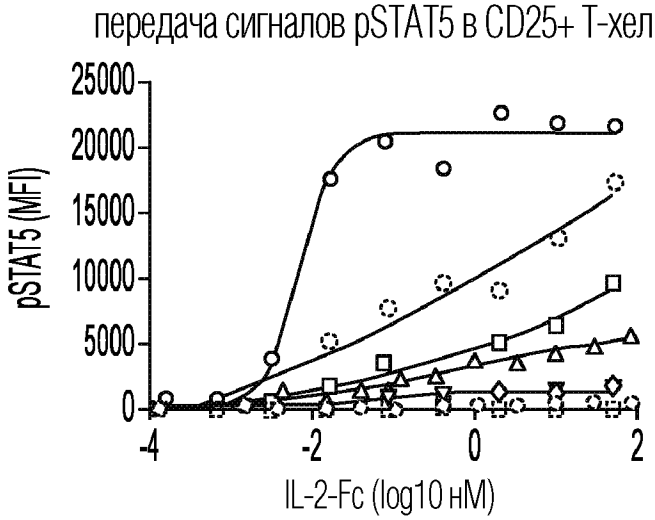


ФИГ. 8

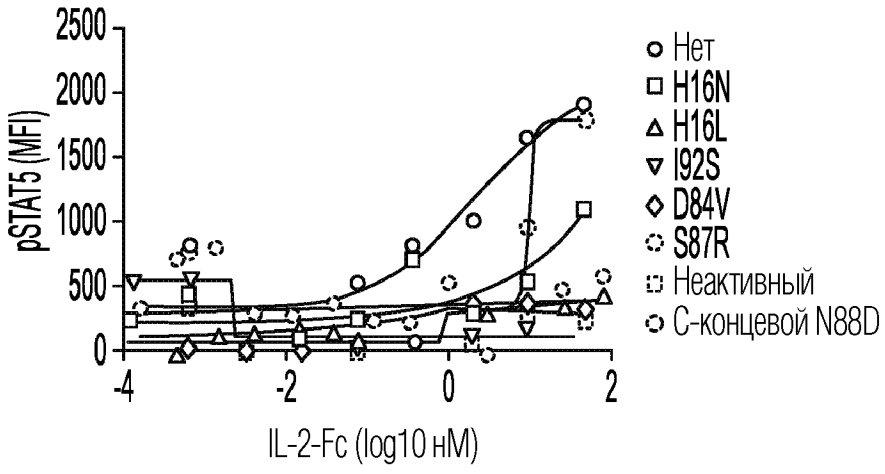
(продолжение)



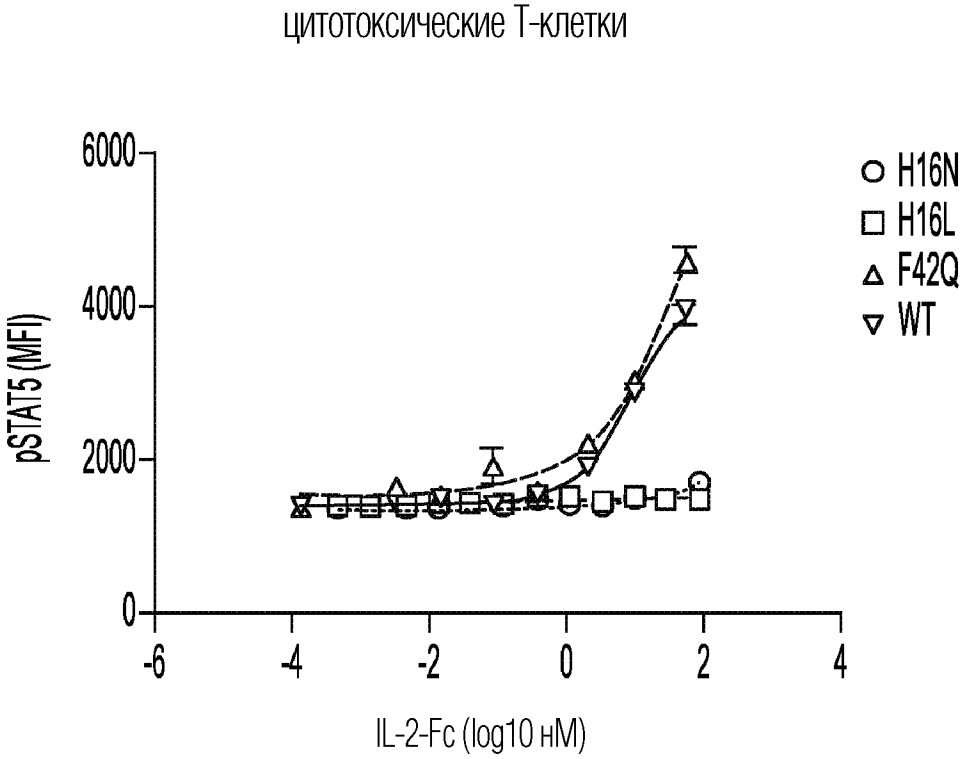
ФИГ. 9A



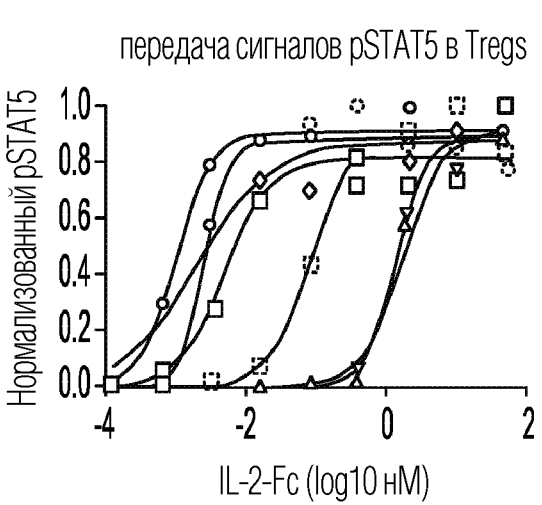
ФИГ. 9B



ФИГ. 9C


цитотоксические Т-клетки
6000
4000
2000
0
pSTAT5 (MFI)
-6
-4
-2
0
2
4
IL-2-Fc (log10 нМ)
H16N
H16L
F42Q
WT

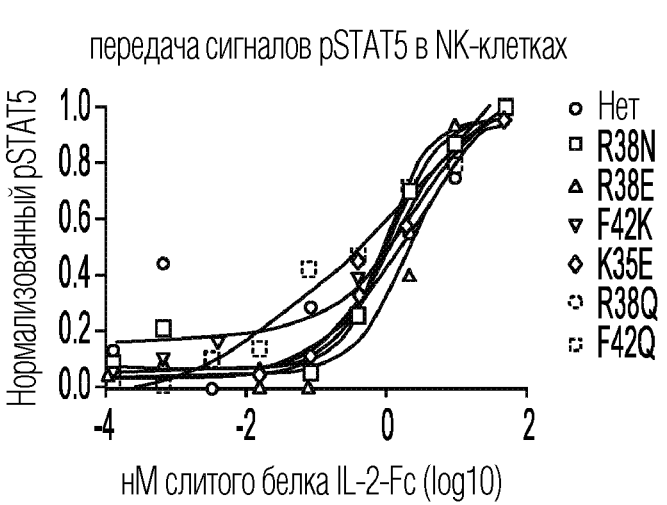
ФИГ. 9D



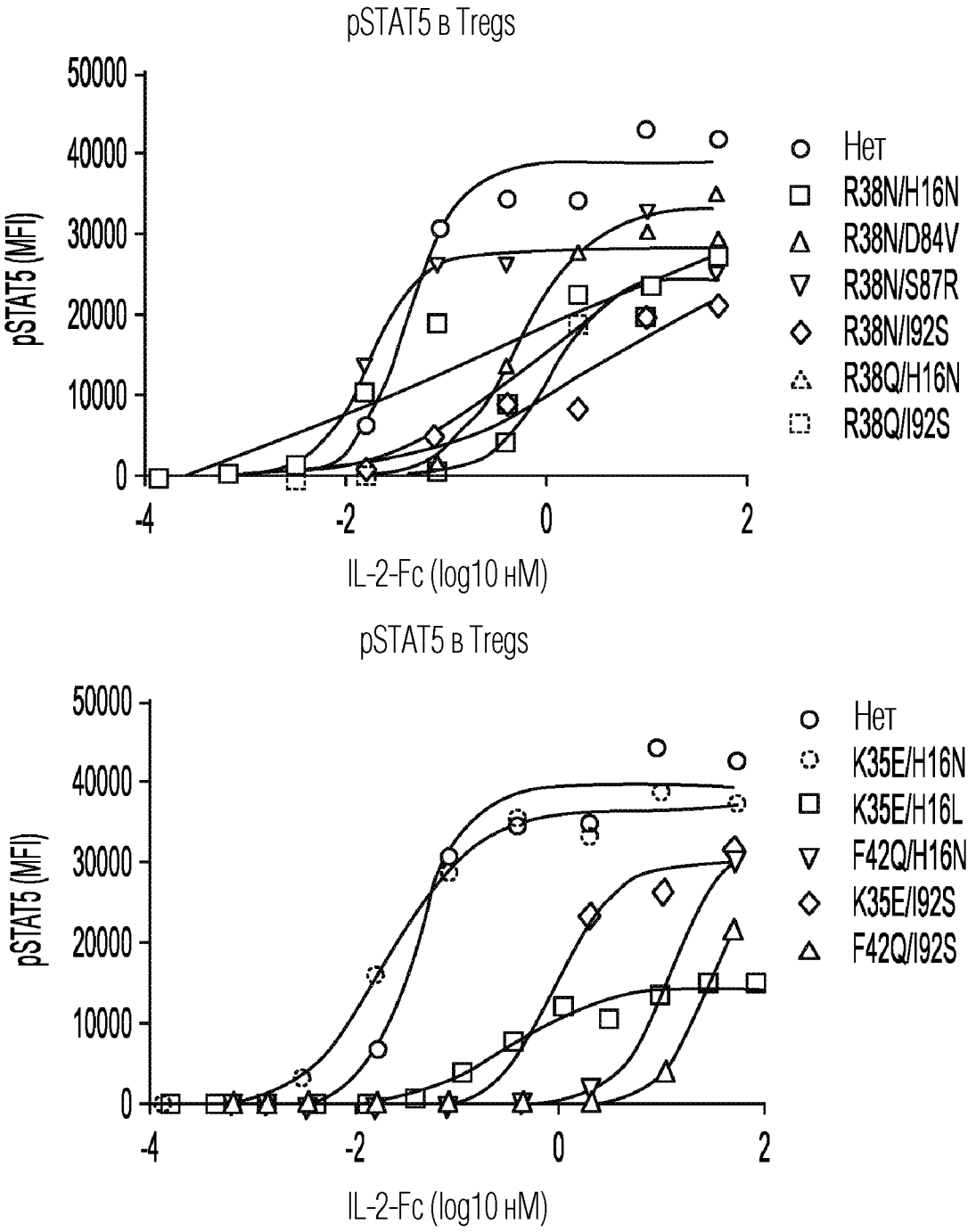
ФИГ. 10A



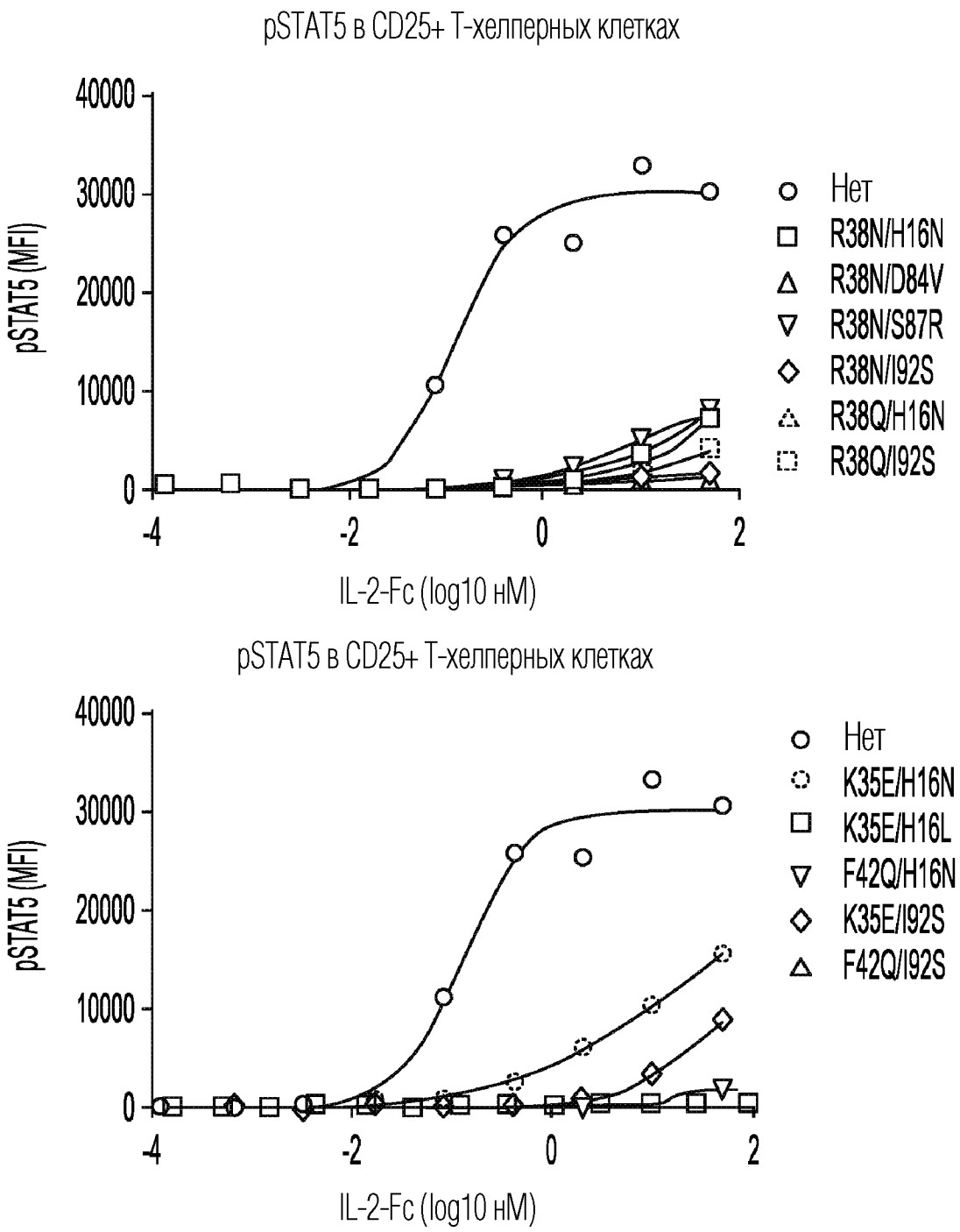
ФИГ. 10B



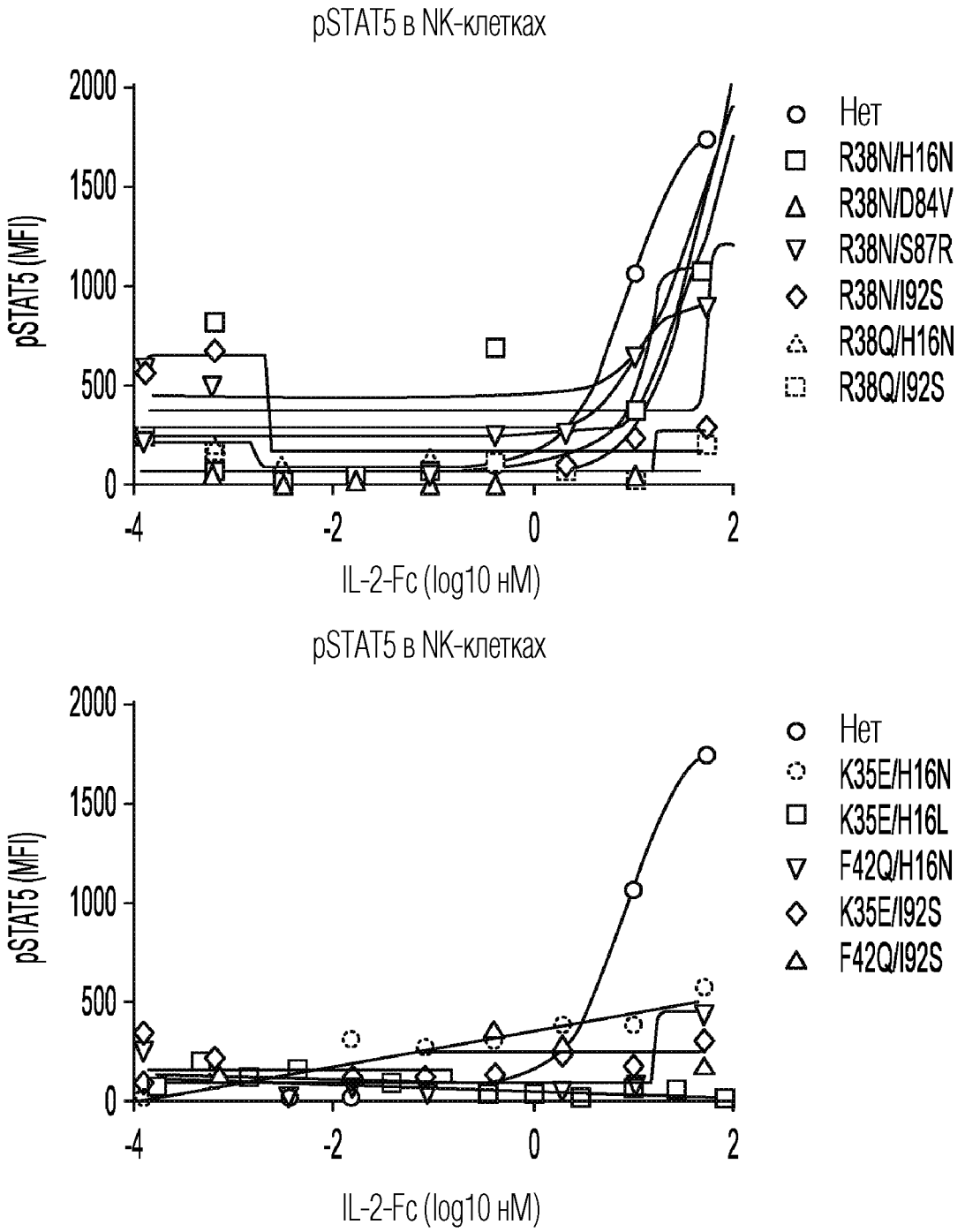
ФИГ. 10C


pSTAT5 в Tregs
pSTAT5 (MFI)
50000
40000
30000
20000
10000
0
-4
-2
0
2
IL-2-Fc (log10 нМ)
Нет
R38N/H16N
R38N/D84V
R38N/S87R
R38N/I92S
R38Q/H16N
R38Q/I92S
pSTAT5 в Tregs
pSTAT5 (MFI)
50000
40000
30000
20000
10000
0
-4
-2
0
2
IL-2-Fc (log10 нМ)
Нет
K35E/H16N
K35E/H16L
F42Q/H16N
K35E/I92S
F42Q/I92S

