



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **118950** (13) **C2**
(51) МПК (2019.01)
C07K 16/18 (2006.01)
A61K 39/395 (2006.01)
A61P 37/00

МІНІСТЕРСТВО
ЕКОНОМІЧНОГО
РОЗВИТКУ І ТОРГІВЛІ
УКРАЇНИ

(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВІНАХІД

<p>(21) Номер заявки: а 2013 13177</p> <p>(22) Дата подання заявки: 20.04.2012</p> <p>(24) Дата, з якої є чинними права на винахід: 10.04.2019</p> <p>(31) Номер попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції: 61/478,449</p> <p>(32) Дата подання попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції: 22.04.2011</p> <p>(33) Код держави-учасниці Паризької конвенції, до якої подано попередню заявку: US</p> <p>(41) Публікація відомостей про заявку: 25.12.2013, Бюл.№ 24</p> <p>(46) Публікація відомостей про видачу патенту: 10.04.2019, Бюл.№ 7</p> <p>(86) Номер та дата подання міжнародної заявки, поданої відповідно до Договору РСТ: РСТ/US2012/034575, 20.04.2012</p>	<p>(72) Винахідник(и): Бланкеншип Джон В. (US), Севелл Елейн Тодд (US), Тан Філіп (US)</p> <p>(73) Власник(и): АПТЕВО РІСЬОРЧ ЕНД ДЕВЕЛОПМЕНТ ЛЛС, 2401 Fourth Avenue, Suite 1050, Seattle, WA 98121, United States of America (US)</p> <p>(74) Представник: Кістерський Арсеній Леонідович, реєстр. №177</p> <p>(56) Перелік документів, взятих до уваги експертизою: WO 2010037836 A2, 08.04.2010 US 20080212256 A1, 04.09.2008 US 20060286030 A1, 21.12.2006 US 20090258005 A1, 15.10.2009 US 20070059306 A1, 15.03.2007 US 20080260738 A1, 23.10.2008 US 20090175867 A1, 09.07.2009 WO 2010118522 A1, 21.10.2010 WO 2007146968 A2, 21.12.2007 BÜHLER P. et al. A bispecific diabody directed against prostate-specific membrane antigen and CD3 induces T-cell mediated lysis of prostate cancer cells. Cancer immunology immunotherapy, 2008, Vol. 57, no. 1, P. 43 – 52 BROWN ET L. et al. A novel monoclonal antibody 107-1A4 with high prostate specificity: generation, characterization of antigen expression, and targeting of human prostate cancer xenografts. Prostate cancer and prostatic diseases, 1998, Vol. 1, P. 208 – 215 WANG S. et al. Identification of prostate specific membrane antigen (PSMA) as the target of monoclonal antibody 107-1A4 by proteinchip (R); array, surface-enhanced laser desorption/ionization (SELDI) technology. International journal of cancer, 2001, Vol. 92, no. 6, P. 871 – 876</p>
---	---

(54) ПОЛІПЕПТИД, ЯКИЙ ЗВ'ЯЗУЄ СПЕЦИФІЧНИЙ МЕМБРАННИЙ АНТИГЕН ПРОСТАТИ ТА КОМПЛЕКС Т-КЛІТИННОГО РЕЦЕПТОРА

UA 118950 C2

(57) Реферат:

Винахід стосується поліпептиду, що зв'язує специфічний мембранний антиген простати (ПСМА), димерного ПСМА-сполучного поліпептиду, виділеної нуклеїнової кислоти, експресійного вектора, рекомбінантної клітини-хазяїна, композиції, що містить такий поліпептид, способу лікування розладу, що характеризується надекспресією простатичного специфічного мембранного антигену, та його застосування для лікування розладу, що характеризується надекспресією простатичного специфічного мембранного антигену.

[001] Дана заявка претендує на пріоритет на підставі попередньої заявки на патент США №61/478449, яка була подана 22 квітня 2011 р., і включена в дану заявку за допомогою посилання у всій повноті.

ОБЛАСТЬ ТЕХНІКИ

5 [002] Даний винахід відноситься до моноспецифічних і мультиспецифічних білкових терапевтичних засобів, які специфічно націлені на клітини, що експресують специфічний мембранний антиген простати (PSMA/ПСМА) та засобів, які підходять для лікування розладів, для яких характерна надекспресія ПСМА, таких як, наприклад, рак передміхурової залози (наприклад, кастраційно-резистентний рак передміхурової залози), пухлинозалежний ангиогенез
10 або доброякісна гіперплазія передміхурової залози (BPH / ДГПЗ). Відповідно до одного з варіантів реалізації, зазначений мультиспецифічний білковий терапевтичний засіб зв'язується і з ПСМА-експресуючими клітинами, і з Т-клітинним рецепторним комплексом на Т-клітинах, індукуючи мішеньозалежну Т-клітинну цитотоксичність, активацію і проліферацію.

ПРИКЛАДНИЙ ПЕРЕЛІК ПОСЛІДОВНОСТЕЙ

15 [003] Зміст текстового файлу (Назва: «Sequence_Listing.txt» / «Перелік послідовностей», розмір: 272 014 байт; дата створення: 20 квітня 2012), прикладеного до даної заявки в електронному вигляді, повністю включений до даної заявки за допомогою посилання.

РІВЕНЬ ТЕХНІКИ

20 [004] Специфічний мембранний антиген простати (простат-специфічний мембранний антиген, ПСМА), також відомий як глутаматкарбоксипептидаза II і N-ацетильована альфа-зв'язана кисла дипептидаза 1, являє собою димер трансмембранного глікопротеїна II типу, який належить до сімейства пептидаз M28, який кодується геном FOLH1 (фолатгідролази 1). Зазначений білок функціонує як глутаматкарбоксипептидаза на різних альтернативних субстратах, включаючи харчовий фолат і нейропептид N-ацетил-L-аспартил-L-глутамат, та експресується в деяких тканинах, наприклад, в передміхуровій залозі, і, в меншій кількості, в тонкому кишечнику, центральній і периферичній нервовій системі та нирках. Ген, який кодує ПСМА, піддається альтернативному сплайсингу з одержанням щонайменше трьох варіантів. Мутація цього гена може бути пов'язана з порушенням кишкової абсорбції харчових фолатів, що призводить до низьких рівнів фолата в крові і, як наслідок, до гіпергомоцистеїнемії. Експресія
25 зазначеного білка в головному мозку може бути залучена в ряд патологічних станів, пов'язаних з ексайтотоксичністю глутамата.

[005] ПСМА являє собою добре вивчений строго обмежений пов'язаний з раком передміхурової залози антиген клітинної мембрани. В клітинах раку передміхурової залози експресія ПСМА в 1000 разів перевищує експресію в епітелії нормальної передміхурової залози (Su et al., Cancer Res. 1995 44:1441-1443). Експресія ПСМА збільшується при прогресії раку передміхурової залози і найбільш висока при метастатичному захворюванні, в гормонорезистентних випадках і при низькодиференційованих осередках пошкодження (Israeli et al., Cancer Res. 1994, 54:1807-1811; Wright et al., Urologic Oncology: Seminars and Original Investigations 1995 1:18-28; Wright et al., Urology 1996 48:326-332; Sweat et al., Urology 1998 52:637-640). Крім того, ПСМА в більших кількостях експресується на новоутворених судинах різних інших солідних пухлин, в тому числі при раку сечового міхура, підшлункової залози, меланомі, раку легень й раку нирки, але не на нормальних новоутворених судинах (Chang et al., Urology 2001 57:801-805; Divgi et al., Clin. Cancer Res. 1998 4:2729-3279).
40

[006] ПСМА, як було показано, є важливою мішенню для імунологічних методів, таких як вакцини або направлена терапія моноклональними антитілами. На відміну від інших обмежених передміхуровою залозою молекул, які представляють собою секреторні білки (ПСА, простатична кисла фосфатаза), ПСМА являє собою інтегральний мембранний білок клітинної поверхні, який не секретується, що робить його ідеальною мішенню для терапії антитілами. PROSTASCINT® (капромаба пендетид) являє собою схвалене FDA ¹¹¹ In-мічене моноклональне антитіло миші проти ПСМА для візуалізації та визначення стадії захворювання в пацієнтів з
50 вперше діагностованим і рецидивуючим раком передміхурової залози (Hinkle et al., Cancer 1998, 83:739-747). Проте капромаб зв'язується з внутрішньоклітинним епітопом ПСМА, що потребує інтерналізації або експонування внутрішнього домену ПСМА, зв'язуючи, відповідно, переважно апоптотичні або некротичні клітини (Troyer et al., Urologic Oncology: Seminars and Original Investigations 1995 1:29-37; Troyer et al., Prostate 1997 30:232-242). В результаті капромаб не може чинити сприятливу терапевтичну дію (Liu et al., Cancer Res. 1997 57:3629-3634).
55

[007] Розроблені інші моноклональні антитіла, націлені на зовнішній домен ПСМА (наприклад, J591, J415, J533 та E99) (Liu et al., Cancer Res. 1997 57:3629-3634). Радіоактивно мічене J591 в цей час проходить клінічні випробовування (Tagawa et al., Cancer 2010 116(S4):1075). У всякому разі, існують дані, які свідчать про те, що ПСМА може функціонувати в
60

якості рецептора, який опосередковує інтерналізацію очікуваного ліганда. PCMA піддається конститутивній інтерналізації, і PCMA-специфічні антитіла можуть індукувати інтерналізацію та/або підвищувати швидкість інтерналізації, що згодом призводить до акумуляції антитіл в ендосомах (Liu et al., Cancer Res. 1998 58:4055-4060). Хоча PCMA-специфічні антитіла інтерналізації можуть бути корисними при розробці терапевтичних засобів для направленого доставлення токсинів, лікарських засобів або радіоізотопів в середину клітин раку передміхурової залози (Tagawa et al., Cancer 2010 116(S4):1075), використання PCMA-специфічних антитіл, які пускають в дію природні або штучні ефекторні механізми (наприклад, антитілозалежну клітинноопосередковану цитотоксичність (ADCC), комплементзалежну цитотоксичність (CDC), антитілозалежний клітинноопосередкований фагоцитоз (ADCP) або перенаправлену Т-клітинну цитотоксичність (RTCC)) проблематично, тому що зазначене PCMA-специфічне антитіло може бути інтерналізоване до розпізнавання ефекторними клітинами.

КОРОТКИЙ ОПИС ВИНАХОДУ

[008] Відповідно до одного з варіантів реалізації в даній заявці запропонований поліпептид зв'язування специфічного мембранного антигену простати (PCMA), який містить (а) домен зв'язування PCMA в напрямку від аміно-кінця до карбоксильного кінця, домен специфічно зв'язується з PCMA людини, (b) шарнірну область, і (c) константну область імуноглобуліну. Відповідно до певних варіантів реалізації, підходящі домени зв'язування PCMA включають домени зв'язування, які конкурують за зв'язування з PCMA людини з одноланцюговим Fv (scFv), який має послідовність амінокислот, наведену в SEQ ID NO:21. Відповідно до певних варіантів реалізації зазначений поліпептид зв'язування PCMA здатний утворювати димер з другим ідентичним поліпептидним ланцюгом за рахунок зв'язку між відповідними константними областями імуноглобуліну та/або шарнірними областями.

[009] Відповідно до певних варіантів реалізації зазначений домен зв'язування PCMA містить (i) варіабельну область легкого ланцюга імуноглобуліну, який містить CDR L1, L2 і L3, та/або (ii) варіабельну область важкого ланцюга імуноглобуліну, який містить CDR H1, H2 і H3. Відповідно до деяких варіантів L3 має послідовність амінокислот, наведену в SEQ ID NO:17, та/або H3 має послідовність амінокислот, наведену в SEQ ID NO:11; відповідно до деяких варіантів реалізації L1 і L2 мають послідовності амінокислот, наведені в SEQ ID NO:15 і SEQ ID NO:16, відповідно, та/або H1 і H2 мають послідовності амінокислот, наведені в SEQ ID NO:9 і SEQ ID NO:10, відповідно. Згідно з іншим варіантом (i) зазначена варіабельна область легкого ланцюга містить послідовність амінокислот, щонайменше на 90%, щонайменше на 95%, щонайменше на 99% або на 100% ідентичну послідовності амінокислот, наведених в SEQ ID NO:5 або SEQ ID NO:23; та/або (ii) зазначена варіабельна область важкого ланцюга містить послідовність амінокислот, щонайменше на 90%, щонайменше на 95%, щонайменше на 99% або на 100% ідентичну послідовності амінокислот, наведених в SEQ ID NO:2, SEQ ID NO:25 або SEQ ID NO:27. Одна або обидві з зазначених варіабельних областей легкого та важкого ланцюгів можуть бути гуманізовані.

[0010] Відповідно до деяких варіантів домен зв'язування PCMA являє собою одноланцюговий Fv (scFv), який містить розкриті в даній заявці варіабельні області легкого та важкого ланцюгів імуноглобуліну. Відповідно до певних варіантів реалізації PCMA-зв'язуючі scFv включають, наприклад, scFv, які містять послідовність амінокислот, щонайменше на 90%, щонайменше на 95%, щонайменше на 99% або на 100% ідентичну послідовності амінокислот, наведених в SEQ ID NO:19, SEQ ID NO:21, SEQ ID NO:30, SEQ ID NO:31, SEQ ID NO:34 або SEQ ID NO:35. Відповідно до певних варіантів реалізації варіабельна область важкого ланцюга зазначеного scFv розташована з боку карбоксильного кінця щодо варіабельної області легкого ланцюга (який в даній заявці також називається «VL-VH-орієнтацією»). Відповідно до деяких варіантів реалізації scFv, який має VL-VH-орієнтацію, зазначений scFv містить послідовність амінокислот, щонайменше на 90%, щонайменше на 95%, щонайменше на 99% або на 100% ідентичну послідовності амінокислот, наведених в SEQ ID NO:21, SEQ ID NO:30 або SEQ ID NO:31. Варіабельна область легкого ланцюга і варіабельна область важкого ланцюга зазначеного scFv можуть бути з'єднані пептидним лінкером, таким як, наприклад, пептидний лінкер, який містить послідовність амінокислот (Gly₄Ser)_n, де n = 1–5 (SEQ ID NO:165).

[0011] Відповідно до деяких описаних у даній заявці варіантів реалізації поліпептиду зв'язування PCMA, шарнірну область одержують з шарнірної області імуноглобуліну, такої як, наприклад, шарнірна область імуноглобуліну IgG1, IgG2, IgG3, IgG4, IgA1, IgA2 або IgD. Така шарнірна область імуноглобуліну може являти собою шарнірну область імуноглобуліну або диного типу, або модифіковану.

[0012] Відповідно до інших варіантів реалізації поліпептиду зв'язування PCMA, які описані в

даній заявці, константна область імуноглобуліну містить домени CH2 і CH3 імуноглобуліну, такі як, наприклад, домени CH2 і CH3 імуноглобуліну IgG1, IgG2, IgG3, IgG4, IgA1, IgA2 або IgD. Відповідно до іншого варіанту реалізації константна область імуноглобуліну містить домени CH2 і CH3 імуноглобуліну, і зазначена константна область не містить домен CH1 імуноглобуліну.

[0013] Відповідно до деяких варіантів поліпептид зв'язування ПСМА, який описаний у даній заявці, має щонайменше одну ефекторну функцію, що була обрана з антитілозалежної клітинноопесердкованої цитотоксичності (ADCC) і комплементзалежної цитотоксичності (CDC). Відповідно до деяких варіантів реалізації шарнірну область одержують з шарнірної області імуноглобуліну, і константна область імуноглобуліну містить домени CH2 і CH3 імуноглобуліну IgG1, IgG2, IgG3 або IgG4. Відповідно до іншого варіанту реалізації шарнірну область імуноглобуліну одержують з шарнірної області IgG1, і константна область імуноглобуліну містить домени CH2 і CH3 імуноглобуліну IgG1.

[0014] Відповідно до деяких варіантів реалізації поліпептид зв'язування ПСМА, який описаний в даній заявці, містить послідовність амінокислот, щонайменше на 90%, щонайменше на 95%, щонайменше на 99% або на 100% ідентичну послідовності амінокислот, наведений в SEQ ID NO:38, SEQ ID NO:39, SEQ ID NO:42, SEQ ID NO:43, SEQ ID NO:70 або SEQ ID NO:72.

[0015] Відповідно до подальших варіантів реалізації поліпептид зв'язування ПСМА, який описаний в даній заявці, додатково включає (d) другу шарнірну область з боку карбоксильного кінця константної області імуноглобуліну, та (e) другий з'єднуючий домен з боку карбоксильного кінця зазначеної другої шарнірної області. Відповідно до деяких варіантів реалізації другі шарнірні області включають отримані з області «стовбура» лектинів типу C (II) або шарнірної області імуноглобуліну. Відповідно до деяких варіантів зазначена друга шарнірна область має послідовність амінокислот, наведену в SEQ ID NO:63, SEQ ID NO:64, SEQ ID NO:65 або SEQ ID NO:66.

[0016] Відповідно до іншого варіанту реалізації, в даній заявці запропонований поліпептид зв'язування специфічного мембранного антигену простати (ПСМА), який специфічно зв'язується з ПСМА людини та містить перший домен зв'язування, який містить (i) варіабельну область легкого ланцюга імуноглобуліну, що містить CDR LCDR1, LCDR2 і LCDR3, та (ii) варіабельну область важкого ланцюга імуноглобуліну, який містить CDR HCDR1, HCDR2 і HCDR3; де LCDR3 має послідовність амінокислот, наведену в SEQ ID NO:17 та/або HCDR3 має послідовність амінокислот, наведену в SEQ ID NO:11. Відповідно до деяких варіантів реалізації LCDR1 і LCDR2 мають послідовності амінокислот, наведені в SEQ ID NO:15 і SEQ ID NO:16, відповідно, та/або HCDR1 і HCDR2 мають послідовності амінокислот, наведені в SEQ ID NO:9 і SEQ ID NO:10, відповідно. Згідно з деякими варіантами LCDR1, LCDR2 і LCDR3 мають послідовності амінокислот, наведені в SEQ ID NO:15, SEQ ID NO:16, і SEQ ID NO:17, відповідно; і HCDR1, HCDR2 і HCDR3 мають послідовності амінокислот, наведені в SEQ ID NO:9, SEQ ID NO:10 і SEQ ID NO:11, відповідно. Згідно з деякими варіантами (i) зазначена варіабельна область легкого ланцюга містить послідовність амінокислот, щонайменше на 90%, щонайменше на 95%, щонайменше на 99% або на 100% ідентичну послідовності амінокислот, наведений в SEQ ID NO:5 або SEQ ID NO:23; та/або (ii) зазначена варіабельна область важкого ланцюга містить послідовність амінокислот, щонайменше на 90%, щонайменше на 95%, щонайменше на 99% або на 100% ідентичну послідовності амінокислот, наведений в SEQ ID NO:2, SEQ ID NO:25 або SEQ ID NO:27. Відповідно до певних варіантів реалізації варіабельна область легкого ланцюга кодується послідовністю нуклеїнових кислот, щонайменше на 90%, щонайменше на 95%, щонайменше на 99% або на 100% ідентичною послідовності нуклеїнових кислот, наведений в SEQ ID NO:3, SEQ ID NO:4 або SEQ ID NO:22; та/або варіабельна область важкого ланцюга кодується послідовністю нуклеїнових кислот, щонайменше на 90%, щонайменше на 95%, щонайменше на 99% або на 100% ідентичною послідовності нуклеїнових кислот, наведений в SEQ ID NO:1, SEQ ID NO:24 або SEQ ID NO:26. Одна або обидві з зазначених варіабельних областей легкого та важкого ланцюгів можуть бути гуманізовані. Відповідно до деяких варіантів реалізації поліпептид зв'язування ПСМА здатний утворювати димер з другим ідентичним поліпептидним ланцюгом.

[0017] Відповідно до певних варіантів реалізації описаний в даній заявці перший домен зв'язування являє собою одноланцюговий Fv (scFv), який містить варіабельні області легкого і важкого ланцюгів імуноглобуліну. Відповідно до деяких варіантів реалізації ПСМА-зв'язуючі scFv включають, наприклад, scFv, які містять послідовність амінокислот, щонайменше на 90%, щонайменше 95% щонайменше 99%, або 100% ідентичну амінокислоті, наведений в SEQ ID NO:19, SEQ ID NO:21, SEQ ID NO:30, SEQ ID NO:31, SEQ ID NO:34 або SEQ ID NO:35. Відповідно до певних варіантів реалізації варіабельна область важкого ланцюга зазначеного

scFv розташована з боку карбоксильного кінця варіабельної області легкого ланцюга («VL-VH-орієнтація»). Відповідно до деяких варіантів реалізації scFv, який має VL-VH орієнтацію, зазначений scFv містить послідовність амінокислот, щонайменше на 90%, щонайменше на 95%, щонайменше на 99% або на 100% ідентичну послідовності амінокислот, наведений в SEQ ID NO:21, SEQ ID NO:30 або SEQ ID NO:31. Варіабельна область легкого ланцюга і варіабельна область важкого ланцюга зазначеного scFv можуть бути з'єднані пептидним лінкером, таким як, наприклад, пептидний лінкер, який містить послідовність амінокислот $(\text{Gly}_4\text{Ser})_n$, де $n = 1-5$ (SEQ ID NO:165).

[0018] Відповідно до певних варіантів реалізації поліпептид зв'язування PCMA додатково включає константну область імуноглобуліну. Наприклад, відповідно до деяких варіантів зазначена константна область імуноглобуліну містить домени CH2 і CH3 імуноглобулінів IgG1, IgG2, IgG3, IgG4, IgA1, IgA2 або IgD. Відповідно до деяких варіантів поліпептид зв'язування PCMA додатково включає одну або більше шарнірну область. Відповідно до певних варіантів реалізації зазначена шарнірна область може бути отримана, наприклад, з області «стовбура» лектинів типу C (II) або з шарнірної області імуноглобуліну.

[0019] Відповідно до іншого варіанту реалізації поліпептид зв'язування PCMA містить в напрямку від аміно-кінця до карбоксильного кінця перший домен зв'язування, шарнірну область і константну область імуноглобуліну. Поліпептид зв'язування PCMA такого формату також може називатися PCMA-специфічною SMIP-молекулою. Загальні конфігурації SMIP наведені, наприклад, в опублікованих заявках на патент США №№ 2003/0133939, 2003/0118592 і 2005/0136049, які включені в дану заявку у всій повноті за допомогою посилань.

[0020] Відповідно до іншого варіанту реалізації, орієнтація зазначеного поліпептиду є зворотною, так що зазначений поліпептид містить в напрямку від аміно-кінця до карбоксильного кінця константну область імуноглобуліну, шарнірну область і перший домен зв'язування. При такій орієнтації поліпептид також може називатися PCMA-специфічною PIMS-молекулою. Загальні конфігурації PIMS наведені, наприклад, в опублікованій заявці на патент США №2009/0148447, яка включена в дану заявку у всій повноті за допомогою посилання. Відповідно до деяких варіантів реалізації поліпептид зв'язування PCMA, який містить константну область імуноглобуліну і, необов'язково, шарнірну область відповідно до опису в даній заявці, здатний утворювати димер з другим, ідентичним поліпептидним ланцюгом за рахунок зв'язку між відповідними константними областями імуноглобуліну та/або шарнірними областями.

[0021] Відповідно до іншого варіанту реалізації поліпептид зв'язування PCMA включає другий домен зв'язування, такий як, наприклад, одноланцюговий Fv (scFv). Наприклад, відповідно до деяких варіантів поліпептид зв'язування PCMA містить в напрямку від аміно-кінця до карбоксильного кінця або в напрямку від карбоксильного кінця до аміно-кінця, (a) перший домен зв'язування, (b) першу шарнірну область, (c) константну область імуноглобуліну, (d) другу шарнірну область і (e) другий домен зв'язування.

[0022] Відповідно до ще одного варіанту реалізації в даній заявці запропонований поліпептид зв'язування PCMA, який відповідає іншим описаним в даній заявці варіантам реалізації та містить додатковий домен зв'язування, наприклад, другий домен зв'язування, при цьому, зазначений другий домен зв'язування специфічно зв'язується з Т-клітиною. Відповідно до певних варіантів реалізації зазначений другий домен зв'язування специфічно зв'язується з Т-клітинним рецепторним (TCR) комплексом або його компонентом. Відповідно до деяких варіантів реалізації зазначений другий домен зв'язування включає такі, які специфічно зв'язуються з CD3, наприклад, CD3ε. Відповідно до деяких варіантів зазначений другий домен зв'язування конкурує за зв'язування CD3 з моноклональним антитілом CRIS-7 або HuM29. Відповідно до деяких з таких варіантів зазначений другий домен зв'язування містить варіабельну область легкого ланцюга імуноглобуліну і варіабельну область важкого ланцюга імуноглобуліну, отримані з моноклонального антитіла CRIS-7 або HuM29. Наприклад, відповідно до певних варіантів реалізації варіабельні області легкого та важкого ланцюгів зазначеного другого домену зв'язування являють собою гуманізовані варіабельні області, які містять, відповідно, CDR легкого та важкого ланцюгів моноклонального антитіла CRIS-7 або HuM29. Відповідно до іншого варіанту реалізації варіабельні області легкого і важкого ланцюгів зазначеного другого домену зв'язування обрані з (a) варіабельної області легкого ланцюга, який містить послідовність амінокислот, щонайменше на 90%, щонайменше на 95%, щонайменше на 99% або на 100% ідентичну послідовності амінокислот, яка представлена залишками 139-245 послідовності SEQ ID NO:47, і варіабельної області важкого ланцюга, який містить послідовність амінокислот, щонайменше на 90%, щонайменше на 95%, щонайменше на 99% або на 100% ідентичну послідовності амінокислот, яка представлена залишками 1-121 послідовності SEQ ID NO:47; і (b) варіабельної області легкого ланцюга, який містить послідовність амінокислот,

щонайменше на 90%, щонайменше на 95%, щонайменше на 99% або на 100% ідентичну послідовності амінокислот, яка представлена залишками 634-740 послідовності SEQ ID NO:78, і варіабельної області важкого ланцюга, який містить послідовність амінокислот, щонайменше на 90%, щонайменше на 95%, щонайменше на 99% або на 100% ідентичну послідовності амінокислот, яка представлена залишками 496-616 послідовності SEQ ID NO:78.

[0023] Відповідно до певних варіантів реалізації поліпептиду зв'язування ПСМА, який містить другий домен зв'язування, зазначений другий домен зв'язування являє собою одноланцюговий Fv (scFv). Наприклад, відповідно до деяких варіантів реалізації другого домену зв'язування, який містить варіабельні області легкого та важкого ланцюгів, отримані з моноклонального антитіла CRIS-7, зазначений другий домен зв'язування являє собою scFv, що містить послідовність амінокислот, щонайменше на 90%, щонайменше на 95%, щонайменше на 99% або на 100% ідентичну послідовності амінокислот, яка була обрана з (i) послідовності амінокислот, представленої залишками 1-245 послідовності SEQ ID NO:47, і (ii) послідовності амінокислот, представленої залишками 496-742 послідовності SEQ ID NO:78. Відповідно до деяких варіантів реалізації поліпептид зв'язування ПСМА містить послідовність амінокислот, щонайменше на 90%, щонайменше на 95%, щонайменше на 99% або на 100% ідентичну послідовності амінокислот, наведений в SEQ ID NO:49, SEQ ID NO:51, SEQ ID NO:74, SEQ ID NO:76, SEQ ID NO:78, SEQ ID NO:80, SEQ ID NO:82, SEQ ID NO:84, SEQ ID NO:158, SEQ ID NO:160, SEQ ID NO:162 або SEQ ID NO:164.

[0024] Відповідно до іншого варіанту реалізації в даній заявці запропонований димерний білок зв'язування ПСМА, який містить перший і другий поліпептидні ланцюги, при цьому кожний з зазначених поліпептидних ланцюгів являє собою поліпептид зв'язування ПСМА відповідно до кожного з варіантів реалізації, описаних в даній заявці.

[0025] Відповідно до іншого варіанту реалізації в даній заявці запропонований поліпептид зв'язування ПСМА, який містить в напрямку від аміно-кінця до карбоксильного кінця (а) домен зв'язування, який специфічно зв'язується з ПСМА людини, (b) шарнірну область, (c) константну область імуноглобуліну і (d) домен гетеродимеризації імуноглобуліну. Домен гетеродимеризації може містити, наприклад, домен CH1 імуноглобуліну або домен CL імуноглобуліну. Відповідно до певних варіантів реалізації домен зв'язування ПСМА конкурує за зв'язування ПСМА людини з одноланцюговим Fv (scFv), який має послідовність амінокислот, наведену в SEQ ID NO:21. Відповідно до певних варіантів реалізації зазначені домени зв'язування ПСМА включають, наприклад, домени зв'язування ПСМА, описані вище.

[0026] Відповідно до деяких варіантів реалізації шарнірну область одержують з шарнірної області імуноглобуліну, такої як, наприклад, шарнірна область імуноглобуліну IgG1, IgG2, IgG3, IgG4, IgA1, IgA2 або IgD. Така шарнірна область імуноглобуліну може являти собою шарнірну область імуноглобуліну або дикого типу, або модифіковану. Відповідно до подальших варіантів реалізації константна область імуноглобуліну містить домени імуноглобуліну CH2 і CH3, такі як, наприклад, домени CH2 і CH3 імуноглобуліну IgG1, IgG2, IgG3, IgG4, IgA1, IgA2, IgD, або будь-яку їхню комбінацію; домен CH3 імуноглобуліну IgG1, IgG2, IgG3, IgG4, IgA1, IgA2, IgD, IgE, IgM або будь-яку їхню комбінацію; або CH3 і домени CH4 імуноглобуліну IgE, IgM або їх комбінацію.

[0027] Відповідно до певних варіантів реалізації поліпептид зв'язування ПСМА включає щонайменше одну ефекторну функцію, обрану з антитілозалежної клітинноопосередкованої цитотоксичності (ADCC) і комплементзалежної цитотоксичності (CDC). Відповідно до деяких варіантів реалізації шарнірну область одержують з шарнірної області імуноглобуліну, і константна область імуноглобуліну містить домени CH2 і CH3 імуноглобуліну IgG1, IgG2, IgG3, або IgG4. Відповідно до більш конкретних варіантів шарнірну область імуноглобуліну одержують з шарнірної області IgG1, і константна область імуноглобуліну містить домени CH2 і CH3 імуноглобуліну IgG1.

[0028] Відповідно до певних варіантів реалізації поліпептид зв'язування ПСМА містить послідовність амінокислот, щонайменше на 90%, щонайменше 95%, щонайменше 99%, або 100%% ідентичну послідовності амінокислот, наведений в SEQ ID NO:46, SEQ ID NO:58, SEQ ID NO:59, SEQ ID NO:60 або SEQ ID NO:61.

[0029] Відповідно до іншого варіанту реалізації в даній заявці запропонований білок зв'язування ПСМА, який містить два неідентичні поліпептидні ланцюги, які зв'язуються за допомогою доменів гетеродимеризації (наприклад, доменів гетеродимеризації імуноглобуліну) з утворенням гетеродимера. Відповідно до деяких варіантів реалізації зазначений гетеродимерний білок зв'язування ПСМА містить перший поліпептидний ланцюг, який містить, в напрямку від аміно-кінця до карбоксильного кінця, (а) перший домен зв'язування, який специфічно зв'язується з ПСМА, (b) першу шарнірну область, (c) першу константну область імуноглобуліну, і (d) перший домен гетеродимеризації імуноглобуліну; і другий одноланцюговий

поліпептид, який містить в напрямку від аміно-кінця до карбоксильного кінця, (a') другу шарнірну область, (b') другу ділянку імуноглобуліну, і (c') другий домен гетеродимеризації імуноглобуліну, який відрізняється від першого домену гетеродимеризації імуноглобуліну першого поліпептидного ланцюга, причому зазначені перший і другий домени гетеродимеризації імуноглобуліну зв'язуються один з одним з утворенням гетеродимера. Відповідно до певних варіантів реалізації зазначений домен зв'язування ПСМА конкурує за зв'язування з ПСМА людини з одноланцюговим Fv (scFv), який має послідовність амінокислот, наведену в SEQ ID NO:21. Відповідно до певних варіантів реалізації домени зв'язування ПСМА включають, наприклад, описані вище домени зв'язування ПСМА.

[0030] Відповідно до певних варіантів реалізації домени гетеродимеризації включають домени, які містять або домен CH1 імуноглобуліну, або домен CL імуноглобуліну. Відповідно до деяких варіантів реалізації перший домен гетеродимеризації імуноглобуліну містить перший домен CH1 імуноглобуліну, а другий домен гетеродимеризації імуноглобуліну містить перший домен CL імуноглобуліну. Як варіант, відповідно до інших варіантів реалізації перший домен гетеродимеризації імуноглобуліну містить перший домен CL імуноглобуліну, а другий домен гетеродимеризації імуноглобуліну містить перший домен CH1 імуноглобуліну.

[0031] Відповідно до деяких варіантів реалізації щонайменше одну з зазначених першої та другої шарнірних областей одержують з шарнірної області імуноглобуліну, такої як, наприклад, шарнірна область імуноглобуліну IgG1, IgG2, IgG3, IgG4, IgA1, IgA2 або IgD. Така шарнірна область імуноглобуліну може являти собою шарнірну область імуноглобуліну або дикого типу, або модифіковану. Відповідно до подальших варіантів реалізації щонайменше одна з зазначених першої і другої константних областей імуноглобуліну містить домени CH2 і CH3 імуноглобуліну, такі як, наприклад, домени CH2 і CH3 імуноглобуліну IgG1, IgG2, IgG3, IgG4, IgA1, IgA2 або IgD або будь-яку їхню комбінацію; домен CH3 імуноглобуліну IgG1, IgG2, IgG3, IgG4, IgA1, IgA2, IgD, IgE, IgM або будь-яку їхню комбінацію; або домени CH3 і CH4 імуноглобуліну IgE, IgM або їх комбінацію.

[0032] В певних версіях гетеродимерного білка зв'язування ПСМА відповідно до опису в даній заявці один або обидва з зазначених перших та других поліпептидних ланцюгів мають щонайменше одну ефektorну функцію, яка була обрана з: антитілозалежної клітинноопосередкованої цитотоксичності (ADCC) і комплементзалежної цитотоксичності (CDC). Відповідно до деяких варіантів реалізації кожен з зазначених перших та других шарнірних областей одержують з шарнірної області імуноглобуліну, і кожна з зазначених першої та другої константних областей імуноглобуліну містить домени CH2 і CH3 імуноглобуліну IgG1, IgG2, IgG3, IgG4. Відповідно до певних варіантів реалізації кожен з зазначених першої та другої шарнірних областей одержують з шарнірної області IgG1, і кожна з зазначених першої та другої константних областей імуноглобуліну містить домени CH2 і CH3 імуноглобуліну IgG1.

[0033] Відповідно до деяких варіантів реалізації гетеродимерного білка зв'язування ПСМА відповідно до опису в даній заявці другий поліпептидний ланцюг додатково включає другий домен зв'язування. Наприклад, зазначений другий поліпептидний ланцюг може додатково містити другий домен зв'язування з боку аміно-кінця другої шарнірної області.

[0034] Відповідно до деяких варіантів гетеродимерний білок зв'язування ПСМА відповідно до опису в даній заявці може бути моноспецифічним (тобто моноспецифічним відносно ПСМА). Як варіант, відповідно до інших варіантів реалізації зазначений гетеродимерний білок зв'язування ПСМА є мультиспецифічним. Наприклад, кожен поліпептидний ланцюг зазначеного гетеродимера може містити різні домени зв'язування, наприклад, перший поліпептидний ланцюг може містити домен зв'язування ПСМА, а другий поліпептидний ланцюг може містити другий домен зв'язування (наприклад, з боку аміно-кінця зазначеної другої шарнірної області), специфічний відносно другого цільового антигену, який відрізняється від ПСМА.

[0035] Відповідно до деяких варіантів реалізації мультиспецифічного гетеродимерного білка зв'язування ПСМА, зазначений другий домен зв'язування специфічно зв'язується з Т-клітиною. Відповідно до певних варіантів реалізації домени зв'язування Т-клітини включають, наприклад, додаткові домени зв'язування та другі домени зв'язування, що описані вище. Відповідно до певних варіантів реалізації гетеродимерного білка зв'язування ПСМА, який містить другий домен зв'язування, який специфічно зв'язується з Т-клітиною, наприклад, (a) перший поліпептидний ланцюг містить послідовність амінокислот, щонайменше на 90%, щонайменше на 95%, щонайменше на 99% або на 100% ідентичну послідовності амінокислот, наведеній в SEQ ID NO: 46, і другий поліпептидний ланцюг містить послідовність амінокислот, щонайменше на 90%, щонайменше на 95%, щонайменше на 99% або на 100% ідентичну послідовності амінокислот, наведеній в SEQ ID NO: 47; (b) перший поліпептидний ланцюг містить

послідовність амінокислот, щонайменше на 90%, щонайменше на 95%, щонайменше на 99% або на 100% ідентичну послідовності амінокислот, наведений в SEQ ID NO: 58, і другий поліпептидний ланцюг містить послідовність амінокислот, щонайменше на 90%, щонайменше на 95%, щонайменше на 99% або на 100% ідентичну послідовності амінокислот, наведений в SEQ ID NO: 57; (с) перший поліпептидний ланцюг містить послідовність амінокислот, щонайменше на 90%, щонайменше на 95%, щонайменше на 99% або на 100% ідентичну послідовності амінокислот, наведений в SEQ ID NO: 59, і другий поліпептидний ланцюг містить послідовність амінокислот, щонайменше на 90%, щонайменше на 95%, щонайменше на 99% або на 100% ідентичну послідовності амінокислот, наведений в SEQ ID NO: 57; (d) перший поліпептидний ланцюг містить послідовність амінокислот, щонайменше на 99%, щонайменше 95%, щонайменше 99%, або 100% ідентичну послідовності амінокислот, наведений в SEQ ID NO: 60, і другий поліпептидний ланцюг містить послідовність амінокислот, щонайменше на 90%, щонайменше на 95%, щонайменше на 99% або на 100% ідентичну послідовності амінокислот, наведений в SEQ ID NO: 47; або (е) перший поліпептидний ланцюг містить послідовність амінокислот, щонайменше на 90%, щонайменше на 95%, щонайменше на 99% або на 100% ідентичну послідовності амінокислот, наведений в SEQ ID NO: 61, і другий поліпептидний ланцюг містить послідовність амінокислот, щонайменше на 90%, щонайменше на 95%, щонайменше на 99% або на 100% ідентичну послідовності амінокислот, наведений в SEQ ID NO: 47.

[0036] Відповідно до певних варіантів реалізації димерного або гетеродимерного білка зв'язування PCMA, який описаний в даній заявці, зазначений білок зв'язування PCMA має збільшений час напівжиття в сироватці, знижену інтерналізацію клітиною, яка експресує PCMA, та/або збільшений час персистенції на поверхні зазначеної клітини, яка експресує PCMA, в порівнянні з моноклональним антитілом миші 107-1A4.

[0037] Відповідно до іншого варіанту реалізації, в даній заявці запропонована виділена нуклеїнова кислота, яка кодує поліпептид зв'язування PCMA. Наприклад, відповідно до деяких варіантів зазначена нуклеїнова кислота містить послідовність нуклеотидів, наведену в SEQ ID NO:18, SEQ ID NO:20, SEQ ID NO:22, SEQ ID NO:24, SEQ ID NO:26, SEQ ID NO:28, SEQ ID NO:29, SEQ ID NO:32, SEQ ID NO:33, SEQ ID NO:36, SEQ ID NO:37, SEQ ID NO:40, SEQ ID NO:41, SEQ ID NO:44, SEQ ID NO:48, SEQ ID NO:50, SEQ ID NO:53, SEQ ID NO:54, SEQ ID NO:55, SEQ ID NO:56, SEQ ID NO:69, SEQ ID NO:71, SEQ ID NO:73, SEQ ID NO:75, SEQ ID NO:77, SEQ ID NO:79, SEQ ID NO:81, SEQ ID NO:83, SEQ ID NO:157, SEQ ID NO:159, SEQ ID NO:161 або SEQ ID NO:163.

[0038] Відповідно до іншого варіанту реалізації в даній заявці запропонований експресивний вектор для експресії поліпептиду зв'язування PCMA або білка відповідно до опису в даній заявці в рекомбінантній клітині-хазяїні. Відповідно до деяких варіантів реалізації зазначений експресивний вектор містить сегмент нуклеїнової кислоти, яка кодує поліпептид зв'язування PCMA, причому зазначений сегмент нуклеїнової кислоти функціонально пов'язаний з регуляторними послідовностями, які підходять для експресії зазначеного сегмента нуклеїнової кислоти в клітині-хазяїні. Відповідно до деяких варіантів реалізації зазначений сегмент нуклеїнової кислоти містить послідовність нуклеотидів, наведену в SEQ ID NO:18, SEQ ID NO:20, SEQ ID NO:22, SEQ ID NO:24, SEQ ID NO:26, SEQ ID NO:28, SEQ ID NO:29, SEQ ID NO:32, SEQ ID NO:33, SEQ ID NO:36, SEQ ID NO:37, SEQ ID NO:40, SEQ ID NO:41, SEQ ID NO:44, SEQ ID NO:48, SEQ ID NO:50, SEQ ID NO:53, SEQ ID NO:54, SEQ ID NO:55, SEQ ID NO:56, SEQ ID NO:69, SEQ ID NO:71, SEQ ID NO:73, SEQ ID NO:75, SEQ ID NO:77, SEQ ID NO:79, SEQ ID NO:81, SEQ ID NO:83, SEQ ID NO:157, SEQ ID NO:159, SEQ ID NO:161 або SEQ ID NO:163. Відповідно до інших варіантів реалізації зазначений експресивний вектор містить першу і другу експресивні одиниці, причому зазначені перша і друга експресивні одиниці містять, відповідно, перший і другий сегменти нуклеїнової кислоти, які кодують перший та другий поліпептидні ланцюги гетеродимерного білка зв'язування PCMA відповідно до певних варіантів реалізації, які описані в даній заявці, при цьому зазначені перший і другий сегменти нуклеїнової кислоти функціонально пов'язані з регуляторними послідовностями, які підходять для експресії зазначених сегментів нуклеїнової кислоти в клітині-хазяїні. Відповідно до деяких варіантів (а) перший сегмент нуклеїнової кислоти містить послідовність нуклеотидів, наведену в SEQ ID NO:44, а другий сегмент нуклеїнової кислоти містить послідовність нуклеотидів, наведену в SEQ ID NO:45; (b) перший сегмент нуклеїнової кислоти містить послідовність нуклеотидів, наведену в SEQ ID NO:53, а другий сегмент нуклеїнової кислоти містить послідовність нуклеотидів, наведену в SEQ ID NO:52; (c) перший сегмент нуклеїнової кислоти містить послідовність нуклеотидів, наведену в SEQ ID NO:54, а другий сегмент нуклеїнової кислоти містить послідовність нуклеотидів, наведену в SEQ ID NO:52; (d) перший сегмент нуклеїнової кислоти містить послідовність нуклеотидів, наведену в SEQ ID NO:55, а другий

сегмент нуклеїнової кислоти містить послідовність нуклеотидів, наведену в SEQ ID NO:45; або (е) перший сегмент нуклеїнової кислоти містить послідовність нуклеотидів, наведену в SEQ ID NO:56, а другий сегмент нуклеїнової кислоти містить послідовність нуклеотидів, наведену в SEQ ID NO:45.

5 [0039] Відповідно до іншого варіанту реалізації в даній заявці запропонована рекомбінантна клітина-хазяїн, яка містить експресивний вектор, описаний в даній заявці.

[0040] Відповідно до іншого варіанту реалізації в даній заявці запропонований спосіб одержання поліпептиду зв'язування ПСМА або білка. Наприклад, відповідно до деяких варіантів реалізації зазначений спосіб призначений для одержання поліпептиду зв'язування ПСМА, який описаний в даній заявці. Відповідно до певних варіантів реалізації зазначений спосіб загалом включає культивування рекомбінантної клітини-хазяїна, яка містить експресивний вектор, причому зазначений експресивний вектор містить сегмент нуклеїнової кислоти, який кодує зазначений поліпептид зв'язування ПСМА, і який функціонально пов'язаний з регуляторними послідовностями, які підходять для експресії зазначеного сегмента нуклеїнової кислоти в зазначеній клітині-хазяїні, і при цьому зазначене культивування відбувається в умовах, при яких експресується зазначений сегмент нуклеїнової кислоти, з одержанням в такий спосіб зазначеного поліпептиду зв'язування ПСМА. Відповідно до деяких варіантів зазначений сегмент нуклеїнової кислоти містить послідовність нуклеотидів, наведену в SEQ ID NO:18, SEQ ID NO:20, SEQ ID NO:22, SEQ ID NO:24, SEQ ID NO:26, SEQ ID NO:28, SEQ ID NO:29, SEQ ID NO:32, SEQ ID NO:33, SEQ ID NO:36, SEQ ID NO:37, SEQ ID NO:40, SEQ ID NO:41, SEQ ID NO:44, SEQ ID NO:48, SEQ ID NO:50, SEQ ID NO:53, SEQ ID NO:54, SEQ ID NO:55, SEQ ID NO:56, SEQ ID NO:69, SEQ ID NO:71, SEQ ID NO:73, SEQ ID NO:75, SEQ ID NO:77, SEQ ID NO:79, SEQ ID NO:81, SEQ ID NO:83, SEQ ID NO:157, SEQ ID NO:159, SEQ ID NO:161 або SEQ ID NO:163. Відповідно до певних варіантів реалізації зазначений спосіб додатково включає виділення зазначеного поліпептиду зв'язування ПСМА.

[0041] Відповідно до деяких варіантів реалізації зазначений спосіб призначений для одержання димерного білка зв'язування ПСМА, який описаний в даній заявці. Відповідно до деяких варіантів сегмент нуклеїнової кислоти зазначеного експресивного вектора кодує поліпептид зв'язування ПСМ відповідно до опису в даній заявці, і культивування відбувається в умовах, при яких експресується зазначений сегмент нуклеїнової кислоти, і кодує поліпептид зв'язування ПСМА одержують у вигляді димерного білка зв'язування ПСМА. Зазначений спосіб може додатково включати виділення зазначеного димерного білка зв'язування ПСМА.

[0042] Відповідно до інших варіантів реалізації зазначений спосіб призначений для одержання гетеродимерного білка зв'язування ПСМА, який описаний в даній заявці. Відповідно до певних варіантів реалізації зазначений спосіб в загальному включає культивування рекомбінантної клітини-хазяїна, яка містить першу і другу експресивні одиниці, причому зазначені перша і друга експресивні одиниці містять, відповідно, перший і другий сегменти нуклеїнової кислоти, що кодують перший та другий поліпептидні ланцюги гетеродимерного білка зв'язування ПСМА відповідно до опису в даній заявці, при цьому зазначені перший і другий сегменти нуклеїнової кислоти функціонально пов'язані з регуляторними послідовностями, які підходять для експресії зазначених сегментів нуклеїнової кислоти в клітині-хазяїні, і при цьому зазначене культивування здійснюють в умовах, при яких експресуються зазначені перший і другий сегменти нуклеїнової кислоти та кодує поліпептидні ланцюги одержують у вигляді гетеродимерного білка зв'язування ПСМА. Відповідно до деяких варіантів реалізації зазначений спосіб додатково включає виділення зазначеного гетеродимерного білка зв'язування ПСМА.

[0043] Відповідно до іншого варіанту реалізації в даній заявці запропонована композиція, яка містить будь-який з поліпептидів зв'язування ПСМА або білків, які описані в даній заявці і фармацевтично прийнятний носій, розріджувач або допоміжну речовину.

50 [0044] Відповідно до іншого варіанту реалізації в даній заявці запропонований спосіб індукування антитілозалежної клітинноопосередкованої цитотоксичності (ADCC) або комплементзалежної цитотоксичності (CDC) проти клітини, яка експресує ПСМА. Наприклад, відповідно до деяких варіантів реалізації спосіб індукування ADCC або CDC проти зазначеної ПСМА-експресуючої клітини, включає приведення в контакт зазначеної ПСМА-експресуючої клітини з димерним білком зв'язування ПСМА, який містить перший та другий поліпептидні ланцюги, при цьому кожний з зазначених поліпептидних ланцюгів являє собою поліпептид зв'язування ПСМА, який описаний в даній заявці; при цьому зазначений контакт здійснюють в умовах, при яких індукується ADCC або CDC проти зазначеної ПСМА-експресуючої клітини. Відповідно до інших варіантів реалізації спосіб індукування ADCC або CDC проти зазначеної ПСМА-експресуючої клітини включає приведення зазначеної клітини в контакт з

гетеродимерним білком зв'язування ПСМА клітин відповідно до параграфу [0031], причому зазначений контакт здійснюють в умовах, при яких індукується ADCC або CDC проти зазначеної ПСМА-експресуючої клітини.

[0045] Відповідно до іншого варіанту реалізації в даній заявці запропонований спосіб індукування перенаправленої Т-клітинної цитотоксичності (RTCC) проти клітини, яка експресує ПСМА. Відповідно до деяких варіантів спосіб індукування RTCC проти зазначеної клітини, яка експресує ПСМА, включає приведення в контакт зазначеної ПСМА-експресуючої клітини з димерним білком зв'язування ПСМА, який містить перший та другий поліпептидні ланцюги, при цьому, кожний з зазначених поліпептидних ланцюгів являє собою поліпептид зв'язування ПСМА, який описаний в даній заявці; при цьому зазначений контакт здійснюють в умовах, при яких індукується RTCC проти зазначеної ПСМА-експресуючої клітини. Відповідно до інших варіантів реалізації спосіб індукування RTCC проти зазначеної ПСМА-експресуючої клітини включає приведення зазначеної клітини в контакт з гетеродимерним білком зв'язування ПСМА, який описаний в даній заявці, причому зазначений контакт здійснюють в умовах, при яких індукується RTCC проти зазначеної ПСМА-експресуючої клітини.

[0046] Відповідно до іншого варіанту реалізації в даній заявці запропонований спосіб лікування розладу в суб'єкта, який відрізняється тим, що зазначений розлад характеризується надекспресією ПСМА. Відповідно до деяких варіантів реалізації зазначений спосіб включає введення суб'єктові терапевтично ефективної кількості описаного вище димерного білка зв'язування ПСМА. Відповідно до деяких варіантів реалізації перший та другий поліпептидні ланцюги зазначеного димерного білка зв'язування ПСМА являють собою поліпептид зв'язування ПСМА, наприклад, відповідно до наведеного вище опису, і зазначений димерний білок зв'язування ПСМА індукує перенаправлену Т-клітинну цитотоксичність (RTCC) в зазначеного суб'єкта. Відповідно до інших варіантів зазначений спосіб включає введення суб'єктові терапевтично ефективної кількості гетеродимерного білка зв'язування ПСМА, наприклад, відповідно до наведеного вище опису. Відповідно до деяких варіантів гетеродимерний білок зв'язування ПСМА являє собою білок відповідно до наведеного вище опису, і зазначений гетеродимерний білок зв'язування ПСМА індукує RTCC в зазначеного суб'єкта. Відповідно до певних варіантів реалізації описаних способів зазначений розлад являє собою ракове захворювання, таке як, наприклад, рак передміхурової залози (наприклад, кастраційно-резистентний рак передміхурової залози), колоректальний рак, рак шлунка, світлоклітинний рак нирки, рак сечового міхура або рак легенів. Відповідно до деяких варіантів реалізації зазначений розлад являє собою розлад передміхурової залози, такий як, наприклад, рак передміхурової залози або доброякісна гіперплазія передміхурової залози. Відповідно до інших варіантів зазначений розлад являє собою неоваскулярний розлад. Зазначений неоваскулярний розлад, який підлягає лікуванню, може являти собою, наприклад, рак, який характеризується ростом солідної пухлини, такий як, наприклад, світлоклітинний рак нирки, колоректальний рак, рак сечового міхура та рак легенів.

[0047] Ці та інші варіанти реалізації та/або інші аспекти даного винаходу стануть очевидними при ознайомленні з наступним докладним описом даного винаходу і прикладеними кресленнями.

ОПИС КРЕСЛЕНЬ

[0048] На Фіг. 1 представлений графік, який ілюструє результати аналізу зв'язування, проведеного для порівняння батьківського антитіла миші 107-1A4 (TSC045) з TSC085, TSC092 і TSC122 в ПСМА(+) (LnCap) і ПСМА(-) (DU-145) клітинних лініях раку передміхурової залози.

[0049] На Фіг. 2А представлений графік, який ілюструє результати дослідження зв'язування, проведеного для порівняння гуманізованих TSC188 і TSC189 в ПСМА(+) (C4-2) і ПСМА(-) (DU-145) клітинних лініях раку передміхурової залози.

[0050] На Фіг. 2В представлений графік, який ілюструє результати дослідження зв'язування, проведеного для порівняння зв'язування гуманізованих SCORPION молекул TSC194 та TSC199 зі зв'язуванням батьківських гуманізованих SMIP-молекул TSC188 і TSC189 і гібридної інтерцепторної молекули TSC122 в ПСМА(+) (C4-2) і ПСМА(-) (DU-145) клітинних лініях раку передміхурової залози.

[0051] На Фіг. 3 представлений графік, який ілюструє результати експериментів з порівняння інтерналізації батьківського 107-1A4 антитіла миші і білків зв'язування ПСМА, сконструйованих на інтерцепторних та SMIP-каркасах (скаффолдах).

[0052] На Фіг. 4 представлений графік, який ілюструє потужну мішеньзалежну цитотоксичну активність протягом 24 годин, яка спостерігалася для гібридної інтерцепторної молекули TSC122 при зменшенні концентрацій (300, 100, 30, 10 і 0 пМ) за наявності Т-клітин з крові людини, отриманої від двох різних донорів (позначені як AG і VV).

[0053] На Фіг. 5 представлений графік, який ілюструє цитотоксичну активність TSC200, TSC202, TSC204 поряд з батьківською гібридною інтерцепторною молекулою TSC122.

[0054] На Фіг. 6 представлений графік, який ілюструє Т-клітинну цитотоксичність, опосередковану гуманізованими молекулами SCORPION 107-1A4 (TSC194, TSC199, TSC212, TSC213) в порівнянні з гібридною інтерцепторною молекулою TSC122.

[0055] На Фіг. 7A і 7B представлені графіки, які ілюструють мішеньзалежну проліферацію CD4⁺ Т-клітин (Фіг. 7A) і CD8⁺ Т-клітин (Фіг. 7B), індуквану анти-ПСМА біспецифічними молекулами (TSC194, TSC199, TSC202 і TSC122), які вступають в реакцію з клітинами C4-2.

[0056] На Фіг. 8A-8C представлені графіки, які ілюструють дослідження конкурентного зв'язування mAb J591 і J415 / mAb 107-1A4 і гібридних, і гуманізованих SMIP-молекул 107-1A4, з ПСМА на клітинах C4-2. Зокрема, на Фіг. 8A показані результати аналізу конкурентного зв'язування для визначення наявності конкуренції гуманізованого J591 антитіла (Hu591) з 107-1A4, J591 або J415 антитілами миші за зв'язування ПСМА на клітинах C4-2; на Фіг. 8B показані результати аналізу конкурентного зв'язування для визначення наявності конкуренції трьох антитіл миші з гібридною 107-1A4 SMIP-молекулою (TSC085) за зв'язування ПСМА на клітинах C4-2; і Фіг. 8C показані результати аналізу конкурентного зв'язування для визначення наявності конкуренції трьох антитіл миші за зв'язування ПСМА на клітинах C4-2 з гуманізованою 107-1A4 SMIP-молекулою (TSC189).

ДОКЛАДНИЙ ОПИС ВИНАХОДУ

I. Загальний опис

[0057] В даному винаході запропоновані поліпептиди зв'язування ПСМА та білки, які специфічно зв'язуються з простатичним специфічним мембранним антигеном (ПСМА). Введення терапевтично ефективної кількості поліпептиду зв'язування ПСМА або білка відповідно до даного винаходу пацієнтові, який потребує цього, підходить для лікування певних розладів, пов'язаних з надекспресією ПСМА, включаючи певні ракові захворювання та розлади передміхурової залози. Відповідно до одного з варіантів реалізації зазначений поліпептид зв'язування ПСМА або білок одночасно зв'язує клітину-мішень, яка надлишково експресує ПСМА, і Т-клітину, в такий спосіб «перехресно зв'язуючи» зазначену клітину-мішень, яка надлишково експресує ПСМА, і зазначену Т-клітину. Зв'язування обох доменів з їхніми мішенями викликає потужну мішеньзалежну перенаправлену Т-клітинну цитотоксичність (RTCC) (наприклад, індукує мішеньзалежну Т-клітинну цитотоксичність, активацію Т-клітин і проліферацію Т-клітин).

[0058] Назви розділів в даній заявці слугують винятково організаційним цілям і не повинні тлумачитися як такі, що обмежують об'єкт описання винаходу. Всі документи або частини документів, які цитуються в даній заявці, включаючи, але не обмежуючись перерахованими, патенти, заявки на патенти, статті, книги і навчальні посібники, явно включені в дану заявку за допомогою посилання в повному обсязі для будь-яких цілей. В тому випадку, якщо визначення терміна в одному або більше з включених документів або частин документів суперечить визначенню зазначеного терміна в даній заявці, визначення в даній заявці буде мати перевагу.

[0059] Слід розуміти, що в даному описі будь-який діапазон концентрацій, діапазон відсотків, діапазон співвідношень або діапазон цілочисельних значень включає значення будь-якого цілого числа в зазначеному діапазоні і, у відповідних випадках, його частини (наприклад, однієї десятої та однієї соті цілого числа), якщо не зазначене інше. В даній заявці «приблизно» означає $\pm 20\%$ від зазначеного діапазону, значення або структури, якщо не зазначене інше. Слід розуміти, що терміни в однині в даній заявці означають «один або більше» з перерахованих компонентів, якщо не зазначене інше. Згадування альтернативних варіантів (наприклад, «або») має на увазі один з зазначених альтернативних варіантів, обидва зазначені альтернативні варіанти або будь-яку їхню комбінацію. В даній заявці терміни «включати» і «містити» є синонімами. Крім того, слід розуміти, що поліпептиди, які містять різні описані в даній заявці комбінації компонентів (наприклад, доменів або областей) і замісників, описані в тому ж обсязі, якби кожний поліпептид був зазначений окремо. Відповідно, вибір конкретних компонентів індивідуальних поліпептидів охоплений обсягом даного опису.

II. Визначення

[0060] Термін «домен зв'язування» або «область зв'язування», який використовується в даній заявці, відноситься до домену, області, частини або ділянки білка, поліпептиду, олігопептиду або пептиду, який(а) має здатність специфічно розпізнавати і зв'язуватися з цільовою молекулою, такою як антиген, ліганд, рецептор, субстрат або інгібітор (наприклад, CD3, ПСМА). Типові домени зв'язування включають однокланцеві варіабельні області антитіл (наприклад, доменні антитіла, sFv, scFv, scFab), ектодомени та ліганди рецепторів (наприклад, цитокіни, хемокіни). Відповідно до певних варіантів реалізації домен зв'язування містить ділянку

зв'язування антигену або складається з ділянки зв'язування антигену (наприклад, містить варіабельну послідовність важкого ланцюга і варіабельну послідовність легкого ланцюга або три визначаючі комплементарності області легких ланцюгів (CDR) і три CDR важких ланцюгів антитіла, які поміщені в альтернативні каркасні області (FR) (наприклад, FR людини, де не обов'язково замінені одна або більше амінокислоти). Відомі різноманітні методи аналізу для ідентифікації доменів зв'язування відповідно до даного опису, які специфічно зв'язуються з конкретною мішенню, в тому числі вестерн-блотінг, ELISA, скринінг бібліотек фагового дисплея та аналіз взаємодії BIACORE®. В даній заявці поліпептид зв'язування ПСМА може містити «перший домен зв'язування» і, не обов'язково, «другий домен зв'язування». Відповідно до певних варіантів реалізації зазначений «перший домен зв'язування» являє собою домен зв'язування ПСМА і, залежно від конкретного формату поліпептиду (наприклад, SMIP або PIMS), може бути розташований або на аміно-кінці, або на карбоксильному кінці. Відповідно до певних варіантів реалізації, які припускають наявність і першого й другого доменів зв'язування, другий домен зв'язування являє собою домен зв'язування Т-клітин, такий як scFv, отриманий з моноклонального антитіла миші (наприклад, CRIS-7), який зв'язується з антигеном поверхні Т-клітин (наприклад, CD3). Відповідно до інших варіантів реалізації зазначений другий домен зв'язування являє собою другий домен зв'язування ПСМА. Відповідно до подальших варіантів реалізації зазначений другий домен зв'язування являє собою домен зв'язування, який відрізняється від домену зв'язування ПСМА або домену зв'язування Т-клітин.

[0061] Домен зв'язування «специфічно зв'язує» мішень, якщо він зв'язує зазначену мішень зі спорідненістю (афінністю) або K_a (тобто рівноважною константою зв'язування конкретного зв'язування взаємодії в одиницях $1/M$), рівним або більшим, ніж $10^5 M^{-1}$, в той же час не зв'язуючи в вираженому ступені інші компоненти, які наявні в зразку тестування. Домени зв'язування можуть бути класифіковані на «високоафінні» домени зв'язування та «низькоафінні» домени зв'язування. «Високоафінні» домени зв'язування відносяться до доменів зв'язування з K_a , що доводять щонайменше $10^7 M^{-1}$, щонайменше $10^8 M^{-1}$, щонайменше $10^9 M^{-1}$, щонайменше $10^{10} M^{-1}$, щонайменше $10^{11} M^{-1}$, щонайменше $10^{12} M^{-1}$ або щонайменше $10^{13} M^{-1}$. «Низькоафінні» домени зв'язування відносяться до доменів зв'язування з K_a , значення якої становить до $10^7 M^{-1}$, до $10^6 M^{-1}$, до $10^5 M^{-1}$. Як варіант, афінність може бути визначена як рівноважна константа дисоціації (K_d) конкретної зв'язуючої взаємодії в одиницях M (наприклад, від $10^{-5} M$ до $10^{-13} M$). Афінність поліпептидів домену зв'язування та одноланцюгових поліпептидів, які відповідають даному опису, можуть бути легко визначені з застосуванням звичайних методів (див., наприклад, Scatchard et al. (1949) Ann. N.Y. Acad. Sci. 51:660; і патенти США №5283173, №5468614, або еквівалентні).

[0062] «CD3» відомий в даній області техніки як мультибілковий комплекс з 6 ланцюгів (див., наприклад, Abbas and Lichtman, 2003; Janeway et al., p. 172, 178, 1999), які представляють собою субодиниці Т-клітинного рецепторного комплексу. В ссавців субодиниці CD3 Т-клітинного рецепторного комплексу представлені ланцюгом CD3 γ , ланцюгом CD3 δ , двома ланцюгами CD3 ϵ і гомодимером ланцюгів CD3 ζ . Ланцюги CD3 γ , CD3 δ і CD3 ϵ являють собою білки клітинної поверхні з суперсімейства імуноглобулінів, які містять один домен імуноглобуліну. Трансмембранні області ланцюгів CD3 γ , CD3 δ і CD3 ϵ негативно заряджені, що являє собою характеристику, яка дозволяє зазначеним ланцюгам зв'язуватися з позитивно зарядженими ланцюгами Т-клітинного рецептора. Кожний з внутрішньоклітинних сегментів ланцюгів CD3 γ , CD3 δ , і CD3 ϵ містить одиночний консервативний мотив, відомий як імунорецепторний тирозиновий мотив, або ITAM, в той час як кожен ланцюг CD3 ζ містить три такі мотиви. Вважають, що ITAM мають важливе значення для сигнальної здатності TCR-комплексу. CD3 в даній заявці може відноситися до CD3 різних видів тварин, включаючи людину, мавпу, мишу, пацюка або інших ссавців.

[0063] В даній заявці під «консервативною заміною» відповідно прийнятому в даній області техніки значенню мається на увазі заміна однієї амінокислоти на іншу амінокислоту, яка має подібні властивості. Типові консервативні заміни загальновідомі в даній області техніки (див., наприклад, WO 97/09433, стор. 10, опубліковану 13 березня 1997 р.; Lehninger, Biochemistry, Second Edition; Worth Publishers, Inc. NY:NY (1975), pp.71-77; Lewin, Genes IV, Oxford University Press, NY and Cell Press, Cambridge, MA (1990), p. 8). Відповідно до певних варіантів реалізації консервативна заміна включає заміну лейцину на серин.

[0064] Термін «похідне», який використовується в даній заявці, відноситься до модифікації одного або більше амінокислотного залишку пептиду хімічним або біологічним способом, з застосуванням або без застосування ферменту, наприклад, глікозилуванням, алкілуванням, ацилюванням, одержанням складного ефіру або одержанням амідів.

[0065] В даній заявці під поліпептидною або амінокислотою послідовністю, «отриманою з»

певного поліпептиду або білка, мається на увазі походження зазначеного поліпептиду. Відповідно до певних варіантів реалізації поліпептидна або амінокислотна послідовність, яка походить з конкретної послідовності (яка іноді називається «початковою» або «батьківською» або «вихідною» послідовністю) містить послідовність амінокислот, в істотному ступені ідентичну

5 початковій послідовності або її частині, при цьому, зазначена частина складається щонайменше з 10-20 амінокислот, щонайменше з 20-30 амінокислот, або щонайменше з 30-50 амінокислот, або щонайменше з 50-150 амінокислот, або такий фрагмент, який фахівець в даній області техніки зможе інакше ідентифікувати як той, що походить з зазначеної початкової послідовності.

10 [0066] Поліпептиди, отримані з іншого поліпептиду, можуть містити одну або більше мутацію відносно початкового поліпептиду, наприклад, заміну одного або більше амінокислотного залишку іншим амінокислотним залишком, або вставку або видалення одного або більше амінокислотних залишків. Зазначений поліпептид може містити послідовність амінокислот, що не зустрічається в природі. Такі версії обов'язково мають менше ніж 100% ідентичності, або

15 подібності, з послідовностями початкового поліпептиду. Відповідно до одного з варіантів реалізації версія має послідовність амінокислот, ідентичну або подібну з послідовністю амінокислот початкового поліпептиду приблизно на 60% – менше ніж на 100%. Відповідно до інших варіантів реалізації версія має послідовність амінокислот, ідентичну або подібну з послідовністю амінокислот початкового поліпептиду приблизно на 75% – менше ніж на 100%,

20 приблизно на 80% – менше ніж на 100%, приблизно на 85% – менше ніж на 100%, приблизно на 90% – менше ніж на 100%, приблизно на 95% – менше ніж на 100%.

[0067] В даній заявці, якщо не зазначене інше, положення амінокислотних залишків в варіабельній області молекули імуноглобуліну пронумеровані відповідно до системи нумерації за Kabat (Kabat, Sequences of Proteins of Immunological Interest («Послідовності білків, які

25 представляють імунологічний інтерес»), 5th ed. Bethesda, MD: Public Health Service, National Institutes of Health (1991)), а положення амінокислотних залишків в константній області молекули імуноглобуліну пронумеровані відповідно до номенклатури EU (Ward et al., 1995 Therap. Immunol. 2:77-94).

[0068] Термін «димер», який використовується в даній заявці, відноситься до біологічного

30 утворення, яке складається з двох субодиниць, зв'язаних одна з одною за рахунок одного або більше видів внутрішньомолекулярних сил, включаючи ковалентні зв'язки (наприклад, дисульфідні зв'язки) та інших взаємодій (наприклад, електростатичних взаємодій, сольових містків, водневого зв'язку і гідрофобних взаємодій), та стабільний в підходящих умовах (наприклад, в фізіологічних умовах, в водному розчині, який підходить для експресування, очищення та/або зберігання рекомбінантних білків, або в умовах для неденатуруючого та/або невідновлюючого електрофореза). Термін «гетеродимер» або «гетеродимерний білок» в даній

35 заявці відноситься до димеру, утвореного двома різними поліпептидами. «Гетеродимер» не включає антитіло, утворене чотирма поліпептидами (тобто двома легкими ланцюгами і двома важкими ланцюгами). Термін «гомодимер» або «гомодимерний білок» в даній заявці відноситься до димеру, утвореного двома ідентичними поліпептидами.

[0069] В даній заявці «шарнірна область» або «шарнір» відноситься до поліпептиду, отриманого з (а) міждоменної області трансмембранного білка (наприклад, трансмембранного білка I типу); або (b) області «стовбура» С-лектини II типу. Наприклад, шарнірна область може бути отримана з міждоменної області члена суперсімейства імуноглобулінів; підходящі шарнірні

45 області цього конкретного класу включають (i) шарнірні області імуноглобулінів (які складаються з, наприклад, верхньої(їх) та/або серцевинної(їх) області (областей)) або їх функціональні варіанти, включаючи шарнірні області імуноглобуліну, дикого типу і модифіковані, та (ii) області (або їх функціональні варіанти), які з'єднують V-Подібні або С-Подібні домени імуноглобулінів.

[0070] Термін «шарнірна область імуноглобуліну дикого типу» відноситься до верхніх та

50 середніх шарнірних послідовностей амінокислот, які зустрічаються в природі, та розташовуються між доменами CH1 і CH2 та з'єднують їх (в IgG, IgA, IgD) або, що розташовуються між доменами CH1 і CH3 та з'єднують їх (в IgE та IgM), які виявляються у важкому ланцюзі антитіла. Відповідно до певних варіантів реалізації послідовність шарнірної області імуноглобуліну дикого типу являє собою послідовність людини і може містити шарнірну

55 область IgG людини.

[0071] Термін «модифікована шарнірна область імуноглобуліну дикого типу» або «модифікована шарнірна область імуноглобуліну» відноситься до (а) шарнірної області імуноглобуліну дикого типу, яка містить до 30% змін амінокислотного складу (наприклад, до 25%, 20%, 15%, 10%, або 5% амінокислот замінені або вилучені), або (b) частини шарнірної

60 області дикого типу імуноглобуліну, довжина якого становить від приблизно 5 амінокислот

(наприклад, приблизно 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19 або 20 амінокислот) до приблизно 120 амінокислот (наприклад, довжина становить від приблизно 10 до приблизно 40 амінокислот, або від приблизно 15 до приблизно 30 амінокислот, або від приблизно 15 до приблизно 20 амінокислот, або від приблизно 20 до приблизно 25 амінокислот), який містить
 5 приблизно до 30% змін амінокислотного складу (наприклад, приблизно до 25%, 20%, 15%, 10%, 5%, 4%, 3%, 2% або 1% амінокислот замінені або вилучені, або наявна комбінація зазначених змін), і містить серцевинну шарнірну область IgG, розкриту в PCT/US2010/62436 і PCT/US2010/62404.

[0072] Термін «гуманізоване», який використовується в даній заявці, відноситься до процесу одержання антитіла або імуноглобулінових зв'язуючих білків і поліпептидів, отриманих від видів, які не є людиною (наприклад, миші або пацюки), менш імуногенних для людини, але при цьому таких, що зберігають антиген-зв'язуючі властивості вихідного антитіла, з застосуванням методів генної інженерії. Відповідно до деяких варіантів реалізації зазначений(і) домен(и) зв'язування антитіла або імуноглобулін-зв'язуючих білків і поліпептидів (наприклад, варіабельні області легкого та важкого ланцюгів, Fab, scFv) гуманізовані. Домени зв'язування, отримані не від людини, можуть бути гуманізовані з застосуванням методики, відомої як CDR-щеплення (Jones et al., Nature 321:522 (1986)) та її варіантів, включаючи «реконструювання» (Verhoeven, et al., 1988 Science 239:1534–1536; Riechmann, et al., 1988 Nature 332:323–337; Tempest, et al., Bio/Technol 1991 9:266–271), «гіперхимеризацію» (Queen, et al., 1989 Proc Natl Acad Sci USA 86:10029–10033; Co, et al., 1991 Proc Natl Acad Sci USA 88:2869–2873; Co, et al., 1992 J Immunol 148:1149–1154), та «вініринг» («реконструювання поверхні») (Mark, et al., "Derivation of therapeutically active humanized and veneered anti-Cd18 antibodies («Дериватизація терапевтично активних гуманізованих антитіл проти CD18 з реконструйованою поверхнею»). 3: Metcalf BW, Dalton BJ, eds. Cellular adhesion: molecular definition to therapeutic potential. New York: Plenum Press, 1994: 291–312). Отримані з відмінного від людини джерела інші області антитіла або імуноглобулін-зв'язуючих білків і поліпептидів, такі як домени шарнірної області і константної області, можуть також бути гуманізовані.

[0073] Термін «домен димеризації імуноглобуліну» або «домен гетеродимеризації імуноглобуліну» в даній заявці відноситься до домену імуноглобуліну поліпептидного ланцюга, який переважно взаємодіє або зв'язується з іншим доменом імуноглобуліну другого поліпептидного ланцюга, при цьому взаємодія різних доменів гетеродимеризації імуноглобуліну суттєво сприяє або ефективно сприяє гетеродимеризації зазначених першого та другого поліпептидних ланцюгів (тобто утворенню димера з двох різних поліпептидних ланцюгів, яке також називають «гетеродимером»). Взаємодія між доменами гетеродимеризації імуноглобуліну «суттєво сприяє або ефективно сприяє» гетеродимеризації першого та другого поліпептидних ланцюгів, якщо є статистично значне зменшення димеризації між зазначеними першим та другим поліпептидними ланцюгами під час відсутності домену гетеродимеризації імуноглобуліну першого поліпептидного ланцюга та/або домену гетеродимеризації імуноглобуліну другого поліпептидного ланцюга. Відповідно до певних варіантів реалізації, якщо перший і другий поліпептидні ланцюги коекспресуються, щонайменше 60%, щонайменше приблизно 60% – приблизно 70%, щонайменше приблизно 70% – приблизно 80%, щонайменше на 80% – приблизно 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, або 99% зазначених першого та другого поліпептидних ланцюгів утворюють гетеродимери один з одним. Типові домени гетеродимеризації імуноглобуліну включають домен CH1 імуноглобуліну, домен CL імуноглобуліну (наприклад, Сκ або Сλ ізотипи), або їх похідні, включаючи домени CH1 і CL імуноглобуліну дикого типу і модифіковані (або мутовані) домени CH1 і CL імуноглобуліну, відповідно до опису в даній заявці.

[0074] Термін «константна область імуноглобуліну» або «константна область» в даній заявці відноситься до пептидної або поліпептидної послідовності, яка являє собою частково або повністю один або більше доменів константної області, або отримана з неї. Відповідно до певних варіантів реалізації константна область імуноглобуліну являє собою частково або повністю один або більше доменів константної області, або отримана з неї, але не всі домени константної області вихідного антитіла. Відповідно до певних варіантів реалізації константна область містить домени IgG CH2 і CH3, наприклад, домени IgG1 CH2 і CH3. Відповідно до певних варіантів реалізації константна область не містить домен CH1. Відповідно до певних варіантів реалізації домени константної області, які становлять зазначену константну область, являються доменами людини. Відповідно до деяких варіантів реалізації (наприклад, в певних версіях поліпептиду зв'язування ПСМА або білка зв'язування ПСМА, які включають другий домен зв'язування, який специфічно зв'язується з CD3 або іншим антигеном поверхні Т-клітин) домени константної області гібридного білка відповідно до даного опису не мають або мають

мінімальні ефекторні функції антитілозалежної клітинноопосередкованої цитотоксичності (ADCC), активації комплементу та комплементзалежної цитотоксичності (CDC), зберігаючи одночасно здатність зв'язувати деякі F_c-рецептори (наприклад, F_cRn, неонатальний F_c-рецептор) і відносно довгий період напівжиття *in vivo*. Відповідно до інших варіантів гібридний білок відповідно до даного опису включає константні домени, які зберігають таку ефекторну функцію, або щось одне, або і ADCC, і CDC. Відповідно до певних варіантів реалізації домен зв'язування відповідно до даного опису злитий з константною областю IgG1 людини, при цьому в зазначеній константній області IgG1 мутована одна або більше з наступних амінокислот: лейцин в положенні 234 (L234), лейцин в положенні 235 (L235), гліцин в положенні 237 (G237), глутамат в положенні 318 (E318), лізин в положенні 320 (K320), лізин в положенні 322 (K322), або наявна будь-яка комбінація зазначених мутацій (нумерація відповідає EU). Наприклад, будь-яка (i) одна або більше з зазначених амінокислот може(жуть) бути замінені(и) на аланін. Відповідно до ще одного варіанту реалізації в F_c-домені IgG1 всі залишки L234, L235, G237, E318, K320, і K322 (відповідно до системи нумерації EU) замінені на аланін (тобто L234A, L235A, G237A, E318A, K320A, і K322A відповідно), і необов'язково додатково є мутація N297A (тобто глікозилування домену CH2 в істотному ступені пригнічується).

