



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **119227** (13) **C2**

(51) МПК (2019.01)

C12P 21/06 (2006.01)

C07K 16/18 (2006.01)

A61K 39/395 (2006.01)

C07K 14/00

A61P 35/00

МІНІСТЕРСТВО
ЕКОНОМІЧНОГО
РОЗВИТКУ І ТОРГІВЛІ
УКРАЇНИ

(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД

<p>(21) Номер заявки: а 2014 12306</p> <p>(22) Дата подання заявки: 18.04.2013</p> <p>(24) Дата, з якої є чинними права на винахід: 27.05.2019</p> <p>(31) Номер попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції: 61/718,635, 61/799,849, 61/636,557</p> <p>(32) Дата подання попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції: 25.10.2012, 15.03.2013, 20.04.2012</p> <p>(33) Код держави-учасниці Паризької конвенції, до якої подано попередню заявку: US, US, US</p> <p>(41) Публікація відомостей про заявку: 10.02.2015, Бюл.№ 3</p> <p>(46) Публікація відомостей про видачу патенту: 27.05.2019, Бюл.№ 10</p> <p>(86) Номер та дата подання міжнародної заявки, поданої відповідно до Договору РСТ PCT/US2013/037135, 18.04.2013</p>	<p>(72) Винахідник(и): Тан Філіп Хуат (US), Натараджан Сатіш Кумар (US), МакМахан Кетрін Дж. (US)</p> <p>(73) Власник(и): АПТЕВО РІСЬОРЧ ЕНД ДЕВЕЛОПМЕНТ ЛЛС, 2401 Fourth Avenue, Suite 1050, Seattle, Washington 98121, United States of America (US)</p> <p>(74) Представник: Кістерський Кирило Арсенійович, реєстр. №207</p> <p>(56) Перелік документів, взятих до уваги експертизою: WO 2010042904 A2, 15.04.2010 WO 2011090762 A1, 28.07.2011 WO 0240545 A2, 23.05.2002 EP 2006381 A1, 24.12.2008 WO 2012145714 A2, 26.10.2012 FLAVIA SERPIERI et al. Comparison of humanized IgG and FvFc anti-CD3 monoclonal antibodies expressed in CHO cells. Molecular biotechnology, US, 2010, Vol. 45, no. 3, P. 218 - 225 FENG ZHOU et al. Some characteristics and purification of anti-(human ovarian carcinoma)xanti-(human CD3) single-chain bispecific antibody. Biotechnology and applied biochemistry, US, 2007, Vol. 47, no. 1, P. 39 KIPRIYANOV S. et al. Two amino acid mutations in an anti-human CD3 single-chain Fv antibody fragment that affect the yield on bacterial secretion but not the affinity. Protein engineering, Oxford university Press, Surrey, GB, 1997, Vol. 4, no. 10, P. 445 - 453</p>
--	---

(54) ПОЛІПЕПТИД, ЩО ЗВ'ЯЗУЄТЬСЯ З CD3

(57) Реферат:

Винахід стосується поліпептиду, що зв'язується з CD3, який містить домен зв'язування з CD3, причому зазначений домен зв'язування з CD3 характеризується ізоелектричною точкою, зниженою щонайменше на 0,25 одиниць, у порівнянні з ізоелектричною точкою домена зв'язування з послідовністю амінокислот SEQ ID NO: 41, нуклеїнової кислоти, виділеної

UA 119227 C2

нуклеїнової кислоти, вектора експресії, рекомбінантної клітини-хазяїна, композиції та способу лікування раку або аутоімунного захворювання опосередкованого CD3.

ПОВ'ЯЗАНІ ВІНАХОДИ

[001] Цей винахід пов'язаний із заявкою PCT PCT/US12/034575, поданою 20 квітня 2012 року, під назвою "Prostate-Specific Membrane Antigen Binding Proteins And Related Compositions And Methods", яка заявляє пріоритет Тимчасової патентної заявки США 61/478449, поданої 22 квітня 2011 року, а також пов'язаний із Заявкою США № 61/636557, усі три з яких включені до цього документу шляхом посилання в повному обсязі.

ГАЛУЗЬ ВІНАХОДУ

[002] Цей винахід пов'язаний з моноспецифічними і поліспецифічними білковими терапевтичними засобами, які зв'язуються або взаємодіють із CD3. Він включає антитіла, їх фрагменти, scFv, Fab, однодоменні антитіла ди-scFv, і поліпептиди, що містять антитіла або їх фрагменти.

ПЕРЕЛІК ПОСЛІДОВНОСТЕЙ

[003] Вміст текстового файлу (назва: "2479_113PC03_SequenceListing_ascii.txt", розмір: 459 722 байти; дата створення: 16 квітня 2013 року), поданого в електронному вигляді із цією заявкою, який включений до цього документу шляхом посилання в повному обсязі.

РІВЕНЬ ТЕХНІКИ

[004] Націлювання комплексу TCR на Т-клітини людини за допомогою моноклональних анти-CD3 антитіл застосовувалося або пропонувалося для лікування аутоімунного захворювання і пов'язаних розладів, наприклад, при лікуванні відторгнення алотрансплантата органу. Моноклональні антитіла миші, специфічні по відношенню до людського CD3, такі як OKT3 (Kung et al. (1979) Science 206: 347-9), являли собою перше покоління таких терапевтичних засобів. Хоча OKT3 володіє вираженою імуносупресорною активністю, його клінічне застосування було утруднене серйозними побічними ефектами, пов'язаними з його імуногенним і мітогенним потенціалом (Chatenoud (2003) Nature Reviews 3:123-132). Воно індукувало антиглобулінову відповідь, що сприяло його швидкому кліренсу і нейтралізації (Chatenoud et al. (1982) Eur. J. Immunol. 137:830-8). Крім того, OKT3 індукує проліферацію Т-клітин і продукування цитокінів in vitro, а також призводить до вивільнення цитокінів in vivo у великих масштабах (Hirsch et al. (1989) J. Immunol 142:737-43, 1989). Вивільнення цитокінів (що також позначається як "цитокіновий шторм"), у свою чергу, призводить до "гриппоподібного" синдрому, який характеризується гарячкою, ознобом, головним болем, нудотою, блюванням, діареєю, дихальною недостатністю, септичним менінгітом і гіпотензією (Chatenoud, 2003). Такі серйозні побічні ефекти обмежили ширше застосування OKT3 при трансплантації, а також розширення його застосування в інших клінічних галузях, наприклад, аутоімунних явищах (Id.).

[005] З метою зменшення побічних ефектів першого покоління моноклональних анти-CD3 антитіл друге покоління генетично сконструйованих моноклональних анти-CD3 антитіл було розроблено не тільки шляхом пересадки ділянок, що визначають комплементарність (CDR), мишачих моноклональних анти-CD3 антитіл в людські послідовності IgG, але і введення не-FcR-зв'язуючих мутацій у Fc, з метою зниження частоти виникнення цитокінового шторму (Cole et al. (1999) Transplantation 68: 563; Cole et al. (1997) J. Immunol. 159: 3613). Див. також Публікацію PCT WO 2010/042904, яка включена до цього опису шляхом посилання в повному обсязі.

[006] На додаток до моноспецифічних терапевтичних засобів, націлених на CD3, поліспецифічні поліпептиди, які вибірково зв'язуються з Т-клітинами і клітинами пухлини, могли б запропонувати механізм перенаправлення цитотоксичності Т-клітин на клітини пухлини і лікування раку. Однак одна із проблем при конструюванні біспецифічного або поліспецифічного антитіла, що рекрутує Т-клітини, полягала у збереженні специфічності при одночасному пригніченні регулювання активації Т-клітин множинними регуляторними шляхами.

[007] Залишається потреба в удосконалених моноспецифічних і поліспецифічних анти-CD3 молекулах. Хоча попередні удосконалення були здійснені в частині Fc, націленої на CD3 молекули, з метою зниження ймовірності цитокінового шторму, як і раніше, існує потреба в анти-CD3 терапевтичних засобах із збільшеним періодом напіввиведення у порівнянні з попередніми молекулами із рівня техніки, які могли б ефективно продукуватися, демонструвати покращене зв'язування із Т-клітинами та/або удосконалене перенаправлення цитотоксичності Т-клітин (у випадку поліспецифічних молекул, розроблених для лікування раку).

СУТНІСТЬ ВІНАХОДУ

[008] В одному з аспектів цей винахід включає поліпептид, що зв'язується із CD3, який містить домен зв'язування із CD3 із зниженою ізоелектричною точкою, у порівнянні з доменом зв'язування з послідовністю амінокислот SEQ ID NO: 41. У деяких варіантах реалізації домен зв'язування із CD3 містить ділянку VH і VL, причому кожна ділянка VH і VL містить каркасні ділянки. Для зниження ізоелектричної точки (pi) домену зв'язування та/або поліпептиду, дві або більше амінокислот можуть бути модифіковані в каркасних ділянках шляхом заміни позитивно

заряджених амінокислот на нейтральні амінокислоти та/або заміни нейтральних амінокислот на негативно заряджені амінокислоти. Наприклад, R і T можуть бути замінені на S, Q може бути замінена на E, Y може бути замінена на F, і T може бути замінена на V. В одному варіанті реалізації, наприклад, з метою зниження ризику імуногенності, амінокислоти, які замінені в послідовності, переважають в послідовності IgG зародкової лінії людини або містяться в послідовності зародкової лінії людини в такому ж або найближчому положенні, наприклад, у відповідній послідовності IgG зародкової лінії людини. У деяких варіантах реалізації послідовність IgG зародкової лінії людини включає SEQ ID NO: 43 або 44.

[009] В іншому варіанті реалізації винаходу поліпептид, що зв'язується із CD3, включає модифікації в передшарнірній ділянці, які призводять до зниження ізоелектричної точки передшарнірної ділянки або всього поліпептиду. Передшарнірна ділянка знаходиться у з'єднанні між доменом зв'язування і шарнірною ділянкою. Наприклад, передшарнірна ділянка із 3-х амінокислот з послідовністю RRT може бути замінена на послідовність SSS, з метою зниження ізоелектричної точки. У деяких варіантах реалізації передшарнірна ділянка має знижену ізоелектричну точку в порівнянні з поліпептидом, що зв'язується із CD3, з передшарнірною ділянкою RRT.

[0010] Поліпептиди, що зв'язуються із CD3, можуть бути сконструйовані таким чином, щоб знизити ізоелектричну точку, наприклад, за допомогою мутації каркасної ділянки(-ок) у ділянках VH та/або VL та/або передшарнірної ділянки. Зниження ізоелектричної точки може становити 0,5-2,5 або більше одиниць.

[0011] В одному варіанті реалізації винаходу, поліпептид, що зв'язується із CD3, являє собою антитіло, наприклад, гуманізоване. В іншому варіанті реалізації він являє собою низькомолекулярний модульний імунофармацевтичний білок (SMIP). У деяких варіантах реалізації поліпептид, що зв'язується із CD3, містить одноланцюговий варіабельний фрагмент (scFv).