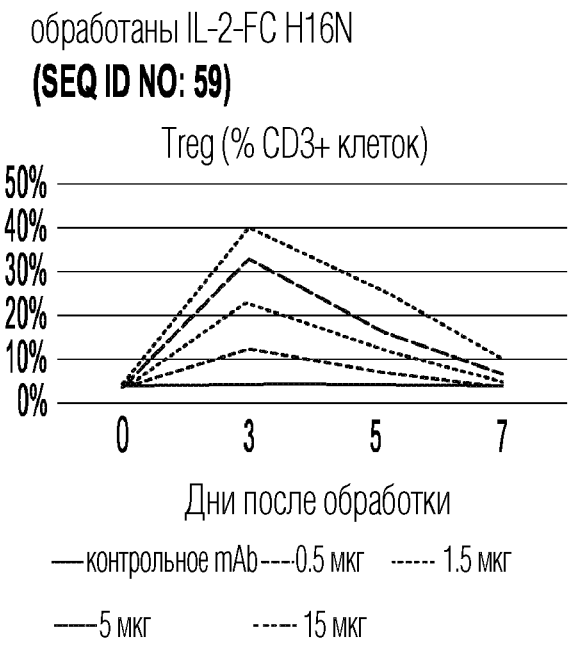
ФИГ. 11A


pSTAT5 в CD25+ Т-хелперных клетках
pSTAT5 (MFI)
40000
30000
20000
10000
0
-4
-2
0
2
IL-2-Fc (log10 нМ)
Нет
R38N/H16N
R38N/D84V
R38N/S87R
R38N/I92S
R38Q/H16N
R38Q/I92S
pSTAT5 в CD25+ Т-хелперных клетках
pSTAT5 (MFI)
40000
30000
20000
10000
0
-4
-2
0
2
IL-2-Fc (log10 нМ)
Нет
K35E/H16N
K35E/H16L
F42Q/H16N
K35E/I92S
F42Q/I92S

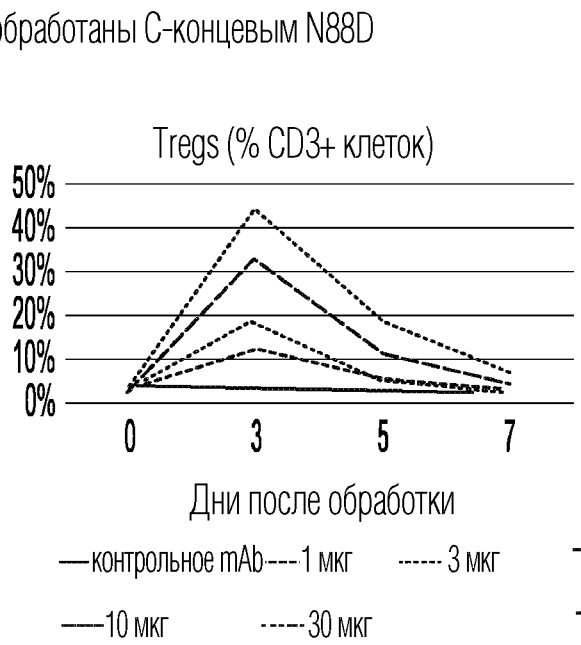
ФИГ. 11B


pSTAT5 в NK-клетках
pSTAT5 (MFI)
2000
1500
1000
500
0
-4
-2
0
2
IL-2-Fc (log10 нМ)
Нет
R38N/H16N
R38N/D84V
R38N/S87R
R38N/I92S
R38Q/H16N
R38Q/I92S
pSTAT5 в NK-клетках
pSTAT5 (MFI)
2000
1500
1000
500
0
-4
-2
0
2
IL-2-Fc (log10 нМ)
Нет
K35E/H16N
K35E/H16L
F42Q/H16N
K35E/I92S
F42Q/I92S

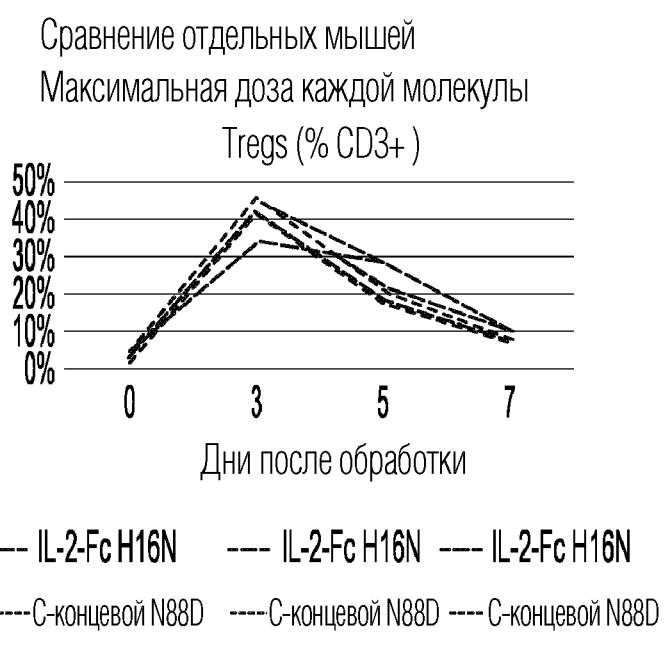
ФИГ. 11C



ФИГ. 12A



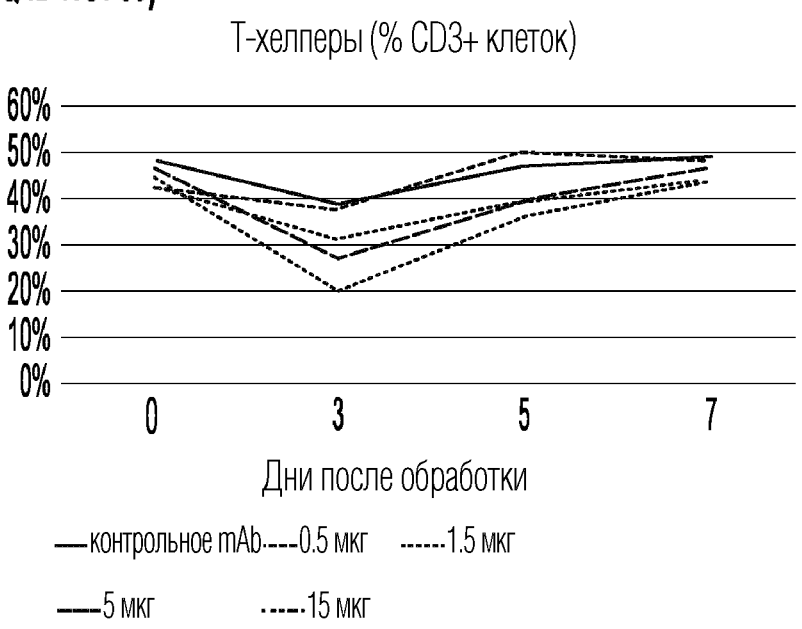
ФИГ. 12B



ФИГ. 12C

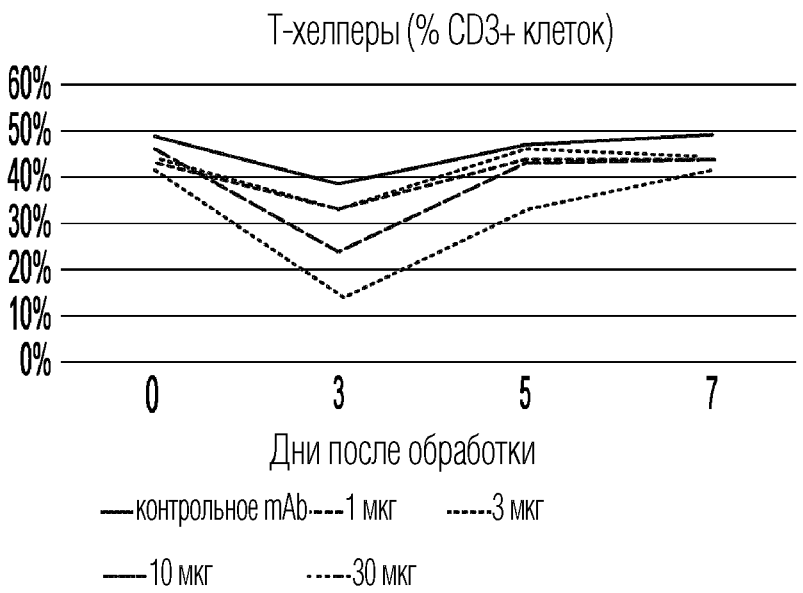
обработаны IL-2-FC H16N

(SEQ ID NO: 59)

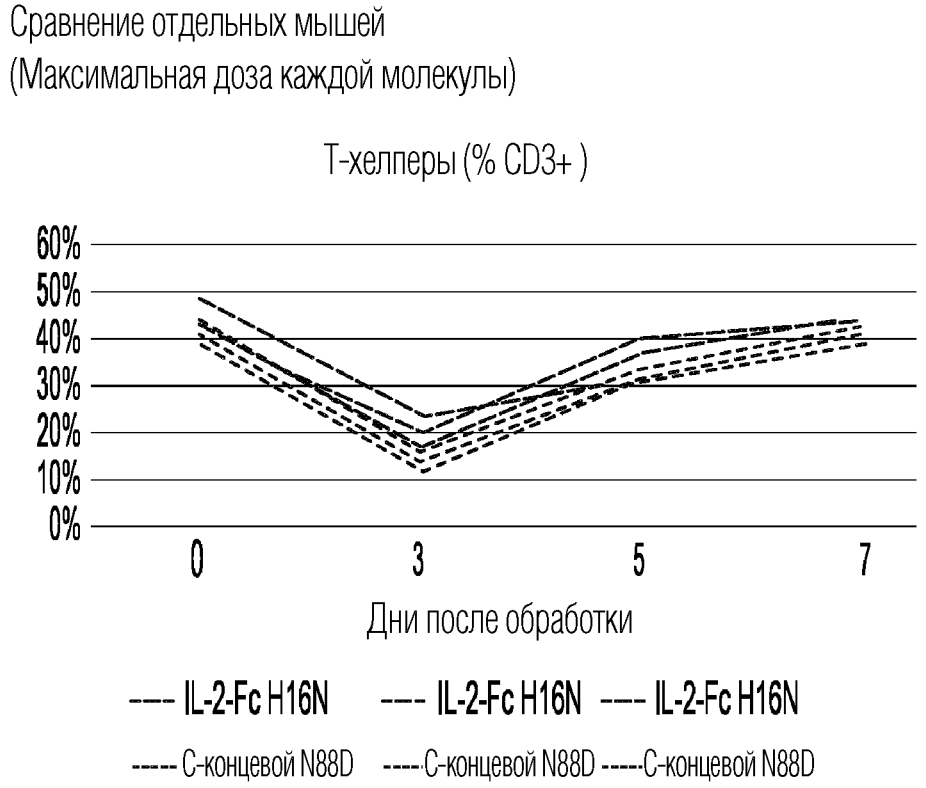


ФИГ. 13А

обработаны C-концевым N88D



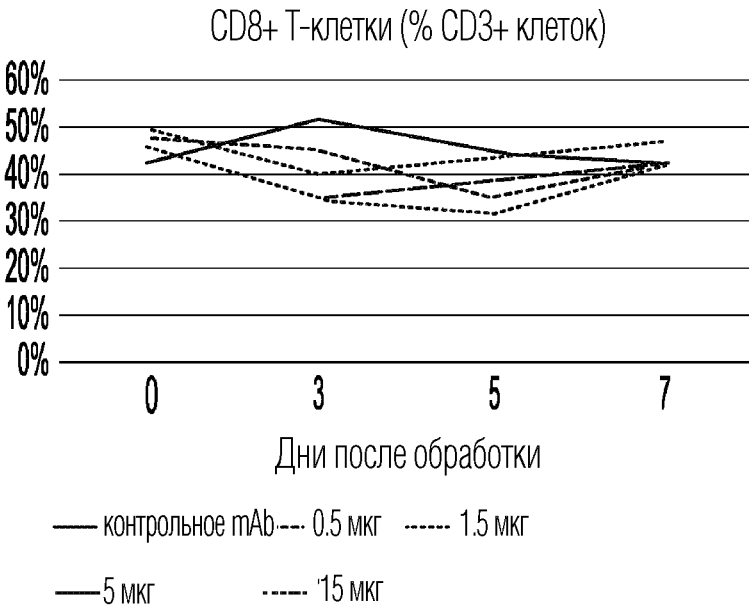
ФИГ. 13В


Сравнение отдельных мышей
(Максимальная доза каждой молекулы)
Т-хелперы (% CD3+)
60%
50%
40%
30%
20%
10%
0%
0
3
5
7
Дни после обработки
--- IL-2-Fc H16N
--- IL-2-Fc H16N
--- IL-2-Fc H16N
----- C-концевой N88D
----C-концевой N88D
-----C-концевой N88D

ФИГ. 13C

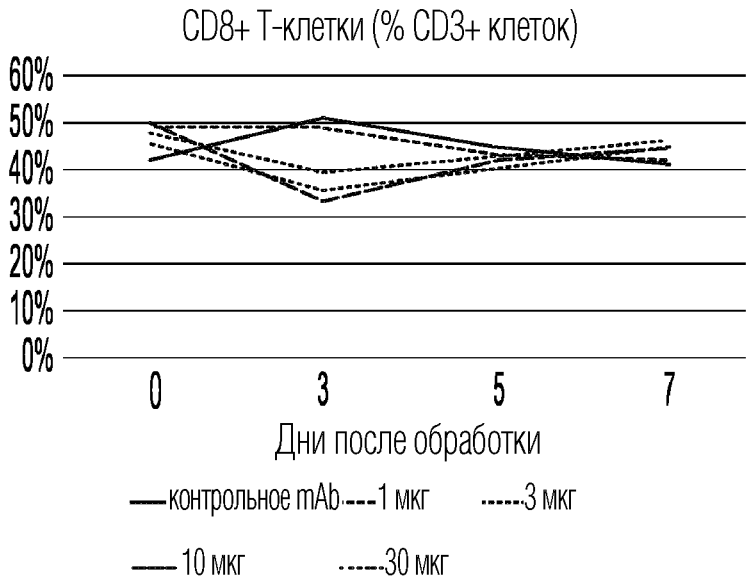
обработаны IL-2-Fc H16N

(SEQ ID NO: 59)