[0075] «F_c-область» або «F_c-домен» відноситься до поліпептидної послідовності, яка відповідає або була отримана з частини вихідного антитіла, відповідального за зв'язування з рецепторами антитіла на клітинах та компоненті C1q комплементу. F_c означає «фрагмент, який кристалізується», фрагмент антитіла, який легко утворює білковий кристал. Певні білкові фрагменти, первісно описані за допомогою протеолітичного розщеплення, можуть повністю визначати загальну структуру білка-імуноглобуліну. Відповідно до першопочаткового визначення в літературі F_c фрагмент складається зі зв'язаних дисульфідним зв'язком шарнірних областей важкого ланцюга, доменів CH2 і CH3. Однак нещодавно зазначений термін був використаний для позначення одиночного ланцюга, який складається з CH3, CH2 і щонайменше частини шарнірної області, достатньої для утворення за рахунок дисульфідного зв'язку димера з другим таким ланцюгом. Для ознайомлення з оглядом структури і функцій імуноглобулінів див. Putnam, *The Plasma Proteins* («Білки плазми»), Vol. V (Academic Press, Inc., 1987), pp. 49-140; і Padlan, *Mol. Immunol.* 31:169-217, 1994. Термін F_c, який використовується в даній заявці, включає варіанти послідовностей, які зустрічаються в природі.

[0076] В даній заявці термін «SMIP» означає білковий скаффолд відповідно до загального опису, наприклад, в опублікованих заявках на патент США №2003/0133939, 2003/0118592 та 2005/0136049, включених в дану заяву в усій повноті за допомогою посилань. Під «ПСМА-специфічними SMIP-молекулами» або «SMIP-молекулами», описаними в Прикладах і протягом всього даного опису, маються на увазі білки зв'язування ПСМА, які містять каркасні структури SMIP; наприклад, в напрямку від аміно-кінця до карбоксильного кінця, перший домен зв'язування, шарнірну область і константну область імуноглобуліну.

[0077] В даній заявці термін «PIMS» означає білковий скаффолд відповідно до загального опису, наприклад, в опублікованій заявці на патент США №2009/0148447, включений в дану заяву у всій повноті за допомогою посилання. Під «ПСМА-специфічними PIMS-молекулами» або «PIMS-молекулами» описаними в Прикладах і протягом всього даного опису, маються на увазі білки зв'язування ПСМА, які містять каркасні структури PIMS, наприклад, в напрямку від аміно-кінця до карбоксильного кінця, константну область, шарнірну область і перший домен зв'язування імуноглобуліну.

[0078] В даній заявці термін «інтерцептор/інтерцепторний» використовується для позначення моноспецифічного або мультиспецифічного гетеродимерного білкового скаффолда, відповідного до загального опису в заявках PCT/US2010/62436 і PCT/US2010/62404, повністю включених в дану заяву. Під «ПСМА-специфічними інтерцепторними молекулами» або «інтерцепторними молекулами», описаними в Прикладах і протягом всього даного опису, маються на увазі білки зв'язування ПСМА, які містять інтерцепторні каркасні структури, наприклад, два неідентичні поліпептидні ланцюги, де кожний поліпептидний ланцюг містить домен гетеродимеризації імуноглобуліну. Домени гетеродимеризації імуноглобуліну, які взаємодіють, відрізняються. Відповідно до одного варіанту реалізації домен гетеродимеризації імуноглобуліну містить домен CH1 або його похідне. Відповідно до іншого варіанту реалізації домен гетеродимеризації імуноглобуліну містить домен CL або його похідне. Відповідно до одного з варіантів реалізації зазначений домен CL являє собою Ск або Сл ізотип або його похідне.

[0079] В даній заявці «SCORPION» являє собою термін, який використовується для позначення мультиспецифічного зв'язуючого білкового скаффолда. SCORPION™ є торговою маркою Emergent Product Development Seattle, LLC. Мультиспецифічні білки зв'язування і

поліпептиди описані, наприклад, в опублікованій заявці PCT №WO 2007/146968, опублікованій заявці на патент США №2006/0051844, опублікованій заявці PCT №WO 2010/040105, опублікованій заявці PCT №WO 2010/003108 і в патенті США №7166707, включених в дану заявку у всій повноті за допомогою посилань. Поліпептид SCORPION містить два домени зв'язування (зазначені домени можуть бути сконструйовані таким чином, щоб специфічно зв'язуватися з однією або різними мішенями), дві шарнірні області і константну область імуноглобуліну. Білки SCORPION являють собою гомодимерні білки, які містять два ідентичні, зв'язаних дисульфідним зв'язком поліпептиду SCORPION. Під «ПСМА-специфічними молекулами SCORPION» або «молекулами SCORPION», описаними в Прикладах і протягом всього даного опису, маються на увазі білки зв'язування ПСМА, які містять каркасну структуру SCORPION, наприклад, два домени зв'язування (зазначені домени можуть бути сконструйовані таким чином, щоб специфічно зв'язуватися з однією і тією ж або різними мішенями), дві шарнірні області і константну область імуноглобуліну.

[0080] В даній заявці термін «область «стовбура» С-лектина II типу відноситься до частини позаклітинного домену С-лектина II типу, який розташований між С-типу лектиноподібним доменом (CTLD; наприклад, подібний з CTLD рецепторами природніх клітин-кілерів) і трансмембранним доменом. Наприклад, в молекулі CD94 людини (номер доступу GenBank AAC50291.1, PRI, 30 листопада 1995 р.) позаклітинний домен відповідає амінокислотним залишкам 34–179, в той час як CTLD відповідає амінокислотним залишкам 61–176. Відповідно, область «стовбура» молекули CD94 людини включає амінокислотні залишки 34–60, які виявляються між мембраною та CTLD (див. Boyington et al., Immunity 10:75, 1999; для ознайомлення з описом інших областей «стовбура», див. також Beavil et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA 89:753, 1992; і Figdor et al., Nature Rev. Immunol. 2:77, 2002). Зазначені С-лектини II типу можуть також містити від 6 до 10 сполучних амінокислот між областю «стовбура» і трансмембранною областю або CTLD. В іншому прикладі білок людини NKG2A, який складається з 233 амінокислот (номер доступу GenBank P26715.1, PRI, 15 червня 2010 р.) має трансмембранний домен, який займають амінокислоти 71–93, і позаклітинний домен, який займає амінокислоти 94–233. CTLD складається з амінокислот 119–231, і область «стовбура» містить амінокислоти 99–116, фланковані з'єднаннями з п'яти та двох амінокислот. Інші С-лектини II типу, а також їх позаклітинні ліганд-зв'язуючі домени, міждоменні області або області «стовбура», і CTLD відомі в даній області техніки (див., наприклад, номери доступу GenBank NP_001993.2; AAN07037.1, PRI, 15 липня 2006 р.; NP_001773.1, PRI, 20 червня 2010 р.; AAL65234.1, PRI, 17 січня 2002, і CAA04925.1, PRI, 14 листопада 2006 р., для ознайомлення з послідовностями людини CD23, CD69, CD72, NKG2A і NKG2D та їхніми описами, відповідно).

[0081] В даній заявці термін «міждоменна область» трансмембранного білка (наприклад, трансмембранний білок I типу) відноситься до частини позаклітинного домену зазначеного трансмембранного білка, який розташований між двома суміжними доменами. Приклади міждоменних областей включають області, які з'єднують суміжні Ig домени в представників суперсімейства імуноглобулінів (наприклад, шарнірна область імуноглобуліну IgG, IgA, IgD або IgE; область, яка з'єднує домени IgV та IgC2 CD2; або область, яка з'єднує домени IgV та IgC CD80 або CD86). Іншим прикладом міждоменної області є область, яка з'єднує неімуноглобуліновий домен та IgC2 домен CD22, який зв'язує сіалову кислоту Ig-подібного лектина I типу.

[0082] Поліпептидна ділянка, «отримана з» області «стовбура» С-лектина II типу або «отримана з» міждоменної області трансмембранного білка (наприклад, шарнірної області імуноглобуліну), відноситься до послідовності, яка складається з приблизно 5 - приблизно 150 амінокислот; до послідовностей, які складаються з приблизно 5 - приблизно 100 амінокислот; до послідовностей, які складаються з приблизно 5 - приблизно 50 амінокислот; до послідовностей, які складаються з приблизно 5 - приблизно 40 амінокислот; до послідовностей, які складаються з приблизно 5 - приблизно 30 амінокислот; до послідовностей, які складаються з приблизно 5 - приблизно 25 амінокислот; до послідовностей, які складаються з приблизно 5 - приблизно 20 амінокислот; до послідовностей, які складаються з приблизно 10 - приблизно 25 амінокислот; до послідовностей, які складаються з приблизно 10 - приблизно 20 амінокислот, приблизно 8 - приблизно 20 амінокислот, приблизно 9 - приблизно 20 амінокислот, приблизно 10- приблизно 20 амінокислот, приблизно 11 - приблизно 20 амінокислот, приблизно 12 - приблизно 20 амінокислот, приблизно 13 - приблизно 20 амінокислот, приблизно 14 - приблизно 20 амінокислот, приблизно 15 - приблизно 20 амінокислот, або до послідовностей, приблизно 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, або 20 амінокислот, при цьому всі вони або щонайменше їх частина включає(ють) (i) послідовність дикого типу області «стовбура» або міждоменної області; (ii) фрагмент послідовності дикого типу області «стовбура» або

міждоменної області; (iii) поліпептид, який має послідовність амінокислот, щонайменше на 80%, 85%, 90% або 95% ідентичну або (i), або (ii); або (iv): або (i), або (ii), в яких одна, дві, три, чотири або п'ять амінокислот вилучені, вставлені, замінені або є будь-яка комбінація зазначеного, наприклад, одна або більше зміна являє собою заміну, або зазначена одна або більше мутація

5 включає тільки одне видалення. Відповідно до деяких варіантів реалізації похідне області «стовбура» більш стійке до протеолітичного розщеплення в порівнянні з послідовністю області «стовбура» дикого типу, наприклад, отримані приблизно з 8 - приблизно 20 амінокислот NKG2A, NKG2D, CD23, CD64, CD72 або CD94.

10 [0083] Термін «з'єднуючі амінокислоти» або «з'єднуючі амінокислотні залишки», який використовується в даній заявці відноситься до одних або більше (наприклад, приблизно 2–10) амінокислотних залишків між двома суміжними областями або доменами поліпептиду, наприклад, між шарніром і суміжною константною областю імуноглобуліну, або між шарніром і суміжним доменом зв'язування, або між пептидним лінкером, який з'єднує два варіабельні домени імуноглобуліну, і суміжним варіабельним доменом імуноглобуліну. З'єднуючі

15 амінокислоти можуть бути обумовлені конструктивною схемою поліпептиду (наприклад, амінокислотні залишки, обумовлені застосуванням сайту розщеплення рестриктазою при конструюванні молекули нуклеїнової кислоти, яка кодує поліпептид).

20 [0084] В даній заявці вираз «лінкер між CH3 і CH1 або CL» відноситься до одного або більше (наприклад, приблизно 2–12, приблизно 2–10, приблизно 4–10, приблизно 5–10, приблизно 6–10, приблизно 7–10, приблизно 8–10, приблизно 9–10, приблизно 8–12, приблизно 9–12, або приблизно 10–12) амінокислотного залишку між С-кінцем домену CH3 (наприклад, CH3 дикого типу або мутованого CH3) та аміно-кінцем домену CH1 або домену CL (наприклад, Cκ).

25 [0085] Термін «пацієнт, який потребує», який використовується в даній заявці, відноситься до пацієнта, в якого є ризик виникнення захворювання, розладу або стану, які піддаються лікуванню або, які полегшує білок зв'язування ПСМА або поліпептид або його композиція відповідно до даної заявки, або який страждає від такого захворювання, розладу або стану.

30 [0086] Термін «пептидний лінкер», який використовується в даній заявці, відноситься до послідовності амінокислот, яка з'єднує варіабельну область важкого ланцюга з варіабельною областю легкого ланцюга, що й забезпечує спейсерну функцію, сумісну з взаємодією двох субдоменів зв'язування, так що отриманий поліпептид зберігає специфічну зв'язувальну здатність у відношенні тієї ж цільової молекули, що й антитіло, яке містить такі ж варіабельні області легкого та важкого ланцюгів. Відповідно до певних варіантів реалізації лінкер складається з 5 - приблизно 35 амінокислот, наприклад, приблизно 15 - приблизно 25

35 амінокислот.

[0087] Термін «фармацевтично прийнятний», який використовується в даній заявці, відноситься до молекулярних субстанцій та композицій, які не дають алергійних або інших серйозних небажаних реакцій при введенні з застосуванням шляхів, загальновідомих в даній області техніки. Молекулярні субстанції та композиції, схвалені регулювальним органом

40 федерального або державного керування, або наведені у Фармакопеї США або інших загальноновизнаних фармакопеях для застосування на тваринах, і конкретніше – на людях, вважаються «фармацевтично прийнятними».

[0088] Термін «промотор», який використовується в даній заявці, відноситься до області ДНК, залученої в зв'язування РНК-полімерази для ініціації транскрипції.

45 [0089] В даній заявці терміни «нуклеїнова кислота», «молекула нуклеїнової кислоти» або «полінуклеотид» відносяться до дезоксирибонуклеотидів або рибонуклеотидів та їх полімерів в одноланцюговій або дволанцюговій формі. Якщо окремо не наведені обмеження, зазначені терміни охоплюють нуклеїнові кислоти, які містять аналоги природних нуклеотидів з подібними зв'язуючими ядрами вихідної нуклеїнової кислоти, і такі, що метаболізуються подібним чином

50 з нуклеотидами, які зустрічаються в природі. Якщо не зазначене інше, конкретна послідовність нуклеїнової кислоти також потенційно охоплює її консервативно модифіковані варіанти (наприклад, заміни вироджених кодонів) і комплементарні послідовності, а також явним чином зазначену послідовність. Зокрема, заміни вироджених кодонів можуть проводитися синтезом послідовностей, в яких положення три одного або більше обраних (або всіх) кодонів замінюють

55 на залишки змішаних основ та/або дезоксиінозина (Batzer et al. (1991) Nucleic Acid Res. 19:5081; Ohtsuka et al. (1985) J. Biol. Chem. 260:2605-2608; Cassol et al. (1992); Rossolini et al. (1994) Mol. Cell. Probes 8:91-98). Термін «нуклеїнова кислота» використовується взаємозамінно з термінами «ген», «кДНК» і «мРНК, яка кодується геном». В даній заявці мається на увазі, що терміни «нуклеїнова кислота», «молекула нуклеїнової кислоти» або «полінуклеотид» включають

60 молекули ДНК (наприклад, кДНК або геномна ДНК), молекули РНК (наприклад, мРНК), аналоги

зазначених ДНК або РНК, отримані з застосуванням аналогів нуклеотидів, та їх похідні, фрагменти і гомологи.

[0090] Термін «експресія» відноситься до біосинтезу продукту, який кодується нуклеїновою кислотою. Наприклад, в випадку сегмента нуклеїнової кислоти, який кодує поліпептид, який представляє інтерес, експресія включає транскрипцію зазначеного сегмента нуклеїнової кислоти в мРНК і трансляцію мРНК в один або більше поліпептид.

[0091] Терміни «експресивна одиниця» та «експресивна касета» використовуються в даній заявці взаємозамінно і позначають сегмент нуклеїнової кислоти, який кодує поліпептид, що представляє інтерес, та здатний забезпечувати експресію зазначеного сегмента нуклеїнової кислоти в клітині-хазяїні. Експресивна одиниця, як правило, містить промотор транскрипції, відкриту рамку читування, яка кодує поліпептид, що представляє інтерес, і термінатор транскрипції, все в функціональній конфігурації. Крім промотора та термінатора транскрипції експресивна одиниця може додатково включати інші сегменти нуклеїнової кислоти, такі як, наприклад, енхансер або сигнал поліаденілування.

[0092] Термін «експресивний вектор» в даній заявці відноситься до молекули нуклеїнової кислоти, лінійної або циклічної, яка містить одну або більше експресивних одиниць. Крім однієї або більше експресивних одиниць експресивний вектор може додатково включати додаткові сегменти нуклеїнової кислоти, такі як, наприклад, одну або більше точок початку реплікації або один або більше маркер, який селектується. Експресивні вектори звичайно одержують з плазмідної або вірусної ДНК, або вони можуть містити елементи і того, і іншого.

[0093] Термін «ідентичність послідовностей», який використовується в даній заявці, відноситься до відношення між двома або більше полінуклеотидними послідовностями або двома або більше поліпептидними послідовностями. Якщо положення в одній послідовності зайняте тією ж основою нуклеїнової кислоти або амінокислотним залишком в відповідному положенні порівнюваної послідовності, говорять, що послідовності «ідентичні» за зазначеним положенням. Відсоток «ідентичності послідовностей» розраховують, визначаючи число положень, зайнятих в обох послідовностях ідентичними основами нуклеїнових кислот або амінокислотними залишками, з одержанням числа «ідентичних» положень. Число «ідентичних» положень потім ділять на загальне число положень у вікні порівняння і множать на 100 для одержання відсотка «ідентичності послідовностей». Відсоток «ідентичності послідовностей» визначають, порівнюючи дві оптимально вирівняні послідовності у вікні порівняння. Розмір вікна порівняння для послідовності нуклеїнових кислот може становити, наприклад, щонайменше 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 100, 110, 120, 130, 140, 150, 160, 170, 180, 190, 200, 300, 400, 500, 600, 700, 800, 900 або 1000 або більше нуклеїнових кислот. Довжина вікна порівняння для поліпептидних послідовностей може становити, наприклад, щонайменше 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 100, 110, 120, 130, 140, 150, 160, 170, 180, 190, 200, 300 або більше амінокислот. Для оптимального вирівнювання послідовностей для їхнього порівняння частина полінуклеотидної або поліпептидної послідовності у вікні порівняння можуть бути додавання або видалення, називані «гепами» (пропусками), тоді як вихідну послідовність залишають незмінною. Оптимальне вирівнювання являє собою таке вирівнювання, яке, навіть при наявності пропусків, дає максимальне можливе число «ідентичних» положень між вихідною послідовністю та послідовністю порівняння. Відсоток «ідентичності послідовностей» між двома послідовностями може бути визначений з застосуванням версії програми «BLAST 2 Sequences», яка надається Національним центром біотехнологічної інформації (National Center for Biotechnology Information) від 01.09.2004 р., та включає програми BLASTN (для порівняння послідовностей нуклеотидів) і BLASTP (для порівняння поліпептидних послідовностей), які засновані на алгоритмі Карліна-Альтшуля (Proc. Natl. Acad. Sci. USA 90(12):5873-5877, 1993). При використанні «BLAST 2 Sequences» можуть застосовуватися дефолтні за станом на 01.09.2004 р. параметри, що включають довжину сегмента (word size) (3), штраф за внесення пропуску (open gap penalty) (11), штраф за продовження пропуску (extension gap penalty) (1), максимальне продовження сегментів при вирівнюванні з пробілами (gap dropoff) (50), величину E (expect value) (10) і будь-які інші необхідні параметри, включаючи, але не обмежуючись зазначеним, застосування матриці порівняння. Дві послідовності нуклеотидів або амінокислот вважаються такими, які мають «істотний ступінь подібності послідовностей» або «в істотному ступені ідентичними послідовностями», якщо зазначені дві послідовності щонайменше на 80%, щонайменше на 85%, щонайменше на 90%, щонайменше на 95%, щонайменше на 96%, щонайменше на 97%, щонайменше на 98%, або щонайменше на 99% ідентичні одна одній.

[0094] В даній заявці «поліпептид» або «поліпептидний ланцюг» являє собою одиночну лінійну безперервну структуру з ковалентно зв'язаних амінокислот. Він не включає два поліпептидних ланцюги, з'єднані нелінійно, наприклад, за допомогою міжланцюгового

дисульфідного зв'язку (наприклад, половина молекули імуноглобуліну, де легкий ланцюг з'єднаний з важким ланцюгом за рахунок дисульфідного зв'язку). Поліпептиди можуть містити або утворювати один або більше внутрішньоланцюговий дисульфідний зв'язок. Що стосується поліпептидів, описаних в даній заявці, під амінокислотними залишками, які відповідають зазначеним в SEQ ID NO, маються на увазі і посттрансляційні модифікації таких залишків.

[0095] «Білок» являє собою макромолекулу, яка містить один або більше поліпептидний ланцюг. Білок може також містити непептидні компоненти, такі як вуглеводні групи. Вуглеводи та інші непептидні замісники можуть додаватися до білка клітиною, в якій синтезується зазначений білок, і варіюють залежно від типу клітини. Білки визначені в даній заявці через структуру їх амінокислотного кістяка; замісники, такі як вуглеводні групи, зазвичай не вказуються, але, проте, можуть бути наявними.

[0096] В даній заявці термін «малі модульні імунофармацевтичні білки» («small modular immunopharmaceutical proteins»), або SMIP, відноситься до білкового скаффолду, описаного в загальних рисах, наприклад, в опублікованих патентах США №2003/0133939, №2003/0118592 і №2005/0136049. SMIP™ являє собою торгову марку Emergent Product Development Seattle LLC. SMIP-білок може містити поліпептидний ланцюг, який включає домен зв'язування, шарнірну область і константну область імуноглобуліну.

[0097] Терміни «аміно-кінцевий» та «карбокси-кінцевий» в даній заявці застосовуються для позначення положень в поліпептидах. Якщо дозволяє контекст, зазначені терміни застосовують відносно конкретної послідовності або частини поліпептиду для позначення близькості або відносного розташування. Наприклад, певна послідовність, розташована з боку карбоксильного кінця референтної послідовності в складі поліпептиду, розташована біля карбоксильного кінця референтної послідовності, але не обов'язково на карбоксильном кінці всього поліпептиду.

[0098] «Т-клітинний рецептор» (TCR) являє собою молекулу, яка знаходиться на поверхні Т-клітин, яка, разом з CD3, в основному відповідає за розпізнавання антигенів, пов'язаних з молекулами головного комплексу гістосумісності (MHC). В більшості Т-клітин він складається зі зв'язаного дисульфідним зв'язком гетеродимера високоваріабельних α і β ланцюгів. В інших Т-клітинах експресується альтернативний варіант рецептора, який складається з варіабельних γ і δ ланцюгів. Кожний ланцюг TCR являє собою член суперсімейства імуноглобулінів і містить один варіабельний домен імуноглобуліну на аміно-кінці, один константний домен імуноглобуліну, трансмембранну ділянку та короткий цитоплазматичний сегмент на С-кінці (див. Abbas and Lichtman, Cellular and Molecular Immunology («Клітинна та молекулярна імунологія») (5th Ed.), Editor: Saunders, Philadelphia, 2003; Janeway et al., Immunobiology: The Immune System in Health and Disease («Імунологія: імунна система в нормі й при захворюваннях»), 4th Ed., Current Biology Publications, p148, 149, 172, 1999). В даному описі під TCR може матися на увазі TCR різних видів тварин, включаючи людину, мишу, пацюка або інших ссавців.

[0099] «TCR-комплекс» в даній заявці відноситься до комплексу, утвореного з'єднанням CD3-ланцюгів з інших ланцюгами TCR. Наприклад, TCR-комплекс може складатися з ланцюга CD3 γ , ланцюга CD3 δ , двох ланцюгів CD3 ϵ , гомодимера ланцюгів CD3 ζ , ланцюга TCR α і ланцюга TCR β . Як варіант, TCR-комплекс може складатися з ланцюга CD3 γ , ланцюга CD3 δ , двох ланцюгів CD3 ϵ , гомодимера ланцюгів CD3 ζ , ланцюга TCR γ і ланцюга TCR δ .

[0100] «Компонент TCR-комплексу» в даній заявці відноситься до ланцюга TCR (тобто TCR α , TCR β , TCR γ або TCR δ), ланцюги CD3 (тобто CD3 γ , CD3 δ , CD3 ϵ або CD3 ζ), або до комплексу, утвореного двома або більше ланцюгами TCR або ланцюгами CD3 (наприклад, комплексу TCR α і TCR β , комплексу TCR γ і TCR δ , комплексу CD3 ϵ і CD3 δ , комплексу CD3 γ і CD3 ϵ , або TCR-субкомплексу з TCR α , TCR β , CD3 γ , CD3 δ і двох ланцюгів CD3 ϵ).

[0101] «Антитілозалежна клітинноопосередкована цитотоксичність» і «ADCC» в даній заявці відноситься до клітинно-опосередкованого процесу, при якому неспецифічні цитотоксичні клітини, які експресують Fc γ Rs (наприклад, моноцити, такі як природні (NK) клітинні-кілери та макрофаги) розпізнають зв'язане антитіло (або інший білок, здатний зв'язувати Fc γ Rs) на клітині-мішені, і в результаті викликають лізис зазначеної клітини-мішені. В принципі, будь-яка ефекторна клітина з Fc γ R, які активуються, може бути активована для опосередкування ADCC. Первинними клітинами, які опосередковують ADCC, являються NK-клітини, які експресують тільки Fc γ RIII, в той час як моноцити, залежно від їхнього статусу активації, локалізації або диференціювання, можуть експресувати Fc γ RI, Fc γ RII и Fc γ RIII. Для ознайомлення з оглядом експресії Fc γ R на гемопоетичних клітинах, див., наприклад, Ravetch et al., 1991, Annu. Rev. Immunol., 9:457-92.

[0102] Термін «має ADCC активність» в даній заявці відносно поліпептиду або білка означає, що зазначений поліпептид або білок (наприклад, який містить шарнірну область імуноглобуліну та константну область імуноглобуліну з доменами CH2 і CH3, наприклад, отриманими з IgG

(наприклад, IgG1)), здатний до опосередкування антитілозалежної клітинноопосередкованої цитотоксичності (ADCC) за рахунок зв'язування цитолітичного Fc-рецептора (наприклад, FcγRIII) на цитолітичній імунній ефektorній клітині, яка експресує зазначений Fc-Рецептор (наприклад, Nk-клітині).

5 [0103] Терміни «комплементзалежна цитотоксичність» і «CDC» в даній заявці відносяться до процесу, при якому спостерігається лізис клітини-мішені, яка експресує цільовий антиген, компонентами нормальної сироватки («комплемент») разом з антитілом або іншим C1q-комплемент-зв'язуючим білком, пов'язаним з цільовим антигеном. Комплемент складається з групи білків сироватки, які діють узгоджено і в певній послідовності для забезпечення ефекту.

10 [0104] Терміни «класичний шлях комплементу» і «класична система комплементу» в даній заявці являються синонімами і відносяться до конкретного шляху активації комплементу. Для ініціації зазначеного класичного шляху необхідні комплекси антиген-антитіло, і він включає активацію дев'яти головних білкових компонентів, які позначаються C1 – C9, в певному порядку. Для декількох етапів процесу активації продукт являє собою фермент, який каталізує наступний етап. Зазначений каскад забезпечує ампліфікацію і активацію більших кількостей комплементу при відносно слабкому стартовому сигналі.

15 [0105] Термін, що «має CDC-активність» відносно поліпептиду або білка в даній заявці означає, що зазначений поліпептид або білок (наприклад, який містить шарнірну область імуноглобуліну і константну область імуноглобуліну з доменами CH2 і CH3, такими як отримані з IgG (наприклад, IgG1)), здатний до опосередкування комплементзалежної цитотоксичності (CDC) за рахунок зв'язування білка C1q комплементу та активації класичної системи комплементу.

20 [0106] Терміни «перенаправлена Т-клітинна цитотоксичність» і «RTCC» в даній заявці відносяться до опосередкованого Т-клітинами процесу, при якому цитотоксична Т-клітина рекрутується в клітину-мішень за допомогою мультиспецифічного білка, здатного до специфічного зв'язування та цитотоксичної Т-клітини, і клітини-мішені, та за рахунок якого стимулюється цитотоксична Т-клітинно мішеньзалежна відповідь проти зазначеної клітини-мішені.

25 [0107] Терміни «неоваскуляризація» та «ангіогенез» вживаються в даній заявці взаємозамінно. Неваскуляризація та ангіогенез відносяться до синтезу нових кровоносних судин в клітинах, тканинах або органах. Контроль ангіогенеза, як правило, є модифікованим при певних хворобливих станах, і, в багатьох випадках, патологічні пошкодження, пов'язані з зазначеним захворюванням, пов'язані з модифікованим або нерегульованим ангіогенезом. Стійкий нерегульований ангіогенез відбувається при різноманітних хворобливих станах, включаючи такі, які характеризується аномальним ростом ендотеліальних клітин, і сприяє патологічним пошкодженням, які спостерігаються при зазначених станах, включаючи трансудацию та проникність кровоносних судин.

30 [0108] Термін «неоваскулярний розлад» в даній заявці відноситься до будь-якого захворювання або розладу, який включає патологію, яка опосередкована, щонайменше частково, збільшеною або нерегульованою активністю ангіогенеза. Приклади таких захворювань або розладів включають різні ракові захворювання з солідними пухлинами. Такі захворювання або розлади з судинною мережею, які характеризується надекспресією ПСМА (наприклад, певні ракові захворювання з солідними пухлинами, такі як світлоклітинний рак нирки, колоректальний рак, рак сечового міхура і рак легенів) особливо підходять для лікування певними способами придушення ангіогенеза, відповідно наведеному далі в даній заявці опису.

35 [0109] Термін «лікування», «лікувати» або «полегшувати», який використовується в даній заявці, відноситься або до терапевтичного лікування, або до профілактичного/попереджувального лікування. Лікування є терапевтичним, якщо настає полегшення щонайменше одного симптому захворювання в індивідуума, який отримує лікування, або лікування може затримувати погіршення при прогресуючому захворюванні в індивідуума, або запобігати початку додаткових пов'язаних захворювань.

40 [0110] Термін «терапевтично ефективна кількість (або доза)» або «ефективна кількість (або доза)», який використовується в даній заявці, що має здатність до специфічного зв'язування молекули або сполуки, відноситься до кількості зазначеної сполуки, достатньої для того, щоб призводити до статистично значного полегшення одного або більше симптомів захворювання, лікування якого проводиться. Якщо мова йде про індивідуальний активний інгредієнт, який вводиться окремо, «терапевтично ефективна доза» відноситься тільки до зазначеного інгредієнта. Якщо мова йде про комбінацію, «терапевтично ефективна доза» відноситься до сукупних кількостей активних інгредієнтів, які призводять до терапевтичного ефекту, як при послідовному, так і при одночасному введенні (в одному складі або паралельно в окремих

складах).

[0111] Термін «трансформація», «трансфекція» і «трансдукція», який використовується в даній заявці, відноситься до переносу нуклеїнової кислоти (тобто нуклеотидного полімеру) в клітину. Термін «генетична трансформація», який використовується в даній заявці, відноситься до переносу та вбудовуванню ДНК, зокрема, рекомбінантної ДНК, в клітину. Нуклеїнова кислота, яка переноситься, може бути введена в клітину за допомогою експресивного вектора.

[0112] Термін «варіант» або «варіанти», який використовуються в даній заявці, відноситься до нуклеїнової кислоти або поліпептиду, який(а) відрізняється від вихідної(ого) нуклеїнової кислоти або поліпептиду, але, зберігає її (його) найважливіші якості. В цілому, варіанти дуже сильно схожі, і в багатьох областях ідентичні вихідній(ому) нуклеїновій кислоті або поліпептиду. Наприклад, послідовності варіанта можуть бути щонайменше приблизно на 70%, щонайменше приблизно на 80%, щонайменше приблизно на 90%, щонайменше приблизно на 95%, щонайменше приблизно на 96%, щонайменше приблизно на 97%, щонайменше приблизно на 98% або щонайменше приблизно на 99% ідентичні послідовностям активної частини або повнорозмірної(ого) вихідної(ого) нуклеїнової кислоти або поліпептиду.

[0113] Терміни «варіабельна область легкого ланцюга» (також називається «варіабельним доменом легкого ланцюга», або «VL») і «варіабельна область важкого ланцюга» (також називається «варіабельним доменом важкого ланцюга», або «VH») відносяться до варіабельних зв'язуючих областей легкого та важкого ланцюгів антитіла, відповідно. Варіабельні зв'язуючі області складені окремими, чітко певними ділянками, які відомі як «області визначення комплементарності» (CDR) і «каркасні області» (FR). Відповідно до одного з варіантів реалізації FR є гуманізованими. Термін «CL» відноситься до «константної області легкого ланцюга імуноглобуліну» або «константної області легкого ланцюга», тобто до константної області легкого ланцюга антитіла. Термін «CH» відноситься до «константної області важкого ланцюга імуноглобуліну» або «константної області важкого ланцюга», що далі підрозділяється, залежно від ізотипа антитіла, на домени CH1, CH2 і CH3 (IgA, IgD, IgG), або CH1, CH2, CH3 і CH4 (IgE, IgM). «Fab» (антигензв'язуючий домен) являє собою частину антитіла, яка зв'язується з антигенами, і включає варіабельну область і домени CH1 важкого ланцюга, з'єднані з легким ланцюгом за допомогою міжланцюгового дисульфідного зв'язку.

III. Поліпептиди зв'язування ПСМА, білки та їх компоненти

[0114] В даній заявці запропоновані поліпептиди та білки, які містять домени зв'язування, зокрема, перший домен зв'язування, який специфічно зв'язується із ПСМА. Поліпептиди і білки, які містять домени зв'язування відповідно до даного опису, можуть додатково містити константні області імуноглобуліну, лінкерні пептиди, шарнірні області, домени димеризації/гетеродимеризації імуноглобуліну, зв'язуючі амінокислоти, мітки і т.д. Зазначені компоненти розкритих поліпептидів і білків більш докладно описані нижче.

[0115] Крім того, поліпептиди зв'язування ПСМА та білки, описані в даній заявці, можуть знаходитись в формі антитіл або гібридного білка будь-якого з безлічі різних форматів (наприклад, зазначений гібридний білок може бути у формі SMIP-молекули, PIMS-молекули, молекули SCORPION або інтерцепторної молекули).

[0116] Білок зв'язування ПСМА відповідно до даного винаходу в загальному включає щонайменше один поліпептидний ланцюг зв'язування ПСМА, який містить (а) домен зв'язування ПСМА відповідно до опису в даній заявці. Відповідно до деяких варіантів зазначений поліпептид зв'язування ПСМА додатково включає (b) шарнірну область з боку карбоксильного кінця домену зв'язування ПСМА та (c) константну область імуноглобуліну (наприклад, SMIP-молекула). Відповідно до інших варіантів зазначений поліпептид зв'язування ПСМА додатково включає (d) другу шарнірну область з боку карбоксильного кінця константної області імуноглобуліну та (e) другий домен зв'язування з боку карбоксильного кінця другої шарнірної області (наприклад, поліпептид SCORPION).

[0117] Відповідно до подальших варіантів зазначений поліпептид зв'язування ПСМА містить (b) шарнірну область з боку аміно-кінця домену зв'язування ПСМА та (c) ділянку імуноглобуліну з боку аміно-кінця шарнірної області (наприклад, PIMS-поліпептид).

[0118] Зазвичай поліпептиди зв'язування ПСМА перерахованих вище форматів (SMIP, SCORPION або PIMS) здатні до гомодимеризації, як правило, за рахунок зв'язування дисульфідним зв'язком константної області та/або шарнірної області імуноглобуліну (наприклад, константної області імуноглобуліну, який містить IgG домени CH2 і CH3, і шарнірної області IgG). Відповідно, згідно з певними варіантами реалізації даного винаходу, два ідентичні поліпептиди зв'язування ПСМА гомодимеризуються з утворенням димерного білка зв'язування ПСМА.

[0119] Відповідно до інших варіантів реалізації поліпептид зв'язування ПСМА додатково

включає домен гетеродимеризації, здатний до гетеродимеризації з іншим доменом гетеродимеризації другого неідентичного поліпептидного ланцюга. Відповідно до деяких варіантів зазначений другий поліпептидний ланцюг для гетеродимеризації включає другий домен зв'язування. Відповідно, згідно з певними варіантами реалізації даного винаходу, два неідентичні поліпептидні ланцюги, один з яких містить домен зв'язування ПСМА, а другий необов'язково містить другий домен зв'язування, димеризуються з утворенням гетеродимерного білка зв'язування ПСМА.

[0120] Поліпептиди зв'язування ПСМА, білки та різні їхні компоненти описані в даній заявці нижче.

А. Домени зв'язування

[0121] Як зазначено вище, імуноглобуліновий поліпептид зв'язування відповідно до даного опису містить домен зв'язування, який специфічно зв'язується з ПСМА. Відповідно до деяких варіантів зазначений домен зв'язування ПСМА здатний конкурувати за зв'язування ПСМА з антитілом, яке містить V_L і V_H області, які мають послідовності амінокислот відповідно до наведених в SEQ ID NO:5 і SEQ ID NO:2, відповідно (наприклад, mAb 107-1A4), або з одностанцюговим Fv (scFv), який має послідовність амінокислот відповідно наведених в SEQ ID NO:21. Відповідно до певних варіантів реалізації зазначений домен зв'язування ПСМА містить (i) варіабельну область легкого ланцюга імуноглобуліну (V_L), яка містить CDR L1, L2 і L3, і (ii) варіабельну область важкого ланцюга імуноглобуліну (V_H), яка містить CDR H1, H2 і H3. Підходящі домени зв'язування ПСМА включають утримуючі області V_L і V_H , отримані з mAb 107-1A4. Відповідно до деяких варіантів реалізації L3 має послідовність амінокислот, наведену в SEQ ID NO:17 та/або H3 має послідовність амінокислот, наведену в SEQ ID NO:11; і L1, L2, H1, H2, H3 мають послідовності амінокислот, наведені в SEQ ID NO:15 і SEQ ID NO:16, відповідно, і H1, H2, H3 мають послідовності амінокислот, наведені в SEQ ID NO:9 і SEQ ID NO:10, відповідно. Відповідно до деяких варіантів реалізації L1, L2 і L3, наприклад, мають послідовності амінокислот наведені, відповідно, в послідовностях SEQ ID NO:15, 16, і 17; та/або H1, H2 і H3 мають послідовності амінокислот відповідно до наведених в послідовностях SEQ ID NO:9, 10, і 11.

[0122] Відповідно до певних варіантів реалізації білок зв'язування ПСМА може містити один або більше додатковий домен зв'язування (наприклад, другий домен зв'язування), який зв'язує мішень, яка відрізняється від ПСМА. Зазначені інші цільові молекули можуть містити, наприклад, конкретний цитокін або молекулу, яка направляє поліпептид домену зв'язування в конкретний тип клітин, токсин, додатковий клітинний рецептор, антитіло і т.д.

[0123] Відповідно до певних варіантів реалізації домен зв'язування, наприклад, в вигляді частини інтерцепторної молекули або SCORPION, може містити домен зв'язування TCR для залучення (рекрутинга) Т-клітин в клітини-мішені, які експресують ПСМА. Відповідно до певних варіантів реалізації поліпептидний гетеродимер, який описаний в даній заявці може містити домен зв'язування, який специфічно зв'язується з TCR-комплексом або його компонентом (наприклад, TCR α , TCR β , CD3 γ , CD3 δ , і CD3 ϵ) та інший домен зв'язування, який специфічно зв'язується з ПСМА.

[0124] Типові антитіла проти CD3, з яких може бути отриманий домен зв'язування відповідно до даного опису, включають моноклональне антитіло CRIS-7 (Reinherz, E. L. et al. (eds.), Leukocyte typing II., Springer Verlag, New York, (1986); послідовності амінокислот V_L та V_H , наведені, відповідно, в SEQ ID NO:153

(QVVLTSQSPAIMSAFPGEKVTMTCSASSSVSYMNWYQQKSGTSPKRWIYDSS KLASGVPARFSGSGSGTSYSLTISMETEDAATYYCQWRSRNPPTFGGGTKLQITR) і SEQ ID NO:154 (QVQLQQSGAELARPGASVKMSCKASGYTFTRSTMHWVKQRPGQGLEWIGYINP SSAYTNYNQKFKDKATLTADKSSSTAYMQLSSLTSEDSAVYYCASPQVHYDNGFPYWGQGTTLV TVSA)); HuM291 (Chau et al. (2001) Transplantation 71:941-950; послідовності амінокислот V_L і V_H , наведені, відповідно, в SEQ ID NO:86

(DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCSASSSV SYMNWYQQKPKGAPKRLIYDTSKLASGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQWSSN PPTFGGGTKVEIK) і SEQ ID NO:87 (QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFISY

TMHWVRQAPGQGLEWMGYINPRSGYTHYNQKLKDKATLTADKSASTAYMELSSLRSEDTAVYY CARSAYDYDGFAYWGQGTTLVTVSS)); моноклональне антитіло BC3 (Anasetti et al. (1990) J. Exp. Med. 172:1691); моноклональне антитіло OKT3 (Ortho multicenter Transplant Study Group (1985) N. Engl. J. Med. 313:337) та його похідні, наприклад, OKT3 ala-ala (який також називається OKT3 AA-FL, або OKT3 FL), гуманізований варіант Fc з замінами на аланін в положеннях 234 і 235 (Herold et al. (2003) J. Clin. Invest. 11:409); візілізумаб (Carpenter et al. (2002) Blood 99:2712), моноклональне антитіло G19-4 (Ledbetter et al., 1986, J. Immunol. 136:3945) і моноклональне

антитіло 145-2C11 (Hirsch et al. (1988) J. Immunol. 140: 3766). Типовим антитілом проти TCR є моноклональне антитіло BMA031 (Borst et al. (1990) Human Immunology 29:175-188).

[0125] Відповідно до деяких варіантів реалізації домен зв'язування являє собою однокланцюговий варіабельний фрагмент (scFv), який містить області V_H і V_L , специфічні відносно мішені, яка представляє інтерес. Відповідно до певних варіантів реалізації зазначені V_H і V_L області є областями людини.

[0126] Відповідно до певних варіантів реалізації домен зв'язування ПСМА містить або являє собою scFv, амінокислотна послідовність якого щонайменше приблизно на 90%, щонайменше приблизно на 91%, щонайменше приблизно на 92%, щонайменше приблизно на 93%, щонайменше приблизно на 94%, щонайменше приблизно на 95%, щонайменше приблизно на 96%, щонайменше приблизно на 97%, щонайменше приблизно на 98%, щонайменше приблизно на 99%, щонайменше приблизно на 99,5%, або на 100% ідентична амінокислотній послідовності scFv з SEQ ID NO: 19, 21, 30, 31, 34 або 35.

[0127] В споріднених варіантах реалізації домен зв'язування ПСМА містить або являє собою послідовність, щонайменше приблизно на 90%, щонайменше приблизно на 91%, щонайменше приблизно на 92%, щонайменше приблизно на 93%, щонайменше приблизно на 94%, щонайменше приблизно на 95%, щонайменше приблизно на 96%, щонайменше приблизно на 97%, щонайменше приблизно на 98%, щонайменше приблизно на 99%, щонайменше приблизно на 99,5%, або на 100% ідентичну амінокислотній послідовності варіабельної області легкого ланцюга (V_L) (наприклад, SEQ ID NO:23) або варіабельної області важкого ланцюга (V_H) (наприклад, SEQ ID NO:25 або SEQ ID NO:27), або обом.

[0128] Відповідно до подальших варіантів реалізації кожна CDR містить не більше ніж одну, дві або три заміни, вставки або видалення, відносно до утворюючих моноклональне антитіло, або фрагмент або похідне такого моноклонального антитіла, яке специфічно зв'язується з мішенню, як представляє інтерес (наприклад, ПСМА).

[0129] Відповідно до деяких варіантів реалізації білка зв'язування ПСМА, який включає другий домен зв'язування, який специфічно зв'язується з CD3ε, зазначений другий домен зв'язування конкурує за зв'язування CD3ε з моноклональним антитілом CRIS-7 або Hum291. Відповідно до деяких варіантів домен зв'язування CD3ε містить варіабельну область легкого ланцюга імуноглобуліну (V_L) і варіабельну область важкого ланцюга імуноглобуліну (V_H), отримані з моноклонального антитіла CRIS-7 або Hum291 (наприклад, V_L і V_H другого домену зв'язування можуть являти собою гуманізовані варіабельні області, які містять, відповідно, CDR легкого ланцюга й CDR важкого ланцюга зазначеного моноклонального антитіла). Наприклад, області V_L і V_H , отримані з CRIS-7, можуть бути обрані з (а) області V_L , яка містить послідовність амінокислот, ідентичну щонайменше на 95% або на 100% послідовності амінокислот, яка представлена залишками 139–245 послідовності SEQ ID NO:47; і області V_H , яка містить послідовність амінокислот, ідентичну щонайменше на 95% або на 100% послідовності амінокислот, яка представлена залишками 1–122 послідовності SEQ ID NO:47; і (b) області V_L , яка містить послідовність амінокислот, ідентичну щонайменше на 95% або на 100% послідовності амінокислот, яка представлена залишками 634–740 послідовності SEQ ID NO:78; і області V_H , яка містить послідовність амінокислот, щонайменше на 95% або на 100% ідентичну послідовності амінокислот, яка представлена залишками 496–616 послідовності SEQ ID NO:78.

[0130] Відповідно до певних варіантів реалізації домен зв'язування V_L та/або область V_H відповідно до даного опису отриманий з V_L та/або V_H відомого моноклонального антитіла (наприклад, 107-1A4, CRIS-7 або Hum291) та включає приблизно одну або більше (наприклад, приблизно 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10) вставку, приблизно одне або більше (наприклад, приблизно 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10) видалення, приблизно одну або більше (наприклад, приблизно 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10) заміну амінокислоти (наприклад, консервативні заміни амінокислот або неконсервативні заміни амінокислот), або комбінацію вищевказаних змін, відносно зазначених V_L та/або V_H відомого моноклонального антитіла. Вставка(и), видалення або заміна(и) може(уть) розташовуватися де завгодно в області V_L та/або V_H , в тому числі на аміно-кінці або карбоксильному кінці, або на обох кінцях зазначеної області, за умови, що кожна область CDR не містить змін, або містить максимум одну, дві або три зміни, і за умови, що домен зв'язування, який містить модифіковану область V_L та/або V_H , зберігає здатність специфічно зв'язуватися зі своєю мішенню, спорідненість, якої подібна домену зв'язування дикого типу.

[0131] Відповідно до деяких варіантів домен зв'язування є однокланцюговим Fv (scFv) і містить області імуноглобуліну V_L і V_H , які з'єднані пептидним лінкером. Застосування пептидних лінкерів для з'єднання областей V_L і V_H загальновідомо в даній області техніки, і конкретно цій темі присвячене значне число публікацій. Пептидний лінкер, який широко використовується, являє собою 15-мер, який складається з трьох повторів послідовності амінокислот GLY-GLY-

GLY-GLY-SER ((Gly₄Ser)₃) (SEQ ID NO:152). Використовували й інші лінкери; для одержання різноманітності та відбору підходящих лінкерних послідовностей застосовували також технологію фагового дисплея та метод селективного інфікування фагом (Tang et al., J. Biol. Chem. 271, 15682-15686, 1996; Hennecke et al., Protein Eng. 11, 405-410, 1998). Відповідно до певних варіантів реалізації області V_L і V_H поєднують пептидним лінкером, який має послідовність амінокислот, яка містить формулу (Gly₄Ser)_n, де n = 1–5 (SEQ ID NO:165). Інші підходящі лінкери можуть бути отримані оптимізацією простого лінкера (наприклад, (Gly₄Ser)_n) з застосуванням неспецифічного мутагенезу.

[0132] Відповідно до певних варіантів реалізації домен зв'язування містить гуманізовані V_L та/або V_H області імуноглобуліну. Методики гуманізації V_L і V_H областей імуноглобуліну відомі в даній області техніки та обговорюються, наприклад, в опублікованій заявці на патент США №2006/0153837.

[0133] «Гуманізація», як очікується, повинна призводити до одержання менш імуногенного антитіла при повному збереженні антиген-зв'язуючих властивостей вихідної молекули. Щоб повністю зберегти антиген-зв'язуючі властивості вихідного антитіла, в «гуманізованій» версії повинна відтворюватися структура його ділянки зв'язування антигену. Цього можна добитися вбудовуванням тільки не приналежних людині CDR в варіабельні каркасні домени і константні області людини, зі збереженням або без збереження критичних каркасних залишків (Jones et al., Nature 321:522 (1986); Verhoeven et al., Science 239:1539 (1988)) або рекомбінуванням не приналежних людині варіабельних доменів повністю (для збереження ліганд-зв'язувальних якостей), але з їх «маскованою» поверхнею, що нагадує приналежну людині, за допомогою продуманої заміни експонуючих залишків (для зниження антигенності) (Padlan, Molec. Immunol. 28:489 (1991)).

[0134] По суті, гуманізація CDR-щепленням втягує рекомбінування тільки областей CDR не приналежного людині антитіла з каркасною варіабельною областю людини і константною областю людини. Теоретично, це повинно суттєво знижувати або елімінувати імуногенність (при відсутності алотипічних або ідіотипічних відмінностей). Однак, за наявними відомостями, деякі каркасні залишки вихідного антитіла також, можливо, необхідно зберігати (Reichmann et al., Nature, 332:323 (1988); Queen et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 86:10,029 (1989)).

[0135] Залишки каркасної області, які необхідно зберігати, можна ідентифікувати за допомогою комп'ютерного моделювання. Як варіант, важливі каркасні залишки можуть потенційно бути ідентифіковані при порівнянні структур відомих антиген-зв'язувальних ділянок (Padlan, Molec. Immunol., 31(3):169-217 (1994), включених в дану заявку за допомогою посилання).

[0136] Залишки, які потенційно впливають на зв'язування антигену, можна розділити на кілька груп. В першу групу входять залишки, які стикаються з поверхнею антигенної ділянки, отже, здатні вступати в прямий контакт з антигенами. Зазначені залишки включають аміно-кінцеві залишки і суміжні з областями CDR. Друга група включає залишки, здатні змінювати структуру або відносне розташування областей CDR, за рахунок контакту або з зазначеними CDR, або з іншим пептидним ланцюгом антитіла. Третя група містить амінокислоти з зануреними бічними ланцюгами, здатні впливати на структурну цілісність варіабельних доменів. Залишки зазначених груп, як правило, виявляються в тих самих положеннях (Padlan, 1994, вище), хоча їх положення можуть бути визначені по-різному залежно від системи нумерації (див. Kabat et al., "Sequences of proteins of immunological interest («Послідовності білків, які представляють імунологічний інтерес»), 5th ed., Pub. No. 91-3242, U.S. Dept. Health & Human Services, NIH, Bethesda, Md., 1991).

[0137] Хоча варіанти реалізації відповідно до даного опису включають гуманізацію молекул SMIP, SCORPION та інтерцепторних молекул, а не антитіл, знання в області техніки гуманізованих антитіл застосовні до поліпептидів відповідно до даного винаходу.

В. Шарнірна область

[0138] Відповідно до певних варіантів реалізації шарнірна область являє собою шарнірну область імуноглобуліну дикого типу людини. Відповідно до деяких інших варіантів реалізації на аміно- або карбоксильний кінець шарнірної області дикого типу імуноглобуліну може бути додано один або більше амінокислотний залишок як частину конструктивної схеми гібридного білка. Наприклад, додаткові сполучні амінокислотні залишки на аміно-кінці шарнірної області можуть являти собою «RT», «RSS», «TG» або «T», або на карбоксильному кінці шарнірної області може бути наявним «SG», або видалення в шарнірі може сполучатися з додаванням, наприклад, ΔP і «SG» на карбоксильному кінці.

[0139] Відповідно до певних варіантів реалізації шарнірна область являє собою модифіковану шарнірну область імуноглобуліну, в якій один або більше залишків цистеїну в

шарнірній області імуноглобуліну дикого типу заміняють на один або більше інший амінокислотний залишок (наприклад, серин або аланін).

[0140] Типові модифіковані шарнірні області імуноглобуліну включають шарнірну область імуноглобуліну IgG1 людини, в якій один, два або три залишки цистеїну, що виявляються в шарнірі IgG1 дикого типу людини, замінено одним, двома або трьома різними амінокислотними залишками (наприклад, серином або аланіном). Додатково в модифікованому шарнірі імуноглобуліну може бути зроблена заміна проліна іншою амінокислотою (наприклад, серином або аланіном). Наприклад, в описаному вище модифікованому шарнірі IgG1 людини пролін, розташований в напрямку карбоксильного кінця від трьох цистеїнів шарнірної області дикого типу IgG1 людини може бути додатково замінений іншим амінокислотним залишком (наприклад, серином, аланіном). Відповідно до одного з варіантів реалізації проліни серцевинної шарнірної області не замінені.

[0141] Відповідно до певних варіантів реалізації шарнірний поліпептид містить або являє собою послідовність, щонайменше на 80%, щонайменше на 81%, щонайменше на 82%, щонайменше на 83%, щонайменше на 84%, щонайменше на 85%, щонайменше на 86%, щонайменше на 87%, щонайменше на 88%, щонайменше на 89%, щонайменше 90%, щонайменше 91%, щонайменше 92%, щонайменше 93%, щонайменше 94%, щонайменше 95%, щонайменше 96%, щонайменше 97%, щонайменше 98%, або щонайменше 99% ідентичну шарнірній області імуноглобуліну дикого типу, такої як шарнірна область дикого типу IgG1 людини, шарнірна область дикого типу IgG2 людини, або шарнірна область дикого типу IgG4 людини.

[0142] Відповідно до подальших варіантів реалізації шарнір, який є в поліпептиді зв'язування ПСМА, може являти собою шарнір, не заснований на шарнірі імуноглобуліну або не отриманий з шарнірної області імуноглобуліну (тобто не шарнірна область імуноглобуліну дикого типу або не модифікована шарнірна область імуноглобуліну). Приклади таких шарнірів включають пептиди розміром від приблизно 5 до приблизно 150 амінокислот, отримані з міждоменної області трансмембранного білка або області «стовбура» С-лектина II типу, наприклад, пептиди розміром від приблизно 8 до 25 амінокислот і пептиди розміром від приблизно 7 до 18 амінокислот.

[0143] Відповідно до певних варіантів реалізації шарнірні області міждоменної області або області «стовбура» містять від 7 до 18 амінокислот і можуть формувати суперспіральну («coiled-coil») структуру з α -спіралей. Відповідно до певних варіантів реалізації шарнірні області міждоменної області або області «стовбура» містять 0, 1, 2, 3, або 4 цистеїна. Типові шарнірні області міждоменної області або області «стовбура» представлені такими пептидними фрагментами міждоменних областей або областей «стовбура», як фрагменти довжиною 10-150 амінокислот областей «стовбура» CD69, CD72, CD94, NKG2A і NKG2D.

[0144] Відповідно до певних варіантів реалізації шарнірні послідовності містять приблизно 5-150 амінокислот, 5-10 амінокислот, 10-20 амінокислот, 20-30 амінокислот, 30-40 амінокислот, 40-50 амінокислот, 50-60 амінокислот, 5-60 амінокислот, 5-40 амінокислот, 8-20 амінокислот або 10-15 амінокислот. Шарнірна область може бути в основному гнучкою, але може і забезпечувати більшу твердість, або може включати головним чином α -спіральну структуру з мінімумом β -листових структур. Довжини або послідовності шарнірних областей можуть впливати на зв'язуючу здатність доменів зв'язування, до яких зазначені шарнірні області прямо або опосередковано (за допомогою іншої області або іншого домену, наприклад, домену гетеродимеризації) приєднані, а також на один або більше вид активності ділянок Fc-області, до якої прямо або посередньо приєднані шарнірні області.

[0145] Відповідно до певних варіантів реалізації шарнірні послідовності є стабільними в плазмі й сироватці та стійкі до протеолітичного розщеплення. Перший лізин у верхній шарнірній області IgG1 може бути мутованим для мінімізації протеолітичного розщеплення, наприклад, зазначений лізин може бути замінений на метіонін, треонін, аланін або гліцин, або вилучений.

[0146] Відповідно до деяких варіантів реалізації даного винаходу поліпептид зв'язування ПСМА здатний утворювати гетеродимер з другим поліпептидним ланцюгом і містить шарнірну область (а) безпосередньо в аміно-кінці константної області імуноглобуліну (наприклад, з аміно-кінцевої сторони домену CH2, при цьому зазначена константна область імуноглобуліну включає домени CH2 і CH3, або з аміно-кінцевої сторони домену CH3, при цьому ділянки імуноглобуліну включають домени CH3 і CH4), (b), які розташовуються між доменом зв'язування (наприклад, scFv) і доменом гетеродимеризації імуноглобуліну і з'єднуючим їх (c), які розташовуються між доменом гетеродимеризації імуноглобуліну і константною областю імуноглобуліну і з'єднуючим їх (при цьому, наприклад, константна область імуноглобуліну включає домени CH2 і CH3 або домени CH3 і CH4), (d), які розташовуються між константною областю імуноглобуліну і доменом

зв'язування і з'єднуючи їх, (е) на аміно-кінці поліпептидного ланцюга, або (f) на карбоксильном кінці поліпептидного ланцюга. Поліпептидний ланцюг, який містить шарнірну область відповідно до опису в даній заявці, здатний зв'язуватися з іншим поліпептидним ланцюгом з утворенням гетеродимерного білка, запропонованого в даному винаході, і утворений гетеродимер містить домен зв'язування, який зберігає специфічність стосовно мішені, або здатність специфічно зв'язувати мішень.

[0147] Відповідно до певних варіантів реалізації наявний в поліпептиді шарнір, який утворює гетеродимер з іншим поліпептидним ланцюгом, може являти собою шарнірну область імуноглобуліну, наприклад, шарнірну область імуноглобуліну дикого типу або модифікацію такої шарнірної області імуноглобуліну. Відповідно до певних варіантів реалізації шарнірна область одного поліпептидного ланцюга гетеродимерного білка ідентична відповідній шарнірній області іншого поліпептидного ланцюга зазначеного гетеродимера. Відповідно до деяких інших варіантів реалізації шарнірна область одного ланцюга відрізняється від шарнірної області іншого ланцюга (довжиною або послідовністю). Різні шарнірні області в різних ланцюгах дозволяють по-різному маніпулювати зв'язуючою здатністю доменів зв'язування, до яких приєднані зазначені шарнірні області, так що такий гетеродимер здатний переважно зв'язуватися з мішенню одного домену зв'язування, а не з мішенню іншого домену зв'язування. Наприклад, відповідно до певних варіантів реалізації гетеродимерний білок містить домен зв'язування CD3 або TCR в одному ланцюзі і домен зв'язування PCMA в іншому ланцюзі. Наявність двох різних шарнірів в двох ланцюгах може забезпечити зв'язування гетеродимера спочатку з PCMA, а потім з CD3 або іншим компонентом TCR. Відповідно, зазначений гетеродимер може забезпечувати рекрутинг в PCMA-експресуючих клітини (наприклад, PCMA-експресуючі пухлинні клітини) CD3⁺ Т-клітин, які, в свою чергу, можуть руйнувати або знищувати зазначені PCMA-експресуючі клітини.

[0148] Типові шарнірні області, які підходять для застосування відповідно до даного винаходу наведено в таблицях 1 і 2 нижче. Додаткові типові шарнірні області наведені в послідовностях SEQ ID NO: 241-244, 601, 78, 763-791, 228, 379-434, 618-749 з WO2011/090762 (зазначені послідовності включені в дану заявку за допомогою посилань).

Таблиця 1

Типові шарнірні області

Шарнірна область	Послідовність амінокислот	SEQ ID NO
Шарнір sss(s)-hlgG1	EPKSSDKTHTSPSS	SEQ ID NO:88
шарнір csc(s)-hlgG1	EPKSCDKTHTSPPCS	SEQ ID NO:89
шарнір ssc(s)-hlgG1	EPKSSDKTHTSPPCS	SEQ ID NO:90
шарнір scc(s)-hlgG1	EPKSSDKTHTCPPCS	SEQ ID NO:91
шарнір css(s)-hlgG1	EPKSCDKTHTSPSS	SEQ ID NO:92
шарнір scs(s)-hlgG1	EPKSSDKTHTCPPSS	SEQ ID NO:93
шарнір ccc(s)-hlgG1	EPKSCDKTHTSPPCS	SEQ ID NO:94
шарнір ccc(p)-hlgG1	EPKSCDKTHTSPPCP	SEQ ID NO:95
шарнір sss(p)-hlgG1	EPKSSDKTHTSPSP	SEQ ID NO:96
шарнір csc(p)-hlgG1	EPKSCDKTHTSPPCP	SEQ ID NO:97
шарнір ssc(p)-hlgG1	EPKSSDKTHTSPPCP	SEQ ID NO:98
шарнір scc(p)-hlgG1	EPKSSDKTHTCPPCP	SEQ ID NO:99

Шарнірна область	Послідовність амінокислот	SEQ ID NO
шарнір css(p)- hlgG1	EPKSCDKTHTSPSP	SEQ ID NO:100
шарнір scs(p)- hlgG1	EPKSSDKTHTCPPSP	SEQ ID NO:101
Scppcp	SCPPCP	SEQ ID NO:102
STD1	NYGGGGSGGGGSGGGGSGNS	SEQ ID NO:103
STD2	NYGGGGSGGGGSGGGGSGNYGGGGSGGGGSGGGGSGNS	SEQ ID NO:104
H1	NS	SEQ ID NO:105
H2	GGGGSGNS	SEQ ID NO:106
H3	NYGGGGSGNS	SEQ ID NO:107
H4	GGGGSGGGGSGNS	SEQ ID NO:108
H5	NYGGGGSGGGGSGNS	SEQ ID NO:109
H6	GGGGSGGGGSGGGGSGNS	SEQ ID NO:110
H7	GCPPCPNS	SEQ ID NO:62
(G ₄ S) ₃	GGGGSGGGGSGGGGS	SEQ ID NO:111
H105	SGGGGSGGGGSGGGGS	SEQ ID NO:155
(G ₄ S) ₄	GGGGSGGGGSGGGGSGGGGS	SEQ ID NO:112
H75 (четверний мутант NKG2A)	QRHNSSLNTGTQMAGHSPNS	SEQ ID NO:63
H83 (Отриманий з NKG2A)	SSLNTGTQMAGHSPNS	SEQ ID NO:65
H106 (Отриманий з NKG2A)	QRHNSSLNTGTQMAGHS	SEQ ID NO:156
H81 (Отриманий з NKG2D)	EVQIPLTESYSPNS	SEQ ID NO:64
H91 (Отриманий з NKG2D)	NSLANQEVQIPLTESYSPNS	SEQ ID NO:66
H94	SGGGGSGGGGSGGGGSPNS	SEQ ID NO:67

Таблиця 2

Типові шарнірні області (отримані з шарнірної області H7, області «стовбура» С-лектини II типу, або міждоменної області трансмембранного білка I типу)

Шарнірна область	Послідовність амінокислот	Вихідна(ий/і) молекула та/або шарнір	SEQ ID NO:
H16	LSVKADFLTPSIGNS	CD80	SEQ ID NO:113
H17	LSVKADFLTPSISCPPCPNS	CD80 + H7	SEQ ID NO:114
H18	LSVLANFSQPEIGNS	CD86	SEQ ID NO:115
H19	LSVLANFSQPEISCPPCPNS	CD86 + H7	SEQ ID NO:116
H20	LKIQERVSKPKISNS	CD2	SEQ ID NO:117
H21	LKIQERVSKPKISCPPCPNS	CD2 + H7	SEQ ID NO:118
H22	LNVSERPFPPHIQNS	CD22	SEQ ID NO:119
H23	LDVSERPFPPHIQSCPPCPNS	CD22 + H7	SEQ ID NO:120
H24	REQLAEVTLCLKANS	CD80	SEQ ID NO:121
H25	REQLAEVTLCLKACPPCPNS	CD80 + H7	SEQ ID NO:122
H26	RIHQMNSELSVLANS	CD86	SEQ ID NO:123
H27	RIHQMNSELSVLACPPCPNS	CD86 + H7	SEQ ID NO:124
H28	DTKGKNVLEKIFSNS	CD2	SEQ ID NO:125
H30	LPPETQESQEVTLNS	CD22	SEQ ID NO:126
H32	RIHLNVSERPFPPNS	CD22	SEQ ID NO:127
H33	RIHLNVSERPFPPCPPCPNS	CD22 + H7	SEQ ID NO:128
H36	GCPPCPGGGGSNS	H7	SEQ ID NO:129
H40	GCPPCPANS	H7	SEQ ID NO:130

Шарнірна область	Послідовність амінокислот	Вихідна(ий/і) молекула та/або шарнір	SEQ ID NO:
H41	GCPPCPANS	H7	SEQ ID NO:131
H42	GCPPCPNS	H7	SEQ ID NO:132
H44	GGGASCPPCPGNS	H7	SEQ ID NO:133
H45	GGGASCPPCAGNS	H7	SEQ ID NO:134
H46	GGGASCPPCANS	H7	SEQ ID NO:135
H47	LSVKADFLTPSIGNS	CD80	SEQ ID NO:136
H48	ADFLTPSIGNS	CD80	SEQ ID NO:137
H50	LSVLANFSQPEIGNS	CD86	SEQ ID NO:138
H51	LSVLANFSQPEIGNS	CD86	SEQ ID NO:139
H52	SQPEIVPISNS	CD86	SEQ ID NO:140
H53	SQPEIVPISCPPCPNS	CD86 + H7	SEQ ID NO:141
H54	SVLANFSQPEISCPPCPNS	CD86 + H7	SEQ ID NO:142
H55	RIHQMNSELSVLANS	CD86	SEQ ID NO:143
H56	QMNSELSVLANS	CD86	SEQ ID NO:144
H57	VSERPFPNS	CD22	SEQ ID NO:145
H58	KPFFTCGSADTCPNS	CD72	SEQ ID NO:146
H59	KPFFTCGSADTCPNS	CD72	SEQ ID NO:147
H60	QYNCPGQYTFSPNS	CD69	SEQ ID NO:148
H61	EPAFTPGPNIELQKDSDCPNS	CD94	SEQ ID NO:149
H62	QRHNSSLNTRTQKARHCPNS	NKG2A	SEQ ID NO:150
H63	NSLFNQEVQIPLTESYCPNS	NKG2D	SEQ ID NO:151

С. Домени гетеродимеризації імуноглобуліну

[0149] Відповідно до певних варіантів реалізації поліпептид зв'язування ПСМА або білок відповідно до даного винаходу може містити «домен димеризації імуноглобуліну» або «домен гетеродимеризації імуноглобуліну».

[0150] «Домен димеризації імуноглобуліну» або «домен гетеродимеризації імуноглобуліну» в даній заявці відноситься до імуноглобулінового домену поліпептидного ланцюга, який переважно взаємодіє або зв'язується з іншим імуноглобуліновим доменом іншого поліпептидного ланцюга, при цьому зазначена взаємодія різних доменів гетеродимеризації імуноглобуліну вносить істотний вклад або ефективно сприяє гетеродимеризації зазначених першого та другого поліпептидних ланцюгів (тобто утворенню димера з двох різних поліпептидних ланцюгів, та який також називається «гетеродимером» або «гетеродимерним білком»). Зазначена взаємодія між доменами гетеродимеризації імуноглобуліну «вносить істотний вклад або ефективно сприяє» гетеродимеризації першого та другого поліпептидних ланцюгів, якщо є статистично значне зниження димеризації зазначених першого та другого поліпептидних ланцюгів при відсутності зазначеного домену гетеродимеризації імуноглобуліну першого поліпептидного ланцюга та/або домену гетеродимеризації імуноглобуліну другого поліпептидного ланцюга. Відповідно до певних варіантів реалізації, в тому випадку, якщо перший і другий поліпептидні ланцюги коекспресуються, щонайменше 60%, щонайменше приблизно 60% – приблизно 70%, щонайменше приблизно 70% – приблизно 80%, щонайменше 80% – приблизно 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% або 99% зазначених першого та другого поліпептидних ланцюгів утворюють гетеродимери один з одним. Типові домени гетеродимеризації імуноглобуліну включають домен CH1 імуноглобуліну, домен CL1 імуноглобуліну (наприклад, ізотипи Ск або Сл), або їх похідні, в тому числі домени CH1 і CL імуноглобуліну дикого типу і модифіковані (або мутовані) домени CH1 і CL імуноглобуліну, такі як описані в даній заявці.

[0151] Домени димеризації/гетеродимеризації можуть бути використані в тих випадках, коли потрібно одержати гетеродимери з двох неідентичних поліпептидних ланцюгів, з яких один поліпептидний ланцюг або обидва містить(ять) домен зв'язування. Відповідно до певних варіантів реалізації один з поліпептидних ланцюгів певних гетеродимерів відповідно до даного опису не містить домен зв'язування. Як зазначено вище, гетеродимерний білок відповідно до даного опису містить домен гетеродимеризації імуноглобуліну в кожному поліпептидному ланцюзі. Домени гетеродимеризації імуноглобуліну в поліпептидних ланцюгах гетеродимера відрізняються один від одного та, відповідно, можуть бути різним чином модифіковані для полегшення гетеродимеризації обох ланцюгів і мінімізації гомодимеризації будь-якого з

ланцюгів. Як продемонстровано в прикладах, домени гетеродимеризації імуноглобуліну, запропоновані в даній заявці, забезпечують ефективну гетеродимеризацію різних поліпептидів і полегшують очищення отриманого гетеродимерного білка.

[0152] Відповідно до даної заявки домени гетеродимеризації імуноглобуліну, які підходять для забезпечення гетеродимеризації двох різних одноланцюгових поліпептидів (наприклад, одного короткого та одного довгого) відповідно до даного опису, включають домени CH1 і CL імуноглобуліну, наприклад, домени CH1 і CL людини. Відповідно до певних варіантів реалізації домен гетеродимеризації імуноглобуліну являє собою домен CH1 дикого типу, такий як домен CH1 IgG1, IgG2, IgG3, IgG4, IgA1, IgA2, IgD, IgE, або IgM дикого типу. Відповідно до подальших варіантів реалізації домен гетеродимеризації імуноглобуліну являє собою домен CH1 IgG1, IgG2, IgG3, IgG4, IgA1, IgA2, IgD, IgE, або IgM дикого типу людини, наведений в послідовностях SEQ ID NO:114, 186-192 і 194, відповідно, в публікації PCT № WO2011/090762 (зазначені послідовності включені в дану заявку за допомогою посилань). Відповідно до певних варіантів реалізації домен гетеродимеризації імуноглобуліну являє собою домен CH1 IgG1 дикого типу людини, наведений в SEQ ID NO:114 в WO2011/090762 (зазначена послідовність включена в дану заявку за допомогою посилання).

[0153] Відповідно до подальших варіантів реалізації домен гетеродимеризації імуноглобуліну являє собою модифікований домен CH1 імуноглобуліну, такий як модифікований домен CH1 IgG1, IgG2, IgG3, IgG4, IgA1, IgA2, IgD, IgE, або IgM. Відповідно до певних варіантів реалізації домен гетеродимеризації імуноглобуліну являє собою модифікований домен CH1 IgG1, IgG2, IgG3, IgG4, IgA1, IgA2, IgD, IgE, або IgM людини. Відповідно до подальших варіантів реалізації залишок цистеїна домену CH1 дикого типу (наприклад, людини CH1), залучений в утворення дисульфідного зв'язку з доменом CL імуноглобуліну дикого типу (наприклад, CL людини), видаляють або заміняють в модифікованому домені CH1 імуноглобуліну таким чином, що дисульфідний зв'язок між зазначеним модифікованим доменом CH1 і доменом CL дикого типу не утворюється.

[0154] Відповідно до певних варіантів реалізації домен гетеродимеризації імуноглобуліну являє собою домен CL дикого типу, наприклад, домен Ск дикого типу або домен СЛ дикого типу. Відповідно до певних варіантів реалізації домен гетеродимеризації імуноглобуліну являє собою домен дикого типу Ск людини або СЛ людини наведені в послідовностях SEQ ID NO:112 і 113, відповідно, з WO2011/090762 (зазначені послідовності включені в дану заявку за допомогою посилань). Відповідно до подальших варіантів реалізації домен гетеродимеризації імуноглобуліну являє собою модифікований домен CL імуноглобуліну, такий як модифікований домен Ск або СЛ, наприклад, модифікований домен Ск людини або СЛ людини.

[0155] Відповідно до певних варіантів реалізації залишок цистеїна домену CL дикого типу (наприклад, CL людини), залучений в утворення дисульфідного зв'язку з доменом CH1 імуноглобуліну дикого типу (наприклад, CH1 людини), в модифікованому домені CL імуноглобуліну видаляють або заміняють. В таких модифікованих доменах CL можуть також бути вилучені амінокислоти на аміно-кінцях. В SEQ ID NO:141 з WO2011/090762 (зазначена послідовність включена в дану заявку за допомогою посилання) наведений типовий домен Ск, в якого вилучені і перший аргінін, і останній цистеїн домену дикого типу Ск людини. Відповідно до певних варіантів реалізації в модифікованому домені Ск вилучений тільки останній цистеїн домену дикого типу Ск людини, тому що видалення першого аргініну домену дикого типу Ск людини може бути здійснене тільки при використанні лінкера, який містить аргінін на карбоксильном кінці і зв'язує аміно-кінець зазначеного модифікованого домену Ск з іншим доменом (наприклад, частиною молекули імуноглобуліну, такою як частина, яка містить домени імуноглобуліну CH2 і CH3). В SEQ ID NO:140 з WO2011/090762 (зазначена послідовність включена в дану заявку за допомогою посилання) наведений типовий СЛ домен, в якого вилучений перший аргінін домену СЛ дикого типу людини, а цистеїн, залучений в утворення дисульфідного зв'язку з цистеїном в домені CH1, замінений на серин.

[0156] Відповідно до подальших варіантів реалізації домен гетеродимеризації імуноглобуліну являє собою модифікований відносно домену Ск дикого типу домен Ск, в якому замінена одна або більше амінокислота, в положеннях, які можуть бути залучені в утворення мережі міжланцюгових водневих зв'язків на поверхні Ск-Ск. Наприклад, відповідно до певних варіантів реалізації домен гетеродимеризації імуноглобуліну являє собою модифікований домен Ск людини, в якого одна або більше амінокислота в положеннях N29, N30, Q52, V55, T56, S68 або T70 замінена на іншу амінокислоту. Нумерація амінокислот заснована на їхніх положеннях в модифікованій послідовності людини Ск, наведений в SEQ ID NO:141 з WO2011/090762 (зазначена послідовність включена в дану заявку за допомогою посилання). Відповідно до певних варіантів реалізації домен гетеродимеризації імуноглобуліну являє собою

модифікований людини домен Ск, в якого замінені(і) одна, дві, три або чотири амінокислоти в положеннях N29, N30, V55 або T70. Амінокислота, яка використовується для заміни в вищевказаних положеннях, може являти собою аланін, або амінокислотний залишок з об'ємним фрагментом бічного ланцюга, таким як аргінін, триптофан, тирозин, глутамат, глутамін або лізин. Додаткові амінокислотні залишки, які підходять для заміни амінокислотних залишків послідовності дикого типу Ск людини в перерахованих вище положеннях (наприклад, N30) включають аспартат, метіонін, серин і фенілаланін. Типові модифіковані домени Ск людини наведені в послідовностях SEQ ID NO:142-178 з WO2011/090762 (зазначені послідовності включені в дану заявку за допомогою посилань). Модифіковані домени Ск людини представлені такими доменами, які полегшують гетеродимеризацію з доменом СН1, при цьому мінімізуючи гомодимеризацію з іншим доменом Ск. Типові модифіковані домени Ск людини наведені в послідовностях SEQ ID NO:160 (N29W V55A T70A), 161 (N29Y V55A T70A), 202 (T70E N29A N30A V55A), 167 (N30R V55A T70A), 168 (N30K V55A T70A), 170 (N30E V55A T70A), 172 (V55R N29A N30A), 175 (N29W N30Y V55A T70E), 176 (N29Y N30Y V55A T70E), 177 (N30E V55A T70E), 178 (N30Y V55A T70E), 838 (N30D V55A T70E), 839 (N30M V55A T70E), 840 (N30S V55A T70E) і 841 (N30F V55A T70E) з WO2011/090762 (зазначені послідовності включені в дану заявку за допомогою посилань).

[0157] Відповідно до певних варіантів реалізації крім мутацій в доменах Ск, описаних в даній заявці, або в якості альтернативного варіанта, обидва домени гетеродимеризації імуноглобуліну (тобто домени СН1 і CL імуноглобуліну) поліпептидного гетеродимера містять такі мутації, що отримані домени гетеродимеризації імуноглобуліну утворюють сольові містки (тобто іонні взаємодії) між амінокислотними залишками мutowаних ділянок. Наприклад, домени гетеродимеризації імуноглобуліну поліпептидного гетеродимера можуть являти собою комбінацію мutowаного домену СН1 і мutowаного домену Ск. В мutowаному домені СН1 валін в положенні 68 (V68) домену СН1 дикого типу людини замінений негативно зарядженим амінокислотним залишком (наприклад, аспартатом або глутаматом), в той час як лейцин в положенні 29 (L29) мutowаного домену Ск людини, в якому перший аргінін і останній цистеїн вилучені, замінений позитивно зарядженим амінокислотним залишком (наприклад, лізин, аргінін або гістидин). Електростатична взаємодія амінокислотного залишку, який несе негативний заряд, в отриманому мutowаному домені СН1 і амінокислотного залишку, який несе позитивний заряд, в отриманому мutowаному домені Ск призводить до утворення сольового містка, який стабілізує гетеродимерну область між мutowаними доменами СН1 і Ск. Як варіант, V68 в СН1 дикого типу може бути замінений амінокислотним залишком, який несе позитивний заряд, в той час як L29 мutowаного домену Ск людини, в якому перший аргінін і останній цистеїн були вилучені, може бути замінений амінокислотним залишком, який несе негативний заряд. Типові мutowані послідовності СН1, де V68 замінений негативно або позитивно зарядженою амінокислотою, наведені в послідовностях SEQ ID NO:844 і 845 з WO2011/090762 (зазначені послідовності включені в дану заявку за допомогою посилань). Типові мutowані послідовності Ск, де L29 замінений негативно або позитивно зарядженою амінокислотою, наведені в послідовностях SEQ ID NO:842 і 843 з WO2011/090762 (зазначені послідовності включені в дану заявку за допомогою посилань).