[0012] В іншому варіанті реалізації він являє собою поліспецифічний або біспецифічний поліпептид. Наприклад, поліпептид, що зв'язується із CD3, може містити домен зв'язування із CD3 і домен зв'язування з антигеном пухлини. В одному варіанті реалізації біспецифічна або поліспецифічна молекула перенаправляє цитотоксичність Т-клітин на клітину пухлини.

[0013] В іншому варіанті реалізації винаходу поліпептид CD3 існує, як гомодимер або гетеродимер.

ОПИС ФІГУР

[0014] Фіг. 1 являє собою графік, на якому проілюстрована теоретична ізоелектрична точка гуманізованих поліпептидів Cris-7 SMIP, сконструйованих раніше, у порівнянні з теоретичною ізоелектричною точкою близько 200 інших поліпептидів SMIP.

[0015] Фіг. 2A і 2B ілюструють відсікання SMIP поліпептидів, що зв'язуються із CD3, з вищою ізоелектричною точкою, у порівнянні з поліпептидами CD3 за винаходом. Фіг. 2A ілюструє капілярний електрофорез у натрію лаурилсульфаті, за допомогою якого кількісно визначається вміст низькомолекулярного відсікання очищених білків. Фіг. 2B ілюструє відсічені молекули CD3 SMIP. Послідовності, представлені на Фіг. 2B, відповідають амінокислотам 252-260 SEQ ID NO: 4, 243-252 SEQ ID NO: 4 і 251-260 SEQ ID NO: 240.

[0016] Фіг. 3 ілюструє вирівнювання послідовностей амінокислот VH Cris-7 миші і похідних гуманізованих послідовностей VH. Cris7 VH миші, H1, H2, H3, H4, H5, H6 і консенсусна послідовність відповідають SEQ ID NO: 45, 22, 24, 26, 28, 30, 32 і 229, відповідно.

[0017] Фіг. 4 ілюструє вирівнювання послідовностей амінокислот VL Cris-7 миші і похідних гуманізованих послідовностей VL. Cris7 VL миші, L1, L2, L3, L4 і консенсусна послідовність відповідають SEQ ID NO: 46, 34, 36, 38, 40 і 230, відповідно.

[0018] Фіг. 5 ілюструє вирівнювання послідовностей амінокислот H3 і послідовностей зародкової лінії IGHV1-69*01 і IGHV3-30*01. H3, IGHV1-69*01, IGHV3-30*01 і консенсусні послідовності відповідають SEQ ID NO: 26, 43, 44 і 331, відповідно.

[0019] Фіг. 6 ілюструє вирівнювання послідовностей амінокислот ділянки капа J ділянки VL послідовності зародкової лінії IGKV1-5*01 і L1. Ділянка J капа ділянки VL (IGKV1-5*01), ланцюга L1 і консенсусних послідовностей відповідає SEQ ID NO: 232, 34 і 233, відповідно. Наведені послідовності IGKJ1*01, IGKJ2*01, IGKJ3*01, IGKJ4*01 і IGKJ5*01 відповідають SEQ ID NO: 234-238, відповідно.

[0020] Фіг. 7A і 7B ілюструють вирівнювання послідовностей амінокислот різних SMIP молекул поліпептиду, що зв'язується із CD3, із зниженим теоретичним значенням ізоелектричної точки, у порівнянні з DRA209. Послідовності, наведені для DRA209, DRA219, DRA222, DRA221, DRA223, DRA224, DRA225, і консенсусна послідовність відповідають амінокислотам 1-423 SEQ ID NO: 4, амінокислотам 1-423 SEQ ID NO: 6, амінокислотам 1-423

SEQ ID NO: 8, амінокислотам 1-423 SEQ ID NO: 10, амінокислотам 1-423 SEQ ID NO: 12, амінокислотам 1-426 SEQ ID NO: 14, амінокислотам 1-426 SEQ ID NO: 16 і SEQ ID NO: 239, відповідно.

[0021] Фіг. 8 ілюструє вирівнювання послідовностей амінокислот варіантів ізоелектричної точки DRA233 і DRA234, у порівнянні з DRA161. Послідовності, наведені для DRA161, DRA233, DRA234, і консенсусна послідовність відповідають SEQ ID NO: 240, 18, 20 і 241, відповідно.

[0022] Фіг. 9 ілюструє, яким чином були визначені емпіричні значення ізоелектричної точки.

[0023] Фіг. 10 являє собою графік, що ілюструє емпіричне значення ізоелектричної точки DRA209 SMIP і scFv.

[0024] Фіг. 11 являє собою графік, що ілюструє емпіричне значення ізоелектричної точки DRA161 SMIP, у порівнянні з варіантами ізоелектричної точки DRA233 і DRA234.

[0025] Фіг. 12 являє собою графік, що ілюструє таке ж зв'язування варіантів ізоелектричної точки SMIP з Т-клітинами, як і у випадку DRA209 і DRA161, за винятком DRA227. DRA227 SMIP використовується як контроль і не містить домену зв'язування із CD3 або Т-клітинами. Літера "а" після кожного позначення молекули вказує на те, що конкретна молекула була одержана в клітинах яєчника китайського хом'яка (ЯКХ), а чотиризначне число є номером серії.

[0026] На Фіг. 13 представлені зображення невідновлювального НЛС-ПАГЕ, які демонструють, що конструкти SMIP DRA233 і DRA234, які зв'язуються із CD3, менш схильні до фрагментації, ніж SMIP DRA161 (який розділяє VH і VL з DRA209).

[0027] На Фіг. 14 представлені зображення відновлювального НЛС-ПАГЕ, які демонструють, що конструкти SMIP DRA233 і DRA234, які зв'язуються із CD3, менш схильні до фрагментації, ніж SMIP DRA161 (який розділяє VH і VL з DRA209).

[0028] Фіг. 15 являє собою графіки і таблицю, які ілюструють, що варіанти ізоелектричної точки DRA233 і DRA234 переважно експресуються інтактними (наприклад, відсутнє відсікання).

[0029] На Фіг. 16 представлені зображення, що ілюструють невідновлений KE-НЛС DRA161 (очищений).

[0030] Фіг. 17 ілюструє дані дослідження ФК DRA234 і DRA233.

[0031] На Фіг. 18 проілюстровані дані аналізу WinNonLin для DRA233 і DRA234, як описано в Прикладі 14.

[0032] Фіг. 19 являє собою таблицю ФК оцінок для DRA233 і DRA234.

[0033] Фіг. 20 являє собою таблицю параметрів ФК для DRA161, у порівнянні з DRA233 (із точкою часу 504 години та без неї) і DRA234.

[0034] Фіг. 21 ілюструє результати залежних від мішені аналізів проліферації Т-клітин з використанням різних гомодимерних поліпептидних біспецифічних молекул, націлених на CD19. Фіг. 21А і 21В ілюструють результати проліферації Т-клітин CD4+ і проліферації Т-клітин CD8+, відповідно, як описано в Прикладі 10.

[0035] Фіг. 22 ілюструє результати залежного від мішені аналізу проліферації Т-клітин з використанням різних гетеродимерних молекул біспецифічного поліпептиду, націлених на CD19. Фіг. 22А і 22В ілюструють результати проліферації Т-клітин CD8+ і проліферації Т-клітин CD4+, відповідно, як описано в Прикладі 10.

[0036] Фіг. 23 ілюструє результати аналізу перенаправленої цитотоксичності Т-клітин з використанням різних поліпептидних гетеродимерів і гомодимерів, націлених на CD19. Фіг. 23А ілюструє результати для гомодимерних поліпептидів біспецифічного TSC129a, TSC233 і TSC234. Фіг. 23В ілюструє результати для гетеродимерних біспецифічних поліпептидів TSC127, TSC227 і TSC228.

[0037] Фіг. 24 ілюструє результати аналізу перенаправленої цитотоксичності Т-клітин з використанням TSC275, TSC277, TSC278 і TSC279, що являють собою різні гомодимери біспецифічних поліпептидів, націлені на RON.

[0038] Фіг. 25 ілюструє результати зв'язування з Т-клітинами гетеродимерів і гомодимерів біспецифічних поліпептидів. Фіг. 25А і 25В ілюструють дозозалежне зв'язування біспецифічних молекул TSC228 (гетеродимер) і TSC249 (гомодимер) з клітинами Jurkat.

[0039] Фіг. 26 ілюструє результати залежної від мішені проліферації Т-клітин під дією гомодимерів поліпептиду, націлених на простатоспецифічний мембранний антиген (ПСА). Фіг. 26А ілюструє результати для клітин C4-2В, що експресують цільовий простатоспецифічний мембранний антиген (PSMA) при обробці TSC249. Фіг. 26В ілюструє результати для клітин DU-145, які не експресували цільового антигену PSMA при обробці TSC249. Фіг. 26С ілюструє результати після обробки виділених Т-клітин TSC249.

[0040] Фіг. 27 ілюструє результати аналізу перенаправленої цитотоксичності Т-клітин з використанням гомодимерних біспецифічних поліпептидів TSC194 і TSC249, обидва з яких націлені на PSMA.

ДЕТАЛЬНИЙ ОПИС ВИНАХОДУ

[0041] У винаході запропоновані поліпептиди, що зв'язуються із CD3, з покращеними характеристиками, у порівнянні з поліпептидами, що зв'язуються із CD3, з рівня техніки. Молекули за винаходом сконструйовані таким чином, щоб продемонструвати знижену ізоелектричну точку, за допомогою модифікації амінокислот у каркасних ділянках важкого та/або легкого ланцюга та/або передшарнірній ділянці, з метою зниження ізоелектричної точки молекули. В одному варіанті реалізації модифікації здійснені в ділянці капа J ділянки VL. У деяких варіантах реалізації модифікації здійснені за допомогою заміни позитивно заряджених амінокислот на амінокислоти з нейтральним зарядом та/або заміни амінокислот з нейтральним зарядом на негативний заряд.

[0042] У деяких варіантах реалізації поліпептид за винаходом, що зв'язується із CD3, має теоретичне значення ізоелектричної точки приблизно на 0,5-2,5 одиниць менше, ніж анти-CD3 DRA209 SMIP (SEQ ID NO: 4). Наприклад, DRA209 має теоретичне значення ізоелектричної точки 9, тоді як варіант ізоелектричної точки DRA219 (SEQ ID NO: 6) має теоретичне значення ізоелектричної точки 8,4, DRA221 (SEQ ID NO: 10) має теоретичне значення ізоелектричної точки 8,2, DRA222 (SEQ ID NO: 8) має теоретичне значення ізоелектричної точки 7,5, DRA223 (SEQ ID NO: 12) має теоретичне значення ізоелектричної точки 7,2 і DRA224 (SEQ ID NO: 14) має теоретичне значення ізоелектричної точки 6,8. У деяких варіантах реалізації поліпептид, що зв'язується із CD3, має емпіричну ізоелектричну точку, щонайменше на 1 одиницю нижче, ніж поліпептид SEQ ID NO: 4.