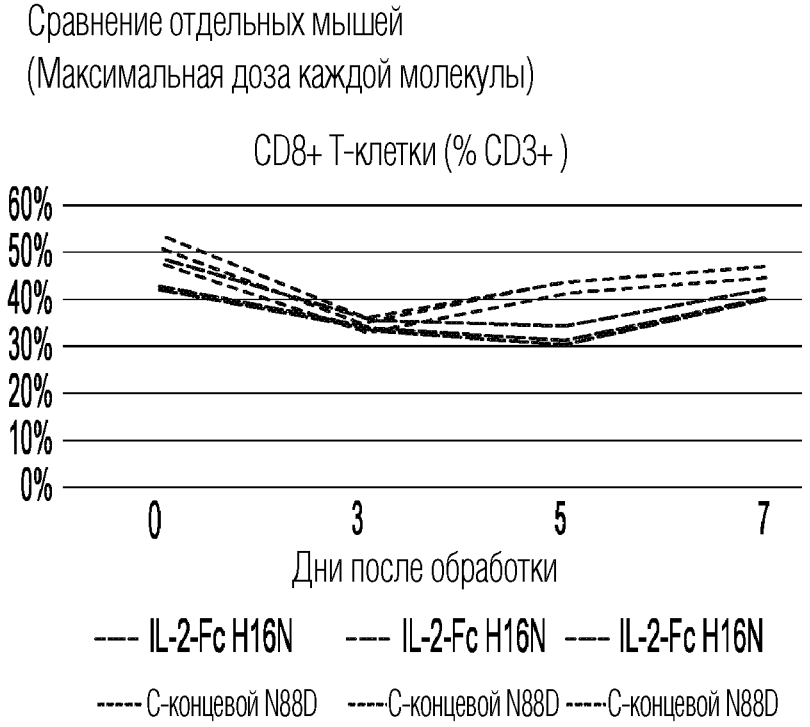


ФИГ. 14А

обработаны C-концевым N88D

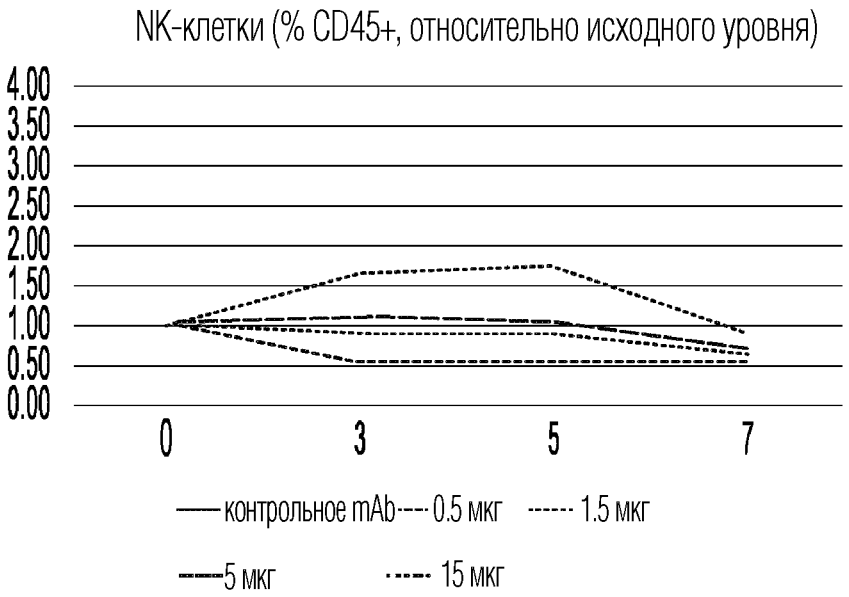


ФИГ. 14В


Сравнение отдельных мышей
(Максимальная доза каждой молекулы)
CD8+ Т-клетки (% CD3+)
60%
50%
40%
30%
20%
10%
0%
0
3
5
7
Дни после обработки
--- IL-2-Fc H16N
--- IL-2-Fc H16N
--- IL-2-Fc H16N
----- С-концевой N88D
----С-концевой N88D
-----С-концевой N88D

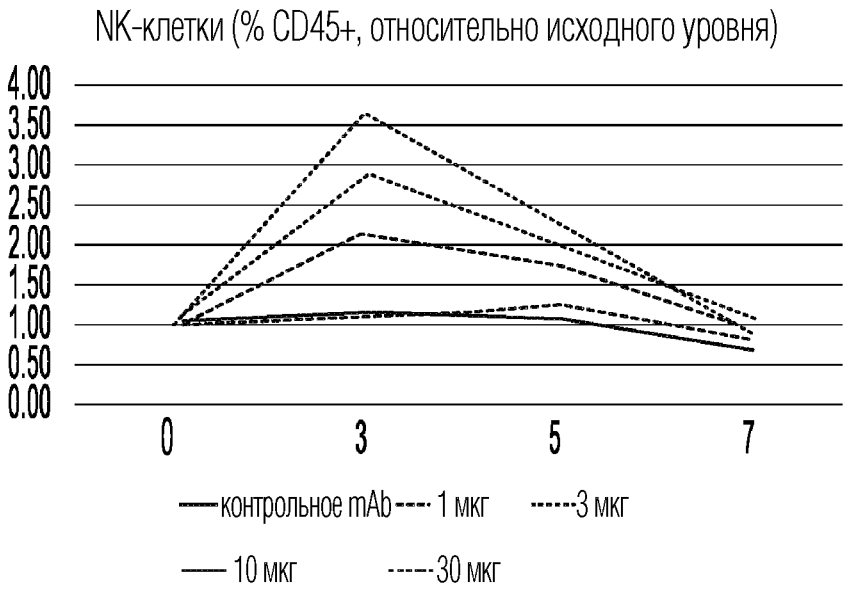
ФИГ. 14С

обработаны IL-2-Fc H16N
(SEQ ID NO: 59)

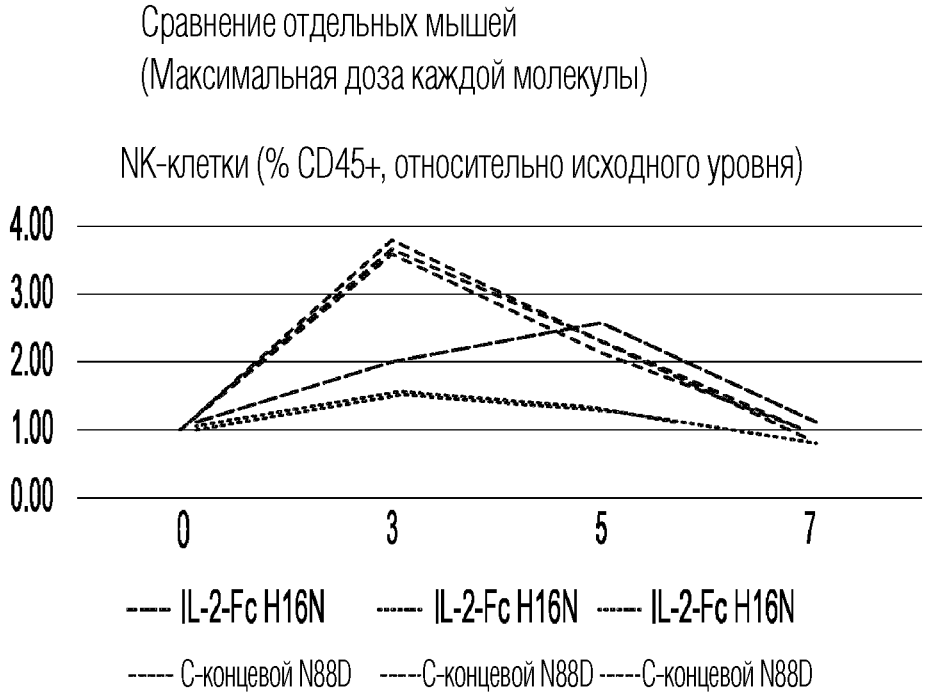


ФИГ. 15A

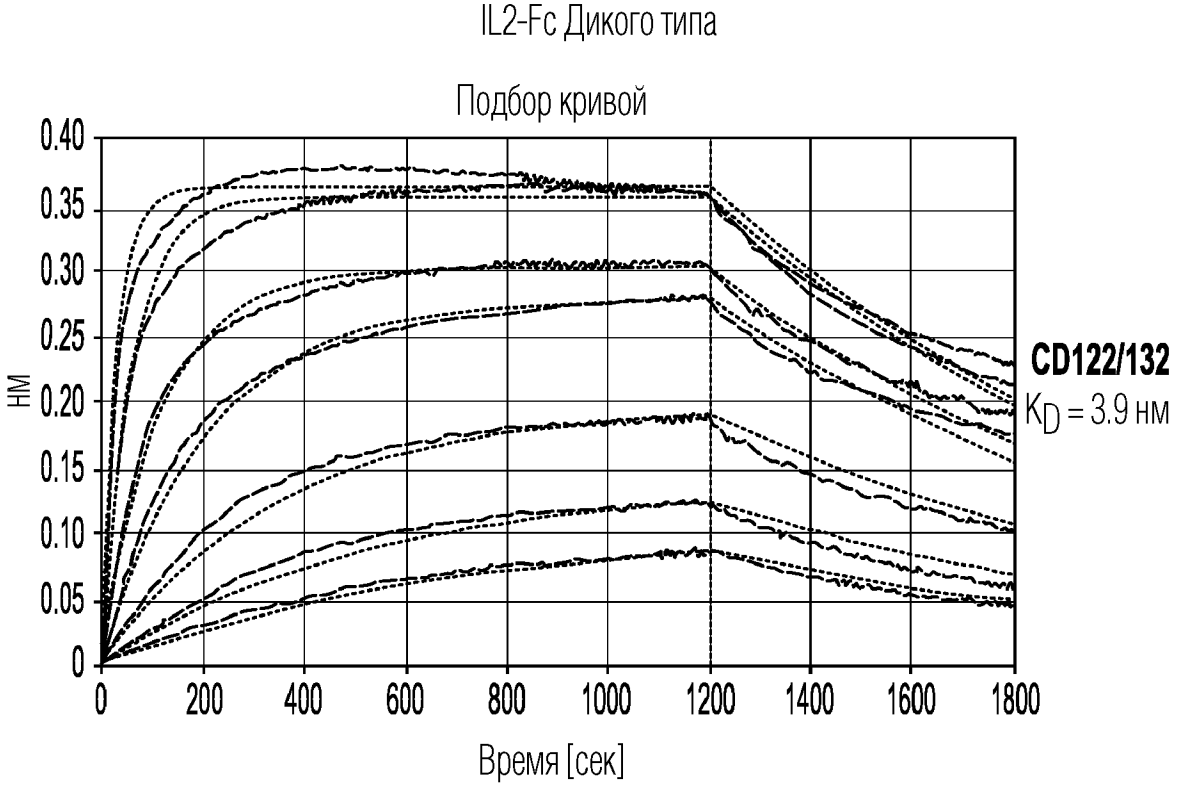
обработаны C-концевым N88D

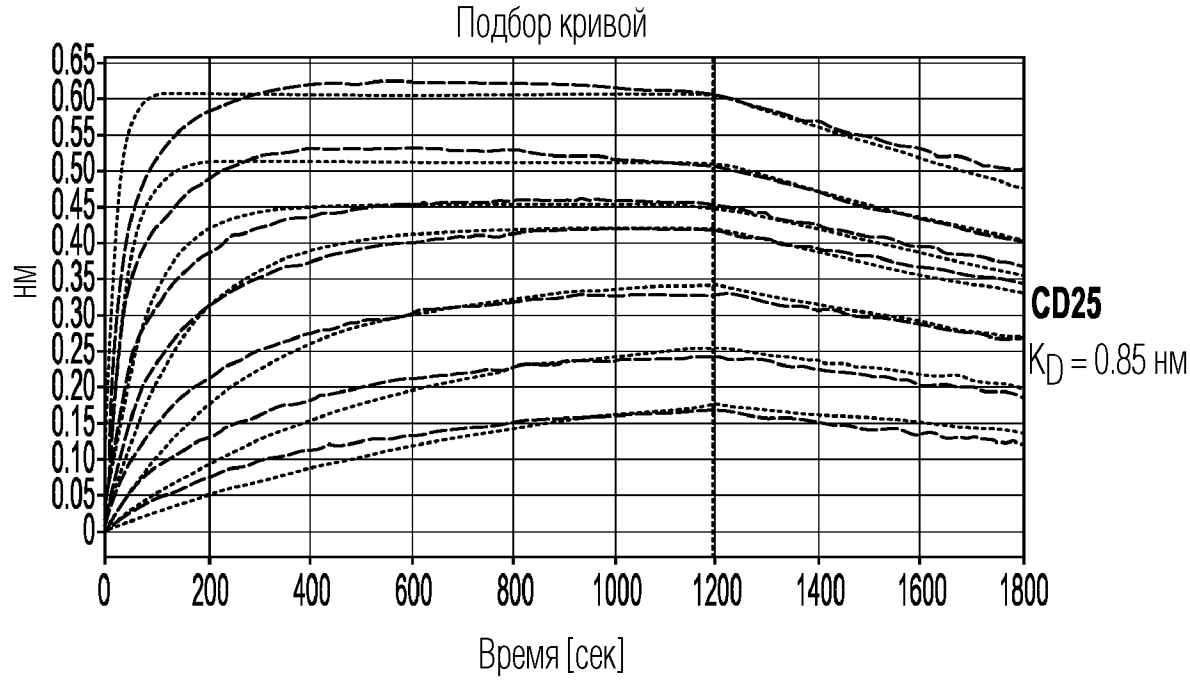


ФИГ. 15B

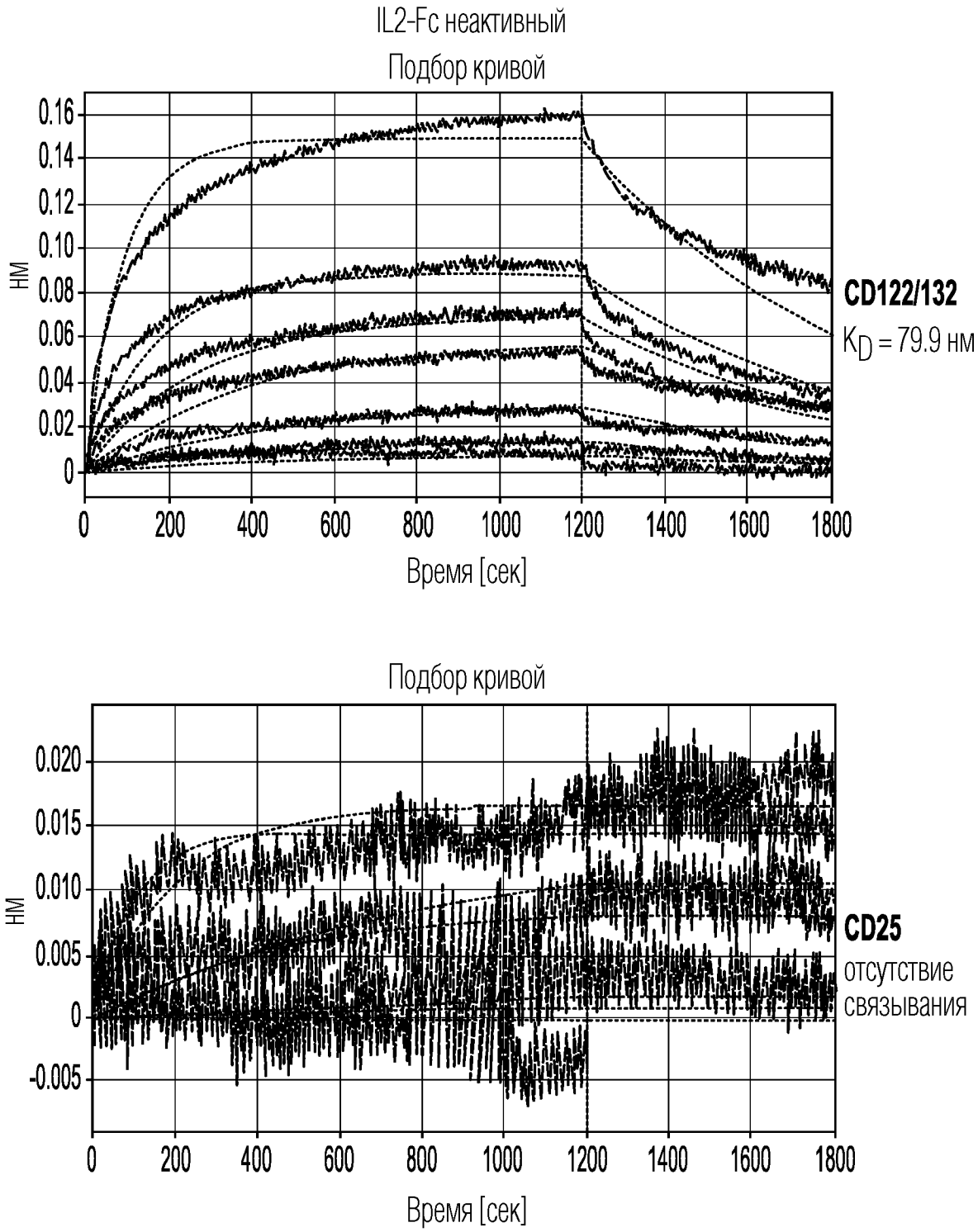

Сравнение отдельных мышей
(Максимальная доза каждой молекулы)
NK-клетки (% CD45+, относительно исходного уровня)
4.00
3.00
2.00
1.00
0.00
0
3
5
7
IL-2-Fc H16N
IL-2-Fc H16N
IL-2-Fc H16N
C-концевой N88D
C-концевой N88D
C-концевой N88D

ФИГ. 15C

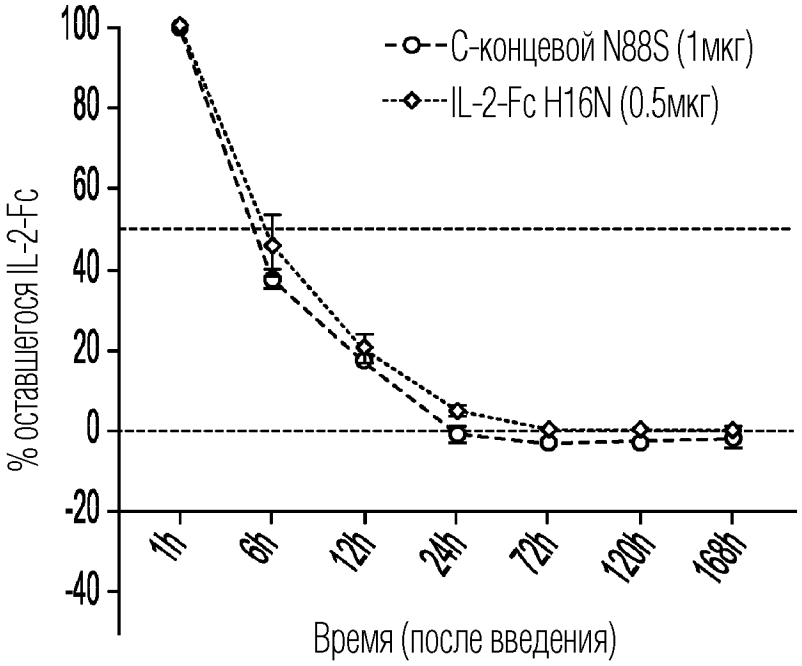

IL2-Fc Дикого типа
Подбор кривой
0.40
0.35
0.30
0.25
0.20
0.15
0.10
0.05
0
нм
0
200
400
600
800
1000
1200
1400
1600
1800
Время [сек]
CD122/132
K_D = 3.9 нм