[0158] Додатково, або в якості альтернативного варіанта, крім мутацій V68 домену СН1 і L29 домену Ск можуть бути зроблені заміни на амінокислоти з протилежним зарядом в положеннях, які відрізняються від V68 домену СН1 людини й L29 домену Ск людини, для забезпечення іонних взаємодій між амінокислотами. Такі положення можуть бути визначені за допомогою будь-якого підходящого способу, включаючи неспецифічний мутагенез, аналіз кристалічної структури пари СН1-Ск, для ідентифікації амінокислотних залишків в області взаємодії СН1- Ск і наступного визначення підходящих положень серед амінокислотних залишків області взаємодії СН1- Ск з застосуванням ряду критеріїв (наприклад, схильність до вступу в іонні взаємодії, близькість до потенційного партнера-залишку і т.д.).

[0159] Відповідно до певних варіантів реалізації поліпептидні гетеродимери відповідно до даного опису містять тільки одну пару доменів гетеродимеризації імуноглобуліну. Наприклад, перший ланцюг поліпептидного гетеродимера може містити домен СН1 як домен гетеродимеризації імуноглобуліну, а другий ланцюг при цьому може містити домен CL (наприклад, Ск або СЛ) як домен гетеродимеризації імуноглобуліну. Як варіант, перший ланцюг може містити домен CL (наприклад, Ск або СЛ) як домен гетеродимеризації імуноглобуліну, а другий ланцюг при цьому може містити домен СН1 як домен гетеродимеризації імуноглобуліну. Відповідно до опису в даній заявці домени гетеродимеризації імуноглобуліну зазначених першого та другого ланцюгів здатні зв'язуватися з утворенням гетеродимерного білка відповідно до даного опису.

[0160] Відповідно до деяких інших варіантів реалізації гетеродимерні білки відповідно до даного опису можуть містити дві пари доменів гетеродимеризації імуноглобуліну. Наприклад, перший ланцюг гетеродимера може містити два домени CH1, а другий ланцюг при цьому може містити два домени CL, які зв'язуються з зазначеними двома доменами CH1 в першому ланцюзі. Як варіант, перший ланцюг може містити два домени CL, а другий ланцюг при цьому може містити два домени CH1, які зв'язуються із зазначеними двома доменами CL в першому ланцюзі. Відповідно до певних варіантів реалізації перший поліпептидний ланцюг містить домен CH1 і домен CL, при цьому другий поліпептидний ланцюг містить домен CL і домен CH1, які зв'язуються з зазначеними доменом CH1 і доменом CL, відповідно, першого поліпептидного ланцюга.

[0161] Відповідно до варіантів реалізації, в яких гетеродимерний білок містить тільки одну пару гетеродимеризації (тобто один домен гетеродимеризації імуноглобуліну в кожному ланцюзі), домен гетеродимеризації імуноглобуліну кожного ланцюга може бути розташований з боку аміно-кінця константної області імуноглобуліну зазначеного ланцюга. Як варіант, домен гетеродимеризації імуноглобуліну в кожному ланцюзі може бути розташований з боку карбоксильного кінця константної області імуноглобуліну зазначеного ланцюга.

[0162] Відповідно до варіантів реалізації, в яких гетеродимерний білок містить дві пари гетеродимеризації (тобто по два домени гетеродимеризації імуноглобуліну в кожному ланцюзі), обидва домени гетеродимеризації імуноглобуліну в кожному ланцюзі можуть бути розташовані з боку аміно-кінця константної області імуноглобуліну зазначеного ланцюга. Як варіант, обидва домени гетеродимеризації імуноглобуліну в кожному ланцюзі можуть бути розташовані з боку карбоксильного кінця константної області імуноглобуліну зазначеного ланцюга. Відповідно до подальших варіантів реалізації один домен гетеродимеризації імуноглобуліну в кожному ланцюзі може бути розташований з боку аміно-кінця константної області імуноглобуліну зазначеного ланцюга, тоді як інший домен гетеродимеризації імуноглобуліну кожного ланцюга може бути розташований з боку карбоксильного кінця константної області імуноглобуліну зазначеного ланцюга. Інакше кажучи, відповідно до таких варіантів реалізації константна область імуноглобуліну розташовується між двома доменами гетеродимеризації імуноглобуліну кожного ланцюга.

D. Константні області імуноглобуліну

[0163] Як зазначено в даній заявці, відповідно до певних варіантів реалізації поліпептиди зв'язування ПСМА відповідно до даного опису (наприклад, молекули SMIP, PIMS, SCORPION та інтерцепторні) містять константну область імуноглобуліну (яка також називається константною областю) в кожному поліпептидному ланцюзі. Включення константної області імуноглобуліну сповільнює кліренс гомодимерних та гетеродимерних білків, утворених двома поліпептидними ланцюгами зв'язування ПСМА з кровотока після введення суб'єктові. Застосування мутацій або інших модифікацій константної області імуноглобуліну також дозволяє відносно легко модулювати ефекторні функції димерного поліпептиду (наприклад, ADCC, ADCCP, CDC, зв'язування комплементу й зв'язування з Fc-рецепторами), які можуть бути або посилені, або послаблені залежно від захворювання, лікування якого проводиться, відповідно до відомого рівня техніки та опису в даній заявці. Відповідно до певних варіантів реалізації константна область імуноглобуліну одного або обох поліпептидних ланцюгів зазначених поліпептидних гомодимерів і гетеродимерів відповідно до даного опису здатна до опосередкування однієї або більше з зазначених ефекторних функцій. Відповідно до інших варіантів реалізації одна або більше з зазначених ефекторних функцій константної області імуноглобуліну одного або обох поліпептидних ланцюгів поліпептидних гомодимерів і гетеродимерів відповідно до даного опису знижена або є відсутньою в порівнянні з відповідною константною областю імуноглобуліну дикого типу. Наприклад, в димерних поліпептидах зв'язування ПСМА, розроблених для стимуляції RTCC, такої, наприклад, як за рахунок включення домену зв'язування CD3, константна область імуноглобуліну переважно має знижену або відсутню ефекторну функцію відносно відповідної константної області імуноглобуліну дикого типу.

[0164] Константна область імуноглобуліну, яка є в поліпептидах зв'язування ПСМА відповідно до даного опису, може складатися або бути отриманою з частини або з повного домену CH2, домену CH3, домену CH4 або будь-якої їхньої комбінації. Наприклад, константна область імуноглобуліну може містити домен CH2, домен CH3, обидва домени CH2 і CH3, обидва домени CH3 і CH4, два домени CH3, домен CH4, два домени CH4, домен CH2 і частину домену CH3.

[0165] Домен CH2, який здатний утворювати константну область імуноглобуліну поліпептиду зв'язування ПСМА, відповідно до даного опису може являти собою домен CH2 імуноглобуліну

дикого типу або модифікацію такого домену CH2 імуноглобуліну з певних класів або підкласів імуноглобулінів (наприклад, IgG1, IgG2, IgG3, IgG4, IgA1, IgA2 або IgD) з різних видів (включаючи людину, мишу, пацюка та інших ссавців).

[0166] Відповідно до певних варіантів реалізації домен CH2 являє собою домен CH2 імуноглобуліну дикого типу людини, такий як домени CH2 дикого типу IgG1, IgG2, IgG3, IgG4, IgA1, IgA2 або IgD людини, наведені в послідовностях SEQ ID NO:115, 199-201 і 195-197, відповідно, в публікації PCT WO2011/090762 (зазначені послідовності включені в дану заявку за допомогою посилань). Відповідно до певних варіантів реалізації зазначений домен CH2 являє собою домен CH2 LgG1 дикого типу людини, наведений в SEQ ID NO:115 з WO2011/090762 (зазначена послідовність включена в дану заявку за допомогою посилання).

[0167] Відповідно до певних варіантів реалізації домен CH2 являє собою модифіковану область CH2 імуноглобуліну (наприклад, модифікований домен CH2 IgG1 людини), де замінені амінокислоти аспарагіна в положенні 297 (наприклад, аспарагін→аланін). Така заміна амінокислоти зменшує або усуває глікозилювання на зазначеній ділянці та перешкоджає ефективному зв'язуванню Fc з FcγR і C1q. Послідовність модифікованого домену CH2 IgG1 людини з заміною Asp на Ala в положенні 297 наведена в SEQ ID NO:324 з WO2011/090762 (зазначена послідовність включена в дану заявку за допомогою посилання).

[0168] Відповідно до певних варіантів реалізації домен CH2 являє собою модифіковану область CH2 імуноглобуліну (наприклад, модифікований домен CH2 IgG1 людини), де зроблена щонайменше одна заміна або видалення в положеннях 234–238. Наприклад, в області CH2 імуноглобуліну може бути зроблена заміна в положенні 234, 235, 236, 237 або 238, положеннях 234 і 235, положеннях 234 і 236, положеннях 234 і 237, положеннях 234 і 238, положеннях 234–236, положеннях 234, 235 і 237, положеннях 234, 236 і 238, положеннях 234, 235, 237, і 238, положеннях 236–238, або будь-яка інша комбінація двох, трьох, чотирьох або п'яти амінокислот в положеннях 234–238. Додатково або як варіант, в модифікованій області CH2 може бути вилучена одна або більше (наприклад, дві, три, чотири або п'ять) амінокислоти в положеннях 234–238, наприклад, в одному з положень 236 або 237, і при цьому в іншому положенні зроблена заміна. Вищевказана(і) мутація(ї) знижують або повністю пригнічують антитілозалежну клітинноопосередковану цитотоксичність (ADCC) або Fc рецептор-зв'язуючу здатність поліпептидного гетеродимера, який містить зазначений модифікований домен CH2. Відповідно до певних варіантів реалізації амінокислотні залишки в одному або більше положенні 234–238 замінені на один або більше залишок аланіна. Відповідно до подальших варіантів реалізації тільки один з амінокислотних залишків в положеннях 234–238 вилучений, в той час одна або більше з амінокислот, яка залишилася, в положеннях 234-238 може бути замінені іншою амінокислотою (наприклад, аланіном або серином).

[0169] Відповідно до деяких інших варіантів реалізації домен CH2 являє собою модифіковану область CH2 імуноглобуліну (наприклад, модифікований домен CH2 IgG1 людини), де зроблена одна або більше заміна амінокислот в положеннях 253, 310, 318, 320, 322 і 331. Наприклад, в області CH2 імуноглобуліну може бути зроблена заміна в положенні 253, 310, 318, 320, 322 або 331, положеннях 318 і 320, положеннях 318 і 322, положеннях 318, 320 і 322, або будь-яка інша комбінації двох, трьох, чотирьох, п'яти або шести амінокислот в положеннях 253, 310, 318, 320, 322 і 331. Вищевказана(і) мутація(ї) знижують або повністю пригнічують комплементзалежну цитотоксичність (CDC) поліпептидного гетеродимера, який містить зазначений модифікований домен CH2.

[0170] Відповідно до деяких інших варіантів реалізації крім заміни амінокислоти в положенні 297, в модифікованій CH2-області (наприклад, модифікованому домені CH2 IgG1 людини) може також бути зроблена одна або більше (наприклад, дві, три, чотири або п'ять) додаткова заміна в положеннях 234–238. Наприклад, в області CH2 імуноглобуліну може бути зроблена заміна в положеннях 234 і 297, положеннях 234, 235, і 297, положеннях 234, 236 і 297, положеннях 234–236 і 297, положеннях 234, 235, 237 і 297, положеннях 234, 236, 238 і 297, положеннях 234, 235, 237, 238 і 297, положеннях 236–238 і 297, або заміна будь-якої комбінації двох, трьох, чотирьох або п'яти амінокислот в положеннях 234–238, крім положення 297. Додатково або як варіант, в модифікованій CH2-області може бути вилучена одна або більше (наприклад, дві, три, чотири або п'ять) амінокислоти в положеннях 234–238, наприклад, в положенні 236 або положенні 237. Зазначена(і) додаткова(і) мутація(ї) зменшує(ють) або повністю усуває(ють) активність антитілозалежної клітинноопосередкованої цитотоксичності (ADCC) або Fc-рецептор- зв'язуючої здатності поліпептидного гетеродимера, який містить зазначений модифікований домен CH2. Відповідно до певних варіантів реалізації амінокислотні залишки в одному або більше положенні 234–238 замінені одним або більше залишком аланіна. Відповідно до подальших варіантів реалізації тільки один з амінокислотних залишків в положеннях 234–238 вилучений, і

при цьому одна або більше з амінокислот, які залишилися, в положеннях 234-238 може бути замінена іншою амінокислотою (наприклад, аланіном або серином).

[0171] Відповідно до певних варіантів реалізації крім однієї або більше (наприклад, 2, 3, 4 або 5) заміни амінокислот в положеннях 234–238, в мутованій області CH2 (наприклад, модифікованому домені CH2 IgG1 людини) гібридного білка відповідно до даного опису може бути зроблена одна або більше (наприклад, 2, 3, 4, 5, або 6) додаткова заміна амінокислоти (наприклад, заміна на аланін) в одному або більше положенні, залученому в зв'язування комплементу (наприклад, в положеннях I253, H310, E318, K320, K322 або P331). Приклади мутованих областей CH2 імуноглобулінів включають CH2 області IgG1, IgG2, IgG4 людини та IgG2а миші з заміною аланіном в положеннях 234, 235, 237 (при їхній наявності), 318, 320 і 322. Типова мутована область CH2 імуноглобуліну представлена областю CH2 IGHG2с миші з замінами на аланін в положеннях L234, L235, G237, E318, K320 і K322.

[0172] Відповідно до подальших варіантів реалізації крім заміни амінокислот в положенні 297 і додаткового(их) видалення(ь) або заміни(н) в положеннях 234–238, в модифікованій області CH2 (наприклад, в модифікованому домені CH2 IgG1 людини) може також бути зроблена одна або більше (наприклад, дві, три, чотири, п'ять або шість) додаткова заміна в положеннях 253, 310, 318, 320, 322 і 331. Наприклад, в області CH2 імуноглобуліну може бути зроблена (1) заміна в положенні 297, (2) одна або більше заміна або видалення, або їх комбінація, в положеннях 234–238, і одна або більш (наприклад, 2, 3, 4, 5 або 6) заміна амінокислот в положеннях I253, H310, E318, K320, K322 і P331, наприклад, одна, дві, три заміни в положеннях E318, K320 і K322. Амінокислоти в вищевказаних положеннях можуть бути замінені на аланін або серин.

[0173] Відповідно до певних варіантів реалізації в поліпептиді області CH2 імуноглобуліну зроблені: (i) заміна амінокислот за аспарагінами в положенні 297 і одна заміна амінокислоти в положенні 234, 235, 236 або 237; (ii) заміна амінокислоти за аспарагіном в положенні 297 і заміни амінокислот в двох з 234-237 положень; (iii) заміна амінокислоти за аспарагіном в положенні 297 і заміни амінокислот в трьох з 234-237 положень; (iv) заміна амінокислоти за аспарагіном в положенні 297, заміни амінокислот в положеннях 234, 235 і 237 і видалення амінокислоти в положенні 236; (v) заміни амінокислот в трьох з положень 234-237 і заміни амінокислот в положеннях 318, 320 і 322; або (vi) заміни амінокислот в трьох з положень 234-237, видалення амінокислоти в положенні 236 і заміни амінокислот в положеннях 318, 320 і 322.

[0174] Приклади модифікованих CH2 областей імуноглобуліну з замінами амінокислоти за аспарагіном в положенні 297 включають: область CH2 IgG1 людини з замінами на аланін в L234, L235, G237 і N297 і видаленням G236 (SEQ ID NO:325 з WO2011/090762, зазначена послідовність включена в дану заявку за допомогою посилання), область CH2 людини IgG2 з замінами на аланін в V234, G236 і N297 (SEQ ID NO:326 з WO2011/090762, зазначена послідовність включена в дану заявку за допомогою посилання), область CH2 IgG4 людини із замінами на аланін в F234, L235, G237 і N297 і видаленням G236 (SEQ ID NO:322 з WO2011/090762, зазначена послідовність включена в дану заявку за допомогою посилання), область CH2 IgG4 людини з замінами на аланін в F234 і N297 (SEQ ID NO:343 з WO2011/090762, зазначена послідовність включена в дану заявку за допомогою посилання), область CH2 IgG4 людини з замінами на аланін в L235 і N297 (SEQ ID NO:344 з WO2011/090762, зазначена послідовність включена в дану заявку за допомогою посилання), область CH2 IgG4 людини з замінами на аланін в G236 і N297 (SEQ ID NO:345 з WO2011/090762, зазначена послідовність включена в дану заявку за допомогою посилання), і область CH2 IgG44 людини з замінами на аланін в G237 і N297 (SEQ ID NO:346 з WO2011/090762, зазначена послідовність включена в дану заявку за допомогою посилання).

[0175] Відповідно до певних варіантів реалізації крім описаних вище замін амінокислот, модифікована область CH2 (наприклад, модифікований домен CH2 IgG1 людини) може містити одну або більше додаткову заміну амінокислот в одному або більше положенні, яке відрізняється від вищевказаних положень. Такі заміни амінокислот можуть являти собою консервативні або неконсервативні заміни амінокислот. Наприклад, відповідно до певних варіантів реалізації P233 може бути замінений на E233 в модифікованій області CH2 IgG2 (див., наприклад, SEQ ID NO:326 з WO2011/090762; зазначена послідовність включена в дану заявку за допомогою посилання). Додатково або як варіант, відповідно до певних варіантів реалізації, в зазначеній модифікованій області CH2 може бути одна або більше вставка амінокислоти, видалення амінокислоти, або і те, і інше. Вставка(и), видалення або заміна(и) може(можуть) бути де завгодно в області CH2 імуноглобуліну, наприклад, на N- або C-кінці області CH2 імуноглобуліну дикого типу, в результаті з'єднання області CH2 з іншою областю (наприклад, доменом зв'язування або доменом гетеродимеризації імуноглобуліну) за допомогою шарнірної

області.

[0176] Відповідно до певних варіантів реалізації модифікована область CH2 в поліпептиді відповідно до даного опису містить або являє собою послідовність, щонайменше на 90%, щонайменше на 91%, щонайменше на 92%, щонайменше на 93%, щонайменше на 94%,
5 щонайменше на 95%, щонайменше на 96%, щонайменше на 97%, щонайменше на 98%, щонайменше на 99% ідентичну області CH2 імуноглобуліну дикого типу, такої як область CH2 IgG1, IgG2, або IgG4 дикого типу людини, або IgG2a миші (наприклад,IGHG2c).

[0177] Модифікована область CH2 імуноглобуліну в поліпептиді зв'язування ПСМА відповідно до даного опису може бути отримана з області CH2 різних ізотипів імуноглобуліну,
10 таких як IgG1, IgG2, IgG3, IgG4, IgA1, IgA2, та IgD, різних видів (включаючи людину, мишу, пацюка та інших ссавців). Відповідно до певних варіантів реалізації модифікована область CH2 імуноглобуліну в гібридному білку відповідно до даного опису може бути отримана з області CH2 IgG1, IgG2 або IgG4 людини, або IgG2a миші (наприклад, IGHG2c), послідовності яких наведені в послідовностях SEQ ID NO:115, 199, 201 і 320 з WO2011/090762 (зазначені
15 послідовності включені в дану заявку за допомогою посилань).

[0178] Відповідно до певних варіантів реалізації модифікований домен CH2 являє собою домен CH2 IgG1 людини з замінами на аланін в положеннях 235, 318, 320 і 322 (тобто домен CH2 IgG1 людини з замінами L235A, E318A, K320A і K322A) (SEQ ID NO:595 з WO2011/090762, зазначена послідовність включена в дану заявку за допомогою посилання) і необов'язково мутацією N297 (наприклад, заміною на аланін). Відповідно до деяких інших варіантів реалізації модифікований домен CH2 являє собою домен CH2 IgG1 людини з замінами на аланін в положеннях 234, 235, 237, 318, 320 і 322 (тобто домен CH2 IgG1 людини з замінами L234A, L235A, G237A, E318A, K320A і K322A) (SEQ ID NO:596 з WO2011/090762, зазначена послідовність включена в дану заявку за допомогою посилання) і необов'язково мутацією N297
20 (наприклад, заміною на аланін).
25

[0179] Відповідно до певних варіантів реалізації модифікований домен CH2 являє собою модифікований домен CH2 IgG1 людини з відомими в даній області техніки мутаціями, які підсилюють імунологічну активність, наприклад, ADCC, ADCP, CDC, зв'язування комплементу, зв'язування Fc-рецептора, або будь-яку їхню комбінацію.

[0180] Домен CH3 здатний утворювати константну область імуноглобуліну поліпептиду зв'язування ПСМА відповідно до даного опису, може являти собою домен CH3 імуноглобуліну дикого типу або модифікацію зазначеного домену CH3 імуноглобуліну з певних класів або підкласів імуноглобулінів (наприклад, IgG1, IgG2, IgG3, IgG4, IgA1, IgA2, IgD, IgE, IgM) різних видів (включаючи людину, мишу, пацюка та інших ссавців). Відповідно до певних варіантів реалізації домен CH3 являє собою домен CH3 імуноглобуліну людини дикого типу, наприклад, домени CH3 дикого типу gG1, IgG2, IgG3, IgG4, IgA1, IgA2, IgD, IgE, або IgM людини, наведені в послідовностях SEQ ID NO:116, 208-210, 204-207 і 212, відповідно, з WO2011/090762 (зазначені послідовності включені в дану заявку за допомогою посилань). Відповідно до певних варіантів реалізації зазначений домен CH3 являє собою домен CH3 IgG1 дикого типу людини, наведений в SEQ ID NO:116 з WO2011/090762 (зазначена послідовність включена в дану заявку за допомогою посилання). Відповідно до певних варіантів реалізації домен CH3 являє собою модифікований домен CH3 імуноглобуліну людини, такий як модифікований домен CH3 на основі домену CH3 дикого типу антитіл IgG1, IgG2, IgG3, IgG4, IgA1, IgA2, IgD, IgE або IgM людини, або отриманий з нього. Наприклад, модифікований домен CH3 може являти собою домен CH3 IgG1 людини з однієї або двома мутаціями в положеннях H433 і N434 (положення пронумеровані відповідно до системи нумерації EU). Мутації в таких положеннях можуть бути залучені в зв'язування комплементу. Відповідно до деяких інших варіантів реалізації модифікований домен CH3 може являти собою домен CH3 IgG1 людини, але з однією або двома замінами амінокислот в положенні F405 або Y407. Амінокислоти в таких положеннях залучені в взаємодію з іншим доменом CH3. Відповідно до певних варіантів реалізації модифікований домен CH3 може являти собою модифікований домен CH3 IgG1 людини з вилученим останнім лізином. Послідовність цього модифікованого домену CH3 наведена в SEQ ID NO:761 з WO2011/090762 (зазначена послідовність включена в дану заявку за допомогою посилання).
30
35
40
45
50

[0181] Відповідно до певних варіантів реалізації поліпептиди зв'язування ПСМА, які утворюють поліпептидний гетеродимер, містять пару CH3, яка містить так звані мутації «виступи-у-западини» («knobs-into-holes») (див., Marvin and Zhu, Acta Pharmacologica Sinica 26:649-58, 2005; Ridgway et al., Protein Engineering 9:617-21, 1996). Більш конкретно, мутації можуть бути введено в кожний з двох доменів CH3 кожного поліпептидного ланцюга, так що стерична комплементарність, необхідна для зв'язування CH3/CH3, забезпечує спарювання
55
60

зазначених двох доменів CH3 один з одним. Наприклад, домен CH3 в одному одноланцюговому поліпептиді поліпептидного гетеродимера може містити мутацію T366W («knob»-мутація («виступ»), при якій невелика амінокислота замінюється більшою), а домен CH3 в іншому одноланцюговому поліпептиді зазначеного поліпептидного гетеродимера може містити мутацію Y407A («hole»-мутація («западина»), при якій відбувається заміна великої амінокислоти на меншу). Інші приклади мутацій типу «виступи-в-западини» включають (1) мутацію T366Y в одному домені CH3 і Y407T в іншому домені CH3, і (2) мутацію T366W в одному домені CH3 і мутації T366S, L368A і Y407V в іншому домені CH3.

[0182] Домен CH4 здатний утворювати константну область імуноглобуліну поліпептидів зв'язування ПСМА відповідно до даного опису може являти собою домен CH4 імуноглобуліну дикого типу або модифікацію такого домену CH4 імуноглобуліну з молекул IgE або IgM. Відповідно до певних варіантів реалізації зазначений домен CH4 являє собою домен CH4 імуноглобуліну дикого типу людини, такий як домени CH4 дикого типу молекул IgE і IgM людини, наведені в послідовностях SEQ ID NO:213 і 214, відповідно, з WO2011/090762 (зазначені послідовності включені в дану заявку за допомогою посилань). Відповідно до певних варіантів реалізації домен CH4 являє собою модифікований домен CH4 імуноглобуліну людини, такий як модифікований домен CH4 на основі домену CH4 молекул IgE або IgM людини або отриманий з нього, що містить мутації, які підвищують або знижують імунологічну активність, яка, відповідно до наявних відомостей, пов'язана з Fc-областю IgE або IgM.

[0183] В певних варіантах реалізації константна область поліпептидів зв'язування ПСМА імуноглобуліну відповідно до даного опису містить комбінацію доменів CH2, CH3 або CH4 (тобто більше ніж один домен константної області, обраний з CH2, CH3 і CH4). Наприклад, зазначена константна область імуноглобуліну може містити домени CH2 і CH3 або домени CH3 і CH4. Відповідно до деяких інших варіантів реалізації константна область імуноглобуліну може містити два домени CH3 і не містити доменів CH2 або доменів CH4 (тобто тільки два або більше CH3). Декілька доменів константної області, які утворюють константну область імуноглобуліну, можуть бути засновані на одній і тій самій молекулі імуноглобуліну або отримані з однієї й тієї ж самої молекули імуноглобуліну, або молекул імуноглобуліну того ж класу або підкласу. Відповідно до певних варіантів реалізації константна область імуноглобуліну являє собою CH2CH3 IgG (наприклад, CH2CH3 IgG1, CH2CH3 IgG2 та CH2CH3 IgG4) і може являти собою CH2CH3 людини (наприклад, з IgG1 людини, IgG2 і IgG4). Наприклад, відповідно до певних варіантів реалізації константна область імуноглобуліну містить (1) домени CH2 і CH3 IgG1 дикого типу людини, (2) IgG1 людини CH2 з заміною N297A (тобто CH2(N297A)) і CH3 дикого типу IgG1 людини, або (3) CH2(N297A) IgG1 людини й модифікований CH3 IgG1 людини з вилученням останнім лізином.

[0184] Альтернативно, декілька доменів константної області можуть бути засновані на різних молекулах імуноглобуліну, або на молекулах різних класів або підкласів імуноглобуліну, або отримані з них. Наприклад, відповідно до певних варіантів реалізації константна область імуноглобуліну містить і домен CH3 IgM людини, і домен CH3 IgG1 людини. Декілька доменів константної області, які утворюють константну область імуноглобуліну, можуть бути зв'язані один з одним безпосередньо або можуть бути зв'язані один з одним за допомогою однієї або більше (наприклад, приблизно 2–10) амінокислот.

[0185] Типові константні області імуноглобуліну наведені в послідовностях SEQ ID NO:305-309, 321, 323, 341, 342 і 762 з WO2011/090762 (зазначені послідовності включені в дану заявку за допомогою посилань).

[0186] Відповідно до певних варіантів реалізації константні області імуноглобуліну обох поліпептидів зв'язування ПСМА поліпептидного гомодимеру або гетеродимеру ідентичні один одному. Відповідно деяким іншим варіантам реалізації константна область імуноглобуліну одного поліпептидного ланцюга гетеродимерного білка відрізняється від константної області імуноглобуліну іншого поліпептидного ланцюга зазначеного гетеродимеру. Наприклад, одна константна область імуноглобуліну гетеродимерного білка може містити домен CH3 з мутацією типу «виступ» (knob-мутацією), в той час як інша константна область імуноглобуліну зазначеного гетеродимерного білка може містити домен CH3 з мутацією типу «западина» («hole»-мутацією).

IV. Нуклеїнові кислоти, клітини-хазяїни та способи одержання

[0187] Даний винахід також охоплює нуклеїнові кислоти (наприклад, ДНК або РНК), які кодують поліпептид зв'язування ПСМА, який описаний в даній заявці, або один або більше поліпептидний ланцюг димерного або гетеродимерного білка зв'язування ПСМА відповідно до опису в даній заявці. Нуклеїнові кислоти відповідно до даного винаходу включають нуклеїнові кислоти, які містять область, в істотному ступені ідентичну полінуклеотиду з перерахованих у

таблиці 3, нижче. Відповідно до певних варіантів реалізації нуклеїнова кислота відповідно до даного винаходу щонайменше на 80%, як правило, щонайменше приблизно на 90%, і частіше щонайменше приблизно на 95% або щонайменше приблизно на 98% ідентична полінуклеотиду, який кодує поліпептид, з перерахованих у таблиці 3. Нуклеїнові кислоти відповідно до даного винаходу також включають комплементарні нуклеїнові кислоти. В деяких випадках зазначені послідовності повністю комплементарні (відсутні некомплементарні основи) при вирівнюванні. В інших випадках в послідовностях може бути приблизно до 20% розбіжностей. Відповідно до деяких варіантів реалізації даного винаходу запропоновані нуклеїнові кислоти, які кодують і перший, і другий поліпептидні ланцюги гетеродимерного білка зв'язування ПСМА відповідно до даного винаходу. Послідовності нуклеїнових кислот, запропоновані в даній заявці, можуть бути дороблені з застосуванням оптимізації кодонів, вироджених послідовностей, мутацій, які мовчать, та інших ДНК-методик для оптимізації експресії в конкретного хазяїна, і даний винахід охоплює такі модифікації послідовностей.

[0188] Полінуклеотидні молекули, які містять необхідну полінуклеотидну послідовність, розмножують шляхом поміщення зазначеної молекули у вектор. Використовують вірусні та невірусні вектори, в тому числі плазмід. Вибір плазмід залежить від типу клітин, в яких необхідно здійснювати розмноження, і від мети розмноження. Певні вектори підходять для ампліфікації та одержання більших кількостей необхідної послідовності ДНК. Інші вектори підходять для експресії в клітинах в культурі. Та інші вектори підходять для переносу та експресії в клітинах тварини або людини як цілого. Вибір підходящого вектора перебуває повністю в межах існуючого рівня техніки. Багато таких векторів є комерційно доступними. Частина полінуклеотида або повнорозмірний полінуклеотид вбудовують у вектор, як правило, шляхом приєднання за допомогою ДНК-лігази в сайт рестриктазного розщеплення у векторі. Як варіант, потрібна послідовність нуклеотидів може бути вбудована з застосуванням гомологічної рекомбінації *in vivo*. Як правило, це досягається шляхом приєднання до вектора областей гомології з фланкуванням потрібної нуклеотидної послідовності. Області гомології додають лігуванням олігонуклеотидів або за допомогою полімеразної ланцюгової реакції із застосуванням праймерів, які містять, наприклад, і область гомології, і частину необхідної нуклеотидної послідовності.

[0189] Для експресування може застосовуватися експресивна касета або система. Для експресії нуклеїнової кислоти, яка кодує поліпептид, описаний в даній заявці, молекулу нуклеїнової кислоти, яка кодує поліпептид, функціонально пов'язаний з регуляторними послідовностями, які контролюють транскрипційну експресію в експресійному векторі, вводять в клітину-хазяїна. Крім послідовностей регуляції транскрипції, таких як промотори та енхансери, експресивні вектори можуть включати трансляційні регуляторні послідовності і маркерний ген, який підходить для селекції клітин, які несуть зазначений експресивний вектор. Генний продукт, який кодується полінуклеотидом відповідно до даного винаходу, експресується в будь-якій зручній системі експресії, включаючи, наприклад, системи на основі бактерій, дріжджів, комах, амфібій та ссавців. В зазначеному експресивному векторі поліпептид, який кодує полінуклеотид, пов'язаний з регуляторною послідовністю, яка підходить для одержання потрібних характеристик експресії. Такі послідовності можуть включати промотори, енхансери, термінатори, оператори, репресори та індуктори. Промотори можуть бути регульованими (наприклад, промотор вектора pIND (Invitrogen), який індукується стероїдами) або конститутивними (наприклад, промотори CMV, SV40 фактора елонгації або послідовностей LTR). Зазначені промотори з'єднані з необхідною послідовністю нуклеотидів з застосуванням описаних вище методик зв'язування з векторами. Можуть застосовуватися будь-які відомі в даній області техніки методики. Відповідно, експресивний вектор зазвичай забезпечує область ініціації транскрипції і трансляції, яка може бути індукуючою або конститутивною, при цьому кодуюча область функціонально пов'язана з зазначеною областю ініціації транскрипції для транскрипційного контролю, і область термінації транскрипції та трансляції.

[0190] Експресивна касета («експресивна одиниця») може бути введена в різноманітні вектори, наприклад, в плазмід, ВАС, YAC, бактеріофаг, такий як лямбда, P1, M13, і т.д., вірусні вектори на основі вірусів рослин або тварин (наприклад, вектори на основі ретровірусів, аденовірусні вектори), і т.п., при цьому, зазначені вектори, як правило, характеризуються здатністю забезпечувати відбір клітин, які містять зазначені експресивні вектори. Зазначені вектори здатні забезпечити екстрахромосомну підтримку, зокрема, у вигляді плазмід або вірусів, або інтеграцію в хромосому хазяїна. Якщо необхідна екстрахромосомна підтримка, забезпечується послідовність точки початку реплікації плазмід, що дає низьке або високе число копій. Для селекції доступні різноманітні маркери, зокрема ті, які захищають від токсинів, більш конкретно - від антибіотиків. Вибір конкретного маркера заснований на природі хазяїна,

причому в деяких випадках для ауксотрофних хазяїнів може застосовуватися комплементация. Введення ДПК-конструкції може здійснюватися з застосуванням будь-якого зручного способу, включаючи, наприклад, кон'югацію, бактеріальну трансформацію, кальцій-обложену ДНК, електропорацію, злиття, трансфекцію, інфікування вірусними векторами, біолистику й т.п.

[0191] Відповідно, білки для застосування згідно з даним винаходом можуть синтезуватися в сконструйованих генноінженерними методами клітинах-хазяїнах відповідно до звичайних методів. Підходящі клітини-хазяїни являють собою такі типи клітин, які можуть бути трансформовані або трансфіковані екзогенною ДНК та вирощені в культурі, і включають клітини бактерій, грибів і клітини культивування вищих еукаріот (в тому числі клітини культивування багатоклітинних організмів), зокрема, клітини культивування ссавців. Методики для маніпулювання клонованими молекулами ДНК і введення екзогенної ДНК в різноманітні клітини-хазяїни описані в Sambrook and Russell, *Molecular Cloning: A Laboratory Manual* («Молекулярне клонування. Лабораторне керівництво») (3rd ed., Cold Spring Harbor Laboratory Press, Cold Spring Harbor, NY, 2001), і в Ausubel et al., *Short Protocols in Molecular Biology* («Короткі протоколи молекулярної біології») (4th ed., John Wiley & Sons, 1999).

[0192] Наприклад, експресивний вектор для рекомбінантної експресії гомодимерного білка зв'язування ПСМА, який містить два ідентичні поліпептиди зв'язування ПСМА відповідно до опису в даній заявці, звичайно включає сегмент нуклеїнової кислоти, яка кодує зазначений поліпептид зв'язування ПСМА, функціонально пов'язаний з промотором. При рекомбінантній експресії гетеродимерного білка зв'язування ПСМА, який містить різні перший та другий поліпептидні ланцюги, для експресії повного гетеродимерного білка зазначені перший й другий поліпептидні ланцюги можуть коекспресуватися в зазначеній клітині-хазяїні з окремих векторів. Як варіант, при експресії гетеродимерних білків зв'язування ПСМА перший та другий поліпептидні ланцюги коекспресуються з окремих експресивних одиниць того ж самого вектора в зазначеній клітині-хазяїні для експресії повного гетеродимерного білка. Зазначений(і) експресивний(і) вектор(и) переносять в клітину-хазяїна звичайними методами, і трансфіковані клітини потім культивують з застосуванням звичайних методів для одержання поліпептиду(ів) кодування для одержання відповідного білка зв'язування ПСМА.

[0193] Для спрямування рекомбінантного білка в секреторний шлях клітини-хазяїна в експресійному векторі є секреторна сигнальна послідовність (також відома як лідерна послідовність). Зазначена секреторна сигнальна послідовність може являти собою таку послідовність нативної форми рекомбінантного білка, або може бути отримана з іншого білка, який секретується, або синтезована de novo. Зазначена секреторна сигнальна послідовність функціонально пов'язана з послідовністю, яка кодує поліпептид, ДНК, тобто зазначені дві послідовності об'єднані в правильній рамці зчитування й розташовані так, щоб направляти знову синтезований поліпептид у секреторний шлях клітини-хазяїна. Секреторні сигнальні послідовності зазвичай розташовані в 5'напрямку відносно послідовності ДНК, яка кодує поліпептид, щой представляє інтерес, однак певні сигнальні послідовності можуть бути розташовані в інших місцях послідовності ДНК, яка представляє інтерес. (див., наприклад, Welch et al., патент США №5037743; Holland et al., патент США №5143830). Відповідно до деяких варіантів секреторна сигнальна послідовність для застосування відповідно до даного винаходу має послідовність амінокислот MEAPAQLFLLLLWLPDTTG (SEQ ID NO:85).

[0194] Клітини культивування у ссавців підходять як хазяїни для синтезу рекомбінантних білків для застосування відповідно до даного винаходу. Способи введення екзогенної ДНК в клітину-хазяїна ссавця включають трансфекцію з застосуванням фосфату кальцію (Wigler et al., *Cell* 14:725, 1978; Corsaro and Pearson, *Somatic Cell Genetics* 7:603, 1981; Graham and Van der Eb, *Virology* 52:456, 1973), електропорацію (Neumann et al., *EMBO J.* 1:841-845, 1982), опосередковану ДЕАЕ-декстраном трансфекцію (Ausubel et al., вище), і опосередковану ліпосомами трансфекцію (Hawley-Nelson et al., *Focus* 15:73, 1993; Ciccarone et al., *Focus* 15:80, 1993). Синтез рекомбінантних поліпептидів в культурах клітин ссавців описаний, наприклад, в Levinson et al., в патенті США №4713339; Hagen et al., в патенті США №4784950; в Palmiter et al., в патенті США №4579821; і в Ringold, у патенті США №4656134. Приклади підходящих клітин-хазяїнів ссавців включають клітини нирки африканської зеленої мавпи (Vero; ATCC CRL 1587), клітини ембріональної нирки людини (293-НЕК; ATCC CRL 1573), клітини нирки новонародженого хом'яка (ВНК-21, ВНК-570; ATCC CRL 8544, ATCC CRL 10314), клітини нирки собаки (MDCK; ATCC CCL 34), клітини яєчника китайського хом'ячка (CHO-K1; ATCC CCL61; CHO DG44; CHO DXB11 (Hyclone, Logan, UT); див. також, наприклад, Chasin et al., *Som. Cell. Molec. Genet.* 12:555, 1986), клітини гіпофіза пацюка (GH1; ATCC CCL82), клітини Hela S3 (ATCC CCL2.2), клітини гепатомы пацюка (H-4-II-E; ATCC CRL 1548), трансформовані SV40 клітини нирки мавпи (COS-1; ATCC CRL 1650) і ембріональні клітини миші (NIH-3T3; ATCC CRL

1658). Додаткові підходящі клітинні лінії відомі в даній області техніки й можуть бути отримані з національних депозитаріїв, таких як Американська колекція типових культур (American Type Culture Collection, Манассас, Вірджинія). Можуть застосовуватися сильні транскрипційні промотори, такі як промотори SV-40 або цитомегаловірусу. Див., наприклад, патент США №4956288. Інші підходящі промотори включають промотори металотіонеїнових генів (патенти США №4579821 і №4601978) і головний пізній промотор аденовірусу.

[0195] Для відбору клітин культивування ссавців, в які була вбудована чужорідна ДНК, зазвичай застосовують відбір за чутливістю до лікарського препарату. Такі клітини часто називають «трансфектантами». Клітини, які культивували за наявності селективного агента, і є здатними передавати потомству представляючий інтерес ген, називають «стабільними трансфектантами». Типові маркери селекціонування включають ген, який кодує стійкість до антибіотика неоміцину, що дозволяє проводити відбір у присутності неоміцинового лікарського засобу, такого як G-418 або т.п.; ген *gpt* ксантин-гуанін- фосфорибозилтрансферази, який дозволяє клітині-хазяїну рости в присутності мікофенолової кислоти/ксантина; і маркери, які забезпечують стійкість до зеоцину, блеомицину, бластоцидину і гігromіцину (див., наприклад, Gatignol et al., Mol. Gen. Genet. 207:342, 1987; Drocourt et al., Nucl. Acids Res. 18:4009, 1990). Системи селекції можуть також застосовуватися для підвищення рівня експресії гену, який викликає інтерес, процесу, який називається «ампліфікація». Ампліфікацію здійснюють шляхом культивування трансфектантів в присутності невеликої кількості селективного агента і наступного підвищення кількості селективного агента для відбору клітин, які продукують значні кількості продуктів введених генів. Типовим селекційним маркером ампліфікування є дигідрофолатредуктаза, яка надає стійкість до метотрексату. Також можна застосовувати інші гени лікарської стійкості (наприклад, стійкості до гігromіцину, множинної лікарської стійкості, пуроміцин-ацетилтрансферази).

[0196] Клітини інших вищих еукаріот, в тому числі клітини комах, клітини рослин і клітини птахів, можуть також застосовуватися в якості хазяїв. Застосування *Agrobacterium rhizogenes* як вектора для експресування генів в клітинах рослин описане в Sinkar et al., J. Biosci. (Bangalore) 11:47-58, 1987. Трансформація клітин комах і синтез в них чужорідних поліпептидів описані в Guarino et al., патент США №5162222, і в публікації WIPO WO 94/06463.

[0197] Клітини комах можуть бути інфіковані рекомбінантним бакуловірусом, як правило, який одержують з вірусу ядерного поліедроза *Autographa californica* (AcNPV). Див. King and Possee, The Baculovirus Expression System: A Laboratory Guide («Бакуловірусна експресивна система. Лабораторне керівництво») (Chapman & Hall, London); O'Reilly et al., Baculovirus Expression Vectors: A Laboratory Manual («Бакуловірусні експресивні вектори. Лабораторний посібник») (Oxford University Press., New York 1994); і Baculovirus Expression Protocols. Methods in Molecular Biology («Протоколи бакуловірусного експресування. Методи молекулярної біології») (Richardson ed., Humana Press, Totowa, NJ, 1995). Рекомбінантний бакуловірус може також бути отриманий з застосуванням системи на основі транспозонів, яка описана в Luckow et al. (J. Virol. 67:4566–4579, 1993). Зазначена система, в якій використовуються вектори перенесення, комерційно доступна у вигляді набору (набір BAC-TO-BAC; Life Technologies, Гейтерсберг, Меріленд). Вектор перенесення (наприклад, PFASTBAC1; Life Technologies) містить транспозон Tn7 для переносу ДНК, що кодує білок, який представляє інтерес в геномі бакуловірусу, який розташовується в *E. coli* в вигляді великої плазміди, яка називається «бакмідою». Див. Hill-Perkins and Possee, J. Gen. Virol. 71:971-976, 1990; Bonning et al., J. Gen. Virol. 75:1551-1556, 1994; і Chazenbalk and Rapoport, J. Biol. Chem. 270:1543-1549, 1995. Крім того вектори перенесення можуть включати ліговану всередину рамки ДНК, яка кодує подовжуючу або афінну мітку поліпептиду відповідно до наведеного вище опису. З застосуванням відомих в даній області техніки методик вектор перенесення, що містить послідовність ДНК, яка кодує білок, трансформують в клітини-хазяїни *E. coli*, і проводять скринінг зазначених клітин на бакміди, які містять перерваний ген *lacZ*, який вказує на наявність рекомбінантного бакуловірусу. Бакмідну ДНК, яка містить геном рекомбінантного бакуловірусу, виділяють з застосуванням звичайних методів і використовують для трансфікування клітин *Spodoptera frugiperda*, таких як клітини Sf9. В результаті синтезується рекомбінантний вірус, який експресує білок, що представляє інтерес. Культури рекомбінантного вірусу одержують загальноприйнятими в даній області техніки способами.

[0198] Для одержання білка клітини-хазяїна, як правило – лінію клітин, отриманих від трав'яної совки *Spodoptera frugiperda* (наприклад, клітини Sf9 або Sf21) або *Trichoplusia ni* (наприклад, клітини HIGH FIVE; Invitrogen, Карлсбад, Каліфорнія) інфікують рекомбінантним вірусом. Див. в цілому Glick and Pasternak, Molecular Biotechnology, Principles & Applications of Recombinant DNA («Молекулярна біотехнологія. Теорія та практика рекомбінантної ДНК») (ASM

Press, Washington, D.C., 1994). Див. також патент США №5300435. Для культивування та підтримування клітин в культурі застосовують безсироваткові середовища. Такі середовища підходящого складу відомі в даній області техніки й можуть бути придбані в комерційних постачальників. Після інокуляції з щільністю приблизно $2-5 \times 10^5$ клітин клітини культивують до досягнення щільності $1-2 \times 10^6$ клітин; в цей момент додають культуру рекомбінантного вірусу з

множинним інфікуванням (MOI) 0,1–10, найчастіше, близько 3. Виконувати процедури, як правило, описані в доступних лабораторних посібниках (див., наприклад, King and Possee, вище; O'Reilly et al., вище; Richardson, вище).

[0199] Клітини грибів, включаючи клітини дріжджів, також підходять для застосування в даному винаході. Підходящі для цього види дріжджів включають, наприклад, *Saccharomyces cerevisiae*, *Pichia pastoris* і *Pichia methanolica*. Способи трансформації клітин *S. cerevisiae* екзогенної ДНК і синтезу в них рекомбінантних поліпептидів описані, наприклад, Kawasaki, в патенті США №4599311; Kawasaki et al., в патенті США №4931373; Brake, в патенті США №4870008; Welch et al., в патенті США №5037743; і Murray et al., в патенті США №4845075.

Трансформовані клітини відбирають за фенотипом, який був визначений за допомогою маркера селекціонування, як правило, за лікарською стійкістю або здатністю рости під час відсутності конкретного компонента харчування (наприклад, лейцину). Типовою векторною системою для застосування в *Saccharomyces cerevisiae* є векторна система POT1, описана Kawasaki et al. (патент США №4931373), яка дозволяє проводити відбір трансформованих клітин за ростом в утримуючих глюкозу середовищах. Підходящі промотори й термінатори для застосування в дріжджах включають, ті, що походять з генів ферментів гліколізу (див., наприклад, Kawasaki, патент США №4599311; Kingsman et al., патент США №4615974; і Bitter, патент США №4977092) і генів алкогольдегідрогенази. Див. також патенти США №4990446, №5063154, №5139936 і №4661454. В даній області техніки відомі системи трансформації і для інших дріжджів, в тому числі *Hansenula polymorpha*, *Schizosaccharomyces pombe*, *Kluyveromyces lactis*, *Kluyveromyces fragilis*, *Ustilago maydis*, *Pichia pastoris*, *Pichia methanolica*, *Pichia guilliermondii* і *Candida maltosa*. Див., наприклад, Gleeson et al., J. Gen. Microbiol. 132:3459–3465, 1986; Cregg, патент США №4882279; і Raymond et al., Yeast 14:11-23, 1998. Можуть застосовуватися клітини *Aspergillus* у відповідності зі способами за McKnight et al., патент США №4935349. Способи трансформації *Acremonium chrysogenum* описані Sumino et al., в патенті США №5162228. Способи трансформації *Neurospora* описані Lambowitz, в патенті США №4486533. Одержання рекомбінантних білків in *Pichia methanolica* описане в патентах США №5716808, №5736383, №5854039 і №5888768.

[0200] Прокариотичні клітини-хазяїни, включаючи штами бактерій *Escherichia coli*, *Bacillus* та інших родів, також підходять для застосування як клітин-хазяїнів в даному винаході. Методи трансформації зазначених хазяїнів та експресування чужорідних послідовностей ДНК, клонованих в них, загальновідомі в даній області техніки (див., наприклад, Sambrook and Russell, вище). При експресуванні рекомбінантного білка в бактеріях, таких як *E. coli*, зазначений білок може залишатися в цитоплазмі, як правило, в вигляді нерозчинних гранул, або може бути направлений в периплазматичний простір бактеріальною секреторною послідовністю. В першому випадку клітини лізують, гранули виділяють і денатурують з застосуванням, наприклад, гуанідинізоціаната або сечовини. Потім може бути проведений рефолдинг та димеризація денатурованого білка розведенням денатуранта, наприклад, діалізом проти розчину сечовини і комбінації відновленого та окисненого глутатіона, з наступним діалізом проти забуференого сольового розчину. В альтернативному варіанті зазначений білок може бути витягнутий з цитоплазми в розчинній формі та виділений без застосування денатурантів. Білок витягають з клітини в вигляді водного екстракту, наприклад, в забуференому фосфатом сольовому розчині. Для захоплення білка, який представляє інтерес, екстракт поміщають безпосередньо в хроматографічне середовище, таке як колонка з іммобілізованими антитілами або гепарин-сефарозою. Білки, які секретуються, можуть бути витягнуті з периплазматичного простору в розчинній і функціональній формі при руйнуванні клітин (наприклад, за допомогою ультразвуку або осмотичного шоку) для вивільнення вмісту периплазматичного простору та виділення білка, з усуненням, таким чином, необхідності денатурації та рефолдингу. Антитіла, включаючи одноланцюгові антитіла, можуть синтезуватися в бактеріальних клітинах-хазяїнах відповідно до відомих способів. Див., наприклад, Bird et al., Science 242:423-426, 1988; Huston et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA 85:5879–5883, 1988; і Pantoliano et al., Biochem. 30:10117-10125, 1991.

[0201] Трансформовані або трансфіковані клітини-хазяїни культивують у відповідності зі стандартними процедурами в культуральному середовищі, яке містить живильні речовини та інші компоненти, необхідні для росту обраних клітин-хазяїнів. В даній області техніки відомі

різноманітні підходящі середовища, в тому числі певні середовища і комплексні середовища; як правило, вони включають джерело вуглецю, джерело азоту, незамінні амінокислоти, вітаміни і мінеральні речовини. Також середовища можуть за необхідністю містити такі компоненти, як фактори росту або сироватку. Ростове середовище зазвичай є селективним, забезпечуючи відбір клітин, які містять екзогенно додану ДНК, наприклад, відбір за чутливістю до лікарського препарату або дефіциту незамінної живильної речовини, яка компенсується маркером селекціонування, який переноситься експресивним вектором або ко-трансфікується в клітину-хазяїна.

[0202] Білки зв'язування ПСМА очищують з застосуванням стандартних способів очищення білка, як правило, використовуючи комбінацію хроматографічних методів. Див. в цілому Affinity Chromatography: Principles & Methods («Афіна хроматографія. Теорія і практика») (Pharmacia LKB Biotechnology, Uppsala, Sweden, 1988); Scopes, Protein Purification: Principles and Practice («Виділення білків. Теорія й практика») (Springer-Verlag, New York 1994). Білки, які містять Fc-область імуноглобуліну, можуть бути очищені афінною хроматографією з іммобілізованим білком А або білком G. Додаткові етапи очищення, такі як гель-фільтрація, можуть застосовуватися для одержання необхідного ступеня чистоти або для забезпечення знесолення, заміни буфера й т.п.

V. Способи лікування

[0203] Відповідно до інших варіантів реалізації в даному винаході запропонований спосіб лікування розладу, яке характеризується надекспресією ПСМА. Загалом, такі способи включають введення суб'єктові, який потребує такого лікування, терапевтично ефективної кількості білка зв'язування ПСМА відповідно до опису в даній заявці. Відповідно до деяких варіантів реалізації зазначений білок зв'язування ПСМА має щонайменше одну ефекторну функцію, обрану з антитілозалежної клітинноопосередкованої цитотоксичності (ADCC) і комплементзалежної цитотоксичності (CDC), так що зазначений білок зв'язування ПСМА індукуює ADCC та/або CDC проти ПСМА-експресуючих клітин в зазначеного суб'єкта. Відповідно до інших варіантів реалізації, в випадку, коли білок зв'язування ПСМА містить другий домен зв'язування, який специфічно зв'язується з Т-клітиною (наприклад, з TCR -комплексом або його компонентом, таким як CD3ε), зазначений білок зв'язування ПСМА індукуює перенаправлену Т-клітинну цитотоксичність (RTCC) проти ПСМА-експресуючих клітин в зазначеного суб'єкта.

[0204] Для певних версій зазначеного способу розлад являє собою рак. Типові ракові захворювання, які піддаються лікуванню відповідно до даного винаходу, включають, наприклад, рак передміхурової залози (наприклад, кастраційно-резистентний рак передміхурової залози), колоректальний рак, рак шлунка, світлоклітинний рак нирки, рак сечового міхура і рак легенів. Відповідно до інших варіантів зазначений розлад являє собою розлад передміхурової залози, такий як, наприклад, рак передміхурової залози або доброякісна гіперплазія передміхурової залози (ДГПЗ). Відповідно до подальших варіантів реалізації зазначений розлад являє собою неоваскулярний розлад, такий як, наприклад, рак, який характеризується ростом солідної пухлини. Типові ракові захворювання з пухлинною судинною мережею, які характеризуються надекспресією ПСМА та піддаються лікуванню відповідно до даного винаходу, включають, наприклад, світлоклітинний рак нирки (CCRCC, або СКРН), колоректальний рак, рак молочної залози, рак сечового міхура, рак легенів і рак підшлункової залози (див., наприклад, Baccala et al., Urology 70:385-390, 2007 (експресія ПСМА при СКРН); Liu et al., Cancer Res. 57:3629-3634, 1997 (експресія ПСМА при різних ракових захворюваннях, що не відносяться до передміхурової залози, в тому числі при раку нирок, уротеліальному раку, раку легенів, товстої кишки, молочної залози та аденокарциномі печінки); і Milowsky et al., J. Clin. Oncol. 25:540-547, 2007 (експресія, наприклад, при раку нирок, товстої кишки, сечового міхура й підшлункової залози, і демонстрація специфічного таргетинга судинної мережі пухлини в людей із застосуванням mAb проти ПСМА).

[0205] В кожному з описаних в даній заявці варіантів реалізації способів лікування білок зв'язування ПСМА доставляють відповідно до загальноприйнятих методів, пов'язаних з керуванням плину захворювання або розладу, лікування якого необхідно провести. Відповідно до даного опису ефективну кількість білка зв'язування ПСМА вводять суб'єктові, який потребує такого лікування, протягом часу і в умовах, достатніх для запобігання або лікування зазначеного захворювання або розладу.

[0206] Суб'єкти, які підходять для введення білків зв'язування ПСМА відповідно до опису в даній заявці, включають пацієнтів з високим ризиком розвитку конкретного розладу, який характеризується надекспресією ПСМА, а також пацієнтів, в яких вже є такий розлад. Як правило, в зазначеного суб'єкта був діагностований розлад, лікування якого необхідно провести. Далі, може проводитися моніторинг будь-яких змін стану розладу в суб'єктів протягом

курсу лікування (наприклад, підвищення або зниження клінічних симптомів зазначеного розладу). Також відповідно до деяких варіантів суб'єкт не страждає від іншого розладу, який вимагає лікування, яке включає таргетинг ПСМА-експресуючих клітин.

[0207] При профілактичному застосуванні фармацевтичні композиції або медикаменти вводять пацієнтові, схильному до конкретного розладу або з будь-яким іншим ризиком розвитку зазначеного розладу, в кількості, достатній для повного усунення або зниження зазначеного ризику, або для затримки настання зазначеного розладу. При терапевтичному застосуванні композиції або медикаменти вводять пацієнтові, в якого приблизно є такий розлад, або вже страждаючого від такого розладу, в кількості, достатній для лікування або щонайменше часткового усунення симптомів зазначеного розладу і його ускладнень. Кількість, відповідну до виконання зазначеного завдання, називають терапевтично ефективною дозою або терапевтично ефективною кількістю. І при профілактичних, і при терапевтичних режимах агенти як правило вводять в декількох дозуваннях до досягнення належної відповіді (наприклад, придушення неадекватного ангіогенеза). Як правило, зазначену відповідь відслідковують і здійснюють повторне дозування, якщо необхідна відповідь починає слабшати.

[0208] Для ідентифікації пацієнтів, яким підходить лікування відповідно до способів, запропонованих у даному винаході, можуть застосовуватися стандартні способи скринінгу для визначення факторів ризику, пов'язаних з конкретними розладами, або для визначення статусу поточного ідентифікованого у суб'єкта розладу. Такі способи можуть включати, наприклад, визначення наявності у індивідуума родичів, в яких був діагностований конкретний розлад. Способи скринінгу можуть також включати, наприклад, стандартні дослідження для визначення спадкоємного статусу конкретного розладу, для якого була показана наявність компонента наслідування. Наприклад, відомо, що різні ракові захворювання також мають певні компоненти наслідування. Компоненти наслідування ракових захворювань включають, наприклад, мутації полігенів, що трансформують (наприклад, Ras, Raf, EGFR, cMe і ін.), наявність або відсутність певних HLA- та кілінг-інгібуючих рецепторних (KIR) молекул, або механізмів, за рахунок яких ракові клітини здатні модулювати імуносупресію таких клітин, як NK-клітини та Т-клітини, прямо або опосередковано (див., наприклад, Ljunggren and Malmberg, *Nature Rev. Immunol.* 7:329-339, 2007; Boyton and Altmann, *Clin. Exp. Immunol.* 149:1-8, 2007). З цією метою зазвичай використовують нуклеотидні зонди для ідентифікації індивідуумів з генетичними маркерами, пов'язаними з конкретним розладом, який представляє інтерес. Крім того, в даній області техніки відомі різноманітні імунологічні способи, які підходять для ідентифікації маркерів конкретного розладу. Наприклад, в даній області техніки доступні та загальновідомі різні способи імуноаналізу типу ELISA, який задіює зонди з моноклональними антитілами для визначення антигенів, пов'язаних з конкретними пухлинами. Скринінг може бути реалізований з урахуванням відомої симптоматики в пацієнта, вікових факторів, супутніх факторів ризику і т.д. Зазначені способи дозволяють клініцистові рутинним чином відбирати пацієнтів, які потребують лікування, способами відповідно до даного опису. Відповідно до зазначених способів таргетинг патологічних ПСМА-експресуючих клітин може бути реалізований як незалежний курс лікування або у вигляді наступного, допоміжного або погодженого з іншим лікуванням режиму лікування.

[0209] Білок зв'язування ПСМА для введення одержують в вигляді фармацевтичної композиції. Склад з фармацевтичною композицією, яка містить білок зв'язування ПСМА, може бути отриманий відповідно до відомих способів для одержання фармацевтично корисних композицій, за допомогою яких терапевтичну молекулу комбінують з фармацевтично прийнятним носієм в суміші з ним. Вважають, що композиція є «фармацевтично прийнятним носієм», якщо її введення може переноситися пацієнтом-реципієнтом. Стерильний фосфатно-сольовий буфер являє собою один із прикладів фармацевтично прийнятного носія. Інші підходящі носії загальновідомі фахівцям в даній області техніки. (див., наприклад, Gennaro (ed.), *Remington's Pharmaceutical Sciences* (Mack Publishing Company, 19th ed. 1995).) Склади можуть додатково містити одну або більш допоміжну речовину, консервант, солюбілізатор, агент буферизації, альбумін для запобігання втрат білка на поверхні судин, і т.д.

[0210] Фармацевтичну композицію, яка містить білок зв'язування ПСМА, вводять суб'єктові в терапевтично ефективній кількості. Відповідно до способів, які запропоновані в даному винаході, білок зв'язування ПСМА може вводитися суб'єктам різними шляхами, включаючи, наприклад, внутрішньом'язовий, підшкірний, внутрішньовенний, внутрішньопередсердний, внутрішньосуглобний, парентеральний, інтраназальний, внутрішньолегеневий, трансдермальний, внутрішньоплевральний, інтратекальний і пероральний маршрути введення. Для запобігання і лікування антагоніст може вводитися суб'єктові у вигляді однократної болюсної доставки з постійною подачею (наприклад, постійної крізьшкірної доставки) протягом продовженого періоду часу, або відповідно до протоколу повторного введення (наприклад,

щогодини, щодня або щотижня).

[0211] «Терапевтично ефективна кількість» композиції являє собою таку кількість, яка дає статистично значний ефект для полегшення одного або більше симптомів розладу, наприклад, статистично значне зниження прогресування захворювання або статистично значне поліпшення функції органа. Точну дозу визначає клініцист відповідно до прийнятих стандартів, беручи до уваги природу і тяжкість стану, лікування якого проводиться, індивідуальні особливості пацієнта і т.д. Визначення дози входить в звичайну кваліфікацію фахівця в даній області техніки.

[0212] Визначення ефективного дозування в зазначеному контексті, як правило, засноване на дослідженнях моделей на тваринах, за якими ідуть клінічні випробування на людях, і спирається на визначення ефективних дозувань і протоколів введення, які значно зменшують частоту настання або тяжкість розладу в модельних суб'єктах. Ефективні дози композиції відповідно до даного винаходу варіюють залежно від багатьох факторів, в тому числі від способу введення, ділянки-мішені, фізіологічного стану пацієнта, від того, чи є пацієнт людиною або твариною, введення інших ліків, від того, чи є лікування профілактичним або терапевтичним, а також специфічної активності самої композиції та її здатності викликати необхідну відповідь в індивідуума. Як правило, пацієнт являє собою людину, однак в випадку деяких захворювань пацієнт може являти собою ссавця, який не є людиною. Як правило, режими дозування коректують так, щоб забезпечити оптимальну терапевтичну відповідь, тобто оптимізувати безпеку та ефективність. Відповідно, терапевтично ефективна кількість також являє собою таку кількість, при введенні якої сприятливі ефекти білка зв'язування ПСМА відповідно до опису в даній заявці переважають небажані побічні явища. При введенні білка зв'язування ПСМА дозування, як правило, варіює від приблизно 0,1 мг до 100 мг/кг або від 1 мг/кг до приблизно 50 мг/кг, а частіше від 10 мг до 5 мг/кг від маси тіла суб'єкта. Відповідно до більш конкретних варіантів реалізації ефективна кількість агента знаходиться в діапазоні від приблизно 1 мг/кг і приблизно 20 мг/кг, від приблизно 10 мг/кг і приблизно 10 мг/кг, або від приблизно 0,1 мг/кг і приблизно 5 мг/кг. Дозування в зазначеному діапазоні можуть забезпечуватися за рахунок однократного або багаторазового введення, включаючи, наприклад, багаторазове щоденне введення або введення один раз на день, щотижня, раз у два тижні, або щомісяця. Наприклад, відповідно до деяких варіантів режим включає початкове введення з наступним багаторазовим послідовним введенням з щотижневими інтервалами або раз у два тижні. Інший режим включає початкове введення з наступним багаторазовим послідовним введенням із щомісячними інтервалами або раз у два місяці. Як варіант, введення може здійснюватися нерегулярно на основі моніторингу клінічних симптомів розладу.

[0213] Дозування зазначеної фармацевтичної композиції може бути змінене лікуючим клініцистом для підтримки необхідної концентрації в цільовій області. Наприклад, якщо обраний внутрішньовенний спосіб введення, місцева концентрація агента в кровотоці в цільовій тканині може бути в діапазоні від приблизно 1-50 нМоль композиції на літр, іноді - приблизно від 1,0 нМоль на літр і 10, 15 або 25 нМоль на літр залежно від стану суб'єкта і прогнозованої відповіді. Більш високі або більш низькі концентрації можуть бути обрані залежно від способу доставки, наприклад, трансепідермальної доставки/доставки на поверхню слизової оболонки. Дозування повинно також коректуватися залежно від швидкості вивільнення складу, що вводиться, наприклад, назального спрею/порошку, які вводяться перорально або частки ін'єкціонування для пролонгованого вивільнення, трансдермальні склади і т.д. Для досягнення однакового рівня концентрації в сироватці, наприклад, частки повільного вивільнення з швидкістю вивільнення 5 нМ (В стандартних умовах) необхідно вводити в дозуванні, що приблизно дворазово перевищує дозування часток зі швидкістю вивільнення 10 нМ.

[0214] Фармацевтичні композиції, що описані в даній заявці можна також застосовувати в контексті комбінованої терапії. Термін «комбінована терапія» в даній заявці означає, що суб'єктові вводять щонайменше одну терапевтично ефективну дозу білка зв'язування ПСМА та іншого терапевтичного агента.

[0215] Наприклад, в контексті імунотерапії ракових захворювань білок зв'язування ПСМА відповідно до даного винаходу можна застосовувати в комбінації з хіміотерапією або радіаційною терапією. Білок зв'язування ПСМА відповідно до опису в даній заявці може працювати синергічно при комбінації з загальноприйнятими методами хіміотерапії або радіаційної терапії. Зазначений білок зв'язування ПСМА може також знижувати пухлинне навантаження і забезпечувати більш ефективну цитотоксичність при застосуванні хемотерапевтиків.

[0216] Композиції відповідно до даного винаходу можна також застосовувати в комбінації з імунomodуючими сполуками, в тому числі з різними цитокінами й костимулюючими/інгібуючими молекулами. Це може включати, не обмежуючись зазначеним,

застосування цитокінів, які стимулюють протиракову імунну відповідь (наприклад, IL-2, IL-12 або IL-21). Крім того, білки зв'язування ПСМА можуть бути скомбіновані з реагентами, які коstimулюють різні молекули клітинної поверхні, що виявляються на пов'язаних з імунною системою ефекторних клітинах, наприклад, активація CD137 (див. Wilcox et al., J. Clin. Invest. 109:651-9, 2002) або придушення CTLA4 (див. Chambers et al., Ann. Rev. Immunol. 19:565-94, 2001). Як варіант, білки зв'язування ПСМА можуть застосовуватися з реагентами, які індують апоптоз пухлинних клітин за рахунок взаємодії з рецепторами суперсімейства TNF (ФНП) (наприклад, TRAIL-зв'язані рецептори, DR4, DR5, Fas або CD37) (див., наприклад, Takeda et al., J. Exp. Med. 195:161-9, 2002; Srivastava, Neoplasia 3:535-46, 2001.) Такі реагенти включають ліганди рецепторів суперсімейства TNF (ФНП), включаючи гібриди ліганд-Ig, і антитіла, специфічні відносно рецепторів суперсімейства TNF (наприклад, ліганд TRAIL, гібриди ліганд TRAIL – Ig, антитіла проти TRAIL і т.п.).

[0217] Що стосується конкретно лікування солідних пухлин, в даній області техніки загальновідомі протоколи для оцінки результатів та протипухлинної активності. Хоча оцінка відповіді пухлини може визначатися різним чином в кожному протоколі, в даний час для оцінки відповіді пухлини рекомендованими вважаються критерії RECIST (Критерії оцінки відповіді солідних пухлин, «Response evaluation Criteria in solid tumors») Національного інституту ракових захворювань (National Cancer Institute) (див. Therasse et al., J. Natl. Cancer Inst. 92:205-216, 2000). Відповідно до критеріїв RECIST відповідь пухлини означає зниження або елімінацію всіх осередків пошкоджень, які піддаються вимірюванню, або метастазів. Захворювання зазвичай вважають таким, яке піддається вимірюванню, якщо є осередки пошкодження, які можна точно виміряти щонайменше в одному вимірі як тих, що мають розмір > 20 мм при звичайних методах дослідження або > 10 мм при спіральному КТ-скануванні з чітким визначенням границь за допомогою медичних фотографій або рентгена, комп'ютерної аксіальної томографії (КАТ), магнітно-резонансної візуалізації (МРТ) або клінічного огляду (якщо осередки пошкоджень є штучними). Захворювання, яке не піддається вимірюванню означає захворювання з осередками пошкоджень < 20 мм при застосуванні звичайних методів або < 10 мм при застосуванні спірального КТ-сканування, яке принципово не піддається вимірюванню осередка пошкодження (занадто малого для точного вимірювання розміру). До захворювань, які не піддаються вимірюванню, відноситься плевральний випіт, асцит і захворювання, яке встановлюється за непрямими ознаками.

[0218] Для протоколів оцінки відповіді солідних пухлин потрібні критерії об'єктивного статусу. Типові критерії включають наступні: (1) Повна відповідь (CR), яка визначена як повне зникнення захворювання, яке піддається вимірюванню; відсутність нових осередків пошкоджень; відсутність пов'язаних із захворюванням симптомів; відсутність ознак, що не піддаються вимірюванню захворювання; (2) Часткова відповідь (PR), яка визначена як 30% зменшення суми найбільших діаметрів цільових осередків пошкоджень (3) Прогресуюче захворювання (PD), яке визначене як 20% збільшення суми найбільших діаметрів цільових осередків пошкоджень або поява будь-якого нового осередку пошкоджень; (4) Стабільний стан або відсутність відповіді, яка визначена як та, що не відповідає CR, PR або прогресуючому захворюванню (див. Therasse et al., вище).

[0219] Додаткові результати, які визнаються в області техніки онкології, включають загальну виживаність (OS), виживаність без ознак захворювання (DFS), частоту об'єктивних відповідей (ORR), час до прогресування (TTP) і виживаність без прогресування (PFS) (див. Guidance for Industry: Clinical Trial Endpoints for the Approval of Cancer Drugs and Biologics («Промисловий посібник. Критерії ефективності при клінічних випробуваннях для затвердження лікарських засобів для лікування раку і біопрепаратів»), April 2005, Center for Drug Evaluation and Research, FDA, Rockville, MD).

[0220] Фармацевтичні композиції можуть надаватися в вигляді набору, який включає контейнер, який містить фармацевтичну композицію відповідно до опису в даній заявці. Фармацевтична композиція може бути, наприклад, в формі розчину для ін'єкцій для однократного або багаторазового дозування, або у формі стерильного порошку, що підлягає відновленню перед ін'єктуванням. Як варіант, такий набір може включати диспенсер сухого порошку, генератор рідкого аерозолі або небулайзер для введення фармацевтичної композиції. Такий набір може додатково містити письмову інформацію про показання до застосування та способи застосування фармацевтичної композиції.

ПРИКЛАДИ

ПРИКЛАД 1: Виділення варіабельних доменів миші з 107-1A4 і одержання гуманізованих варіантів

[0221] Варіабельні домени миші клонували з клітин гібридами, які експресують

моноклональне антитіло 107-1A4, специфічне відносно PCMA людини (див. Brown et al, 1998, Prostate Cancer and Prostatic Diseases. 1: 208-215). Тотальну РНК виділяли з гібридами з застосуванням набору RNeasy® Protect Mini Kit (QIAGEN Inc., 74124) відповідно до інструкцій виробника. Набір для ампліфікації кДНК SMART™ RACE (Clontech Laboratories, Inc., 634914) застосовували для синтезу 5'RACE-Ready кДНК з олиго(dT)-праймером відповідно до інструкцій виробника. V_H і V_L області антитіла ампліфікували за допомогою ПЛР з кДНК, використовуючи протокол SMART™ RACE з застосуванням пулів власних вироджених геноспецифічних праймерів для різних сімейств генів VK або VH миші. Продукти ПЛР-ампліфікації перевіряли за допомогою гель-електрофорезу, смуги відповідного розміру виділяли і клонували в плазмідному векторі pCR®2.1-TOPO® з застосуванням набору для клонування TOPO® TA відповідно до інструкцій виробника (Invitrogen Corporation). Отриманий рекомбінантний вектор трансформували в TOP10 E. coli. Секвенування ДНК з клонів дає численні ізоляти області важкого ланцюга з каркасною областю VH1 миші з високим ступенем гомології (92,7%) каркасної області зародкової лінії миші L17134 (Genbank), і області каппа-ланцюга з каркасною областю Vk16 миші з дуже високим ступенем гомології (98,6%) каркасної області зародкової лінії миші AJ235936 (EMBL). Два сайти рестрикції – один сайт HindIII і один сайт EcoRI – видаляли нейтральними мутаціями з ДНК, яка кодує батьківський варіабельний каппа-домен миші (легкий ланцюг) для спрощення клонування в кінцевих експресивних векторах ссавців; від нативних секреторних/лідерних послідовностей миші також відмовилися на користь лідерної послідовності Vk3 людини. Полінуклеотидна послідовність PCMA-специфічної області VH миші (107-1A4) наведена в SEQ ID NO:1, а послідовність амінокислот наведена в SEQ ID NO:2. Полінуклеотидна послідовність PCMA-специфічної VL-області миші (107-1A4) з сайтами рестрикції наведена в SEQ ID NO:3. Полінуклеотидна послідовність PCMA-сецифічної VL-області миші (107-1A4), модифікована видаленням сайтів рестрикції, наведена в SEQ ID NO:4, а послідовність амінокислот наведена в SEQ ID NO:5.

[0222] Конструювали послідовності ДНК, які кодують зазначені послідовності scFv миші і касетовані для вбудовування в підходящі скаффолди (наприклад, SMIP, SCORPION, і моноспецифічні або мультиспецифічні гетеродимерні поліпептиди). Зазначені конструкції потім синтезувала компанія Blue Heron (Ботуелл, Вашингтон); для одержання послідовностей генів, що відповідають TSC084 (SEQ ID NO:44; послідовність амінокислот SEQ ID NO:46), TSC085 (SEQ ID NO:36; послідовність амінокислот SEQ ID NO:38) і TSC092 (SEQ ID NO:37; послідовність амінокислот SEQ ID NO:39) застосовували стандартні методики клонування на основі рестрикційних фрагментів.

[0223] Гуманізовані послідовності, сконструйовані за допомогою CDR-щеплення в каркасні області людини, також були синтезовані компанією Blue Heron і клоновані в подібні вектори за допомогою рестрикційних фрагментів для одержання наступних генних послідовностей із застосуванням двох підходів: (A) лігування трьох відрізків з застосуванням фрагмента HindIII/BamHI, фрагмента BamHI/XhoI, і розщеплення кінцевого вектора HindIII/XhoI для одержання генних послідовностей, що відповідають TSC188 (SEQ ID NO:40; послідовність амінокислот SEQ ID NO:42) і TSC189 (SEQ ID NO:41; послідовність амінокислот SEQ ID NO:43); і (B) лігування двох відрізків із застосуванням фрагмента HindIII/XhoI і розщеплення кінцевого вектора HindIII/XhoI для одержання генних послідовностей, що відповідають TSC192 (SEQ ID NO:53; послідовність амінокислот SEQ ID NO:58), TSC193 (SEQ ID NO:54; послідовність амінокислот SEQ ID NO:59), TSC194 (SEQ ID NO:48; послідовність амінокислот SEQ ID NO:49), TSC195 (SEQ ID NO:55; послідовність амінокислот SEQ ID NO:60), TSC196 (SEQ ID NO:56; послідовність амінокислот SEQ ID NO:61), TSC199 (SEQ ID NO:50; послідовність амінокислот SEQ ID NO:51), TSC210 (SEQ ID NO:69; послідовність амінокислот SEQ ID NO:70), TSC211 (SEQ ID NO:71; послідовність амінокислот SEQ ID NO:72), TSC212 (SEQ ID NO:73; послідовність амінокислот SEQ ID NO:74), TSC213 (SEQ ID NO:75; послідовність амінокислот SEQ ID NO:76); TSC249 (SEQ ID NO:77; послідовність амінокислот SEQ ID NO:78), TSC250 (SEQ ID NO:79; послідовність амінокислот SEQ ID NO:80), TSC251 (SEQ ID NO:81; послідовність амінокислот SEQ ID NO:82), і TSC252 (SEQ ID NO:83; послідовність амінокислот SEQ ID NO:84); і (C) лігування двох відрізків з застосуванням фрагмента BsrGI/EcoRI і розщеплення одного з двох кінцевих векторів BsrGI/EcoRI для одержання генних послідовностей, що відповідають TSC295 (SEQ ID NO:157; послідовність амінокислот SEQ ID NO:158), TSC296 (SEQ ID NO:159; послідовність амінокислот SEQ ID NO:160), TSC301 (SEQ ID NO:161; послідовність амінокислот SEQ ID NO:162) і TSC302 (SEQ ID NO:163; послідовність амінокислот SEQ ID NO:164). Полінуклеотидна послідовність гуманізованої PCMA-специфічної (107-1A4) VL-області наведена в SEQ ID NO:22, а послідовність амінокислот наведена в SEQ ID NO:23. Полінуклеотидна послідовність гуманізованої PCMA-специфічної (107-1A4) VH області #1 наведена в SEQ ID

NO:24, а послідовність амінокислот наведена в SEQ ID NO:25. Полінуклеотидна послідовність гуманізованої ПСМА-специфічної (107-1A4) VH-області #2 наведена в SEQ ID NO:26, а послідовність амінокислот наведена в SEQ ID NO:27.