[0043] Несподівано, варіанти ізоелектричної точки демонструють покращений період напіввиведення і краще експресуються в клітинах CHO, ніж DRA209, наприклад, див. Приклад 4 нижче, у якому описаний спосіб вимірювання періоду напіввиведення. Крім того, поліспецифічні конструкти, що містять DRA222 scFv, продемонстрували покращені властивості, у порівнянні з подібними конструктами з іншими доменами зв'язування анти-CD3, такими як домен зв'язування DRA209 (див. пов'язану Публікацію PCT WO 2012/145714).

[0044] Заголовки розділів, що використовуються в цьому документі, призначені тільки для організаційних цілей і не повинні інтерпретуватися як такі, що обмежують об'єкт, що описується. Усі документи або частини документів, процитовані в цьому документі, зокрема, але не обмежуючись ними, патенти, патентні заявки, статті, книги і трактати, таким чином, явно включені до цього документу шляхом посилання в повному обсязі для будь-якої мети. Якщо один або більше включених документів або частин документів визначають термін, який суперечить визначенню цього терміну в заявці, переважає визначення, наведене у цій заявці.

[0045] У цьому документі будь-який інтервал концентрації, відсотковий інтервал, інтервал співвідношення або цілочисельний інтервал слід інтерпретувати як такий, що включає значення будь-якого цілого числа в межах заявленого інтервалу, та, у відповідних випадках, його частин (наприклад, одна десята і одна сота частина цілого числа), якщо не вказано інше. У цьому документі, "близько" означає $\pm 20\%$ номінального інтервалу, значення або структури, якщо не вказано інше. Слід розуміти, що вказівка на форму однини в цьому документі позначає "один або більше" наведених компонентів, якщо не вказано інше. Використання альтернативи (наприклад, "або") слід розуміти, як таке, що означає будь-яку одну, обидві, або будь-яку комбінацію зазначених альтернатив. У цьому документі терміни "включають" і "містять" використовуються у якості синонімів. Крім того, слід розуміти, що поліпептиди, які містять різноманітні комбінації компонентів (наприклад, домени або ділянки) і замісників, описаних в цьому документі, розкриті у цій заявці у такій же мірі, ніби кожен поліпептид був зазначений індивідуально. Таким чином, вибір конкретних компонентів індивідуальних поліпептидів знаходиться в межах контексту цього опису.

[0046] У цьому документі термін "домен зв'язування" або "ділянка зв'язування" позначає домен, ділянку, частину або сайт білка, поліпептиду, олігопептиду або пептиду, який володіє здатністю специфічно розпізнавати і зв'язуватися з молекулою мішені, такою як антиген, ліганд, рецептор, субстрат або інгібітор (наприклад, CD3 або антиген, що асоціюється з пухлиною, такий як RON, CD19, CD37 або PSMA). Приклади доменів зв'язування включають одноланцюгові варіабельні ділянки (наприклад, доменні антитіла, sFv, scFv і scFab) антитіла, рецепторні ектодомени і ліганди (наприклад, цитокіни, хемокіни). У деяких варіантах реалізації домен зв'язування містить або складається із сайту зв'язування з антигеном (наприклад такого, що містить варіабельну послідовність важкого ланцюга і варіабельну послідовність легкого ланцюга або три ділянки, що визначають комплементарність (CDR), легкого ланцюга і три CDR важкого ланцюга від антитіла, розміщені в альтернативних каркасних ділянках (FR) (наприклад, людські FR, що необов'язково містять одну або більше замінів амінокислот). Різноманітні аналізи відомі для ідентифікації доменів зв'язування за цим винаходом, які специфічно зв'язуються із

конкретною мішенню, зокрема, вестерн-блотинг, ТІФА, скринінг бібліотеки показу фага і аналіз взаємодії BIACORE®. У цьому документі, поліпептид, що зв'язується із CD3, може містити "домен зв'язування із CD3" і, необов'язково, "другий домен зв'язування". Домен зв'язування із CD3 може бути розташований на аміно- або карбокси-кінці. У деяких варіантах реалізації домен зв'язування із CD3 містить гуманізований scFv, що походить від моноклонального антитіла миші (наприклад, Cris-7 або HuM291). Наприклад, домен зв'язування із CD3 може складатися з ділянки VH і ділянки VL, що походить від моноклонального антитіла миші, причому ділянки VH і VL сполучені лінкером, таким як лінкер (Gly₄Ser)₃ (SEQ ID NO: 76). В інших варіантах реалізації домен зв'язування із CD3 складається по суті із або складається із гуманізованого scFv, що походить від моноклонального антитіла миші. У деяких варіантах реалізації домен зв'язування із CD3 за винаходом містить CDR1, CDR2 і CDR3 важкого ланцюга і CDR1, CDR2 і CDR3 легкого ланцюга мишачого антитіла Cris-7 або HuM291.

[0047] Домен зв'язування "специфічно зв'язується" з мішенню, якщо він зв'язується з мішенню з афінністю або K_a (тобто, константою асоціації рівноваги конкретної взаємодії зв'язування з одиницями 1/M), що більше або дорівнює 10^5 M^{-1} , і, у той же час, істотно мірою не зв'язується з іншими компонентами, присутніми у випробовуваному зразку. Домени зв'язування можуть бути класифіковані як домени зв'язування з "високою афінністю" і домени зв'язування з "низькою афінністю". Домени зв'язування з "високою афінністю" позначають домени зв'язування з K_a 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} . Домени зв'язування з "низькою афінністю" позначають домени зв'язування з K_a до 10^7 M^{-1} , до 10^6 M^{-1} , до 10^5 M^{-1} . Альтернативно, афінність може визначатися за константою рівноважної дисоціації (K_d) конкретної взаємодії зв'язування з одиницями M (наприклад, від 10^{-5} M до 10^{-13} M). Значення афінності поліпептидів з доменом зв'язування та одноланцюгових поліпептидів відповідно до цього винаходу можуть бути легко визначені із використанням традиційної техніки (див., наприклад, Scatchard et al. (1949) Ann. N. Y. Acad. Sci. 51:660; і патенти США №№ 5283173, 5468614 або еквівалентні).

[0048] "CD3" відомий у рівні техніки як полібілковий комплекс із 6 ланцюгів (див., наприклад, Abbas and Lichtman, 2003; Janeway et al., p. 172 і 178, 1999), що є субодиницями комплексу рецептора Т-клітин. У ссавців, субодиниці CD3 комплексу рецептора Т-клітини являють собою ланцюг CD3 γ , ланцюг CD3 δ , два ланцюги CD3 ϵ і гомодимер ланцюгів CD3 ζ . Ланцюги CD3 γ , CD3 δ і CD3 ϵ являють собою високою мірою споріднені білки імуноглобулінової надродини, що містять єдиний імуноглобуліновий домен. Трансмембранні ділянки ланцюгів CD3 γ , CD3 δ і CD3 ϵ заряджені негативно, і це є характеристикою, що дозволяє таким ланцюгам сполучатися з позитивно зарядженими рецепторними ланцюгами Т-клітин. Кожен із внутрішньоклітинних хвостів ланцюгів CD3 γ , CD3 δ і CD3 ϵ містить єдиний консервативний мотив, відомий як імунорецепторний активаційний мотив на базі тирозину або ITAM, тоді як кожен ланцюг CD3 ζ містить три. Вважається, що ITAM є важливими для ємності проведення сигналу комплексу TCR. CD3, що використовуються в документі за даним винаходом, можуть походити від різних видів, зокрема, людини, мавпи, миші, щура або інших ссавців.

[0049] У цьому документі "консервативною заміною", визнаною в рівні техніки, є заміна однієї амінокислоти на іншу амінокислоту, яка володіє подібними властивостями. Приклади консервативних заміни відомі у цій галузі (див., наприклад, WO97/09433, стор. 10, опублікована 13 березня 1997 року; Lehninger, Biochemistry, Second Edition; Worth Publishers, Inc. NY: NY (1975), pp.71-77; Lewin, Genes IV, Oxford University Press, NY і Cell Press, Cambridge, MA (1990), p. 8). У деяких варіантах реалізації консервативна заміна включає заміну лейцину на серин.

[0050] У цьому документі термін "похідне" позначає модифікацію одного або більше залишків амінокислот у пептиді хімічними або біологічними засобами, із застосуванням ферменту або без нього, наприклад, шляхом глікозилювання, алкілювання, ацилювання, утворення ефіру або утворення амідів.

[0051] У цьому документі поліпептид або послідовність амінокислот, "похідна від" позначеного поліпептиду або білка, позначає походження поліпептиду. В одному варіанті реалізації поліпептид або послідовність амінокислот, яка походить від конкретної послідовності, містять послідовність амінокислот, по суті ідентичну такій послідовності або її частині, де частина складається щонайменше із 10-20 амінокислот, щонайменше із 20-30 амінокислот або щонайменше із 30-50 амінокислот, або щонайменше із 50-150 амінокислот, або яка в інший спосіб може бути ідентифікована фахівцем, що має середній рівень кваліфікації у цій галузі, як така, що походить від послідовності. В одному варіанті реалізації гуманізований або химерний домен зв'язування походить від VH та/або VL антитіла, що генерується іншою твариною. Наприклад, гуманізований домен зв'язування або химерний домен зв'язування може походити

від ділянок VH і VL мишачого антитіла. Наприклад, гуманізація мишачих антитіл може бути здійснена шляхом модифікації каркасних ділянок способами, відомими з рівня техніки.

[0052] Поліпептиди, що походять від іншого поліпептиду, можуть містити одну або більше мутацій щодо початкового поліпептиду, наприклад, один або більше залишків амінокислот, які замінені на інший залишок амінокислоти або які містять одну або більше вставок або делецій залишку амінокислоти. Поліпептид може містити послідовність амінокислот, що не існує в природі. Таким варіаціям обов'язково властива менш ніж 100 % ідентичність послідовності або подібність до початкового поліпептиду. В одному варіанті реалізації варіант буде містити послідовність амінокислот з ідентичністю послідовності амінокислот або подібністю до послідовності амінокислот початкового поліпептиду від близько 60 % до менш ніж 100 %. В іншому варіанті реалізації варіант буде містити послідовність амінокислот з ідентичністю послідовностей амінокислот або подібністю до послідовності амінокислот початкового поліпептиду від близько 75 % до менш ніж 100 %, від близько 80 % до менш ніж 100 %, від близько 85 % до менш ніж 100 %, від близько 90 % до менш ніж 100 %, від близько 95 % до менш ніж 100 %.