Подбор кривой
0.65
0.60
0.55
0.50
0.45
0.40
0.35
0.30
0.25
0.20
0.15
0.10
0.05
0
нм
0
200
400
600
800
1000
1200
1400
1600
1800
Время [сек]
CD25
K_D = 0.85 нм

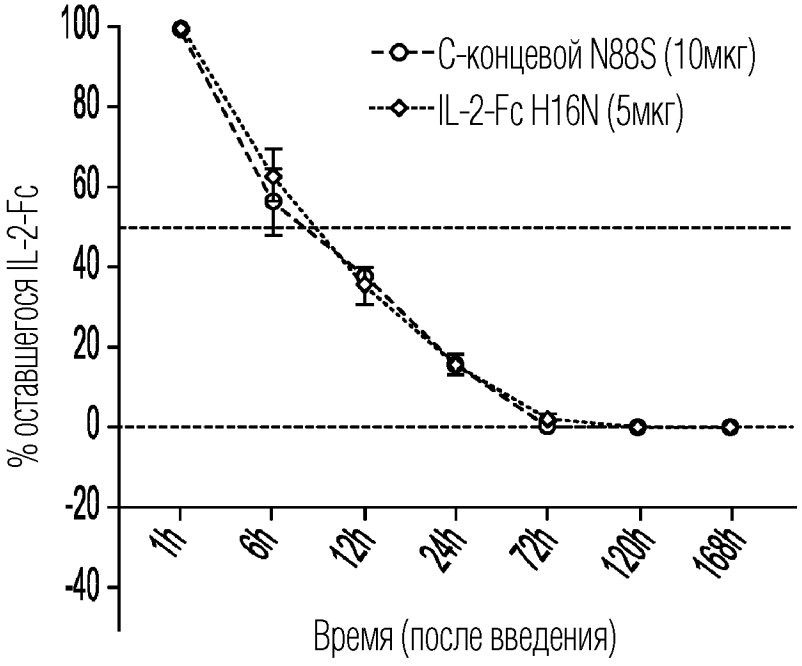
ФИГ. 16А


IL2-Fc неактивный
Подбор кривой
HM
0.16
0.14
0.12
0.10
0.08
0.06
0.04
0.02
0
0
200
400
600
800
1000
1200
1400
1600
1800
Время [сек]
CD122/132
K_D = 79.9 нм
Подбор кривой
HM
0.020
0.015
0.010
0.005
0
-0.005
0
200
400
600
800
1000
1200
1400
1600
1800
Время [сек]
CD25
отсутствие
связывания

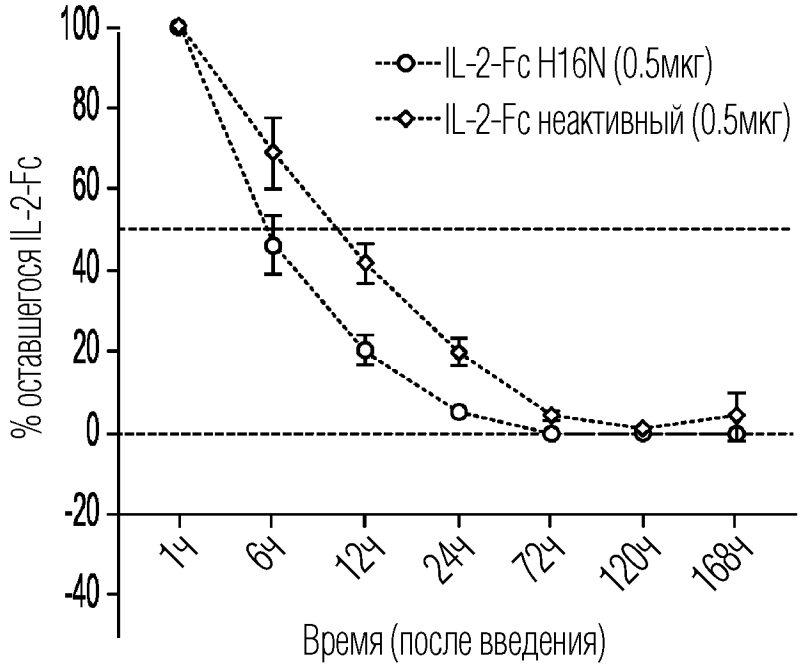
ФИГ. 16B



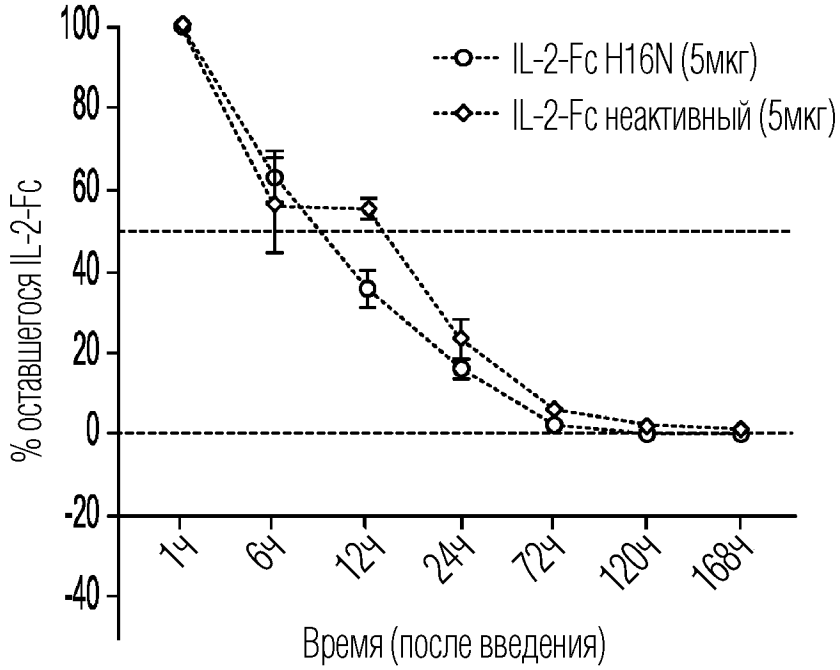
ФИГ. 17A



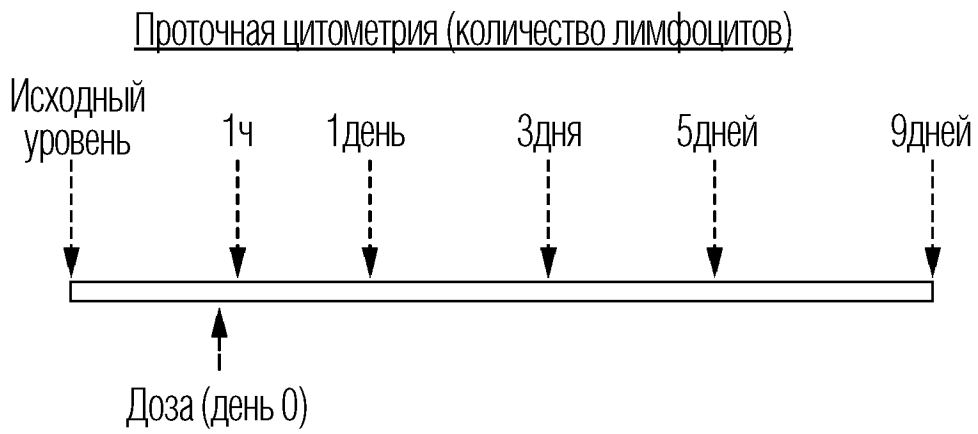
ФИГ. 17B



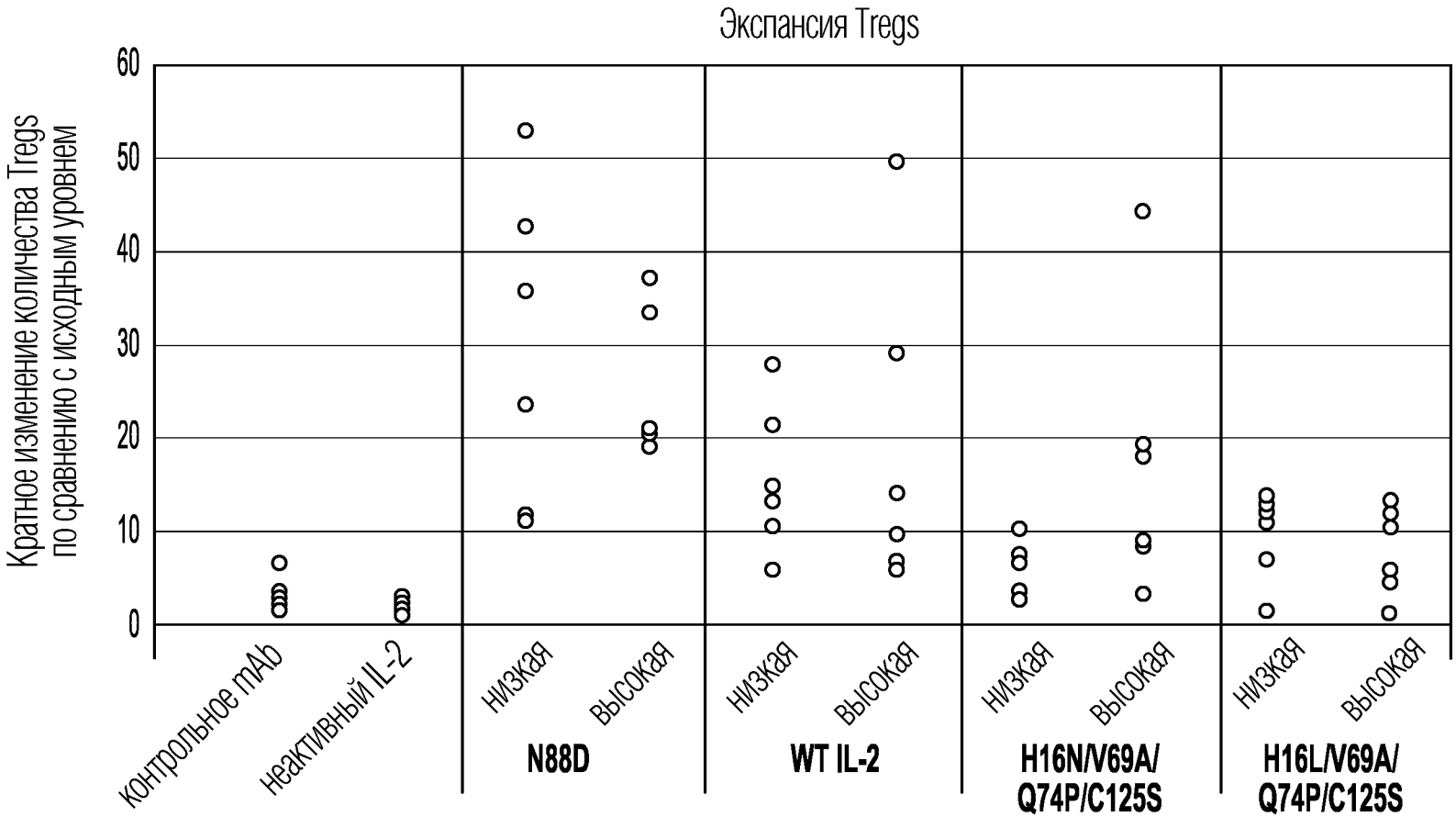
ФИГ. 17C



ФИГ. 17D


Проточная цитометрия (количество лимфоцитов)
Исходный уровень
1ч
1день
3дня
5дней
9дней
Доза (день 0)

ФИГ. 18А


Экспансия Tregs
Кратное изменение количества Tregs по сравнению с исходным уровнем
60
50
40
30
20
10
0
контрольное mAb
неактивный IL-2
низкая
высокая
N88D
низкая
высокая
WT IL-2
низкая
высокая
H16N/V69A/ Q74P/C125S
низкая
высокая
H16L/V69A/ Q74P/C125S

ФИГ. 18B

Экспансия Т-хелперных клеток
Кратное изменение количества Т-хелперных клеток по сравнению с исходным уровнем
18
16
14
12
10
8
6
4
2
0
контрольное mAb
неактивный IL-2
низкая
высокая
N88D
низкая
высокая
WT IL-2
низкая
высокая
H16N/V69A/ Q74P/C125S
низкая
высокая
H16L/V69A/ Q74P/C125S

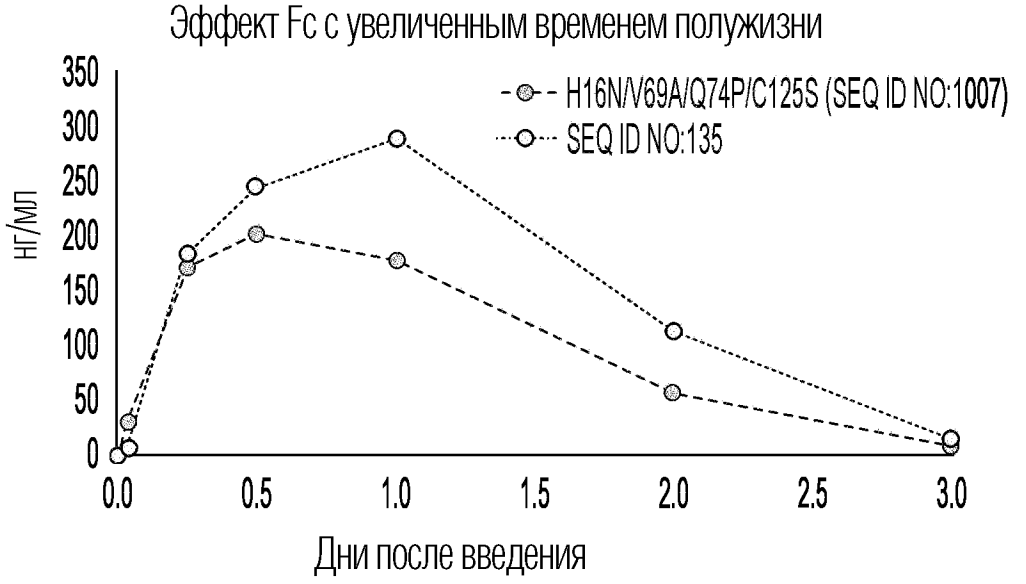
ФИГ. 18C

Экспансия NK-клеток
Кратное изменение количества NK-клеток по сравнению с исходным уровнем
40
35
30
25
20
15
10
5
0
контрольное mAb
неактивный IL-2
низкая
высокая
N88D
низкая
высокая
WT IL-2
низкая
высокая
H16N/V69A/ Q74P/C125S
низкая
высокая
H16L/V69A/ Q74P/C125S