- 5 [0224] Послідовності різних клонованих послідовностей і компонентів також представлено в Таблиці 3. Наведені послідовності амінокислот поліпептидних конструкцій (наприклад, SMIP, SCORPION, моно- або мультиспецифічних гетеродимерних білків) не включають лідерну послідовність Vk3 людини.

Таблиця 3: зв'язуючі поліпептидні послідовності і компоненти

Назва	Нуклеотидна послідовність	Послідовність амінокислот	SEQ ID NO: (амінокислоти)
Область VH 107-1A4 миші	gagatccagctgcaacagctctggacctgagctgggtaagcctggggcttca gtgaagatgtcctgcaaggcttctggatacacattcactgactactacatgcac tgggtgaagcagaacaatggagagagccttgagtgattggatattttaatcc ttataatgattatactagatacaaccagaattcaatggcaaggccacattgact	eiqlqqsgpelvkpgasvk msckasgytftdyymhw vkqnngelewigyfinpy ndytrynqnfnkatltvdk	SEQ ID NO:1 (SEQ ID NO:2)

Назва	Нуклеотидна послідовність	Послідовність амінокислот	SEQ ID NO: (амінокислоти)
	gtagacaagtcctccagcacagcctacatgcagctcaacagcctgacatctg aggactctgcatctattactgtgcaagatcggaatggttactacgatgctatgg actactgggtcaaggaaacctcagtcaccgtctctcgc	ssstaymqlnltsedsafy ycarsdgyydamdywgq	
Область VL 107-1A4 миші w/ додаткові сайти рестрикції	Gatgtccagataaccagctctccatcttattctgctgcatctcctggagaaacc attactattaattgcagggaagtaagagcattagcaaatatttagcctggtatc aagagaaacctgggaaagctaataagctcttattccattctggatccactttgc aatctggaattccatcaagggtcagtgccagtgatctggtacagatttcaactc caccatcagtagcctggagcctgaagattttgcaatgtattactgtcaacagca tattgaatacccggtgacgttcggtggcgaccaaactggaattaaacgg gct		SEQ ID NO:3
Модифікова на область VL 107-1A4 миші	gatgtccagataaccagctctccatcttattctgctgcatctcctggagaaacc attactattaattgcagggaagtaagagcattagcaaatatttagcctggtatc aagagaaacctgggaaagctaataagctcttattccattctggatccactttgc aatctggaataaccatcaagggtcagtgccagtgatctggtacagatttcaactc tcaccatcagtagcctggagcctgaagattttgcaatgtattactgtcaacagc atattgaatacccggtgacgttcggtggcgaccaaactggaattaaacg ggcc	dvqitqspyslaaspgetiti ncraskisiskylawyqekp gkankllihsgstlqsgipsr fsgsgsgtdflltisslepedf amyyccqhieypwtfggg tkleikra	SEQ ID NO:4 (SEQ ID NO:5)
CDR1 VH 107-1A4	tctggatacacattcactgactactacatgcac	sgyftfdyyimh	SEQ ID NO:6 (SEQ ID NO:9)
CDR2 VH 107-1A4	tattttaatcctataatgattatactaga	Yfnpyndytr	SEQ ID NO:7 (SEQ ID NO:10)
CDR3 VH 107-1A4	tgtgcaagatcggaatggttactacgatgctatggactactgg	carsdgyydamdyw	SEQ ID NO:8 (SEQ ID NO:11)
CDR1 VL 107-1A4	Aagagcattagcaaatat	Ksisky	SEQ ID NO:12 (SEQ ID NO:15)
CDR2 VL 107-1A4	Tctggatcc	Sgs	SEQ ID NO:13 (SEQ ID NO:16)
CDR3 VL 107-1A4	Caacagcatattgaatacccggtggacg	Qqhieypwt	SEQ ID NO:14 (SEQ ID NO:17)
scFv VH-VL 107-1A4	gagatccagctgcaacagctctggacctgagctggtaagcctggggcttca gtgaagatgctctgcaaggctcttgatacacattcactgactactacatgcac tgggtgaaagcagaacaatggagagagcctgagtggaatggaattttaatcc ttataatgattatactagatacaaccagaatttcaatggcaaggccacattgact gtagacaagtcctccagcacagcctacatgcagctcaacagcctgacatctg aggactctgcatctattactgtgcaagatcggaatggttactacgatgctatgg actactgggtcaaggaaacctcagtcaccgtctctcaggcggcgccggaa ggcgccggtggcgccagcagcgccggcgccggcgccagcagatgtccagataa ccagctctccatcttattctgctgcatctcctggagaaaccattactattaattgc agggcaagtaagagcattagcaaatatttagcctggtatcaagagaaacctg ggaaagctaataagctacttattccattctggaatccatttgaatctggaatacc atcaagggtcagtgccagtggtatctgtacagatttcaactcaccatcagtag cctggagcctgaagattttgcaatgtattactgtcaacagcatattgaataccc gtggacgttcggtggcgaccaaactggaattaaacgggcctcg	eiqlqsgspelpvkgasvk msckasgyftfdyyimhw vkqngeslewigyfnpy ndytrymqnfngkatltvdk ssstaymqlnltsedsafy ycarsdgyydamdywgq gtsvtvssgggsgggsgss ggggsdvqitqspyslaasp getitincraskisiskylawy qekpgkankllihsgstlqs gipsrfsgsgsgtdflltissle pedfamyycqhieypwtf fgggtkleikras	SEQ ID NO:18 (SEQ ID NO:19)
scFv VL-VH 107-1A4	gatgtccagataaccagctctccatcttattctgctgcatctcctggagaaacc attactattaattgcagggaagtaagagcattagcaaatatttagcctggtatc aagagaaacctgggaaagctaataagctacttattccattctggatccactttgc aatctggaataaccatcaagggtcagtgccagtgatctggtacagatttcaactc tcaccatcagtagcctggagcctgaagattttgcaatgtattactgtcaacagc atattgaatacccggtgacgttcggtggcgaccaaactggaattaaacg ggccggcgccggcggaagcgccgggtggcgccagcagcggcgccggcg gcagcgagatccagctgcaacagctctggacctgagctggtgaagcctggg	dvqitqspyslaaspgetiti ncraskisiskylawyqekp gkankllihsgstlqsgipsr fsgsgsgtdflltisslepedf amyyccqhieypwtfggg tkleikragggsgggsgssg gggseiqlqsgspelpvkg asvkmckasgyftfdyy	SEQ ID NO:20 (SEQ ID NO:21)

Назва	Нуклеотидна послідовність	Послідовність амінокислот	SEQ ID NO: (амінокислоти)
	gcttcagtgaaagatgtcctgcaaggcttctggatacacattactgactactac atgcactgggtgaagcagaacaatggagagagcccttgagtgattggatatt ttaatccttataatgattatactagatacaaccagaatttcaatggcaaggccac attgactgtagacaagctcctccagcagacgctacatgcagctcaacagcctg acatctgaggactctgacttcttactgtgcaagatcggatggttactacgatg ctatggactactgggtcaaggaacctcagtcaccgtctcctcg	mhwwkqngeslewigy fnpyndytrynqnfngkatl tvdkssstaymqlnsltsed safyycarsdgyydamdy wgqgtsvtvss	
VL гуманізова ного 107-1A4	gatatccagatgaccagctcctccatccgccatgctgcatctgtaggagacag agtcaccatcacttgcgggaggaagcattagcaaatatttagcctgggt ttcagcagaaccagggaaggttcctaaagctccgcatccattctgactactt tgcaatcagggttccatctcgggtcagtgagcagtgatctgggacagaattt actctcaccatcagcagcctgcagcctgaagatttgcacttattactgtcaa cagcatattgaatacccggtggacgttcggccaagggaacaggtggaatc aaacga	diqmtqspamsasvdr vtitraskisiskylawfqk pgkvpklrihsgstlqsgvp srfsgsgsgteftlisslqpe dfatyycqqlhieypwtfqg gtkveikr	SEQ ID NO:22 (SEQ ID NO:23)
VH#1 гуманізова ного 107-1A4	gagggtccagctgggtacagctcgggctgaggtgaagaagcctggggtac agtgaaatctcctgcaaggccttctggatacacattactgactactacatgca ctgggtgcacaagccctggaaaagggttgagtgatgggatatatttaac cttataatgattatactagatacgaagaagttccaggcagagtcaccat aacccggacacgtctacagacagcctacatggagctgagcagcctga gatctgaggacacggcctgtattactgtgcaagatcggatggttactacgat gctatggactactggggtcaagggaaccacagtcaccgtctcctcg	evqlvqsgaevkpgatvk isckasgytftdyymhw qqapgkglewmgyfnp ndytryaekfgrvtitads tdaymelslrsedtavy carsdgyydamdywgqg ttvtvss	SEQ ID NO:24 (SEQ ID NO:25)
VH#2 гуманізова ного 107-1A4	cagggtccagctgggtacagctcgggctgaggtgaagaagcctggggtca gtgaagggtcctcctgcaaggcttctggatacacattactgactactacatgca tggtgcgacagccctggacaagggttgagtgatgggatatatttaac cttataatgattatactagatacgaagaagttccaggcagagtcaccatg accaggacacgtctacagcagcctacatggagctgagcagcctgaga ctgacgacacggcctgtattactgtgcaagatcggatggttactacgatgct atggactactggggtcaagggaaccacagtcaccgtctcctcg	qvqlvqsgaevkpgasv kvsckasgytftdyymhw vrqapggglewmgyfnp yndytryaekfgrvtmtr dtsistaymelslrsddtav yycarsdgyydamdywg qggtvtvss	SEQ ID NO:26 (SEQ ID NO:27)
scFv VL- VH#1 гуманізова ного 107-1A4	gatatccagatgaccagctcctccatccgccatgctgcatctgtaggagacag agtcaccatcacttgcgggaggaagcattagcaaatatttagcctgggt ttcagcagaaccagggaaggttcctaaagctccgcatccattctgactactt tgcaatcagggttccatctcgggtcagtgagcagtgatctgggacagaattt actctcaccatcagcagcctgcagcctgaagatttgcacttattactgtcaa cagcatattgaatacccggtggacgttcggccaagggaacaggtggaatc aaacgaggtggcggagggtctgggggtggcggatccggaggtggtgct ctgagggtccagctgtacagctcggggtgaggtgaaagagcctggggtca cagtgaaagatctcctgcaaggcttctggatacacattactgactactacatgc actgggtgcaacaggccctggaaaagggttgagtgatgggatatatttaa tccttataatgattatactagatacgaagaagttccaggcagagtcaccat aacccggacacgtctacagacagcctacatggagctgagcagcctga gatctgaggacacggcctgtattactgtgcaagatcggatggttactacgat gctatggactactggggtcaagggaaccacagtcaccgtctcctcg	diqmtqspamsasvdr vtitraskisiskylawfqk pgkvpklrihsgstlqsgvp srfsgsgsgteftlisslqpe dfatyycqqlhieypwtfqg gtkveikrgggsgggsg gggsevqlvqsgaevkpg gatvkisckasgytftdy mhwwqqapgkglewmgy fnpndytryaekfgrvt itadtstdaymelslrsedt avyycarsdgyydamdy wgqggtvtvss	SEQ ID NO:28 (SEQ ID NO:30)
scFv VL- VH#2 гуманізова ного 107-1A4	gatatccagatgaccagctcctccatccgccatgctgcatctgtaggagacag agtcaccatcacttgcgggaggaagcattagcaaatatttagcctgggt ttcagcagaaccagggaaggttcctaaagctccgcatccattctgactactt tgcaatcagggttccatctcgggtcagtgagcagtgatctgggacagaattt actctcaccatcagcagcctgcagcctgaagatttgcacttattactgtcaa cagcatattgaatacccggtggacgttcggccaagggaacaggtggaatc aaacgaggtggcggagggtctgggggtggcggatccggaggtggtgct ctgagggtccagctgtacagctcggggtgaggtgaaagagcctggggtca cagtgaaagatctcctgcaaggcttctggatacacattactgactactacatgc actgggtgcaacaggccctggaaaagggttgagtgatgggatatatttaa tccttataatgattatactagatacgaagaagttccaggcagagtcaccat aacccggacacgtctacagacagcctacatggagctgagcagcctga gatctgaggacacggcctgtattactgtgcaagatcggatggttactacgat gctatggactactggggtcaagggaaccacagtcaccgtctcctcg	diqmtqspamsasvdr vtitraskisiskylawfqk pgkvpklrihsgstlqsgvp srfsgsgsgteftlisslqpe dfatyycqqlhieypwtfqg gtkveikrgggsgggsg gggsgvqlvqsgaevkpg gasvkvsckasgytftdy y	SEQ ID NO:29 (SEQ ID NO:31)

Назва	Нуклеотидна послідовність	Послідовність амінокислот	SEQ ID NO: (амінокислоти)
	cagtgaaggctctcctgcaaggctctggatacacattcactgactactacatgc actgggtgcacagggccctggacaaggcttgatggatggatatttaac tcctataatgattatactagatacgacacagaagttccaggcgagtcaccat gaccgggacacgctctatcagcacagcctacatggagctgagcagcctgag atctgacgacacggcctgtattactgtgcaagatcggatggtactacgatg ctatggactactgggtcaaggaaaccagtcaccgtctcctcg	mhwvvrqapggglewmg yfnpyndytryaqkfqrvt tmtrdtsistaymelsslrds dtavyycarsdgyddamdy ywgqgtvtvss	
scFv VH#1- VL гуманізова ного 107-1A4	gaggccagctgggtacagctctgggctgagggtgaagaagcctggggtac agtgaagatctcctgcaaggctctggatacacattcactgactactacatgca ctgggtgcaacagggccctggaaaaggcttgatggatggatatttaac cctataatgattatactagatacgacagaagttccaggcgagtcaccat aacccggacacgctctacagcacagcctacatggagctgagcagcctga gatctgaggacacggcctgtattactgtgcaagatcggatggtactacgat gctatgactactgggtcaaggaaaccagtcaccgtctcctcaggtggcg ggggtctggggtggcggaatccggagggtgggtgctctgatatccagatga cccagttccatccgccatgtctgcatctgtaggagacagagtcaccatcact tgccggcgagtaagagcattagcaaatatttagcctggtttcagcagaacc agggaaggttcttaagctccgcatcattctggatctactttgcaatcagggt ccatctcgggtcagtgggcagtggtgctgggacagaatttactctaccatca gcagcctgcagcctgaagattttgcaacttattactgtcaacagcattgaata cccgtggacgttcggccaagggaaccagggtggaatcaaacgagcctcg	evqlvqsgaevkkgatvk iscasgytfdyymhwv qqapqgglewmgfyfnp ndytryaekfqrvtitads tdaymelsslrdsdtavyy carsdgyddamdywgqg ttvtvssgggsgggsgg gggdiqmtqspamsasv gdrvtiteraskiskylawf qqkpgkvpkrihsgstlqs gvpssrfsgsgstefiltis qpqdfatyycqqhieypwt fgqgtkveikras	SEQ ID NO:32 (SEQ ID NO:34)
scFv VH#2- VL гуманізова ного 107-1A4	caggccagctgggtacagctctgggctgagggtgaagaagcctggggtca gtgaaggctctcctgcaaggctctggatacacattcactgactactacatgca tggtgctgcacagggccctggacaaggcttgatggatggatatttaac cctataatgattatactagatacgacagaagttccaggcgagtcaccatg accagggacacgctctacagcacagcctacatggagctgagcagcctgaga tctgacgacacggcctgtattactgtgcaagatcggatggtactacgatgct atggactactggggtcaaggaaaccagtcaccgtctcctcaggtggcgga gggtctggggtggcggaatccggagggtgggtgctctgatatccagatgacc cagttccatccgccatgtctgcatctgtaggagacagagtcaccatcacttg ccggcgagtaagagcattagcaaatatttagcctggtttcagcagaacca gggaaggttcttaagctccgcatcattctggatctactttgcaatcagggtc ccatctcgggtcagtgggcagtggtgctgggacagaatttactctaccatcag cagcctgcagcctgaagattttgcaacttattactgtcaacagcattgaatac ccgtggacgttcggccaagggaaccagggtggaatcaaacgcctcg	qvqlvqsgaevkkgasv kvsckasgytfdyymhw vrqapqgglewmgfyfnp yndytryaqkfqrvtmtr dtsistaymelsslrdsdtav yycarsdgyddamdywg qgtvtvssgggsgggsgg ggggsdiqmtqspamsa svgdrvtiteraskiskyla wfqqkpgkvpkrihsgstl qsgvpssrfsgsgstefiltis slqpedfatyycqqhieyp wtfgqgtkveikras	SEQ ID NO:33 (SEQ ID NO:35)
Гібридний SMP TSC085 (VL-VH scFv 107- 1A4 миші – Fc людини)	atggaagcaccagcgagctctctctcctcctgctactctgggtccagatac caccgggtgatgtccagataaccagctctccatcttactctgctcatctcctgga gaaccattactatttaattgcaggcgcaagtaagagcattagcaaatatttagcc tggtatcaagagaacactgggaagcctaataagctacttattccattctggtacc actttgcaatctggaataccatcaagggtcagtgccagtggtatctgtacagat ttactctcaccatcagtagcctggagcctgaagattttgcaatgtattactgtc aacagcattatgaataccgtggacgttcgggtggtggcaccacaaactggaaatt aaacggggccggcggcggcgggaagcggcgggtggcggcagcagcggcgg cgccggcagcgaagatccagctgcaacagctggacgtgagctggtggaagc ctggggtctcagtggaagatgtctgcaaggctctggatacacattcactgact actacatgacactgggtgaagcagaacaatggagagacgttgatggattg gatattttatccttataatgattatactagatacaccagaatttcaatggcaag gccacattgactgtgacaaagtcctccagcacagcctacatgcagctcaaca gcctgacatctgaggaactctgatttactgtgcaagatcggatggttacta cgtatgctatgactactggggtcaaggaaacctcagtcaccgtctcctcaggt gagcccaaatctctgacaaaactcacacatgccaccgtgccacgacactg aagccgggggtgcacgtcgtctctctctcccccaaaacccaaggacac ctcatgatctccggaccctgagggtcacatgcgtgggtggacgtgagc cacgaagaccctgagggtcaagttcaactgggtacgtggacggcgtggaggtg cataatgccaaagacaagccgggggagcagtagacaacagcagctaccg tgtgtgacgctcctaccgtctgacacaggactgctgaatggcaaggc gtacgctgctgggtctcaacaagccctccagcccccatcgagaaaac	dvqitqspyslaaspetiti ncraskiskylawyqekp gkanklihsstlqsgiprs fsgsgsgtdfilitisslepedf amyycqqhieypwtfggg tkleikragggsgggsgsg gggseiqllqsgpvlkpg asvkmcsckasgytfdy mhwvkqnnsgeslewigy fnpndytrynqnfngkatl tvdksstaymqnlstsed safyycarsdgyddamdy wgqgtsvtvsssepksdk thtccppcpeaagapsvfl fppkpkdltmisrtpevtev vvdvshdpevkfwnyvv dgvevhnaktkpreeqyns tyrvsvltvlhqdwlngka yacavsnkalpapiektisk akgqpreppvytlppsrdel tknqvslctlvkgyfypsdia vewesngqpennyktpp	SEQ ID NO:36 (SEQ ID NO:38)

Назва	Нуклеотидна послідовність	Послідовність амінокислот	SEQ ID NO: (амінокислоти)
	catctccaaaggccaaaggcagccccgagaaccacaggtgtacacctgc ccccatccccggatgagctgaccaagaaccaggtcagcctgacctgg tcaaaggcttctatccaagcagatccgccgtggagtgaggagagcaatgggc agccggagaaactacaagaccacgcctccgtgctgactccgacggc tcccttctctctacagcaagctcaccgtggacaagagcaggtggcagcagg ggaacgtcttctatgctccgtgatgcatgaggctctgcacaaccactacag cagaagagccctctccctgtctccgggtaaatga	vldsdsfflyskltvdk wqqgnvfscsvmhleah hytqkslslspgk	
Гібридний SMIP TSC092 (scFv VH- VL 107-1A4 миші - Fc людина)	atggaagcaccagcgcagcttctctctctgctactctggctccagatac caccgggtgagatccagctgcaacagctctggacctgagctgggaagcctgg ggcttcagtgagatgctcctgcaaggcttctggatacacttactgactacta catgcatctgggtgaagcagaacaatggagagagccttgagtgattggatat tttaactcttataatgattatactagatacaaccagaatttcaatggcaaggcca cattgactgtagacaagctctccagcacagcctacatgcagctcaacagcct gacatctgaggactctgacttctattactgtgcaagatcggaatggtactacat gctatggactactgggtcaaggaaacctcagtcaccgtctctcagcggcg gcgggaagcggcggtggcggcagcagcggcgggcggcgcagcagatgctc agataaaccagctctccatcttctgctgcatctctggagaaccacttactatt aattgcagggcgaagtaagcattagcaaatatttagcctggatcaagagaa acctgggaaagctataagctacttactctgactcacttgcacttgcacttgc atacatcaagggttcagtgaggcagtgatctggtacagatttactctcaccatc atgtagcctggagcctgaagatttgcattgattactgtcaacagcatattgaat acctgtggagcgttcgggtggcgaccaaactggaattaaacggcgctcga gtgagcccaaatctctgacaaaactcacatgccaccgtgcccagcacc tgaagcccgcggtgcaccgtcagcttctctctcccccacaaacccaaggac acctcatgatctcccggacccctgaggtcacatgcgtggtgggtgacgtga gcacgaagaccctgaggtcaagttcaactggtacgtggacggcggtggag gtgcataatgccaaagacaagccggcggaaggagcagatacaacagcacgta ccgtgtggtcagcgtctcaccgtctgacaccaggaactggtgaatggcaag gcgtacgcgtgcgcggtctccaacaagccctccagcccccacagagaaa accatctccaaagccaaaggcagccccgagaaccacaggtgtacacct gccccatcccggtgagctgaccaaagaaccaggtcagcctgacctgcct gtgcaagcgtcttctatccaagcagatcgcctggagtgaggagagcaatgg gcagccggagacaactacaagaccacgcctccgtgctggactccgacg gctccttctctctacagcaagctcaccgtggaagagcaggtggcagca ggggaacgtcttctatgctcctgcatgcatgaggctctgcacaaccactaca cgcaagaagcctctccctgtctccgggtaaatga	eiqlqqsgpelvkpgasvk msckasgytftdyymhw vkqngeslewigyfnpy ndytrynqnfngkatltvd ssstaymqlnsltsedsafy ycarsdgyydamdywqg gtsvtvssgggsgggss gggsgdvqitqspyslaap getitincrasksisylawy qekpgkanklihsstlqs gipsrfsrgsgsgtdftlissle pedfamyyccqhlhieypwt fgggtkleikraspekkssd kthtppcpapeaagapsv flfppkpkdltlmisrtpetv vvvdvshedpevkfnwy vdgvevlnaktkpreeqy nstyrvvsvltvlhqdwlng kayacavsnkalpapietk skakgqpprepqvytlppsr deltknqvslclvkgfyps diavewesngqpennykt ppvldsdsfflyskltvdk srwqqgnvfscsvmhleah lmhytqkslslspgk	SEQ ID NO:37 (SEQ ID NO:39)
Гуманізова ний SMIP TSC188 (scFv-Fc VL- VH#1107- 1A4)	atggaagcaccagcgcagcttctctctctgctactctggctccagatac caccgggtgatatccagatgaccagcttccatccgccatgctgcatctgtg gagacagagtgaccatcactgcccggcgagtgagcattagcaaatatt agcctgtgttcagcagaaccagggaagtcttaagctccgcatcattctg gatctacttgcattcaggggtcccatctcgttctagtgagcagtgatctggg acagaattactctcaccatcagcagcctgagcctgaagatttgcacttatt actgtcaacagcattgataatcccggtgacgttcggccaagggaaccaagg ggaaatcaaacgaggtggcgaggggtctgggggtggcgatccggaggt ggtggctctgaggtccagctggtacagctggtgggtgaggtgaagaagcct ggggctacagtgagatctctgcaaggctctgatacacattcactgacta ctacatgactggtgcaacagccctggaagaggcttgaatggtgaggg atatttataatcttataatgattatactagatacgacagaaggttcaggcaga gtcaccataaccgggacagctctacagacacagcctacatggagctgagc agcctgagatctgaggacagggcgtgtattactgtgcaagatcgatggt actacatgctatggactactgggtgcaaggaaccacagtcaccgtctc gagtgagcccaaatcttctgacaaaactcacatgccaccgtgcccagca ctgaagccggcggtgacagctcagcttctctctcccccacaaacccaagg acacctcatgatctcccggacccctgaggtcacatgcgtggtgggtgacgt gagccacgaagaccctgaggtcaagttcaactggtacgtggacggcggtga ggtgcataatgccaaagacaagccggcgagggagcagatacaacagcagct accgtgtgtcagcgtctcaccgtcctgacacagagctgctgaatggcaa ggcgtacgcgtgcgcggtctccaacaagccctccagcccccacagaga	dqmtqpsamsasvdr vtitrasksisylawfqqk pgkvpkrihsstlqsgvp srfsrgsgstefltlisslqpe dfatyccqhlhieypwtfgq gtkveikrgggsgggsg gggsevlvqsgaevkpk gatvkisckasgytftdy mhwvqqapkgglewmg yfnpyndytryaekfgrvt itadtstdaymelslrsedt avyycarsdgyydamdy wgqgtvtvsssepkssdk htcppeapeaagapsvflf ppkpkdltlmisrtpetv vdvshedpevkfnwyvd gvevlnaktkpreeqynst yrvvsvltvlhqdwlngka yacavsnkalpapietkisk akgqpprepqvytlppsr deltnqvslclvkgfyps diavewesngqpennyktpp	SEQ ID NO:40 (SEQ ID NO:42)

Назва	Нуклеотидна послідовність	Послідовність амінокислот	SEQ ID NO: (амінокислоти)
	aaaccatctcaaagccaaaggcgagcccgagaaaccacaggtgtacacc ctgccccatcccggaatgagctgaccaagaaccaggtcagcctgacctgc ctgtgcaaaaggcttctatccaagcgacatcgccgtggagtgaggagcaat ggcgacccggagaaacaactacaagaccacgctcccgctgctgactccga cggctccttctctctacagcaagctcaccgtggacaaagagcaggtggcag caggggaacgtcttctcatgctccgtgatgcatgagcctctgcacaaccacta cacgcagaagagcctctccctgctccgggtaaatga	vldsdgsfflyskltvdksr wqqgnvfscsvmhealhn hytqkslsispkg	
Гуманізова ний SMIP TSC189 (scFv-Fc VL- VH#2107- 1A4)	atggaagcaccagcgcagcttctctctctgctactctggctccagatac caccggtgatgtccagatgaccagctctccatccgcatgtgcatctgtag gagacagagtaccatcacttgcggggcgagtaagacattagcaaatattt agcctggtttcagcagaaccagggaaggttctaaagctccgcatcattctg gatctacttgcgaatcaggggtcccatctcgggtcagtgacagtgatctggg acagaattactctcaccatcagcagcctgcagcctgaagattttgcaactatt actgtcaacgataattgaataccggtgacgttcggccaagggaaccaaggt ggaaatcaaacgaggtggcgaggggtctgggggtggcgatccggaggt ggtggctctcaggtccagctggtacagctgtggggctgaggtgaagaagcct ggggcttcagtgaaaggtctcctgcaaggcttctgatacattactgacta ctacatgactgggtgcgacagggccctggacaaggccttgatggatggg atattttaattctataatgattatactagatacgacagaaagttccaggcgaga gtcaccatgaccaggacagctctatcagcacagcctacatggagctgagc agcctgagatctgacgacagggcgtgtattactgtgcaagatcggaatggta ctacgatgctatgactactgggtcgaaggaaaccagctacccgtctctc agtgaagccaaatcttctgacaaaactcacatgccaccgtgccagcac ctgaagccgaggggtgacccgtcagcttctcttcccccaaaacccaaggga caccctcatgactccccgacccctgaggtgcacatgcgtgggtgggacgtg agccacgaagaccctgaggtcaagttcaactggtacgtggacggcggtgag gtgcataatgccaaagacaagcccgaggagagcagatacaacagcacgta ccgtgtgtcagcgtctcaccgtctcgcaccaggactggtgaatggcaag gggtacgcgtgcggctcctcaacaagccctccagcccccacatcgagaaa accatctccaaagccaaaggcgagcccgagaaaccacaggtgtacacct gccccatcccggaatgagctgaccaagaaccaggtcagcctgacctgect ggtcaaaaggcttctatccaagcgacatcgccgtgagtgaggagagcaatgg gcagccggagaaactacaagaccacgcctcccgctggtgactccgacg gtccttctctctacagcaagctcaccgtggacaagagcaggtggcagca gggggaacgtcttctcatgctccgtgatgcatgagcctctgcacaaccactaca cgcaagaagagcctctccctgctctccgggtaaatga	dqmtqspmsamsasvgr vtitraskisiskylawfqk pgkvpklrihsgstlqsgvp srfsgsgstefiltisslqpe dfatyvcqqhieypwtfgq gtkveikrgggsgggsgsg ggsgsvqlvqsgaevkkp gasvksckasgytfdyy mhwvraqpgqglewmg yfnpyndytryaqkfgrv tmtrdsistaymelsslr dtavyycarsdgyydamd ywgqgtvtvsssepksd kthtppcpapeaagapsv flfpkpkdltlmisrtpet vvvdshdepvkfnyw vdgvevhnaktkpreeqy nstyrvsvltvlhqdwl ngkayacavsnkalpapie ktiskakgqprepvytlpp srdeltknqvsitclvkgf ypsdia vewesngqpenn yktppvldsdgsfflyskl tvdk srwqqgnvfscsvm heal hnyhtqkslsispkg	SEQ ID NO:41 (SEQ ID NO:43)
Гібридний Інтерцептор TSC084 (scFv-Fc- CH1 VL-VH 107-1A4 мніші)	atggaagcaccagcgcagcttctctctctgctactctggctccagatac caccggtgatgtccagataaccagctctccatcttctgctcactctctgga gaaccattactattatttcagggcaagtaagacattagcaaatatttagcc tggtatcaagagaacctggggaagctataagctattatccattctggatcc actttgcaatctggaataccatcaaggttcagtggcagtggtatctgtacagat ttactctcaccatcagtagcctggagcctgaagattttgcaatgtattactgtc aacagcatattgaataccggtggacgttcgggtggcgacaaaactggaaatt aaacggggccggcgccggcggaagcggcggtggcgggcagcagcggcg cggcgggcagcgaatccagctgcaacagctggacctgagctgggtgaagc ctggggcttcagtgagatgtctgcaaggcttctgatacattactgact actacatgacactgggtgaagcagaacaatgagagagccttgagtgattg gatattttatcttataatgattatactagatacaccagaatttcaatggcaag gccacattgactgtagacaagctctccagcagcctacatgcagctcaaca gcctgacatctgaggactctgacttactgtgcaagatcggtggttacta cgatgctatgactactgggtgcaaggaaacctcagtcaccgtctctcgcagc gagcccaaatctctgacaaaactcacatgccaccgtgccagcactg aagcccggggtgacccgtcagttctcttcccccaaaacccaaggacac cctcatgatctcccgacccctgaggtcacatgcgtgggtggacgtgagc cacgaagaccctgaggtcaagttcaactggtacgtggacggcggtgaggtg cataatgccaaagacaagcccgaggagagcagatacaacagcagcgtaccg tgtgtgacgctcctcaccgtctgcaccaggactgctgaatggcaaggc gtacgcgtgcgggtctcacaagaagccctccagccccacatcgagaaaac	dvqitqspyslaaspetiti ncraskisiskylawyqekp gkankllihsgstlqsgipr fsfgsgstdfiltisslepedf amyyvcqqhieypwtfggg tkleikragggsgggsgsg gggseiqlqsgpelvklpg asvksckasgytfdyy mhwvkqnmgeslewigy fnpyndytrynqnfngkatl tvdkssstaymqnlstsed safyycarsdgyydamdy wgqgtsvtvsssepksd kthtppcpapeaagapsv flfpkpkdltlmisrtpet vvvdshdepvkfnyw vdgvevhnaktkpreeqy nstyrvsvltvlhqdwl ngkayacavsnkalpapie ktiskakgqprepvytlpp srdeltknqvsitclvkgf ypsdia vewesngqpenn yktpp	SEQ ID NO:44 (SEQ ID NO:46)

Назва	Нуклеотидна послідовність	Послідовність амінокислот	SEQ ID NO: (амінокислоти)
	catctccaaagccaaaggcagccccgagaaccacaggtgtacacctgc ccccatccccggatgagctgaccaagaaccaggtcagcctgacctgcctgg tcaaaggcttctatccaagcgacatccgctggagtgaggagcaatgggc agccggagaaactacaagaccacgctccgctgctgactccgacggc tctcttctctacagcaagctcaccgtggacaagagcaggtggcagcagg ggaacgcttctcatgctccgctgcatgagggctctgcacaaccactacag cagaagagccctcctcctgctccgggtaaatctagacccccaacaaaggcc catcggcttccccctggcaccctcctccaaagacacctctggggcacagc ggccctgggctgctggtcaaggactactccccgagccgggtgacgggtgc gtggaactcagggccctgaccagcggcgtgcacacctccccggctgctc acagtcctcagcagctctactcctcagcagcgtgggtgacctgccctccagc agcttggcaccacagacctacatctgcaacgtgaatcacaaagccagcaac accaaggtggacaagaagtga	vldsdsfflyskltvdksr wqqgnvfscsvmhealhn hytqkslslspgksrastkg psvfplapssktsggtaalg clvkdyfpepvtvswngsa ltsgvhtfpavlqssgylsls vvtvpssslgtqtyicnvnh kpsntkvdckv	
Интерцептор TSC093 (scFv-Fc- CRYAE Cris7)	atggaagcaccagcgcagcttcttctcctgctactctggctcccagatac caccgggtcaggtccagctggtgcagctggggggcggagtggtgcagcctg ggcgggtcactgaggtgctcctgcaaggcttctggctacacctttactatcta cgatgcactgggtaaggcagggccctggaaagggtctggaatggaatggat acattaatctcagcagtgcttataactaataatcagaattcaaggacaggtt cacaatcagcagacaataccaagagcagacccctcctgagatggacag cctgagggccgaggaaccggcgtctattctgtgcacggccccaagtcca ctatgattacaacgggtttcttactggggccaaaggactccgctactgtctc tagcgggtggcggaggtgctgggggtggcggatccggaggtggtgctctg cacaagacatccagatgaccaggtctccaagcagcctgtctgcaagcgtgg gggacaggggtcaccatgacctgcagtgccagctcaagtgtaagtacatgaa ctgtaccagcagaagcccgcaaggcccccacaaatggaattatgactc atccaaactggcttctggaggtcctgctcgtctcagtgggcagtggtctggga ccgactataccctcacaatcagcagcctgcagcccgaagatttgcacattat tactgccagcagtgagtgtaaccacccacgttcggaggggggaccaa gtacaaattacacgctcagtgagcccaaatctctgacaaaactcacat gccacccgtgcccagcactgaagccgggggtgacccgtcagcttctctctt cccccaaaacccaaggacacctcatgctcctccggaccctgagggtcac atgcgtggtgggtggacgtgagccacgaagacctgagggtcaagtcaactg gtacgtggacggcgtggaggtgcataatccaagacaaagccgcgggag gagcagtaacacagcagctaccgtgtgtcagcgtcctcaccgtcctgacac aggactggctgaatggcaaggcgtacgcgtgcgggtctccaaacaaagcc ctccagcccccatcgagaaacacatctccaaagccaaaggcagccccg agaaccacaggtgtacacccctgccccatccgggatgagctgaccaagaa ccaggtcagcctgacctgctgcaaaaggcttctatccaagcgacatgcc gtggaggtgggagcaatggggcagccggagaaactacaagaccacgc ctcccggtgctggaactccgacggctccttctctacagcaagctcaccgtg gacaagagcaggtggcagcaggggaacgtcttctcatgctcgtgcatgcat gaggtctgcacaaccactacagcagaagagcctcctcctgctcctgggta aatctagaactgtggctgacacatctgtcttctcctccgcatctgatgaga gttgaatctggaactgcctctgtgtgctgctgaattacttctatccaga gaggccaaagtacagtggaagggtgataaacgccctccaatcgggtaactcc caggagagtgccacagagcagcagcagcaagacagcactacagcctca gcagcagctgacgtgagcaagcagactacgagaacacaaagtctac gcctgcgaagtcaccatcaggggcctgagctcggcgtcacaaagagcttc aacaggggagagtgga	qvqlvqsgggvvpgrslrl sckasgytfrstmlhwrrq apkgglewiygynpssayt nynqkfkdrftisadkskst afllqmdslrpedtgyvfcar pqvhydyngfpywqgt pvtvssggsgsgsgsgsg ggsgaqqdiqmtqspsslsas vgdrvtmtcsasssvsymn wyqqkpgkapkrwiydss klasgvparfsgsgsgtdyl tisslqpedfatyycqqrswr nppftggggtklqtrssseps sdlthtccppcpapeaagap svflfpkpkdltlmisrtpe vtcvvvdvshedpevkfn wyvdgvevhnaktkpree qynstyrvsvltvlhqdlw ngkayacavsnkalpapie ktiskakgqprepqvylpp srdeltknqvsitclvkgfyp sdiavewesngqpennyk tppvldsdsfflyskltvd ksrwqgnvfscsvmhea lhnhytqkslslspgksrtva apsvfifpdsdeqlsgtas vvcllnfyfreakrvqkv dnalqsgnsqesateqdsd dstyslsseltliskadyekhk vyacevthqlsspvtksfm rge	SEQ ID NO:45 (SEQ ID NO:47)
Scorpion TSC194 (scFv-Fc huVL-VH#2 107-1A4 – scFv Cris7)	atggaagcaccagcgcagcttcttctcctgctactctggctcccagatac caccgggtgatatccagatgaccaggtctccatccgcatgtctgcatctgtag gagacagagtcaccatcacttgcggggcagtaagagcattagcaaatatt agcctggtttcagcagaacagggaaggttcctaaagctccgcatccattctg gatctactttgcaatcaggggtccatctcgttcaagtgagcagtgatctggg acagaattactctcaccatcagcagcctgcagcctgaagattttgcaacttatt actgtcaacagcattatgaataccgtggacgttcggccaagggaacaaagg ggaaatcaaacgaggtggcggaggggtctgggggtggcgatccggaggt gtggctctcaggtccagctgtacagctggggtgaggtgaagaagcct	diqmtqspmsasvsgdr vtitraskyskylawfqkq pgkvpklrihsgstlqsgvp srfsgsgsgtftlisslqpe dfatyycqqlhieypwtfgq gtkveikrgggsgsgsgsg ggsgsvqlvqsgaevkqp gasvkvsckasgytftdy mlhwrrqapggqlwmg	SEQ ID NO:48 (SEQ ID NO:49)

Назва	Нуклеотидна послідовність	Послідовність амінокислот	SEQ ID NO: (амінокислоти)
	<p>ggggcttcagtgaaaggtctctgcaaggctcttgataacattactgacta ctacatgcacatgggtgcgacagggccctggacaagggttgagtgatggg atatfttaaccttataatgattatagatagacacagaagttccagggcaga gtcaccatgaccaggacacgtctatcagcacagcctacatgagctgagc agcctgagatctgacgacagggcgtgtattactgtgcaagatcgatggtta ctacgatgctatgactactgggtgcaaggaaaccacagtcaccgtctcctc agtgagcccaaatcttctgacaaaactcacatgccaccctgcccagcac ctgaagccgcgggtgcacccgtcagctctctctcccccaaaacccaagg caccctcatgatctccggaccctgagggtcacatgcgtgtgtgtgacgtg agccacgaagaccctgagggtcaagttcaactggtacgtggacggcgtggag gtgcataatgccaaagacccgcgggaggagcagtagacaacagcacgta ccgtgtgtgacgctcctcaccgtcctgacacagagctgctgaatggcaag cgctacgcgtgcgggtctccaaagccctccagcccccatcgagaaa accatctcaaaagccaaaggcgaccccgagaaccacaggtgtacacct gcccccatccgggatgagctgaccaagaaccaggtcagcctgacctgct ggtcaaggtcttatccaaagcagatcgccgtggagtgaggagcaatgg gcagccggagaacaactacaaagaccacgcctccctgctgactccgacg gctccttctctctacagagctcaccgtggacaagagcaggtggcagca gggggaacgtcttctcatgctcctgctgacatgagcctctgcacaaccacta cgagaaagagcctctcctgctcctgggtcagaggcacaacaattctcct gaatacaggaactcagatggcaggtcattctccgaattctcaggtccagctg tgacgtctggtggcgagtggtgacagcctggcgctcactgagctgctc gcaaggtctctgctacaccttactagatctacgatgactgggttaaggcag gcccctggaaagggtctggaatggattgatacattactcagcagctctat actaattacaatcagaattcaaggacaggttcacaatcagcgacagacaatc caagagcacagccttctcagatggacagcctgagggccgaggacaccg gcgtctatttctgtgcacggcccaagtcactatgattacaacgggttctcta ctggggccaaggagactccgctcactgctctagcgggtggcgagggtctgg gggtggcgagatccggagggtggtgctctgcacaagacatccagatgacc agctccaagcagcctgctgcaagcgtgggggacaggggtaccatgacct gcagtgccagctcaagtgtaagttacatgaactggtaccagcagaagcccg gcaagcccccaaaagatgatttatgactcatcacaactgcttctggaatc cctgctcgttcagtggcagtggggtctggaccgactataccctcaaatcag cagcctgcagcccgaaagatttcgccacttactcagcagtgagtgta accacccacggtcggagggggaccaagctacaattacacgataa</p>	<p>yfnpyndytryaqkfqrvt tmfrdtsistaymelsslr dtavyycarsdgyydamd ywgqgtvtvsssepksd kthtppcpapeaagapsv flfpkpkdltlmisrptev vvvdshedpevkfnwy vdgvevhnaktkpreeqy nstyrvsvltvlhqdwlng kayacavsnkalpapiekti skakgqprepvytlppsr deltnqvsltlvkgfyps diawewesngqpennykt ppvldsdgsfflyskltvdk srwqqgmfvscsvmheal hnhytqkslslspgqrhms slntgtmaghspnsqvql vqsgggvvpgrslrlscka sgytftrstmlhwrqapgk glewiyinpsaytnynq kfkdrftisadkskstaflqm dslrpedtgvyfcarpqvhy dyngfpywqgtpvtvss gggsgggsgggsggsga iqmtqspsslsasvgrvt mtcsasssvsmywyqq kpgkpkkrwydssklasg vparfsgsgsgdytltlss pedfatyyccqwsmpptf gggtklqitr</p>	
Scorpion TSC199 (scFv-Fc huVL-VH#1 107-1A4- scFv Cris7)	<p>atggaagcaccagcgcagcttctctcctcgtactctgggtcccgatac caccggtgataccagatgaccagctcctacccagctgctgcatctgtag gagacagatgaccatcacttgcggggcagtaagagcattagcaaatatt agcctgttttcagcagaaccagggaaagttcctaaagctccgcatcatttg gatctactttgcaatcaggggtcccatctcgggtcagtgacagtgatctggg acagaatttactctcaccatcagcagcctgcagcctgaagattttgcaactatt actgtcaacagcatattgaatcccggtgacgttcggccaaggaccaaagg ggaaatcaaacgaggtggcggagggtctgggggtggcggatccggagggt ggtggctctgaggtccagctggtacatgctggggctgaggtgaagaaacct ggggctacagtgaaagatctcctgcaaggcttctgataacattactgacta ctacatgcactgggtgcaacagccctggaaaagggttgatggatggg atatfttaaccttataatgattatagatagacagagaagttccagggcaga gtcaccataaccgcggacagctctacagacacagcctacatggagctgagc agcctgagatctgagacacggcgtgtattactgtgcaagatcgatggtt actacgatgctatgactactgggtgcaaggaaaccacagtcaccgtctcctc gagtgagcccaaatcttctgacaaaactcacatgccaccctgcccagca ctgaagccgcgggtgcaccgtcagcttctctctcccccaaaacccaagg acaccctcatgatctccggaccctgagggtcacatgcgtggtgtggacgt gagccacgaagaccctgaggtcaagttcaactggtacgtggacggcgtgga ggtgcatatgcaagacaaagccggggaggagcagtagacaacagcacgt accgtgtgtgacgctcctcaccgtcctgaccaggactgggtgaatggcaa ggcgtacgctgctgcgggtctccaaagccctccagcccccatcgaga aaacctatcacaagccaaaggcgagcccgagaaccacaggtgtacacc ctgcccccatccgggatgagctgaccaagaaccaggtcagcctgacctgc</p>	<p>dqmtqspmsasvgrdr vtitrasksisylawfqqk pgkvpklrihsgstlqsgvp srfsgsgstefiltisslqpe dfatyycqqhieypwtfgq gtkveikrgggsgggsgg gggseqlvqsgaevkkp gatvkiskcasgytfdyy mhwvqqagpgkglewm yfnpyndytryaekfqrvt itadtstdaymelsslr avyycarsdgyydamdy wqggtvtvsssepksdkt htcppeapeaagapsvflf ppkpkdltlmisrptev vvdshedpevkfnwyvd gvevhnaktkpreeqynst yrvsvltvlhqdwlngka yacavsnkalpapiektisk akgqprepvytlppsr deltnqvsltlvkgfyps vewesngqpennyktpp vldsdgsfflyskltvdk srwqqgmfvscsvmheal</p>	SEQ ID NO:50 (SEQ ID NO:51)

Назва	Нуклеотидна послідовність	Послідовність амінокислот	SEQ ID NO: (амінокислоти)
	ctgggtcaaaagcttctatccaagcgacatcgccgtggagtgaggagcaaat gggacagccggagaacaactacaagaccacgctcccgctgctgactccga cgctctcttctctctacagcaagctcaccgtggacaagagcagtgaggag caggggaacgtcttctcatgctccgtgatgcatgagctctgcacaaccacta cacgcagaagagcctctccctgtctccgggtcagaggcacaacaattctcc ctgaatacagggaaactcagatggcaggtcattctccgaattctcaggtccagct gggtcagctctggggggcgagtggtgcagcctggcggtcactgagggctgt cctgcaaggcttctggtacacctttactagatctacgatgcaactgggtaagg caggccctctggaaagggtctggaatggattggatacattaatcctagcagtg cttataataattacaatcagaattcaaggacaggttcacaatcagcgcagac aaatccaagagcagacgcttctcagatggacagcctgagggccgagga caccggcgctctatttctgtgcacggcccaagtcacatgattacaacgggtt tcttactctggggcgaaggactcccgtcactgtctctagcgggtggcgagg gtctgggggtgagcgatccggaggtgggtgctctgcacaagacatccagat gacccagctccaagcagcctgtctgcaagcgtgggggacaggggtaccat gacctgcagtgccagctcaagtgtaagttaactgaactggtaccagcagaag ccggcgaagggcccaaaagatggattatgactcatccaactgggtctg gagtcctgctcgttcagtggtcagtggtgtgggaccgactataccctcac aatcagcagcctgcagccggaagatttccgaccttactgacagcagtgga agtctgaaccacccacgttcggaggggggaccaaagctacaattacacga taa	hytqkslsispqrlhnmssl ntgtqmaghspsnqvqlv qsgggvvpqgrslrslckas gytfrstnhwvrqapkgk lewigyinpssaytnynqk fkdrftisadkskstaflqmd slrpedtgyvfcarpqvhyd yngfpywggtpvtvssg ggggggggsggggsaqdi qmtqspsslsasvgdrvtm tcsasssvsymnwyyqkp gkapkrwiydssklasgvp arfsgsgsgtdytlisslqpe dfatyccqqwsmppptfeg gtklqitr	
Інтерцептор TSC125 (scFv-Fc- CH1Cris7)	atggaagcaccagcgcagcttctctctcgtactctgctccagatac caccggtcaggtccagctggtgcaagtctggggcggaagtgtgcagcctg ggcggtcactgaggtgtcctgcaaggtctctgctacacctttactagatcta cgtatgactgggtgaaggcagggccctggaagggtctggaatggattgat acattaatcctagcagtgcttatacattacaatcagaattcaaggacaggtt cacaatcagcgcagacaatccaagagcagacgcttctcagatggacag cctgagggccgagacacggcggtctatttctgtgcacggcccaagtcaca ctatgattacaacgggttcttactggtggccaaaggactcccgtcactgtctc tagcggtggcgagggtgtgggggtgagcgatccggaggtggtgctctg cacaagacatccagatgacccagctctccaagcagcctgtctgcaagcgtgg gggacaggggtaccatgacctgcagtgccagctcaagttaagttaacatgaa ctggtaccagcagaagcccgcaagggcccaaaagatggattatgactc atccaaactgggtctggaagtcctgctcgttcagtggaagtggtctgga ccgactataccctcacaatcagcagcctgcagccggaagatttccgacctat tactgccagcagtgagtgctgaaccacccacgttcggaagggggaccaa gtcacaattacacgctcagtgagcccaaatcttctgacaaaactcacacat gcccaccgtgcccagcactgaagccgggggtgcaccgtcagttctctctt cccccaaaacccaagacacccctcatgactcccggacccctgaggtcac atgctggtggtggagcgtgagccacgaagaccctgaggtcaagttcaactg gtacgtggagcgctggaggtgcataatgccaagacaaagccgaggag gagcagtaacagcagctaccgtgtggtcagcgtcctcaccgtcctgcacc aggactggtggaatggcaaggcggtacgctgcgggtctccaacaaagcc ctccagccccatcgagaaaacatctccaagccaaggcagccccc agaaccacaggtgtacacctgccccatccgggatgagctgaccaagaa ccaggtcagcctgacctgctggtcaaggtcttctatccaagcagacatgcc gtggagtgggagagcaatgggagccggagagaacaactacaagaccacgc ctccgtgctggtgactccgacggctcttctctctacagcaagctcaccgtg gacaagagcaggtggcagcaggggaacgtcttctcatgctccgtgatgcat gagggtctgcacaaccactacacgcagaagacgtctcctctcctccgggt aatctagagcctccaccaaggcccatcggtcttccccctggcaccctctc caagagcaccctctgggggcacagcgccctgggtgctggtcaaggact actccccgagccggtgacggtgtcgtggaactcagggccctgaccagcg gctgtcacacttcccgtgtcctcagctcagcagctcactcctcagc agcgtggtgaccgtgcccctcagcagcttgggacccagacctacatctgc aacgtgaatcacaaagccagcaacacaaaggtggacaagaaggttga	qvqlvqsgggvvpqgrslr sckasgytfrstnhwvrq apkgglewigyinpssayt nynqkfkdrftisadksk stafqmdslrpedtgyvfcar pqvhydyngfpywggtp pvtvssggggsgggsggg ggsaqdiqmtqspsslsas vgdrvtmtcsasssvsymn wyqqkpgkapkrwiydss klasgvparfsgsgsgtdyl tisslqpedfatyccqqw srnpptfegggtklqitrse pkssdkthtppcpapeaag apsvflfpkpkdltlmisr tpevtcvvvdvshedpevk fnwyvdgvevhnaktkpree qynstyrvsvltvlhqdwl ngkayacavsnkalpapie ktiskakgqprepqvylpp srdeltnqvsltclvkgfyp sdiavewesngqpennyk tppvldsdgsfflyskltvd ksrwqqgnvfscsvmhea lhnhytqkslsispkgsr astkgspsvflapssksts ggtaalgcilvkdyfpepvt swnsaltsgvhtfpavilq ssglyslssvvtvpssslg tqtiyicnvnhkpnsntk vdkkv	SEQ ID NO:52 (SEQ ID NO:57)
Інтерцептор TSC192	atggaagcaccagcgcagcttctctctcgtactctgctccagatac caccggtgatatccagatgacccagctcctacccgcatgtctgcatctgtag	diqmtqspssamsasvgdr vtiteraskiskylawfqk	SEQ ID NO:53 (SEQ ID NO:58)

Назва	Нуклеотидна послідовність	Послідовність амінокислот	SEQ ID NO: (амінокислоти)
(scFv-Fc- CKYAE huVL-VH#2 107-1A4)	gagacagagtcaccatcacttgcggggcagtaagacattagcaaatatt agccctgtttcagcagaaccagggaaggttcctaaagctccgcatcattctg gatctactttgcaatcaggggtcccatctcgggtcagtgagcagtgatctggg acagaatttactctcaccatcagcagccctgcagcctgaagatttgcaactatt actgtcaacagcatattgaatacccggtgacgttcggccaaggaccaaagg ggaaatcaaacgaggtggcggagggtctgggggtggcggatccggagggt gggtgctctcaggtccagctggtacagctcggggctgagggtgaagaagcct ggggcttcagtgaaaggtctctcgaaggctctgatacacattcactgacta ctacatgacagctgggtgcgacaggccctggacaaggccttgagtgatggg atattttaactcttataatgattatactagatacgcacagaagttccagggcaga gtcaccatgaccaggacagctctatcagacagcctacatgagctgagc agcctgagatctgacgacagcggcgtgattactgtgcaagatcggatggtta ctacgatgctatgactactgggtgcaaggaaaccacagtcaccgtctctc agtgagcccaaatctctgacaaaactcacatgccaccgtgccacgac ctgaagccgagggtgacccgtcagctctctctctcccccacaaacaaagg caccctcatgactctccggaccctgaggtcacatgcgtggtgggtgacgtg agccacgaagaccctgagggtcaaggttcaactggtacgtgacggcgtgag gtgcataatgccaaagacaagccgagggaaggagcagtaacagcagcgt ccgtgtgtgacagcgtcctcaccgtcctgcacaggaactggctgaatggcaag gcgtacgcgtgcgggtctccaacaagccctccagcccccatcgagaaa accatctccaaagccaaaggcagccccgagaaccacaggtgtacaccct gccccatcccggtgagctgacaaagaccaggtcagcctgacctgacct ggtcaaaagggtctatccaaagcagatcggcgtggagtgaggagcaatgg gagccggagagaacaactacaagaccacgctccgtgctggaactccgacg gtcctctctctctacagcaagctcaccgtggacaagagcaggtggcagca ggggaacgtcttctcatgctccgtgagctgagggctctgcacaaccactaca cgagaaagagcctctccctgctccgggtaaatctagaactgtggtgacac atctgtcttctctctcccgcatctgagcaggtgaaatctggaactgcctct gtgtgtgctgctgtaattactctatcccaagagagccaaagtacagtgga gggtgataaacgcccctcaatcgggtaactccagagagtgccacagagca ggacagcaaggacagcacctacagcctcagcagcgagctgacgctgagc aaagcagactacgagaacacaaagctacgctgagcgaagtcacccatcag ggcctgagctcggcgtacaaaagagcttcaacaggggagagtgga	pgkvpkrihsgstlqsgvp srfsgsgstefiltisslqpe dfatyycqqhieypwtfqg gtkveikrgggsgggsgg ggsgvqlvqsgaevkkp gasvkvsckasgytftdy mhwvraqpgglewmg yfnpyndytryaqlfgrv tmtrdsistaymelslrsd dtavyycarsdgyydamd ywgqgtvtvsssepkssd kthtccppapeaagapsv flfppkpdltlmisrtpvte vvvdshedpevkfniwy vdgvevhnaktkpreeqy nstyrvsvltvlhqdwlng kayacavsnkalpapiekti skakgqprepqvylppsr deltnqvsltlvkgfyps diawewesngqpennykt ppvldsdgsfflyskltvdk srwqgnvfscsvmheal hnhytqkslslspgksrtva apsvfifppsdeqlksgtas vvclnfyfpreakvqwk dnalqsgmsqesateqds dstyslsseltfiskadyekh vyacevthqlgsspvtksf nrg	
Интерпептор TSC193 (scFv-Fc- CKYAE huVL-VH#1 107-1A4)	atggaagcaccagcgcagcttctctctcctgctactctggtccagatac caccggtgataccagatgaccagcttccatccgccatgctgcatctgtag gagacagagtcaccatcacttgcggggcagtaagacattagcaaatatt agccctgtttcagcagaaccagggaaggttcctaaagctccgcatcattctg gatctactttgcaatcaggggtcccatctcgggtcagtgagcagtgatctggg acagaatttactctcaccatcagcagccctgcagcctgaagatttgcaactatt actgtcaacagcatattgaatacccggtgacgttcggccaaggaccaaagg ggaaatcaaacgaggtggcggagggtctgggggtggcggatccggagggt gggtgctctgaggtccagctggtacagctcggggctgagggtgaagaagcct ggggctacagtgaaagatctcctgcaaggctctgatacacattcactgacta ctacatgacagctgggtgcaacaggccctggaagggttgatgagtgagg atattttaactcttataatgattatactagatacgcagagaagttccagggcaga gtcaccataaccgggacagctctacagacacagcctacatgagctgagc agcctgagatctgaggacagcggcgtgattactgtgcaagatcggatggtt actacgatgctatggactactgggtgcaaggaaaccacagtcaccgtctctc gagtgagcccaaatctctgacaaaactcacatgccaccgtgccacgca ctgaagccggcgggtgacccgtcagctctctctctcccccacaaacaaagg acacccctcatgactctccggaccctgaggtcacatgcgtggtgggtgacgt gagccacgaagaccctgaggtcaaggttcaactggtacgtggacggcgtgga gggtgcataatgccaaagacaagccgagggaaggagcagtaacagcagct accgtgtgtgacgctcctcaccgtcctgcaccaggagctggtgaatggcaa ggcgtacgcgtgcgggtctccaacaagccctccagcccccatcgaga aaaccatctccaaagccaaaggcagccccgagaaccacaggtgtacacc ctgccccatcccggtgagctgacaaagaccaggtcagcctgacctgctg ctgtgcaaaagggtctatccaaagcagatcggcgtggagtgaggagcaat gggcagccggagaacaactacaagaccacgctccgtgctggtgactccga	diqmtqspmsasvdr vtitraskisiskylawfqqk pgkvpkrihsgstlqsgvp srfsgsgstefiltisslqpe dfatyycqqhieypwtfqg gtkveikrgggsgggsgg gggseqlvqsgaevkkp gatvkisckasgytftdy mhwvraqpgglewmg yfnpyndytryaqlfgrv itadtstdaymelslrsd avyyycarsdgyydandy wgqgtvtvsssepkssdk htcpcpapeaagapsvflf ppkpdltlmisrtpvtecv vdvshedpevkfniwyvd gvevhnaktkpreeqynst yrvsvltvlhqdwlngka yacavsnkalpapiektisk akgqprepqvylppsrde ltnqvsltlvkgfypsdi vewesngqpennyktpp vldsdgsfflyskltvdk wqgnvfscsvmhealhn hytqkslslspgksrtva apsvfifppsdeqlksgtas vvcl	SEQ ID NO:54 (SEQ ID NO:59)

Назва	Нуклеотидна послідовність	Послідовність амінокислот	SEQ ID NO: (амінокислоти)
	cggtcctcttctctctacagcaagctcaccgtggacaagagcaggtggcag caggggaacgtctctcatgctccgtgatgcatgaggtctgcacaaccacta cacgcagaagagcctctccctgtctccgggtaaatctagaactgtgctgca ccatctgtcttcatcttcccgccatctgatgagcagttgaaatctggaactgcct ctgtgtgtgctgctgaattactctatccagagagccaaagtacagtggga aggtggataaacgccctccaatcgggtaactccagggagagtgccacagagc aggacagcaaggacagcaccctacagcctcagcagcagctgacgtgag caaagcagactacgagaacacaaagtctacgctcgaagtcacccatca gggctgagctcggcgtcacaaagagcttcaacaggggagagtgga	lnyfypreakvqwkvdnal qsgnsqesateqdsksdty lsseltlskadyekhkvyac evthqglsspvtksfurge	
Інтерцептор TSC195 (scFv-Fc- CH1 huVL- VH#2 107- 1A4)	atggaagcaccagcgcagcttctctctctgctactctggtcccagatac caccggtgatatccagatgaccagctctccatccgccatgtctgcatctgtag gagacagagtcaccatcacttgcggggcagtaagacattagcaaatatt agcctgttttcagcagaaccagggaagtcttaagctccgcattcattctg gatctactttgcaatcaggggtccatctcgtttcagtgagcagtgatctggg acagaattactctcaccatcagcagcctgagcctgaagattttgcaacttatt actgtcaacagcataattgaataccgtggacgttcggccaagggaaccaggt ggaaatcaaacgaggtgcccggaggtctgggggtgcccgaatccggaggt ggtggctctcaggtcagctggtacagctgggggtgaggtgaagaagcct ggggctcagtgaaagctctcctgcaaggctctgatacacattcactgacta ctacatgactgggtgacagggccctggacaagggttgatggatggg atattttaactcttataatgattatactagatagcagagaagttccagggcaga gtcaccatgaccagggacagctctatcagcacagcctacatgagctgagc agcctgagatctgacgacagggcgtgtattactgtgcaagatcggatggtta ctacatgactatgactactgggtcaggaaccacagtcaccgtctcctc agtgaagcccaatcttctgacaaaactacacatgccaccgtgccagcac ctgaagccgggggtgacccgtcagcttctcttcccccaaaacccaaggga caccctcatgactctccggaccctgaggtcagatgctggtggtgacgtg agccacgaagaccctgaggtcaagttcaactggtacgtggacggcgtgag gtgcataatgccagacaagccgcccggagagcagtcacacagcagcgt ccgtgtggtcagcgtcctcaccgtcctgacaccagagctgctgaatggcaag gcgtacgcgtgcccgtctcacaacaaagccctccagcccccatcgagaaa accatctcacaagcccaaggcagccccgagaaccacaggtgtacaccct gcccccatccgggatgagctgaccaagaaccaggtcagcctgacgtgct ggtcaaaaggcttctatccaagcagatcggcgtgagtgaggagagcaatgg gcagccggagacaactacaagaccacgcctccctgctggtgactccgacg gtcctcttctctctacagcaagctcaccgtggacaagagcaggtggcagca ggggaacgtcttctcagtcagctcgtgagcaggtgctcagacaaccactaca cgcagaagagcctctcctgtctccgggtaaatctagaacctccaccaagg cccatcggtcttccccctggcaccctcctccaagagcacctctgggggcaca ggggccctgggtgctgctggtcaaggactacttccccgagccgtgacgtgt tcgtggaaactcagggccctgaccagcggcgtgacacaccttccggctgtc ctacagctcagggactctactcctcagcagcgtggtgacctgacctcca gcagcttgggacccagacctacatctgcaacgtgaatcacaagccagca acaccaagggtggacaagaaatttga	diqmtqspmsasvqdr vtitraskisksylawfqk pgkvpklrihsgstlqsgvp srfsgsgstgftltisslqpe dfatyycqqlhieypwtfgq gtkveikrgggsgggsgsg ggsgseqlvqsgaevkqp gatvkiskcasgytftdy mhwvqqapggkglewm yfnpyndytryaekfqgrv itadtstdaymelsslrse avyycarsdgyydandy wgqgtvtvsssepksdkt htcppeapeagapsvflf	SEQ ID NO:55 (SEQ ID NO:60)
Інтерцептор TSC196 (scFv-Fc- CH1 huVL- VH#1 107- 1A4)	atggaagcaccagcgcagcttctctctctgctactctggtcccagatac caccggtgatatccagatgaccagctctccatccgccatgtctgcatctgtag gagacagagtcaccatcacttgcggggcagtaagacattagcaaatatt agcctgttttcagcagaaccagggaagtcttaagctccgcattcattctg gatctactttgcaatcaggggtccatctcgtttcagtgagcagtgatctggg acagaattactctcaccatcagcagcctgagcctgaagattttgcaacttatt actgtcaacagcataattgaataccgtggacgttcggccaagggaaccaggt ggaaatcaaacgaggtgcccggaggtctgggggtgcccgaatccggaggt ggtggctctcaggtcagctggtacagctgggggtgaggtgaagaagcct ggggctacagtgaaagatctcctgcaaggctctgatacacattcactgacta ctacatgactgggtgcaacagggccctggaaaagggttgatggatggg atattttaactcttataatgattatactagatagcagagaagttccagggcaga gtcaccataaccgggacagctctacagacagcctcagagctgagctgagc agcctgagatctgagacagggcgtgtattactgtgcaagatcggatggtt	diqmtqspmsasvqdr vtitraskisksylawfqk pgkvpklrihsgstlqsgvp srfsgsgstgftltisslqpe dfatyycqqlhieypwtfgq gtkveikrgggsgggsgsg ggsgseqlvqsgaevkqp gatvkiskcasgytftdy mhwvqqapggkglewm yfnpyndytryaekfqgrv itadtstdaymelsslrse avyycarsdgyydandy wgqgtvtvsssepksdkt htcppeapeagapsvflf	SEQ ID NO:56 (SEQ ID NO:61)

Назва	Нуклеотидна послідовність	Послідовність амінокислот	SEQ ID NO: (амінокислоти)
	actacgatgctatggactactggggtcaaggaaaccagtcaccgtctctc gagtgagcccaaatctctgacaaaactacacatgcccaccgtgccagca ctgaagccgctgggtgacccgtcagctctctctcccccacaaacaaagg acacctcatgatctccgggacccctgaaggacacatgcgtgggtgacgt gagccacgaagaccctgaaggtaactgaactggtacgtggacggcgtgga gggtgataatgccaagacaaagccgctggagggagcagtacaacacacgt accgtgtggtcagcgtctcaccgtctgaccaggactgggtgaatggcaa ggcgtacgcgtgcgggtctccaacaaagccctccagccccatcgaga aaacctatccaaagccaaaggcagcccgagaaaccacaggtgtacacc ctgccccatcccggtgacgtgacaaagaccaggtcagcctgacgtgc ctggtcaaaaggctctatccaagcagatcgccgtggagtgaggagcaat gggacagccgggaacaaactacaagaccacgctcccgctgctgactccga cggctctctctctctacagcaagctcaccgtggacaagagcaggtggcag caggggaaacgtctctcatgctcctgcatgacagcgtctgacaaacacta cacgcagaagagcctctcctgctccgggtaaatctagacgtccaccaag ggcccatcggtctccctgacccctcctccaagagcactctgggggca cagcggccctgggctgctggtcaaggactactccccgagccgggtgacgg tgtcgtggaactcagggcctgaccagcggcgtgcacacctccggctgt ctacagctctcagactctactcctcagcagcgtggtgaccgtgccccca gcagctgggacccagacactacatgcaacgtgaatcacaagcccagca acaccaagggtggacaagaaagtga	ppkpkdtlmisrtpvtevv vdvshedpevkfnwyvd gvevhnaktkpreeqynst yrvsvltvlhqdwlngka yacavsnkalpapiektisk akgqprepvytlppsrdel tknqvslctlvkgfypsia vewesngqpennykttpp vldsdgsfflyskltvdksr wqqgnvfscsvmhealln hytqkslslspgksrastkg psvfplapsktsaggtaalg clvkdyfpepvtvswnsa ltsgvhtfpavlqssgylsls vvtvpssslgtqtyicvnln kpsntkvdkkv	
Гуманізова ний СМР TSC210 (scFv-Fc VN#2-VL люднин)	atggaagcaccagcgcagcttctctctcctgctactctgctccagatac caccggtcaggtccagctgtgacagctctggggtgaaggtaagcctgg ggcttcagtgagggtctcctgcaaggctctgatacattcactgactacta catgcaactgggtgcagacggccctggacaagggtgagtgatgggata tttaaccttataatgattatactagatacgcacagaagttccaggcagagtc accatgaccaggacacgtctatcagcacagcctacatggagctgagcagc ctgagatctgacgacacggcctgtgtattactgtcgaagatcggtggtacta cgatgatgactactgggtcaaggaaaccacagtcaccgtctcctcaggt ggcggagggtgtgggggtgagcgtatccggaggtggtggtctgatacca gatgaccagctctccatccgccatgtctgcatctgtaggaacagagtcacc atcactgcccggcgagtaagagcattagcaaatatttagcctgtttcagca gaaaccagggaagttcctaagctccgcatcattctggtactctttgcaatc agggggtccatctcgttcaagtgagcagtgatctgggacagaatttacttca ccatcagcagcctgcagcctgaagattttgcaacttattactgtcaacagcata ttgaataccctgtgagcgttgcgcaagggaaccaaggtggaatcaaacgcg ctcgtgagtgagcccaaatctctgacaaaactcacacatgccaccgtcccc agcactgaagccgcgggtgacccgtcagctctctctcccccacaaaccc aaggacaccctcatgctccggacccctgaggtcacatgcgtggtggtgg acgtgagccacgaagaccctgaggtcaagttcaactggtacgtgacggcg tggaggtgcataatgccaaagacaaagccgcgggagggagcagtacaacagc acgtaccgtgtggtcagcgtctcaccgtctgaccaggactggctgaatg gcaagcgctacgcgtgcgctgctccaacaaagccctccagccccatc gagaaaaccatctccaagccaaggcgagcccgagaaccacaggtgta caccctgccccatcccggtgagctgaccaagaaccaggtcagcctgac ctgctgtgcaaaaggctcttccaagcagacatcgccgtggaagtggaagag caatgggcagccggagaactacaagaccacgctccctgctggtgact ccgacggctcctctctctacagcaagctcaccgtggacaagagcaggtg gcagcaggggaacgtctctcatgctcctgcatgaggtctgcacaac cactacacgcagaagagcctctcctgctcgggtaaatga	qvqlvqsgaevkpgasv kvsckasgytftdyymhw vraqpgqglewmgyfnp yndytryaqkfgrvtntr dtsistaymelsslrddtav yycarsdgydamdywg qgtvtvssgggsgggsgs ggggsdiqmtqpsamsa svgdrvtitcraskiskyla wffqkpgkvpklrihsgtl qsgvpsrfssgsgteftit slqpdpfatyycqhieryp wtfgqgtkveikrassepks sdktthcppeapeaagap svlfpkpkdtlmisrtp vtcvvvdvshedpevkfn wyvdgvevhnaktkpree qynstyrsvsvltvlhqdwl ngkayacavsnkalpapie ktiskakgqprepvytlpp srdeltnknqvslctlvkgfyp sdia vewesngqpennyk tppvldsdgsfflyskltvd ksrwqqgnvfscsvmhea llnhytqkslslspgk	SEQ ID NO:69 (SEQ ID NO:70)
Гуманізова ний СМР TSC211 (scFv-Fc VN#1-VL люднин)	atggaagcaccagcgcagcttctctctcctgctactctgctccagatac caccggtgaggtccagctgtgacagctctggggtgaaggtaagcctg gggctacagtgaggatctcctgcaaggctctgatacattcactgactact acatgcaactgggtgcaacagccctggaaaagggtgagtgatggggt atttaaccttataatgattatactagatacgcagagaagttccaggcagagt caccataaccgcggacagctcagacacagcctcatgagctgagcag cctgagatctgaggacagcccggtgtattactgtcgaagatcggtggtact acgatgctatgactactgggtcaggaaccacagtcaccgtctcctcag	evqlvqsgaevkpgatvk isckasgytftdyymhw qqapqgglewmgyfnp ndytryaekfgrvttadts tdtaymelsslrddtavyy carsdgydamdywgqg ttvtvssgggsgggsgg gggsdiqmtqpsamsasv	SEQ ID NO:71 (SEQ ID NO:72)

Назва	Нуклеотидна послідовність	Послідовність амінокислот	SEQ ID NO: (амінокислоти)
	<p>tggcggagggtctgggggtggcggatccggagggtggctctgatatcca gatgaccagcttccatccgccatgtctgcatctgtaggagacagatcacc atcacttggcggcgagtaagacattagcaaatatttagcctgtttcagca gaaaccagggaaggttcttaagctccgcattcattctggtactatttgaatc agggggtccatctcgtttcagtgagcagtgatctggacagaatttacttca ccatcagcagcctgcagcctgaagattttgcaacttattctgtaacagcata ttgaataccctgtggacgttccgccaaggaccaaaggtggaatcaaacgag ctcagtgtagcccaatcttctgacaaaactcacatgccaccctgccc agcacctgaagccgcgggtgcaccgtcagttctcttcccccaaaacc aaggacaccctcatgatctcccggaccctgagggtcacatgcgtgggtgg acgtgagccacgaagaccctgaggtcaagttcaactgtgacgtggacggcg tggagggtcataatgccaaagacaagccgcgggaggagcagtaacaagc acgtaccgtgtgtgcagcgtctcaccgtcctgacacagagactggtgaatg gcaaggcgtacgcgtgcggctctcacaagaagccctccagccccatc gagaaaaccatctccaaagccaaggcagccccgagaaccacaggtgta caccctgccccatcccgggatgagctgaccaagaaccaggtcagcctgac ctgctgtcgaaggtcttctatcgaagcagatcgccgtgagtgaggagag caatgggcagccggagaacaactacaagaccacgctccctgctggact ccgacggctccttctctctacagcaagctcaccgtggaagagcaggtg gcagcaggggaacgtcttctcatgctcctgagcatgaggctctgcacaac cactacacgcagaagacgtctcctctctccgggtaaatga</p>	<p>gdrvtitcraskiskylawf qqkpgkvpklrihsgstlqs gvpsrfsqsgsgteflitissl qpedefatyycqhieypwt fgqgtkveikrassepksd kthtppcpapeaagapsv flfppkpkdltlmisrtpetv vvvdvshedpevkfnwy vdgvevhnaktkpreeqy nstyrvvsvltvlhqdwlng kayacavsnkalpapiekti skakgqprepvytlppsr deltknqvsitclvkgfyps diavewesngqpennykt ppvldsdgsfflyskltvd srwqqgnvfscsvmhleal lhnhytqkslslspgk</p>	
Гуманізова ний Scorpion TSC212 (scFv-Fc huVH#2-VL 107-1A4 – scFv Cris7)	<p>atggaagcaccagcgcagcttctctctctgctactctggtcccagatac caccgtgacaggtccagctggtacagctctggggctgagggtgaagaagcctgg ggcttcagtgagggtctcctgcaaggcttctgatacattactgactacta catgcaactgggtgcagacagccctggacaagggtgagtgatgggata tttaatccttataatgattatactagatacgcacagaaggtccaggcagagtc accatgaccagggacacgtctatcagcagcctacatggagctgagcagc ctgagatctgacgacacggcgtgtattactgtgcaagatcggtgttacta cgtatgctatgactactgggtcgaaggaaccacagtcaccgtctcctcaggt ggcggagggtctgggggtggcggatccggagggtggtgctctgatatcca gatgaccctgcttccatccgccatgtctgcatctgtaggagacagagtcacc atcattctccggcgagtaagacattagcaaatatttagcctgtttcagca gaaaccagggaaggttcttaagctccgcattctggtactatttgaatc agggggtccatctcgtttcagtgagcagtgatctggacagaatttacttca ccatcagcagcctgcagcctgaagattttgcaacttattctgtaacagcata ttgaataccctgtggacgttccgccaaggaccaaaggtggaatcaaacgag ctcagtgtagcccaatcttctgacaaaactcacatgccaccctgccc agcacctgaagccgcgggtgcaccgtcgtcttcttcccccaaaacc aaggacaccctcatgatctcccggaccctgagggtcacatgcgtgggtgg acgtgagccacgaagaccctgaggtcaagttcaactgtgacgtggacggcg tggagggtgcataatgccaaagacaagccgcgggaggagcagtaacaagc acgtaccgtgtgtgtagcgtctcaccgtcctgacacagagactggtgaatg gcaaggcgtacgcgtgcgggtctcacaagaagccctccagccccatc gagaaaaccatctccaaagccaaggcagccccgagaaccacaggtgta caccctgccccatcccgggatgagctgaccaagaaccaggtcagcctgac ctgctgtcgaaggtcttctatcgaagcagatcgccgtgagtgaggagag caatgggcagccggagaacaactacaagaccacgctcctcctgctggaact ccgacggctccttctctctacagcaagctcaccgtggacaagagcaggtg gcagcaggggaacgtcttctcatgctcctgagcatgaggctctgcacaac cactacacgcagaagagcctcctcctctcctgggtcagaggcacaacaatt cttccctgaatacaggaactcagatggcaggtcatttccgaattctcaggtcc agctgtgtcagctctggggggcgaggtgtgtagcagcctggggggtcactgag ctgtcctgcaagggtcttctgctacaccttactagatctacgatgactgggta aggcagggccctggaaagggtctggaatggattggatacattatcctagca gtgcttataactaattacaatcagaattcaaggacaggttcacaatcagcgca gacaaatccaagagcacagccttctgagatggacagcctgaggcccgga ggacaccggcgcttatttctgtgacggcccaagtcactatgattacaacg ggttcttacttggggccaaggactccgtcactgtctctacgggtggcg agggtctgggggtggcggatccggagggtggtgctctgcacaagacatcc</p>	<p>qvqlvqsgaevkpkpgasv kvsckasgytftdyymhw vrqapqglewmgfyfnp yndytryaqkfgrvmtnt dtsistaymelsslrddtav yycarsdgydamdywg qgtvtvssggsgsgsgs ggggsdiqmtqspamsa svgdrvtitcraskiskyla wfqqkpgkvpklrihsgstl qsgvpsrfsqsgsgteflitissl qpedefatyycqhieypwt fgqgtkveikrassepks sdktthtppcpapeaagap svflfppkpkdltlmisrtpetv vvvdvshedpevkfnwy vdgvevhnaktkpreeqy nstyrvvsvltvlhqdwl ngkayacavsnkalpapie ktiskakgqprepvytlpp srldeltknqvsitclvkgfyp sdiavewesngqpennykt tppvldsdgsfflyskltvd ksrwqqgnvfscsvmhlea lhnhytqkslslspgqrhnm sslntgtqmaghspsnqvq lvqsgggvvqpgsrslrsk asgytfrstnmhvvraqp kglewigyinpssayntyn qkfkdrftisadksstafliq mdslrpedtgvfyfcarpqv hydynghfywqgtpvtv ssggggsgggsggggsa qdqmtqspsslsasvgdr vtmtcsasssvymnwyq qkpgkapkrwydssklas gvparfsgsgsgtdytlissl qpedefatyycqgwsmppt</p>	SEQ ID NO:73 (SEQ ID NO:74)