[0053] У цьому документі, якщо не вказано інше, положення залишку амінокислоти у варіабельній ділянці молекули імуноглобуліну нумерується у відповідності до конвенції про нумерацію Kabat (Kabat, Sequences of Proteins of Immunological Interest, 5th ed. Bethesda, MD: Public Health Service, National Institutes of Health (1991)) і положення залишку амінокислоти в константній ділянці молекули імуноглобуліну нумерується у відповідності до номенклатури ЕС (Ward et al, 1995 Therap. Immunol. 2:77-94).

[0054] У цьому документі термін "димер" позначає біологічний об'єкт, що складається з двох субодиниць, з'єднаних одна з одною за допомогою одного або більше видів внутрішньомолекулярних сил, зокрема, ковалентних зв'язків (наприклад, дисульфідні зв'язки) та інших взаємодій (наприклад, електростатичні взаємодії, сольові містки, водневий зв'язок і гідрофобні взаємодії), і є стабільним у відповідних умовах (наприклад, у фізіологічних умовах, у водному розчині, придатному для експресії, очищення та/або зберігання рекомбінантних білків, або в умовах неденатуруючого та/або невідновлювального електрофорезу). "Гетеродимер" або "гетеродимерний білок" у цьому документі позначає димер, утворений двома різними поліпептидами. Гетеродимер не включає антитіла, утвореного чотирма поліпептидами (тобто, два легких ланцюги і два важких ланцюги). В одному варіанті реалізації винаходу гетеродимер створений з використанням платформи аварійного перехоплювача, яка включає домен гетеродимеризації. "Гомодимер" або "гомодимерний білок" в цьому документі позначає димер, утворений двома ідентичними поліпептидами. У деяких варіантах винаходу гомодимер створений з використанням платформи аварійного SMIP, PIMS або Scorpion.

[0055] У цьому документі "шарнірна ділянка" або "шарнір" позначає поліпептид, що походить від (а) міждоменої ділянки трансмембранного білка (наприклад, трансмембранний білок типу I); або (б) стебловій ділянці С-лєктину типу II. Наприклад, шарнірна ділянка може походити від міждоменої ділянки члена надродини імуноглобуліну; придатні шарнірні ділянки в межах даного конкретного класу включають (і) імуноглобулінові шарнірні ділянки (що складаються, наприклад, з верхньої та/або ядерної шарнірної ділянки(-ок)) імуноглобуліну або їх функціональні варіанти, зокрема, дикий тип і модифіковані шарніри імуноглобуліну, і (ii) ділянки (або їх функціональні варіанти), які сполучають імуноглобулінові V-подібні або імуноглобулінові С-подібні домени.

[0056] "Шарнірна ділянка імуноглобуліну дикого типу" позначає природні верхні і середні послідовності амінокислот шарніра, вставлені між і сполучені з доменами CH1 і CH2 (для IgG, IgA і IgD) або вставлені між і сполучені з доменами CH1 і CH3 (для IgE і IgM), знайдені у важкому ланцюгу антитіла. У деяких варіантах реалізації послідовність шарнірної ділянки імуноглобуліну дикого типу є людською і може включати шарнірну ділянку IgG людини.

[0057] "Модифікована шарнірна ділянка імуноглобуліну дикого типу" або "модифікована шарнірна ділянка імуноглобуліну" позначає (а) шарнірну ділянку імуноглобуліну дикого типу, що містить до 30 % модифікованих амінокислот (наприклад, до 25 %, 20 %, 15 %, 10 %, або 5 % замін або делецій амінокислот), або (б) частина шарнірної ділянки імуноглобуліну дикого типу, довжина якої становить від близько 5 амінокислот (наприклад, близько 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19 або 20 амінокислот) до близько 120 амінокислот (наприклад, з довжиною від близько 10 до близько 40 амінокислот або від близько 15 до близько 30 амінокислот, або від близько 15 до близько 20 амінокислот, або від близько 20 до близько 25 амінокислот), що містить до близько 30 % модифікацій амінокислот (наприклад, до близько 25 %, 20 %, 15 %, 10 %, 5 %, 4 %, 3 %, 2 %, або 1 % замін або делецій амінокислот або їх

комбінацій), і містить основну шарнірну ділянку IgG, як розкрито у Публікаціях PCT WO 2011/090762 і WO 2011/090754.

[0058] У цьому документі термін "гуманізований" позначає спосіб створення антитіла або білків, що зв'язуються з імуноглобуліном, і поліпептидів, що походять з негуманоїдних видів (наприклад, миша або щур), менш імуногенних для людини, при збереженні властивостей зв'язування з антигеном оригінального антитіла, із застосуванням методів генної інженерії. У деяких варіантах реалізації домен(-и) зв'язування антитіла або білків, що зв'язуються з імуноглобуліном, і поліпептидів (наприклад, варіабельні ділянки легкого і важкого ланцюга, Fab, scFv) є гуманізованим(-ими). Негуманоїдні домени зв'язування можуть бути гуманізовані із застосуванням методів, відомих як пересадка CDR (Jones et al., Nature 321:522 (1986)), і їх варіантів, зокрема, "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), "гіперхимеризація" (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 "облицювання" (Mark, et al., "Derivation of therapeutically active humanized and veneered anti-CD18 antibodies. In: Metcalf BW, Dalton BJ, eds. Cellular adhesion: molecular definition to therapeutic potential. New York: Plenum Press, 1994: 291-312). Інші ділянки антитіла або білків, що зв'язуються з імуноглобуліном, і поліпептидів, такі як шарнірна ділянка і домени константної ділянки, також можуть бути гуманізовані, якщо вони походять із негуманоїдного джерела.

[0059] "Константна ділянка імуноглобуліну" або "константна ділянка" являє собою термін, визначений у цьому документі таким чином, щоб позначати послідовність пептиду або поліпептиду, яка відповідає або походить від частини або повнорозмірного, одного або більше доменів константної ділянки. В одному варіанті реалізації константна ділянка містить усі домени константної ділянки початкового антитіла. В одному варіанті реалізації константна ділянка містить домени CH2 і CH3 IgG, наприклад, домени CH2 і CH3 IgG1. У деяких варіантах реалізації константна ділянка не містить домену CH1. У деяких варіантах реалізації домени константної ділянки, що складають константну підобласть, є людськими. У деяких варіантах реалізації домени константної ділянки злитого білка відповідно до цього опису не володіють або володіють мінімальними ефекторними функціями антитілозалежної клітинно-опосередкованої цитотоксичності (АЗКЦ) і активації комплементу та комплементзалежної цитотоксичності (КЗЦ), при збереженні здатності зв'язуватися з деякими рецепторами Fc (такими як FcRn, рецептор Fc новонароджених) і збереженні відносно довгого періоду напіввиведення in vivo.

[0060] В інших варіаціях, злитий білок відповідно до опису містить константні домени, які зберігають таку ефекторну функцію або обидві АЗКЦ і КЗЦ. У деяких варіантах реалізації зв'язуючий домен відповідно до цього документу злитий із людською константною ділянкою IgG (наприклад, IgG1), причому константна ділянка містить одну або більше із наступних мутантних амінокислот: лейцин у положенні 234 (L234), лейцин у положенні 235 (L235), гліцин у положенні 237 (G237), глутамат у положенні 318 (E318), лізин у положенні 320 (K320), лізин у положенні 322 (K322), або будь-яку їх комбінацію (нумерація ЕС). Наприклад, будь-яка одна або більше із зазначених амінокислот може бути замінена на аланін. В іншому варіанті реалізації домен Fc IgG, такого як IgG1, містить кожен із L234, L235, G237, E318, K320 і K322 (нумерація ЕС), що мутував, наприклад, до аланіну (тобто, L234A, L235A, G237A, E318A, K320A і K322A, відповідно), і необов'язково також мутацію N297A (тобто, по суті виключається глікозилювання домену CH2).

[0061] У цьому документі термін "низькомолекулярні модульні імунофармацевтичні білки" або "SMIP" використовується для позначення платформи білка, як загалом розкрито, наприклад, у Публікації патентних заявок США №№ 2003/0133939, 2003/0118592 і 2005/0136049, які включені до цього документу шляхом посилання в повному обсязі. "Молекули SMIP", описані в Прикладах і описі цього винаходу, слід розуміти як зв'язувальні білки, що містять платформу SMIP, наприклад, у порядку від аміно- до карбокси-кінця, перший домен зв'язування, шарнірна ділянка і константна ділянка імуноглобуліну. "CD3-специфічні молекули" SMIP слід розуміти як CD3-зв'язувальні білки, що містять платформу SMIP.

[0062] У цьому документі термін "PIMS" використовується для позначення платформи білка, як загалом розкрито, наприклад, у Публікації патентної заявки США № 2009/0148447, яка включена до цього документу шляхом посилання в повному обсязі. "Молекули PIMS", описані в Прикладах і цьому описі, слід розуміти як зв'язувальні білки, що містять платформу PIMS, наприклад, у порядку від аміно- до карбокси-кінця, константна ділянка імуноглобуліну, шарнірна ділянка і перший домен зв'язування. "CD3-специфічні молекули" PIMS слід розуміти як CD3-зв'язувальні білки, що містять платформу PIMS.

[0063] "Ділянка Fc" або "домен Fc" позначає послідовність поліпептиду, що відповідає або походить від частини початкового антитіла, яка відповідає за зв'язування з рецепторами антитіла на клітинах і компоненті C1q комплементу. Fc підтримує "кристалічний фрагмент" - фрагмент антитіла, що легко утворює білковий кристал. Різноманітні фрагменти білка, що спочатку були описані за допомогою протеолітичного розщеплення, можуть визначати загальну повну структуру білка імуноглобуліну. Як спочатку визначалося в літературі, фрагмент Fc складається із зв'язаних дисульфідним зв'язком шарнірних ділянок важкого ланцюга, доменів CH2 і CH3. Однак пізніше термін стали застосовувати до єдиного ланцюга, що складається із CH3, CH2, і щонайменше частини шарніра, достатньої для утворення зв'язаного дисульфідними зв'язками димера із другим таким ланцюгом. Огляд структури і функцій імуноглобуліну див. у Putnam, *The Plasma Proteins*, Vol. V (Academic Press, Inc., 1987), pp. 49-140; і Padlan, *Mol. Immunol.* 31:169-217, 1994. У цьому документі термін Fc включає варіанти природних послідовностей.

[0064] У цьому документі "ізоелектрична точка" або pI позначає значення pH, при якому мережевий заряд дорівнює нулю.

[0065] У цьому документі термін "перехоплювач" використовується для позначення моноспецифічної або поліспецифічної платформи білка, як загалом розкрито в Публікаціях РСТ WO 2011/090762 і WO 2011/090754. Молекули перехоплювача, описані в цьому документі, слід розуміти як білки, що зв'язуються із CD3, які містять два неідентичних поліпептидних ланцюги, причому кожен поліпептидний ланцюг містить домен гетеродимеризації імуноглобуліну. Взаємодіючи на поверхні домени гетеродимеризації імуноглобуліну є різними. В одному варіанті реалізації домен гетеродимеризації імуноглобуліну включає домен CH1 або його похідну. В іншому варіанті реалізації домен гетеродимеризації імуноглобуліну включає домен CL або його похідну. В одному варіанті реалізації домен CL являє собою ізотип Ск або Сл або його похідну.