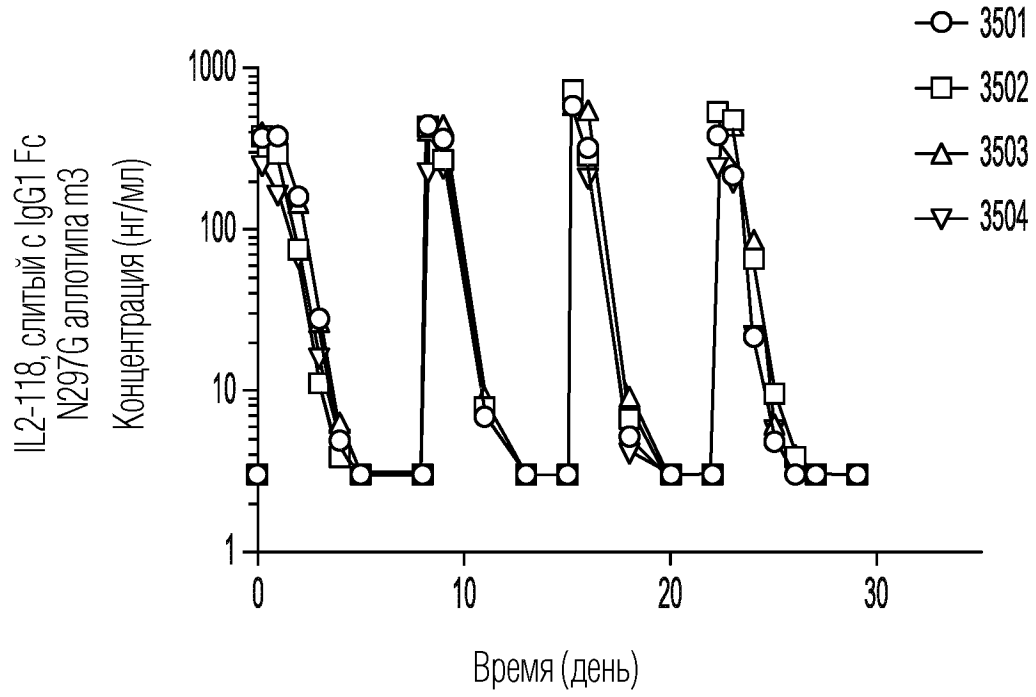
ФИГ. 18D



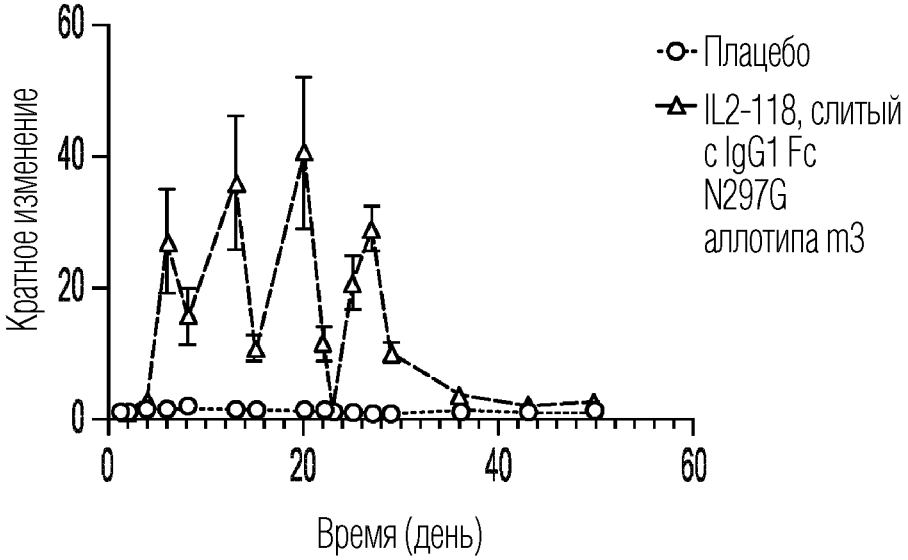
ФИГ. 19A



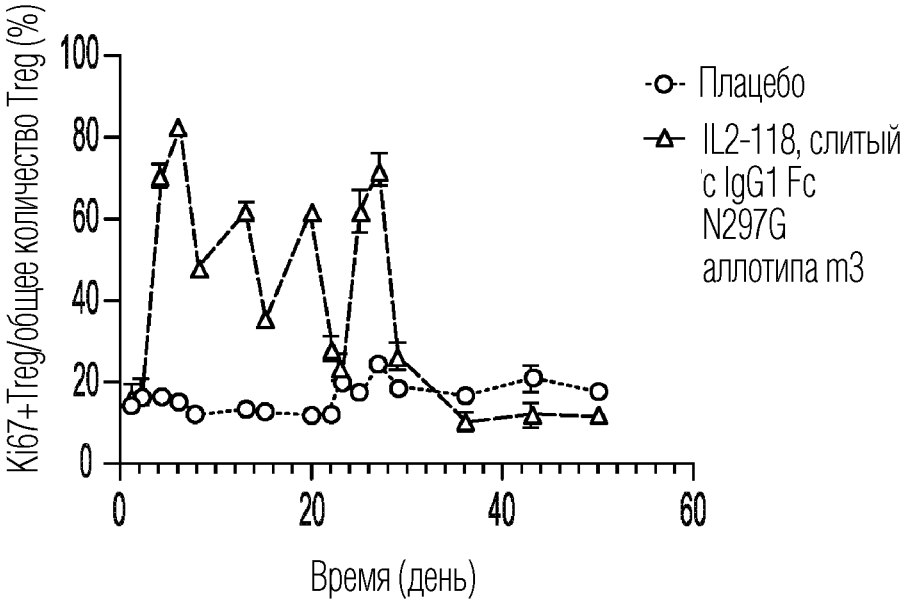
ФИГ. 19B


IL2-118, слитый с IgG1 Fc
N297G аллотипа m3
Концентрация (нг/мл)
1000
100
10
1
0
10
20
30
Время (день)
3501
3502
3503
3504