[illegible]

Назва	Нуклеотидна послідовність	Послідовність амінокислот	SEQ ID NO: (амінокислоти)
107-1A4 – scFv DRA222)	actgtcaacagcataattgaatacccggtggacgttcggccaagggaaccaagggt ggaaatcaaacgaggtggcggaggggtctgggggtggcggatccggagggt gggtgctctcaggtccagctggtacagctggtgggtgaggtgaagaagcct ggggcttcagtgaaaggtctcctgcaaggctctggatacacattactgacta ctacatgcactgggtgacagggccctggacaagggtgagtgatggg atattttaactcttataatgattatagatagacacagaagttccaggggcaga gtcaccatgaccaggacagctctatcagcacagcctacatgagagctgagc agcctgagatctgacgacagggcgtgtattactgtgcaagatcggtatggtta ctacgatgctatggactactgggtgcaaggaaaccacagtcaccgtctcctc agtgaagccaaatcttctgacaaaactcacacatgccaccgtgccagcac ctgaagccgggggtgacacgtcagttctctctcccccaaaacccaaggga caccctcatgctctccggaccctgaggtcacatgctggtggtggacgtg agccacgaagaccctgaggtcaagttcaactggtacgtggacggcgtggag gtgcataatgccaaagacaaagccggggagggagcagtaacaagcacgta ccgtgtggtcagcgtctcctcaccgtctgacacaggaactggtgaatggcaag gcgtacgcgtggcgtgtcccaaaagccctccagcccccatcgagaaa accatctccaagccaaaggcagccccgagaaccacaggtgtacacct gccccatcccggtgagctgaccaagaaccaggtcagcctgacctgct gttcaaaaggcttcttcaagcgacatcgccgtggagtgaggagagcaatgg gcagccggagaacaactacaagaccacgcctccgtgctggactccgacg gtcctcttctctctacagaagctcaccgtggacaagagcaggtggcagca ggggagacgtcttctcatgctcctggtgagatgaggtctgcacaaccactaca cgagaaagagcctctcctgctctccgggtcagaggcacaacaattctcct gaatacaggaactcagatggcaggtcattctccgaattctcaggtccagctgg tgaggtctggggcgagggtggtgcaagcctggcggtcactgaggtgctct gcaaggcttctgctacaccttactagatctacgactgggttaaggcag gccccgtgacaaggctctggaatggattggatacattatcctagcagtgctat actaattacaatcagaatcaaggacaggttcacaatcagcgacagacaatc caagagcagcagcctctcctgacagatggacagcctgagccccgaggacacc gcgtctattctgtgcacggccccaggtccactatgattacaacgggttctta ctggggccaaggactccgtcactgtctctagcgggtggcgagggtctgg gggtggcgagatccggaggtggtgctctgcacaagacatccagatgccc agctccaagcagcctgctgcaagcgtgggggacaggggtcacatgacct gcagtgccagctcaagtgtaagttaactggaactggtaccagcagaagccgg gcaaggcccccaaaagatgattatgactatcacaactgctctggaatc ctgctcgttcagtggtgcaaggtggtctgggaccgactataccctacaatcag cagcctgcagcccgaagatttccacttattactgccagcagtgagtgta accacccacgttcgaggggggaccaagctacaattacatctcctcagct aa	gggsqvqlvqsgaevkkp gasvkvsckasgytftdy mhwvraqpqqglewmng yfnpyndytryaqkfgrv tmtrdsistaymelsslr dtavyycarsdgydamd ywgqgtttvsssepksd kthtppcpapeaagapsv flfppkpkdtlmisrtpet vvdvshedpevkfwny vdgvevhnaktkpreeqy nstyrvsvtlvhdwlng kayacavsnkalpapieti skakgqprepqvyltppsr deltnqvsitclvkgfyps diavewesngqpennykt ppvldsdgsfflyskltvd srwqqgnvfscsvmhcal hnhytqkslslspgqrhns slntgtmaghspsnqvql vesgggvvpgrslrslsca sgytfrstnhwvraqp glewiyinpsaytnynq kfkdrftisadkskstafl dslrpedtgvyfcarpqvhy dyngfpywggtpvtvss gggsgggsgggsgaagd iqmtqspsslsasvdrvt mtcsasssvymnwyyq kpgkapkrwydssklag vparfsgsgsdytlisslq pedfatyyccqwsmpptf gggtklqitss	
Гуманізова ний Scorpion TSC250 (scFv-Fc huVL-VH#2 107-1A4– scFv DRA222, 3 лінкером H81)	atggaagcaccagcgcagcttcttctcctgctactctggtccagatcac caccggtgatattcagatgaccagcttccatccgccatgctgcatctgtag gagacagagtcaccatcacttgcggggcagtaagcattagcaaatattt agcctggtttcagcagaaccagggaaggttctaaagctccgcatcattctg gatctacttttcaatcaggggtccatctcgggtcagtggtgagatctggg acagaattactctcaccatcagcagcctgacagcctgaagatttgaactatt actgtcaacagcataattgaatacccggtggacgttcggccaagggaaccaagg ggaaatcaaacgaggtggcggaggggtctgggggtggcggatccggagggt gggtgctctcaggtccagctggtacagctggtgggtgaggtgaagaagcct ggggcttcatgtaaggtctcctgcaaggctctggatacacattactgacta ctacatgactggtgacagggccctggacaagggtgagtgatggg atattttaactcttataatgattatagatagacacagaagttccaggggcaga gtcaccatgaccaggacagctctatcagcacagcctacatgagagctgagc agcctgagatctgacgacagggcgtgtattactgtgcaagatcggtatggtta ctacgatgctatggactactgggtgcaaggaaaccacagtcaccgtctcctc agtgaagccaaatcttctgacaaaactcacacatgccaccgtgccagcac ctgaagccgggggtgacacgtcagttctctctcccccaaaacccaaggga caccctcatgctctccggaccctgaggtcacatgctggtggtggacgtg agccacgaagaccctgaggtcaagttcaactggtacgtggacggcgtggag gtgcataatgccaaagacaaagccggggagggagcagtaacaagcacgta	Diqmtqspamsasvdr vtitrasksisylawfqk pgkvpklrihsgtlqsgvp srfsgsgstefiltisslqpe dfatyycqqhieypwtfgq gtkveikrgggsgggsg gggsqvqlvqsgaevkkp gasvkvsckasgytftdy mhwvraqpqqglewmng yfnpyndytryaqkfgrv tmtrdsistaymelsslr dtavyycarsdgydamd ywgqgtttvsssepksd kthtppcpapeaagapsv flfppkpkdtlmisrtpet vvdvshedpevkfwny vdgvevhnaktkpreeqy nstyrvsvtlvhdwlng kayacavsnkalpapieti skakgqprepqvyltppsr	SEQ ID NO:79 (SEQ ID NO:80)

Назва	Нуклеотидна послідовність	Послідовність амінокислот	SEQ ID NO: (амінокислоти)
	ccgtgtgtcagcgtcctaccgtcctgcaccaggactgctgaatggcaag gcgtacgcgtgcgcgggtcccaaaagccctccacgccccatcgagaaa accatctccaaagccaaggcagccccgagaaccacaggtgtacacct gccccatcccggaatgagctgaccaagaaccaggtcagctgacctgct ggtcaaaaggctctatcaagcgcacatgccgtggagtgaggagcaatgg gcagcccgagacaactacaagaccacgccctccgtgctggactccgacg gctcctctctctacagcaagctcaccgtggacaagagcaggtggcagca ggggaacgctcttctcatgctccgtgatgcatgaggtctgcacaaccactaca cgcaagaagagcctctccctgtctccgggtgaagttcaaatccctgaccgaa agttacagcccgaaattctcaggtccagctggtgaggtctggggcgaggatg gtgcagcctggggcggtcactgaggtgtctctcaaggcttctggctacacct ttactagatctacgatgactgggtgaaaggcagggccccctggacaaggctgga atggattggatacattatctagcagtgcttatacattacaatcagaattca aggacaggttcacaatcagcgacagacaatcaagagcagacgcttctgc agatggacagcctgagggccgaggacacccggcgtctatttctgtgcacggc cccaaggtccactatgattacaacgggtttcttactggggccaagggactccc gtcactgtctctagcgtggcgaggaggtgtgggggtgagcggatccggaggt ggtggctctgcacaagacatccagatgaccaggtctccaagcagcctgtctg caagcgtgggggacaggggtcaccatgacctgagtcagcagctcaagtgtaa gttcatgaactggtaccagcagaagccggcaaggcccccaaaagatgg atttatgactatccaaactggtctgtgagtcctctgctgcttcaagtggcagtg ggtctgggacgactatccctcacaatcagcagcctgacgccgaagattt cgccactattactgccaagcagtgaggtcgtacccaccacgttcggagggg gggaccaagctacaaattacatctccagctaa	deltknqvsltlvkgfyps diavewesngqpennyktt ppvldsdsfflyskltvdk srwqqgnvfscsvmheal hnhytqkslslspgevqiplt esyspnsqvqlvesgggvv qpgsrslrslckasgytftst mhwvraqpqqglewiyi npssaytnynqkfkdrftis adkskstafiqmdslrpedt gvyfcarpqvhydyngfp ywgqgtpvtvssgggsg ggsgsgggsaqdiqmtqs pslsasvdrvmtcsass svsynmwyqqkpgkapk rwydssklasgvparsgs sgtdytlisslqpedfaty ycqqwsmnpptfgggtklq itsss	
Гуманізова ний Scorpion TSC251 (scFv-Fc huVL-VH#2 107-1A4- scFv DRA222, 3 лінкером H83)	atggaagcaccagcgcagcttctctctctgctactctggctcccagatac caccgggtgatatccagatgaccaggtctctccatccgccatgtctgcatctgtag gagacagagtcaccatcacttgcggggcgagtaagacattagcaaatattt agcctgttttcagcagaaccagggaaggttcttaagctcgcacatcattctg gatctactttgcaatcaggggtcccatctcgttctcagtgacagtgatctggg acagaattactctcaccatcagcagcctgcagcctgaagattttgcaacttatt actgtcaacagcatattgaataccgtggacgttcggccaagggaaccaagggt ggaaatcaaacgagggtgagggaggtctgggggtgagcggatccggagggt ggtggctctcaggtcagctggtacagctgtggggctgaggtgaagaagcct ggggctcagtgaaaggtctcctgcaaggcttctgatacacttactgacta ctacatgactgggtgagcagggccccgggacaaggccttgatggatggg atattttaactctataatgattatactagatacgcacagaagttccagggcaga gtcaccatgaccagggacacgtctatcagcacagcctacatggagctgagc agcctgagatctgacgacacggcgtgtattactgtgcaagatcgatggtta ctacgatgctatgactactgggtcaggaaccacagtcaccgtctcctcg agtgaagcccaaatcttctgacaaaactcacatgccaccgtgcccagcac ctgaagccgcgggtgcaccgtcagctctctctctcccccaaaaccaaggga caccctcatgactccccgaccctgaggtcactgctggtggtggtgacgtg agccacgaagaccctgaggtcaagttcaactggtacgtggacggcgtggag gtgcataatgccaaagacaaagccggggaggagcagtaacaacagcagta ccgtgtgtgacgctcctcaccgtcctgcaccaggactgctgaatggcaag gcgtacgcgtgcgcgtctccaacaagccctccacgccccatcgagaaa accatctcaaaagccaaggcgagccccgagaaccacaggtgtacacct gccccatccgggatgagctgaccaagaaccaggtcagctgacctgct ggtcaaaagcgttctatcaagcgcacatgccgtggagtgaggagcaatgg gcagcccgagacaactacaagaccacgccctccgtgctggactccgacg gctccttctctctacagcaagctcaccgtggacaagagcaggtggcagca ggggaacgctcttctcatgctcctggtgatgcatgaggtctgcacaaccactaca cgcaagaagcctctcctgtctccgggttcttctcgaatacaggaactcag atggcaggtcattctccgaattctcaggtccagctggtggagctggggggcg gagtggtgcagcctggggcggtcactgaggtgtcctgcaaggcttctggcta cactttactagatctacgatgactgggtgaaaggcagggccccctggacaagggt ctggaatggaatggatacattatctagcagtgcttatacattacaatcaga aattcaaggacaggttcacaatcagcgcagacaatccaagagcagcctt cctgcagatggacagcctgagggcccgaggacacccggcgtctatttctgtgca	Diqmtqspamsasvdr vtitraskiskylawfqk pgkvpklrihsgstlqsgvp srfsgsgstefltisslqpe dfatyycqhieypwtfgq gtkveikrgggsgggsg ggsgqvqlvqsgaevkpk gasvkvscasgytftdy mhwvraqpqqglewmg yfnpyndytryaqkfgrv tmtrdsistaymelslrsd dtavyycarsdgyydamd ywgqgtpvtvsssepkssd kthtppcpapeaagapsv flfpkpkdtlmsirtpetv vvvdshedpevkfinwy vdgvevhnaktkpreeqy nstyrvsvltvlhqdwlng kayacavsnkalpapiekti skakgqprepvytlppsr deltknqvsltlvkgfyps diavewesngqpennyktt ppvldsdsfflyskltvdk srwqqgnvfscsvmheal hnhytqkslslspgsslntgt qmaghspsqvqlvesgg gvvqpgsrslrslckasgytft rstmhwvraqpqqglewi gyinpsaytnynqkfkdrf tisadkskstafiqmdslrpe dtgvyfcarpqvhydyngf pywgqgtpvtvssgggsg ggsgsgggsaqdiqmtq spslsasvdrvmtcsas ssvsynmwyqqkpgkap	SEQ ID NO:81 (SEQ ID NO:82)

Назва	Нуклеотидна послідовність	Послідовність амінокислот	SEQ ID NO: (амінокислоти)
	cggccccaagtcactatgattacaacgggttctctactggggccaaggga ctcccgtactgtctctagcgggtgaggggtctgggggtgagcggatccg gaggtggtggtctctgcacaagacatccagatgacccagtcctcaagcagcc tgctctgaagcgtgggggacaggggtcacctgacctgagtcgacgctcaa gtgtaagttacatgaactggtaccagcagaagccgggcaaggcccaaaa gatggattatgactcatcaaaactggttctgagtgccctgctcgttcagt gcagtggtgctggagccgactataccctcacaatcagcagctgcagcccg aagatttcgccacttattactgccagcagtgaggctgaacccaccacgttc ggagggggggaccagctacaattacatctccagctaa	krwiydssklasgvparfsg sgsgtdytlitisslqpedfaty ycqqwsnmpptfgggtklq itsss	
Гуманізова ний Scorpion TSC252 (scFv-Fc huVL-VH#2 107-1A4 — scFv DRA222, 3 лінкером H91)	atggaagcaccagcgcagcttctctctctgctactctggtccagatac caccgggtgatatccagatgacccagtcctccatcgccatgtctgcatctgtag gagacagatgaccatcacttgcggcgagtaagagcattagcaaatatt agcctgtgttcagcagaaccagggaagtcttaagctccgcatcattctg gatctactttgcaatcaggggtccatctcgtttcagtgagtgatctggg acagaatttactctaccatcagcagcctgcagcctgaagattttgcaactatt actgtcaacgacataattgaataccggtgacgttcggccaaggagcaaggt ggaaatcaaacgaggtggcgagggtctgggggtgagcggatccggaggt gggtggtctcaggtccagctggtacagctgggggtgaggtgaagaagcct ggggcttcagtgaaaggtctctcaggaagcttctgataacattcactgacta ctacatgactggtgagcagggccctggacaagggtgagtgatggatggg atattttaactcttataatgattatactagatacgcacagaagttccaggcgaga gtcaccatgaccaggagacagctctatcagcagcctacatgagctgagc agcctgagatctgacgacacggcgtgtattactgtgcaagatcgatggtta ctacgatctatgactactggtgagcaaggaaccacagtcaccgtctctc agtgagcccaaatctctgacaaaactcacatagccacccgtgcccagcac ctgaagccgcggtgacccgtcagttctctctcccccacaaacccaaaggga caccctcatgatctccggacccctgaggtcacatgcgtggtggtgagctg agccacgaagaccctgaggtcaagttcaactggtacgtggagggcgtggag gtgcataatgccaaagacaagcccgaggagagcagtagacaacagcacgta ccgtgtgtgacgctcctcaccgtctgcaccaggactggtgaatggcaag gcgtacgcgtgcggtgtctcaacaaagccctccagccccatcgagaaa accatctccaaagccaaaggcagccccgagaaccacaggtgtacacct gcccccatccgggatgagctgaccaagaaccaggtcagcctgacctgct ggtcaaaagcttctatccaagcagatcgccgtgagtgaggagagaatgg gcagccgggagaacaactacaagaccacgcctcccgctgctgactccgagc gtcctcttctctacagcaagctcaccgtggacaagagcaggtggcagca gggggaacgtctctctatgctccgtgagcatgaggtctgcacaaccactaca cgcaagaagccctctcctgtctccgggttaactcattagcaaccaagaagt caaatcccttgaccgaaagtacagcccgaattctcaggtccagctggtgga gtctggggcgagggtggtgcagcctggcggtcactgaggtgtcctgcaa ggcttctggtacaccttactagatctacgatgcactgggtgaaggcagggcc ctggacaagggtctggaatggatggatacattatctagcagtgcttatacta attacaatcagaattcaaggacaggttcacaatcagcgcagacaatcaa gagcacagcctctcagatggacagcctgaggcccgaggacaccggcg tctatttctgtgcagggcccaagtcactatgattacaacgggttctctactg gggccaagggaactccgtcactgtctctagcgggtggcggaggtctgggg gtggcggtatccggaagggtggtggtctctgcacaagacatccagatgacccag ctccaagcagcctgtctgcaagcgtgggggacaggggtcaccatgacctgca gtccagctcaagtgtaagttatgactcatcaaaactggtcttgagtcct aggcccccaaaagatggattatgactcatcaaaactggtcttgagtcct gtcgtctcagtggtgagtggtctgggaccgactataccctcacaatcagca gcctgcagcccgaaagatttcgccacttattactgccagcagtgagtcgtaac ccaccacgttcggaggggggaccagctacaattacatctccagctaa	Diqmtqspamsasvdr vtitcraksiskylawfqqk pgkvpklrihsgstlqsgvp srfsgsgsgteftitisslqpe dfatyycqghieypwtfgg gtkveikrgggsgggsgsg ggsgvqlvqsgaevkklp gasvkvsckasgytfdyy mhwvrrqapqglewmg yfnpyndytryaqlkqgrv tmtrdtsistaymelslrsd dtavyycarsdgyydamd ywgqgtvtvsssepkssd kthtccppcpapeaagapsv flfppkpkdtlmisrtpvte vvvdvshedpevkfinwy vdgvevhnaktkpreeqy nstyrvsvltvlhqdwlmg kayacavsnkalpapiekti skakgqprepqvlytppsr deltnqvsitclvkgfyps diawewesngqpennykt ppvldsdgsfflyskltvdk srwqqgnvfscsvmheal lnhytqkslslspgslanq evqipltesyspnsqvqlve sgggvvpqgrslrlsckasg ytftrtmhvwrrqapqglg ewigyinpssaytnynqkf kdrftisadkskstaflqmd slrpedtgvfyfcarpqvhdy yngfipywqgtpvtvssg ggsgsgsgsgsgsaqdi qmtqspsslsasvdrvtm tcsasssvsymnwyyqqkp gkapkrwiydssklasgv arfssgsgtdytlitisslqpe dfatyycqqwsnmpptfgg gtklqitsss	SEQ ID NO:83 (SEQ ID NO:84)
Гуманізова ний Scorpion TSC295 (scFv-Fc)	atggaagcaccagcgcagcttctctctctgctactctggtccagatac caccgggtgatatccagatgacccagtcctccatcgccatgtctgcatctgtag gagacagatgaccatcacttgcggcgagtaagagcattagcaaatatt agcctgtgttcagcagaaccagggaagtcttaagctccgcatcattctg gatctactttgcaatcaggggtccatctcgtttcagtgagtgatctggg acagaatttactctaccatcagcagcctgcagcctgaagattttgcaactatt actgtcaacgacataattgaataccggtgacgttcggccaaggagcaaggt ggaaatcaaacgaggtggcgagggtctgggggtgagcggatccggaggt gggtggtctcaggtccagctggtacagctgggggtgaggtgaagaagcct ggggcttcagtgaaaggtctctcaggaagcttctgataacattcactgacta ctacatgactggtgagcagggccctggacaagggtgagtgatggatggg atattttaactcttataatgattatactagatacgcacagaagttccaggcgaga gtcaccatgaccaggagacagctctatcagcagcctacatgagctgagc agcctgagatctgacgacacggcgtgtattactgtgcaagatcgatggtta ctacgatctatgactactggtgagcaaggaaccacagtcaccgtctctc agtgagcccaaatctctgacaaaactcacatagccacccgtgcccagcac ctgaagccgcggtgacccgtcagttctctctcccccacaaacccaaaggga caccctcatgatctccggacccctgaggtcacatgcgtggtggtgagctg agccacgaagaccctgaggtcaagttcaactggtacgtggagggcgtggag gtgcataatgccaaagacaagcccgaggagagcagtagacaacagcacgta ccgtgtgtgacgctcctcaccgtctgcaccaggactggtgaatggcaag gcgtacgcgtgcggtgtctcaacaaagccctccagccccatcgagaaa accatctccaaagccaaaggcagccccgagaaccacaggtgtacacct gcccccatccgggatgagctgaccaagaaccaggtcagcctgacctgct ggtcaaaagcttctatccaagcagatcgccgtgagtgaggagagaatgg gcagccgggagaacaactacaagaccacgcctcccgctgctgactccgagc gtcctcttctctacagcaagctcaccgtggacaagagcaggtggcagca gggggaacgtctctctatgctccgtgagcatgaggtctgcacaaccactaca cgcaagaagccctctcctgtctccgggttaactcattagcaaccaagaagt caaatcccttgaccgaaagtacagcccgaattctcaggtccagctggtgga gtctggggcgagggtggtgcagcctggcggtcactgaggtgtcctgcaa ggcttctggtacaccttactagatctacgatgcactgggtgaaggcagggcc ctggacaagggtctggaatggatggatacattatctagcagtgcttatacta attacaatcagaattcaaggacaggttcacaatcagcgcagacaatcaa gagcacagcctctcagatggacagcctgaggcccgaggacaccggcg tctatttctgtgcagggcccaagtcactatgattacaacgggttctctactg gggccaagggaactccgtcactgtctctagcgggtggcggaggtctgggg gtggcggtatccggaagggtggtggtctctgcacaagacatccagatgacccag ctccaagcagcctgtctgcaagcgtgggggacaggggtcaccatgacctgca gtccagctcaagtgtaagttatgactcatcaaaactggtcttgagtcct aggcccccaaaagatggattatgactcatcaaaactggtcttgagtcct gtcgtctcagtggtgagtggtctgggaccgactataccctcacaatcagca gcctgcagcccgaaagatttcgccacttattactgccagcagtgagtcgtaac ccaccacgttcggaggggggaccagctacaattacatctccagctaa	diqmtqspamsasvdr vtitcraksiskylawfqqk pgkvpklrihsgstlqsgvp srfsgsgsgteftitisslqpe dfatyycqghieypwtfgg	SEQ ID NO:157 (SEQ ID NO:158)

Назва	Нуклеотидна послідовність	Послідовність амінокислот	SEQ ID NO: (амінокислоти)
huVL-VH#2 107-1A4- scFv DRA222, 3 лінкером H9)	acagaatttactctaccatcagcagcctgcagcctgaagatttgcaacttatt actgtcaacagcatattgaatacccggtgacgttcggccaagggaacagggt ggaaatcaaacgaggtggcggaggggtctgggggtggcgatccggagggt gggtgctctcaggtccagctgtgacagctctgggggtgaggtgaagaagcct ggggcttcagtgaaaggtctcctgcaaggctcttgatacacattactgacta ctacatgactggtggcagacggccctggacaaggccttgatggatggg atattttaactctataatgattatactagatagcagacaaggtccaggggcaga gtcaccatgaccaggacagctctatcagcacagcctacatggagctgagc agcctgagatctgacgacacggccgtgtattactgtgcaagatcggatggta ctacgatgctatggactactgggtcaaggaaaccagtcaccgtctcctc agtgaagcccaatctctgacaaaactcacacatgccaccgtgccagcac ctgaagcccggggtgcaccgtcagctctctctcccccaaaacccaaggga caccctcatgatctccggaccctcaggtcagatgcgtgggtgggacgtg agccacgaagaccctgaggtcaagttcaactggtacgtggacggcgtggag gtgcataatgccaaagacaagccggggaggagcagtaacacagcacgta ccgtgtggtcagcgtcctcaccgtcctgcaccaggaactggctgaatggcaag gcgtacgcgtgcggctgtctccaacaagccctccagcccccacgcagaaa accatctccaaagccaaaggcagccccgagaaccacaggtgtacaccc gccccatcccggtgagctgacccaagaaccaggtcagcctgacctgect ggtcaaggctctatccaagcgacatcgccgtggatgggagagcaatgg gcagccggagacaactacaaagaccacgcctcccgctgctggactccgacg gtcctctctctctacagcaagctcaccgtgacaaagagcaggtggcagca ggggaaagctctctcatgctcctggtgcatgaggtctgcacaaccactaca cgcaagaagagcctcctcctgctctcgggtgggagccacacttcaacgaattc tcagggtccagctgggtgagctgggggggaggtgacgctggggcgggt cactgaggtgctgctgcaaggcttctgggtacaccttactagatctacatgac actgggtgaagcagggccccctgacaaggtctggaatggattgatacattaa tcttagcagtgcttatactaataatcagaattcaaggacaggttcacaat cagcgacagacaataccaagcagcagcctcctcagatggacagcctga ggcccgaggacaccggcgctctattctgtgcacggccccaaagtcactatga ttacaacgggttcttactggggccaagggaactccgctcactgtctctagcg gtggcggaagggtctgggggtggcgatccggaggtggtgctctgcacaa gacatccagatgaccagctcctcaagcagcctgtctgcaagcgtgggggac agggtcaccatgacctgacgtgccaagctcaagtgtaagttacatgaactgta ccagcagaagccgggcaaggcccccaaaagatggattatgactatccaa actggtctctgagtgctcctgctcgtcagtggtgaggtggtggaccgact ataccctcacaatcagcagcctgcagcccggaagatttcgccacttattactgc cagcagtgagtgctgaacccaccacgttcggaggggggaccaaagctaca aattacatctccagctaa	gtkveikrgggsgggsgg gggsqvqlvqsgaevkpk gasvkvsckasgytftdy mhwvrrqapggglewmg yfnpyndytryaqkfgrv tmtrdsistaymelsslr dtavyycarsdgyydamd ywgqgtvtvsssepksd kthtppcpapeaagapsv flfpkpkdltmisrtpevt vvvdshedpevkfnwy vdgvevhnaktkpreeqy nstyrvsvltvlhqdwlng kayacavsnkalpapiekti skakgqprepqvylppsr deltknqvslctlvkgfyps diavewesngqpennykt ppvldsdgsfflyskltvdk srwqqgnvfscsvmheal lnhytqklsispssppsp nsqvqlvesgggvgvqpgs lriscakasgytfrstmhwr qapggglewiyinpsay tnynqkfkdrftisadksk afiqmdslrpedtgyvfc pqvhydyngfpywqgt pvtvssggsgggsgsgg ggsaqdiqmtqspssls vgdrvtmtcsassvsymn wyqqkpgkapkrwydds klasgvparfsgsgtdytl tisslqpedfatyycqqr npptfgggtklqitss	
Гуманізова ний Scorpion TSC296 (scFv-Fc huVL-VH#2 107-1A4 – scFv DRA222, 3 лінкером H94)	atggaagcaccagcgcagcttctctcctcctgctactctggtcccagatac caccgggtgatatccagatgaccagctctccatccgccatgctgcatctgtag gagacagagtcaccatcacttgcggggcagtaagagcattagcaaatatt agcctgtttcagcagaaccagggaagtctcctaaagctccgcacattctg gatctactttgcaatcaggggtcccatctcgggtcagtgccagtggtgctggg acagaatttactctaccatcagcagcctgcagcctgaagatttgcaacttatt actgtcaacagcataattgaatacccggtgacgttcggccaagggaacagggt ggaaatcaaacgaggtggcggaggggtctgggggtggcgatccggagggt gggtgctctcaggtccagctgtgacagctctgggggtgaggtgaagaagcct ggggcttcagtgaaaggtctcctgcaaggctcttgatacacattactgacta ctacatgactggtggcagacggccctggacaaggccttgatggatggg atattttaactctataatgattatactagatagcagacaaggtccaggggcaga gtcaccatgaccagggaacagctctatcagcacagcctacatggagctgagc agcctgagatctgacgacacggccgtgtattactgtgcaagatcggatggta ctacgatgctatggactactgggtcaaggaaaccacagtcaccgtctcctc agtgaagcccaatctctgacaaaactcacacatgccaccgtgccagcac ctgaagccgggggtgcaccgtcagcttctctctcccccaaaacccaaggga caccctcatgatctccggaccctgaggtcagatgcgtggtggtggacgtg agccacgaagaccctgaggtcaagttcaactggtacgtggacggcgtggag gtgcataatgccaaagacaagccggggaggagcagtaacacagcacgta	diqmtqspmsasvgr vtitraskisksylawfqk pgkvpkrihsgstlqsgvp srfsgsgstefltisslqpe dfatyycqqlhieypwtfq gtkveikrgggsgggsgg gggsqvqlvqsgaevkpk gasvkvsckasgytftdy mhwvrrqapggglewmg yfnpyndytryaqkfgrv tmtrdsistaymelsslr dtavyycarsdgyydamd ywgqgtvtvsssepksd kthtppcpapeaagapsv flfpkpkdltmisrtpevt vvvdshedpevkfnwy vdgvevhnaktkpreeqy nstyrvsvltvlhqdwlng kayacavsnkalpapiekti skakgqprepqvylppsr	SEQ ID NO:159 (SEQ ID NO:160)

Назва	Нуклеотидна послідовність	Послідовність амінокислот	SEQ ID NO: (амінокислоти)
	ccgtgtgtcagcgtctcaccgtctcgcaccaggactgctgaatggcaag gcgtacgcgtgcgcgggtctccaacaaagccctccagccccatcgagaaa accatctccaaagccaaaggcagccccgagaaccacaggtgtacacct gccccatcccggtgatgagctgaccaagaaccaggtcagcctgacctgct ggtcaaaaggcttctatccaagcgacatgccgtggagtgaggagcaatgg gcagccggagaaactacaagaccacgcctcccgctgctggactccgacg gctccttctctctacagcaagctcaccgtggacaagagcaggtggcagca ggggaacgtcttctcatgctcctgctgcatgaggtctgcacaaccactaca cgagaaagaagcctctccgtctccgggttctgggtgagcggttcaggcg gaggtggctccggcggtggcgatccggaattctcaggtccagctgggtgg agtctggggcgagggtggtgcagcctggcggtcactgaggtgctctgca agcctctgctacacctttactagatctacgactggttaaggcagccc cctggacaaggctcgaatggattggatacattaatcctagcagtgcttatact aattacaatcagaaattcaaggacaggttcacaatcagcgagacaatcca agagcacagccttctcagatggacagcctgagggccgaggacaccggc gctatttctgtgcagggcccaagtcactatgattacaacgggttcttact ggggccaaggagactcccgtcactgctctagcgggtggcgagggtctggg ggtggcgatccggagggtggtggtctgcacaagacatccagatgacca gctccaaagcagcctgctgcaagcgtgggggacaggtcaccatgacctg cagtggcagctcaagtgaattacatgaactggtaccagcagaagccggg caaggcccccaaaagatgattatgactcatccaaactggcttctggagtcc ctgctcgtctcagtgagtggtctgggaccgactataccctcacaatcagc agcctgcagcccgaaagattcgccacttattactgccagcagtgagtcgtaa cccaccacgttcggaagggggaccaaagctacaatcactcctcagcta a	deltknqvslclvkgfyps diavewesngqpennyktt ppvldsdgsfflyskltvdk srwqqgnvfscsvmheal hnhytqkslslspgsggggs gggsgggsgspnsqvqlv esgggvvqprslrslckas gytfrstnhwvrqapggq lewigynpssaytnynqk fkdrtisadkskstaflqmd slrpedtgyfcarpqvhyd yngfpywgqgtpvtvssg gggsgggsgggsgaqdi qmtqspsslsasvdrvmt tcsasssvsymnwyyqkp gkapkrwiydssklasgvp arfsgsgsgdytlstisslpe dfatyycqqwsmnpptfgg gtlqlitss	
Гуманізова ний Scorpion TSC301 (scFv-Fc huVL-VH#2 107-1A4 – scFv DRA222, 3 лінкером H105)	atggaagcaccagcgcagcttctctcctcgtactctggctcccagatac caccggtgatatccagatgaccagctctccatccgccatgctcagctgtag gagacagagtcaccatcactgcccggcgagtaagagcattagcaaatatt agcctgtttcagcagaaccagggaaagtctcctaaagctccgcatcattctg gatctactttgcaatcaggggtcccatctcgggtcagtgacagtgatctggg acagaatttactctcaccatcagcagcctgcaagcctgaagatttgcaactatt actgtcaacagcattatgaataaccgtggagcttgcgcaaggaccaaagg ggaatcaaacgaggtggcgaggggtctgggggtggcgatccggagggt ggtgctctcaggtccagctgtgacagctgtgggctgaggtgaagaaacct ggggcttcatgtaaggtctcctgcaaggcttctgatacacattcactgacta ctacatgcactgggtgcgacagccctggacaaggccttgatgagtgagg atatttttaactctataatgattatactagatacgcacagaagttccaggggcaga gtcaccatgaccagggacagctctatcagcagcctacatggagctgagc agcctgagatctgacgacagggcggtgattactgtgcaagatcgagtggtta ctacgatgctatggactactgggtgcaaggaaaccagtcaccgtctcctc agtggagcccaaatcttctgacaaaactcacacatgccaccgtgccagcac ctgaagccgcggtgacaccgtcagcttctctctcccccaaaaccaaagg caccctcatgatctccggaccctgaggtcacatgcgtggtggtggacgtg agccacgaagaccctgaggtcaagttaactggtacgtggagcggtggag gtgcataatgccaaagacaaagccgcgaggagcagtaacaacgacgta ccgtgtgtgtagcgtctcctcaccgtctgacacaggaactggctgaatggcaa gcgtacgcgtgcgcgggtctccaacaaagccctccagccccatcgagaaa accatctccaaagccaaaggcagccccgagaaccacaggtgtacacct gccccatcccggtgatgctgaccaagaaccaggtcagcctgacctgct ggtcaaaaggcttctatccaagcgacatgccgtggagtgaggagcaatgg gcagccggagacaactacaagaccacgcctcccgctgctggactccgacg gctccttctctctacagcaagctcaccgtggacaagagcaggtggcagca ggggaacgtcttctcatgctcctgcatgaggtctgcacaaccactaca cgagaaagaacctctcctgctccgggttctgggtgagcggttcaggcg gaggtggctccggcggtggcgatccaggtccagctgggtgaggtctggg ggcggagtggtgcagcctggcggtcactgaggtgctctgcaaggcttct gctacaccttactagatctacgactggtgtaaggcagggccctggac aaggctcgaatggattggatacattaatcctagcagtgcttataactaattaca tcagaaattcaaggacaggttcacaatcagcgacagacaatccaagagcac	Diqmtqspamsasvdr vtitrasksisylawfqqk pgkvpklrihsgstlqsgvp srfsgsgsgteltlisslpe dfatyycqqhieypwtfqg gktkveikrgggsgggsgg gggsgqvqlvqsgaevkpk gasvkvscasgytfdyy mhwvrqapggglewmg yfnpyndytryaqkfgrv tmtrdtsistaymellslr dtavyycarsdgyydamd ywgqgtvtvsssepksd kthtppcpapeagapsv flfppkpkdtlmisrtpetv vvdvshedpevkfnwy vdgevevhnaktkpreeqy nstyrvsvltvlhqdwlng kayacavsnkalpapiekti skakgqprepqvylppsr deltknqvslclvkgfyps diavewesngqpennyktt ppvldsdgsfflyskltvdk srwqqgnvfscsvmheal hnhytqkslslspgsggggs gggsgggsgqvqlvesg ggvvqprslrslckasgyt frstnhwvrqapgggle wigynpssaytnynqkfk drftisadkskstaflqmdsl rpedtgyfcarpqvhydy ngfpywgqgtpvtvssgg gggsgggsgggsgaqdiq mtqspsslsasvdrvmt	SEQ ID NO:161 ID (SEQ ID NO:162)

Назва	Нуклеотидна послідовність	Послідовність амінокислот	SEQ ID NO: (амінокислоти)
	agccttctgcagatggacagcctgagggccgaggacaccggcgtctatttc tgtgcacggcccaagtcactatgattacaacgggttcttactggggcca agggactccctgactgtctctagcgggtggcggagggtctgggggtggc gatccggagggtgggtgctctgcacaagacatccagatgaccagctccaa gcagcctgtctcaagcgtgggggacagggtacatgacctgagtgcca gctcaagtgtaagttacatgaactggtaccagcagaagccggcgaaggccc ccaaaagatgatttatgactcatccaaactggcttctgagtgccctgctcgt tcagtggcagtggggtctgggaccgactataccctcacaatcagcagcctgca ggccgaagatttcgccacttattactgccagcagtggaagtcgtaaccaccca cggtcggaggggggaccgaactacaattacatcctccagctaa	csasssvsymnwyyqqkp gkapkrwiydssklasgvp arfsgsgsgtdytltlsslppe dfatyycqqwsmpptfgg gtklqitss	
Гуманізова ний Scorpion TSC302 (scFv-Fc huVL-VH#2 107-1A4 – scFv DRA222, 3 лінкером H106)	atggaagcaccagcgcagcttcttctcctgctactctggctccagatac caccggatgatccagatgaccagcttccatccgccatgctgcatctgtag gagacagatgaccatcacttgcggggcagtaagagcattagcaaatattt agcctgttttcagcagaaccagggaaagtctctaaagctccgcatccattctg gatctactttgcaatcaggggtcccatctcgggtcagtgagcagtgatctggg acagaatttacttccatcagcagcctgacgctgaagatttgcacttatt actgtcaacagcatattgaataccggtggacgttgcgccaaggaccaaagg ggaaatcaaacgaggtggcggagggtctgggggtggcggatccggagggt gggtgctctcaggtccagctgtgacagctctggggctgagtggaagagcct ggggcttcagtaaggtctcctgcaaaggcttctgatacacattcactgacta ctacatgcactgggtgcgacagccctggacaaggccttgaaggatggg atattttaatccttataatgattatactagatagcacagaagttccaggcgaga gtcaccatgaccaggacagctctatcagcacagcctacatggagctgagc agcctgagatctgacgacagggcgtgtattactgtgcaagatcggatggta ctacgatgctatggactactgggtgcaaggaaaccagtcacccgtctcctc agtggagcccaaatcttgcacaaactcacatgcccaccgtgcccagcac ctgaagccgctgggtgacccgtcagcttcttcttcccccaaaacccaagg caccctcatgatctccggaccctgaggtcacatgcgtgtgtggagctg agccacgaagaccctgaggtcaagttcaactggtacgtggagcggcgtgag gtgcataatgccaagacaaagccgaggaggagcagtaacaagcagcgt ccgtgtgtgacagctcctcaccgtctgcaccaggaactggtgaatggcaag ggctacgctgctgcgcgtctccaacaagccctccagcccccacatcgagaaa accatctccaaagccaaaggcagccccgagaaccacaggtgtacaccct gccccatcccggtgagctgaccaaagaccaggtcagcctgacctgct ggtcaaggcttctatccaagcagatcgcctgaggtgggagagcaatgg gcagccggagaacaactacaagaccacgctccctgctggtgactccgacg gctccttcttctctacagaagctcaccgtggacaagagcaggtggcagca ggggaacgtcttctcatgctcctggtgcatgaggtctgcacaaccactaca cgagaaagcctctcctctgctccgggtcagaggcacaacaattcttccct gaatacaggaactcagatggcaggtcattctcaggtccagctggtggagct ggggggcggagtggtgcagcctggggcgtcactgaggtgctctgcaaggc ttctgctacacctttactagatctacgatgactggtgtaaggcagggccct gacaaggctggaatggatggatacattatcctagcagtgcttatactaatta caatcagaataatcaggacaggttcacaatcagcgacagaataatccaag cacagccttctgcagatggacagcctgagggccgaggacacggcgtct ttctgtgcacggcccaagtcactatgattacaacgggttcttactgggg ccaagggaactccctgactgtctctagcgggtggcggagggtctgggggtg cggatccggagggtggtgctctgcacaagacatccagatgaccagctctc aagcagcctgtctgcaagcgtgggggacaggggtacatgacctgagtg cagctcaaggtgaagttacatgaactggtaccagcagaagccggcgaaggc ccccaaagatgatttatgactcatccaaactggcttctgagtgccctgctc cttcagtggcagtggtgctgggaccgactataccctcacaatcagcagcctg cagcccgaagatttcgccacttattactgccagcagtggaagtcgtaaccacc cacgttcggaggggggaccgaactacaattacatcctccagctaa	diqmtqspmsasvsgdr vtitraskisiskylawfqqk pgkvpklrihsgstlqsgvp srfsgsgsgtftlsslppe dfatyycqqhieypwtfqg gtkveikrgggsgggsgg ggsgqvqlvqsgaevkpk gasvkvscasgytfdyy mhwvrrqapggglewmg yfinpyndtryaqkfgrv tmtrdsistaymelslrsd dtavyycarsdgydamd ywgqgtvtvssepksd kthtccppapeagapsv flfppkpkdltmisrptv vvdvshedpevkfinwy vdgvevlnaktkpreey nstyrvsvltvlhqdwlng kayacavsnkalpapieti skakgqprepyvtlpsr deltnqvsltclvkgfyps diavewesngqpennykt ppvldsdgsfflyskltvd srwqgnvfscsvmhcal hnhytqkslslspqrhms slntgtqmaghsqvlves gggrrvqgrslrlsckasgy tfrstmlhwwrqpagggle wigyinpssaytnynqkfk drftisadkskstaflqmdsl rpedtgyvfcarpqvhydy ngfpywggtpvtvssgg ggsgggsgggsgaqqdiq mtqspsslsasvdrvtmt csasssvsymnwyyqqkp gkapkrwiydssklasgvp arfsgsgsgtdytltlsslppe dfatyycqqwsmpptfgg gtklqitss	SEQ ID NO:163 (SEQ ID NO:164)

ПРИКЛАД 2: Гетеродимерні молекули

- [0225] ПСМА-специфічні інтерцепторні молекули одержували з застосуванням каркасної структури інтерцептора відповідно до загального опису в міжнародних патентних заявках №№РСТ/US2010/62436 і РСТ/US2010/62404. Коротко, ПСМА-специфічні поліпептидні гетеродимери одержували за допомогою спільної експресії двох різних поліпептидних ланцюгів, один поліпептидний ланцюг містив домен CH1 гетеродимеризації імуноглобуліну та інший поліпептидний ланцюг містив домен CL гетеродимеризації імуноглобуліну. За день до трансфекції клітини HEK293 суспендували в концентрації $0,5 \times 10^6$ клітин/мл в середовищі для експресії GIBCO® FreeStyle™ 293 (Invitrogen). Використовували 250 мл клітин для масштабної трансфекції, і 60 мл клітин застосовували для трансфекції невеликого обсягу. В день

трансфекції 320 мкл реагенту для трансфекції 293fectintm (Invitrogen) змішували з 8 мл середовища. Одночасно 250 мкг ДНК кожного з одноланцюгових поліпептидів змішували з 8 мл середовища та інкубували протягом 5 хвилин. Після 15 хвилин інкубування суміш ДНК-293fectin додавали в 250 мл клітин 293 і повертали в шейкер при 37°C та і перемішували на швидкості 120 об./хв. Для менш масштабної трансфекції з застосуванням 60 мл клітин використовували одну четверту частину ДНК, реагенту 293fectin і середовища.

[0226] Для очищення білків застосовували афінну хроматографію з білком А. 2мл агарози з іммобілізованим білком А (Repligen) додавали в хроматографічну колонку Econo-Column® розміром 2,5 × 10 см (Bio-Rad Laboratories), інтенсивно промивали ФСБ (10× об'єм колонки), завантажували супернатанти, повторно промивали ФСБ і елюювали 3-ма об'ємами колонки IgG буфера Pierce для елювання. Потім білки інтенсивно діалізували проти ФСБ. Потім білки концентрували з застосуванням центрифужних фільтрів Amicon® Centricon® (Millipore Corp.) до кінцевого об'єму приблизно 0,5мл.

[0227] Очищені білки аналізували на 10% гелі для ДСН-ПААГ з застосуванням системи для електрофорезу XCell SureLockTM Mini-Cell (Invitrogen).

[0228] Бівалентний поліпептидний гетеродимер TSC122 одержували за допомогою спільної експресії одноланцюгових поліпептидів TSC084 і TSC093. Одноланцюговий поліпептид TSC084 містить від аміно-кінця до карбоксильного кінця: scFv VL-VH 107-1A4 миші (анти-ПСМА), шарнірну область SCC-P IgG1 людини, CH2IgG1 людини, CH3 IgG1 людини і CH1 людини. Нуклеотидні та амінокислотні послідовності TSC084 наведені в послідовностях SEQ ID NO:44 і 46, відповідно. Одноланцюговий поліпептид TSC093 містить від аміно-кінця до карбоксильного кінця: scFv Cris7 (анти-CD3), шарнірну область SCC-P IgG1 людини, CH2IgG1 людини, CH3IgG1 людини, і Ск людини (YAE) (тобто Ск людини без першого Arg або останнього Cys, але з замінами N30Y, V55A і T70E). Нуклеотидні та амінокислотні послідовності TSC093 наведені в послідовностях SEQ ID NO:45 і 47, відповідно.

[0229] Бівалентний поліпептидний гетеродимер TSC200 одержували за допомогою спільної експресії поліпептидних ланцюгів TSC192 і TSC125. TSC192 містить від аміно-кінця до карбоксильного кінця: scFv VL-VH#2 гуманізованого 107-1A4 (анти-ПСМА), шарнірну область SCC-P IgG1 людини, CH2IgG1 людини, CH3 IgG1 людини і Ск людини (YAE). Нуклеотидні та амінокислотні послідовності TSC192 наведені в послідовностях SEQ ID NO:53 і 58, відповідно. TSC125 містить від аміно-кінця до карбоксильного кінця: scFv Cris7 (анти-CD3), шарнірну область SCC-P IgG1 людини, CH2 IgG1 людини, CH3 IgG1 людини і CH1 людини. Нуклеотидні та амінокислотні послідовності TSC125 наведені в послідовностях SEQ ID NO:52 і 57, відповідно.

[0230] Бівалентний поліпептидний гетеродимер TSC202 одержували за допомогою спільної експресії поліпептидних ланцюгів TSC193 і TSC125. TSC193 містить від аміно-кінця до карбоксильного кінця: scFv VL-VH#1 гуманізованого 107-1A4 (анти-ПСМА), шарнірну область SCC-P IgG1 людини, CH2 IgG1 людини, CH3 IgG1 людини і Ск людини (YAE). Нуклеотидні та амінокислотні послідовності TSC193 наведені в послідовностях SEQ ID NO: 54 і 59, відповідно. TSC125 містить від аміно-кінця до карбоксильного кінця: scFv Cris7 (анти-CD3), шарнірну область SCC-P IgG1 людини, CH2 IgG1 людини, CH3 IgG1 людини й CH1 людини. Нуклеотидні й амінокислотні послідовності TSC125 наведені в послідовностях SEQ ID NO:52 і 57, відповідно.

[0231] Бівалентний поліпептидний гетеродимер TSC204 одержували за допомогою спільної експресії поліпептидних ланцюгів TSC195 і TSC093. TSC195 містить від аміно-кінця до карбоксильного кінця: scFv VL-VH#2 гуманізованого 107-1A4 (анти-ПСМА), шарнірну область SCC-P IgG1 людини, CH2 IgG1 людини, CH3 IgG1 людини та CH1 людини. Нуклеотидні і амінокислотні послідовності TSC195 наведені в послідовностях SEQ ID NO:55 і 60, відповідно. TSC093 містить від аміно-кінця до карбоксильного кінця: Cris7 (анти-CD3) scFv, шарнірну область SCC-P IgG1 людини, CH2 IgG1 людини, CH3 IgG1 людини і людини Ск (YAE). Нуклеотидні та амінокислотні послідовності TSC093 наведені в послідовностях SEQ ID NO: 45 і 47, відповідно.

[0232] Бівалентний поліпептидний гетеродимер TSC205 одержували за допомогою спільної експресії поліпептидних ланцюгів TSC196 і TSC093. TSC196 містить від аміно-кінця до карбоксильного кінця: scFv VL-VH#1 гуманізованого 107-1A4 (анти-ПСМА), шарнірну область SCC-P IgG1 людини, CH2 IgG1 людини, CH3 IgG1 людини і CH1 людини. Нуклеотидні і амінокислотні послідовності TSC196 наведені в послідовностях SEQ ID NO:56 і 61, відповідно. TSC093 містить від аміно-кінця до карбоксильного кінця: scFv Cris7 (анти-CD3), шарнірну область SCC-P IgG1 людини, CH2 IgG1 людини, CH3 IgG1 людини, і Ск людини (YAE). Нуклеотидні і амінокислотні послідовності TSC093 наведені в послідовностях SEQ ID NO: 45 і 47, відповідно.

ПРИКЛАД 3: Конструювання молекули SCORPION

[0233] ПСМА-специфічні молекули SCORPION (TSC194 (SEQ ID NO:48 (нуклеїнова кислота), SEQ ID NO:49 (амінокислота); TSC199 (SEQ ID NO:50 (нуклеїнова кислота), SEQ ID NO:51 (амінокислота)); TSC 212 (SEQ ID NO:73 (нуклеїнова кислота), SEQ ID NO:74 (амінокислота)); TSC213 (SEQ ID NO:75 (нуклеїнова кислота), SEQ ID NO:76 (амінокислота)); TSC249 (SEQ ID NO:77 (нуклеїнова кислота), SEQ ID NO:78 (амінокислота)); TSC250 (SEQ ID NO:79 (нуклеїнова кислота), SEQ ID NO:80 (амінокислота)); TSC251 (SEQ ID NO:81 (нуклеїнова кислота), SEQ ID NO:82 (амінокислота)); і TSC252 (SEQ ID NO:83 (нуклеїнова кислота), SEQ ID NO:84 (амінокислота))) одержували з застосуванням

стандартних методів молекулярної біології на основі існуючих каркасних структур SCORPION як шаблонів та з застосуванням способів, в цілому описаних, наприклад, в опублікованій заявці PCT №WO 2007/146968, опублікованій заявці на патент США №2006/0051844, опублікованій заявці PCT №WO 2010/040105, опублікованій заявці PCT №WO 2010/003108 і в патенті США №7166707 (див. також Таблицю 3). Вбудовування N-кінцевого домену зв'язування scFv здійснювали шляхом розщеплення батьківського шаблону та вбудовування scFv за допомогою рестрикційних ферментів, або HindIII і XhoI, або AgeI і XhoI і, необхідні фрагменти ідентифікували, виділяли очищенням з агарозного гелю та лігували. Вбудовування C-кінцевого scFv домену зв'язування здійснювали шляхом розщеплення батьківського шаблону та вбудовування scFv за допомогою рестрикційних ферментів EcoRI і NotI, необхідні фрагменти ідентифікували, виділяли очищенням з агарозного гелю та лігували.

ПРИКЛАД 4: Зв'язування гібридних та гуманізованих молекул з клітинами ПСМА(+) і ПСМА(-) ліній

[0234] Моноклональні антитіла очищали з гібридомного культурального середовища за допомогою стандартних процедур. Описані в даній заявці молекули SMIP, інтерцепторні і SCORPION одержували транзитною трансфекцією клітин людини HEK293, і очищали з культуральних супернатантів афінною хроматографією з білком А. Якщо після афінної хроматографії виявлялися агрегати, проводили також додаткову ексклюзійну хроматографію для перевірки гомогенності білка.

[0235] Аналіз зв'язування на клітинних лініях раку передміхурової залози ПСМА+ (C4-2, Wu et al., 1994 Int. J. Cancer 57:406–12) і ПСМА- (DU-145, Stone et al., 1978, Intl. J. Cancer 21:274–81) виконували за допомогою стандартних процедур фарбування на основі FACS. В типовому експерименті мітять 300 000 клітин на лунку в діапазоні від 200 нМ до 0,1 нМ молекули зв'язування в 100 мкл FACS-буфера (ФСБ + 2% нормальної козячої сироватки + 2% ембріональної бичачої сироватки + 0,1% азиду натрію) на льоді, з наступним відмиванням та інкубуванням з флуоресцентно-міченим вторинним антитілом, козячим проти IgG людини (розведення 1:400 Invitrogen #11013 = 5 мкг/мл). Після відмивання клітин від вторинного антитіла клітини інкубували з 7-аміно-актиноміцином D (7-AAD) який фарбує розчин (BD Pharmingen™ кат. номер 559925) (6 мкл 7AAD на 100 мкл FACS-буфера) протягом 20 хвилин. Сигнал від зв'язаних молекул реєстрували з застосуванням проточного цитометра FACSCalibur™ (BD Biosciences) і аналізували за допомогою програмного забезпечення FlowJo для аналізу даних проточної цитометрії. Клітини 7-AAD+ виключали з аналізу. Нелінійний регресійний аналіз для визначення значень EC50 виконували в програмах GraphPad Prism® для візуалізації та статистичної обробки.

[0236] Аналізи зв'язування (Фіг. 1) застосовували для порівняння батьківського антитіла миші 107-1A4 (тобто TSC045) з гібридними SMIP-молекулами (TSC085, TSC092) і біспецифічною гібридною інтерцепторною молекулою TSC122. Обидві гібридні SMIP-молекули демонстрували відносно ПСМА+ клітин афінність, яка може бути порівняна з батьківським антитілом миші, хоча одна з них (TSC085, з VL-VH-орієнтацією scFv) демонструвала більш низький рівень насичення на поверхні зазначеної клітини. Біспецифічна гібридна молекула-інтерцептор (TSC122), яка містить тільки один домен зв'язування 107-1A4, демонструвала більш низьку здатність зв'язування відносно клітин ПСМА+. Всі молекули демонстрували рівень зв'язування від незначного до відсутнього з клітинами (ПСМА-)-лінії DU-145. Аналіз зв'язування гуманізованих SMIP-молекул TSC188 і TSC189 (Фіг. 2A) показав порівнянні рівні афінності з раніше визначеними (дані не показані) для батьківського моноклонального антитіла, з подібними високими рівнями насичення та селективності відносно ПСМА+ C4-2 клітин в порівнянні з ПСМА-клітинами DU-145. Аналіз зв'язування гуманізованих молекул SCORPION TSC194 і TSC199 показав порівнянні рівні афінності з батьківськими гуманізованими SMIP-молекулами TSC188 і TSC189 (Фіг. 2B), при відсутності зв'язування з лінією клітин ПСМА-DU-145.

ПРИКЛАД 5: Диференціальна інтерналізація клітинами антитіла 107-1A4, SMIP- скаффолдів та інтерцепторних скаффолдів

[0237] Білки зв'язування для дослідження інтерналізації прямо мітили CypHerTM5E Mono NHS Ester (GE Healthcare, #PA15401) відповідно до інструкцій виробника. CypHer5E являє собою рН-чутливий збуджуваний червоним спектром барвник, який флюоресцює при низьких рН, які, як правило, характерні для внутрішнього простору ендосом та лізосом; в результаті флюоресценції CypHer5E може застосовуватися як непрямий показник клітинної інтерналізації. Барвник, розчинений в свіжому ДМСО, додавали в очищений білок в ФСБ/карбонатно-натрієвому буфері з рН 8,3 (9:1), до молярного співвідношення барвник:білок, яке становить 20:1. Після інкубування в темноті р'яві протягом щонайменше 1 години при кімнатній температурі мічений білок відокремлювали від барвника, який не прореагував діалізом при 4°C. Поглинання на 280 нм і 500 нм застосовували для підрахунку концентрації білка та барвника для міченого матеріалу. Підсумкове відношення барвник:білок варіює від 6 до 14, і це значення використовували для нормалізації даних візуалізації. Щоб гарантувати, що наявність білкових агрегатів не буде спотворювати дані інтерналізації, в тих випадках, коли індивідуальні молекули давали рівні детектування агрегатів (>5%), проводили додаткову ексклюзійну хроматографію для очищення молекули до дуже високих ступенів гомогенності (>95%).

[0238] Клітини висівали за 2 дні до експерименту по 4000 клітин на лунку в покриті полі-D-лізином 96-лункові планшети, чорні з прозорим дном (BD Biocoat, 356640) у звичайне культуральне середовище. Протягом експерименту проводили акуратну заміну середовища, щоб зберегти адгезію клітин до поверхні. Ядра фарбували Hoechst 33342 (Invitrogen, H3570) в безсироватковому без фенолового червоного середовищі RPMI (Invitrogen, 11835) плюс 20 мМ HEPES (Invitrogen, 15630) (яка називається PRF-RPMI) протягом години. Лунки промивали PRF-RPMI плюс 10% ФСБ і додавали 100 мкл теплої PRF-RPMI + 10% ФСБ. Планшети поміщали на лід на 5 хвилин, потім додавали мічені білки зв'язування в різних розведеннях з 5× вихідних розчинів для зв'язування протягом 1 години на льоді. Планшети переміщали в CO₂-інкубатор з температурою 37°C на 60 хвилин для забезпечення інтерналізації. Перед візуалізацією середовище заміщали на PRF-RPMI + 1 % ФСБ.

[0239] Лунки сканували в автоматизованій клітинній і субклітинній системі візуалізації IN Cell Analyzer 1000 (GE Healthcare) для підрахунку кількості інтерналізованого білка; дані збирали з 8 майданчиків для кожної лунки. Протокол реєстрації настраювали для збору даних з використанням наборів фільтрів, які підходять для Hoechst і CypHer5E, і одержання світлопольних зображень. Дані аналізували із застосуванням програмного забезпечення IN Cell Investigator, використовуючи протокол, розроблений для виявлення флюоресцентних гранул в зоні цитоплазми, яка оточує кожне ядро, і виміру їх площі. Зареєстровану загальну площу гранул нормалізували з виправленням на відносний рівень заміщення барвником на одиницю міченого білка.

[0240] Експерименти для вивчення інтерналізації із застосуванням батьківського антитіла миші 107-1A4 або гібридних молекул SMIP та інтерцепторів, показали відсутність інтерналізації в лінії клітин PCMA- DU-145 (дані не показані), але певна інтерналізація виявляється на клітинах ліній PCMA+ LNCaP (CRL-1740TM, American Type Culture Collection) або C4-2 (Fig. 3). Інтерналізація батьківського антитіла була вище, ніж інтерналізація молекул SMIP або інтерцепторних при всіх протестованих концентраціях. Інтерналізація, яка була виявлена, для (моновалентної) інтерцепторної молекули була вище, ніж для (бівалентної) SMIP-молекули, що може бути обумовлене більш високою потенційною стехіометрією зв'язування – кожна молекула-інтерцептор може вступати в контакт тільки з однією молекулою PCMA, в той час як кожна SMIP-молекула може вступати в контакт з двома молекулами PCMA, потенційно призводячи до акумуляції в два рази більшої кількості молекул-інтерцепторів на поверхні клітин. В тих випадках, коли рівні інтерналізації та інтерцепторних молекул, і SMIP-молекул подібні, більш помітний сигнал дає завжди молекула-інтерцептор.

ПРИКЛАД 6: Перенаправлена Т-клітинна цитотоксичність проти PCMA(+) клітинних ліній

[0241] Периферичні мононуклеарні клітини крові (ПМКК) виділяли з крові людини від двох різних донорів (позначені як AG або VV) на стандартних градієнтах фікола. Виділені клітини промивали в сольовому буфері. Т-клітини додатково виділяли з застосуванням набору Pan T-cell Isolation Kit II від Miltenyi Biotec (Бергш-Гладбах, Німеччина) з застосуванням протоколу виробника. Використовували Т-клітини з стимуляцією або без стимуляції, як відзначено на фігурах (див. Фіг. 4-6), і додавали в співвідношенні 10:1 (Т-клітини:цільові клітини) якщо не зазначене інше.

[0242] Клітини C4-2 кастраційно-резистентного раку передміхурової залози (CRPC) мітили цитоплазматичним барвником CellTrackerTM Green (Invitrogen, C7025), дотримуючись протоколу

виробника, для розрізнення від Т-клітин. Мічені С4-2 клітини висівали в покриті полі-D-лізином 96-лункові планшети, відповідно до Прикладу 3, по 8000 клітин на лунку в стандартні ростові середовища, за день до додавання Т-клітин і молекули-інтерцептора. 10 мкл концентрованої біспецифічної інтерцепторної молекули (TSC122, TSC200, TSC202 або TSC204) додавали в 100 мкл середовища на лунку, плюс 50 мкл Т-клітин (80 000 клітин), в стандартних ростових середовищах. Культури клітин поміщали в CO₂ інкубатор при 37°C на ніч. Через 24 години. контактування з інтерцепторною молекулою клітини фарбували барвниками 7-AAD і Hoechst, щоб забезпечити можливість підрахунку загинувших клітин. Середовище змінювали на 100 мкл RPMI + 1% ФСБ + 10 мкг/мл 7-AAD + Hoechst при 1:1000 розведенні вихідного розчину, та інкубували протягом додаткових 30 хвилин.

[0243] Візуалізацію та кількісне визначення виконували за допомогою мікроскопа Incell Analyzer (GE), збираючи дані 10 майданчиків на лунку. Протокол реєстрації настраювали для збору даних з використанням наборів фільтрів, які підходять для: а) виявлення ядер за рахунок фарбування Hoechst, б) поділ клітин за типами за рахунок детекції Celltrackertm Green, с) визначення живих/загинувших клітин за рахунок фарбування 7-AAD, і одержання світлопольних зображень. Кількісне визначення виконували із застосуванням програмного забезпечення Incell Workstation, використовуючи додаток з деревом рішень. Індивідуальні клітини виявляли за фарбуванням ядер барвником Hoechst. Граничні величини сигналу в зеленому каналі (CellTracker™ Green) застосовували для поділу клітин на популяції С4-2 (позитивні значення) і Т-клітин (негативні значення). Граничні величини сигналу в червоному каналі (7-AAD) застосовували для поділу клітин на популяції мертвих (позитивні значення) та живих (негативні значення) клітин.

[0244] Біспецифічні інтерцепторні молекули, які характеризуються наявністю або scFv 107-1A4 миші, або scFv гуманізованого 107-1A4, а також scFv антитіла проти CD3 (Cris7) тестували на здатність зв'язування з Т-клітинами для таргетинга PCMA+ пухлинних клітин і забезпечення мішеньзалежної цитотоксичної Т-клітинної відповіді (так званої «перенаправленої Т-клітинної цитотоксичності», або RTCC). Потужна мішеньзалежна цитотоксична активність протягом 24 годин спостерігалася при застосуванні гібридної інтерцепторної молекули TSC122 (Фіг. 4) з Т-клітинами від двох різних донорів; відбувався лізис приблизно 60% клітин-мішеней при обробці всього лише 100 пМ інтерцепторної молекули TSC122. Безпосередньої цитотоксичності відносно PCMA+ клітин під час відсутності ефektorних Т-клітин не спостерігалася (Фіг. 4); також не спостерігалася цитотоксичності відносно PCMA- клітин в присутності ефektorних Т-клітин (дані не показані). Поряд з батьківською гібридною інтерцепторною молекулою (TSC122) перевіряли також цитотоксичну активність гуманізованих інтерцепторних молекул (TSC200, TSC202 і TSC204) (Фіг. 5). Дві гуманізовані інтерцепторні молекули (TSC200, TSC204) демонстрували більш низьку RTCC-активність в порівнянні з батьківськими; одна гуманізована молекула-інтерцептор (TSC202) демонструвала RTCC-активність, яка дорівнювала активності батьківської гібридної інтерцепторної молекули (TSC122) з подібною ефективністю при малих пМ-концентраціях. Ці результати показали, що певні гуманізовані інтерцепторні молекули мають подібну батьківській гібридній інтерцепторній молекулі Т-клітинну цитотоксичність.

[0245] Також досліджували цитотоксичну активність гуманізованих молекул SCORPION (TSC194, TSC199, TSC212, TSC213) в порівнянні з цитотоксичною активністю гібридної інтерцепторної молекули TSC122 (Фіг. 6). Зазначені гуманізовані молекули SCORPION з анти-PCMA scFv в VL-VH орієнтації (TSC194, TSC199) мають цитотоксичну активність, яка може бути порівняна з властивою біспецифічній гібридній інтерцепторній молекулі (також містить scFv в VL-VH орієнтації, і також включає анти-CD3 scFv (Cris7)). З іншого боку, гуманізовані молекули SCORPION з анти-PCMA scFv в VH-VL-орієнтації мали менш виражену загальну цитотоксичність.

ПРИКЛАД 7: Індукована мішеньзалежна Т-клітинна активація та проліферація проти PCMA+ клітинних ліній, які направляються біспецифічними молекулами, отриманими з 107-1A4

[0246] Для порівняння ефективності різних біспецифічних поліпептидних молекул для індукування мішеньзалежної Т-клітинної активації та проліферації порівнювали чотири різні анти-PCMA і анти-CD3 біспецифічних молекули, включаючи TSC122 (гібридна молекула-інтерцептор), TSC202 (гуманізована молекула-інтерцептор), TSC194 (гуманізована молекула SCORPION) і TSC199 (гуманізована молекула SCORPION).

[0247] Клітини С4-2 раку передміхурової залози (PCMA+) одержували з Онкологічного центру Андерсона (MD Anderson Cancer Center) (Х'юстон, Техас) і культивували відповідно до наданого протоколу. Периферичні мононуклеарні клітини крові (ПМКК) виділяли з крові людини на стандартних градієнтах фікола. Виділені клітини промивали сольовим буфером. Потім виділяли Т-клітини із застосуванням набору Pan T-cell Isolation Kit II від Miltenyi Biotec (Бергш-

Гладбах, Німеччина) з застосуванням протоколу виробника.

[0248] Проліферацію оцінювали з використанням мічення виділених популяцій Т-клітин сукцинімідилловим ефіром діацетату карбоксифлюоресцеїну (CFSE). CFSE-мічені Т-клітини висівали в 96-лункові планшети з U-подібним дном в кількості 100 000 клітин/лунка, з 30 000 C4-2 пухлинних клітин/лунка, відповідно, щоб одержати відношення Т-клітин до пухлин, яке становить приблизно 3:1. Молекули тестували в діапазоні концентрацій від 10 нМ до 0,1 пМ додавали до сумішей клітин, всього по 200 мкл/лунка, в середовище RPMI 1640 з додаванням 10% сироватки людини або бичачої, пірвату натрію та замінюваних амінокислот. Планшети інкубували при 37°C, 5% CO₂ в зволожених інкубаторах. Через 3 дні клітини мітили антитілами для аналізу з застосуванням проточної цитометрії. Клітини мітили і промивали в їхніх вихідних планшетах для мінімізації втрати клітин при переносах, і всі мітки вносили в сольовому буфері з 0,2% бичачого сироваткового альбуміну. Спочатку клітини пре-інкубували зі 100 мкг/мл IgG людини при кімнатній температурі протягом 15 хвилин. Потім клітини інкубували з сумішшю (загальний обсяг 50 мкл) наступних мічених барвником антитіл: CD5-PE, CD4-APC, CD8-Pacific Blue, CD25-Per-Cy7, а також аміно-актиноміцину D (далі – 7AAD) протягом 40 хв. Клітини двічі промивали, ресуспендували в об'ємах 80-120 мкл, і негайно проводили вимірювання в проточному цитометрі BD LSRII для реєстрації 80% вмісту кожної лунки. Файли зі зразками аналізували із застосуванням програмного забезпечення FlowJo для підрахунку відсотка і кількості клітин, які пройшли щонайменше один клітинний поділ, відповідно до їхнього CFSE-Профілю, послідовним гейтуванням активованих, живих CD4+ або CD8+ Т-клітин (7AAD-, CD5+ CD25+ CD4+ або 7AAD- CD5+ CD25+ CD8+, відповідно). Середні значення і стандартні відхилення розраховували із застосуванням програмного забезпечення Microsoft Excel. Графіки будували із застосуванням Microsoft Excel або GraphPad Prism.

[0249] Аналіз популяцій живих CD4+ і CD8+ клітин з лунок з C4-2 клітинами, обробленими Т-клітинами (Фіг. 7А і Фіг. 7В), показав значне збільшення як загального числа клітин, так і відсотка проліферуючих клітин в присутності клітин C4-2, які несуть цільовий PCMA-антиген. Проліферація CD4+ Т-клітин була трохи вищою, ніж у CD8+ Т-клітин, а при проліферації, яка була індукована інтерцепторними молекулами TSC122 і TSC202, насичення наступало на більш високому рівні, ніж при відповіді, індукованій молекулами SCORPION TSC194 і TSC199. Всі молекули продемонстрували індукування Т-клітинної проліферації при низьких концентраціях (100 пМ). Значних відмінностей відносного індукування молекулами проліферації CD4+ клітин в порівнянні з CD8+ клітинами не виявлено.

ПРИКЛАД 8: Дослідження конкурентного зв'язування анти-PCMA-молекул підтверджує зв'язування 107-1A4 унікального епітопа PCMA

[0250] Щоб показати, що моноклональне анти-PCMA антитіло миші 107-1A4, гібридна молекула SMIP-107-1A4 (TSC085) і гуманізована молекула SMIP-107-1A4 (TSC189) зв'язують унікальний епітоп PCMA, який не розпізнається звичайними описаними в літературі антитілами (J415, J591), і що перетворення моноклонального антитіла миші 107-1A4 у форму SMIP не призводить до зміни зазначеного епітопа зв'язування, проводили експерименти для дослідження конкурентного зв'язування. Гібридами, які продукують антитіла J591, Hu591 (гуманізована версія J591) і J415, одержували від ATCC. Моноклональні антитіла очищали з гібридомного культурального середовища за допомогою стандартних процедур. SMIP-молекули одержували транзитною трансфекцією клітин 293 людини, а очищені з культури клітин супернатанти – афінною хроматографією з білком А. Якщо після афінної хроматографії виявлялися агрегати, проводили також додаткову ексклюзивну хроматографію для забезпечення гомогенності білка.

[0251] Дослідження конкурентного зв'язування на лінії PCMA(+) клітин C4-2 раку передміхурової залози виконували за допомогою стандартних процедур фарбування на основі FACS. Для спрощення виміру зв'язування застосовували молекули з Fc-доменами людини для конкуренції з молекулами, які містять Fc-домени миші; для виявлення зв'язування із цільовою лінією клітин застосовували або антитіло проти людини, або проти миші.

[0252] В типовому експерименті молекулу X (зв'язуючу) змішують із молекулою Y (яка конкурує), поміщають на лід; потім для мічення 300 000 клітин на лунку використовують 4 нМ молекули X і від 250 нМ до 0,4 нМ молекули Y в 100 мкл FACS-буфера (ФСБ + 2% нормальної козячої сироватки + 2% ембріональної бичачої сироватки + 0,1% азиду натрію) на льоді, з наступними відмиваннями та інкубуванням з флюоресцентно міченим вторинним антитілом, специфічним відносно молекули X, або козячим проти IgG людини (Invitrogen 11013 в розведенні 1:400 = 5 мкг/мол), або козячим проти IgG миші (Invitrogen 11017 в розведенні 1:400). Після відмивання клітин від вторинного антитіла клітини інкубували з 7AAD (6 мкл BD PHarmingen 7AAD, кат. № 559925) на 100 мкл FACS-буфера) протягом 20 хвилин. Сигнал від

зв'язаних молекул реєстрували із застосуванням проточного цитометра FACSCalibur і аналізували за допомогою FlowJo. 7AAD+ клітини виключали з аналізу. Нелінійний регресійний аналіз для визначення EC50 виконували в GraphPad Prism.

[0253] Дослідження конкурентного зв'язування (Фіг. 8А) застосовували, щоб перевірити, чи здатне гуманізоване антитіло J591, Hu591, конкурувати за зв'язування з клітинами з антитілами миші 107-1A4, J591 або J415. Для зв'язування 107-1A4 конкуренції не спостерігалось, що за припущенням вказує на зв'язування ними неконкурентного епітопа; в той же час конкуренція спостерігалась для зв'язування і J591, і J415 антитілами. Далі, проводили додаткові аналізи зв'язування для перевірки здатності зазначених трьох антитіл миші конкурувати за зв'язування з клітинами з гібридною 107-1A4 SMIP-молекулою TSC085 (Фіг. 8В). Сильна конкуренція за зв'язування спостерігалась з боку батьківського антитіла 107-1A4, що підтверджує, що зазначена SMIP-молекула зв'язується з тим самим епітопом. Не спостерігалось ефективної конкуренції з боку антитіл миші J591 або J415. Нарешті, проводили аналіз зв'язування, щоб перевірити, чи здатні зазначені три антитіла миші конкурувати за зв'язування з клітинами з гуманізованою 107-1A4 SMIP-молекулою TSC189 (Фіг. 8С). І в цьому випадку також спостерігали подібну сильну конкуренцію за зв'язування з боку батьківського антитіла 107-1A4, але не спостерігали ефективної конкуренції з боку антитіл J591 або J415 миші. Це підтверджує, що 107-1A4 зв'язує унікальний епітоп ПСМА. Це також показує, що будь-яка зміна в поведінці молекул SMIP та інтерцепторних молекул на основі 107-1A4, яка відрізняється від поведінки батьківського антитіла 107-1A4, обумовлена не зміною епітопів зв'язування.

ПРИКЛАД 9: Придушення росту пухлини *in vivo* з застосуванням біспецифічної анти-ПСМА молекули

[0254] Для підтвердження ефективності біспецифічної анти-ПСМА молекули відповідно до даного опису (наприклад, анти-ПСМА та анти-CD3 біспецифічних молекул) для придушення росту пухлин *in vivo* проводять оцінку біспецифічної анти-ПСМА молекули наступним чином.

[0255] Профілактичне лікування, або запобігання приживленню підшкірних пухлин: ПСМА-експресуючі пухлинні клітинні лінії культивування (такі як LNCaP, LNCaP C4-2, LNCaP C4-2B, VCaP, CWR22Rv1, LAPC4, MDA-PCa-2b, LuCaP 23.1, LuCaP 58, LuCaP 70, LuCaP 77) змішують з лімфоцитами людини (або периферичними мононуклеарними клітинами крові людини, або очищеними Т-клітинами) та ін'єкують підшкірно мишам з імунodefіцитом (таким як SCID, NOD/SCID і т.д.). Біспецифічну анти-ПСМА молекулу ін'єкують внутрішньовенно в день ін'єкції та кілька наступних днів. Дозозалежне придушення росту пухлини, відповідно до оцінок на підставі об'єму пухлини, вказує на те, що відповідна молекула ефективна проти ПСМА-експресуючих пухлин *in vivo*.

[0256] Терапевтичне лікування, або регресія раніше верифікованих підшкірних пухлин: ПСМА-експресуючі пухлинні клітинні лінії культивування (такі як LNCaP, LNCaP C4-2, LNCaP C4-2B, VCaP, CWR22Rv1, LAPC4, MDA-PCa-2b, LuCaP 23.1Al, LuCaP 58, LuCaP 70, LuCaP 77) ін'єкують підшкірно мишам з імунodefіцитом (таким як SCID, NOD/SCID і т.д.). Ріст пухлин відслідковують, і починають дослідження, коли пухлини демонструють ознаки росту, який встановився (як правило, при об'ємі $\sim 200 \text{ мм}^3$). Лімфоцити людини (або периферичні мононуклеарні клітини крові людини, або очищені Т-клітини) ін'єкують внутрішньовенно разом з біспецифічною анти-ПСМА молекулою в день ін'єкції. Зазначену біспецифічну анти-ПСМА молекулу ін'єкують кілька наступних днів. Дозозалежне придушення росту пухлини, відповідно до оцінки на підставі об'єму пухлини, вказує на те, що відповідна молекула ефективна проти ПСМА-експресуючих пухлин *in vivo*.