[0066] У цьому документі "стеблова ділянка" С-лектину типу II позначає частину позаклітинного домену С-лектину типу II, яка розміщена між лектин-подібним доменом С-типу (СТЛД; наприклад, подібний до СТЛД рецепторів природних клітин-кілерів) і трансмембранним доменом. Наприклад, у молекулі CD94 людини (GenBank, номер доступу AAC50291.1, PRI 30 листопада 1995 року), позаклітинний домен відповідає залишкам амінокислот 34-179, тоді як СТЛД відповідає залишкам амінокислот 61-176. Відповідно, стеблова ділянка молекули CD94 людини включає залишки амінокислот 34-60, які знайдені між мембраною і СТЛД (див. Boyington et al., *Immunity* 10:75, 1999; опис інших стеблових ділянок див. також у Beavil et al., *Proc. Nat'l. Acad. Sci. USA* 89:753, 1992; і Figdor et al., *Nature Rev. Immunol.* 2:77, 2002). Зазначені С-лектини типу II також можуть містити стеблову ділянку завдовжки від 6 до 10 сполучних амінокислот і трансмембранну ділянку або СТЛД. В іншому прикладі, білок NKG2A людини завдовжки 233 амінокислот (GenBank номер доступу P26715.1, PRI 15 червня 2010 року) містить трансмембранний домен, що варіює в межах амінокислот 71-93, і позаклітинний домен, що варіює в межах амінокислот 94-233. СТЛД містить амінокислоти 119-231, і стеблова ділянка містить амінокислоти 99-116, оточені сполучними 5 і 2 амінокислотами. Інші С-лектини типу II, а також їх позаклітинні лігандзв'язувальні домени, міждоменні або стеблові ділянки і СТЛД відомі з рівня техніки (див., наприклад, GenBank номер доступу NP_001993.2; AAN07037.1, PRI 15 липня 2006 року; NP_001773.1, PRI 20 червня 2010 року; AAL65234.1, PRI 17 січня 2002 року; і CAA04925.1, PRI 14 листопада 2006 року, для послідовностей CD23, CD69, CD72, NKG2A і NKG2D людини, а також із опису, відповідно).

[0067] У цьому документі "міждоменна ділянка" трансмембранного білка (наприклад, трансмембранний білок типу I) позначає частину позаклітинного домену трансмембранного білка, яка розташована між двома суміжними доменами. Приклади міждоменних ділянок включають ділянки, що зв'язують суміжні домени Ig членів надродини імуноглобуліну (наприклад, шарнірна ділянка імуноглобуліну від IgG, IgA, IgD або IgE; ділянка, що зв'язує домени IgV і IgC2 CD2; або ділянка, що зв'язує домени IgV і IgC CD80 або CD86). Іншим прикладом міждоменної ділянки є ділянка, що зв'язує не-Ig домен і IgC2 CD22, Ig-подібний лектин типу I, що зв'язується із сіаловою кислотою.

[0068] Ділянка поліпептиду, що "походить від" стеблової ділянки С-лектину типу II, або що "походить від" міждоменної ділянки (наприклад, шарнірна ділянка імуноглобуліну) трансмембранного білка, позначає послідовність завдовжки від близько 5 до близько 150 амінокислот, усі або щонайменше частина з яких включають (i) стеблову ділянку дикого типу або послідовність міждоменної ділянки; (ii) фрагмент стеблової ділянки дикого типу або послідовності міждоменної ділянки; (iii) поліпептид, що володіє щонайменше 80 %, 85 %, 90 % або 95 % ідентичністю послідовності амінокислот по відношенню до (i) або (ii); або (iv) або (i), або (ii), у якому одна, дві, три, чотири або п'ять амінокислот містять делецію, вставку, заміну,

або будь-яку їх комбінацію, наприклад, одна або більше модифікацій являють собою заміни, або одна або більше мутацій включають тільки одну делецію. У деяких варіантах реалізації похідна стеблової ділянки є більш стійкою до протеолітичного розщеплювання, у порівнянні із

5 20, від близько 10 до близько 25 або від близько 15 до близько 25 амінокислот NKG2A, NKG2D, CD23, CD64, CD72 або CD94.

[0069] У цьому документі термін "сполучні амінокислоти" або "залишки сполучних амінокислот" позначає один або більше (наприклад, близько 2-10) залишків амінокислот між двома суміжними ділянками або доменами поліпептиду, наприклад, між шарніром і суміжною

10 константною підобластю імуноглобуліну або між шарніром і суміжним доменом зв'язування, або між пептидним лінкером, який сполучає два варіабельних домени імуноглобуліну і суміжний варіабельний домен імуноглобуліну. Сполучні амінокислоти можуть бути результатом дизайну поліпептидного конструкта (наприклад, залишки амінокислот, що утворилися в результаті використання сайту рестрикційного ферменту в ході конструювання молекули нуклеїнової

15 кислоти, що кодує поліпептид). Сполучні амінокислоти між доменом зв'язування і шарнірною ділянкою тут і надалі позначаються як передшарнірна ділянка, наприклад, можуть утворюватися в результаті введення рестрикційного сайту в кодуючу нуклеотидну послідовність. В одному варіанті реалізації передшарнірна ділянка складається із близько 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 або 15 амінокислот. Послідовність передшарнірної ділянки DRA209 і DRA161 не є частиною

20 послідовності мишачого Cris-7 або імуноглобуліну зародкової лінії людини. Передшарнірна ділянка DRA209 і DRA161 являє собою послідовність амінокислот RRT, але, при цьому, вона являє собою SSS для DRA219, DRA221, DRA222, DRA223, DRA224, DRA225, DRA228, DRA229, DRA233, DRA234, TSC249, TSC250, TSC251, TSC252, TSC295, TSC296, TSC301 і TSC302. Зв'язувальні молекули за винаходом можуть містити передшарнірну ділянку або не містити її.

[0070] У цьому документі визначення "лінкер між CH3 і CH1 або CL" позначає один або більше (наприклад, близько 2-12) залишків амінокислот між C-кінцем CH3 (наприклад, CH3 дикого типу або мутант CH3) і N-кінцем домену CH1 або домену CL (наприклад, Ck).

[0071] У цьому документі термін "пацієнт, який потребує" позначає хворого, схильного до ризику або такого, що страждає від захворювання, розладу або стану, що відповідає на

30 лікування або полегшується за допомогою білка, що зв'язується із CD3, або його поліпептиду або їх композицій, розкритих у даному документі.

[0072] У цьому документі термін "пептидний лінкер" позначає послідовність амінокислот, яка сполучає варіабельну ділянку важкого ланцюга з варіабельною ділянкою легкого ланцюга і забезпечує функцію розпірки, сумісну із взаємодією двох субдоменів зв'язування, таким чином,

35 що одержаний поліпептид зберігає специфічну афінність зв'язування відносно тієї ж молекули-мішені, що і антитіло, яке містить такі ж варіабельні ділянки легкого і важкого ланцюга. У деяких варіантах реалізації довжина лінкера становить від близько 5 до близько 35 амінокислот, наприклад, від близько 15 до близько 25 амінокислот.

[0073] У цьому документі термін "фармацевтично прийнятний" позначає молекулярні об'єкти і композиції, які не спричиняють алергічних або інших серйозних несприятливих реакцій у більшості суб'єктів, при введенні їх способами, добре відомими з рівня техніки. Молекулярні об'єкти і композиції, схвалені регуляторним відомством Федерального уряду або уряду штату, або наведені у Фармакопеї США або іншій загальноновизнаній фармакопеї для застосування у тварин, і, більш конкретно, у людини, вважаються "фармацевтично прийнятними".

[0074] У цьому документі термін "промотор" позначає ділянку ДНК, що бере участь у зв'язуванні з РНК-полімеразою для ініціації транскрипції.

[0075] У цьому документі терміни "нуклеїнова кислота", "молекула нуклеїнової кислоти" або "полінуклеотид" позначають дезоксирибонуклеотиди або рибонуклеотиди та їх полімери, в одно- або дволанцюговій формі. Якщо відсутні конкретні обмеження, терміни охоплюють

50 нуклеїнові кислоти, що містять аналоги природних нуклеотидів, які володіють подібними властивостями зв'язування з референтною нуклеїновою кислотою і метаболізуються способом, до деякої міри подібним до природних нуклеотидів. Якщо не вказано інше, конкретна послідовність нуклеїнової кислоти також безумовно включає її консервативно модифіковані варіанти (наприклад, заміни з виродженням кодонів) і комплементарні послідовності, а також

55 явно зазначену послідовність. Конкретно, заміни з виродженням кодонів можуть бути здійснені шляхом генерації послідовностей, у яких третє положення одного або більше вибраних (або всіх) кодонів заміщено залишками змішаних основ та/або дезоксиінозину (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

60 взаємозамінним чином із термінами, що позначають ген, кДНК і мРНК, кодовану геном. У цьому

документі терміни "нуклеїнова кислота", "молекула нуклеїнової кислоти" або "полінуклеотид" призначені включати молекули ДНК (наприклад, кДНК або геномну ДНК), молекули РНК (наприклад, мРНК), аналоги ДНК або РНК, згенеровані із застосуванням нуклеотидних аналогів, та їх похідні, фрагменти і гомологи.

5 [0076] Термін "експресія" позначає біосинтез продукту, кодованого нуклеїновою кислотою. Наприклад, у випадку сегменту нуклеїнової кислоти, кодуєного цільовий поліпептид, експресія включає транскрипцію сегменту нуклеїнової кислоти в мРНК і трансляцію мРНК в один або більше поліпептидів.