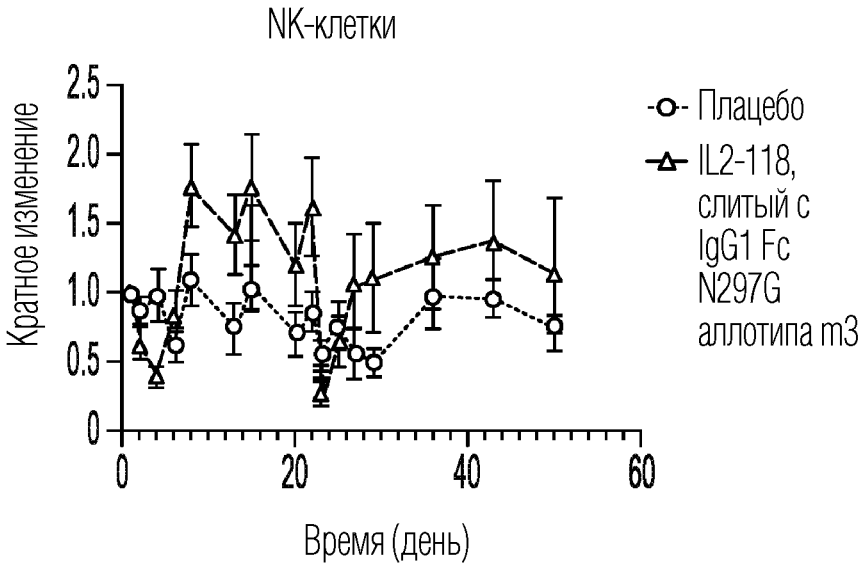
ФИГ. 20



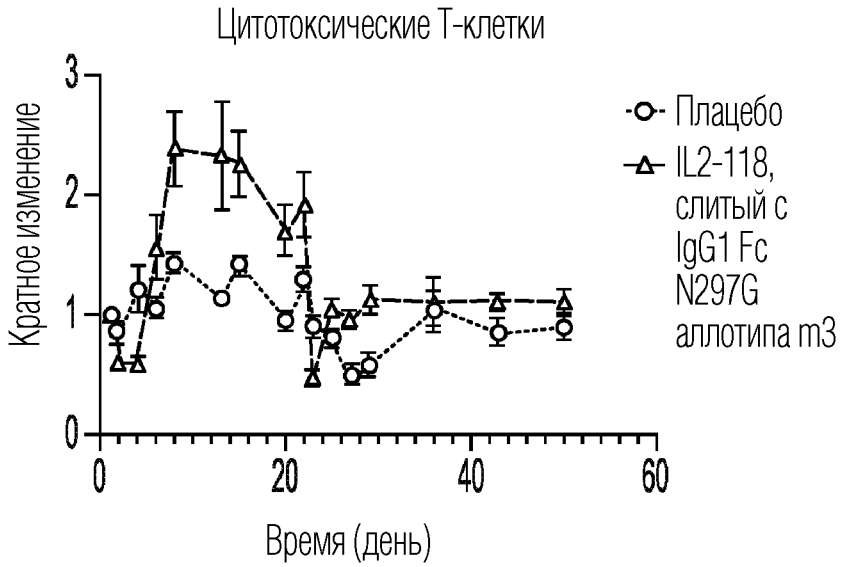
ФИГ. 21A



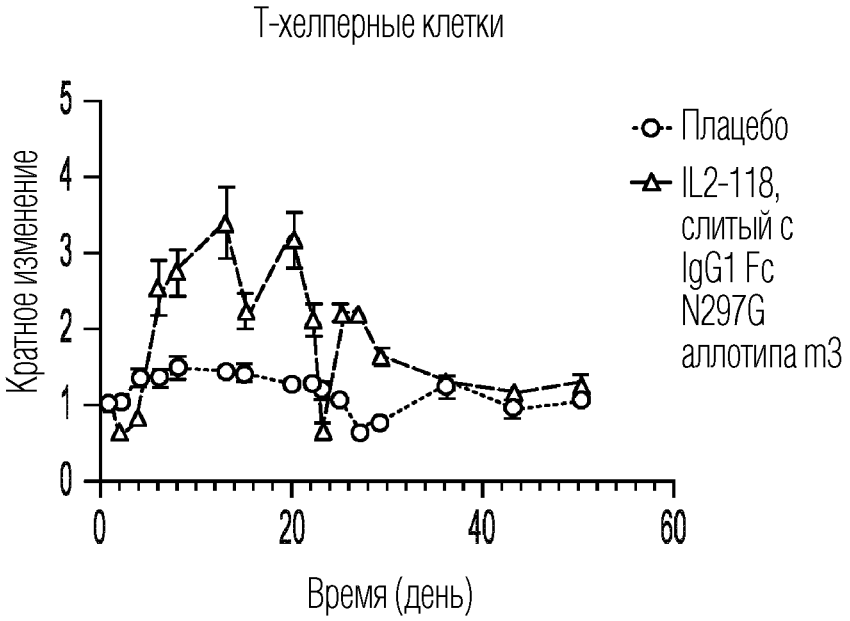
ФИГ. 21B



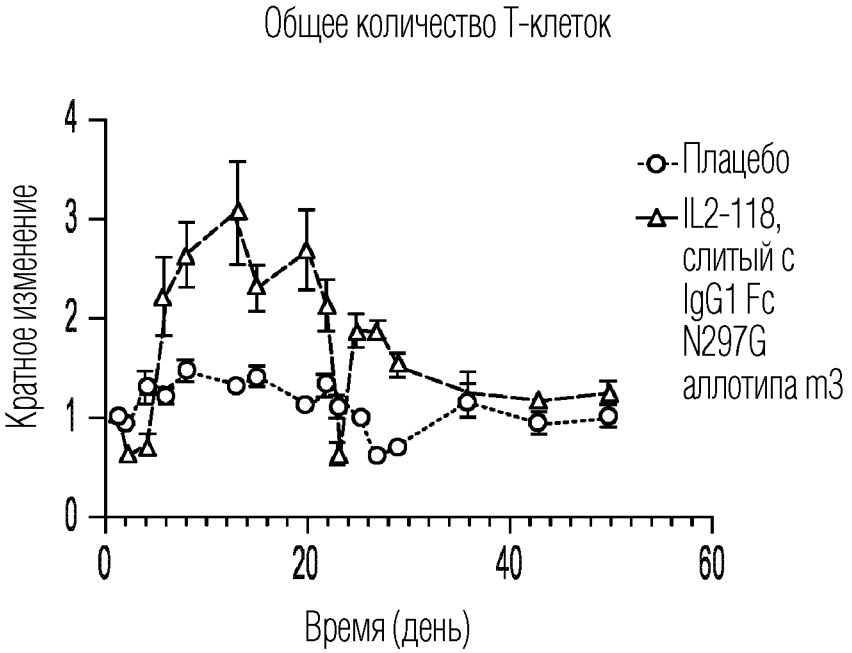
ФИГ. 22A



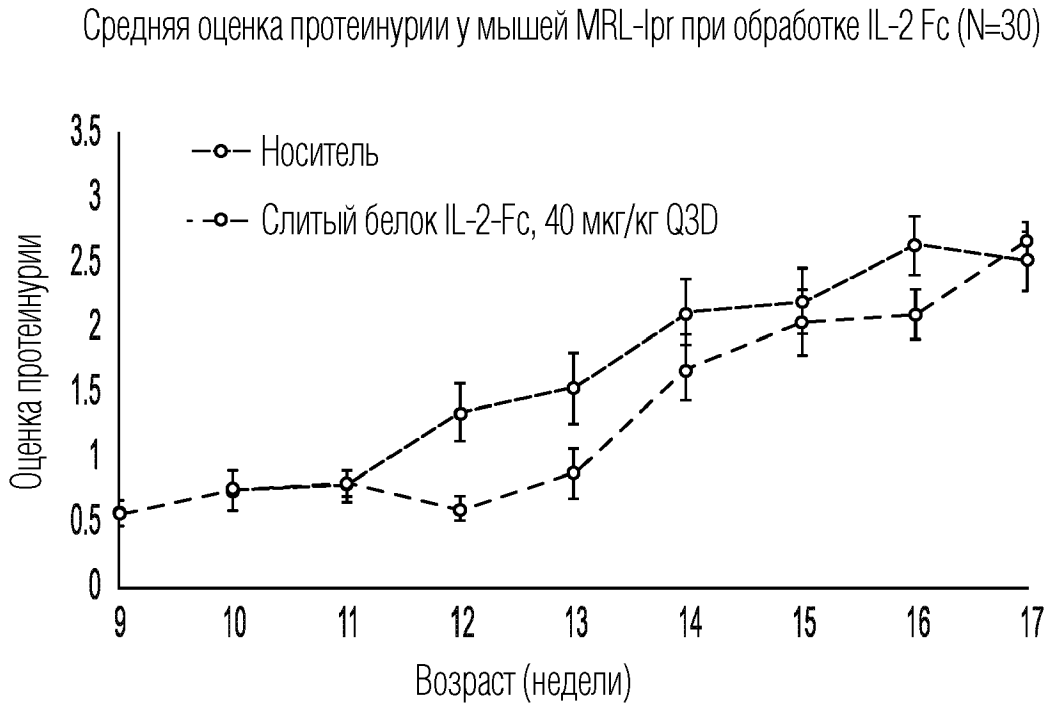
ФИГ. 22B



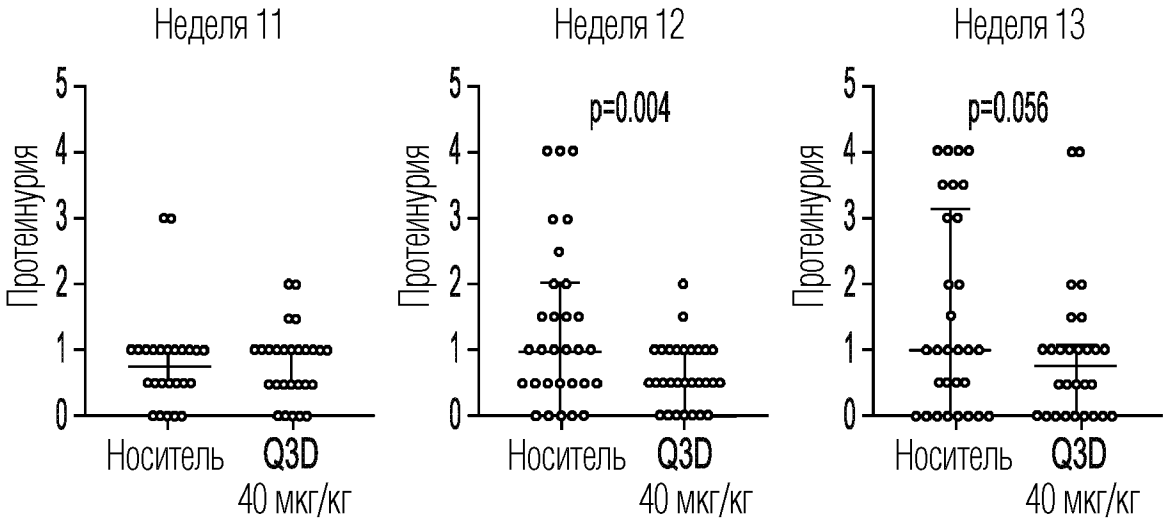
ФИГ. 22C



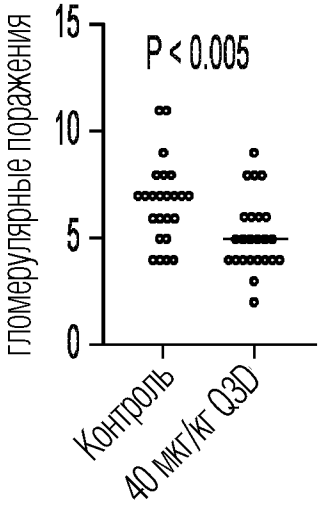
ФИГ. 22D



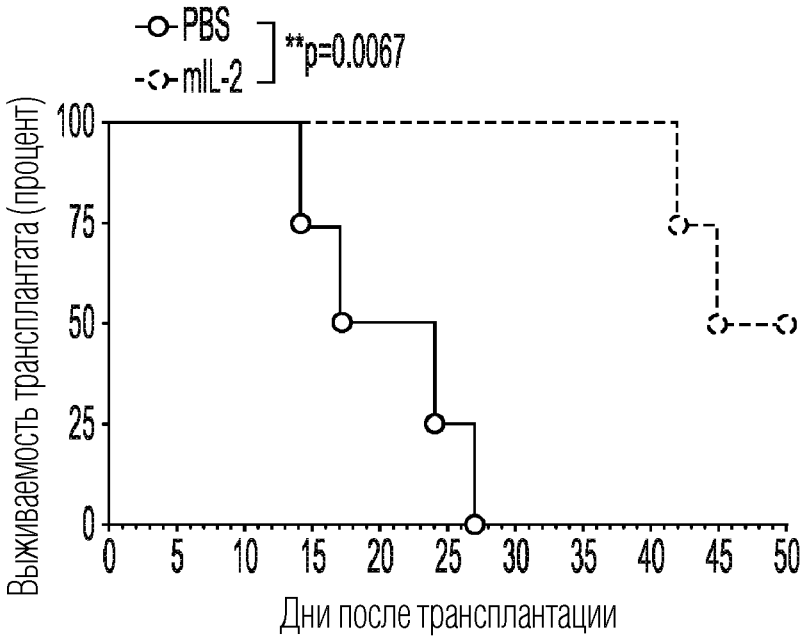
ФИГ. 23A



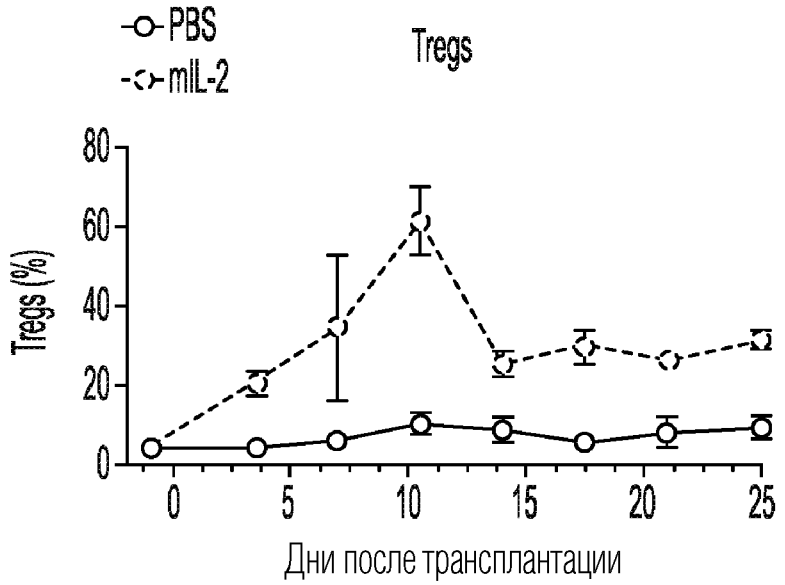
ФИГ. 23B


гломерулярные поражения
15
10
5
0
P < 0.005
Контроль
40 мкг/кг Q3D

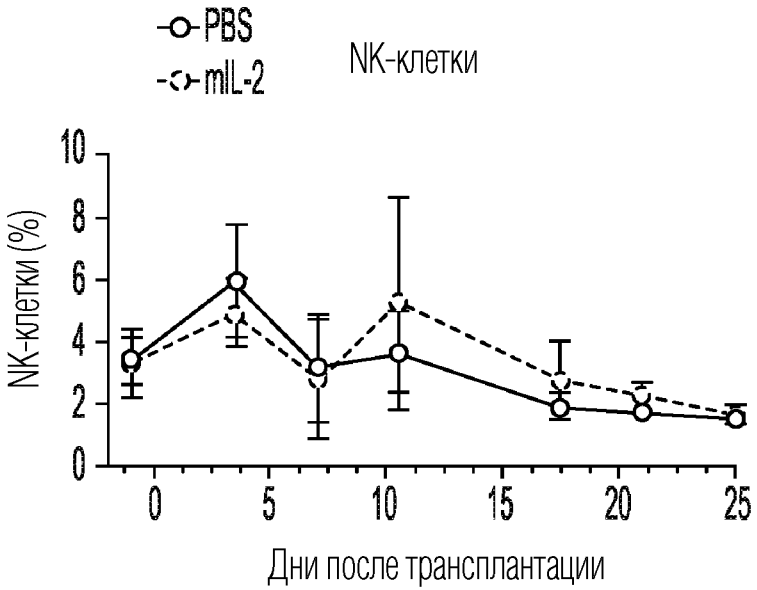
ФИГ. 23C



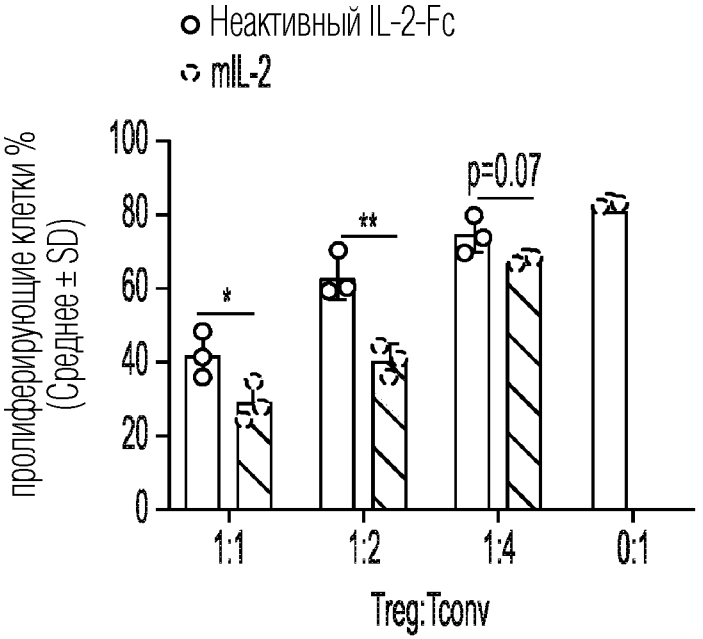
ФИГ. 24A



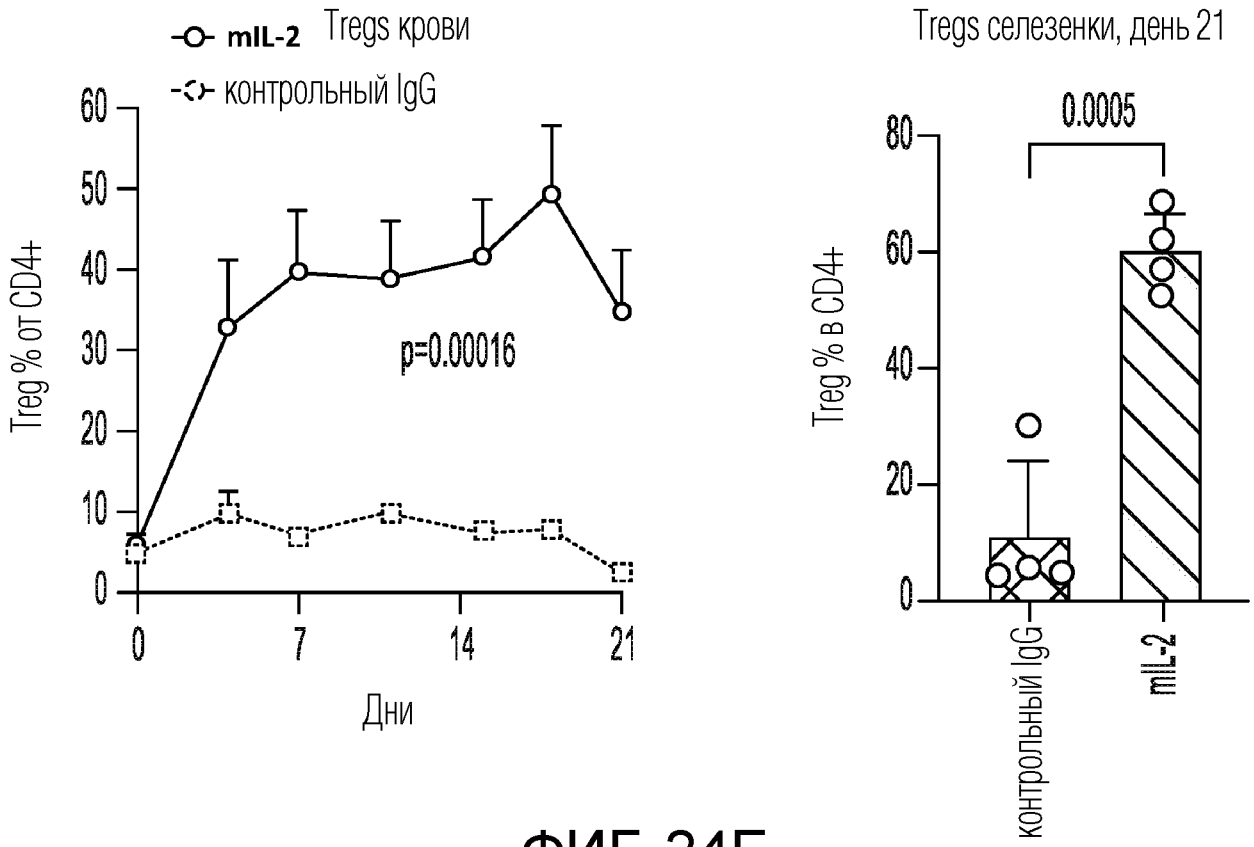
ФИГ. 24B



ФИГ. 24C

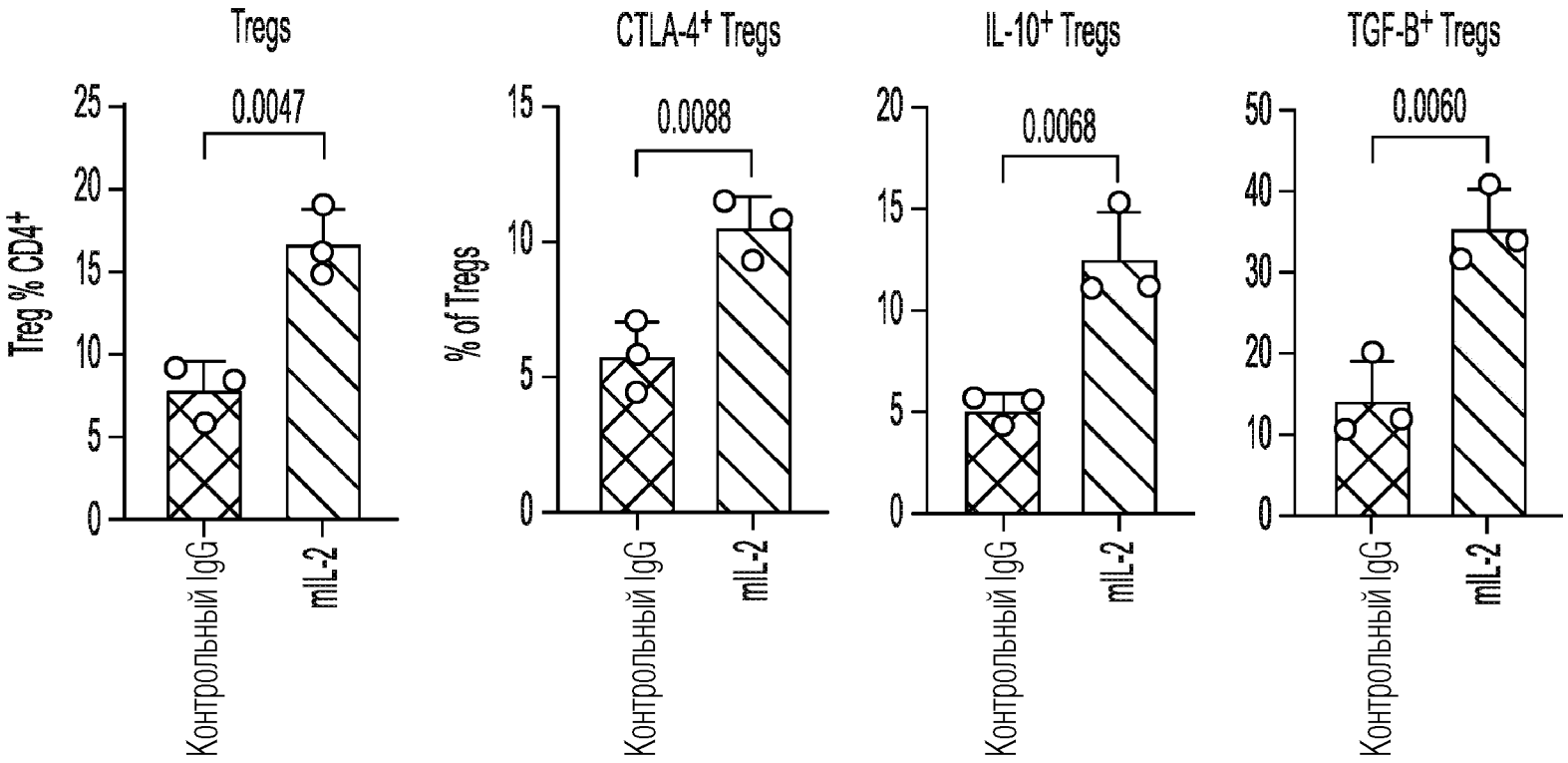


ФИГ. 24D

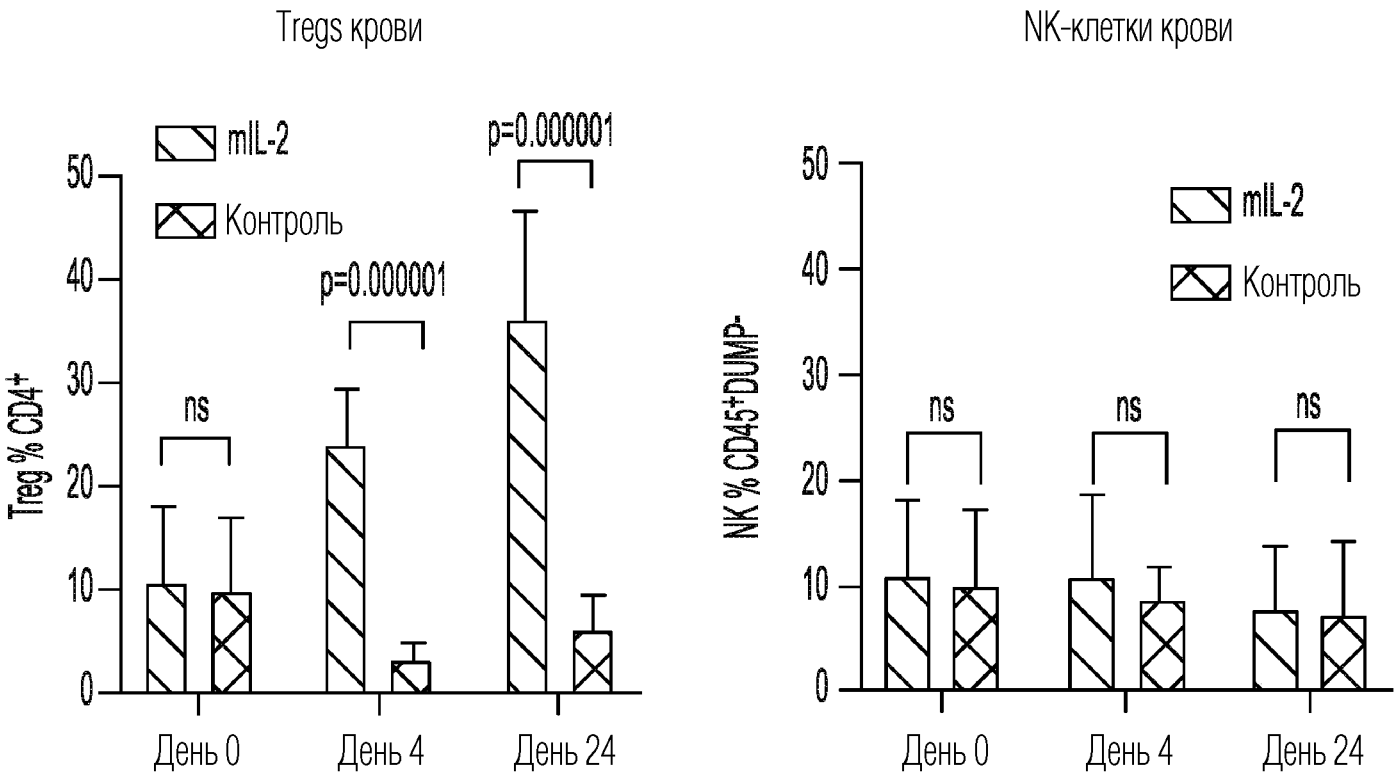

mIL-2
контрольный IgG
Tregs крови
Treg % от CD4+
60
50
40
30
20
10
0
p=0.00016
0
7
14
21
Дни
Tregs селезенки, день 21
Treg % в CD4+
80
60
40
20
0
0.0005
контрольный IgG
mIL-2