[0257] Профілактичне лікування, або запобігання приживленню пухлин великогомілкової кістки (внутрішньотібіальних): ПСМА-експресуючі пухлинні клітинні лінії культивування (такі як LNCaP C4-2, LNCaP C4-2B, VCaP, CWR22Rv1, LAPC4, MDA-PCa-2b, LuCaP 23.1, LuCaP 58, LuCaP 70, LuCaP 77) змішують з лімфоцитами людини (або периферичними мононуклеарними клітинами крові людини, або очищеними Т-клітинами) та ін'єкують у великогомілкову кістку мишам з імунodefіцитом (таким як SCID, NOD/SCID і т.д.). Біспецифічну анти-ПСМА молекулу ін'єкують внутрішньовенно в день ін'єкції та кілька наступних днів. Дозозалежне придушення росту пухлини, відповідно до оцінки за біомаркерами сироватки, за допомогою радіографії, флюоресцентної візуалізації, за втратою маси та інших непрямих вимірів об'єму пухлини, вказує на те, що відповідна молекула ефективна проти ПСМА-експресуючих пухлин *in vivo*.

[0258] Терапевтичне лікування, або регресія раніше верифікованих пухлин великогомілкової кістки: ПСМА-експресуючі пухлинні клітинні лінії культивування (такі як Lncap C4-2, Lncap C4-2B, Vcap, CWR22Rv1, LAPC4, Mda-pca-2b, Lucap 23.1Al, Lucap 58, Lucap 70, Lucap 77) ін'єкують у великогомілкову кістку мишам з імунodefіцитом (таким як SCID, NOD/SCID і т.д.). Ріст пухлин відслідковують, і починають дослідження, коли пухлини демонструють ознаки росту, який

- 5 встановився (як правило, при об'ємі ~200 мм³). Лімфоцити людини (або периферичні мононуклеарні клітини крові людини, або очищені Т-клітини) ін'єкують внутрішньовенно разом з біспецифічною анти-ПСМА молекулою в день ін'єкції. Зазначену біспецифічну анти-ПСМА молекулу ін'єкують в наступні кілька днів. Дозозалежне придушення росту пухлини відповідно до оцінки за біомаркерами сироватки, за допомогою радіографії, флюоресцентної візуалізації, за втратою маси та за допомогою інших непрямих вимірів об'єму пухлини, вказує на те, що відповідна молекула ефективна проти ПСМА-експресуючих пухлин in vivo.

ПЕРЕЛІК ПОСЛІДОВНОСТЕЙ

<110> Emergent Product Development Gaithersburg Inc.
Blankenship, John W./Бланкеншип, Джон В.
Sewell, Elaine T./Сьюелл, Елейн Т.
Tan, Philip/Тан, Філіп

<120> БІЛКИ, ЯКІ ЗВ'ЯЗУЮТЬ СПЕЦИФІЧНИЙ МЕМБРАННИЙ АНТИГЕН ПРОСТАТИ,
ВІДПОВІДНІ КОМПОЗИЦІЇ ТА СПОСОБИ

<130> 2479.102PC01/EJH

<140> Буде присвоєно

<141> Поточна

<150> 61/478 449

<151> 2011-04-22

<160> 165

<170> PatentIn версія 3.5

<210> 1

<211> 357

<212> ДНК

<213> Mus musculus

<400> 1

gagatccagc tgcaacagtc tggacctgag ctggtgaagc ctggggcttc agtgaagatg 60

tcctgcaagg cttctggata cacattcact gactactaca tgcactgggt gaagcagaac 120

aatggagaga gccttgagtg gattggatat tttaatcctt ataagatta tactagatac 180

aaccagaatt tcaatggcaa ggccacattg actgtagaca agtcctccag cacagcctac 240

atgcagctca acagcctgac atctgaggac tctgcattct attactgtgc aagatcggtat 300

ggttactacg atgctatgga ctactggggt caaggaacct cagtcaccgt ctctcgt 357

<210> 2

<211> 111

<212> ПРТ

<213> Mus musculus

<400> 2

Glu Ile Gln Leu Gln Gln Ser Gly Pro Glu Leu Val Lys Pro Gly Ala

1 5 10 15

Ser Val Lys Met Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Tyr

20 25 30

Tyr Met His Trp Val Lys Gln Asn Asn Gly Glu Ser Leu Glu Trp Ile

35 40 45

Gly Tyr Phe Asn Pro Tyr Asn Asp Tyr Thr Arg Tyr Asn Gln Asn Phe
50 55 60

Asn Gly Lys Ala Thr Leu Thr Val Asp Lys Ser Ser Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Met Gln Leu Asn Ser Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala Phe Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Ser Asp Gly Tyr Tyr Asp Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln
100 105 110

<210> 3
<211> 327
<212> ДНК
<213> Mus musculus

<400> 3
gatgtccaga taaccagtc tccatcttat ctgtctgcat ctctggaga aaccattact 60
attaattgca gggcaagtaa gagcattagc aaatatttag cctggatca agagaaacct 120
gggaaagcta ataagcttct tatccattct ggatccactt tgcaatctgg aattccatca 180
aggttcagtg gcagtggtac tggtagagat ttactctca ccatcagtag cctggagcct 240
gaagattttg caatgtatta ctgtcaacag catattgaat acccgtggac gttcgggtgt 300
ggcaccaaac tggaataa acgggct 327

<210> 4
<211> 327
<212> ДНК
<213> Штучна послідовність

<220>
<223> модифікований (зрілий) домен VL 107-1A4 миші, який використовується для конструювання гібридних послідовностей

<400> 4
gatgtccaga taaccagtc tccatcttat ctgtctgcat ctctggaga aaccattact 60
attaattgca gggcaagtaa gagcattagc aaatatttag cctggatca agagaaacct 120
gggaaagcta ataagcttct tatccattct ggatccactt tgcaatctgg aataccatca 180
aggttcagtg gcagtggtac tggtagagat ttactctca ccatcagtag cctggagcct 240
gaagattttg caatgtatta ctgtcaacag catattgaat acccgtggac gttcgggtgt 300

ggcaccaaac tggaaattaa acgggcc 327

<210> 5
<211> 109
<212> ПРТ
<213> Mus musculus

<400> 5

Asp Val Gln Ile Thr Gln Ser Pro Ser Tyr Leu Ala Ala Ser Pro Gly
1 5 10 15

Glu Thr Ile Thr Ile Asn Cys Arg Ala Ser Lys Ser Ile Ser Lys Tyr
20 25 30

Leu Ala Trp Tyr Gln Glu Lys Pro Gly Lys Ala Asn Lys Leu Leu Ile
35 40 45

His Ser Gly Ser Thr Leu Gln Ser Gly Ile Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Glu Pro
65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Met Tyr Tyr Cys Gln Gln His Ile Glu Tyr Pro Trp
85 90 95

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg Ala
100 105

<210> 6
<211> 33
<212> ДHK
<213> Mus musculus

<400> 6
tctggataca cattcactga ctactacatg cac 33

<210> 7
<211> 30
<212> ДHK
<213> Mus musculus

<400> 7
tattttaatc ctataatga ttactactaga 30

<210> 8
 <211> 42
 <212> ДНК
 <213> Mus musculus

<400> 8
 tgtgcaagat cggatggta ctacgatgct atggactact gg 42

<210> 9
 <211> 11
 <212> ПРТ
 <213> Mus musculus

<400> 9

Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Tyr Tyr Met His
 1 5 10

<210> 10
 <211> 10
 <212> ПРТ
 <213> Mus musculus

<400> 10

Tyr Phe Asn Pro Tyr Asn Asp Tyr Thr Arg
 1 5 10

<210> 11
 <211> 14
 <212> ПРТ
 <213> Mus musculus

<400> 11

Cys Ala Arg Ser Asp Gly Tyr Tyr Asp Ala Met Asp Tyr Trp
 1 5 10

<210> 12
 <211> 18
 <212> ДНК
 <213> Mus musculus

<400> 12
 aagagcatta gcaaatat 18

<210> 13
 <211> 9
 <212> ДНК
 <213> Mus musculus

<400> 13

tctggatcc 9

<210> 14
 <211> 27
 <212> ДНК
 <213> Mus musculus

<400> 14
 caacagcata tgaataccc gtggacg 27

<210> 15
 <211> 6
 <212> ПРТ
 <213> Mus musculus

<400> 15
 Lys Ser Ile Ser Lys Tyr
 1 5

<210> 16
 <211> 3
 <212> ПРТ
 <213> Mus musculus

<400> 16
 Ser Gly Ser
 1

<210> 17
 <211> 9
 <212> ПРТ
 <213> Mus musculus

<400> 17
 Gln Gln His Ile Glu Tyr Pro Trp Thr
 1 5

<210> 18
 <211> 735
 <212> ДНК
 <213> Штучна послідовність

<220>
 <223> scFv миші (VH-VL орієнтація)

<400> 18
 gagatccagc tgcaacagtc tggacctgag ctggtgaagc ctggggcttc agtgaagatg 60
 tcttgaagg cttctggata cacattcact gactactaca tgcactgggt gaagcagaac 120

aatggagaga gccttgagtg gattggatat ttaatcctt ataatgatta tactagatac 180
aaccagaatt tcaatggcaa ggccacattg actgtagaca agtcctccag cacagcctac 240
atgcagctca acagcctgac atctgaggac tctgcattct attactgtgc aagatcggat 300
ggttactacg atgctatgga ctactggggg caaggaacct cagtcaccgt ctctcaggc 360
ggcggcgga ggcggcgtgg cggcagcagc ggcggcggcg gcagcgatgt ccagataacc 420
cagtcctcat cttatctgc tgcattcctt ggagaaacca ttactattaa ttgcagggca 480
agtaagagca ttagcaata ttagcctgg tatcaagaga aacctgggaa agctaataag 540
ctactatcc attctggatc cacttgcaa tctggaatac catcaaggtt cagtggcagt 600
ggatctggta cagattcac tctcaccatc agtagcctgg agcctgaaga tttgcaatg 660
tattactgtc aacagcatat tgaatacccg tggacgttcg gtggtggcac caaactggaa 720
attaacggg cctcg 735

<210> 19
<211> 245
<212> ПРТ
<213> Штучна послідовність
<220>
<223> scFv миші (VH-VL орієнтація)

<400> 19

Glu Ile Gln Leu Gln Gln Ser Gly Pro Glu Leu Val Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15
Ser Val Lys Met Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Tyr
20 25 30
Tyr Met His Trp Val Lys Gln Asn Asn Gly Glu Ser Leu Glu Trp Ile
35 40 45
Gly Tyr Phe Asn Pro Tyr Asn Asp Tyr Thr Arg Tyr Asn Gln Asn Phe
50 55 60
Asn Gly Lys Ala Thr Leu Thr Val Asp Lys Ser Ser Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80
Met Gln Leu Asn Ser Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala Phe Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Ser Asp Gly Tyr Tyr Asp Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Ser Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly
115 120 125

Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Asp Val Gln Ile Thr Gln Ser Pro Ser
130 135 140

Tyr Leu Ala Ala Ser Pro Gly Glu Thr Ile Thr Ile Asn Cys Arg Ala
145 150 155 160

Ser Lys Ser Ile Ser Lys Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Glu Lys Pro Gly
165 170 175

Lys Ala Asn Lys Leu Leu Ile His Ser Gly Ser Thr Leu Gln Ser Gly
180 185 190

Ile Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu
195 200 205

Thr Ile Ser Ser Leu Glu Pro Glu Asp Phe Ala Met Tyr Tyr Cys Gln
210 215 220

Gln His Ile Glu Tyr Pro Trp Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu
225 230 235 240

Ile Lys Arg Ala Ser
245

<210> 20
<211> 732
<212> ДНК
<213> Штучна послідовність
<220>
<223> scFv миші (VH-VL орієнтація)

<400> 20
gatgtccaga taaccagtc tccatcttat ctgtctgcat ctctggaga aaccattact 60
attaattgca gggcaagtaa gagcattagc aaatathtag cctggtatca agagaaacct 120
gggaaagcta ataagctact tatccattct ggatccactt tgcaatctgg aataccatca 180
aggttcagtg gcagtggatc tggtagatg ttactctca ccatcagtag cctggagcct 240

gaagattttg caatgtatta ctgtcaacag catattgaat acccgtggac gttcgggtgt 300
 ggcaacaaaac tggaaattaa acggggccggc ggcggcggaa gcggcgggtgg cggcagcagc 360
 ggcggcggcg gcagcgagat ccagctgcaa cagtctggac ctgagctggt gaagcctggg 420
 gcttcagtga agatgtcctg caaggcttct ggatacacat tcaactgact ctacatgcac 480
 tgggtgaagc agaacaatgg agagagcctt gagtggattg gatattttaa tcctataat 540
 gattatacta gatacaacca gaatttcaat ggcaaggcca cattgactgt agacaagtcc 600
 tccagcacag cctacatgca gctcaacagc ctgacatctg aggactctgc attctattac 660
 tgtcaagat cggatgggta ctacgatgct atggactact ggggtcaagg aacctcagtc 720
 accgtctcct cg 732

<210> 21
 <211> 244
 <212> ПРТ
 <213> Штучна послідовність
 <220>
 <223> scFv миші (VL-VH-орієнтація)

<400> 21

Asp Val Gln Ile Thr Gln Ser Pro Ser Tyr Leu Ala Ala Ser Pro Gly
 1 5 10 15

Glu Thr Ile Thr Ile Asn Cys Arg Ala Ser Lys Ser Ile Ser Lys Tyr
 20 25 30

Leu Ala Trp Tyr Gln Glu Lys Pro Gly Lys Ala Asn Lys Leu Leu Ile
 35 40 45

His Ser Gly Ser Thr Leu Gln Ser Gly Ile Pro Ser Arg Phe Ser Gly
 50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Glu Pro
 65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Met Tyr Tyr Cys Gln Gln His Ile Glu Tyr Pro Trp
 85 90 95

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg Ala Gly Gly Gly
 100 105 110

Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Ile Gln
115 120 125

Leu Gln Gln Ser Gly Pro Glu Leu Val Lys Pro Gly Ala Ser Val Lys
130 135 140

Met Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Tyr Tyr Met His
145 150 155 160

Trp Val Lys Gln Asn Asn Gly Glu Ser Leu Glu Trp Ile Gly Tyr Phe
165 170 175

Asn Pro Tyr Asn Asp Tyr Thr Arg Tyr Asn Gln Asn Phe Asn Gly Lys
180 185 190

Ala Thr Leu Thr Val Asp Lys Ser Ser Ser Thr Ala Tyr Met Gln Leu
195 200 205

Asn Ser Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala Phe Tyr Tyr Cys Ala Arg Ser
210 215 220

Asp Gly Tyr Tyr Asp Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Ser Val
225 230 235 240

Thr Val Ser Ser

<210> 22
<211> 324
<212> ДНК
<213> Штучна послідовність

<220>
<223> гуманізований домен VL

<400> 22
gatatccaga tgaccagtc tccatccgcc atgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60
atcacttgcc gggcgagtaa gagcattagc aaatatttag cctggttca gcagaaacca 120
gggaaagttc ctaagctccg catccattct ggatctactt tgcaatcagg ggtcccatct 180
cggttcagtg gcagtggatc tgggacagaa ttactctca ccatcagcag cctgcagcct 240
gaagattttg caacttatta ctgtcaacag catattgaat acccgtggac gttcggccaa 300

gggaccaagg tggaatcaa acga 324

<210> 23
 <211> 108
 <212> ПРТ
 <213> Штучна послідовність
 <220>
 <223> гуманізований домен VL

<400> 23

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ala Met Ser Ala Ser Val Gly
 1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Lys Ser Ile Ser Lys Tyr
 20 25 30

Leu Ala Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly Lys Val Pro Lys Leu Arg Ile
 35 40 45

His Ser Gly Ser Thr Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
 50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
 65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln His Ile Glu Tyr Pro Trp
 85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
 100 105

<210> 24
 <211> 357
 <212> ДНК
 <213> Штучна послідовність

<220>
 <223> гуманізований домен VH #1

<400> 24

gaggtccagc tggtagctc tggggctgag gtgaagaagc ctggggctac agtgaagatc 60

tcctgcaagg cttctggata cacattcact gactactaca tgcactgggt gcaacaggcc 120

cctggaaaag ggctgagtg gatgggatat tttaatcctt ataatgatta tactagatac 180

gcagagaagt tccagggcag agtcaccata accgcggaca cgtctacaga cacagcctac 240

atggagctga gcagcctgag atctgaggac acggccgtgt attactgtgc aagatcggt 300

ggttactacg atgctatgga ctactgggggt caaggaacca cagtcaccgt ctctctg 357

<210> 25
<211> 119
<212> ПРТ
<213> Штучна послідовність

<220>
<223> гуманізований домен VH #1

<400> 25

Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

Thr Val Lys Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Tyr
20 25 30

Tyr Met His Trp Val Gln Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Tyr Phe Asn Pro Tyr Asn Asp Tyr Thr Arg Tyr Ala Glu Lys Phe
50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Thr Ser Thr Asp Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Ser Asp Gly Tyr Tyr Asp Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 26
<211> 357
<212> ДНК
<213> Штучна послідовність

<220>
<223> гуманізований домен VH #2

<400> 26

caggtccagc tggtagctg tggggctgag gtgaagaagc ctggggcttc agtgaaggctc 60

tcctgcaagg cttctggata cacattcact gactactaca tgcactgggt gcgacaggcc 120
 cctggacaag ggcttgagt gatgggatat ttaatcctt ataagatta tactagatac 180
 gcacagaagt tccagggcag agtcaccatg accagggaca cgtctatcag cacagcctac 240
 atggagctga gcagcctgag atctgacgac acggccgtgt attactgtgc aagatcggat 300
 gggtactacg atgctatgga ctactggggt caaggaacca cagtcaccgt ctctcag 357

<210> 27
 <211> 119
 <212> ПРТ
 <213> Штучна послідовність

<220>
 <223> гуманізований домен VH #2

<400> 27

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
 1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Tyr
 20 25 30

Tyr Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
 35 40 45

Gly Tyr Phe Asn Pro Tyr Asn Asp Tyr Thr Arg Tyr Ala Gln Lys Phe
 50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Ile Ser Thr Ala Tyr
 65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95

Ala Arg Ser Asp Gly Tyr Tyr Asp Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
 100 105 110

Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
 115

<210> 28
 <211> 726

<212> ДНК

<213> Штучна послідовність

<220>

<223> гуманізований scFv A (VL-VH#1-орієнтація)

<400> 28

```

gatatccaga tgacccagtc tccatccgcc atgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc    60
atcacttgcc gggcgagtaa gagcattagc aaatatttag cctggtttca gcagaaacca    120
gggaaagttc ctaagctccg catccattct ggatctactt tgcaatcagg ggtcccatct    180
cggttcagtg gcagtggatc tgggacagaa ttactctca ccatcagcag cctgcagcct    240
gaagattttg caacttatta ctgtcaacag catattgaat acccgtggac gttcggccaa    300
gggaccaagg tggaaatcaa acgaggtggc ggaggggtctg ggggtggcgg atccggaggt    360
ggtggctctc aggtccagct ggtacagtct ggggctgagg tgaagaagcc tggggctaca    420
gtgaagatct cctgaaggc ttctggatac acattcactg actactacat gcactgggtg    480
caacaggccc ctggaaaagg gcttgagtgg atgggataat ttaatcctta taatgattat    540
actagatacg cagagaagtt ccagggcaga gtcaccataa ccgcgacac gtctacagac    600
acagcctaca tggagctgag cagcctgaga tctgaggaca cggccgtgta ttactgtgca    660
agatcggatg gttactacga tgctatggac tactggggtc aaggaaccac agtcaccgtc    720
tcctcg                                     726

```

<210> 29

<211> 726

<212> ДНК

<213> Штучна послідовність

<220>

<223> гуманізований scFv B (VL-VH#2-орієнтація)

<400> 29

```

gatatccaga tgacccagtc tccatccgcc atgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc    60
atcacttgcc gggcgagtaa gagcattagc aaatatttag cctggtttca gcagaaacca    120
gggaaagttc ctaagctccg catccattct ggatctactt tgcaatcagg ggtcccatct    180
cggttcagtg gcagtggatc tgggacagaa ttactctca ccatcagcag cctgcagcct    240
gaagattttg caacttatta ctgtcaacag catattgaat acccgtggac gttcggccaa    300
gggaccaagg tggaaatcaa acgaggtggc ggaggggtctg ggggtggcgg atccggaggt    360
ggtggctctc aggtccagct ggtacagtct ggggctgagg tgaagaagcc tggggcttca    420
gtgaaggtct cctgaaggc ttctggatac acattcactg actactacat gcactgggtg    480

```

cgacaggccc ctggacaagg gcttgagtgg atgggatatt ttaatccta taatgattat 540
 actagatacg cacagaagtt ccagggcaga gtcacatga ccagggcac gtctatcagc 600
 acagcctaca tggagctgag cagcctgaga tctgacgaca cggccgtgta ttactgtgca 660
 agatcggatg gttactacga tgctatggac tactggggtc aaggaaccac agtcaccgtc 720
 tcctcg 726

<210> 30
 <211> 242
 <212> ПРТ
 <213> Штучна послідовність
 <220>
 <223> гуманізований scFv A (VL-VH#1-орієнтація)
 <400> 30

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ala Met Ser Ala Ser Val Gly
 1 5 10 15
 Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Lys Ser Ile Ser Lys Tyr
 20 25 30
 Leu Ala Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly Lys Val Pro Lys Leu Arg Ile
 35 40 45
 His Ser Gly Ser Thr Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
 50 55 60
 Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
 65 70 75 80
 Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln His Ile Glu Tyr Pro Trp
 85 90 95
 Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Gly Gly Gly Gly
 100 105 110
 Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Val
 115 120 125
 Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala Thr Val Lys Ile Ser
 130 135 140

Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Tyr Tyr Met His Trp Val
145 150 155 160

Gln Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Met Gly Tyr Phe Asn Pro
165 170 175

Tyr Asn Asp Tyr Thr Arg Tyr Ala Glu Lys Phe Gln Gly Arg Val Thr
180 185 190

Ile Thr Ala Asp Thr Ser Thr Asp Thr Ala Tyr Met Glu Leu Ser Ser
195 200 205

Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Ser Asp Gly
210 215 220

Tyr Tyr Asp Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val
225 230 235 240

Ser Ser

<210> 31
<211> 242
<212> ПРТ
<213> Штучна послідовність

<220>
<223> гуманізований scFv B (VL-VH#2-орієнтація)

<400> 31

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ala Met Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Lys Ser Ile Ser Lys Tyr
20 25 30

Leu Ala Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly Lys Val Pro Lys Leu Arg Ile
35 40 45

His Ser Gly Ser Thr Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro

65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln His Ile Glu Tyr Pro Trp
85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Gly Gly Gly Gly
100 105 110

Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gln Val Gln Leu Val
115 120 125

Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala Ser Val Lys Val Ser
130 135 140

Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Tyr Tyr Met His Trp Val
145 150 155 160

Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met Gly Tyr Phe Asn Pro
165 170 175

Tyr Asn Asp Tyr Thr Arg Tyr Ala Gln Lys Phe Gln Gly Arg Val Thr
180 185 190

Met Thr Arg Asp Thr Ser Ile Ser Thr Ala Tyr Met Glu Leu Ser Ser
195 200 205

Leu Arg Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Ser Asp Gly
210 215 220

Tyr Tyr Asp Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val
225 230 235 240

Ser Ser

<210> 32
<211> 732
<212> ДНК
<213> Штучна послідовність

<220>
<223> гуманізований scFv A (VH#1-VL-орієнтація)

<400> 32
gaggtccagc tggtacagtc tgggctgag gtgaagaagc ctggggctac agtgaagatc 60


```

tcctgcaagg ctctggata cacattcact gactactaca tgcactgggt gcaacaggcc 120
cctggaaaag ggctgagtg gatgggatat tttaatcctt ataatgatta tactagatac 180
gcagagaagt tccagggcag agtcaccata accgcggaca cgtctacaga cacagcctac 240
atggagctga gcagcctgag atctgaggac acggccgtgt attactgtgc aagatcggat 300
ggttactacg atgctatgga ctactggggg caaggaacca cagtcaccgt ctctcaggt 360
ggcggagggg ctgggggtgg cggatccgga ggtggtggct ctgatatcca gatgaccag 420
tctccatccg ccatgtctgc atctgtagga gacagagtca ccatcacttg ccgggcgagt 480
aagagcatta gcaaatattt agcctgggtt cagcagaaac cagggaagt tcctaagctc 540
cgcatccatt ctggatctac ttgcaatca ggggtcccat ctcggttcag tggcagtga 600
tctgggacag aatttactct caccatcagc agcctgcagc ctgaagattt tgcaacttat 660
tactgtcaac agcatattga ataccctggg acgttcggcc aagggaacca ggtggaaatc 720
aaacgagcct cg 732

```

<210> 33
 <211> 732
 <212> ДНК
 <213> Штучна послідовність

<220>
 <223> гуманізований scFv В (VH#2-VL-орієнтація)

```

<400> 33
caggtccagc tggtagagtc tggggctgag gtgaagaagc ctggggcttc agtgaaggtc 60
tcctgcaagg ctctggata cacattcact gactactaca tgcactgggt gcgacaggcc 120
cctggacaag ggctgagtg gatgggatat tttaatcctt ataatgatta tactagatac 180
gcacagaagt tccagggcag agtcaccatg accagggaca cgtctatcag cacagcctac 240
atggagctga gcagcctgag atctgacgac acggccgtgt attactgtgc aagatcggat 300
ggttactacg atgctatgga ctactggggg caaggaacca cagtcaccgt ctctcaggt 360
ggcggagggg ctgggggtgg cggatccgga ggtggtggct ctgatatcca gatgaccag 420
tctccatccg ccatgtctgc atctgtagga gacagagtca ccatcacttg ccgggcgagt 480
aagagcatta gcaaatattt agcctgggtt cagcagaaac cagggaagt tcctaagctc 540
cgcatccatt ctggatctac ttgcaatca ggggtcccat ctcggttcag tggcagtga 600
tctgggacag aatttactct caccatcagc agcctgcagc ctgaagattt tgcaacttat 660

```

tactgtcaac agcatattga ataccctggg acgttcggcc aagggacca a ggtggaaatc 720

aaacgcgcct cg 732

<210> 34
 <211> 244
 <212> ПРТ
 <213> Штучна послідовність
 <220>
 <223> гуманізований scFv A (VH#1-VL-орієнтація)

<400> 34

Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
 1 5 10 15

Thr Val Lys Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Tyr
 20 25 30

Tyr Met His Trp Val Gln Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Met
 35 40 45

Gly Tyr Phe Asn Pro Tyr Asn Asp Tyr Thr Arg Tyr Ala Glu Lys Phe
 50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Thr Ser Thr Asp Thr Ala Tyr
 65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95

Ala Arg Ser Asp Gly Tyr Tyr Asp Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
 100 105 110

Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly
 115 120 125

Ser Gly Gly Gly Gly Ser Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ala
 130 135 140

Met Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser
 145 150 155 160

Lys Ser Ile Ser Lys Tyr Leu Ala Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly Lys
 165 170 175

Val Pro Lys Leu Arg Ile His Ser Gly Ser Thr Leu Gln Ser Gly Val
180 185 190

Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr
195 200 205

Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln
210 215 220

His Ile Glu Tyr Pro Trp Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile
225 230 235 240

Lys Arg Ala Ser

<210> 35

<211> 244

<212> ПРТ

<213> Штучна послідовність

<220>

<223> гуманізований scFv B (VH#2-VL-орієнтація)

<400> 35

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Tyr
20 25 30

Tyr Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Tyr Phe Asn Pro Tyr Asn Asp Tyr Thr Arg Tyr Ala Gln Lys Phe
50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Ile Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Ser Asp Gly Tyr Tyr Asp Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly

100 105 110

Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly
115 120 125

Ser Gly Gly Gly Gly Ser Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ala
130 135 140

Met Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser
145 150 155 160

Lys Ser Ile Ser Lys Tyr Leu Ala Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly Lys
165 170 175

Val Pro Lys Leu Arg Ile His Ser Gly Ser Thr Leu Gln Ser Gly Val
180 185 190

Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr
195 200 205

Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln
210 215 220

His Ile Glu Tyr Pro Trp Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile
225 230 235 240

Lys Arg Ala Ser

<210> 36
<211> 1494
<212> ДНК
<213> Штучна послідовність

<220>
<223> гібридний TSC085 SMIP (scFv VL-VH миші - Fc людини)

<400> 36
atggaagcac cagcgagcgt tctctctc ctgctactct ggctcccaga taccaccggt 60
gatgtccaga taaccagtc tccatcttat ctgtctgcat ctctggaga aaccattact 120
attaattgca gggcaagtaa gagcattagc aaatathtag cctggatatca agagaaacct 180
gggaaagcta ataagctact tatcattctt ggatccactt tgcaatctgg aataccatca 240
agggtcagtg gcagtggatc tggtagatg ttactctca ccatcagtag cctggagcct 300

gaagattttg caatgtatta ctgtcaacag catattgaat acccgtggac gttcgggtgt 360
 ggcacaaaac tggaaattaa acgggccggc ggcggcggaa gcggcgggtg cggcagcagc 420
 ggcggcggcg gcagcgagat ccagctgcaa cagtctggac ctgagctggt gaagcctggg 480
 gcttcagtga agatgtctg caaggctct ggatacacat tcaactgact ctacatgcac 540
 tgggtgaagc agaacaatgg agagagcctt gagtggattg gatattttaa tcctataat 600
 gattatacta gatacaacca gaatttcaat ggcaaggcca cattgactgt agacaagtcc 660
 tccagcacag cctacatgca gctcaacagc ctgacatctg aggactctgc attctattac 720
 tgtcaagat cggatggta ctacgatgt atggactact ggggtcaagg aacctcagtc 780
 accgtctctc cgagtgcgc caaatctct gacaaaactc acacatgccc accgtgccc 840
 gcacctgaag ccgcggtgc accgtcagtc ttctcttcc ccccaaaacc caaggacacc 900
 ctcatgatct cccggacccc tgaggtcaca tgcgtggtg tggacgtgag ccacgaagac 960
 cctgaggta agttcaactg gtacgtggac ggcgtggagg tgcataatgc caagacaaag 1020
 ccgcgggagg agcagtacaa cagcacgtac cgtgtgtgta gcgtcctcac cgtcctgcac 1080
 caggactggc tgaatggcaa ggcgtacgcg tgcgcgtct ccaacaaagc cctcccagcc 1140
 cccatcgaga aaacatctc caaagccaaa ggcagcccc gagaaccaca ggtgtacacc 1200
 ctgccccat cccgggatga gctgaccaag aaccaggta gcctgacctg cctgtcaaa 1260
 ggctctatc caagcgacat cgccgtggag tgggagagca atgggcagcc ggagaacaac 1320
 tacaagacca cgctcccggt gctggactcc gacggctct tctctctc cagcaagctc 1380
 accgtggaca agagcagggt gcagcagggg aacgtctct catgctccgt gatgcatgag 1440
 gctctgcaca accactacac gcagaagagc ctctccctgt ctccgggtaa atga 1494

<210> 37
 <211> 1497
 <212> ДНК
 <213> Штучна послідовність

<220>
 <223> гібридний TSC092 SMIP (scFv VH-VL миші - Fc людини)

<400> 37
 atggaagcac cagcgagct tctctctc ctgctactct ggctcccaga taccaccgt 60
 gagatccagc tgcaacagtc tggacctgag ctgggaagc ctggggcttc agtgaagatg 120
 tcttgaagg cttctggata cacattcact gactactaca tgcaactgggt gaagcagaac 180

aatggagaga gcctgagtg gattggatat ttaatcctt ataatgatta tactagatac 240
aaccagaatt tcaatggcaa ggccacattg actgtagaca agtcctccag cacagcctac 300
atgcagctca acagcctgac atctgaggac tctgcattct attactgtgc aagatcggat 360
ggttactacg atgctatgga ctactggggg caaggaacct cagtcaccgt ctctcaggc 420
ggcggcggaa gcggcggtgg cggcagcagc ggcggcggcg gcagcgatgt ccagataacc 480
cagtcctcat ctatcttcg tgcattcctt ggagaaacca ttactattaa ttgcagggca 540
agtaagagca ttagcaata tttagcctgg tatcaagaga aacctgggaa agctaataag 600
ctactatcc attctgagc cactttgcaa tctggaatac catcaagggt cagtggcagt 660
ggatctggta cagattcac tctcaccatc agtagcctgg agcctgaaga tttgcaatg 720
tattactgtc aacagcatat tgaatacccg tggacgttcg gtggtggcac caaactggaa 780
atataacggg cctcgagtga gcccaaatct tctgacaaaa ctacacatg cccaccgtgc 840
ccagcacctg aagccgctgg tgcacgtca gtcttctct tcccccaaa acccaaggac 900
accctcatga tctccggac cctgagggtc acatgcgtgg tgggtggcgt gagccacgaa 960
gacctgagg tcaagtcaa ctggtacgtg gacggcgtgg aggtgcataa tgccaagaca 1020
aagccgctgg aggagcagta caacagcagc taccgtgtgg tcagcgtcct caccgtcctg 1080
caccaggact ggctgaatgg caaggcgtac gcgtgcgcgg tctccaaca agccctccca 1140
gcccccatg agaaaacat ctcaaagcc aaagggcagc cccgagaacc acagggtgac 1200
accctgccc catccggga tgagctgacc aagaaccagg tcagcctgac ctgctggtc 1260
aaaggctct atccaagca catgcctg gagtgggaga gcaatgggca gccggagaac 1320
aactacaaga ccacgctcc cgtgtggac tccgacggct ccttctct ctacagcaag 1380
ctcaccgtgg acaagagcag gtggcagcag gggaacgtct tctcatgctc cgtgatgcat 1440
gaggctctgc acaaccacta cagcagaag agcctctccc tctctcggg taaatga 1497

<210> 38
<211> 477
<212> ПРТ
<213> Штучна послідовність

<220>
<223> гібридний TSC085 SMIP (scFv VL-VH миші - Fc людини)

<400> 38

Asp Val Gln Ile Thr Gln Ser Pro Ser Tyr Leu Ala Ala Ser Pro Gly
1 5 10 15

Glu Thr Ile Thr Ile Asn Cys Arg Ala Ser Lys Ser Ile Ser Lys Tyr
 20 25 30
 Leu Ala Trp Tyr Gln Glu Lys Pro Gly Lys Ala Asn Lys Leu Leu Ile
 35 40 45
 His Ser Gly Ser Thr Leu Gln Ser Gly Ile Pro Ser Arg Phe Ser Gly
 50 55 60
 Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Glu Pro
 65 70 75 80
 Glu Asp Phe Ala Met Tyr Tyr Cys Gln Gln His Ile Glu Tyr Pro Trp
 85 90 95
 Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg Ala Gly Gly Gly
 100 105 110
 Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Ile Gln
 115 120 125
 Leu Gln Gln Ser Gly Pro Glu Leu Val Lys Pro Gly Ala Ser Val Lys
 130 135 140
 Met Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Tyr Tyr Met His
 145 150 155 160
 Trp Val Lys Gln Asn Asn Gly Glu Ser Leu Glu Trp Ile Gly Tyr Phe
 165 170 175
 Asn Pro Tyr Asn Asp Tyr Thr Arg Tyr Asn Gln Asn Phe Asn Gly Lys
 180 185 190
 Ala Thr Leu Thr Val Asp Lys Ser Ser Ser Thr Ala Tyr Met Gln Leu
 195 200 205
 Asn Ser Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala Phe Tyr Tyr Cys Ala Arg Ser
 210 215 220
 Asp Gly Tyr Tyr Asp Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Ser Val
 225 230 235 240

Thr Val Ser Ser Ser Glu Pro Lys Ser Ser Asp Lys Thr His Thr Cys
245 250 255

Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly Ala Pro Ser Val Phe Leu
260 265 270

Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu
275 280 285

Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys
290 295 300

Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys
305 310 315 320

Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu
325 330 335

Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Ala Tyr Ala Cys Ala
340 345 350

Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys
355 360 365

Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser
370 375 380

Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys
385 390 395 400

Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln
405 410 415

Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly
420 425 430

Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln
435 440 445

Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn
450 455 460

His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
465 470 475

<210> 39

<211> 478

<212> ПРТ

<213> Штучна послідовність

<220>

<223> гібридний TSC092 SMIP (scFv VH-VL миші - Fc людини)

<400> 39

Glu Ile Gln Leu Gln Gln Ser Gly Pro Glu Leu Val Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

Ser Val Lys Met Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Tyr
20 25 30

Tyr Met His Trp Val Lys Gln Asn Asn Gly Glu Ser Leu Glu Trp Ile
35 40 45

Gly Tyr Phe Asn Pro Tyr Asn Asp Tyr Thr Arg Tyr Asn Gln Asn Phe
50 55 60

Asn Gly Lys Ala Thr Leu Thr Val Asp Lys Ser Ser Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Met Gln Leu Asn Ser Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala Phe Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Ser Asp Gly Tyr Tyr Asp Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Ser Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly
115 120 125

Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Asp Val Gln Ile Thr Gln Ser Pro Ser
130 135 140

Tyr Leu Ala Ala Ser Pro Gly Glu Thr Ile Thr Ile Asn Cys Arg Ala
145 150 155 160

Ser Lys Ser Ile Ser Lys Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Glu Lys Pro Gly
165 170 175

Lys Ala Asn Lys Leu Leu Ile His Ser Gly Ser Thr Leu Gln Ser Gly
180 185 190

Ile Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu
195 200 205

Thr Ile Ser Ser Leu Glu Pro Glu Asp Phe Ala Met Tyr Tyr Cys Gln
210 215 220

Gln His Ile Glu Tyr Pro Trp Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu
225 230 235 240

Ile Lys Arg Ala Ser Ser Glu Pro Lys Ser Ser Asp Lys Thr His Thr
245 250 255

Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly Ala Pro Ser Val Phe
260 265 270

Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro
275 280 285

Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val
290 295 300

Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr
305 310 315 320

Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val
325 330 335

Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Ala Tyr Ala Cys
340 345 350

Ala Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser
355 360 365

Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro
370 375 380

Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val
385 390 395 400

Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly
405 410 415

Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp
420 425 430

Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp
435 440 445

Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His
450 455 460

Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
465 470 475

<210> 40

<211> 1488

<212> ДНК

<213> Штучна послідовність

<220>

<223> гуманізований TSC188 SMIP (VL-VH#1 scFv-Fc людини)

<400> 40

atggaagcac cagcgagct tctctctc ctgctactct ggctcccaga taccaccggt 60
gatatccaga tgaccagtc tccatccgcc atgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 120
atcacttgcc gggcgagtaa gagcattagc aaatatttag cctggttca gcagaaacca 180
gggaaagttc ctaagctccg catccattct ggaatcact tgcaatcagg ggtcccatct 240
cgggtcagtg gcagtggatc tgggacagaa ttactctca ccatcagcag cctgcagcct 300
gaagattttg caactatta ctgtcaacag catattgaat acccgtggac gttcggccaa 360
gggaccaagg tggaatacaa acgaggtggc ggagggtctg ggggtggcgg atccggaggt 420
gggtgctctg aggtccagct ggtacagtct ggggctgagg tgaagaagcc tggggctaca 480
gtgaagatct cctgcaaggc ttctggatac acattcactg actactacat gcactgggtg 540
caacaggccc ctggaagg gcttgagtgg atgggatatt ttaactcta taatgattat 600
actagatacg cagagaagtt ccagggcaga gtcaccataa ccgcgacac gtctacagac 660
acagctaca tggagctgag cagcctgaga tctgaggaca cggccgtgta ttactgtgca 720
agatcggatg gttactacga tgctatggac tactggggtc aaggaaccac agtcaccgtc 780
tcctcagtg agcccaaatc ttctgacaaa actcacacat gccacccgtg ccagcacct 840

gaagccgagg gtgcaccgtc agtcttctc ttcccccaa aaccaagga caccctcatg 900
atctccgga cccctgaggt cacatgcgtg gtggtggacg tgagccacga agaccctgag 960
gtcaagtta actggtacgt ggacggcgtg gaggtgcata atgccaagac aaagccgagg 1020
gaggagcagt acaacagcac gtaccgtgtg gtcagcgtcc tcaccgtctt gcaccaggac 1080
tggctgaatg gcaaggcgtg cgcgtgcggt gtctcaaca aagccctccc agcccccac 1140
gagaaaacca tctcaaagc caaagggcag ccccgagaac cacaggtgta caccctgccc 1200
ccatccggg atgagctgac caagaaccag gtcagcctga cctgctggt caaaggcttc 1260
tatccaagc acatgcctg ggagtgggag agcaatgggc agccggagaa caactacaag 1320
accacgctc cgtgctgga ctccgacggc tcttcttc tctacagaa gtcaccgtg 1380
gacaagagca ggtggcagca ggggaacgtc ttctcatgt cgtgatga tgaggctctg 1440
cacaaccact acacgcagaa gagcctctcc ctgtctccg gtaaatga 1488

<210> 41
<211> 1488
<212> ДНК
<213> Штучна послідовність

<220>
<223> гуманізований TSC189 SMIP (VL-VH#2 scFv-Fc людини)

<400> 41
atggaagcac cagcgagct tcttcttc ctgtactct ggctcccaga taccacgggt 60
gatatccaga tgaccagtc tccatccgc atgtctcat ctgtaggaga cagatcacc 120
atcactgcc gggcgagtaa gagcattagc aaatatatg cctgggttca gcagaaacca 180
gggaaagttc ctaagctccg catccattct gcatctact tgcaatcagg ggtcccatct 240
cggttcagtg gcagtggatc tgggacagaa ttactctca ccatcagcag cctgcagcct 300
gaagattttg caactatta ctgtcaacag catattgaat acccgtggac gttgggcaa 360
gggaccaagg tggaatacaa acgaggtggc ggagggtctg ggggtggcgg atccggaggt 420
ggtggctctc aggtccagct ggtacgtct ggggctgagg tgaagaagcc tggggcttca 480
gtgaaggctc cctgaaggc ttctggatac acattcactg actactacat gcactgggtg 540
cgacaggccc ctggacaagg gctgagtggt atgggatatt ttaatctta taatgattat 600
actagatacg cacagaagtt ccagggcaga gtcacatga ccaggggacac gtctatcagc 660
acagcctaca tggagctgag cagcctgaga tctgacgaca cggccgtgta ttactgtgca 720
agatcggatg gttactacga tgctatggac tactggggtc aaggaaccac agtcaccgtc 780

tctctgagtg agcccaaatt ttctgacaaa actcacacat gccacccgtg cccagcacct 840
 gaagccgagg gtgcacggtc agtcttctc ttcccccaa aaccaagga caccctcatg 900
 atctcccgga cccctgaggt cacatgctg gtggtggagc tgagccacga agaccctgag 960
 gtcaagttca actggtacgt ggacggcgtg gaggtgcata atgccaagac aaagccgagg 1020
 gaggagcagt acaacagcac gtacgtgtg gtcagcggtc tcaccgtctc gcaccaggac 1080
 tggctgaatg gcaaggcgta cgcgtgcggt gtctccaaca aagccctccc agcccccatc 1140
 gaaaaaaca tctcaaagc caaagggcag ccccgagaac cacaggtgta caccctgccc 1200
 ccatccgggg atgagctgac caagaaccag gtcagcctga cctgcctggt caaaggcttc 1260
 tatccaagcg acatgccgtt ggagtgggag agcaatgggc agccggagaa caactacaag 1320
 accacgctc cgtgctgga ctccgacggc tctcttcc tctacagaa gctcaccgtg 1380
 gacaagagca ggtggcagca ggggaacgtc ttctcatgct cgtgatgca tgaggctctg 1440
 cacaaccact acacgcagaa gagcctctcc ctgtctccgg gtaaatga 1488

<210> 42
 <211> 475
 <212> ПРТ
 <213> Штучна послідовність

<220>
 <223> гуманізований TSC188 SMIP (scFv-Fc VL-VH#1 людини)

<400> 42

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ala Met Ser Ala Ser Val Gly
 1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Lys Ser Ile Ser Lys Tyr
 20 25 30

Leu Ala Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly Lys Val Pro Lys Leu Arg Ile
 35 40 45

His Ser Gly Ser Thr Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
 50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
 65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln His Ile Glu Tyr Pro Trp

85	90	95
Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Gly Gly Gly Gly		
100	105	110
Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Val		
115	120	125
Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala Thr Val Lys Ile Ser		
130	135	140
Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Tyr Tyr Met His Trp Val		
145	150	155
		160
Gln Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Met Gly Tyr Phe Asn Pro		
165	170	175
Tyr Asn Asp Tyr Thr Arg Tyr Ala Glu Lys Phe Gln Gly Arg Val Thr		
180	185	190
Ile Thr Ala Asp Thr Ser Thr Asp Thr Ala Tyr Met Glu Leu Ser Ser		
195	200	205
Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Ser Asp Gly		
210	215	220
Tyr Tyr Asp Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val		
225	230	235
		240
Ser Ser Ser Glu Pro Lys Ser Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro		
245	250	255
Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly Ala Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro		
260	265	270
Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr		
275	280	285
Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn		
290	295	300
Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg		
305	310	315
		320

Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val
325 330 335

Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Ala Tyr Ala Cys Ala Val Ser
340 345 350

Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys
355 360 365

Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp
370 375 380

Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe
385 390 395 400

Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu
405 410 415

Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe
420 425 430

Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly
435 440 445

Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr
450 455 460

Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
465 470 475

<210> 43

<211> 475

<212> ПРТ

<213> Штучна послідовність

<220>

<223> гуманізований TSC189 SMIP (VL-VH#2 scFv-Fc людини)

<400> 43

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ala Met Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Lys Ser Ile Ser Lys Tyr
20 25 30

Leu Ala Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly Lys Val Pro Lys Leu Arg Ile
35 40 45

His Ser Gly Ser Thr Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln His Ile Glu Tyr Pro Trp
85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Gly Gly Gly Gly
100 105 110

Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gln Val Gln Leu Val
115 120 125

Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala Ser Val Lys Val Ser
130 135 140

Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Tyr Tyr Met His Trp Val
145 150 155 160

Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met Gly Tyr Phe Asn Pro
165 170 175

Tyr Asn Asp Tyr Thr Arg Tyr Ala Gln Lys Phe Gln Gly Arg Val Thr
180 185 190

Met Thr Arg Asp Thr Ser Ile Ser Thr Ala Tyr Met Glu Leu Ser Ser
195 200 205

Leu Arg Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Ser Asp Gly
210 215 220

Tyr Tyr Asp Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val
225 230 235 240

Ser Ser Ser Glu Pro Lys Ser Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro
245 250 255

Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly Ala Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro
260 265 270

Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr
275 280 285

Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn
290 295 300

Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg
305 310 315 320

Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val
325 330 335

Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Ala Tyr Ala Cys Ala Val Ser
340 345 350

Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys
355 360 365

Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp
370 375 380

Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe
385 390 395 400

Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu
405 410 415

Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe
420 425 430

Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly
435 440 445

Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr
450 455 460

Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
465 470 475

<210> 44
 <211> 1794
 <212> ДНК
 <213> Штучна послідовність

<220>
 <223> гібридний TSC084 інтерцептор (scFv-Fc-CH1 VL-VH 107-1A4 миші)

<400> 44
 atggaagcac cagcgagct tcttctctc ctgctactct ggctcccaga taccaccggt 60
 gatgtccaga taaccagtc tccatcttat ctgtctgcat ctctggaga aaccattact 120
 ataatgca gggcaagtaa gagcattagc aaatatttag cctggatca agagaaacct 180
 gggaaagcta ataagctact tatccattct ggatccactt tgcaatctgg aatacatca 240
 aggttcagtg gcagtggatc tggtagatc ttactctca ccatcagtag cctggagcct 300
 gaagattttg caatgtatta ctgtcaacag catattgaat acccgtggac gtccggtggt 360
 ggcacaaaac tggaataaa acgggccggc ggcggcgga ggcggcggtg cggcagcagc 420
 ggcggcggtg gcagcgagat ccagctgcaa cagtctggac ctgagctggt gaagcctggg 480
 gcttcagtg agatgtctg caaggctct ggatacacat tcaactgact ctacatgcac 540
 tgggtgaagc agaacaatgg agagagcctt gagtggattg gatatattaa tcttataat 600
 gattatacta gatacaacca gaatttcaat ggcaaggcca cattgactgt agacaagtcc 660
 tccagcacag cctacatgca gctcaacagc ctgacatctg aggactctgc attctattac 720
 tgttcaagat cggatggtta ctacgatgt atggactact ggggtcaagg aacctcagtc 780
 accgtctctc cgagcgagcc caaatctct gacaaaactc acacatgcc accgtgccc 840
 gcaactgaag ccgcggtgac accgtcagtc ttctcttcc ccccaaaacc caaggacacc 900
 ctcatgatct cccggacccc tgaggtcaca tgcgtggtg tggacgtgag ccacgaagac 960
 cctgaggtca agttcaactg gtacgtggac ggcgtggagg tgcataatgc caagacaaag 1020
 ccgcggtgag agcagtacaa cagcacgtac cgtgtgtgca gcgtctcac cgtctgcac 1080
 caggactggc tgaatggcaa ggcgtacgct tgcggtgtc ccaacaaagc cctccagcc 1140
 cccatcgaga aaacctctc caaagccaaa ggcagcccc gagaaccaca ggtgtacacc 1200
 ctgccccat cccgggatga gctgaccaag aaccaggta gcctgacctg cctgtcaaa 1260
 ggcttctatc caagcgacat cgcgtggag tgggagagca atgggcagcc ggagaacaac 1320
 tacaagacca cgcctccgt gctggactcc gacggctct tcttctcta cagcaagctc 1380
 accgtggaca agagcaggtg gcagcagggg aacgtctct catgctcgt gatgcatgag 1440

gctctgcaca accactacac gcagaagagc ctctccctgt ctccgggtaa atctagagcc 1500
 tccaccaagg gccatcgggt cttccccctg gcacctctct ccaagagcac ctctgggggc 1560
 acagcggccc tgggctgcct ggtcaaggac tacttccccg agccgggtgac ggtgtcgtgg 1620
 aactcaggcg ccttgaccag cggcgtgcac accttccccg ctgtcttaca gtcctcagga 1680
 ctctactccc tcagcagcgt ggtgaccgtg cctccagca gcttgggcac ccagacctac 1740
 atctgcaacg tgaatcaca gccccagcaac accaaggtgg acaagaaagt ttga 1794

<210> 45
 <211> 1821
 <212> ДНК
 <213> Штучна послідовність

<220>
 <223> інтерцептор TSC093 (Cris7 scFv-Fc-CkYAE)

<400> 45
 atggaagcac cagcgagct tcttctctc ctgtactct ggctcccaga taccacgggt 60
 caggtcacgc tgggtcagtc tggggcgga gttgtcagc ctggcggtc actgaggctg 120
 tcttgaagg cttctggcta caccttact agatctacga tgcactgggt aaggcaggcc 180
 cctggaagg gtctggaatg gattggatac attaatccta gcagtgtta tactaattac 240
 aatcagaaat tcaaggacag gttcacaatc agcgagaca aatccaagag cacagccttc 300
 ctgcagatgg acagcctgag gcccgaggac accggcgtct atttctgtc acgccccaa 360
 gtccactatg attacaacgg gtttcttac tggggccaag ggactccgt cactgtctct 420
 agcgtggcg gagggctcg ggtggcgga tccggaggtg gtggctctgc acaagacatc 480
 cagatgaccc agtctccaag cagcctgtct gcaagcgtgg gggacagggt caccatgacc 540
 tgcagtgcca gctcaagtgt aagttacatg aactggtacc agcagaagcc cggcaaggcc 600
 cccaaaagat ggattatga ctatccaaa ctggctctg gagtccctgc tcgcttcagt 660
 ggagtggtg ctgggaccga ctataccctc acaatcagca gctgcagcc cgaagatttc 720
 gccactatt actgcagca gtggagtcgt aaccaccca cgttcggagg ggggaccaag 780
 ctacaaatta cagctcgag tgagccaaa tcttctgaca aaactcacac atgccaccg 840
 tgcccgacac ctgaagccgc ggggtcacccg tcagtcttc tttcccccc aaaaccaag 900
 gacacctca tgatctccg gacctgtgag gtcacatgcg tgggtgtgga cgtgagccac 960
 gaagacctg aggtcaagtt caactgttac gtggacggcg tggagggtga taatgccaag 1020
 acaagccgc gggaggagca gtacaacagc acgtaccgtg tggtcagcgt cctaccgtc 1080

ctgcaccagg actggctgaa tggcaaggcg tacgcgtgcg cggctctcaa caaagccctc 1140
ccagccccc tggagaaaac catctccaaa gccaaaggcg agccccgaga accacagggtg 1200
tacaccctgc ccccatcccg ggaatgagctg accaagaacc aggtcagcct gacctgcctg 1260
gtcaaaggct tctatccaag cgacatcgcc gtggagtggg agagcaatgg gcagccggag 1320
aacaactaca agaccacgcc tccgtgctg gactccgacg gctcctctt cctctacagc 1380
aagctcaccg tggacaagag cagggtggcag caggggaacg tcttctatg ctccgtgatg 1440
catgaggctc tgcacaacca ctacacgag aagagcctct cctgtctcc gggtaaatct 1500
agaactgtgg ctgcaccatc tgtctcacc tcccgccat ctgatgagca gttgaaatct 1560
ggaactgcct ctgtgtgtg cctgctgaat tactctatc ccagagaggc caaagtacag 1620
tggaagggtg ataacgccct ccaatcgggt aactcccagg agatgcccac agagcaggac 1680
agcaaggaca gcacctacag cctcagcagc gagctgacgc tgagcaaagc agactacgag 1740
aaacacaaag tctacgcctg cgaagtcacc catcaggggc tgagctcgcc cgtcacaag 1800
agcttaaca ggggagagtg a 1821

<210> 46
<211> 577
<212> ПРТ
<213> Штучна послідовність
<220>
<223> інтерцептор TSC084 (VL-VH 107-1A4 scFv-Fc-CH1 миші)
<400> 46

Asp Val Gln Ile Thr Gln Ser Pro Ser Tyr Leu Ala Ala Ser Pro Gly
1 5 10 15

Glu Thr Ile Thr Ile Asn Cys Arg Ala Ser Lys Ser Ile Ser Lys Tyr
20 25 30

Leu Ala Trp Tyr Gln Glu Lys Pro Gly Lys Ala Asn Lys Leu Leu Ile
35 40 45

His Ser Gly Ser Thr Leu Gln Ser Gly Ile Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Glu Pro
65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Met Tyr Tyr Cys Gln Gln His Ile Glu Tyr Pro Trp
85 90 95

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg Ala Gly Gly Gly
100 105 110

Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Ile Gln
115 120 125

Leu Gln Gln Ser Gly Pro Glu Leu Val Lys Pro Gly Ala Ser Val Lys
130 135 140

Met Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Tyr Tyr Met His
145 150 155 160

Trp Val Lys Gln Asn Asn Gly Glu Ser Leu Glu Trp Ile Gly Tyr Phe
165 170 175

Asn Pro Tyr Asn Asp Tyr Thr Arg Tyr Asn Gln Asn Phe Asn Gly Lys
180 185 190

Ala Thr Leu Thr Val Asp Lys Ser Ser Ser Thr Ala Tyr Met Gln Leu
195 200 205

Asn Ser Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala Phe Tyr Tyr Cys Ala Arg Ser
210 215 220

Asp Gly Tyr Tyr Asp Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Ser Val
225 230 235 240

Thr Val Ser Ser Ser Glu Pro Lys Ser Ser Asp Lys Thr His Thr Cys
245 250 255

Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly Ala Pro Ser Val Phe Leu
260 265 270

Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu
275 280 285

Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys
290 295 300

Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys
305 310 315 320

Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu
325 330 335

Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Ala Tyr Ala Cys Ala
340 345 350

Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys
355 360 365

Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser
370 375 380

Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys
385 390 395 400

Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln
405 410 415

Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly
420 425 430

Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln
435 440 445

Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn
450 455 460

His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys Ser Arg Ala
465 470 475 480

Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser
485 490 495

Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe
500 505 510

Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly
515 520 525

Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu

530 535 540

Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr
545 550 555 560

Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys
565 570 575

Val

<210> 47
<211> 586
<212> ПРТ
<213> Штучна послідовність

<220>
<223> інтерцептор TSC093 (Cris7 scFv-Fc-CkYAE)

<400> 47

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Arg Ser
20 25 30

Thr Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45

Gly Tyr Ile Asn Pro Ser Ser Ala Tyr Thr Asn Tyr Asn Gln Lys Phe
50 55 60

Lys Asp Arg Phe Thr Ile Ser Ala Asp Lys Ser Lys Ser Thr Ala Phe
65 70 75 80

Leu Gln Met Asp Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Gly Val Tyr Phe Cys
85 90 95

Ala Arg Pro Gln Val His Tyr Asp Tyr Asn Gly Phe Pro Tyr Trp Gly
100 105 110

Gln Gly Thr Pro Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly
115 120 125

Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Ala Gln Asp Ile Gln Met Thr Gln
 130 135 140

Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Met Thr
 145 150 155 160

Cys Ser Ala Ser Ser Ser Val Ser Tyr Met Asn Trp Tyr Gln Gln Lys
 165 170 175

Pro Gly Lys Ala Pro Lys Arg Trp Ile Tyr Asp Ser Ser Lys Leu Ala
 180 185 190

Ser Gly Val Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Tyr
 195 200 205

Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr
 210 215 220

Cys Gln Gln Trp Ser Arg Asn Pro Pro Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys
 225 230 235 240

Leu Gln Ile Thr Arg Ser Ser Glu Pro Lys Ser Ser Asp Lys Thr His
 245 250 255

Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly Ala Pro Ser Val
 260 265 270

Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr
 275 280 285

Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu
 290 295 300

Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys
 305 310 315 320

Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser
 325 330 335

Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Ala Tyr Ala
 340 345 350

Cys Ala Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile

355 360 365
 Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro
 370 375 380
 Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu
 385 390 395 400
 Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn
 405 410 415
 Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser
 420 425 430
 Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg
 435 440 445
 Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu
 450 455 460
 His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys Ser
 465 470 475 480
 Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu
 485 490 495
 Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Tyr Phe
 500 505 510
 Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln
 515 520 525
 Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Ala Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser
 530 535 540
 Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Glu Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu
 545 550 555 560
 Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser
 565 570 575
 Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu
 580 585

<210> 48
 <211> 2283
 <212> ДНК
 <213> Штучна послідовність

 <220>
 <223> гуманізований TSC194 Scorpion (huVL-VH#2 107-1A4 scFv-Fc-Cris7 scFv)

 <400> 48
 atggaagcac cagcgagct tcttctctc ctgctactct ggctcccaga taccacgggt 60
 gatatccaga tgaccagtc tccatccgcc atgtctcat ctgtaggaga cagagtcacc 120
 atcactgcc gggcgagtaa gagcattagc aaatatttag cctggttca gcagaaacca 180
 gggaaagttc ctaagctccg catccattct ggatctact tgcaatcagg ggtcccatct 240
 cggttcagtg gcagtgatc tgggacagaa ttactctca ccatcagcag cctgcagcct 300
 gaagattttg caactatta ctgtcaacag catattgaat acccgtaggac gttcgccaa 360
 gggaccaagg tggaatacaa acgaggtggc ggagggctg ggggtggcgg atccggaggt 420
 ggtggctctc aggtccagct ggtacagtct ggggctgagg tgaagaagcc tggggctca 480
 gtgaaggtct cctgaaggc ttctggatac acattcactg actactacat gcactgggtg 540
 cgacaggccc ctggacaagg gcttgatgg atgggatatt ttaatctta taatgattat 600
 actagatacg cacagaagtt ccagggcaga gtcacatga ccagggacac gtctatcagc 660
 acagctaca tggagctgag cagcctgaga tctgacgaca cggccgtgta ttactgtgca 720
 agatcgatg gttactacga tgctatggac tactggggtc aaggaaccac agtcaccgtc 780
 tctcgagtg agccaaatc ttctgacaaa actcacacat gccaccgtg cccagcacct 840
 gaagccgagg gtgcaccgtc agtcttctc ttcccccaa aaccaagga caccctcatg 900
 atctccgga cccctgaggt cacatgctg gtggtggacg tgagccacga agaccctgag 960
 gtcaagttca actggtact ggacggcgtg gaggtgcata atgccaagac aaagccgagg 1020
 gaggagcagt acaacagcac gtaccgtgtg gtcagcgtcc tcaccgtctc gcaccaggac 1080
 tggctgaatg gcaaggcgta cgcgtgcgcg gtctccaaca aagccctccc agccccatc 1140
 gagaaaacca tctcaaagc caaagggcag ccccgagaac cacaggtgta caccctgccc 1200
 ccatccggg atgagctgac caagaaccag gtcagcctga cctgctggt caaaggcttc 1260
 tatccaagcg acatgcctg ggagtgggag agcaatgggc agccggagaa caactacaag 1320
 accacgctc cgtgtctgga ctccgacggc tcttcttc tctacagaa gctcaccgtg 1380

gacaagagca ggtggcagca ggggaacgtc ttctcatgct cctgatgca tgaggctctg 1440
 cacaaccact acacgcagaa gagcctctcc ctgtctccgg gtcagaggca caacaattct 1500
 tcctgaata caggaactca gatggcaggt cattctccga attctcaggt ccagctgggtg 1560
 cagctctgggg gcggagtggg gcagcctggg cggctactga ggctgtctg caaggcttct 1620
 ggctacacct ttactagatc tacgatgcac tgggtaaggc aggccctgg aaagggtctg 1680
 gaatggattg gatacattaa tcctagcagt gcttatacta attacaatca gaaattcaag 1740
 gacagggtca caatcagcg agacaaatcc aagagcacag ccttctgca gatggacagc 1800
 ctgaggcccg aggacaccgg cgtctatttc tgtcacggc cccaagtcca ctatgattac 1860
 aacgggttc ctactgggg ccaagggact cccgtactgt tctctagcgg tggcggaggg 1920
 tctgggggtg gcggatccgg aggtgggtggc tctgacaag acatccagat gaccagctct 1980
 ccaagcagcc tgtctgcaag cgtgggggac agggtcacca tgacctcag tgccagctca 2040
 agtgaagt acatgaactg gtaccagcag aagcccgga agggcccca aagatggatt 2100
 tatgactcat ccaactggc ttctggagtc cctgctcgt tcagtggcag tgggtctggg 2160
 accgactata cctcacaat cagcagcgtg cagcccgaag attcgccac ttattactgc 2220
 cagcagtggg gtcgtaacct acccagctc ggagggggga ccaagctaca aattacacga 2280
 taa 2283

<210> 49
 <211> 740
 <212> ПРТ
 <213> Штучна послідовність
 <220>
 <223> гуманізований TSC194 Scorpion (huVL-VH#2 107-1A4 scFv-Fc-Cris7 scFv)
 <400> 49
 Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ala Met Ser Ala Ser Val Gly
 1 5 10 15
 Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Lys Ser Ile Ser Lys Tyr
 20 25 30
 Leu Ala Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly Lys Val Pro Lys Leu Arg Ile
 35 40 45
 His Ser Gly Ser Thr Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
 50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln His Ile Glu Tyr Pro Trp
85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Gly Gly Gly Gly
100 105 110

Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gln Val Gln Leu Val
115 120 125

Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala Ser Val Lys Val Ser
130 135 140

Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Tyr Tyr Met His Trp Val
145 150 155 160

Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met Gly Tyr Phe Asn Pro
165 170 175

Tyr Asn Asp Tyr Thr Arg Tyr Ala Gln Lys Phe Gln Gly Arg Val Thr
180 185 190

Met Thr Arg Asp Thr Ser Ile Ser Thr Ala Tyr Met Glu Leu Ser Ser
195 200 205

Leu Arg Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Ser Asp Gly
210 215 220

Tyr Tyr Asp Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val
225 230 235 240

Ser Ser Ser Glu Pro Lys Ser Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro
245 250 255

Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly Ala Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro
260 265 270

Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr
275 280 285

Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn
290 295 300

Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg
305 310 315 320

Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val
325 330 335

Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Ala Tyr Ala Cys Ala Val Ser
340 345 350

Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys
355 360 365

Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp
370 375 380

Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe
385 390 395 400

Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu
405 410 415

Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe
420 425 430

Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly
435 440 445

Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr
450 455 460

Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Gln Arg His Asn Asn Ser
465 470 475 480

Ser Leu Asn Thr Gly Thr Gln Met Ala Gly His Ser Pro Asn Ser Gln
485 490 495

Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg Ser
500 505 510

Leu Arg Leu Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Arg Ser Thr
515 520 525

Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile Gly
530 535 540

Tyr Ile Asn Pro Ser Ser Ala Tyr Thr Asn Tyr Asn Gln Lys Phe Lys
545 550 555 560

Asp Arg Phe Thr Ile Ser Ala Asp Lys Ser Lys Ser Thr Ala Phe Leu
565 570 575

Gln Met Asp Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Gly Val Tyr Phe Cys Ala
580 585 590

Arg Pro Gln Val His Tyr Asp Tyr Asn Gly Phe Pro Tyr Trp Gly Gln
595 600 605

Gly Thr Pro Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly
610 615 620

Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Ala Gln Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser
625 630 635 640

Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Met Thr Cys
645 650 655

Ser Ala Ser Ser Ser Val Ser Tyr Met Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro
660 665 670

Gly Lys Ala Pro Lys Arg Trp Ile Tyr Asp Ser Ser Lys Leu Ala Ser
675 680 685

Gly Val Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Tyr Thr
690 695 700

Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys
705 710 715 720

Gln Gln Trp Ser Arg Asn Pro Pro Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu
725 730 735

Gln Ile Thr Arg

740

<210> 50
 <211> 2283
 <212> ДНК
 <213> Штучна послідовність

<220>
 <223> гуманізований TSC199 Scorpion (huVL-VH#1 107-1A4 scFv-Fc-Cris7 scFv)

<400> 50
 atggaagcac cagcgagct tctctctc ctgtactct ggctcccaga taccaccggt 60
 gataccaga tgaccagtc tccatccgcc atgtctcat ctgtaggaga cagagtcacc 120
 atcactggcc gggcgagtaa gagcattagc aaatatttag cctgggttca gcagaaacca 180
 gggaaagttc ctaagctccg catccattct ggaatctact tgcaatcagg ggtcccatct 240
 cgggttcagt gcagtggatc tgggacagaa ttactctca ccatcagcag cctgcagcct 300
 gaagattttg caactatta ctgtcaacag catattgaat acccgtggac gttcggccaa 360
 gggaccaagg tggaaatcaa acgaggtggc ggagggctg ggggtggcgg atccggaggt 420
 ggtggctctg aggtccagct ggtacagtct ggggctgagg tgaagaagcc tggggctaca 480
 gtgaagatct cctgaaggc ttctggatac acattcactg actactacat gcactgggtg 540
 caacaggccc ctgaaaagg gcttgagtgg atgggatatt ttaactctta taatgattat 600
 actagatacg cagagaagtt ccagggcaga gtcaccataa ccgcgacac gtctacagac 660
 acagctaca tggagctgag cagcctgaga tctaggaca cggccgtgta ttactgtgca 720
 agatcggatg gttactacga tgctatggac tactggggtc aaggaaccac agtcaccgtc 780
 tctcagagt agcccaaact ttctgacaaa actcacacat gccaccgtg ccagcacct 840
 gaagccgagg gtgcaccgtc agtctctctc tccccccaa aaccaaggga caccctcatg 900
 atctcccgga cccctgaggt cacatgcgtg gtggtggacg tgagccacga agaccctgag 960
 gtcaagttca actggtactg ggacggcgtg gaggtgcata atgccaagac aaagccgagg 1020
 gaggagcagt acaacagcac gtaccgtgtg gtcagcgtcc tcaccgtcct gcaccaggac 1080
 tggctgaatg gcaaggcgta cgcgtgcgcg gtctccaaca aagccctccc agcccccatc 1140
 gaaaaacca tctcaaagc caaagggcag ccccgagaac cacaggtgta caccctgccc 1200
 ccatccggg atgagctgac caagaaccag gtcagcctga cctgcctggt caaaggcttc 1260
 tatccaagcg acatgccgt ggagtgggag agcaatgggc agccggagaa caactacaag 1320
 accacgctc cgtgtctgga ctccgacggc tctctcttc tctacagaa gtcaccgtg 1380

gacaagagca ggtggcagca ggggaacgtc ttctcatgct ccgtgatgca tgaggctctg 1440
 cacaaccact acacgcagaa gagcctctcc ctgtctccgg gtcagaggca caacaattct 1500
 tccctgaata caggaactca gatggcaggt cattctccga attctcaggt ccagctgggtg 1560
 cagtctgggg gcggagtggg gcagcctggg cggctactga ggctgtcctg caaggcttct 1620
 ggctacacct ttactagatc tacgatgcac tgggtaaggc aggccctgg aaagggtctg 1680
 gaatggattg gatacattaa tcctagcagt gcttatacta attacaatca gaaattcaag 1740
 gacaggttca caatcagcgc agacaaatcc aagagcacag ccttcctgca gatggacagc 1800
 ctgaggcccg aggacaccgg cgtctattc tgtgcacggc cccaagtcca ctatgattac 1860
 aacgggttcc cttactgggg ccaagggact cccgtcactg tctctagcgg tggcggaggg 1920
 tctgggggtg gcggatccgg aggtgggtggc tctgcacaag acatccagat gaccagctct 1980
 ccaagcagcc tgtctgcaag cgtggggggac agggcacca tgacctgag tgccagctca 2040
 agtgaagtt acatgaactg gtaccagcag aagcccgga agggcccaaa aagatggatt 2100
 tatgactcat ccaaaactggc ttctggagtc cctgctcgt tcagtggcag tgggtctggg 2160
 accgactata cctcacaat cagcagcctg cagcccgaag atttcgccac ttattactgc 2220
 cagcagtggg gtcgtaaccc acccagttc ggagggggga ccaagctaca aattacacga 2280
 taa 2283

<210> 51
 <211> 740
 <212> ПРТ
 <213> Штучна послідовність
 <220>
 <223> гуманізований TSC199 Scorpion (huVL-VH#1 107-1A4 scFv-Fc-Cris7 scFv)
 <400> 51

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ala Met Ser Ala Ser Val Gly
 1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Lys Ser Ile Ser Lys Tyr
 20 25 30

Leu Ala Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly Lys Val Pro Lys Leu Arg Ile
 35 40 45

His Ser Gly Ser Thr Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly

50 55 60
 Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
 65 70 75 80
 Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln His Ile Glu Tyr Pro Trp
 85 90 95
 Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Gly Gly Gly Gly
 100 105 110
 Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Val
 115 120 125
 Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala Thr Val Lys Ile Ser
 130 135 140
 Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Tyr Tyr Met His Trp Val
 145 150 155 160
 Gln Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Met Gly Tyr Phe Asn Pro
 165 170 175
 Tyr Asn Asp Tyr Thr Arg Tyr Ala Glu Lys Phe Gln Gly Arg Val Thr
 180 185 190
 Ile Thr Ala Asp Thr Ser Thr Asp Thr Ala Tyr Met Glu Leu Ser Ser
 195 200 205
 Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Ser Asp Gly
 210 215 220
 Tyr Tyr Asp Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val
 225 230 235 240
 Ser Ser Ser Glu Pro Lys Ser Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro
 245 250 255
 Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly Ala Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro
 260 265 270
 Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr
 275 280 285

Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn
290 295 300

Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg
305 310 315 320

Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val
325 330 335

Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Ala Tyr Ala Cys Ala Val Ser
340 345 350

Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys
355 360 365

Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp
370 375 380

Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe
385 390 395 400

Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu
405 410 415

Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe
420 425 430

Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly
435 440 445

Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr
450 455 460

Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Gln Arg His Asn Asn Ser
465 470 475 480

Ser Leu Asn Thr Gly Thr Gln Met Ala Gly His Ser Pro Asn Ser Gln
485 490 495

Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg Ser
500 505 510

Leu Arg Leu Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Arg Ser Thr
515 520 525

Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile Gly
530 535 540

Tyr Ile Asn Pro Ser Ser Ala Tyr Thr Asn Tyr Asn Gln Lys Phe Lys
545 550 555 560

Asp Arg Phe Thr Ile Ser Ala Asp Lys Ser Lys Ser Thr Ala Phe Leu
565 570 575

Gln Met Asp Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Gly Val Tyr Phe Cys Ala
580 585 590

Arg Pro Gln Val His Tyr Asp Tyr Asn Gly Phe Pro Tyr Trp Gly Gln
595 600 605

Gly Thr Pro Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly
610 615 620

Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Ala Gln Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser
625 630 635 640

Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Met Thr Cys
645 650 655

Ser Ala Ser Ser Ser Val Ser Tyr Met Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro
660 665 670

Gly Lys Ala Pro Lys Arg Trp Ile Tyr Asp Ser Ser Lys Leu Ala Ser
675 680 685

Gly Val Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Tyr Thr
690 695 700

Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys
705 710 715 720

Gln Gln Trp Ser Arg Asn Pro Pro Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu
725 730 735

Gln Ile Thr Arg
740

<210> 52
<211> 1800
<212> ДНК
<213> Штучна послідовність

<220>
<223> інтерцептор TSC125 (Cris7 scFv-Fc-CH1)

<400> 52
atggaagcac cagcgagct tcttctctc ctgctactct ggctcccaga taccaccggt 60
caggctcagc tgggtcagtc tgggggcgga gtggtgcagc ctgggcggtc actgaggctg 120
tcttgaagg cttctggcta cacctttact agatctacga tgcactgggt aaggcaggcc 180
cctgaaagg gtctggaatg gattggatac attaatccta gcagtctta tactaattac 240
aatcagaaat tcaaggacag gttcacaatc agcgagaca aatccaagag cacagccttc 300
ctgcagatgg acagcctgag gcccgaggac accggcgtct atttctgtc acggcccca 360
gtccactatg attacaacgg gtttcttac tggggccaag ggactccgt cactgtctct 420
agcgtggcg gaggtctgg ggggtgcgga tccggagggt gtggtctgc acaagacatc 480
cagatgacc agtctcaag cagcctgtct gcaagcgtgg gggacagggt caccatgacc 540
tgcatgtcca gctcaagtg aagttacatg aactggtacc agcagaagcc cggcaaggcc 600
ccaaaagat ggattatga ctcatcaaa ctggctctg gagtccctgc tcgctcagt 660
ggcagtggt ctgggaccga ctataccctc acaatcagca gcctgcagcc cgaagatttc 720
gccactatt actgccagca gtggagtcgt aaccaccca cgttcggagg ggggaccaag 780
ctacaaatta cagctcgag tgagccaaa tctctgaca aaactcacac atgccaccg 840
tgccagcac ctgaagccgc ggggtcaccc tcagttctcc tcttcccc aaacccaag 900
gacaccctca tgatctccc gaccctgag gtcacatgc tgggtgtgga cgtgagccac 960
gaagaccctg aggtcaagt caactgtac gtggacggcg tggagggtga taatgccaag 1020
acaaagccgc gggaggagca gtacaacagc acgtaccgtg tggtcagcgt cctcaccgtc 1080
ctgcaccagg actggctgaa tggcaaggcg tacgcgtgcg cggcttcaa caaagccctc 1140
ccagccccc tcgagaaaac catctcaaa gccaaagggc agccccgaga accacagggtg 1200
tacaccctgc cccatccc ggatgagctg accaagaacc aggtcagcct gacctgctg 1260
gtcaaaaggct tctatcaag cgacatgcc gtggagtggg agagcaatgg gcagccggag 1320

aacaactaca agaccacgcc tcccggtgctg gactccgacg gctcctctt cctctacagc 1380
aagctcacgg tggacaagag cagggtggcag caggggaacg tcttctcatg ctccgtgatg 1440
catgaggctc tgcacaacca ctacacgcag aagagcctct cctgtctcc gggtaaatct 1500
agagcctcca ccaagggccc atcggtcttc cccctggcac cctcctcaa gagcacctct 1560
gggggcacag cggccctggg ctgctggtc aaggactact tccccgagcc ggtgacgggtg 1620
tcgtggaact caggcgccct gaccagcggc gtgcacacct tcccggtgt cctacagtcc 1680
tcaggactct actcctcag cagcgtggtg accgtgccct ccagcagctt gggcacccag 1740
acctacatct gcaacgtgaa tcacaagccc agcaacacca aggtggacaa gaaagtttga 1800

<210> 53
<211> 1809
<212> ДНК
<213> Штучна послідовність

<220>
<223> гуманізований інтерцептор TSC192 (huVL-VH#2 107-1A4 scFv-Fc-CkYAE)