10 [0077] Терміни "модуль експресії" і "касета експресії" використовуються в цьому документі взаємозамінним чином і позначають сегмент нуклеїнової кислоти, кодуєний цільовий поліпептид і здатний забезпечити експресію сегменту нуклеїнової кислоти в клітині-хазяїні. Модуль експресії звичайно містить промотор транскрипції, відкриту рамку читування, кодуєчу цільовий поліпептид, і термінатор транскрипції, усі в діючій конфігурації. Додатково до транскрипційного промотору і термінатору, модуль експресії може додатково містити інші

15 сегменти нуклеїнових кислот, наприклад, енхансер або сигнал поліаденілювання.
[0078] Термін "вектор експресії" в цьому документі позначає молекулу нуклеїнової кислоти, лінійну або кругову, що містить один або більше модулів експресії. Додатково до одного або більше модулів експресії, вектор експресії також може містити додаткові сегменти нуклеїнових кислот, наприклад, одне або більше джерел реплікації або один або більше селекційних

20 маркерів. Вектори експресії, загалом, походять із ДНК-плазмід або вірусу, або можуть містити елементи обох.
[0079] У цьому документі Scorpion є терміном, що використовується для позначення поліспецифічної платформи зв'язувального білка. Поліспецифічні зв'язувальні білки і поліпептиди розкриті, наприклад, у Публікації заявки РСТ № WO 2007/146968, Публікації Патентної заявки США № 2006/0051844, Публікації заявки РСТ WO 2010/040105, Публікації

25 заявки РСТ WO 2010/003108 і патенті США 7166707. Поліпептид Scorpion містить два домени зв'язування (домени можуть бути сконструйовані таким чином, щоб специфічно зв'язуватися з однією і тією ж або різними мішенями), два лінкери і константну підобласть імуноглобуліну. Лінкери для молекул Scorpion описані в Публікації заявки РСТ WO2010/003108. У деяких

30 варіантах реалізації довжина лінкерної послідовності становить близько 2-45 амінокислот або 2-38 амінокислот або 5-45 амінокислот. У деяких варіантах реалізації лінкер є шарнірною ділянкою антитіла (наприклад, від IgG) або стебловою ділянкою С-лектину. Білки Scorpion є гомодимерними білками, що містять два ідентичних, зв'язаних дисульфідним зв'язком поліпептиди Scorpion.

35 [0080] У цьому документі термін "ідентичність послідовностей" позначає співвідношення між двома або більше послідовностями полінуклеотидів або між двома або більше послідовностями поліпептидів. Якщо положення в одній послідовності зайняте такою ж основою нуклеїнової кислоти або залишком амінокислоти у відповідному положенні референтної послідовності, то послідовності називають "ідентичними" за цим положенням. "Відсоток ідентичності

40 послідовностей" обчислюють шляхом визначення кількості положень, у яких ідентична основа нуклеїнової кислоти або амінокислотний залишок знаходиться в обох послідовностях, щоб одержати кількість "ідентичних" положень. У подальшому кількість "ідентичних" положень ділять на загальну кількість положень у вікні порівняння і помножують на 100, з одержанням відсотка "ідентичності послідовностей". Відсоток "ідентичності послідовностей" визначають за

45 допомогою порівняння двох оптимально вирівняних послідовностей у вікні порівняння. Довжина вікна порівняння для послідовностей нуклеїнових кислот може дорівнювати, 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. Вікно порівняння для поліпептидних послідовностей може становити, наприклад, щонайменше 20, 30, 40, 50, 60, 70,

50 80, 90, 100, 110, 120, 130, 140, 150, 160, 170, 180, 190, 200, 300 або більше амінокислот. Для того, щоб оптимально вирівняти послідовності для порівняння, частина послідовності полінуклеотиду або поліпептиду у вікні порівняння може містити доповнення або делеції, які називають проміжками, тоді як референтна послідовність залишається постійною. Оптимальним вирівнюванням є таке вирівнювання, яке, навіть неповне, дає найбільшу можливу

55 кількість "ідентичних" положень між референтними і компараторними послідовностями. Відсоток "ідентичності послідовностей" для двох послідовностей може бути визначений за допомогою версії програми "BLAST 2 Sequences", яка була доступна в Національному Центрі біотехнологічної інформації станом на 1 вересня 2004 року, причому зазначена програма об'єднує програми BLASTN (для порівняння нуклеотидних послідовностей) і BLASTP (для

60 порівняння послідовностей поліпептидів), і при цьому зазначені програми базуються на

алгоритми Karlin і Altschul (Proc. Natl. Acad. Sci. США 90(12): 5873-5877, 1993). При використанні "BLAST 2 Sequences" параметри, які використовувалися за замовчанням, станом на 1 вересня 2004 року, можуть використовуватися для розміру слова (3), штрафу за відкриття проміжку (11), штрафу за подовження проміжку (1), скорочення проміжку (50), очікуваного значення (10) і будь-якого іншого обов'язкового параметра, включаючи, без обмежень, опцію матриці. Дві нуклеотидних або амінокислотних послідовності вважаються "такими, що володіють істотною мірою подібною ідентичністю" або "істотною мірою ідентичними послідовностями", якщо ідентичність двох послідовностей по відношенню одна до одної становить щонайменше 80 %, щонайменше 85 %, щонайменше 90 %, щонайменше 95 %, щонайменше 96 %, щонайменше 97 %, щонайменше 98 % або щонайменше 99 %.

[0081] У цьому документі "поліпептид" або "поліпептидний ланцюг" являє собою єдине, лінійне і суміжне розташування ковалентно сполучених амінокислот. Він включає два поліпептидних ланцюги, з'єднані нелінійним чином, наприклад, за допомогою міжланцюгового дисульфідного зв'язку (наприклад, половина молекули імуноглобуліну, у якій легкий ланцюг сполучений з важким ланцюгом за допомогою дисульфідного зв'язку). Поліпептиди можуть містити або утворювати один або більше внутрішньоланцюгових дисульфідних зв'язків. Стосовно поліпептидів, описаних у даньому документі, посилання на залишки амінокислот, що відповідають зазначеним SEQ ID NO, включає посттрансляційні модифікації таких залишків.

[0082] "Білок" являє собою макромолекулу, що містить один або більше поліпептидних ланцюгів. Білок також може містити непептидні компоненти, такі як вуглеводні групи. Вуглеводи та інші непептидні замісники можуть бути додані до білка клітиною, у якій продукується білок, і варіюватимуть у залежності від виду клітин. Білки визначені у цьому документі в термінах їх структури амінокислотного скелета; замісники, такі як вуглеводні групи, загалом не зазначені, але, тим не менше, можуть бути присутні.

[0083] Терміни "аміно-кінцевий" (N-кінцевий) і "карбокси-кінцевий" (C-кінцевий) використовуються у цьому документі для позначення положень у межах поліпептидів. Якщо контекст дозволяє, зазначені терміни використовуються з посиланням на конкретну послідовність або частину поліпептиду для позначення близькості або відносного положення. Наприклад, деяка послідовність, розташована у напрямку карбокси-кінця по відношенню до референтної послідовності у межах поліпептиду, розташована проксимально по відношенню до карбокси-кінця референтної послідовності, але не обов'язково розташована на карбокси-кінці усього поліпептиду.

[0084] "Рецептор Т-клітин (TCR)" являє собою молекулу, знайдену на поверхні Т-клітин, які, разом із CD3, загалом відповідальні за розпізнавання антигенів, пов'язаних з головним комплексом гістосумісності (ГКГ) молекули. Він складається із зв'язаного дисульфідними зв'язками гетеродимера високою мірою варіабельних α і β ланцюгів у більшості Т-клітин. В інших Т-клітинах експресується альтернативний рецептор, утворений варіабельними γ і δ ланцюгами. Кожен ланцюг TCR є членом надродини імуноглобулінів і містить один N-кінцевий варіабельний домен імуноглобуліну, один константний домен імуноглобуліну, трансмембранну ділянку і короткий цитоплазматичний хвіст на C-кінці (див. Abbas and Lichtman, Cellular and Molecular Immunology (5th Ed.), Editor: Saunders, Philadelphia, 2003; Janeway et al., Immunobiology: The Immune System in Health and Disease, 4th Ed., Current Biology Publications, p148, 149, і 172, 1999). TCR у відповідності до цього документу може походити від різних видів тварин, зокрема, людини, миші, щура або інших ссавців.

[0085] Комплекс "TCR" у цьому документі позначає комплекс, утворений шляхом з'єднання ланцюгів CD3 з іншими ланцюгами TCR. Наприклад, комплекс TCR може складатися із ланцюга CD3 γ , ланцюга CD3 δ , двох ланцюгів CD3 ϵ , гомодимера ланцюгів CD3 ζ , ланцюга TCR α і ланцюга TCR β . Альтернативно, комплекс TCR може складатися з ланцюга CD3 γ , ланцюга CD3 δ , двох ланцюгів CD3 ϵ , гомодимера ланцюгів CD3 ζ , ланцюга TCR γ і ланцюга TCR δ .

[0086] "Компонент комплексу TCR" у цьому документі позначає ланцюг TCR (наприклад, TCR α , TCR β , TCR γ або TCR δ), ланцюг CD3 (наприклад, CD3 γ , CD3 δ , CD3 ϵ або CD3 ζ), або комплекс, утворений двома або більше ланцюгами TCR або ланцюгами CD3 (наприклад, комплекс TCR α і TCR β , комплекс TCR γ і TCR δ , комплекс CD3 ϵ і CD3 δ , комплекс CD3 γ і CD3 ϵ або суб-TCR комплекс TCR α , TCR β , CD3 γ , CD3 δ і два ланцюги CD3 ϵ).

[0087] "Антитілозалежна клітинно-опосередкована цитотоксичність" і "АЗКЦ" у цьому документі позначають опосередкований клітинами процес, у ході якого неспецифічні цитотоксичні клітини, що експресують Fc γ R (наприклад, моноцитарні клітини, такі як природні клітини-кілери (ПК) і макрофаги), розпізнають зв'язане антитіло (або інший білок, здатний до зв'язування з Fc γ R) на клітині-мішені, і в подальшому спричиняють лізис клітини-мішені. У принципі, будь-яка ефекторна клітина з активацією Fc γ R може бути запущена в режим

опосередкування АЗКЦ. Основними клітинами для опосередкування АЗКЦ є клітини ПК, що експресують тільки FcγRIII, тоді як моноцити, у залежності від їх стану активації, локалізації або диференціації, можуть експресувати FcγRI, FcγRII і FcγRIII. Огляд експресії FcγR на гемопоетичних клітинах див., наприклад, у Ravetch et al., 1991, Annu. Rev. Immunol., 9:457-92.

[0088] У цьому документі термін "володіючий активністю АЗКЦ", з посиланням на поліпептид або білок, означає, що поліпептид або білок (наприклад, який містить шарнірну ділянку імуноглобуліну і константну підобласть імуноглобуліну, що містить домени CH2 і CH3, наприклад, одержані з IgG (такого як IgG1)), здатний опосередковувати антитілозалежну клітинно-опосередковану цитотоксичність (АЗКЦ) шляхом зв'язування з цитолітичним рецептором Fc (наприклад, FcγRIII) на цитолітичній імунній ефektorній клітині, що експресує рецептор Fc (наприклад, клітині ПК).

[0089] "Комплементзалежна цитотоксичність" і "КЗЦ" у цьому документі позначають процес, у ході якого компоненти нормальної сироватки ("комплемента"), разом з антитілом або іншим C1q-комплемента-зв'язувальним білком, пов'язаним із цільовим антигеном, здійснюють лізис клітини-мішені, що експресує цільовий антиген. Комплемент складається із групи білків сироватки, які діють спільно і в точній послідовності для досягнення ефекту.