ФИГ. 24E

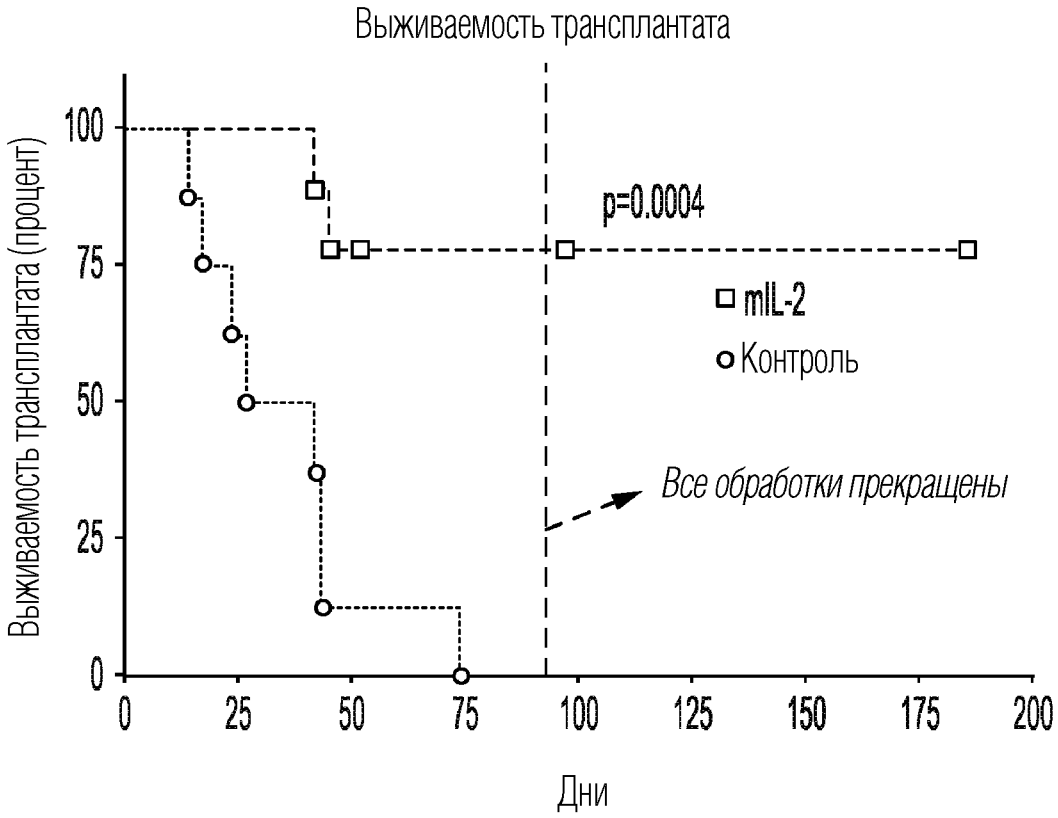
Селезенка, день 4



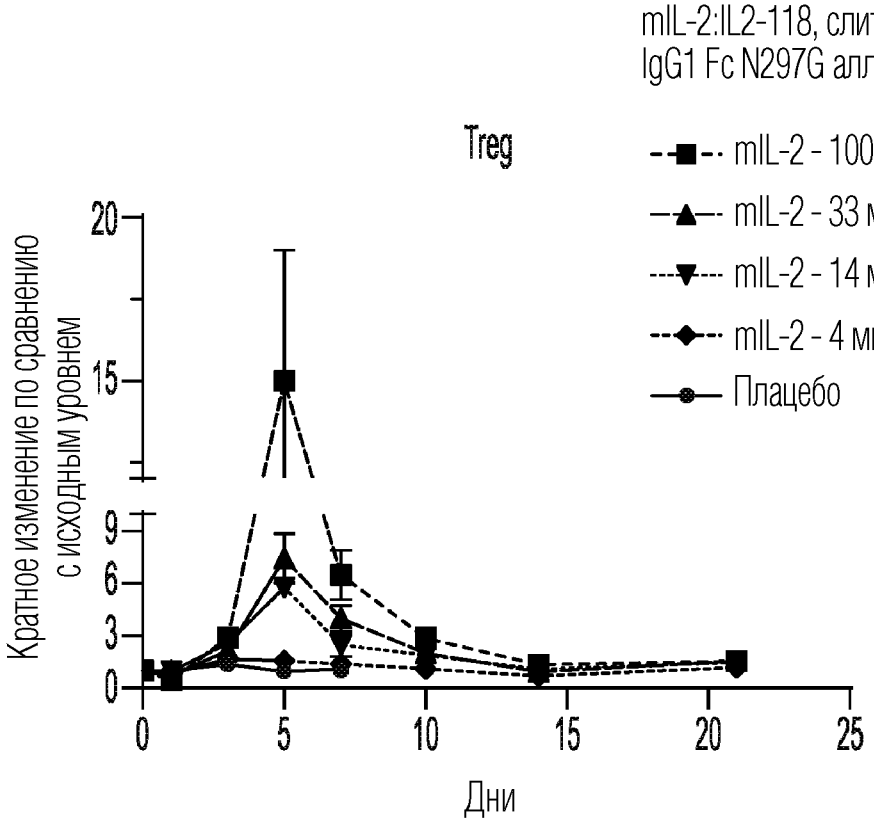
ФИГ. 24F


Tregs крови
mIL-2
Контроль
p=0.000001
p=0.000001
ns
Treg % CD4+
50
40
30
20
10
0
День 0
День 4
День 24
NK-клетки крови
mIL-2
Контроль
ns
ns
ns
NK % CD45+DUMP-
50
40
30
20
10
0
День 0
День 4
День 24

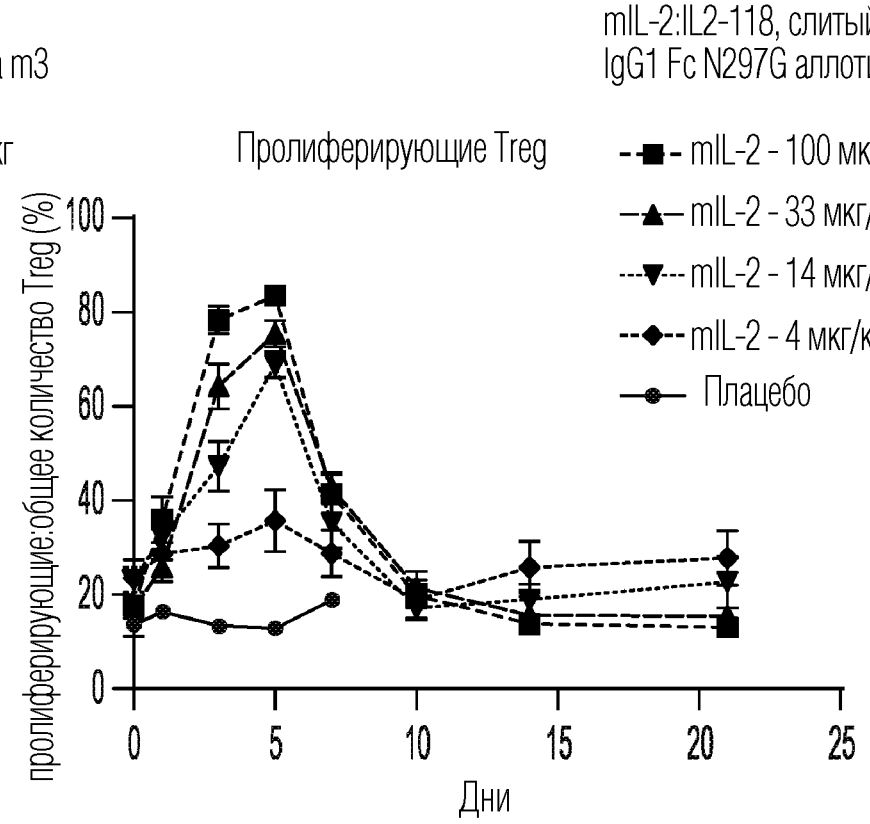
ФИГ. 24G


Выживаемость трансплантата
Выживаемость трансплантата (процент)
100
75
50
25
0
0
25
50
75
100
125
150
175
200
Дни
p=0.0004
mIL-2
Контроль
Все обработки прекращены

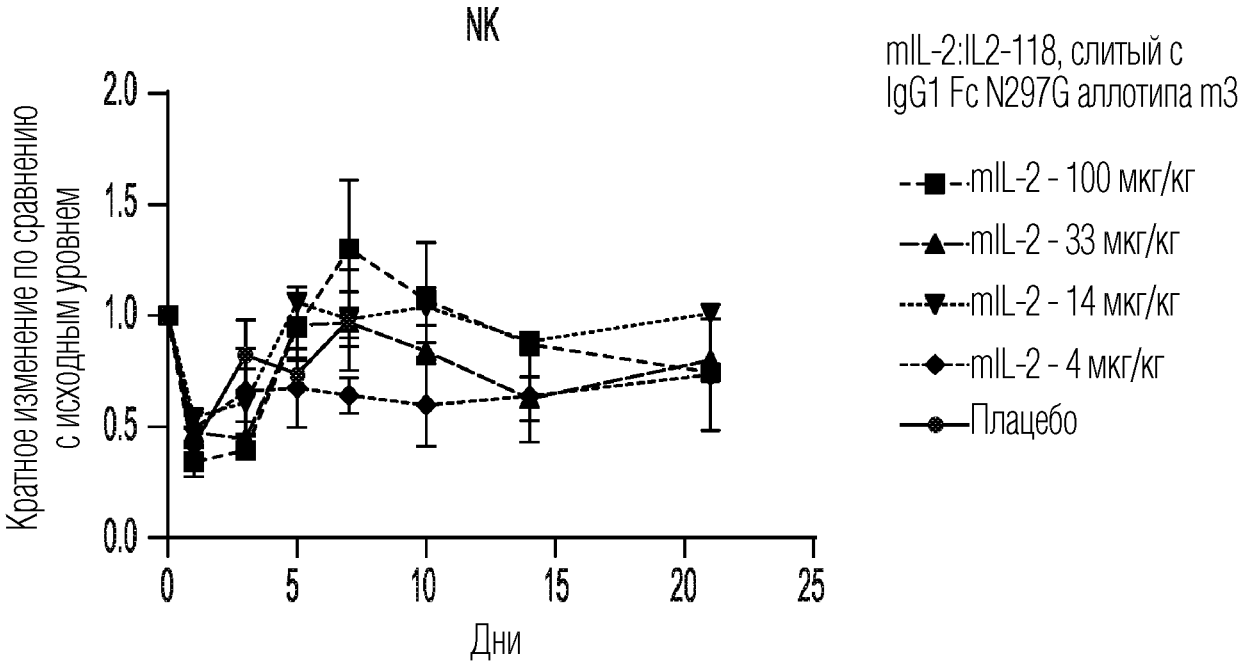
ФИГ. 24H



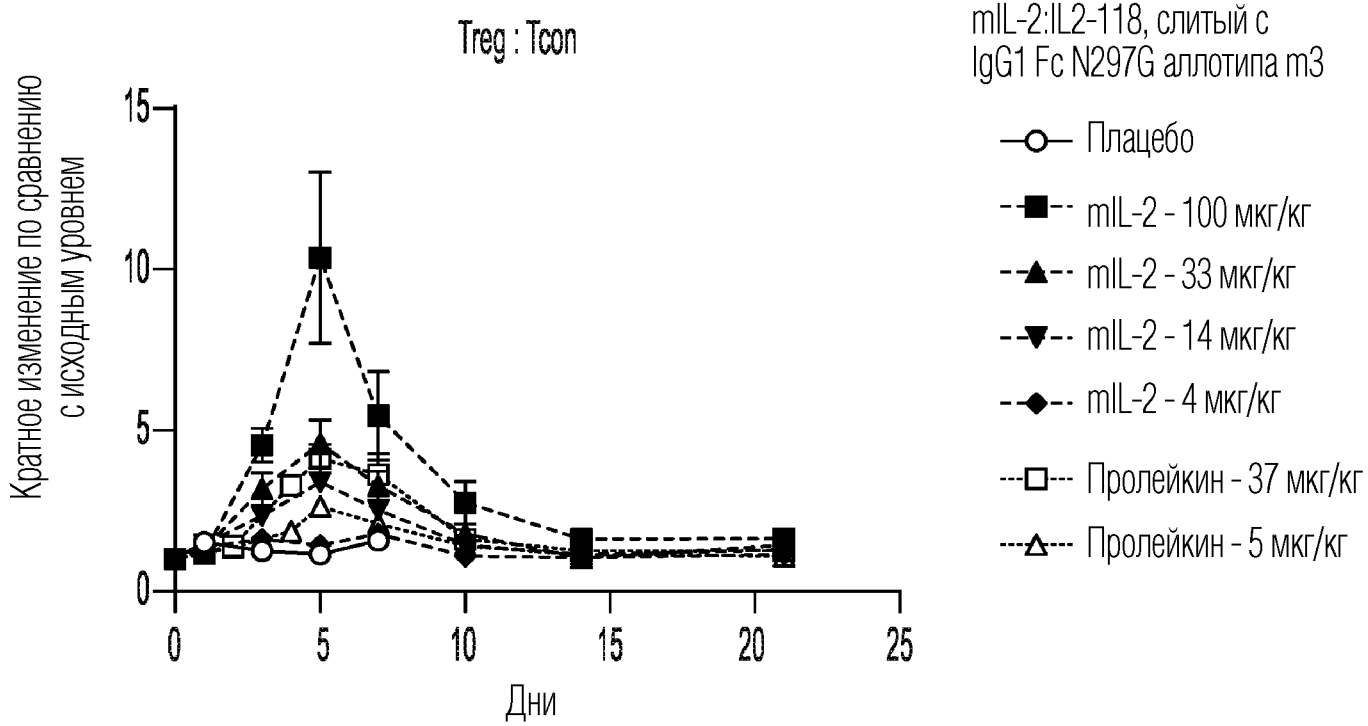
ФИГ. 25A



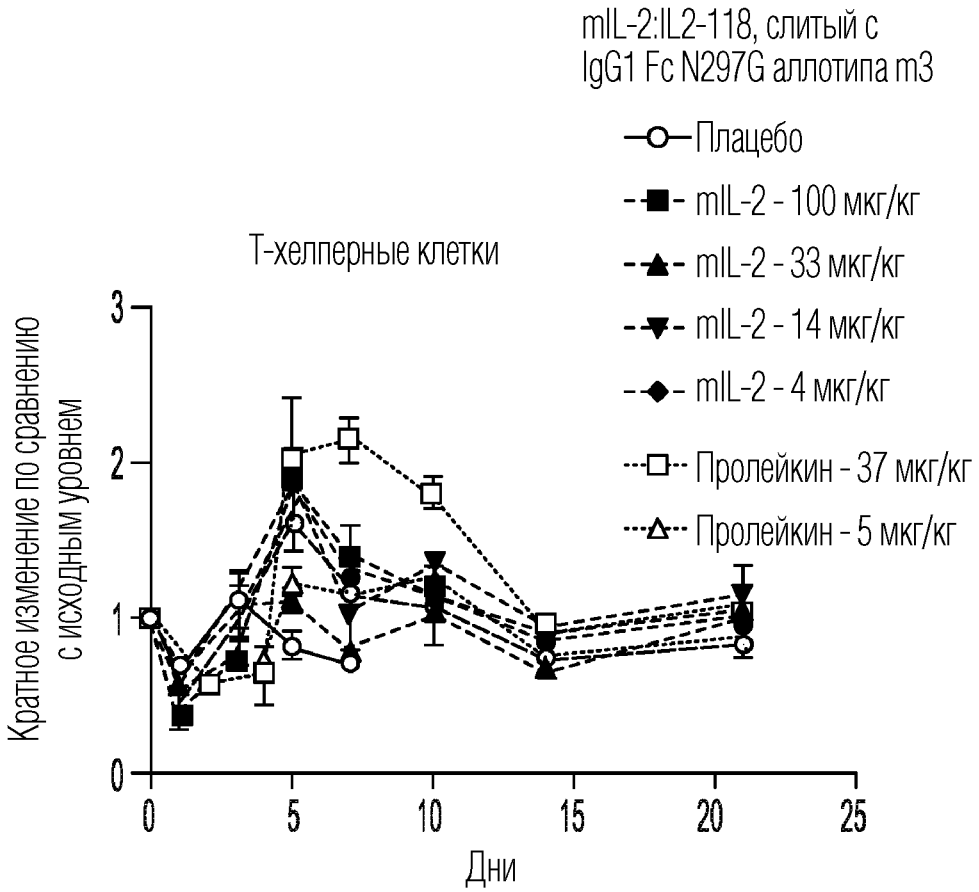
ФИГ. 25B


NK
Кратное изменение по сравнению с исходным уровнем
2.0
1.5
1.0
0.5
0.0
0
5
10
15
20
25
Дни
mIL-2:IL2-118, слитый с IgG1 Fc N297G аллотипа m3
mIL-2 - 100 мкг/кг
mIL-2 - 33 мкг/кг
mIL-2 - 14 мкг/кг
mIL-2 - 4 мкг/кг
Плацебо

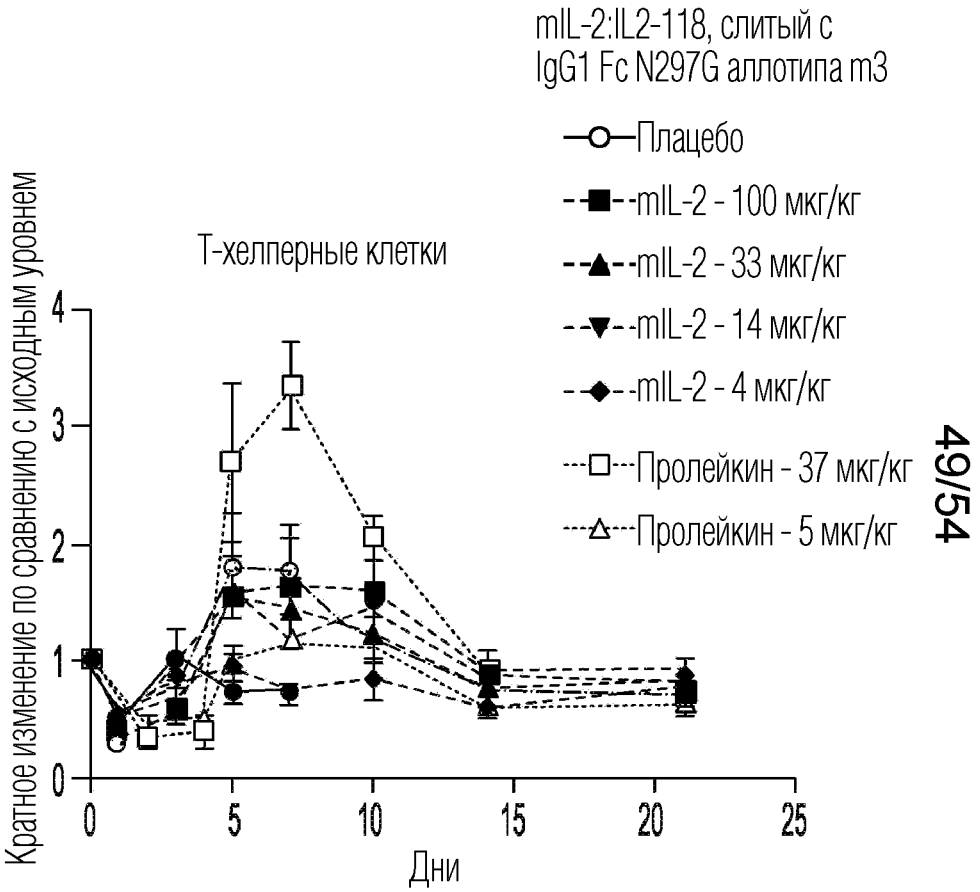
ФИГ. 25C


Treg : Tcon
Кратное изменение по сравнению с исходным уровнем
15
10
5
0
0
5
10
15
20
25
Дни
mIL-2:IL2-118, слитый с IgG1 Fc N297G аллотипа m3
Плацебо
mIL-2 - 100 мкг/кг
mIL-2 - 33 мкг/кг
mIL-2 - 14 мкг/кг
mIL-2 - 4 мкг/кг
Пролейкин - 37 мкг/кг
Пролейкин - 5 мкг/кг