<400> 53
atggaagcac cagcgagct tcttctctc ctgctactct ggctcccaga taccacgggt 60
gatatccaga tgaccagtc tccatccgcc atgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 120
atcacttgcg gggcgagtaa gagcattagc aaatatttag cctggttca gcagaaacca 180
gggaaagttc ctaagctccg catccattct ggatctact tgcaatcagg ggtcccatct 240
cgggtcagtg gcagtggatc tgggacagaa ttactctca ccatcagcag cctgcagcct 300
gaagattttg caacttatta ctgtcaacag catattgaat acccgtggac gttcggccaa 360
gggaccaagg tggaaatcaa acgagggtgc ggagggtctg ggggtggcgg atccggaggt 420
ggtggctctc aggtccagct ggtacagtct ggggctgagg tgaagaagcc tggggcttca 480
gtgaaggctc cctgcaaggc ttctggatac acattcactg actactacat gcactgggtg 540
cgacaggccc ctgga caagg gctgagtggt atgggataat ttaatcctta taatgattat 600
actagatacg cacagaagtt ccagggcaga gtcacatga ccagggcac gtctatcagc 660
acagcctaca tggagctgag cagcctgaga tctgacgaca cggccgtgta ttactgtgca 720
agatcggatg gttactacga tgctatggac tactggggtc aaggaaccac agtcaccgtc 780
tctcagtg agcccaaact ttctgacaaa actcacacat gccacccgtg ccagcacct 840
gaagccgagg gtgcaccgtc agtcttctc tcccccaa aaccaagga caccctcatg 900

atctcccgga cccctgaggt cacatgctgt gtggtggacg tgagccacga agaccctgag 960
gtcaagtta actggtacgt ggacggcgtg gaggtgcata atgccaagac aaagccgagg 1020
gaggagcagt acaacagcac gtacgtgtg gtcagcgtcc tcaccgtcct gcaccaggac 1080
tggctgaatg gcaaggcgta cgcgtgcggt gtctccaaca aagccctccc agcccccatc 1140
gagaaaacca tctcaaagc caaaggcgag ccccgagaac cacaggtgta caccctgccc 1200
ccatccggg atgagctgac caagaaccag gtcagcctga cctgctggt caaaggcttc 1260
tatccaagc acatgcccgt ggagtgggag agcaatgggc agccggagaa caactacaag 1320
accagcctc cgtgtctgga ctccgacggc tcttcttc tctacagaa gtcaccgtg 1380
gacaagagca ggtggcagca ggggaacgtc ttctcatgt cgtgatgca tgaggctctg 1440
cacaaccact acacgcagaa gagcctctcc ctgtctccg gtaaatctag aactgtggt 1500
gcaccatctg tctcatctt cccgcatct gatgagcagt tgaaatctgg aactgcctt 1560
gttgtgtgcc tgctgaatta ctctatccc agagaggcca aagtacagt gaaggtggat 1620
aacgcctcc aatcgggtaa ctccaggag agtgccacag agcaggacag caaggacagc 1680
acctacgcc tcagcagcga gctgacgtg agcaaacag actacgagaa acacaaagtc 1740
tacgcctgag aagtcacca tcagggcctg agctgcccc tcacaaagag ctcaacagg 1800
ggagagtga 1809

<210> 54
<211> 1809
<212> ДНК
<213> Штучна послідовність

<220>
<223> гуманізований інтерцептор TSC193 (huVL-VH#1 107-1A4 scFv-Fc-CkYAE)

<400> 54
atggaagcac cagcgagct tcttctct ctgtactct ggctcccaga taccacgggt 60
gatatccaga tgacccagtc tccatccgcc atgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 120
atcacttgc gggcgagtaa gagcattagc aaatattag cctggtttca gcagaaacca 180
gggaaagttc ctaagctccg catccattct gcatctact tgcaatcagg ggtcccatct 240
cggttcagtg gcagtggatc tgggacagaa ttactctca ccatcagcag cctgcagcct 300
gaagattttg caacttatta ctgtcaacag catattgaat acccgtggac gttcggccaa 360
gggaccaagg tggaatacaa acgaggtggc ggagggctgt ggggtggcgg atccggaggt 420
ggtggctctg aggtccagct ggtacagtct ggggctgagg tgaagaagcc tggggctaca 480

gtgaagatct cctgcaaggc ttctggatac acattcactg actactacat gcactgggtg 540
 caacaggccc ctggaaaagg gcttgagtgg atgggatatt ttaatcctta taatgattat 600
 actagatacg cagagaagtt ccagggcaga gtcaccataa ccgcgacac gtctacagac 660
 acagcctaca tggagctgag cagcctgaga tctgaggaca cggccgtgta ttactgtgca 720
 agatcggatg gttactacga tgctatggac tactggggtc aaggaaccac agtcaccgtc 780
 tcctcgagtg agcccaaatc ttctgacaaa actcacacat gccacccgtg ccagcacct 840
 gaagccgagg gtgcaccgtc agtcttctc tccccccaa aaccaaggga caccctcatg 900
 atctcccgga cccctgaggt cacatgcgtg gtggtggacg tgagccacga agaccctgag 960
 gtcaagttca actggtacgt ggacggcgtg gaggtgcata atgccaagac aaagccgagg 1020
 gaggagcagt acaacagcac gtaccgtgtg gtcagcgtcc tcaccgtctc gcaccaggac 1080
 tggctgaatg gcaaggcgta cgcgtgcgcg gtctccaaca aagccctccc agcccccatc 1140
 gaaaaacca tctccaaagc caaagggcag ccccgagaac cacagggtga caccctgccc 1200
 ccatccgggg atgagctgac caagaaccag gtcagcctga cctgcctggt caaaggcttc 1260
 tatccaagcg acatgccgtt ggagtgggag agcaatgggc agccggagaa caactacaag 1320
 accacgcctc cgtgctgga ctccgacggc tcttcttcc tctacagcaa gtcaccgtg 1380
 gacaagagca ggtggcagca ggggaacgtc ttctcatgct cgtgatgca tgaggctctg 1440
 cacaaccact acacgcagaa gagcctctcc ctgtctccgg gtaaatctag aactgtggct 1500
 gcaccatctg tctcatctt cccgccatct gatgagcagt tgaatctgg aactgcctct 1560
 gttgtgtgcc tgctgaatta cttctatccc agagaggcca aagtacagt gaaggtggat 1620
 aacgccctcc aatcgggtaa ctcccaggag agtgccacag agcaggacag caaggacagc 1680
 acctacagcc tcagcagcga gctgacgctg agcaaagcag actacgagaa acacaaagtc 1740
 tacgcctgag aagtaccca tcagggcctg agctgcccgc tcacaaagag cttaacagg 1800
 ggagagtga 1809

<210> 55

<211> 1788

<212> ДНК

<213> Штучна послідовність

<220>

<223> гуманізований інтерцептор TSC195 (huVL-VH#2 107-1A4 scFv-Fc-CH1)

<400> 55

atggaagcac cagcgagct tcttctctc ctgctactct ggctcccaga taccaccggt 60
 gataccaga tgaccagtc tccatccgcc atgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 120
 atcacttgcc gggcgagtaa gagcattagc aaatatttag cctggtttca gcagaaacca 180
 gggaaagttc ctaagctccg catccattct ggatctactt tgcaatcagg ggtcccatct 240
 cgggtcagtg gcagtggtac tgggacagaa ttactctca ccatcagcag cctgcagcct 300
 gaagattttg caacttatta ctgtcaacag catattgaat acccgtggac gttcggccaa 360
 gggaccaagg tggaaatcaa acgaggtggc ggagggtctg ggggtggcgg atccggaggt 420
 ggtggctctc aggtccagct ggtacagtct ggggctgagg tgaagaagcc tggggcttca 480
 gtgaaggtct cctgcaaggc ttctggatac acattcactg actactacat gcactgggtg 540
 cgacaggccc ctggacaagg gcttgagtgg atgggataat ttaactctta taatgattat 600
 actagatacg cacagaagtt ccagggcaga gtcacatga ccagggcac gtctatcagc 660
 acagctaca tggagctgag cagcctgaga tctgacgaca cggccgtgta ttactgtgca 720
 agatcggatg gttactacga tgctatggac tactggggtc aaggaaccac agtcaccgtc 780
 tctcgagtg agcccaaact ttctgacaaa actcacacat gccacccgtg ccagcacct 840
 gaagccgagg gtgcaccgtc agtcttctc ttcccccaa aaccaaggga caccctcatg 900
 atctcccgga cccctgaggt cacatgcgtg gtggtggacg tgagccaaga agaccctgag 960
 gtcaagtca actggtactg ggacggcgtg gaggtgcata atgccaagac aaagccgagg 1020
 gaggagcagt acaacagcac gtaccgtgtg gtcagcgtcc tcaccgtcct gcaccaggac 1080
 tggctgaatg gcaaggcgta cgcgtgcgcg gtctccaaca aagccctccc agcccccatc 1140
 gagaaaacca tctcaaagc caaagggcag ccccgagaac cacaggtgta caccctgccc 1200
 ccatccgggg atgagctgac caagaaccag gtcagcctga cctgcctggt caaaggcttc 1260
 tatccaagcg acatgcgctg ggagtgggag agcaatgggc agccggagaa caactacaag 1320
 accacgctc ccgtgctgga ctccgacggc tcttcttcc tctacagaa gtcaccgtg 1380
 gacaagagca ggtggcagca ggggaacgtc ttctcatgct ccgtgatgca tgaggctctg 1440
 cacaaccact acacgcagaa gagcctctcc ctgtctccgg gtaaatctag agcctccacc 1500
 aagggcccat cggctctccc cctggcacc cctccaaga gcacctctgg gggcacagcg 1560
 gccctgggt gccgtgtcaa ggactactc cccgagccgg tgacggtgtc gtggaactca 1620
 ggcgccctga ccagcggcgt gcacacctc ccggctgtcc tacagtctc aggactctac 1680
 tccctcagca gcgtgtgac cgtgccctcc agcagctgg gcaccagac ctacatctgc 1740

aacgtgaatc acaagccag caacaccaag gtggacaaga aagtttga 1788

<210> 56
 <211> 1788
 <212> ДНК
 <213> Штучна послідовність

<220>
 <223> гуманізований інтерцептор TSC196 (huVL-VH#1 107-1A4 scFv-Fc-CH1)

<400> 56
 atggaagcac cagcgagct tctctctc ctgctactt ggctcccaga taccaccggt 60
 gatatccaga tgaccagtc tccatccgcc atgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 120
 atcactgcc gggcgagtaa gagcattagc aaatatttag cctggttca gcagaaacca 180
 gggaaagtc ctaagctccg catcattct ggatctact tgcaatcagg ggtcccatct 240
 cggttcagtg gcagtggatc tgggacagaa ttactctca ccatcagcag cctgcagcct 300
 gaagattttg caacttatta ctgtcaacag catattgaat acccgaggac gttcggccaa 360
 gggaccaagg tggaaatcaa acgaggtggc ggaggggtctg ggggtggcgg atccggaggt 420
 ggtggctctg aggtccagct ggtacagtct ggggctgagg tgaagaagcc tggggctaca 480
 gtgaagatct cctgcaaggc ttctggatac acattcactg actactacat gcactgggtg 540
 caacaggccc ctggaaaagg gcttgagtgg atgggatatt ttaactctta taatgattat 600
 actagatacg cagagaagtt ccagggcaga gtcaccataa ccgcgacac gtctacagac 660
 acagcctaca tggagctgag cagcctgaga tctgaggaca cggccgtgta ttactgtgca 720
 agatcgatg gtactacga tgctatggac tactggggtc aaggaaccac agtcaccgtc 780
 tctctgagtg agcccaaatc ttctgacaaa actcacacat gccaccgtg cccagcacct 840
 gaagccgagg gtgcaccgtc agtcttctc tcccccaa aaccaagga caccctcatg 900
 atctcccgga cccctgaggt cacatgcgtg gtggtggacg tgagccacga agaccctgag 960
 gtcaagttca actggtacgt ggacggcgtg gaggtgcata atgccaagac aaagccgagg 1020
 gaggagcagt acaacagcac gtaccgtgtg gtcagcgtcc tcaccgtctc gcaccaggac 1080
 tggctgaatg gcaaggcgta cgcgtgcgcg gtctccaaca aagccctccc agcccccac 1140
 gagaaaacca tctcaaagc caaagggcag ccccgagaac cacaggtgta caccctgccc 1200
 ccatccggg atgagctgac caagaaccag gtcagcctga cctgctggt caaaggcttc 1260
 tatccaagcg acatcgccgt ggagtgggag agcaatgggc agccggagaa caactacaag 1320

accacgctc cgtgctgga ctccgacggc tctttctcc tctacagcaa gctcaccgtg 1380
gacaagagca ggtggcagca ggggaacgtc ttctcatgct cgtgatgca tgaggctctg 1440
cacaaccact acacgcagaa gagcctctcc ctgtctccgg gtaaatctag agcctccacc 1500
aagggcccat cgggtctccc cctggcacc cctccaaga gcacctctgg gggcacagcg 1560
gccctgggct gctggtcaa ggactacttc cccgagccgg tgacgggtgc gtggaactca 1620
ggcgccctga ccagcggcgt gcacaccttc ccggctgtcc tacagtcttc aggactctac 1680
tccctcagca gcgtggtgac cgtgccctcc agcagctgg gcacccagac ctacatctgc 1740
aacgtgaatc acaagcccag caacaccaag gtggacaaga aagtttga 1788

<210> 57
<211> 579
<212> ПРТ
<213> Штучна послідовність

<220>
<223> інтерцептор TSC125 (Cris7 scFv-Fc-CH1)

<400> 57

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Arg Ser
20 25 30

Thr Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45

Gly Tyr Ile Asn Pro Ser Ser Ala Tyr Thr Asn Tyr Asn Gln Lys Phe
50 55 60

Lys Asp Arg Phe Thr Ile Ser Ala Asp Lys Ser Lys Ser Thr Ala Phe
65 70 75 80

Leu Gln Met Asp Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Gly Val Tyr Phe Cys
85 90 95

Ala Arg Pro Gln Val His Tyr Asp Tyr Asn Gly Phe Pro Tyr Trp Gly
100 105 110

Gln Gly Thr Pro Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly
115 120 125

Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Ala Gln Asp Ile Gln Met Thr Gln
 130 135 140
 Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Met Thr
 145 150 155 160
 Cys Ser Ala Ser Ser Ser Val Ser Tyr Met Asn Trp Tyr Gln Gln Lys
 165 170 175
 Pro Gly Lys Ala Pro Lys Arg Trp Ile Tyr Asp Ser Ser Lys Leu Ala
 180 185 190
 Ser Gly Val Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Tyr
 195 200 205
 Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr
 210 215 220
 Cys Gln Gln Trp Ser Arg Asn Pro Pro Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys
 225 230 235 240
 Leu Gln Ile Thr Arg Ser Ser Glu Pro Lys Ser Ser Asp Lys Thr His
 245 250 255
 Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly Ala Pro Ser Val
 260 265 270
 Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr
 275 280 285
 Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu
 290 295 300
 Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys
 305 310 315 320
 Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser
 325 330 335
 Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Ala Tyr Ala
 340 345 350

Cys Ala Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile
 355 360 365

 Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro
 370 375 380

 Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu
 385 390 395 400

 Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn
 405 410 415

 Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser
 420 425 430

 Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg
 435 440 445

 Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu
 450 455 460

 His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys Ser
 465 470 475 480

 Arg Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser
 485 490 495

 Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp
 500 505 510

 Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr
 515 520 525

 Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr
 530 535 540

 Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln
 545 550 555 560

 Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp
 565 570 575

Lys Lys Val

<210> 58

<211> 582

<212> ПРТ

<213> Штучна послідовність

<220>

<223> гуманізований інтерцептор TSC192 (huVL-VH#2 107-1A4 scFv-Fc-CkYAE)

<400> 58

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ala Met Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Lys Ser Ile Ser Lys Tyr
20 25 30

Leu Ala Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly Lys Val Pro Lys Leu Arg Ile
35 40 45

His Ser Gly Ser Thr Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln His Ile Glu Tyr Pro Trp
85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Gly Gly Gly Gly
100 105 110

Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gln Val Gln Leu Val
115 120 125

Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala Ser Val Lys Val Ser
130 135 140

Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Tyr Tyr Met His Trp Val
145 150 155 160

Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met Gly Tyr Phe Asn Pro
165 170 175

Tyr Asn Asp Tyr Thr Arg Tyr Ala Gln Lys Phe Gln Gly Arg Val Thr
180 185 190

Met Thr Arg Asp Thr Ser Ile Ser Thr Ala Tyr Met Glu Leu Ser Ser
195 200 205

Leu Arg Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Ser Asp Gly
210 215 220

Tyr Tyr Asp Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val
225 230 235 240

Ser Ser Ser Glu Pro Lys Ser Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro
245 250 255

Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly Ala Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro
260 265 270

Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr
275 280 285

Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn
290 295 300

Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg
305 310 315 320

Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val
325 330 335

Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Ala Tyr Ala Cys Ala Val Ser
340 345 350

Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys
355 360 365

Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp
370 375 380

Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe
385 390 395 400

Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu
 405 410 415
 Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe
 420 425 430
 Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly
 435 440 445
 Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr
 450 455 460
 Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys Ser Arg Thr Val Ala
 465 470 475 480
 Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser
 485 490 495
 Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Tyr Phe Tyr Pro Arg Glu
 500 505 510
 Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser
 515 520 525
 Gln Glu Ser Ala Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu
 530 535 540
 Ser Ser Glu Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val
 545 550 555 560
 Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys
 565 570 575
 Ser Phe Asn Arg Gly Glu
 580
 <210> 59
 <211> 582
 <212> ПРТ
 <213> Штучна послідовність
 <220>
 <223> гуманізований інтерцептор TSC193 (huVL-VH#1 107-1A4 scFv-Fc-CkYAE)
 <400> 59

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ala Met Ser Ala Ser Val Gly
 1 5 10 15
 Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Lys Ser Ile Ser Lys Tyr
 20 25 30
 Leu Ala Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly Lys Val Pro Lys Leu Arg Ile
 35 40 45
 His Ser Gly Ser Thr Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
 50 55 60
 Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
 65 70 75 80
 Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln His Ile Glu Tyr Pro Trp
 85 90 95
 Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Gly Gly Gly Gly
 100 105 110
 Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Val
 115 120 125
 Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala Thr Val Lys Ile Ser
 130 135 140
 Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Tyr Tyr Met His Trp Val
 145 150 155 160
 Gln Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Met Gly Tyr Phe Asn Pro
 165 170 175
 Tyr Asn Asp Tyr Thr Arg Tyr Ala Glu Lys Phe Gln Gly Arg Val Thr
 180 185 190
 Ile Thr Ala Asp Thr Ser Thr Asp Thr Ala Tyr Met Glu Leu Ser Ser
 195 200 205
 Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Ser Asp Gly
 210 215 220

Tyr Tyr Asp Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val
225 230 235 240

Ser Ser Ser Glu Pro Lys Ser Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro
245 250 255

Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly Ala Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro
260 265 270

Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr
275 280 285

Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn
290 295 300

Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg
305 310 315 320

Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val
325 330 335

Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Ala Tyr Ala Cys Ala Val Ser
340 345 350

Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys
355 360 365

Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp
370 375 380

Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe
385 390 395 400

Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu
405 410 415

Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe
420 425 430

Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly
435 440 445

Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr

450 455 460

Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys Ser Arg Thr Val Ala
465 470 475 480

Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser
485 490 495

Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Tyr Phe Tyr Pro Arg Glu
500 505 510

Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser
515 520 525

Gln Glu Ser Ala Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu
530 535 540

Ser Ser Glu Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val
545 550 555 560

Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys
565 570 575

Ser Phe Asn Arg Gly Glu
580

<210> 60
<211> 575
<212> ПРТ
<213> Штучна послідовність

<220>
<223> гуманізований інтерцептор TSC195 (huVL-VH#2 107-1A4 scFv-Fc-CH1)

<400> 60

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ala Met Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Lys Ser Ile Ser Lys Tyr
20 25 30

Leu Ala Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly Lys Val Pro Lys Leu Arg Ile
35 40 45

His Ser Gly Ser Thr Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln His Ile Glu Tyr Pro Trp
85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Gly Gly Gly Gly
100 105 110

Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gln Val Gln Leu Val
115 120 125

Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala Ser Val Lys Val Ser
130 135 140

Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Tyr Tyr Met His Trp Val
145 150 155 160

Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met Gly Tyr Phe Asn Pro
165 170 175

Tyr Asn Asp Tyr Thr Arg Tyr Ala Gln Lys Phe Gln Gly Arg Val Thr
180 185 190

Met Thr Arg Asp Thr Ser Ile Ser Thr Ala Tyr Met Glu Leu Ser Ser
195 200 205

Leu Arg Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Ser Asp Gly
210 215 220

Tyr Tyr Asp Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val
225 230 235 240

Ser Ser Ser Glu Pro Lys Ser Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro
245 250 255

Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly Ala Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro
260 265 270

Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr

275	280	285
Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn		
290	295	300
Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg		
305	310	315 320
Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val		
325	330	335
Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Ala Tyr Ala Cys Ala Val Ser		
340	345	350
Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys		
355	360	365
Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp		
370	375	380
Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe		
385	390	395 400
Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu		
405	410	415
Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe		
420	425	430
Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly		
435	440	445
Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr		
450	455	460
Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys Ser Arg Ala Ser Thr		
465	470	475 480
Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser		
485	490	495
Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu		
500	505	510

Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His
515 520 525

Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser
530 535 540

Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys
545 550 555 560

Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val
565 570 575

<210> 61
<211> 575
<212> ПРТ
<213> Штучна послідовність

<220>
<223> гуманізований інтерцептор TSC196 (huVL-VH#1 107-1A4 scFv-Fc-CH1)

<400> 61

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ala Met Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Lys Ser Ile Ser Lys Tyr
20 25 30

Leu Ala Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly Lys Val Pro Lys Leu Arg Ile
35 40 45

His Ser Gly Ser Thr Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln His Ile Glu Tyr Pro Trp
85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Gly Gly Gly Gly
100 105 110

Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Val

115	120	125
Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala Thr Val Lys Ile Ser		
130	135	140
Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Tyr Tyr Met His Trp Val		
145	150	155 160
Gln Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Met Gly Tyr Phe Asn Pro		
165	170	175
Tyr Asn Asp Tyr Thr Arg Tyr Ala Glu Lys Phe Gln Gly Arg Val Thr		
180	185	190
Ile Thr Ala Asp Thr Ser Thr Asp Thr Ala Tyr Met Glu Leu Ser Ser		
195	200	205
Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Ser Asp Gly		
210	215	220
Tyr Tyr Asp Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val		
225	230	235 240
Ser Ser Ser Glu Pro Lys Ser Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro		
245	250	255
Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly Ala Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro		
260	265	270
Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr		
275	280	285
Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn		
290	295	300
Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg		
305	310	315 320
Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val		
325	330	335
Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Ala Tyr Ala Cys Ala Val Ser		
340	345	350

Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys
 355 360 365
 Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp
 370 375 380
 Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe
 385 390 395 400
 Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu
 405 410 415
 Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe
 420 425 430
 Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly
 435 440 445
 Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr
 450 455 460
 Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys Ser Arg Ala Ser Thr
 465 470 475 480
 Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser
 485 490 495
 Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu
 500 505 510
 Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His
 515 520 525
 Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser
 530 535 540
 Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys
 545 550 555 560
 Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val
 565 570 575

<210> 62
 <211> 8
 <212> ПРТ
 <213> Штучна послідовність

<220>
 <223> лінкер Н7

<400> 62

Gly Cys Pro Pro Cys Pro Asn Ser
 1 5

<210> 63
 <211> 21
 <212> ПРТ
 <213> Штучна послідовність

<220>
 <223> лінкер Н75

<400> 63

Gln Arg His Asn Asn Ser Ser Leu Asn Thr Gly Thr Gln Met Ala Gly
 1 5 10 15

His Ser Pro Asn Ser
 20

<210> 64
 <211> 14
 <212> ПРТ
 <213> Штучна послідовність

<220>
 <223> лінкер Н81

<400> 64

Glu Val Gln Ile Pro Leu Thr Glu Ser Tyr Ser Pro Asn Ser
 1 5 10

<210> 65
 <211> 16
 <212> ПРТ
 <213> Штучна послідовність

<220>
 <223> лінкер Н83

<400> 65

Ser Ser Leu Asn Thr Gly Thr Gln Met Ala Gly His Ser Pro Asn Ser

1 5 10 15

<210> 66
<211> 20
<212> ПРТ
<213> Штучна послідовність

<220>
<223> лінкер H91

<400> 66

Asn Ser Leu Ala Asn Gln Glu Val Gln Ile Pro Leu Thr Glu Ser Tyr
1 5 10 15

Ser Pro Asn Ser
20

<210> 67
<211> 19
<212> ПРТ
<213> Штучна послідовність

<220>
<223> лінкер H94

<400> 67

Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser
1 5 10 15

Pro Asn Ser

<210> 68
<211> 11
<212> ПРТ
<213> Штучна послідовність

<220>
<223> лінкер H98

<400> 68

Ser Ser Leu Asn Thr Gly Thr Gln Pro Asn Ser
1 5 10

<210> 69
<211> 1494
<212> ДНК
<213> Штучна послідовність

<220>

<223> TSC210- гуманізований SMIP (VH#2-VL scFv-Fc людини)

<400> 69

```

atggaagcac cagcgagct tcttctctc ctgtactct ggctcccaga taccacgggt    60
caggccagc tggtagctc tggggctgag gtgaagaagc ctggggcttc agtgaaggtc    120
tcttgaagg cttctggata cacattcact gactactaca tgcactgggt gcgacaggcc    180
cctggacaag ggcttgagt gatgggatat ttaatacctt ataagtatta tactagatac    240
gcacagaagt tcaggggcag agtcacatg accaggggaca cgtctatcag cacagcctac    300
atggagctga gcagcctgag atctgacgac acggccgtgt attactgtgc aagatcggat    360
gggtactacg atgctatga ctactgggt caaggaacca cagtcaccgt ctctcaggt    420
ggcggagggt tgggggtgg cggatccgga ggtggtggt ctgatatcca gatgaccacg    480
tctccatccg ccatgtctgc atcttagga gacagagtca ccatcactg cggggcgagt    540
aagagcatta gcaaatatt agcctgggtt cagcagaaac cagggaaggt tctaagctc    600
cgcatcatt ctggtctac ttgcaatca ggggtcccat ctggttcag tggcagtgga    660
tctgggacag aattactct caccatcagc agcctgcagc ctgaagatt tgcaacttat    720
tactgtcaac agcatatga ataccgtgg acgttcggcc aagggaacca ggtggaatc    780
aaacgcgcct cgagttagcc caaatctct gacaaaact acacatgcc accgtgcca    840
gcacctgaag ccgcggtgc accgtcagtc ttctcttc ccccaaaacc caaggacacc    900
ctcatgatct cccggacccc tgaggtcaca tgcgtggtgg tggacgtgag ccacgaagac    960
cctgaggta agttcaactg gtacgtggac ggcgtggagg tgcataatgc caagacaaag    1020
ccgcgggagg agcagtacaa cagcacgtac cgtgtgtgta gcgtctcac cgtctgcac    1080
caggactggc tgaatggcaa ggcgtacgcg tgcgcgtct ccaacaagc cctccagcc    1140
cccatcgaga aaacctctc caaagccaaa gggcagcccc gagaaccaca ggtgtacacc    1200
ctgccccat cccgggatga gctgaccaag aaccaggta gcctgacctg cctggtcaaa    1260
ggcttctatc caagcgacat cgccgtggag tgggagagca atgggcagcc ggagaacaac    1320
tacaagacca cgcctccgt gctggactcc gacggctcct tcttctcta cagcaagctc    1380
accgtggaca agagcagggt gcagcagggg aacgtctct catgctccgt gatgcatgag    1440
gctctgcaca accactacac gcagaagagc ctctccctgt ctccgggtaa atga      1494

```

<210> 70

<211> 477
 <212> ПРТ
 <213> Штучна послідовність

 <220>
 <223> TSC210- гуманізований SMIP (VH#2-VL scFv-Fc людини)

 <400> 70

 Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
 1 5 10 15

 Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Tyr
 20 25 30

 Tyr Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
 35 40 45

 Gly Tyr Phe Asn Pro Tyr Asn Asp Tyr Thr Arg Tyr Ala Gln Lys Phe
 50 55 60

 Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Ile Ser Thr Ala Tyr
 65 70 75 80

 Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95

 Ala Arg Ser Asp Gly Tyr Tyr Asp Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
 100 105 110

 Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly
 115 120 125

 Ser Gly Gly Gly Gly Ser Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ala
 130 135 140

 Met Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser
 145 150 155 160

 Lys Ser Ile Ser Lys Tyr Leu Ala Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly Lys
 165 170 175

 Val Pro Lys Leu Arg Ile His Ser Gly Ser Thr Leu Gln Ser Gly Val
 180 185 190

Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr
195 200 205

Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln
210 215 220

His Ile Glu Tyr Pro Trp Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile
225 230 235 240

Lys Arg Ala Ser Ser Glu Pro Lys Ser Ser Asp Lys Thr His Thr Cys
245 250 255

Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly Ala Pro Ser Val Phe Leu
260 265 270

Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu
275 280 285

Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys
290 295 300

Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys
305 310 315 320

Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu
325 330 335

Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Ala Tyr Ala Cys Ala
340 345 350

Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys
355 360 365

Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser
370 375 380

Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys
385 390 395 400

Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln
405 410 415

Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly

420 425 430
Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln
435 440 445

Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn
450 455 460

His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
465 470 475

<210> 71
<211> 1494
<212> ДНК
<213> Штучна послідовність

<220>
<223> гуманізований SMIP TSC211 (scFv-Fc VH#1-VL людини)

<400> 71
atggaagcac cagcgagct tctctctc ctgtactct ggctccaga taccacggt 60
gaggtccagc tggtagctc tgggctgag gtgaagaagc ctggggctac agtgaagatc 120
tctgcaagg cttctggata cacattcact gactactaca tgcactgggt gcaacaggcc 180
cctgaaaaag ggctgagtg gatgggatat tttatcctt ataagtata tactagatac 240
gcagagaagt tccagggcag agtcaccata accgcggaca cgtctacaga cacagcctac 300
atggagctga gcagcctgag atctgaggac acggccgtgt attactgtgc aagatcggat 360
ggttactacg atgctatgga ctactgggt caaggaacca cagtcacgt ctctcaggt 420
ggcggagggg ctgggggtgg cggatccgga ggtggtggct ctgatatcca gatgaccag 480
tctccatccg ccatgtctgc atctgtagga gacagagtca ccatcactg ccgggcgagt 540
aagagcatta gcaaatatt agcctgggtt cagcagaaac cagggaaggt tctaagctc 600
cgatccatt ctggatctac ttgcaatca ggggtcccat ctcggtcag tggcagtgga 660
tctgggacag aatttactct caccatcagc agcctgcagc ctgaagattt tgcaacttat 720
tactgtcaac agcatattga ataccctgg acgttcggcc aagggaacca ggtggaatc 780
aaacgagcct cgagttagcc caaatctct gacaaaactc acacatgcc accgtgccca 840
gcacctgaag ccgcggtgc accgtcagtc ttctcttcc ccccaaaacc caaggacacc 900
ctcatgatct cccggacccc tgaggtcaca tgcgtggtgg tggacgtgag ccacgaagac 960
cctgaggtca agtcaactg gtacgtggac ggcgtggagg tgcataatgc caagacaaag 1020

ccgcgaggagg agcagtacaa cagcacgtac cgtgtggtca gcgtctcac cgtctgcac 1080
caggactggc tgaatggcaa ggctacgcg tgcgcggtct ccaacaaagc cctcccagcc 1140
cccacgaga aaaccatctc caaagccaaa gggcagcccc gagaaccaca ggtgtacacc 1200
ctgccccat cccgggatga gctgaccaag aaccaggta gctgacctg cctggtcaaa 1260
ggcttctatc caagcgacat cgccgtggag tgggagagca atgggcagcc ggagaacaac 1320
tacaagacca cgctcccggt gctggactcc gacggctctt tcttctcta cagcaagctc 1380
accgtggaca agagcagggt gcagcagggg aacgtcttct catgctccgt gatgcatgag 1440
gctctgcaca accactacac gcagaagagc ctctccctgt ctccgggtaa atga 1494

<210> 72
<211> 477
<212> ПРТ
<213> Штучна послідовність

<220>
<223> гуманізований SMIP TSC211 (scFv-Fc VH#1-VL людини)

<400> 72

Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

Thr Val Lys Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Tyr
20 25 30

Tyr Met His Trp Val Gln Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Tyr Phe Asn Pro Tyr Asn Asp Tyr Thr Arg Tyr Ala Glu Lys Phe
50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Thr Ser Thr Asp Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Ser Asp Gly Tyr Tyr Asp Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly

115	120	125
Ser Gly Gly Gly Gly Ser Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ala		
130	135	140
Met Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser		
145	150	155
Lys Ser Ile Ser Lys Tyr Leu Ala Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly Lys		
165	170	175
Val Pro Lys Leu Arg Ile His Ser Gly Ser Thr Leu Gln Ser Gly Val		
180	185	190
Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr		
195	200	205
Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln		
210	215	220
His Ile Glu Tyr Pro Trp Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile		
225	230	235
Lys Arg Ala Ser Ser Glu Pro Lys Ser Ser Asp Lys Thr His Thr Cys		
245	250	255
Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly Ala Pro Ser Val Phe Leu		
260	265	270
Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu		
275	280	285
Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys		
290	295	300
Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys		
305	310	315
Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu		
325	330	335
Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Ala Tyr Ala Cys Ala		
340	345	350

Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys
355 360 365

Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser
370 375 380

Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys
385 390 395 400

Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln
405 410 415

Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly
420 425 430

Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln
435 440 445

Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn
450 455 460

His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
465 470 475

<210> 73
<211> 2289
<212> ДНК
<213> Штучна послідовність

<220>
<223> гуманізований TSC212 Scorpion (hu VH#2-VL 107-1A4 scFv-Fc Cris7 scFv)

<400> 73
atggaagcac cagcgagct tctctctc ctgctactct ggctcccaga taccaccggt 60
caggtccagc tggtagctc tggggctgag gtgaagaagc ctggggcttc agtgaaggtc 120
tcctgcaagg ctctggata cacattcact gactactaca tgcactgggt gcgacaggcc 180
cctggacaag ggctgagtg gatgggat ttaatcctt ataatgatta tactagatac 240
gcacagaagt tcagggcag agtcaccatg accagggaca cgtctatcag cacagcctac 300
atggagctga gcagcctgag atctgacgac acggccgtgt attactgtgc aagatcggat 360
ggttactacg atgctatgga ctactggggt caaggaacca cagtcaccgt ctctcaggt 420

ggcgagggt ctgggggtgg cggatccgga ggtgggtgct ctgatatcca gatgaccag 480
 tctccatccg ccatgtctgc atctgtagga gacagagtca ccatcacttg cggggcgagt 540
 aagagcatta gcaaatattt agcctgggtt cagcagaaac cagggaaggt tctaagctc 600
 cgcattcatt ctggatctac ttgcaatca ggggtcccat ctcggtcag tggcagtga 660
 tctgggacag aattactct caccatcagc agcctgcagc ctgaagattt tgcaacttat 720
 tactgtcaac agcatattga ataccgtgg acgttcggcc aagggaacaa ggtggaaatc 780
 aaacgcgcct cgagtgagcc caaatctct gacaaaactc acacatgccc accgtgccca 840
 gcacctgaag ccgcggtgac accgtcagtc ttctcttcc ccccaaaacc caaggacacc 900
 ctcatgatct cccggacccc tgaggtcaca tgcgtggtgg tggacgtgag ccacgaagac 960
 cctgaggta agttcaactg gtacgtggac ggcgtggagg tgcataatgc caagacaaag 1020
 ccgcgggagg agcagtacaa cagcacgtac cgtgtgtgta gcgtcctcac cgtcctgcac 1080
 caggactggc tgaatggcaa ggcgtacgcg tgcgcggtct ccaacaaagc cctcccagcc 1140
 cccatcgaga aaacctctc caaagccaaa gggcagcccc gagaaccaca ggtgtacacc 1200
 ctgccccat cccgggatga gctgaccaag aaccaggta gcctgacctg cctggtcaaa 1260
 ggctctatc caagcgacat cgccgtggag tgggagagca atgggcagcc ggagaacaac 1320
 tacaagacca cgctcccggt gctggactcc gacggctcct tcttctcta cagcaagctc 1380
 accgtgga agagcagggt gcagcagggg aacgtctct catgctccgt gatgatgag 1440
 gctctgaca accactacac gcagaagagc ctctccctgt ctccgggtca gaggcacaac 1500
 aattctccc tgaatacagg aactcagatg gcaggtcatt ctccgaattc tcaggtccag 1560
 ctggtgcagt ctgggggagg agtgggtcag cctgggcggt cactgaggct gtcctgaag 1620
 gcttctggt acaccttac tagatctacg atgcactggg taaggcaggc cctggaaaag 1680
 ggtctggaat ggattggata cattaatct agcagtgtct atactaatta caatcagaaa 1740
 ttcaaggaca ggttcacaat cagcgagac aaatccaaga gcacagcctt cctgcagatg 1800
 gacagcctga ggcccgagga caccggcgtc tattctgtg caggcccca agtccactat 1860
 gattacaacg ggttcctta ctggggccaa gggactcccg tcactgtctc tagcgtggc 1920
 ggagggctg ggggtggcgg atccggaggt ggtggctctg cacaagacat ccagatgacc 1980
 cagtctcaa gcagcctgt tgcaagcgtg ggggacaggg tccatgac ctgcagtgc 2040
 agctcaagt taagtacat gaactgttac cagcagaagc ccggcaaggc ccccaaaaga 2100

tggattatg actcatcaa actggttct ggagtcctg ctgcttcag tggcagtggg 2160
tctgggaccg actataccct cacaatcagc agcctgcagc ccgaagattt cgccacttat 2220
tactgccagc agtggagtcg taaccacccc acgttcggag gggggaccaa gctacaaatt 2280
acacgataa 2289

<210> 74
<211> 742
<212> ПРТ
<213> Штучна послідовність
<220>
<223> гуманізований TSC212 Scorpion (huVH#2-VL 107-1A4 scFv-Fc - Cris7 scFv)

<400> 74

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Tyr
20 25 30

Tyr Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Tyr Phe Asn Pro Tyr Asn Asp Tyr Thr Arg Tyr Ala Gln Lys Phe
50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Ile Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Ser Asp Gly Tyr Tyr Asp Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly
115 120 125

Ser Gly Gly Gly Gly Ser Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ala
130 135 140

Met Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser

145	150	155	160
Lys Ser Ile Ser Lys Tyr Leu Ala Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly Lys			
	165	170	175
Val Pro Lys Leu Arg Ile His Ser Gly Ser Thr Leu Gln Ser Gly Val			
	180	185	190
Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr			
	195	200	205
Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln			
	210	215	220
His Ile Glu Tyr Pro Trp Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile			
	225	230	235
			240
Lys Arg Ala Ser Ser Glu Pro Lys Ser Ser Asp Lys Thr His Thr Cys			
	245	250	255
Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly Ala Pro Ser Val Phe Leu			
	260	265	270
Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu			
	275	280	285
Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys			
	290	295	300
Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys			
	305	310	315
			320
Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu			
	325	330	335
Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Ala Tyr Ala Cys Ala			
	340	345	350
Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys			
	355	360	365
Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser			
	370	375	380

Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys
385 390 395 400

Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln
405 410 415

Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly
420 425 430

Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln
435 440 445

Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn
450 455 460

His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Gln Arg His Asn
465 470 475 480

Asn Ser Ser Leu Asn Thr Gly Thr Gln Met Ala Gly His Ser Pro Asn
485 490 495

Ser Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly
500 505 510

Arg Ser Leu Arg Leu Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Arg
515 520 525

Ser Thr Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp
530 535 540

Ile Gly Tyr Ile Asn Pro Ser Ser Ala Tyr Thr Asn Tyr Asn Gln Lys
545 550 555 560

Phe Lys Asp Arg Phe Thr Ile Ser Ala Asp Lys Ser Lys Ser Thr Ala
565 570 575

Phe Leu Gln Met Asp Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Gly Val Tyr Phe
580 585 590

Cys Ala Arg Pro Gln Val His Tyr Asp Tyr Asn Gly Phe Pro Tyr Trp
595 600 605

Gly Gln Gly Thr Pro Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly
610 615 620

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Ala Gln Asp Ile Gln Met Thr
625 630 635 640

Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Met
645 650 655

Thr Cys Ser Ala Ser Ser Ser Val Ser Tyr Met Asn Trp Tyr Gln Gln
660 665 670

Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Arg Trp Ile Tyr Asp Ser Ser Lys Leu
675 680 685

Ala Ser Gly Val Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp
690 695 700

Tyr Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr
705 710 715 720

Tyr Cys Gln Gln Trp Ser Arg Asn Pro Pro Thr Phe Gly Gly Gly Thr
725 730 735

Lys Leu Gln Ile Thr Arg
740

<210> 75

<211> 2289

<212> ДНК

<213> Штучна послідовність

<220>

<223> гуманізований TSC213 Scorpion (huVH#1-VL 107-1A4 scFv - FcCris7 scFv)

<400> 75

atggaagcac cagcgagct tcttctctc ctgctactct ggctcccaga taccaccggt 60

gaggtccagc tggtagctc tggggctgag gtgaagaagc ctggggctac agtgaagatc 120

tcctgcaagg cttctggata cacattcact gactactaca tgcactgggt gcaacaggcc 180

cctggaagaag ggctgagtg gatgggatat tttaatcctt ataatgatta tactagatac 240

gcagagaagt tccagggcag agtcaccata accgcggaca cgtctacaga cacagcctac 300

atggagctga gcagcctgag atctgaggac acggccgtgt attactgtgc aagatcggat 360

ggttactacg atgctatgga ctactggggg caaggaacca cagtcaccgt ctctcaggt 420
 ggcgagggtg ctgggggtgg cggatccgga ggtggggct ctgatatcca gatgaccag 480
 tctccatccg ccatgtctgc atctgtagga gacagagtca ccatcacttg cgggcgagt 540
 aagagcatta gcaaatattt agcctggtt cagcagaaac cagggaagt tctaagctc 600
 cgcattcatt ctggatctac ttgcaatca ggggtccat ctcggtcag tggcagtga 660
 tctgggacag aattactct caccatcagc agcctgcagc ctgaagattt tgcaacttat 720
 tactgtcaac agcatatga ataccgtgg acgttcggcc aagggaacca ggtgaaatc 780
 aaacgagcct cgagttagcc caaatctct gacaaaactc acacatgcc accgtgcca 840
 gcacctgaag ccgggggtgc accgtcagtc ttctcttc ccccaaaacc caaggacacc 900
 ctcatgatct cccgacccc tgaggtcaca tgcgtgggg tggcgtgag ccacgaagac 960
 cctgaggta agttcaactg gtacgtggac ggcgtggagg tgcataatgc caagacaaag 1020
 ccgcgggagg agcagtacaa cagcacgtac cgtgtgtca gcgtctcac cgtcctgcac 1080
 caggactggc tgaatggcaa ggcgtacgcg tgcggtct ccaacaaagc cctcccagcc 1140
 cccatcgaga aaaccatctc caaagccaaa gggcagcccc gagaaccaca ggtgtacacc 1200
 ctgccccat cccgggatga gctgaccaag aaccaggta gctgacctg cctgtcaaa 1260
 ggctctatc caagcgacat cgccgtggag tgggagagca atgggcagcc ggagaacaac 1320
 tacaagacca cgctccctg gctggactcc gacggctct tcttctcta cagcaagctc 1380
 accgtggaca agagcagggt gcagcagggg aacgtctct catgctccg gatgcatgag 1440
 gctctgaca accactacac gcagaagagc ctctccctg ctccgggtca gaggcacaac 1500
 aattctccc tgaatacagg aactcagatg gcaggtcatt ctccgaattc tcaggtccag 1560
 ctggtcagct ctgggggagg agtgggtcag cctgggcgt cactgaggct gtctgcaag 1620
 gctctggct acaccttac tagatctac atgcactggg taaggcaggc cctggaaag 1680
 ggtctggaat ggattggata cattaatct agcagtgtt atactaatta caatcagaaa 1740
 ttcaaggaca ggttcacaat cagcgagac aaatccaaga gcacagcctt cctgcagatg 1800
 gacagcctga ggcccgagga caccgggctc ttttctgtg caggcccca agtccactat 1860
 gattacaacg ggttctta ctggggccaa gggactccg tcaatgtct tagcggtggc 1920
 ggagggtctg ggggtggcgg atccggaggt ggtggctctg cacaagacat ccagatgacc 1980
 cagctccaa gcagcctgtc tgcaagcgtg ggggacagg tcacatgac ctgcagtgcc 2040

agctcaagtg taagttacat gaactggtag cagcagaagc ccggcaaggc ccccaaaaga 2100
 tggatttatg actcatccaa actggcttct ggagtcctg ctgcttcag tggcagtggtg 2160
 tctgggaccg actataccct cacaatcagc agcctgcagc ccgaagattt cgccacttat 2220
 tactgccagc agtggagtcg taaccacccc acgttcggag gggggaccaa gctacaaatt 2280
 aacagataa 2289

<210> 76
 <211> 742
 <212> ПРТ
 <213> Штучна послідовність
 <220>
 <223> гуманізований TSC213 Scorpion (huVH#1-VL 107-1A4 scFv-Fc - Cris7 scFv)
 <400> 76

Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
 1 5 10 15

Thr Val Lys Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Tyr
 20 25 30

Tyr Met His Trp Val Gln Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Met
 35 40 45

Gly Tyr Phe Asn Pro Tyr Asn Asp Tyr Thr Arg Tyr Ala Glu Lys Phe
 50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Thr Ser Thr Asp Thr Ala Tyr
 65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95

Ala Arg Ser Asp Gly Tyr Tyr Asp Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
 100 105 110

Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly
 115 120 125

Ser Gly Gly Gly Gly Ser Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ala
 130 135 140

Met Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser
145 150 155 160

Lys Ser Ile Ser Lys Tyr Leu Ala Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly Lys
165 170 175

Val Pro Lys Leu Arg Ile His Ser Gly Ser Thr Leu Gln Ser Gly Val
180 185 190

Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr
195 200 205

Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln
210 215 220

His Ile Glu Tyr Pro Trp Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile
225 230 235 240

Lys Arg Ala Ser Ser Glu Pro Lys Ser Ser Asp Lys Thr His Thr Cys
245 250 255

Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly Ala Pro Ser Val Phe Leu
260 265 270

Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu
275 280 285

Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys
290 295 300

Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys
305 310 315 320

Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu
325 330 335

Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Ala Tyr Ala Cys Ala
340 345 350

Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys
355 360 365

Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser

370 375 380

Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys
385 390 395 400

Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln
405 410 415

Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly
420 425 430

Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln
435 440 445

Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn
450 455 460

His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Gln Arg His Asn
465 470 475 480

Asn Ser Ser Leu Asn Thr Gly Thr Gln Met Ala Gly His Ser Pro Asn
485 490 495

Ser Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly
500 505 510

Arg Ser Leu Arg Leu Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Arg
515 520 525

Ser Thr Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp
530 535 540

Ile Gly Tyr Ile Asn Pro Ser Ser Ala Tyr Thr Asn Tyr Asn Gln Lys
545 550 555 560

Phe Lys Asp Arg Phe Thr Ile Ser Ala Asp Lys Ser Lys Ser Thr Ala
565 570 575

Phe Leu Gln Met Asp Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Gly Val Tyr Phe
580 585 590

Cys Ala Arg Pro Gln Val His Tyr Asp Tyr Asn Gly Phe Pro Tyr Trp
595 600 605

Gly Gln Gly Thr Pro Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Ser Gly
610 615 620

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Ala Gln Asp Ile Gln Met Thr
625 630 635 640

Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Met
645 650 655

Thr Cys Ser Ala Ser Ser Ser Val Ser Tyr Met Asn Trp Tyr Gln Gln
660 665 670

Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Arg Trp Ile Tyr Asp Ser Ser Lys Leu
675 680 685

Ala Ser Gly Val Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp
690 695 700

Tyr Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr
705 710 715 720

Tyr Cys Gln Gln Trp Ser Arg Asn Pro Pro Thr Phe Gly Gly Gly Thr
725 730 735

Lys Leu Gln Ile Thr Arg
740

<210> 77

<211> 2289

<212> ДНК

<213> Штучна послідовність

<220>

<223> гуманізований TSC249 Scorpion (huVL-VH#2 107-1A4 scFv-FC - DRA222 scFv)

<400> 77

atggaagcac cagcgagct tcttctctc ctgctactct ggctcccaga taccaccggt 60

gatatccaga tgaccagtc tccatccgcc atgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 120

atcactgcc gggcgagtaa gagcattagc aaatatttag cctgggttca gcagaaacca 180

gggaaagttc ctaagctccg catccattct ggatctactt tgcaatcagg ggtcccatct 240

cggttcagtg gcagtggatc tgggacagaa ttactctca ccatcagcag cctgcagcct 300

gaagattttg caacttatta ctgtcaacag catattgaat acccgtggac gttcggccaa 360
 gggaccaagg tggaaatcaa acgaggtggc ggagggctcg ggggtggcgg atccggaggt 420
 ggtggctctc aggtccagct ggtacagtct ggggctgagg tgaagaagcc tggggcttca 480
 gtgaaggctc cctgcaaggc ttctggatac acattcactg actactacat gcactgggtg 540
 cgacaggccc ctggacaagg gcttgagtgg atgggataat ttaatccta taatgattat 600
 actagatacg cacagaagtt ccagggcaga gtcacatga ccagggaac gtctatcagc 660
 acagcctaca tggagctgag cagcctgaga tctgacgaca cggccgtgta ttactgtgca 720
 agatcggatg gttactacga tgctatggac tactggggc aaggaaccac agtcaccgtc 780
 tctcgagtg agcccaaact ttctgacaaa actcacacat gccaccgtg ccagcacct 840
 gaagccgagg gtgcaccgtc agtcttctc tccccccaa aaccaagga caccctcatg 900
 atctccgga cccctgaggt cacatgcgtg gtggtggacg tgagccaaga agaccctgag 960
 gtcaagttca actggtacgt ggacggcgtg gaggtgcata atgccaagac aaagccgagg 1020
 gaggagcagt acaacagcac gtaccgtgtg gtcagcgtcc tcaccgtctc gcaccaggac 1080
 tggctgaatg gcaaggcgta cgcgtgcgag gtctccaaca aagccctccc agccccatc 1140
 gagaaaacca tctcaaagc caaaggcgag ccccgagaac cacaggtgta caccctgccc 1200
 ccattccggg atgagctgac caagaaccag gtcagcctga cctgcctggt caaaggcttc 1260
 tatccaagcg acatgccgtg ggagtgggag agcaatgggc agccggagaa caactacaag 1320
 accacgctc cgtgtctgga ctccgacggc tcttcttc tctacagaa gtcaccgtg 1380
 gacaagagca ggtggcagca ggggaacgtc ttctcatgct cgtgatgca tgaggctctg 1440
 cacaaccact acacgcagaa gagcctctcc ctgtctccgg gtcagaggca caacaattct 1500
 tccctgaata caggaaacta gatggcaggt cattctccga attctcaggt ccagctggtg 1560
 gagtctgggg gcggagtggg gcagcctggg cggctactga ggctgtctg caaggcttct 1620
 ggctacacct ttactagatc tacgatgcac tgggtaaggc aggccctgg acaaggctctg 1680
 gaatggattg gatacattaa tctagcagt gcttatacta attacaatca gaaattcaag 1740
 gacaggttca caatcagcgc agacaaatcc aagagcacag ccttctgca gatggacagc 1800
 ctgaggcccc aggacaccgg cgtctattc tgtgcacggc cccaagtcca ctatgattac 1860
 aacgggttc cttactgggg ccaagggaact cccgtcactg tctctagcgg tggcgagggg 1920
 tctgggggtg gcggatccgg aggtggtggc tctgcacaag acatccagat gacccagtct 1980
 ccaagcagcc tgtctgaag cgtgggggac agggtcacca tgacctgag tgccagctca 2040

```

agtgtaagtt acatgaactg gtaccagcag aagccgggca agggccccc aaagatggatt 2100
tatgactcat ccaaaactggc ttctggagtc cctgctcgt tcagtggcag tgggtctggg 2160
accgactata cctcacaat cagcagcctg cagccccgaag attcgccac ttattactgc 2220
cagcagtggg gtcgtaacct acccaggtc ggagggggga ccaagctaca aattacatcc 2280
tccagctaa 2289

<210> 78
<211> 742
<212> ПРТ
<213> Штучна послідовність

<220>
<223> гуманізований TSC249 Scorpion (huVL-VH#2 107-1A4 scFv-Fc - DRA222 scFv)

<400> 78
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ala Met Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Lys Ser Ile Ser Lys Tyr
20 25 30

Leu Ala Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly Lys Val Pro Lys Leu Arg Ile
35 40 45

His Ser Gly Ser Thr Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln His Ile Glu Tyr Pro Trp
85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Gly Gly Gly Gly
100 105 110

Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gln Val Gln Leu Val
115 120 125

Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala Ser Val Lys Val Ser
130 135 140

```

Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Tyr Tyr Met His Trp Val
145 150 155 160

Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met Gly Tyr Phe Asn Pro
165 170 175

Tyr Asn Asp Tyr Thr Arg Tyr Ala Gln Lys Phe Gln Gly Arg Val Thr
180 185 190

Met Thr Arg Asp Thr Ser Ile Ser Thr Ala Tyr Met Glu Leu Ser Ser
195 200 205

Leu Arg Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Ser Asp Gly
210 215 220

Tyr Tyr Asp Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val
225 230 235 240

Ser Ser Ser Glu Pro Lys Ser Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro
245 250 255

Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly Ala Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro
260 265 270

Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr
275 280 285

Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn
290 295 300

Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg
305 310 315 320

Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val
325 330 335

Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Ala Tyr Ala Cys Ala Val Ser
340 345 350

Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys
355 360 365

Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp
 370 375 380

Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe
 385 390 395 400

Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu
 405 410 415

Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe
 420 425 430

Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly
 435 440 445

Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr
 450 455 460

Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Gln Arg His Asn Asn Ser
 465 470 475 480

Ser Leu Asn Thr Gly Thr Gln Met Ala Gly His Ser Pro Asn Ser Gln
 485 490 495

Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg Ser
 500 505 510

Leu Arg Leu Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Arg Ser Thr
 515 520 525

Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile Gly
 530 535 540

Tyr Ile Asn Pro Ser Ser Ala Tyr Thr Asn Tyr Asn Gln Lys Phe Lys
 545 550 555 560

Asp Arg Phe Thr Ile Ser Ala Asp Lys Ser Lys Ser Thr Ala Phe Leu
 565 570 575

Gln Met Asp Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Gly Val Tyr Phe Cys Ala
 580 585 590

Arg Pro Gln Val His Tyr Asp Tyr Asn Gly Phe Pro Tyr Trp Gly Gln

595 600 605

Gly Thr Pro Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly
610 615 620

Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Ala Gln Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser
625 630 635 640

Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Met Thr Cys
645 650 655

Ser Ala Ser Ser Ser Val Ser Tyr Met Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro
660 665 670

Gly Lys Ala Pro Lys Arg Trp Ile Tyr Asp Ser Ser Lys Leu Ala Ser
675 680 685

Gly Val Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Tyr Thr
690 695 700

Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys
705 710 715 720

Gln Gln Trp Ser Arg Asn Pro Pro Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu
725 730 735

Gln Ile Thr Ser Ser Ser
740

<210> 79
<211> 2268
<212> ДНК
<213> Штучна послідовність

<220>
<223> гуманізований TSC250 Scorpion (huVL-VH#2 107-1A4 scFv-Fc - DRA222 scFv,
з лінкером H81)

<400> 79
atggaagcac cagcgagct tcttctctc ctgtactct ggctcccaga taccaccggt 60
gatatccaga tgaccagtc tccatccgcc atgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 120
atcacttgcc gggcgagtaa gagcattagc aaatatttag cctgggttca gcagaaacca 180
gggaaagttc ctaagctccg catccattct ggatctact tgcaatcagg ggtcccatct 240

cggttcagtg gcagtgatc tgggacagaa ttactctca ccatcagcag cctgcagcct 300
 gaagattttg caacttatta ctgcaacag catattgaat acccgtggac gttcggccaa 360
 gggaccaagg tggaaatcaa acgaggtggc ggaggggtctg ggggtggcgg atccggaggt 420
 ggtggctctc aggtccagct ggtacagtct ggggctgagg tgaagaagcc tggggcttca 480
 gtgaaggctc cctgcaaggc ttctgatac acattcactg actactacat gcactgggtg 540
 cgacaggccc ctggacaagg gcttgagtgg atgggatatt ttaactccta taatgattat 600
 actagatacg cacagaagtt ccagggcaga gtcacatga ccagggacac gtctatcagc 660
 acagcctaca tggagctgag cagcctgaga tctgacgaca cggccgtgta ttactgtgca 720
 agatcggatg gttactacga tgctatggac tactggggtc aaggaaccac agtcaccgtc 780
 tctcagagt agcccaaatc ttctgacaaa actcacacat gccaccgtg ccagcacct 840
 gaagccggg gtgcaccgtc agtcttctc tccccccaa aaccaaggga caccctcatg 900
 atctccgga cccctgaggt cacatgcgtg gtggtggacg tgagccacga agaccctgag 960
 gtcaagtca actggtactg ggacggcgtg gaggtgcata atgccaagac aaagccggg 1020
 gaggagcagt acaacagcac gtaccgtgtg gtcagcgtcc tcaccgtctc gcaccaggac 1080
 tggctgaatg gcaaggcgta cgcgtgcgcg gtctcaaca aagccctccc agccccatc 1140
 gaaaaacca tctcaaagc caaagggcag ccccgagaac cacaggtgta caccctgccc 1200
 ccatccggg atgagctgac caagaaccag gtcagcctga cctgcctgtg caaaggcttc 1260
 tatccaagcg acatgccgt ggagtgggag agcaatgggc agccggagaa caactacaag 1320
 accacgctc cgtgctgga ctccgacggc tcttcttc tctacagaa gtcaccgtg 1380
 gacaagagca ggtggcagca ggggaacgtc ttctatgct cgtgatgca tgaggctctg 1440
 cacaaccact acacgcagaa gagcctctcc ctgtctccgg gtgaagtca aattccctg 1500
 accgaaagt acagcccgaa ttctcaggc cagctggtgg agtctggggg cggagtgggt 1560
 cagcctgggc ggtcactgag gctgtctgc aaggctctg gctacacct tactagatct 1620
 acgatgcact gggttaaggca gggccctgga caaggtctgg aatggattgg atacattaat 1680
 cctagcagtg cttatactaa ttacaatcag aaattcaagg acaggttcac aatcagcgca 1740
 gacaaatcca agagcacagc ctctctcag atggacagcc tgaggccga ggacaccggc 1800
 gtctattct gtgcacggcc ccaagtccac tatgattaca acgggtttcc ttactggggc 1860
 caagggactc ccgtcactgt ctctagcgtt gccggagggt ctgggggtgg cggatccgga 1920
 ggtggtggt ctgcacaaga catccagatg acccagtctc caagcagcct gtctgcaagc 1980

gtgggggaca gggtcacat gacctgcagt gccagctcaa gtgtaagtta catgaactgg 2040
 taccagcaga agccgggcaa gggcccaaaa agatggattt atgactcatc caaactggct 2100
 tctggagtc cgtctgctt cagtggcagt gggctggga ccgactatac cctcacaatc 2160
 agcagcctgc agccgaaga ttctgcact tattactgcc agcagtggag tcgtaacca 2220
 cccaogttcg gaggggggac caagctacaa attacatcct ccagctaa 2268

<210> 80
 <211> 1335
 <212> ПРТ
 <213> Штучна послідовність

<220>
 <223> гуманізований TSC250 Scorpion (huVL-VH#2 107-1A4 scFv-Fc - DRA222 scFv,
 з лінкером H81)

<400> 80

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ala Met Ser Ala Ser Val Gly
 1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Lys Ser Ile Ser Lys Tyr
 20 25 30

Leu Ala Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly Lys Val Pro Lys Leu Arg Ile
 35 40 45

His Ser Gly Ser Thr Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
 50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
 65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln His Ile Glu Tyr Pro Trp
 85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Gly Gly Gly Gly
 100 105 110

Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gln Val Gln Leu Val
 115 120 125

Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala Ser Val Lys Val Ser
 130 135 140

Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Tyr Tyr Met His Trp Val
145 150 155 160

Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met Gly Tyr Phe Asn Pro
165 170 175

Tyr Asn Asp Tyr Thr Arg Tyr Ala Gln Lys Phe Gln Gly Arg Val Thr
180 185 190

Met Thr Arg Asp Thr Ser Ile Ser Thr Ala Tyr Met Glu Leu Ser Ser
195 200 205

Leu Arg Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Ser Asp Gly
210 215 220

Tyr Tyr Asp Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val
225 230 235 240

Ser Ser Ser Glu Pro Lys Ser Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro
245 250 255

Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly Ala Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro
260 265 270

Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr
275 280 285

Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn
290 295 300

Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg
305 310 315 320

Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val
325 330 335

Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Ala Tyr Ala Cys Ala Val Ser
340 345 350

Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys
355 360 365

Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp
 370 375 380
 Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe
 385 390 395 400
 Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu
 405 410 415
 Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe
 420 425 430
 Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly
 435 440 445
 Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr
 450 455 460
 Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Glu Val Gln Ile Pro Leu
 465 470 475 480
 Thr Glu Ser Tyr Ser Pro Asn Ser Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly
 485 490 495
 Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg Ser Leu Arg Leu Ser Cys Lys Ala
 500 505 510
 Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Arg Ser Thr Met His Trp Val Arg Gln Ala
 515 520 525
 Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile Gly Tyr Ile Asn Pro Ser Ser Ala
 530 535 540
 Tyr Thr Asn Tyr Asn Gln Lys Phe Lys Asp Arg Phe Thr Ile Ser Ala
 545 550 555 560
 Asp Lys Ser Lys Ser Thr Ala Phe Leu Gln Met Asp Ser Leu Arg Pro
 565 570 575
 Glu Asp Thr Gly Val Tyr Phe Cys Ala Arg Pro Gln Val His Tyr Asp
 580 585 590

Tyr Asn Gly Phe Pro Tyr Trp Gly Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro
595 600 605

Ser Ala Met Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg
610 615 620

Ala Ser Lys Ser Ile Ser Lys Tyr Leu Ala Trp Phe Gln Gln Lys Pro
625 630 635 640

Gly Lys Val Pro Lys Leu Arg Ile His Ser Gly Ser Thr Leu Gln Ser
645 650 655

Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr
660 665 670

Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys
675 680 685

Gln Gln His Ile Glu Tyr Pro Trp Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val
690 695 700

Glu Ile Lys Arg Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly
705 710 715 720

Gly Gly Ser Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys
725 730 735

Pro Gly Ala Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe
740 745 750

Thr Asp Tyr Tyr Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu
755 760 765

Glu Trp Met Gly Tyr Phe Asn Pro Tyr Asn Asp Tyr Thr Arg Tyr Ala
770 775 780

Gln Lys Phe Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Ile Ser
785 790 795 800

Thr Ala Tyr Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Asp Asp Thr Ala Val
805 810 815

Tyr Tyr Cys Ala Arg Ser Asp Gly Tyr Tyr Asp Ala Met Asp Tyr Trp

820 825 830
 Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ser Glu Pro Lys Ser Ser
 835 840 845
 Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly
 850 855 860
 Ala Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met
 865 870 875 880
 Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His
 885 890 895
 Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val
 900 905 910
 His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr
 915 920 925
 Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly
 930 935 940
 Lys Ala Tyr Ala Cys Ala Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile
 945 950 955 960
 Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val
 965 970 975
 Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser
 980 985 990
 Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu
 995 1000 1005
 Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro
 1010 1015 1020
 Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu
 1025 1030 1035
 Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys
 1040 1045 1050

Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser
1055 1060 1065

Leu Ser Leu Ser Pro Gly Glu Val Gln Ile Pro Leu Thr Glu Ser
1070 1075 1080

Tyr Ser Pro Asn Ser Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly
1085 1090 1095

Val Val Gln Pro Gly Arg Ser Leu Arg Leu Ser Cys Lys Ala Ser
1100 1105 1110

Gly Tyr Thr Phe Thr Arg Ser Thr Met His Trp Val Arg Gln Ala
1115 1120 1125

Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile Gly Tyr Ile Asn Pro Ser Ser
1130 1135 1140

Ala Tyr Thr Asn Tyr Asn Gln Lys Phe Lys Asp Arg Phe Thr Ile
1145 1150 1155

Ser Ala Asp Lys Ser Lys Ser Thr Ala Phe Leu Gln Met Asp Ser
1160 1165 1170

Leu Arg Pro Glu Asp Thr Gly Val Tyr Phe Cys Ala Arg Pro Gln
1175 1180 1185

Val His Tyr Asp Tyr Asn Gly Phe Pro Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
1190 1195 1200

Pro Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly
1205 1210 1215

Ser Gly Gly Gly Gly Ser Ala Gln Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser
1220 1225 1230

Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Met Thr
1235 1240 1245

Cys Ser Ala Ser Ser Ser Val Ser Tyr Met Asn Trp Tyr Gln Gln
1250 1255 1260

Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Arg Trp Ile Tyr Asp Ser Ser Lys
1265 1270 1275

Leu Ala Ser Gly Val Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly
1280 1285 1290

Thr Asp Tyr Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe
1295 1300 1305

Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Trp Ser Arg Asn Pro Pro Thr Phe
1310 1315 1320

Gly Gly Gly Thr Lys Leu Gln Ile Thr Ser Ser Ser
1325 1330 1335

<210> 81

<211> 2274

<212> ДНК

<213> Штучна послідовність

<220>

<223> гуманізований TSC251 Scorpion (huVL-VH#2 107-1A4 scFv-Fc - DRA222 scFv,
з лінкером H83)

<400> 81

atggaagcac cagcgagcgt tctctctc ctgctactct ggctcccaga taccaccggt 60

gatatccaga tgaccagtc tccatccgcc atgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 120

atcactggcc gggcgagtaa gagcattagc aaatatctag cctgggttca gcagaaacca 180

gggaaagttc ctaagctccg catccattct ggatctact tgcaatcagg ggtcccatct 240

cggttcagtg gcagtgatc tgggacagaa ttactctca ccatcagcag cctgcagcct 300

gaagattttg caactatta ctgtcaacag catattgaat acccgtggac gttcggccaa 360

gggaccaagg tggaaatcaa acgaggtggc ggagggtctg ggggtggcgg atccggaggt 420

ggtggctctc aggtccagct ggtacagtct ggggctgagg tgaagaagcc tggggcttca 480

gtgaaggctt cctgcaaggc ttctggatac acattcactg actactacat gcactgggtg 540

cgacaggccc ctggacaagg gcttgagtgg atgggatatt ttaactccta taatgattat 600

actagatacg cacagaagtt ccagggcaga gtcacatga ccagggacac gtctatcagc 660

acagcctaca tggagctgag cagcctgaga tctgacgaca cggccgtgta ttactgtgca 720

agatcggatg gtactacga tgctatggac tactggggtc aaggaaccac agtcaccgtc 780

tctctgagtg agcccaaattc ttctgacaaa actcacacat gccacacgtg cccagcacct 840
 gaagccgagg gtgacacgtc agtcttctc ttcccccaa aaccaagga caccctcatg 900
 atctcccgga cccctgaggt cacatgctg gtggtggacg tgagccacga agaccctgag 960
 gtcaagttca actggtacgt ggacggcgtg gaggtgcata atgccaagac aaagccgagg 1020
 gagggagcagt acaacagcac gtaccgtgtg gtcagcgtcc tcaccgtctc gcaccaggac 1080
 tggctgaatg gcaaggcgta cgcgtgctg gttccaaca aagccctccc agcccccatc 1140
 gagaaaacca ttccaaagc caaaggcgag ccccgagaac cacaggtgta caccctgccc 1200
 ccatccggg atgagctgac caagaaccag gtcagcctga cctgctggt caaaggcttc 1260
 tatccaagcg acatgcctg ggagtgagg agcaatgggc agccggagaa caactacaag 1320
 accacgctc cgtgctgga ctccagcgc tcttcttc tctacagaa gtcacacgtg 1380
 gacaagagca ggtggcagca ggggaacgtc ttctcatgct cgtgatgca tgaggctctg 1440
 cacaaccact acacgcagaa gagcctctc ctgtctcgg gttcttcc gaatacagga 1500
 actcagatgg caggtcattc tccgaattc caggtccagc tgggtgagtc tgggggcgga 1560
 gtggtgcagc ctgggcgtc actgaggctg tctgcaagg ctctggcta cactttact 1620
 agatctcga tgcactgggt aaggcaggcc cctggacaag gtctggaatg gattggatac 1680
 attaatccta gcagtgtta tactaattac aatcagaaat tcaaggacag gttcacaatc 1740
 agcgcagaca aatcaagag cacagcctc ctgcagatgg acagcctgag gcccgaggac 1800
 accggcgtct attctgtg acggcccaa gtccactatg attacaacgg gtttcttac 1860
 tggggccaag ggactccgt cactgtctc agcgggtggc gaggtcttg gggggcgga 1920
 tccggagggt gtggctctc acaagacatc cagatgacct agtctcaag cagcctgtct 1980
 gcaagcgtg gggacagggt caccatgacc tgcagtcca gctcaagtgt aagttacatg 2040
 aactggtacc agcagaagcc gggcaaggcc cccaaaagat ggatttatga ctcatcaaaa 2100
 ctggctctg gactccctc tgcctcagt ggcagtgggt ctgggaccga ctataccctc 2160
 acaatcagca gcctgcagcc cgaagatttc gccactatt actgccagca gtggagtcgt 2220
 aacccacca cgttcggagg ggggaccaag ctacaaatta catctccag ctaa 2274

<210> 82
 <211> 737
 <212> ПРТ
 <213> Штучна послідовність
 <220>

<223> гуманізований TSC251 Scorpion (huVL-VH#2 107-1A4 scFv-Fc - DRA222 scFv,
з лінкером H83)

<400> 82

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ala Met Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Lys Ser Ile Ser Lys Tyr
20 25 30

Leu Ala Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly Lys Val Pro Lys Leu Arg Ile
35 40 45

His Ser Gly Ser Thr Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln His Ile Glu Tyr Pro Trp
85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Gly Gly Gly Gly
100 105 110

Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gln Val Gln Leu Val
115 120 125

Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala Ser Val Lys Val Ser
130 135 140

Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Tyr Tyr Met His Trp Val
145 150 155 160

Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met Gly Tyr Phe Asn Pro
165 170 175

Tyr Asn Asp Tyr Thr Arg Tyr Ala Gln Lys Phe Gln Gly Arg Val Thr
180 185 190

Met Thr Arg Asp Thr Ser Ile Ser Thr Ala Tyr Met Glu Leu Ser Ser
195 200 205

Leu Arg Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Ser Asp Gly
210 215 220

Tyr Tyr Asp Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val
225 230 235 240

Ser Ser Ser Glu Pro Lys Ser Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro
245 250 255

Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly Ala Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro
260 265 270

Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr
275 280 285

Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn
290 295 300

Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg
305 310 315 320

Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val
325 330 335

Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Ala Tyr Ala Cys Ala Val Ser
340 345 350

Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys
355 360 365

Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp
370 375 380

Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe
385 390 395 400

Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu
405 410 415

Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe
420 425 430

Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly

435 440 445
 Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr
 450 455 460
 Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Ser Ser Leu Asn Thr Gly
 465 470 475 480
 Thr Gln Met Ala Gly His Ser Pro Asn Ser Gln Val Gln Leu Val Glu
 485 490 495
 Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg Ser Leu Arg Leu Ser Cys
 500 505 510
 Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Arg Ser Thr Met His Trp Val Arg
 515 520 525
 Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile Gly Tyr Ile Asn Pro Ser
 530 535 540
 Ser Ala Tyr Thr Asn Tyr Asn Gln Lys Phe Lys Asp Arg Phe Thr Ile
 545 550 555 560
 Ser Ala Asp Lys Ser Lys Ser Thr Ala Phe Leu Gln Met Asp Ser Leu
 565 570 575
 Arg Pro Glu Asp Thr Gly Val Tyr Phe Cys Ala Arg Pro Gln Val His
 580 585 590
 Tyr Asp Tyr Asn Gly Phe Pro Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Pro Val Thr
 595 600 605
 Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly
 610 615 620
 Gly Ser Ala Gln Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser
 625 630 635 640
 Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Met Thr Cys Ser Ala Ser Ser Ser
 645 650 655
 Val Ser Tyr Met Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys
 660 665 670

Arg Trp Ile Tyr Asp Ser Ser Lys Leu Ala Ser Gly Val Pro Ala Arg
675 680 685

Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Tyr Thr Leu Thr Ile Ser Ser
690 695 700

Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Trp Ser Arg
705 710 715 720

Asn Pro Pro Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Gln Ile Thr Ser Ser
725 730 735

Ser

<210> 83

<211> 2286

<212> ДНК

<213> Штучна послідовність

<220>

<223> гуманізований TSC252 Scorpion (huVL-VH#2 107-1A4 scFv-Fc - DRA222 scFv,
з лінкером H91)

<400> 83

atggaagcac cagcgagcgt tctctctc ctgtactct ggctcccaga taccacgggt 60
gatatccaga tgaccagtc tccatccgcc atgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 120
atcacttgcc gggcgagtaa gagcattagc aaatatttag cctgggttca gcagaaacca 180
gggaaagttc ctaagctccg catccattct ggaatcact tgcaatcagg ggtcccatct 240
cgggtcagtg gcagtggtac tgggacagaa ttactctca ccatcagcag cctgcagcct 300
gaagattttg caacttatta ctgtcaacag catattgaat acccgtggac gttgggcca 360
gggaccaagg tggaatcaa acgaggtggc ggaggggtctg ggggtggcgg atccggaggt 420
ggtggctctc aggtccagct ggtacgtct ggggctgagg tgaagaagcc tggggcttca 480
gtgaaggctc cctgaaggc ttctggatac acattcactg actactacat gcactgggtg 540
cgacagggcc ctgga caagg gcttgagtg atgggatatt ttaatccta taatgattat 600
actagatacg cacagaagtt ccagggcaga gtcacatga ccaggggacac gtctatcagc 660
acagcctaca tggagctgag cagcctgaga tctgacgaca cggccgtgta ttactgtgca 720
agatcggatg gttactacga tgctatggac tactggggtc aaggaaccac agtcaccgtc 780

tctctgagtg agcccaaatt ttctgacaaa actcacacat gccacccgtg cccagcacct 840
 gaagccgagg gtgcacggtc agtcttctc tccccccaa aaccaagga caccctcatg 900
 atctcccgga cccctgaggt cacatgcgtg gtggtggacg tgagccacga agaccctgag 960
 gtcaagtca actggtacgt ggacggcgtg gaggtgcata atgccaagac aaagccgagg 1020
 gaggagcagt acaacagcac gtacgtgtg gtcagcggtc tcaccgtct gcaccaggac 1080
 tggctgaatg gcaaggcgta cgcgtgcggt gttccaaca aagccctccc agcccccatc 1140
 gaaaaacca tctcaaagc caaaggcgag ccccgagaac cacaggtgta caccctgccc 1200
 ccatcccggt atgagctgac caagaaccag gtcagcctga cctgctggt caaaggcttc 1260
 tatccaagcg acatgccgtt ggagtgggag agcaatgggc agccggagaa caactacaag 1320
 accacgctc cgtgtctgga ctccgacggc tcttcttc tctacagaa gtcacccgtg 1380
 gacaagagca ggtggcagca ggggaacgtc ttctcatgt cgtgatgca tgaggctctg 1440
 cacaaccact acacgcagaa gagcctctcc ctgtctccg gtaactcatt agcaaacaa 1500
 gaagttcaaa ttccctgac cgaaggtac agcccgaaat ctacaggtca gctggtggag 1560
 tctgggggag gagggtgca gctggggcgt tcaactgaggc tctctgcaa ggtctctgac 1620
 tacaccttta ctgatctac gatgcactgg gtaaggcagg cccctggaca aggtctgaa 1680
 tggattggat acattaatcc tagcagtgt tatactaatt acaatcagaa attcaaggac 1740
 aggttcaaa tcagcgaga caaatccaag agcacagcct tctgcagat ggacagcctg 1800
 agggcgagg acacggcgt ctattctgt gcacggcccc aagtcacta tgattacaac 1860
 ggggttctt actggggcca agggactccc gtcactgtct ctacgggtg cgagggtct 1920
 ggggtggcg gatccgagg tgggtgctc gcacaagaca tcagatgac ccagtctcca 1980
 agcagcctgt ctgaagcgt gggggacagg gtcacatga cctgcagtc cagctcaagt 2040
 gtaagtaca tgaactgta ccagcagaag ccgggcaagg ccccaaaag atggatttat 2100
 gactatcca aactggctc tggagtcct gctcgttca gtggcagtg gctgggacc 2160
 gactataccc tcacaatcag cagcctgcag cccgaagatt tcgccaacta ttactgccag 2220
 cagtgaggac gtaaccacc cagttcga ggggggacca agctacaaat tacatcctcc 2280
 agctaa 2286

<210> 84
 <211> 1478
 <212> ПРТ

<213> Штучна послідовність

<220>

<223> гуманізований TSC252 Scorpion (huVL-VH#2 107-1A4 scFv-Fc - DRA222 scFv, з лінкером H91)

<400> 84

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ala Met Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Lys Ser Ile Ser Lys Tyr
20 25 30

Leu Ala Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly Lys Val Pro Lys Leu Arg Ile
35 40 45

His Ser Gly Ser Thr Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln His Ile Glu Tyr Pro Trp
85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Gly Gly Gly Gly
100 105 110

Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gln Val Gln Leu Val
115 120 125

Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala Ser Val Lys Val Ser
130 135 140

Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Tyr Tyr Met His Trp Val
145 150 155 160

Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met Gly Tyr Phe Asn Pro
165 170 175