[0090] Терміни "класичний шлях комплементу" і "класична система комплементу" у цьому документі є синонімічними і позначають конкретний шлях активації комплементу. Класичний шлях вимагає комплексів антиген-антитіло для ініціації і включає активацію, у точній послідовності, дев'яти основних білкових компонентів, позначених C1-C9. Продуктом декількох стадій у процесі активації є фермент, що каталізує наступну стадію. Такий каскад забезпечує ампліфікацію та активацію великих кількостей комплементу під дією відносно невеликого початкового сигналу.

[0091] У цьому документі термін "володіючий активністю КЗЦ", з посиланням на поліпептид або білок, означає, що поліпептид або білок (наприклад, який містить шарнірну ділянку імуноглобуліну і константну підобласть імуноглобуліну, що містить домени CH2 і CH3, наприклад, одержані з IgG (такого як IgG1)) здатний опосередковувати комплементзалежну цитотоксичність (КЗЦ) шляхом зв'язування з білком комплементу C1q і активації класичної системи комплементу.

[0092] У цьому документі "перенаправлена цитотоксичність Т-клітин" і "ПЦТК" позначає опосередкований Т-клітинами процес, у ході якого цитотоксична Т-клітина рекрутується до клітини-мішені за допомогою поліспецифічного білка, здатного специфічно зв'язуватися як із цитотоксичною Т-клітиною, так і з клітиною-мішенню, таким чином, що мішень-залежна цитотоксична реакція Т-клітин виявляється проти клітини-мішені.

[0093] У цьому документі термін "лікування", "терапія" або "полегшення" позначає терапевтичне лікування або профілактичне/превентивне лікування. Лікування є терапевтичним, якщо щонайменше один симптом захворювання у індивідуума, який отримує лікування, покращується, або лікування може віддалити в часі погіршення прогресуючого захворювання у індивідуума або віддалити в часі початок розвитку додаткових супутніх захворювань.

[0094] У цьому документі термін "трансформація", "трансфекція" і "трансдукція" позначає перенесення нуклеїнової кислоти (наприклад, нуклеотидного полімеру) в клітину. У цьому документі термін "генетична трансформація" позначає перенесення та інкорпорацію ДНК, особливо рекомбінантної ДНК, в клітину. Перенесена нуклеїнова кислота може бути введена в клітину за допомогою вектора експресії.

[0095] У цьому документі термін "варіант" або "варіанти" позначає нуклеїнову кислоту або поліпептид, що відрізняється від референтної нуклеїнової кислоти або поліпептиду, але зберігає їх суттєві властивості. Загалом, варіанти є високою мірою подібними, та їх численні ділянки є ідентичними референтній нуклеїновій кислоті або поліпептиду. Наприклад, варіант може демонструвати ідентичність послідовностей щонайменше близько 70 %, щонайменше близько 80 %, щонайменше близько 90 %, щонайменше близько 95 %, щонайменше близько 96 %, щонайменше близько 97 %, щонайменше близько 98 % або щонайменше близько 99 %, у порівнянні з активною частиною або повнорозмірною нуклеїновою кислотою або поліпептидом.

[0096] Терміни "варіабельна ділянка легкого ланцюга" (також позначається як "варіабельний домен легкого ланцюга" або "VL") і "варіабельна ділянка важкого ланцюга" (також позначається як "варіабельний домен важкого ланцюга" або "VH") позначають варіабельну ділянку зв'язування легкого і важкого ланцюга антитіла, відповідно. Варіабельні ділянки зв'язування складаються із дискретних, чітких підобластей, відомих як "ділянки визначення комплементарності (CDR)" і "каркасні ділянки" (FR). У одному варіанті реалізації FR є гуманізованими. Термін "CL" позначає "константну ділянку легкого ланцюга імуноглобуліну" або "константну ділянку легкого ланцюга", тобто константну ділянку легкого ланцюга антитіла.

Термін "CH" позначає "константну ділянку важкого ланцюга імуноглобуліну" або "константну ділянку важкого ланцюга", яка додатково підрозділяється, у залежності від ізотипу антитіла, на домени CH1, CH2 і CH3 (IgA, IgD, IgG) або CH1, CH2, CH3 і CH4 (IgE, IgM). "Fab" (антигензв'язувальний фрагмент) є частиною антитіла, що зв'язується з антигенами і містить

5 варіабельну ділянку та домен CH1 важкого ланцюга, сполучений з легким ланцюгом за допомогою міжланцюгового дисульфідного зв'язку.

[0097] У цьому документі розкриті, серед іншого, поліпептиди і білки, що містять домени зв'язування, зокрема, перший домен зв'язування, який специфічно зв'язується із CD3. Поліпептиди і білки, що містять домени зв'язування, відповідно до цього опису, можуть містити

10 одне або більше із наступного: константну підобласть(-і) імуноглобуліну, лінкерний пептид(-и), шарнірну ділянку(-ки), домен(-и) гетеродимеризації імуноглобуліну, домен(-и) димеризації імуноглобуліну, одну або більше сполучних амінокислот, мітку(-и), тощо. Зазначені компоненти розкритих поліпептидів і білків детальніше описані в цьому документі нижче.

[0098] Додатково, поліпептиди, що зв'язуються із CD3, і білки, розкриті в цьому документі,

15 можуть існувати у формі антитіла або злитого білка, у будь-якому з численних різноманітних форматів (наприклад, злитий білок може існувати у формі білка SMIP, білка PIMS, білка Scorpion або білка-перехоплювача).

[0099] У деяких варіантах реалізації поліпептид, що зв'язується із CD3, містить другий домен зв'язування. У деяких варіантах реалізації поліпептид, що зв'язується із CD3, містить, від аміно-

20 до карбокси-кінця, домен зв'язування із CD3, шарнірну ділянку, константну ділянку і другий домен зв'язування. В інших варіантах поліпептид, що зв'язується із CD3, містить, від аміно- до карбокси-кінця, другий домен зв'язування, шарнірну ділянку, константну ділянку і домен зв'язування із CD3.

[00100] Білок, що зв'язується із CD3, відповідно до цього винаходу, загалом містить (а) щонайменше один поліпептидний ланцюг, що зв'язується із CD3, який містить домен зв'язування із CD3, як було вказано раніше у цьому документі. У деяких варіантах поліпептид, що зв'язується із CD3, додатково містить (б) шарнірну ділянку, розташовану у напрямку карбокси-кінця по відношенню до домену зв'язування із CD3, і (в) константну ділянку імуноглобуліну (наприклад, поліпептид SMIP). У подальших варіантах поліпептид, що

30 зв'язується із CD3, додатково містить (г) другу шарнірну ділянку, розташовану у напрямку карбокси-кінця по відношенню до константної підобласті імуноглобуліну, і (д) другий домен зв'язування, розташований у напрямі карбокси-кінця по відношенню до другої шарнірної ділянки (наприклад, поліпептид Scorpion). У деяких варіантах реалізації поліпептид, що зв'язується із CD3, містить домен зв'язування із CD3, який містить каркасні ділянки, передшарнірну ділянку і шарнірну ділянку.

35

[00101] У деяких варіантах реалізації поліпептид, що зв'язується із CD3, містить три або більше модифікованих амінокислот у порівнянні з SEQ ID NO: 42, наприклад, модифікації, що є замінами позитивно заряджених амінокислот на нейтральні амінокислоти та/або замінами нейтральних амінокислот на негативно заряджені амінокислоти, наприклад, у каркасних та/або передшарнірних ділянках. У деяких варіантах реалізації модифікованими є щонайменше дві, щонайменше три, щонайменше чотири, 3-5 або 3-10 амінокислот у каркасних ділянках VH та/або VL, шляхом заміни позитивно заряджених амінокислот на нейтральні амінокислоти та/або заміни нейтральних амінокислот на негативно заряджені амінокислоти.

40

[00102] В одному з варіантів реалізації винаходу поліпептид, що зв'язується із CD3, містить модифікації в передшарнірній ділянці, наприклад, які призводять до зниження ізоелектричної точки передшарнірної ділянки або всього поліпептиду. Передшарнірна ділянка розташована у з'єднанні між доменом зв'язування і шарнірною ділянкою. Наприклад, три амінокислоти передшарнірної ділянки з послідовністю RRT можуть бути замінені на послідовність SSS або SST, з метою зниження ізоелектричної точки. У деяких варіантах реалізації передшарнірна ділянка має знижену ізоелектричну точку, у порівнянні з поліпептидом, що зв'язується із CD3, причому передшарнірна ділянка являє собою RRT.

50

[00103] В одному варіанті реалізації, з метою зниження ризику імуногенності в послідовності, заміняють амінокислоти, що є переважаючими в послідовності IgG зародкової лінії людини або містяться в послідовності зародкової лінії людини в такому ж або найближчому положенні, наприклад, у відповідній послідовності IgG зародкової лінії людини. У деяких варіантах реалізації послідовність IgG зародкової лінії людини містить SEQ ID NO: 43 або 44.

55

[00104] У деяких варіантах реалізації щонайменше одна модифікація амінокислоти введена в межах ділянки J капа (Jk) ділянки VL, у порівнянні з мишачою послідовністю LQIT ділянки Cris-7 VL Jk (SEQ ID NO: 252). У деяких варіантах реалізації ділянка Jk містить послідовність амінокислот VEIK (SEQ ID NO: 253), наприклад, замість LQIT (SEQ ID NO: 252).

60

[00105] У деяких варіантах реалізації поліпептид, що зв'язується із CD3, містить шарнірну ділянку і константну ділянку, наприклад, поліпептид, що зв'язується із CD3, може містити (а) шарнірну ділянку, аміно-кінцеву по відношенню до домену зв'язування із CD3, і (б) константну ділянку імуноглобуліну, розташовану в аміно-кінцевому напрямку по відношенню до шарнірної ділянки (наприклад, поліпептид PIMS). У деяких варіантах реалізації поліпептид, що зв'язується із CD3, містить, від аміно-кінця до карбокси-кінця, домен зв'язування із CD3, шарнірну ділянку і константну ділянку. У деяких варіантах реалізації поліпептид, що зв'язується із CD3, містить, від аміно-кінця до карбокси-кінця, константну ділянку, шарнірну ділянку і домен зв'язування із CD3.

[00106] Звичайно, поліпептиди згаданих вище форматів (SMIP, Scorpion або PIMS), що зв'язуються із CD3, здатні до гомодимеризації, звичайно за допомогою дисульфідного зв'язку, через константну ділянку імуноглобуліну та/або шарнірну ділянку (наприклад, через константну ділянку імуноглобуліну, що містить домени CH2 і CH3 IgG і шарнірну ділянку IgG). Таким чином, у деяких аспектах цього винаходу, два ідентичних поліпептиди, що зв'язуються із CD3, гомодимеризуються з утворенням димерного білка, що зв'язується із CD3.