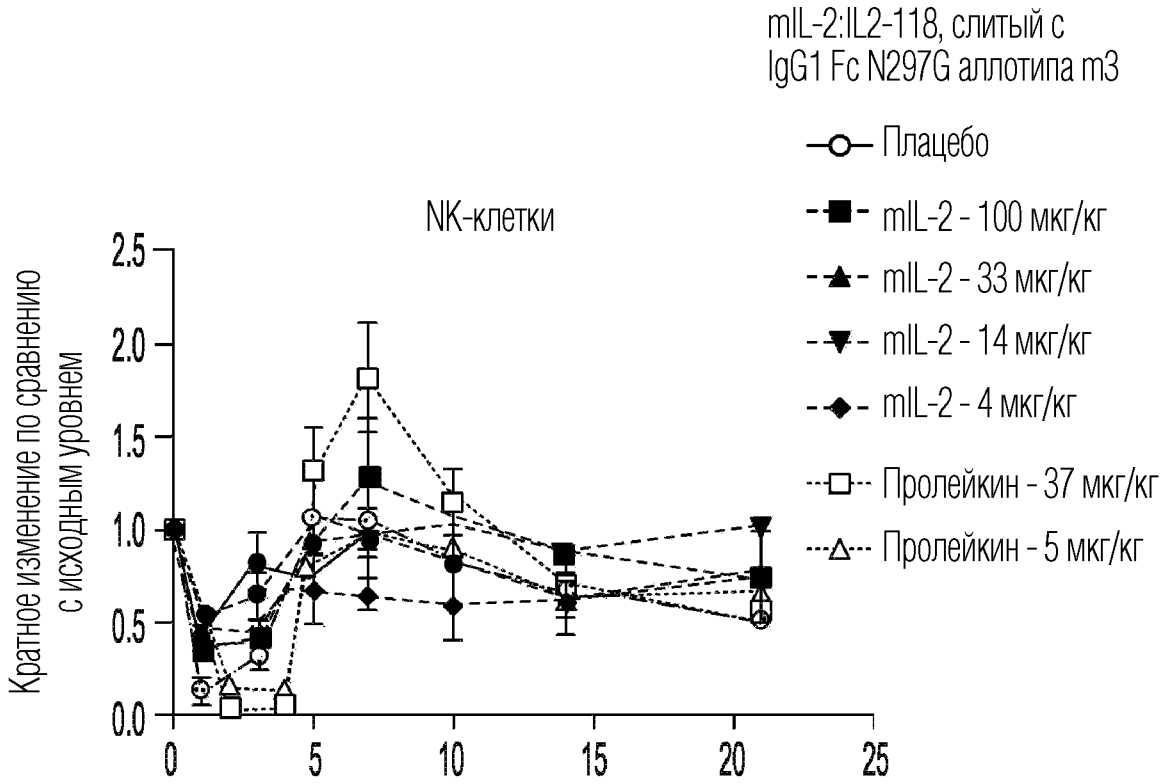
ФИГ. 26A



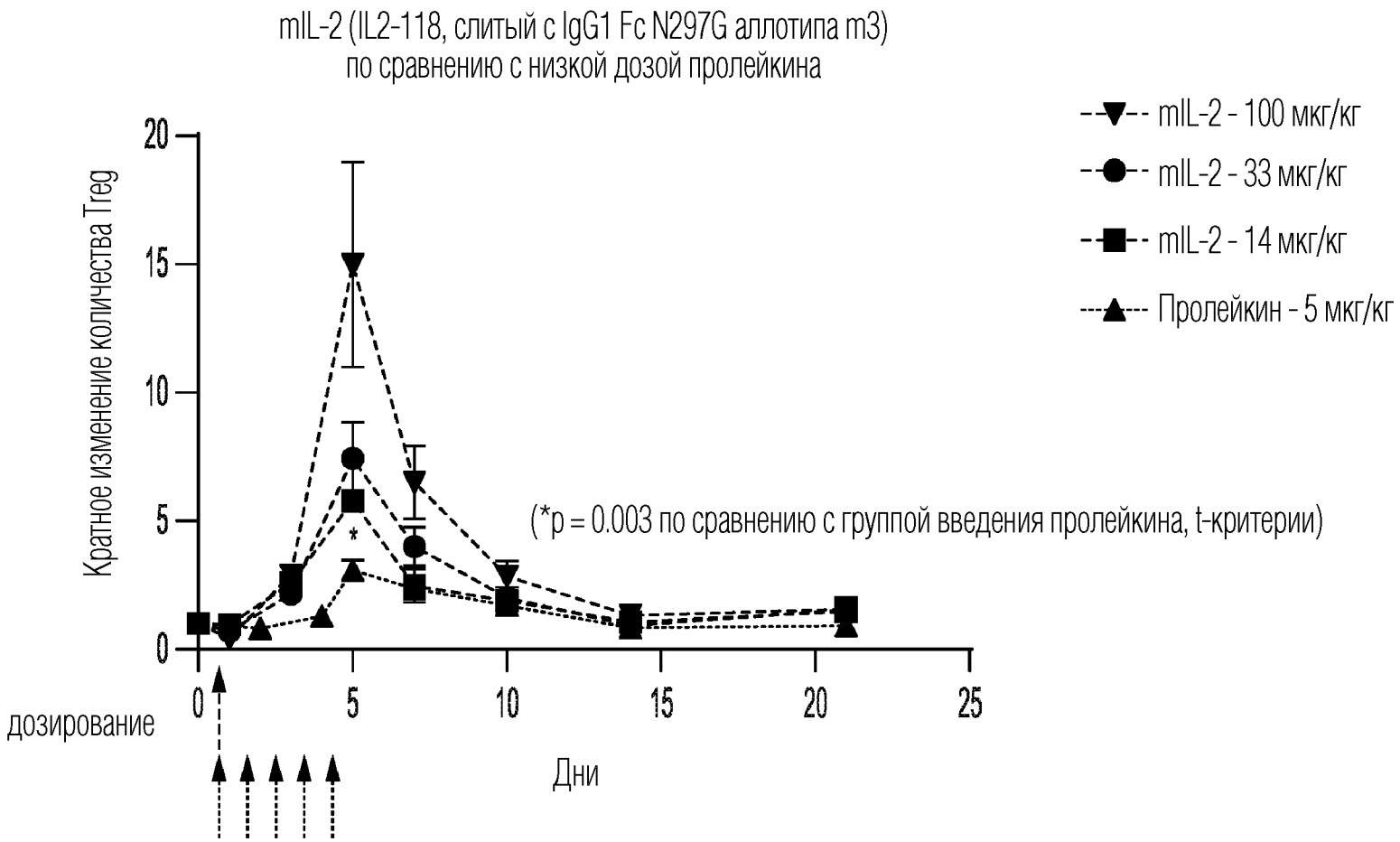
ФИГ. 26B



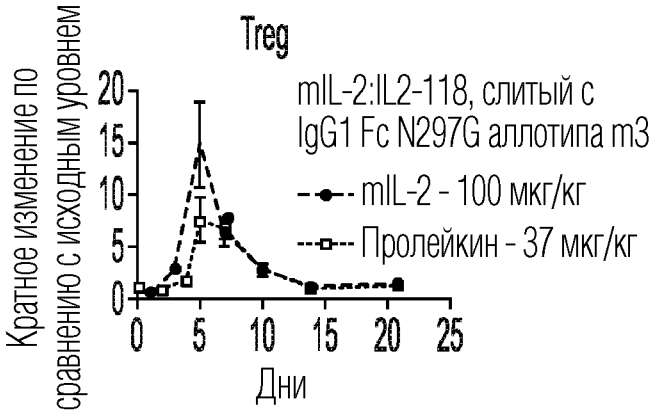
ФИГ. 26C


mIL-2:IL2-118, слитый с
IgG1 Fc N297G аллотипа m3
Плацебо
mIL-2 - 100 мкг/кг
mIL-2 - 33 мкг/кг
mIL-2 - 14 мкг/кг
mIL-2 - 4 мкг/кг
Пролейкин - 37 мкг/кг
Пролейкин - 5 мкг/кг
NK-клетки
Кратное изменение по сравнению
с исходным уровнем
2.5
2.0
1.5
1.0
0.5
0.0
0
5
10
15
20
25

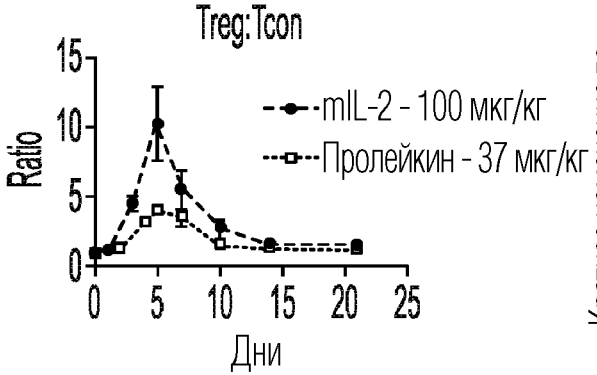
ФИГ. 26D


mIL-2 (IL2-118, слитый с IgG1 Fc N297G аллотипа m3)
по сравнению с низкой дозой пролейкина
mIL-2 - 100 мкг/кг
mIL-2 - 33 мкг/кг
mIL-2 - 14 мкг/кг
Пролейкин - 5 мкг/кг
Кратное изменение количества Treg
20
15
10
5
0
(*p = 0.003 по сравнению с группой введения пролейкина, t-критерии)
дозирование
0
5
10
15
20
25
Дни

ФИГ. 27



ФИГ. 28A



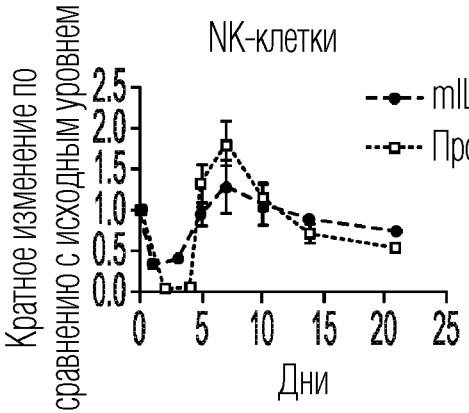
ФИГ. 28B



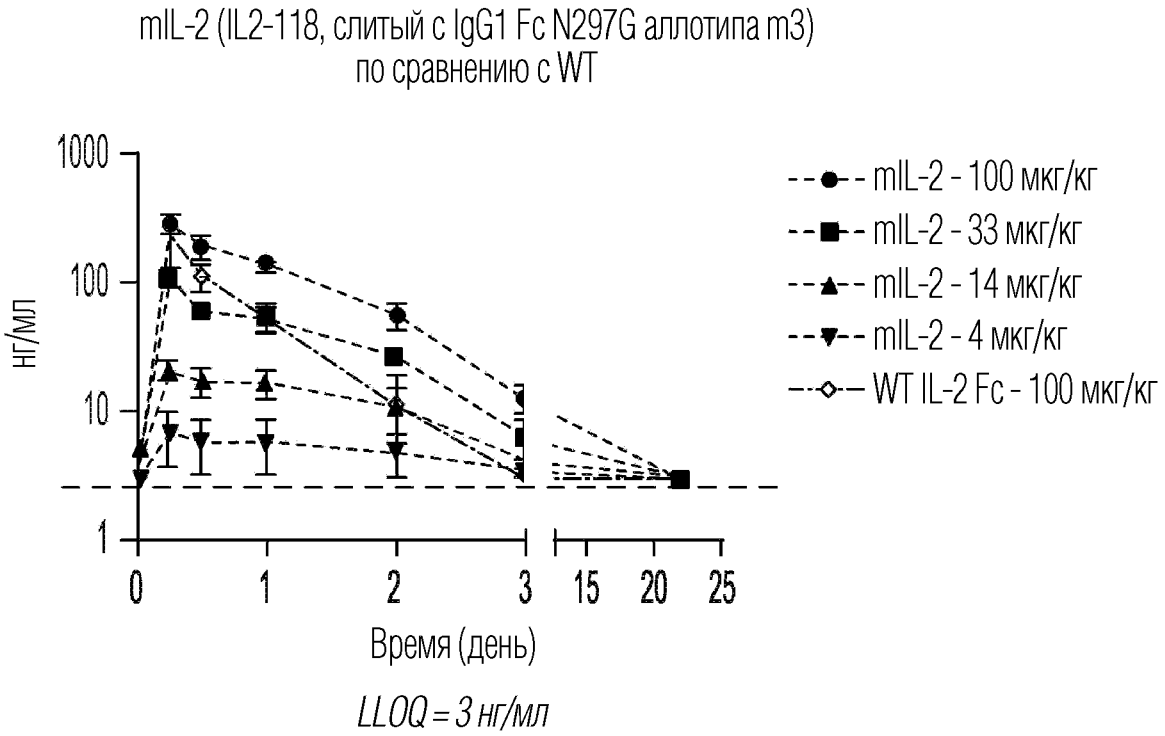
ФИГ. 28C



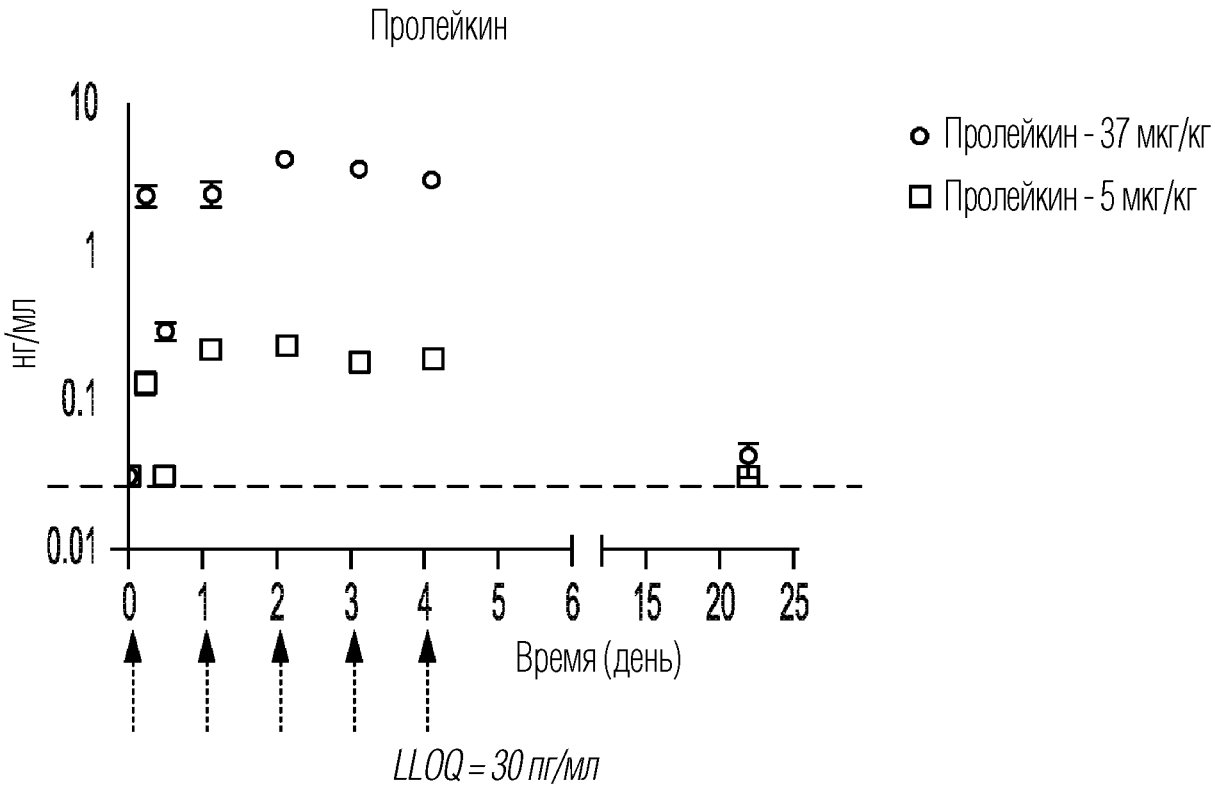
ФИГ. 28D



ФИГ. 28E


mIL-2 (IL2-118, слитый с IgG1 Fc N297G аллотипа m3)
по сравнению с WT
1000
100
10
1
нг/мл
0
1
2
3
15
20
25
Время (день)
mIL-2 - 100 мкг/кг
mIL-2 - 33 мкг/кг
mIL-2 - 14 мкг/кг
mIL-2 - 4 мкг/кг
WT IL-2 Fc - 100 мкг/кг
LLOQ = 3 нг/мл

ФИГ. 29A


Пролейкин
10
1
0.1
0.01
нг/мл
0
1
2
3
4
5
6
15
20
25
Время (день)
LLOQ = 30 пг/мл
Пролейкин - 37 мкг/кг
Пролейкин - 5 мкг/кг

ФИГ. 29В