Tyr Asn Asp Tyr Thr Arg Tyr Ala Gln Lys Phe Gln Gly Arg Val Thr
180 185 190

Met Thr Arg Asp Thr Ser Ile Ser Thr Ala Tyr Met Glu Leu Ser Ser

195 200 205
 Leu Arg Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Ser Asp Gly
 210 215 220
 Tyr Tyr Asp Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val
 225 230 235 240
 Ser Ser Ser Glu Pro Lys Ser Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro
 245 250 255
 Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly Ala Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro
 260 265 270
 Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr
 275 280 285
 Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn
 290 295 300
 Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg
 305 310 315 320
 Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val
 325 330 335
 Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Ala Tyr Ala Cys Ala Val Ser
 340 345 350
 Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys
 355 360 365
 Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp
 370 375 380
 Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe
 385 390 395 400
 Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu
 405 410 415
 Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe
 420 425 430

Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly
435 440 445

Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr
450 455 460

Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Ser Ser Leu Asn Thr Gly
465 470 475 480

Thr Gln Met Ala Gly His Ser Pro Asn Ser Gln Val Gln Leu Val Glu
485 490 495

Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg Ser Leu Arg Leu Ser Cys
500 505 510

Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Arg Ser Thr Met His Trp Val Arg
515 520 525

Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile Gly Tyr Ile Asn Pro Ser
530 535 540

Ser Ala Tyr Thr Asn Tyr Asn Gln Lys Phe Lys Asp Arg Phe Thr Ile
545 550 555 560

Ser Ala Asp Lys Ser Lys Ser Thr Ala Phe Leu Gln Met Asp Ser Leu
565 570 575

Arg Pro Glu Asp Thr Gly Val Tyr Phe Cys Ala Arg Pro Gln Val His
580 585 590

Tyr Asp Tyr Asn Gly Phe Pro Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Pro Val Thr
595 600 605

Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly
610 615 620

Gly Ser Ala Gln Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser
625 630 635 640

Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Met Thr Cys Ser Ala Ser Ser Ser
645 650 655

Val Ser Tyr Met Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys
660 665 670

Arg Trp Ile Tyr Asp Ser Ser Lys Leu Ala Ser Gly Val Pro Ala Arg
675 680 685

Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Tyr Thr Leu Thr Ile Ser Ser
690 695 700

Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Trp Ser Arg
705 710 715 720

Asn Pro Pro Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Gln Ile Thr Ser Ser
725 730 735

Ser Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ala Met Ser Ala Ser Val
740 745 750

Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Lys Ser Ile Ser Lys
755 760 765

Tyr Leu Ala Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly Lys Val Pro Lys Leu Arg
770 775 780

Ile His Ser Gly Ser Thr Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser
785 790 795 800

Gly Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln
805 810 815

Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln His Ile Glu Tyr Pro
820 825 830

Trp Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Gly Gly Gly
835 840 845

Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gln Val Gln Leu
850 855 860

Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala Ser Val Lys Val
865 870 875 880

Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Tyr Tyr Met His Trp
885 890 895

Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met Gly Tyr Phe Asn
900 905 910

Pro Tyr Asn Asp Tyr Thr Arg Tyr Ala Gln Lys Phe Gln Gly Arg Val
915 920 925

Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Ile Ser Thr Ala Tyr Met Glu Leu Ser
930 935 940

Ser Leu Arg Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Ser Asp
945 950 955 960

Gly Tyr Tyr Asp Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr
965 970 975

Val Ser Ser Ser Glu Pro Lys Ser Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro
980 985 990

Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly Ala Pro Ser Val Phe Leu Phe
995 1000 1005

Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu
1010 1015 1020

Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val
1025 1030 1035

Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys
1040 1045 1050

Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val
1055 1060 1065

Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Ala
1070 1075 1080

Tyr Ala Cys Ala Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu
1085 1090 1095

Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val

1100	1105	1110
Tyr Thr	Leu Pro Pro Ser Arg	Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val
1115	1120	1125
Ser Leu	Thr Cys Leu Val Lys	Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala
1130	1135	1140
Val Glu	Trp Glu Ser Asn Gly	Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr
1145	1150	1155
Thr Pro	Pro Val Leu Asp Ser	Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser
1160	1165	1170
Lys Leu	Thr Val Asp Lys Ser	Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe
1175	1180	1185
Ser Cys	Ser Val Met His Glu	Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln
1190	1195	1200
Lys Ser	Leu Ser Leu Ser Pro	Gly Asn Ser Leu Ala Asn Gln Glu
1205	1210	1215
Val Gln	Ile Pro Leu Thr Glu	Ser Tyr Ser Pro Asn Ser Gln Val
1220	1225	1230
Gln Leu	Val Glu Ser Gly Gly	Gly Val Val Gln Pro Gly Arg Ser
1235	1240	1245
Leu Arg	Leu Ser Cys Lys Ala	Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Arg Ser
1250	1255	1260
Thr Met	His Trp Val Arg Gln	Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp
1265	1270	1275
Ile Gly	Tyr Ile Asn Pro Ser	Ser Ala Tyr Thr Asn Tyr Asn Gln
1280	1285	1290
Lys Phe	Lys Asp Arg Phe Thr	Ile Ser Ala Asp Lys Ser Lys Ser
1295	1300	1305
Thr Ala	Phe Leu Gln Met Asp	Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Gly
1310	1315	1320

Val Tyr Phe Cys Ala Arg Pro Gln Val His Tyr Asp Tyr Asn Gly
1325 1330 1335

Phe Pro Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Pro Val Thr Val Ser Ser Gly
1340 1345 1350

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Ala
1355 1360 1365

Gln Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser
1370 1375 1380

Val Gly Asp Arg Val Thr Met Thr Cys Ser Ala Ser Ser Ser Val
1385 1390 1395

Ser Tyr Met Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys
1400 1405 1410

Arg Trp Ile Tyr Asp Ser Ser Lys Leu Ala Ser Gly Val Pro Ala
1415 1420 1425

Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Tyr Thr Leu Thr Ile
1430 1435 1440

Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln
1445 1450 1455

Trp Ser Arg Asn Pro Pro Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Gln
1460 1465 1470

Ile Thr Ser Ser Ser
1475

<210> 85
<211> 20
<212> ПРТ
<213> Штучна послідовність

<220>
<223> секреторна сигнальна послідовність

<400> 85

Met Glu Ala Pro Ala Gln Leu Leu Phe Leu Leu Leu Trp Leu Pro

1 5 10 15

Asp Thr Thr Gly
20

<210> 86
<211> 106
<212> ПРТ
<213> Штучна послідовність

<220>
<223> послідовність амінокислот HuM291 VL
<400> 86

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Ser Ala Ser Ser Ser Val Ser Tyr Met
20 25 30

Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Arg Leu Ile Tyr
35 40 45

Asp Thr Ser Lys Leu Ala Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser
50 55 60

Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu
65 70 75 80

Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Trp Ser Ser Asn Pro Pro Thr
85 90 95

Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105

<210> 87
<211> 120
<212> ПРТ
<213> Штучна послідовність

<220>
<223> послідовність амінокислот HuM291 VH
<400> 87

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Ile Ser Tyr
20 25 30

Thr Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Tyr Ile Asn Pro Arg Ser Gly Tyr Thr His Tyr Asn Gln Lys Leu
50 55 60

Lys Asp Lys Ala Thr Leu Thr Ala Asp Lys Ser Ala Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Ser Ala Tyr Tyr Asp Tyr Asp Gly Phe Ala Tyr Trp Gly Gln
100 105 110

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 88
<211> 15
<212> ПРТ
<213> Штучна послідовність

<220>
<223> шарнір sss(s)-hlgG1

<400> 88

Glu Pro Lys Ser Ser Asp Lys Thr His Thr Ser Pro Pro Ser Ser
1 5 10 15

<210> 89
<211> 15
<212> ПРТ
<213> Штучна послідовність

<220>
<223> шарнір csc(s)-hlgG1

<400> 89

Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Ser Pro Pro Cys Ser
1 5 10 15

<210> 90
 <211> 15
 <212> ПРТ
 <213> Штучна послідовність

<220>
 <223> шарнір ssc(s)-hlgG1

<400> 90

Glu Pro Lys Ser Ser Asp Lys Thr His Thr Ser Pro Pro Cys Ser
 1 5 10 15

<210> 91
 <211> 15
 <212> ПРТ
 <213> Штучна послідовність

<220>
 <223> шарнір scc(s)-hlgG1

<400> 91

Glu Pro Lys Ser Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Ser
 1 5 10 15

<210> 92
 <211> 15
 <212> ПРТ
 <213> Штучна послідовність

<220>
 <223> шарнір css(s)-hlgG1

<400> 92

Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Ser Pro Pro Ser Ser
 1 5 10 15

<210> 93
 <211> 15
 <212> ПРТ
 <213> Штучна послідовність

<220>
 <223> шарнір scs(s)-hlgG1

<400> 93

Glu Pro Lys Ser Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Ser Ser
 1 5 10 15

<210> 94
 <211> 15
 <212> ПРТ
 <213> Штучна послідовність

<220>
 <223> шарнір ccc(s)-hlgG1

<400> 94

Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Ser Pro Pro Cys Ser
 1 5 10 15

<210> 95
 <211> 15
 <212> ПРТ
 <213> Штучна послідовність

<220>
 <223> шарнір ccc(p)-hlgG1

<400> 95

Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Ser Pro Pro Cys Pro
 1 5 10 15

<210> 96
 <211> 15
 <212> ПРТ
 <213> Штучна послідовність

<220>
 <223> шарнір sss(p)-hlgG1

<400> 96

Glu Pro Lys Ser Ser Asp Lys Thr His Thr Ser Pro Pro Ser Pro
 1 5 10 15

<210> 97
 <211> 15
 <212> ПРТ
 <213> Штучна послідовність

<220>
 <223> шарнір csc(p)-hlgG1

<400> 97

Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Ser Pro Pro Cys Pro
 1 5 10 15

<210> 98

<211> 15
 <212> ПРТ
 <213> Штучна послідовність

<220>
 <223> ssc(p)-hlgG1 шарнір

<400> 98

Glu Pro Lys Ser Ser Asp Lys Thr His Thr Ser Pro Pro Cys Pro
 1 5 10 15

<210> 99
 <211> 15
 <212> ПРТ
 <213> Штучна послідовність

<220>
 <223> scc(p)-hlgG1 шарнір

<400> 99

Glu Pro Lys Ser Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro
 1 5 10 15

<210> 100
 <211> 15
 <212> ПРТ
 <213> Штучна послідовність

<220>
 <223> css(p)-hlgG1 шарнір

<400> 100

Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Ser Pro Pro Ser Pro
 1 5 10 15

<210> 101
 <211> 15
 <212> ПРТ
 <213> Штучна послідовність

<220>
 <223> scs(p)-hlgG1 шарнір

<400> 101

Glu Pro Lys Ser Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Ser Pro
 1 5 10 15

<210> 102
 <211> 6

<212> ПРТ
<213> Штучна послідовність

<220>
<223> Scppcp

<400> 102

Ser Cys Pro Pro Cys Pro
1 5

<210> 103
<211> 20
<212> ПРТ
<213> Штучна послідовність

<220>
<223> STD1

<400> 103

Asn Tyr Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly
1 5 10 15

Ser Gly Asn Ser
20

<210> 104
<211> 38
<212> ПРТ
<213> Штучна послідовність

<220>
<223> STD2

<400> 104

Asn Tyr Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly
1 5 10 15

Ser Gly Asn Tyr Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly
20 25 30

Gly Gly Ser Gly Asn Ser
35

<210> 105
<211> 2
<212> ПРТ
<213> Штучна послідовність

<220>
<223> H1

<400> 105

Asn Ser
1

<210> 106
<211> 8
<212> ПРТ
<213> Штучна послідовність

<220>
<223> H2

<400> 106

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Asn Ser
1 5

<210> 107
<211> 10
<212> ПРТ
<213> Штучна послідовність

<220>
<223> H3

<400> 107

Asn Tyr Gly Gly Gly Ser Gly Asn Ser
1 5 10

<210> 108
<211> 13
<212> ПРТ
<213> Штучна послідовність

<220>
<223> H4

<400> 108

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Asn Ser
1 5 10

<210> 109
<211> 15
<212> ПРТ
<213> Штучна послідовність

<220>

<223> H5

<400> 109

Asn Tyr Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Asn Ser
1 5 10 15

<210> 110

<211> 18

<212> ПРТ

<213> Штучна послідовність

<220>

<223> H6

<400> 110

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly
1 5 10 15

Asn Ser

<210> 111

<211> 12

<212> ПРТ

<213> Штучна послідовність

<220>

<223> (G4S)3

<400> 111

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser
1 5 10

<210> 112

<211> 17

<212> ПРТ

<213> Штучна послідовність

<220>

<223> (GAS)4

<400> 112

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly
1 5 10 15

Ser

<210> 113
 <211> 15
 <212> ПРТ
 <213> Штучна послідовність

<220>
 <223> H16

<400> 113

Leu Ser Val Lys Ala Asp Phe Leu Thr Pro Ser Ile Gly Asn Ser
 1 5 10 15

<210> 114
 <211> 20
 <212> ПРТ
 <213> Штучна послідовність

<220>
 <223> H17

<400> 114

Leu Ser Val Lys Ala Asp Phe Leu Thr Pro Ser Ile Ser Cys Pro Pro
 1 5 10 15

Cys Pro Asn Ser
 20

<210> 115
 <211> 15
 <212> ПРТ
 <213> Штучна послідовність

<220>
 <223> H18

<400> 115

Leu Ser Val Leu Ala Asn Phe Ser Gln Pro Glu Ile Gly Asn Ser
 1 5 10 15

<210> 116
 <211> 20
 <212> ПРТ
 <213> Штучна послідовність

<220>
 <223> H19

<400> 116

Leu Ser Val Leu Ala Asn Phe Ser Gln Pro Glu Ile Ser Cys Pro Pro
1 5 10 15

Cys Pro Asn Ser
20

<210> 117
<211> 15
<212> ПРТ
<213> Штучна послідовність

<220>
<223> H20

<400> 117

Leu Lys Ile Gln Glu Arg Val Ser Lys Pro Lys Ile Ser Asn Ser
1 5 10 15

<210> 118
<211> 20
<212> ПРТ
<213> Штучна послідовність

<220>
<223> H21

<400> 118

Leu Lys Ile Gln Glu Arg Val Ser Lys Pro Lys Ile Ser Cys Pro Pro
1 5 10 15

Cys Pro Asn Ser
20

<210> 119
<211> 15
<212> ПРТ
<213> Штучна послідовність

<220>
<223> H22

<400> 119

Leu Asn Val Ser Glu Arg Pro Phe Pro Pro His Ile Gln Asn Ser
1 5 10 15

<210> 120
<211> 21
<212> ПРТ

<213> Штучна послідовність

<220>

<223> H23

<400> 120

Leu Asp Val Ser Glu Arg Pro Phe Pro Pro His Ile Gln Ser Cys Pro
1 5 10 15

Pro Cys Pro Asn Ser
20

<210> 121

<211> 15

<212> ПРТ

<213> Штучна послідовність

<220>

<223> H24

<400> 121

Arg Glu Gln Leu Ala Glu Val Thr Leu Ser Leu Lys Ala Asn Ser
1 5 10 15

<210> 122

<211> 20

<212> ПРТ

<213> Штучна послідовність

<220>

<223> H25

<400> 122

Arg Glu Gln Leu Ala Glu Val Thr Leu Ser Leu Lys Ala Cys Pro Pro
1 5 10 15

Cys Pro Asn Ser
20

<210> 123

<211> 15

<212> ПРТ

<213> Штучна послідовність

<220>

<223> H26

<400> 123

Arg Ile His Gln Met Asn Ser Glu Leu Ser Val Leu Ala Asn Ser
1 5 10 15

<210> 124
<211> 20
<212> ПРТ
<213> Штучна послідовність

<220>
<223> H27

<400> 124

Arg Ile His Gln Met Asn Ser Glu Leu Ser Val Leu Ala Cys Pro Pro
1 5 10 15

Cys Pro Asn Ser
20

<210> 125
<211> 15
<212> ПРТ
<213> Штучна послідовність

<220>
<223> H28

<400> 125

Asp Thr Lys Gly Lys Asn Val Leu Glu Lys Ile Phe Ser Asn Ser
1 5 10 15

<210> 126
<211> 15
<212> ПРТ
<213> Штучна послідовність

<220>
<223> H30

<400> 126

Leu Pro Pro Glu Thr Gln Glu Ser Gln Glu Val Thr Leu Asn Ser
1 5 10 15

<210> 127
<211> 15
<212> ПРТ
<213> Штучна послідовність

<220>
<223> H32

<400> 127

Arg Ile His Leu Asn Val Ser Glu Arg Pro Phe Pro Pro Asn Ser
1 5 10 15

<210> 128

<211> 20

<212> ПРТ

<213> Штучна послідовність

<220>

<223> H33

<400> 128

Arg Ile His Leu Asn Val Ser Glu Arg Pro Phe Pro Pro Cys Pro Pro
1 5 10 15

Cys Pro Asn Ser
20

<210> 129

<211> 13

<212> ПРТ

<213> Штучна послідовність

<220>

<223> H36

<400> 129

Gly Cys Pro Pro Cys Pro Gly Gly Gly Gly Ser Asn Ser
1 5 10

<210> 130

<211> 9

<212> ПРТ

<213> Штучна послідовність

<220>

<223> H40

<400> 130

Gly Cys Pro Pro Cys Pro Ala Asn Ser
1 5

<210> 131

<211> 9

<212> ПРТ

<213> Штучна послідовність

<220>
<223> H41

<400> 131

Gly Cys Pro Pro Cys Pro Ala Asn Ser
1 5

<210> 132
<211> 8
<212> ПРТ
<213> Штучна послідовність

<220>
<223> H42

<400> 132

Gly Cys Pro Pro Cys Pro Asn Ser
1 5

<210> 133
<211> 13
<212> ПРТ
<213> Штучна послідовність

<220>
<223> H44

<400> 133

Gly Gly Gly Ala Ser Cys Pro Pro Cys Pro Gly Asn Ser
1 5 10

<210> 134
<211> 13
<212> ПРТ
<213> Штучна послідовність

<220>
<223> H45

<400> 134

Gly Gly Gly Ala Ser Cys Pro Pro Cys Ala Gly Asn Ser
1 5 10

<210> 135
<211> 12
<212> ПРТ
<213> Штучна послідовність

<220>
<223> H46

<400> 135

Gly Gly Gly Ala Ser Cys Pro Pro Cys Ala Asn Ser
1 5 10

<210> 136
<211> 15
<212> ПРТ
<213> Штучна послідовність

<220>
<223> H47

<400> 136

Leu Ser Val Lys Ala Asp Phe Leu Thr Pro Ser Ile Gly Asn Ser
1 5 10 15

<210> 137
<211> 11
<212> ПРТ
<213> Штучна послідовність

<220>
<223> H48

<400> 137

Ala Asp Phe Leu Thr Pro Ser Ile Gly Asn Ser
1 5 10

<210> 138
<211> 15
<212> ПРТ
<213> Штучна послідовність

<220>
<223> H50

<400> 138

Leu Ser Val Leu Ala Asn Phe Ser Gln Pro Glu Ile Gly Asn Ser
1 5 10 15

<210> 139
<211> 15
<212> ПРТ
<213> Штучна послідовність

<220>

<223> H51

<400> 139

Leu Ser Val Leu Ala Asn Phe Ser Gln Pro Glu Ile Gly Asn Ser
1 5 10 15

<210> 140

<211> 11

<212> ПРТ

<213> Штучна послідовність

<220>

<223> H52

<400> 140

Ser Gln Pro Glu Ile Val Pro Ile Ser Asn Ser
1 5 10

<210> 141

<211> 16

<212> ПРТ

<213> Штучна послідовність

<220>

<223> H53

<400> 141

Ser Gln Pro Glu Ile Val Pro Ile Ser Cys Pro Pro Cys Pro Asn Ser
1 5 10 15

<210> 142

<211> 19

<212> ПРТ

<213> Штучна послідовність

<220>

<223> H54

<400> 142

Ser Val Leu Ala Asn Phe Ser Gln Pro Glu Ile Ser Cys Pro Pro Cys
1 5 10 15

Pro Asn Ser

<210> 143

<211> 15

<212> ПРТ

<213> Штучна послідовність

<220>

<223> H55

<400> 143

Arg Ile His Gln Met Asn Ser Glu Leu Ser Val Leu Ala Asn Ser
1 5 10 15

<210> 144

<211> 12

<212> ПРТ

<213> Штучна послідовність

<220>

<223> H56

<400> 144

Gln Met Asn Ser Glu Leu Ser Val Leu Ala Asn Ser
1 5 10

<210> 145

<211> 10

<212> ПРТ

<213> Штучна послідовність

<220>

<223> H57

<400> 145

Val Ser Glu Arg Pro Phe Pro Pro Asn Ser
1 5 10

<210> 146

<211> 15

<212> ПРТ

<213> Штучна послідовність

<220>

<223> H58

<400> 146

Lys Pro Phe Phe Thr Cys Gly Ser Ala Asp Thr Cys Pro Asn Ser
1 5 10 15

<210> 147

<211> 15

<212> ПРТ

<213> Штучна послідовність

<220>

<223> H59

<400> 147

Lys Pro Phe Phe Thr Cys Gly Ser Ala Asp Thr Cys Pro Asn Ser
1 5 10 15

<210> 148

<211> 15

<212> ПРТ

<213> Штучна послідовність

<220>

<223> H60

<400> 148

Gln Tyr Asn Cys Pro Gly Gln Tyr Thr Phe Ser Met Pro Asn Ser
1 5 10 15

<210> 149

<211> 21

<212> ПРТ

<213> Штучна послідовність

<220>

<223> H61

<400> 149

Glu Pro Ala Phe Thr Pro Gly Pro Asn Ile Glu Leu Gln Lys Asp Ser
1 5 10 15

Asp Cys Pro Asn Ser
20

<210> 150

<211> 21

<212> ПРТ

<213> Штучна послідовність

<220>

<223> H62

<400> 150

Gln Arg His Asn Asn Ser Ser Leu Asn Thr Arg Thr Gln Lys Ala Arg
1 5 10 15

His Cys Pro Asn Ser

20

<210> 151
 <211> 20
 <212> ПРТ
 <213> Штучна послідовність

<220>
 <223> H63

<400> 151

Asn Ser Leu Phe Asn Gln Glu Val Gln Ile Pro Leu Thr Glu Ser Tyr
 1 5 10 15

Cys Pro Asn Ser
 20

<210> 152
 <211> 15
 <212> ПРТ
 <213> Штучна послідовність

<220>
 <223> пептидний лінкер

<400> 152

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser
 1 5 10 15

<210> 153
 <211> 107
 <212> ПРТ
 <213> Штучна послідовність

<220>
 <223> амінокислоти VL

<400> 153

Gln Val Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Ile Met Ser Ala Phe Pro Gly
 1 5 10 15

Glu Lys Val Thr Met Thr Cys Ser Ala Ser Ser Ser Val Ser Tyr Met
 20 25 30

Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Ser Gly Thr Ser Pro Lys Arg Trp Ile Tyr
 35 40 45

Asp Ser Ser Lys Leu Ala Ser Gly Val Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser
50 55 60

Gly Ser Gly Thr Ser Tyr Ser Leu Thr Ile Ser Ser Met Glu Thr Glu
65 70 75 80

Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Trp Ser Arg Asn Pro Pro Thr
85 90 95

Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Gln Ile Thr Arg
100 105

<210> 154
<211> 121
<212> ПРТ
<213> Штучна послідовність

<220>
<223> амінокислоти VH

<400> 154

Gln Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Ala Glu Leu Ala Arg Pro Gly Ala
1 5 10 15

Ser Val Lys Met Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Arg Ser
20 25 30

Thr Met His Trp Val Lys Gln Arg Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45

Gly Tyr Ile Asn Pro Ser Ser Ala Tyr Thr Asn Tyr Asn Gln Lys Phe
50 55 60

Lys Asp Lys Ala Thr Leu Thr Ala Asp Lys Ser Ser Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Met Gln Leu Ser Ser Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Ser Pro Gln Val His Tyr Asp Tyr Asn Gly Phe Pro Tyr Trp Gly
100 105 110

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ala
115 120

<210> 155
 <211> 16
 <212> ПРТ
 <213> Штучна послідовність

<220>
 <223> шарнірна область H-105

<400> 155

Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser
 1 5 10 15

<210> 156
 <211> 18
 <212> ПРТ
 <213> Штучна послідовність

<220>
 <223> шарнірна область H106 (NKG2A виведена)

<400> 156

Gln Arg His Asn Asn Ser Ser Leu Asn Thr Gly Thr Gln Met Ala Gly
 1 5 10 15

His Ser

<210> 157
 <211> 2250
 <212> ДНК
 <213> Штучна послідовність

<220>
 <223> гуманізований TSC95 Scorpion (hu VL-VH#2 107-1A4 scFv-Fc - DRA222 scFv,
 з лінкером H9)

<400> 157
 atggaagcac cagcgagct tctctctc ctgctactt ggctcccaga taccaccggt 60
 gatatccaga tgaccagtc tccatccgcc atgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 120
 atcactggcc gggcgagtaa gagcattagc aaatathtag cctggtttca gcagaaacca 180
 gggaaagttc ctaagctccg catccattct ggatctact tgcaatcagg ggtcccatct 240
 cggttcagtg gcagtggatc tgggacagaa ttactctca ccatcagcag cctgcagcct 300
 gaagattttg caacttatta ctgtcaacag catattgaat acccgaggac gttcggccaa 360
 gggaccaagg tggaaatcaa acgaggtggc ggaggggtctg ggggtggcgg atccggaggt 420

ggtggctctc aggtccagct ggtacagtct ggggctgagg tgaagaagcc tggggcttca 480
 gtaaggtct cctgcaaggc ttctggatac acattcactg actactacat gcactgggtg 540
 cgacaggccc ctggacaagg gcttgagtgg atgggataatt ttaatcctta taatgattat 600
 actagatacg cacagaagtt ccagggcaga gtcacatga ccaggggacac gtctatcagc 660
 acagcctaca tggagctgag cagcctgaga tctgacgaca cggccgtgta ttactgtgca 720
 agatcgatg gttactacga tgctatggac tactggggtc aaggaaccac agtcaccgtc 780
 tcctcgagt agcccaaact ttctgacaaa actcacacat gccaccgtg ccagcacct 840
 gaagccgagg gtgcaccgtc agtcttctc tcccccaa aaccaagga caccctcatg 900
 atctcccgga cccctgaggt cacatgcgtg gtggtggacg tgagccaaga agaccctgag 960
 gtcaagtca actggtact ggacggcgtg gaggtgcata atgccaagac aaagccgagg 1020
 gagggcagt acaacagcac gtaccgtgtg gtcagcgtcc tcaccgtct gcaccaggac 1080
 tggctgaatg gcaaggcgta cgcgtgcgcg gtctccaaca aagccctccc agcccccac 1140
 gagaaaacca tctcaaagc caaagggcag ccccgagaac cacaggtgta caccctgccc 1200
 ccatcccgga atgagctgac caagaaccag gtcagcctga cctgctggt caaaggcttc 1260
 tatccaagcg acatgcgcgt ggagtgggag agcaatgggc agccggagaa caactacaag 1320
 accacgctc cgtgctgga ctccgacggc tccttcttc tctacagca gtcaccgtg 1380
 gacaagagca ggtggcagca ggggaacgtc ttctatgct cgtgatgca tgaggctctg 1440
 cacaaccact acacgcagaa gagcctctcc ctgtctccg gtgggagccc acctcaccg 1500
 aattctcagg tccagctggt ggagtctggg ggcggagtgg tgcagcctgg gcggtcactg 1560
 aggcgtctct gcaaggcttc tggctacacc ttactagat ctacgatgca ctgggtaagg 1620
 caggccctg gacaaggctt ggaatggatt ggatacatta atcctagcag tgcttatact 1680
 aattacaatc agaaattcaa ggacaggttc acaatcagcg cagacaaatc caagagcaca 1740
 gcctctctc agatggacag cctgaggccc gaggaacagg gcgtctattt ctgtgcacgg 1800
 cccaagtc actatgatta caacgggttt cctactggg gccaggggac tcccgctact 1860
 gtctctagcg gtggcggagg gtctgggggt ggcggatccg gaggtgtggt ctctgcacaa 1920
 gacatccaga tgaccagtc tccaagcagc ctgtctgcaa gcgtggggga cagggtcacc 1980
 atgacctgca gtgccagtc aagtgtagt tacatgaact ggtaccagca gaagccgggc 2040
 aaggcccca aaagatggat ttatgactca tccaaactgg cttctggagt ccctgctgc 2100
 ttcagtggca gtgggtctg gaccgactat accctcaca tcagcagcct gcagcccgaa 2160

gatttcgcca ctattactg ccagcagtg agtcgtaacc caccacgtt cggagggggg 2220

accaagctac aaattacatc ctccagctaa 2250

<210> 158

<211> 729

<212> ПРТ

<213> Штучна послідовність

<220>

<223> гуманізований TSC295 Scorpion (huVL-VH#2 107-1A4 scFv-Fc - DRA222 scFv, з лінкером H9)

<400> 158

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ala Met Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Lys Ser Ile Ser Lys Tyr
20 25 30

Leu Ala Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly Lys Val Pro Lys Leu Arg Ile
35 40 45

His Ser Gly Ser Thr Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln His Ile Glu Tyr Pro Trp
85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Gly Gly Gly Gly
100 105 110

Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gln Val Gln Leu Val
115 120 125

Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala Ser Val Lys Val Ser
130 135 140

Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Tyr Tyr Met His Trp Val
145 150 155 160

Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met Gly Tyr Phe Asn Pro
 165 170 175
 Tyr Asn Asp Tyr Thr Arg Tyr Ala Gln Lys Phe Gln Gly Arg Val Thr
 180 185 190
 Met Thr Arg Asp Thr Ser Ile Ser Thr Ala Tyr Met Glu Leu Ser Ser
 195 200 205
 Leu Arg Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Ser Asp Gly
 210 215 220
 Tyr Tyr Asp Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val
 225 230 235 240
 Ser Ser Ser Glu Pro Lys Ser Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro
 245 250 255
 Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly Ala Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro
 260 265 270
 Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr
 275 280 285
 Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn
 290 295 300
 Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg
 305 310 315 320
 Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val
 325 330 335
 Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Ala Tyr Ala Cys Ala Val Ser
 340 345 350
 Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys
 355 360 365
 Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp
 370 375 380
 Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe

385	390	395	400
Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu			
	405	410	415
Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe			
	420	425	430
Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly			
	435	440	445
Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr			
	450	455	460
Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Gly Ser Pro Pro Ser Pro			
465	470	475	480
Asn Ser Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro			
	485	490	495
Gly Arg Ser Leu Arg Leu Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr			
	500	505	510
Arg Ser Thr Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu			
	515	520	525
Trp Ile Gly Tyr Ile Asn Pro Ser Ser Ala Tyr Thr Asn Tyr Asn Gln			
	530	535	540
Lys Phe Lys Asp Arg Phe Thr Ile Ser Ala Asp Lys Ser Lys Ser Thr			
545	550	555	560
Ala Phe Leu Gln Met Asp Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Gly Val Tyr			
	565	570	575
Phe Cys Ala Arg Pro Gln Val His Tyr Asp Tyr Asn Gly Phe Pro Tyr			
	580	585	590
Trp Gly Gln Gly Thr Pro Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser			
595	600	605	
Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Ala Gln Asp Ile Gln Met			
610	615	620	

Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr
625 630 635 640

Met Thr Cys Ser Ala Ser Ser Ser Val Ser Tyr Met Asn Trp Tyr Gln
645 650 655

Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Arg Trp Ile Tyr Asp Ser Ser Lys
660 665 670

Leu Ala Ser Gly Val Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr
675 680 685

Asp Tyr Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr
690 695 700

Tyr Tyr Cys Gln Gln Trp Ser Arg Asn Pro Pro Thr Phe Gly Gly Gly
705 710 715 720

Thr Lys Leu Gln Ile Thr Ser Ser Ser
725

<210> 159

<211> 2283

<212> ДНК

<213> Штучна послідовність

<220>

<223> гуманізований TSC296 Scorpion (huVL-VH#2 107-1A4 scFv-Fc - DRA222 scFv,
з лінкером H94)

<400> 159

atggaagcac cagcgagct tcttctctc ctgctactct ggctccaga taccaccggt 60

gatatccaga tgaccagtc tccatccgcc atgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 120

atcacttgcc gggcgagtaa gagcattagc aaatatttag cctggttca gcagaaacca 180

gggaaagttc ctaagctccg catccattct ggatctact tgcaatcagg ggtcccatct 240

cggttcagtg gcagtgatc tgggacagaa ttactctca ccatcagcag cctgcagcct 300

gaagattttg caacttatta ctgtcaacag catattgaat acccgaggac gttcggccaa 360

gggaccaagg tggaaatcaa acgaggtggc ggaggggtctg ggggtggcgg atccggaggt 420

ggtggctctc aggtccagct ggtacagtct ggggctgagg tgaagaagcc tggggcttca 480

gtgaaggtct cctgcaaggc ttctggatc acattcactg actactacat gcactgggtg 540

cgacaggccc ctggacaagg gcttgagtg atgggataatt ttaatcctta taatgattat 600
 actagatacg cacagaagtt ccagggcaga gtcacatga ccagggcac gtctatcagc 660
 acagcctaca tggagctgag cagcctgaga tctgacgaca cggccgtgta ttactgtgca 720
 agatcggatg gttactacga tgctatggac tactggggc aaggaaccac agtcaccgtc 780
 tcctcgagt agcccaaact ttctgacaaa actcacacat gccacccgtg ccagcacct 840
 gaagccgagg gtgcaccgtc agtcttctc tccccccaa aaccaaggga caccctcatg 900
 atctcccgga cccctgaggt cacatgcgtg gtggtggacg tgagccaaga agaccctgag 960
 gtcaagtca actggtact ggacggcgtg gagggtgata atgccaagac aaagccgagg 1020
 gaggagcagt acaacagcac gtaccgtgtg gtcagcgtcc tcaccgtcct gcaccaggac 1080
 tggctgaatg gcaaggcgtg cgcgtgcgcg gtctccaaca aagccctccc agcccccact 1140
 gagaaaacca tctcaaagc caaagggcag ccccgagaac cacaggtgta caccctgccc 1200
 ccatcccggt atgagctgac caagaaccag gtcagcctga cctgcctggt caaaggcttc 1260
 tatccaagcg acatgcgcgt ggagtgggag agcaatgggc agccggagaa caactacaag 1320
 accacgctc cgtgctgga ctccgacggc tcttcttc tctacagaa gtcaccgtg 1380
 gacaagagca ggtggcagca ggggaacgtc ttctcatgt cgtgatgca tgaggctctg 1440
 cacaaccact acagcagaa gagcctctc ctgtctccg gttctggtg aggcgggtca 1500
 ggcggagggt gtcgcggcgg tggcgatcg ccgaattctc aggtccagct ggtggagtct 1560
 gggggcggag tggtcagacc tggcggtca ctgaggctgt cctgcaaggc ttctggctac 1620
 acccttact gatctacgat gcactgggta aggcaggccc ctggacaagg tctggaatgg 1680
 attggataca ttaatcctag cagtgttat actaattaca atcagaaatt caaggacagg 1740
 ttcacaatca gcgcagacaa atccaagagc acagccttc tgcagatgga cagcctgagg 1800
 cccgaggaca ccggcgtcta ttctgtgca cggccccaag tccactatga ttacaacggg 1860
 ttcttact ggggccaagg gactccgtc actgtctta gcggtggcgg agggctggg 1920
 ggtggcggat ccggagggtg tggctctgca caagacatcc agatgaccca gtctccaagc 1980
 agcctgtctg caagcgtggg ggacagggtc accatgacct gcagtgcag ctcaagtga 2040
 agttacatga actggtacca gcagaagccg ggcaaggccc ccaaagatg gatttatgac 2100
 tcatccaaac tggctctgg agtccctgt cgttcagtg gcagtgggtc tgggaccgac 2160
 tataccctca caatcagcag cctgcagccc gaagatttcg ccactatta ctgccagcag 2220

tggagtcgta acccaccac gttcggaggg gggaccaagc tacaattac atcctccagc 2280

taa 2283

<210> 160
<211> 740
<212> ПРТ
<213> Штучна послідовність

<220>
<223> гуманізований TSC296 Scorpion (huVL-VH#2 107-1A4 scFv-Fc - DRA222 scFv,
з лінкером H94)

<400> 160

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ala Met Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Lys Ser Ile Ser Lys Tyr
20 25 30

Leu Ala Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly Lys Val Pro Lys Leu Arg Ile
35 40 45

His Ser Gly Ser Thr Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln His Ile Glu Tyr Pro Trp
85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Gly Gly Gly Gly
100 105 110

Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gln Val Gln Leu Val
115 120 125

Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala Ser Val Lys Val Ser
130 135 140

Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Tyr Tyr Met His Trp Val
145 150 155 160

Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met Gly Tyr Phe Asn Pro

165	170	175
Tyr Asn Asp Tyr Thr Arg Tyr Ala Gln Lys Phe Gln Gly Arg Val Thr		
180	185	190
Met Thr Arg Asp Thr Ser Ile Ser Thr Ala Tyr Met Glu Leu Ser Ser		
195	200	205
Leu Arg Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Ser Asp Gly		
210	215	220
Tyr Tyr Asp Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val		
225	230	235
Ser Ser Ser Glu Pro Lys Ser Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro		
245	250	255
Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly Ala Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro		
260	265	270
Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr		
275	280	285
Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn		
290	295	300
Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg		
305	310	315
Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val		
325	330	335
Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Ala Tyr Ala Cys Ala Val Ser		
340	345	350
Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys		
355	360	365
Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp		
370	375	380
Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe		
385	390	395
		400

Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu
 405 410 415
 Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe
 420 425 430
 Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly
 435 440 445
 Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr
 450 455 460
 Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Ser Gly Gly Gly Ser
 465 470 475 480
 Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Pro Asn Ser Gln Val Gln
 485 490 495
 Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg Ser Leu Arg
 500 505 510
 Leu Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Arg Ser Thr Met His
 515 520 525
 Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile Gly Tyr Ile
 530 535 540
 Asn Pro Ser Ser Ala Tyr Thr Asn Tyr Asn Gln Lys Phe Lys Asp Arg
 545 550 555 560
 Phe Thr Ile Ser Ala Asp Lys Ser Lys Ser Thr Ala Phe Leu Gln Met
 565 570 575
 Asp Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Gly Val Tyr Phe Cys Ala Arg Pro
 580 585 590
 Gln Val His Tyr Asp Tyr Asn Gly Phe Pro Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
 595 600 605
 Pro Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser
 610 615 620

Gly Gly Gly Gly Ser Ala Gln Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser
625 630 635 640

Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Met Thr Cys Ser Ala
645 650 655

Ser Ser Ser Val Ser Tyr Met Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys
660 665 670

Ala Pro Lys Arg Trp Ile Tyr Asp Ser Ser Lys Leu Ala Ser Gly Val
675 680 685

Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Tyr Thr Leu Thr
690 695 700

Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln
705 710 715 720

Trp Ser Arg Asn Pro Pro Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Gln Ile
725 730 735

Thr Ser Ser Ser
740

<210> 161
<211> 2274
<212> ДНК
<213> Штучна послідовність

<220>
<223> гуманізований TSC301 Scorpion (huVL-VH#2 107-1A4 scFv-Fc - DRA222 scFv,
з лінкером H105)

<400> 161
atggaagcac cagcgagct tcttctctc ctgctactct ggctcccaga taccaccggt 60
gatatccaga tgaccagtc tccatccgcc atgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 120
atcacttgcc gggcgagtaa gagcattagc aaatatttag cctggttca gcagaaacca 180
gggaaagttc ctaagctccg catccattct ggaatcactt tgcaatcagg ggtcccatct 240
cgggtcagtg gcagtggatc tgggacagaa ttactctca ccatcagcag cctgcagcct 300
gaagattttg caacttatta ctgtcaacag catattgaat acccgtggac gttcggccaa 360
gggaccaagg tggaaatcaa acgaggtggc ggaggggtctg ggggtggcgg atccggaggt 420

ggtggctctc aggtccagct ggtacagtct ggggctgagg tgaagaagcc tggggcttca 480
 gtaaggctc cctgcaaggc ttctggatac acattcactg actactacat gcactgggtg 540
 cgacaggccc ctggacaagg gcttgagtgg atgggatatt ttaatcctta taatgattat 600
 actagatacg cacagaagtt ccagggcaga gtcacatga ccaggggacac gtctatcagc 660
 acagcctaca tggagctgag cagcctgaga tctgacgaca cgcccggtga ttactgtgca 720
 agatcggtg gttactacga tgctatggac tactggggtc aaggaaccac agtcaccgtc 780
 tctcgagtg agcccaaact ttctgacaaa actcacacat gccaccgtg ccagcacct 840
 gaagccgagg gtgcaccgtc agtcttctc tccccccaa aaccaagga caccctcatg 900
 atctcccgga cccctgaggt cacatgcgtg gtgggtgacg tgagccaaga agaccctgag 960
 gtcaagtca actggtact ggacggcgtg gaggtgcata atgccaagac aaagccgagg 1020
 gagggagcagt acaacagcac gtaccgtgtg gtcagcgtcc tcaccgtctc gcaccaggac 1080
 tggctgaatg gcaaggcgta cgcgtgcggt gtctccaaca aagccctccc agcccccac 1140
 gagaaaacca tctcaaagc caaagggcag ccccgagaac cacagggtga caccctgccc 1200
 ccatcccggt atgagctgac caagaaccag gtcagcctga cctgctggt caaaggcttc 1260
 tatccaagcg acatgcgctg ggagtgggag agcaatgggc agccggagaa caactacaag 1320
 accacgctc cgtgctgga ctccgacggc tcttcttcc tctacagcaa gtcaccgtg 1380
 gacaagagca ggtggcagca ggggaacgtc ttctatgct cgtgatgca tgaggctctg 1440
 cacaaccact acacgcagaa gagcctctcc ctgtctcgg gttctggtg aggcggttca 1500
 ggcggagggt gctccggcgg tggcggtatc caggctcagc tgggtggatc tgggggcgga 1560
 gtggtgcagc ctgggcggtc actgaggctg tctgcaagg ctctggcta cactttact 1620
 agatctcga tgcactgggt aaggcaggcc cctggacaag gtctggaatg gattggatac 1680
 ataatccta gcagtctta tactaattac aatcagaaat tcaaggacag gttcacaatc 1740
 agcgagagca aatcaagag cacagccttc ctgcagatgg acagcctgag gcccgaggac 1800
 accggcgtc atttctgtc acggcccaa gtccactatg attacaacgg gtttcttac 1860
 tggggccaag ggactccgt cactgtctc agcgggtggc gaggtcttg ggggtggcga 1920
 tccggagggt gtggctctg acaagacatc cagatgacct agtctcaag cagcctgtct 1980
 gcaagcgtgg gggacagggt caccatgacc tgcaagtcca gctcaagtgt aagttacatg 2040
 aactggtacc agcagaagcc gggcaaggcc cccaaaagat ggatttatga ctatccaaa 2100
 ctggctctg gagtccctg tcgctcagt ggcagtgggt ctgggaccca ctataccctc 2160

acaatcagca gcctgcagcc cgaagatttc gccacttatt actgccagca gtggagtcgt 2220

aacccaccca cgttcggagg ggggaccaag ctacaaatta catctccag ctaa 2274

<210> 162

<211> 737

<212> ПРТ

<213> Штучна послідовність

<220>

<223> гуманізований TSC301 Scorpion (huVL-VH#2 107-1A4 scFv-Fc - DRA222 scFv, з лінкером H105)

<400> 162

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ala Met Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Lys Ser Ile Ser Lys Tyr
20 25 30

Leu Ala Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly Lys Val Pro Lys Leu Arg Ile
35 40 45

His Ser Gly Ser Thr Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln His Ile Glu Tyr Pro Trp
85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Gly Gly Gly Gly
100 105 110

Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gln Val Gln Leu Val
115 120 125

Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala Ser Val Lys Val Ser
130 135 140

Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Tyr Tyr Met His Trp Val
145 150 155 160

Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met Gly Tyr Phe Asn Pro
165 170 175

Tyr Asn Asp Tyr Thr Arg Tyr Ala Gln Lys Phe Gln Gly Arg Val Thr
180 185 190

Met Thr Arg Asp Thr Ser Ile Ser Thr Ala Tyr Met Glu Leu Ser Ser
195 200 205

Leu Arg Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Ser Asp Gly
210 215 220

Tyr Tyr Asp Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val
225 230 235 240

Ser Ser Ser Glu Pro Lys Ser Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro
245 250 255

Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly Ala Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro
260 265 270

Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr
275 280 285

Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn
290 295 300

Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg
305 310 315 320

Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val
325 330 335

Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Ala Tyr Ala Cys Ala Val Ser
340 345 350

Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys
355 360 365

Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp
370 375 380

Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe

385 390 395 400
 Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu
 405 410 415
 Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe
 420 425 430
 Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly
 435 440 445
 Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr
 450 455 460
 Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser
 465 470 475 480
 Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gln Val Gln Leu Val Glu
 485 490 495
 Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg Ser Leu Arg Leu Ser Cys
 500 505 510
 Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Arg Ser Thr Met His Trp Val Arg
 515 520 525
 Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile Gly Tyr Ile Asn Pro Ser
 530 535 540
 Ser Ala Tyr Thr Asn Tyr Asn Gln Lys Phe Lys Asp Arg Phe Thr Ile
 545 550 555 560
 Ser Ala Asp Lys Ser Lys Ser Thr Ala Phe Leu Gln Met Asp Ser Leu
 565 570 575
 Arg Pro Glu Asp Thr Gly Val Tyr Phe Cys Ala Arg Pro Gln Val His
 580 585 590
 Tyr Asp Tyr Asn Gly Phe Pro Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Pro Val Thr
 595 600 605
 Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly
 610 615 620

Gly Ser Ala Gln Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser
625 630 635 640

Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Met Thr Cys Ser Ala Ser Ser Ser
645 650 655

Val Ser Tyr Met Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys
660 665 670

Arg Trp Ile Tyr Asp Ser Ser Lys Leu Ala Ser Gly Val Pro Ala Arg
675 680 685

Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Tyr Thr Leu Thr Ile Ser Ser
690 695 700

Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Trp Ser Arg
705 710 715 720

Asn Pro Pro Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Gln Ile Thr Ser Ser
725 730 735

Ser

<210> 163
<211> 2280
<212> ДНК
<213> Штучна послідовність

<220>
<223> гуманізований TSC302 Scorpion (huVL-VH#2 107-1A4 scFv-Fc - DRA222 scFv,
з лінкером H106)

<400> 163
atggaagcac cagcgagct tctctctc ctgtactct ggctcccaga taccaccggt 60
gatatccaga tgaccagtc tccatccgcc atgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 120
atcacttgcc gggcgagtaa gagcattagc aaatatctag cctgggttca gcagaaacca 180
gggaaagttc ctaagctccg catccattct ggatctact tgcaatcagg ggtcccatct 240
cgggtcagtg gcagtggatc tgggacagaa ttactctca ccatcagcag cctgcagcct 300
gaagattttg caactatta ctgtcaacag catattgaat acccgtggac gttggccaa 360
gggaccaagg tggaaatcaa acgaggtggc ggagggtctg ggggtggcgg atccggaggt 420

ggaggctctc aggtccagct ggtacagtct ggggctgagg tgaagaagcc tggggcttca 480
 gtgaaggctc cctgcaaggc ttctggatac acattcactg actactacat gactgggtg 540
 cgacaggccc ctggacaagg gcttgagtgg atgggatatt ttaatcotta taatgattat 600
 actagatacg cacagaagtt ccagggcaga gtcacatga ccaggggacac gtctatcagc 660
 acagcctaca tggagctgag cagcctgaga tctgacgaca cggccgtgta ttactgtgca 720
 agatcggatg gttactacga tgctatggac tactggggtc aaggaaccac agtcaccgtc 780
 tctcagatg agcccaaatc ttctgacaaa actcacacat gcccaccgtg cccagcacct 840
 gaagccgagg gtgcaccgtc agtcttctc tcccccaa aaccaagga caccctcatg 900
 atctccgga cccctgaggt cacatgcgtg gtggtggacg tgagccacga agaccctgag 960
 gtaagtca actggtactg ggaaggcgtg gaggtgcata atgccaagac aaagccgagg 1020
 gaggagcagt acaacagcac gtaccgtgtg gtcagcgtcc tcaccgtctc gcaccaggac 1080
 tggctgaatg gcaaggcgta cgcgtgcgag gtctccaaca aagccctccc agccccatc 1140
 gagaaaacca tctcaaagc caaagggcag ccccgagaac cacaggtgta caccctgccc 1200
 ccatccggg atgagctgac caagaaccag gtcagcctga cctgctggt caaaggctc 1260
 tatcaagcg acatgcgctg ggagtgagg agcaatgggc agccggagaa caactacaag 1320
 accacgcctc ccgtgctgga ctccgacggc tcttcttc tctacagca gtcaccgtg 1380
 gacaagagca ggtggcagca ggggaacgtc ttctcatgct ccgtgatgca tgaggctctg 1440
 cacaaccact acacgcagaa gagcctctcc ctgtctccg gtcagaggca caacaattct 1500
 tccctgaata caggaaacta gatggcaggt cattctcagg tccagctggt ggagtctggg 1560
 ggcggagtgg tgcagcctgg gcggtcactg aggtctctc gcaaggctc tggctacacc 1620
 ttactagat ctacgatgca ctgggtaagg caggcccctg gacaaggctc ggaatggatt 1680
 ggatacatta atcctagcag tgcttatac aattacaatc agaaattcaa ggacaggctc 1740
 acaatcagcg cagacaaatc caagagcaca gccttctgc agatggacag cctgaggccc 1800
 gaggacaccg gcgtctatct ctgtgcacgg cccaagtcc actatgatta caacgggttt 1860
 cctactggg gccaaaggac tccgtcact gtcttagcg gtggcggagg gtctgggggt 1920
 ggcggatccg gagtggtgg ctctgcaca gacatccaga tgaccagtc tccaagcagc 1980
 ctgtctcaa gcgtggggga cagggtcacc atgacctga gtgcagctc aagtgtagt 2040
 tacatgaact ggtaccagca gaagccgggc aaggcccca aaagatgat ttatgactca 2100

tccaaactgg cttctggagt cctgctcgc ttcagtgcca gtgggtctgg gaccgactat 2160
 accctcaca tcagcagcct gcagcccgaa gatttcgcca ctattactg ccagcagtg 2220
 agtcgtaacc caccacggt cggagggggg accaagctac aaattacatc ctccagctaa 2280

<210> 164
 <211> 739
 <212> ПРТ
 <213> Штучна послідовність

<220>
 <223> гуманізований TSC302 Scorpion (huVL-VH#2 107-1A4 scFv-Fc - DRA222 scFv,
 з лінкером H106)

<400> 164

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ala Met Ser Ala Ser Val Gly
 1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Lys Ser Ile Ser Lys Tyr
 20 25 30

Leu Ala Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly Lys Val Pro Lys Leu Arg Ile
 35 40 45

His Ser Gly Ser Thr Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
 50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
 65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln His Ile Glu Tyr Pro Trp
 85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Gly Gly Gly Gly
 100 105 110

Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gln Val Gln Leu Val
 115 120 125

Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala Ser Val Lys Val Ser
 130 135 140

Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Tyr Tyr Met His Trp Val
 145 150 155 160

Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met Gly Tyr Phe Asn Pro
165 170 175

Tyr Asn Asp Tyr Thr Arg Tyr Ala Gln Lys Phe Gln Gly Arg Val Thr
180 185 190

Met Thr Arg Asp Thr Ser Ile Ser Thr Ala Tyr Met Glu Leu Ser Ser
195 200 205

Leu Arg Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Ser Asp Gly
210 215 220

Tyr Tyr Asp Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val
225 230 235 240

Ser Ser Ser Glu Pro Lys Ser Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro
245 250 255

Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly Ala Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro
260 265 270

Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr
275 280 285

Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn
290 295 300

Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg
305 310 315 320

Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val
325 330 335

Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Ala Tyr Ala Cys Ala Val Ser
340 345 350

Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys
355 360 365

Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp
370 375 380

Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe
385 390 395 400

Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu
405 410 415

Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe
420 425 430

Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly
435 440 445

Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr
450 455 460

Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Gln Arg His Asn Asn Ser
465 470 475 480

Ser Leu Asn Thr Gly Thr Gln Met Ala Gly His Ser Gln Val Gln Leu
485 490 495

Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg Ser Leu Arg Leu
500 505 510

Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Arg Ser Thr Met His Trp
515 520 525

Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile Gly Tyr Ile Asn
530 535 540

Pro Ser Ser Ala Tyr Thr Asn Tyr Asn Gln Lys Phe Lys Asp Arg Phe
545 550 555 560

Thr Ile Ser Ala Asp Lys Ser Lys Ser Thr Ala Phe Leu Gln Met Asp
565 570 575

Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Gly Val Tyr Phe Cys Ala Arg Pro Gln
580 585 590

Val His Tyr Asp Tyr Asn Gly Phe Pro Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Pro
595 600 605

Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly

```

610          615          620
Gly Gly Gly Ser Ala Gln Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser
625          630          635          640
Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Met Thr Cys Ser Ala Ser
645          650          655
Ser Ser Val Ser Tyr Met Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala
660          665          670
Pro Lys Arg Trp Ile Tyr Asp Ser Ser Lys Leu Ala Ser Gly Val Pro
675          680          685
Ala Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Tyr Thr Leu Thr Ile
690          695          700
Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Trp
705          710          715          720
Ser Arg Asn Pro Pro Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Gln Ile Thr
725          730          735
Ser Ser Ser
<210> 165
<211> 25
<212> ПРТ
<213> Штучна послідовність
<220>
<223> лінкер
<220>
<221> ПОВТОР
<222> (1)..(5)
<223> n=5
<400> 165
Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly
1          5          10          15
Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser
20          25

```

ФОРМУЛА ВИНАХОДУ

- 5 1. Поліпептид, що зв'язує специфічний мембранний антиген простати (ПСМА), що містить гуманізований ПСМА-сполучний домен, при цьому зазначений ПСМА-сполучний домен містить:
 - (i) варіабельну область легкого ланцюга імуноглобуліну, що містить LCDR1, LCDR2 і LCDR3, які мають послідовності амінокислот, наведені в SEQ ID NO:15, SEQ ID NO: 16 і SEQ ID NO: 17, відповідно, і
- 10 (ii) варіабельну область важкого ланцюга імуноглобуліну, що містить HCDR1, HCDR2 і HCDR3, які мають послідовності амінокислот, наведені в SEQ ID NO: 9, SEQ ID NO: 10 і SEQ ID NO: 11, відповідно;
 при цьому зазначений ПСМА-сполучний поліпептид містить у напрямку від амінокінця до карбоксильного кінця або у напрямку від карбоксильного кінця до амінокінця:
 - 15 (a) зазначений ПСМА-сполучний домен,
 - (b) шарнірну область,
 - (c) константну область імуноглобуліну, та

(d) другий сполучний домен, який специфічно зв'язується з Т-клітиною, CD3, CD3ε або комплексом Т-клітинного рецептора (TCR) або його компонентом.

2. ПСМА-сполучний поліпептид за п. 1, який **відрізняється** тим, що зазначений другий сполучний домен розташований у напрямку карбоксильного кінця або у напрямку амінокінця

5 щодо зазначеного ПСМА-сполучного домену.

3. ПСМА-сполучний поліпептид за будь-яким із пп. 1-2, який **відрізняється** тим, що зазначена варіабельна область легкого ланцюга ПСМА-сполучного домену містить послідовність амінокислот, щонайменше на 95 % ідентичну послідовності амінокислот, наведеної в SEQ ID NO: 5 або SEQ ID NO: 23, і зазначена варіабельна область важкого ланцюга ПСМА-сполучного

10 домену містить послідовність амінокислот, щонайменше на 95 % або на 100 % ідентичну послідовності амінокислот, наведеної в SEQ ID NO: 2, SEQ ID NO: 25 або SEQ ID NO: 27.

4. ПСМА-сполучний поліпептид за будь-яким із пп. 1-3, який **відрізняється** тим, що зазначений ПСМА-сполучний домен конкурує за зв'язування з ПСМА людини з одноланцюговим Fv (scFv), який містить послідовність амінокислот, наведену в SEQ ID NO: 21.

15 5. ПСМА-сполучний поліпептид за будь-яким із пп. 1-4, який **відрізняється** тим, що зазначена шарнірна область отримана з (i) області "стовбура" лектинів С-типу (II) або (ii) шарнірної області імуноглобуліну.

6. ПСМА-сполучний поліпептид за будь-яким із пп. 1-4, який **відрізняється** тим, що зазначений поліпептид додатково містить другу шарнірну область, при цьому зазначена друга шарнірна

20 область отримана з (i) області "стовбура" лектинів С-типу (II) або (ii) шарнірної області імуноглобуліну.

7. ПСМА-сполучний поліпептид за п. 6, який **відрізняється** тим, що зазначена друга шарнірна область містить послідовність амінокислот, наведену в SEQ ID NO: 63, SEQ ID NO: 64, SEQ ID NO: 65 або SEQ ID NO: 66.

25 8. ПСМА-сполучний поліпептид за будь-яким із пп. 1-2, який **відрізняється** тим, що ПСМА-сполучний домен являє собою одноланцюговий Fv (scFv).

9. ПСМА-сполучний поліпептид за п. 8, який **відрізняється** тим, що зазначений scFv містить послідовність амінокислот, щонайменше на 95 % ідентичну послідовності амінокислот, наведеної в SEQ ID NO: 19, SEQ ID NO: 21, SEQ ID NO: 30, SEQ ID NO: 31, SEQ ID NO: 34 або

30 SEQ ID NO: 35.

10. ПСМА-сполучний поліпептид за будь-яким із пп. 1-2, який **відрізняється** тим, що зазначений ПСМА-сполучний поліпептид містить послідовність амінокислот, щонайменше на 95 % ідентичну послідовності амінокислот, наведеної в SEQ ID NO: 38, SEQ ID NO: 39, SEQ ID NO: 42, SEQ ID NO: 43, SEQ ID NO: 70 або SEQ ID NO: 72.

35 11. ПСМА-сполучний поліпептид за п. 1, який **відрізняється** тим, що зазначений другий сполучний домен містить варіабельні області легкого та важкого ланцюгів, при цьому зазначені варіабельні області легкого та важкого ланцюгів зазначеного другого сполучного домену вибрані з групи, що складається з:

(a) варіабельної області легкого ланцюга, що містить послідовність амінокислот, представлену залишками 139-245 послідовності SEQ ID NO: 47, і варіабельної області важкого ланцюга, що містить послідовність амінокислот, представлену залишками 1-121 послідовності SEQ ID NO: 47 ; і

40 (b) варіабельної області легкого ланцюга, що містить послідовність амінокислот, представлену залишками 634-740 послідовності SEQ ID NO: 78, і варіабельної області важкого ланцюга, що містить послідовність амінокислот, представлену залишками 496-616 послідовності SEQ ID NO: 78.

45 12. ПСМА-сполучний поліпептид за будь-яким із пп. 1-2, який **відрізняється** тим, що зазначений ПСМА-сполучний поліпептид містить послідовність амінокислот, щонайменше на 95 % або на 100 % ідентичну послідовності амінокислот, наведеної в SEQ ID NO: 49, SEQ ID NO: 51, SEQ ID NO: 74, SEQ ID NO: 76, SEQ ID NO: 78, SEQ ID NO: 80, SEQ ID NO: 82, SEQ ID NO: 84, SEQ ID NO: 158, SEQ ID NO: 160, SEQ ID NO: 162 або SEQ ID NO: 164.

50 13. Димерний ПСМА-сполучний білок, що містить перший та другий поліпептидні ланцюги, при цьому кожний із зазначених поліпептидних ланцюгів являє собою поліпептид, який зв'язує специфічний мембранний антиген простати (ПСМА) за будь-яким із пп. 1-12.

55 14. Виділена нуклеїнова кислота, яка кодує зазначений ПСМА-сполучний поліпептид за будь-яким із пп. 1-12.

15. Експресійний вектор для експресії ПСМА-сполучного поліпептиду за будь-яким із пп. 1-12 або білка за п. 13, що містить нуклеїнову кислоту за п. 14, яка функціонально пов'язана з регуляторними послідовностями, що підходять для експресії зазначеного сегмента нуклеїнової

60 кислоти в клітині-хазяїні.

16. Рекомбінантна клітина-хазяїн для експресії ПСМА-сполучного поліпептиду за будь-яким із пп. 1-12 або білка за п. 13, що містить вектор за п. 15.

17. Композиція, що містить в терапевтично-ефективній кількості ПСМА-сполучний поліпептид за будь-яким із пп. 1-12 і/або ПСМА-сполучний білок за п. 13, і фармацевтично прийнятний носій, розріджувач або допоміжну речовину для індукування переспрямованої Т-клітинної цитотоксичності (RTCC) проти клітини, що експресує специфічний мембранний антиген простати (ПСМА).

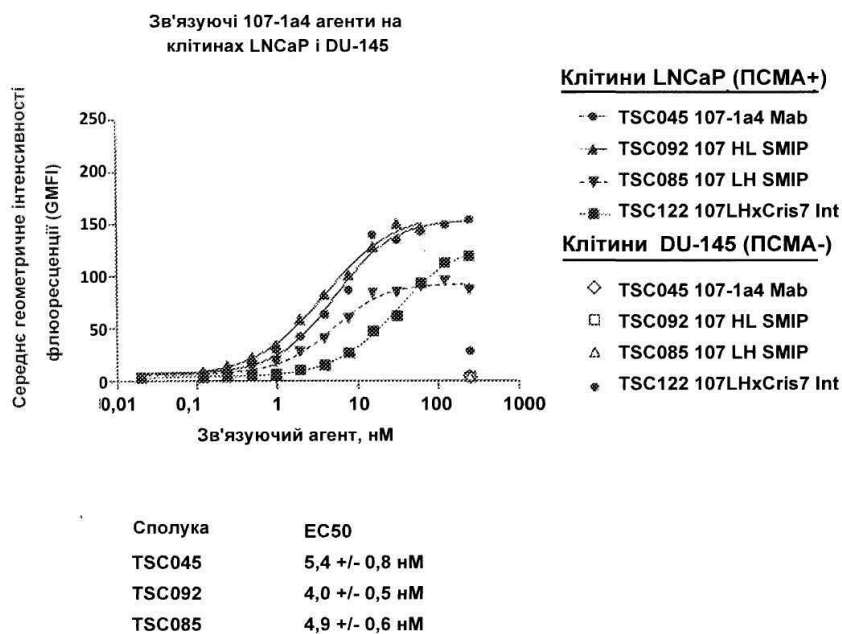
18. Спосіб лікування розладу в суб'єкта, в якому зазначений розлад характеризується надекспресією специфічного мембранного антигена простати (ПСМА), причому зазначений спосіб включає введення зазначеному суб'єкту терапевтично ефективної кількості ПСМА-сполучного поліпептиду за будь-яким із пп. 1-12 або димерного ПСМА-сполучного білка за п. 13, або композиції за п. 17.

19. Спосіб за п. 18, який **відрізняється** тим, що зазначений розлад, який характеризується надекспресією специфічного мембранного антигена простати (ПСМА), вибраний з:

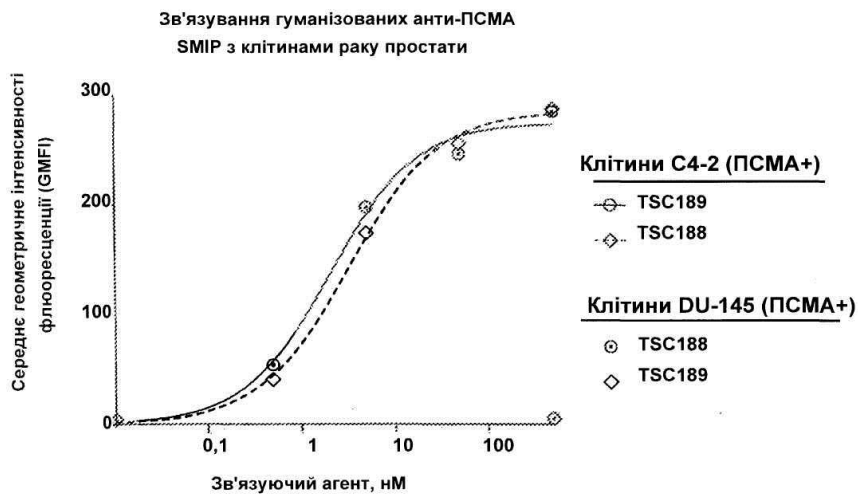
ракового захворювання, раку передміхурової залози, колоректального раку, раку шлунка, кастраційно-резистентного раку передміхурової залози, розладу передміхурової залози, доброякісної гіперплазії передміхурової залози, неоваскулярного розладу, раку, що характеризується ростом солідної пухлини, світлоклітинного раку нирки, колоректального раку, раку сечового міхура, раку легенів.

20. Застосування ПСМА-сполучного поліпептиду за будь-яким із пп. 1-12 при лікуванні розладу у суб'єкта, яке характеризується надекспресією специфічного мембранного антигену простати (ПСМА), причому переважно зазначений розлад являє собою ракове захворювання, рак передміхурової залози, колоректальний рак, рак шлунка, кастраційно-резистентний рак передміхурової залози, розлад передміхурової залози, доброякісну гіперплазію передміхурової залози, неоваскулярний розлад, рак, що характеризується ростом солідної пухлини, світлоклітинний рак нирки, колоректальний рак, рак сечового міхура або рак легенів.

21. Застосування димерного ПСМА-сполучного білка за п. 13 при лікуванні розладу в суб'єкта, яке характеризується надекспресією специфічного мембранного антигена простати (ПСМА), причому переважно зазначений розлад являє собою ракове захворювання, рак передміхурової залози, колоректальний рак, рак шлунка, кастраційно-резистентний рак передміхурової залози, розлад передміхурової залози, доброякісну гіперплазію передміхурової залози, неоваскулярний розлад, рак, що характеризується ростом солідної пухлини, світлоклітинний рак нирки, колоректальний рак, рак сечового міхура або рак легенів.

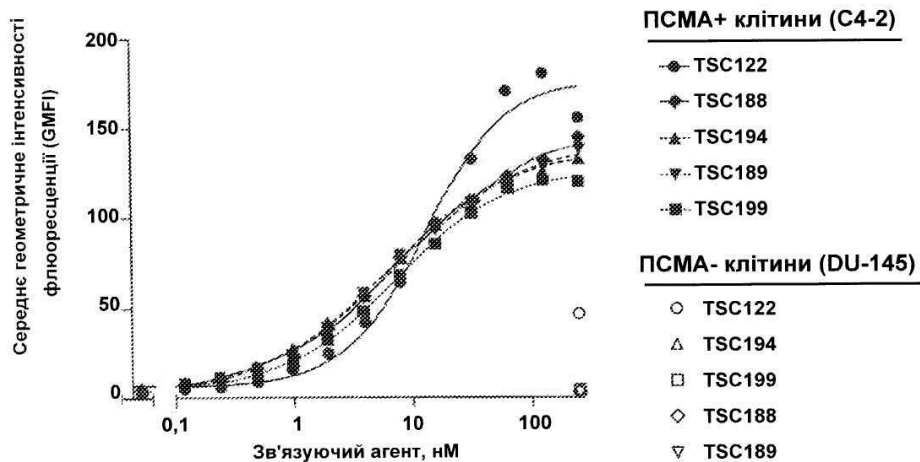


ФІГУРА 1



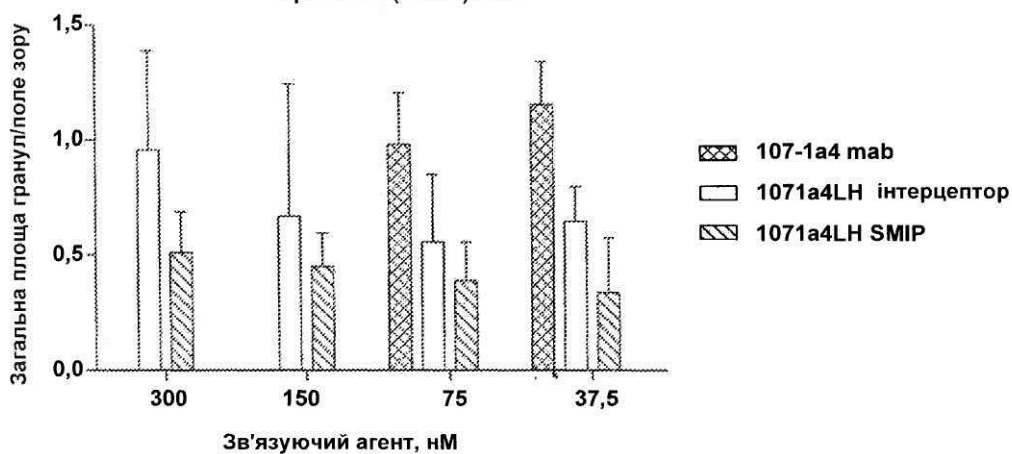
ФІГУРА 2А

Зв'язування гуманізованих анти-ПСМА молекул з ПСМА+ і ПСМА- клітинами

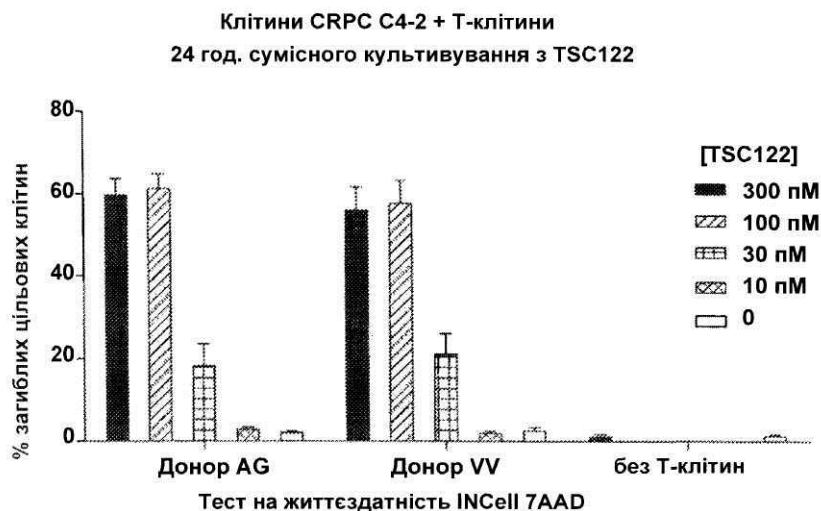


ФІГУРА 2В

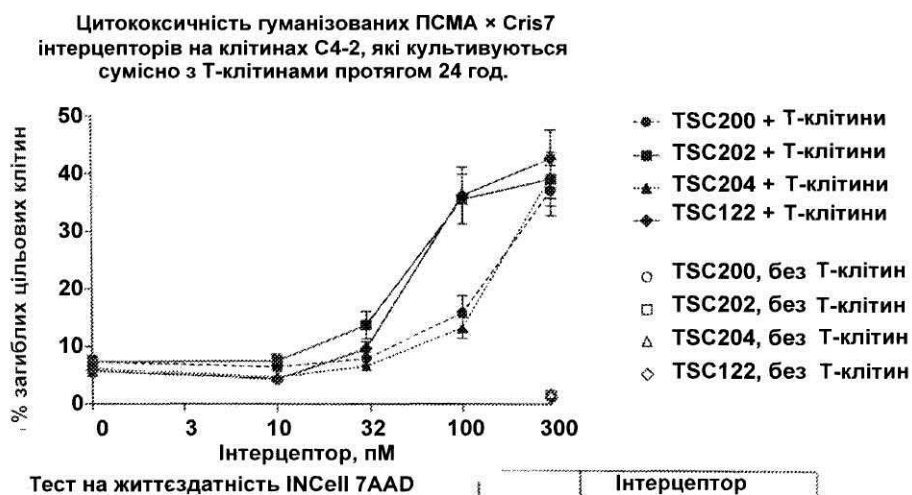
Інтерналізація анти-ПСМА молекул клітинами кастраційно-резистентного раку простати (CRPC) C4-2



ФІГУРА 3

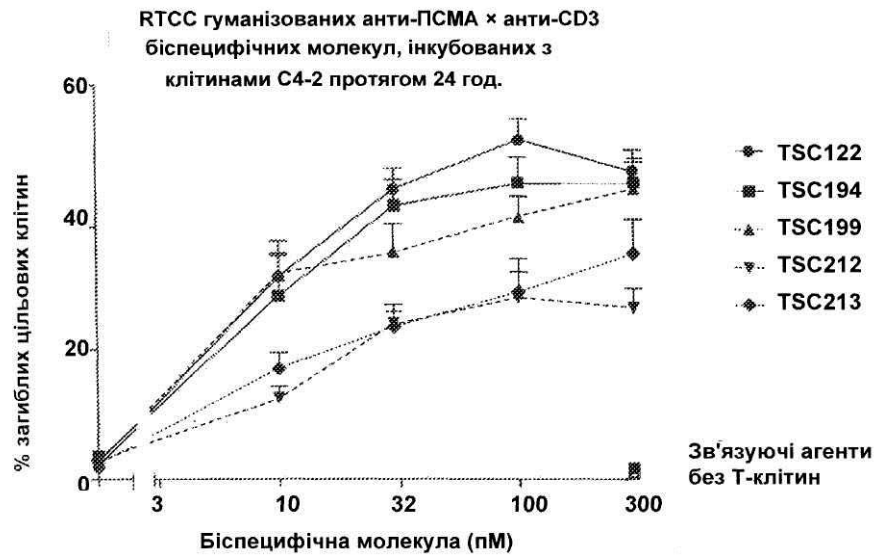


ФІГУРА 4

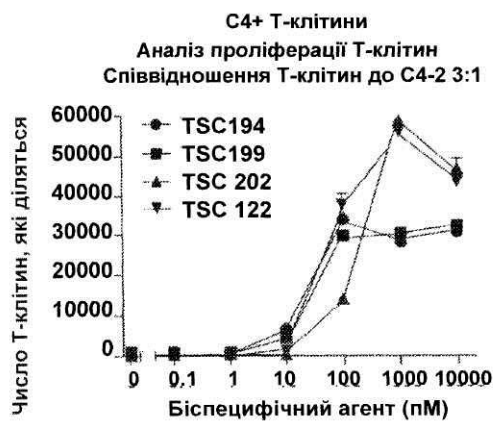


Интерцептор	
TSC200	Cris7(1) TSC189(2)
TSC202	Cris7(1) TSC188(2)
TSC204	TSC189(1) Cris7(2)
TSC122	107A4 LH(1) Cris7(2) негуманіз. вихідне

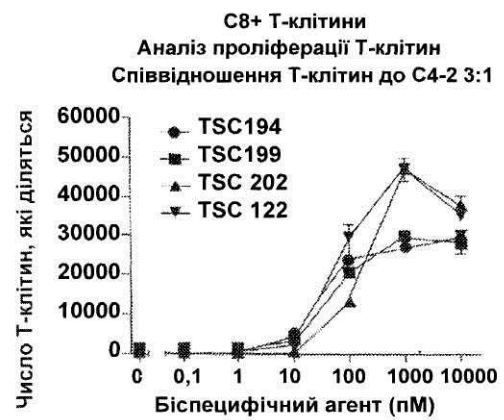
ФІГУРА 5



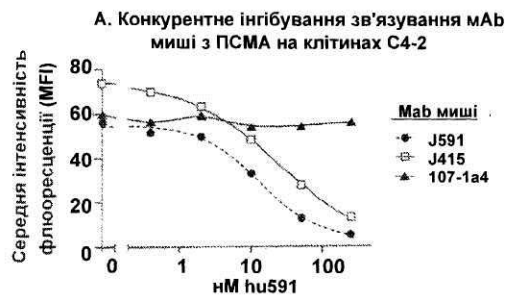
ФІГУРА 6



ФІГУРА 7А

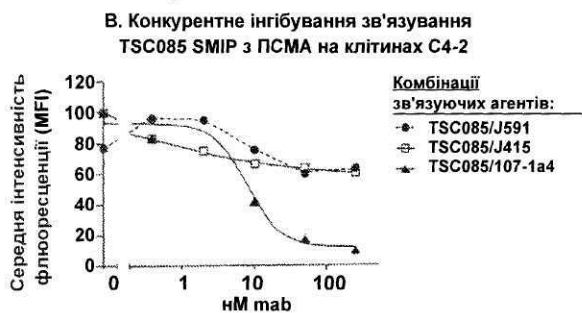


ФІГУРА 7В



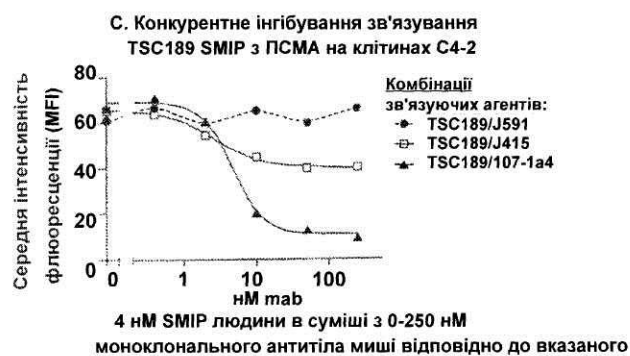
ФІГУРА 8А

4 нМ моноклонального антитіла миші в суміші з 0-250 нМ гуманізованого Hu591 антитіла



ФІГУРА 8В

4 нМ гібридного SMIP в суміші з 0-250 нМ моноклонального антитіла миші відповідно до вказаного



ФІГУРА 8С