[00107] В інших варіантах реалізації поліпептид, що зв'язується із CD3, додатково містить домен гетеродимеризації, здатний до гетеродимеризації з іншим доменом гетеродимеризації в другому, неідентичному поліпептидному ланцюгу. У деяких варіаціях, другий поліпептидний ланцюг для гетеродимеризації містить другий домен зв'язування. Відповідно, у деяких аспектах даного винаходу, два неідентичних поліпептидних ланцюги, один з яких містить домен зв'язування із CD3, і другий необов'язково містить другий домен зв'язування, димеризуються з утворенням гетеродимерного білка з 1-4 доменами зв'язування. У деяких варіантах реалізації поліпептид, що зв'язується із CD3, містить, від аміно-кінця до карбокси-кінця, домен зв'язування із CD3, шарнірну ділянку, константну ділянку, домен гетеродимеризації і необов'язково другий домен зв'язування.

[00108] У деяких варіантах реалізації другий домен зв'язування зв'язується або взаємодіє з молекулою-мішенню, і поліпептид, що зв'язується із CD3, індукуює цитотоксичність Т-клітин. Він може існувати в недимеризованій формі, у форматі гетеродимера або гомодимера. У деяких варіантах реалізації другий домен зв'язування зв'язується або взаємодіє з асоційованим із пухлиною антигеном. У деяких варіантах реалізації поліпептид, що зв'язується із CD3, індукуює лізис Т-клітинами пухлинних клітин та/або індукуює поліклональну активацію та експансію Т-клітин поблизу пухлини.

[00109] Поліпептиди, що містять анти-CD3 домен зв'язування за винаходом, можуть являти собою або містити антитіла або похідні антитіл, включаючи функціональні фрагменти антитіла або похідні фрагментів, що зберігають специфічність зв'язування. У деяких варіантах реалізації винахід включає злиті білки та інші поліпептиди, які містять варіабельні домени важкого та/або легкого ланцюга.

[00110] У деяких варіантах реалізації винаходу поліпептид, що зв'язується із CD3, містить домен зв'язування із CD3, який містить послідовність ділянки VH або послідовність ділянки VL, вибрану з групи, що складається із SEQ ID NO: 28, 30, 32, 38 і 40. У деяких варіантах реалізації домен зв'язування із CD3 містить ділянку VH, вибрану з групи, що складається із SEQ ID NO: 22, 24, 26, 28, 30 і 32, і ділянку VL, вибрану з групи, що складається із SEQ ID NO: 38 і 40. У деяких варіантах реалізації домен зв'язування із CD3 містить ділянку VH, вибрану з групи, що складається із SEQ ID NO: 28, 30 і 32, і ділянку VL, вибрану з групи, що складається із SEQ ID NO: 34, 36, 38 і 40. У деяких варіантах реалізації ділянка VH містить SEQ ID NO: 28, і ділянка VL містить SEQ ID NO: 34; ділянка VH містить SEQ ID NO: 28, і ділянка VL містить SEQ ID NO: 38; ділянка VH містить SEQ ID NO: 26, і ділянка VL містить SEQ ID NO: 38; або ділянка VH містить SEQ ID NO: 26, і ділянка VL містить SEQ ID NO: 34. У деяких варіантах реалізації поліпептид, що зв'язується із CD3, містить домен зв'язування із CD3, що містить CDR1, CDR2 і CDR3 важкого ланцюга і CDR1, CDR2 і CDR3 легкого ланцюга, причому CDR3 важкого ланцюга містить SEQ ID NO: 51. У деяких варіантах реалізації поліпептид, що зв'язується із CD3, містить CDR1 важкого ланцюга, що містить SEQ ID NO: 49, CDR2 важкого ланцюга, що містить SEQ ID NO: 50, і CDR3, важкого ланцюга що містить SEQ ID NO: 51, а також CDR1 легкого ланцюга, що містить SEQ ID NO: 52, CDR2 легкого ланцюга, що містить SEQ ID NO: 53, і CDR3 легкого ланцюга, що містить SEQ ID NO: 54.

[00111] У деяких варіантах реалізації поліпептид, що зв'язується із CD3, містить послідовність амінокислот, вибрану з групи, що складається із SEQ ID NO: 6, 8, 10, 12, 14, 16, 18 і 20.

[00112] Винахід включає поліспецифічний зв'язувальний білок, що містить димеризовані одноланцюгові поліпептиди, причому кожен одноланцюговий поліпептид містить, від аміно-кінця до карбокси-кінця, перший домен зв'язування, N-кінцевий лінкер, константну ділянку

імуноглобуліну, С-кінцевий лінкер і домен зв'язування із CD3 за винаходом. Додатково, винахід включає поліспецифічний зв'язувальний білок, що містить димеризовані одноланцюгові поліпептиди, кожен з яких містить, від аміно-кінця до карбокси-кінця, домен зв'язування із CD3 за винаходом, N-кінцевий лінкер, константну ділянку імуноглобуліну, С-кінцевий лінкер і перший домен зв'язування. У деяких варіантах реалізації N-кінцевий лінкер може містити або може по суті складатися із шарнірної ділянки імуноглобуліну.

[00113] В іншому аспекті винаходу, поліспецифічний зв'язувальний білок містить одноланцюговий поліпептид, що містить від аміно-кінця до карбокси-кінця, перший домен зв'язування, N-кінцевий лінкер, константну ділянку імуноглобуліну, С-кінцевий лінкер і домен зв'язування із CD3. Додатково, винахід включає поліспецифічний зв'язувальний білок, що містить від аміно-кінця до карбокси-кінця домен зв'язування із CD3, N-кінцевий лінкер, константну ділянку імуноглобуліну, С-кінцевий лінкер і перший домен зв'язування.

[00114] Винахід включає поліспецифічний зв'язувальний білок, що містить перший домен зв'язування, сполучений через лінкерний домен з другим доменом зв'язування (наприклад, scFv, сполучений через лінкер з іншим scFv). Наприклад, винахід включає поліспецифічний зв'язувальний білок, що містить перший домен зв'язування (в орієнтації V_H -лінкер- V_L або V_L -лінкер- V_H), сполучений через пептидний лінкерний домен з доменом зв'язування із CD3 (в орієнтації V_H -лінкер- V_L або V_L -лінкер- V_H). У деяких варіантах реалізації біспецифічний білок у форматі scFv-лінкер-scFv може містити варіабельні домени важкого і легкого ланцюга, що походять від антитіла до Т-клітинного антигену (наприклад, CD3), включаючи, без обмежень, варіабельні домени, розкриті у цьому документі. Лінкер, що розділяє домени scFv, може містити $((Gly_4)Ser)_n$, де $n=1-5$ (SEQ ID NO: 74-78). В одному варіанті реалізації лінкер являє собою $((Gly_4)Ser)_3$ (SEQ ID NO: 76). Додатково, лінкер може містити близько 8-12 амінокислот. У деяких варіантах реалізації білок за винаходом у цьому форматі ("одноланцюгове біспецифічне антитіло") не містить ділянки Fc, і в результаті не володіє пов'язаною з Fc ефекторною функцією.

[00115] Винахід включає по суті будь-який вид поліпептиду, що містить домен або домени зв'язування, як розкрито в цьому документі. Сюди включені антитіла, їх фрагменти, scFv, Fab, ододоменні ди-scFv, діатіла, зв'язувальні білки з подвійним варіабельним доменом і поліпептиди, що містять фрагменти антитіл або антитіла. Додаткові види поліпептидів, що включені до винаходу, розкриті у цьому документі.

[00116] У деяких варіантах реалізації домени V_H і V_L використовуються як scFv і приєднані/злиті з іншими поліпептидами або послідовностями амінокислот у такий спосіб, що дозволяє scFv і V_H/V_L зв'язуватися з мішенню. У деяких варіантах реалізації домени V_H і V_L , як розкрито в цьому документі, використовуються в антитілі або його фрагменті. Наприклад, домени V_H і V_L введені в природне положення доменів V_H і V_L у антитілі. У деяких варіантах реалізації поліпептид за винаходом, що зв'язується із CD3, являє собою антитіло, наприклад, із ланцюгом V_L і ланцюгом V_H , як розкрито у цьому документі.

[00117] В одному варіанті реалізації винаходу поліспецифічний білок являє собою димер scFv або діатіло замість суцільного антитіла. Діатіла і димери scFv можуть бути сконструйовані без ділянки Fc, з використанням тільки варіабельних доменів. Діатіла являють собою двовалентні, біспецифічні антитіла, у яких домени V_H і V_L експресуються на єдиному поліпептидному ланцюгу, але з використанням пептидного лінкера, занадто короткого, щоб дозволити парування між двома доменами на одному ланцюгу, таким чином, примушуючи домени паруватися з комплементарними доменами іншого ланцюга і утворювати два сайти зв'язування з антигеном (див., наприклад, Holliger, P., et al. (1993) Proc. Natl. Acad. Sci. USA 90:6444-6448; Poljak, R. J., et al. (1994) Structure 2:1121-1123). Такі частини зв'язування з антитілом відомі з рівня техніки (Kontermann and Dubel eds., Antibody Engineering (2001) Springer-Verlag. New York. 790 pp. (ISBN 3-540-41354-5)).

[00118] В одному варіанті реалізації винаходу поліспецифічний білок являє собою діатіло, стабілізоване дисульфідними зв'язками. Наприклад, поліспецифічне антитіло може містити два різних поліпептиди, що співекспресуються для генерації ковалентно зв'язаного гетеродимерного комплексу з одним сайтом зв'язування для кожного із двох видів специфічності. У цьому варіанті реалізації кожен Fv утворений асоціацією партнера V_L на одному ланцюгу з партнером V_H на другому ланцюгу у конфігурації V_{LA} - V_{HB} (перший ланцюг) і V_{LB} - V_{HA} (другий ланцюг). Вона може бути стабілізована будь-яким з двох альтернативних карбокси-кінцевих доменів гетеродимеризації: парування VEPKSC (SEQ ID NO: 254) на одному ланцюгу і FNRGEC (SEQ ID NO: 255) на іншому, або парування протилежно заряджених біспіральних доменів. Див., наприклад, Moore et al., 2011, Blood. 1 17:4542-4551. У такому варіанті реалізації поліспецифічний зв'язувальний білок може містити перший ланцюг, що містить домен

зв'язування із CD3 V_H , сполучений з першим доменом зв'язування V_L , і другий ланцюг, що містить домен зв'язування із CD3 V_L , сполучений з першим доменом зв'язування V_H , причому два ланцюги сполучені за допомогою дисульфідного зв'язку на С-кінцях. Стабілізоване дисульфідними зв'язками діатіло може бути сконструйоване з використанням варіабельних важких і легких ланцюгів, що походять від відомих антитіл, включаючи, наприклад, варіабельні важкі і легкі ланцюги, розкриті в цьому документі.

[00119] В іншому варіанті реалізації поліспецифічний зв'язувальний білок являє собою зв'язувальний білок, з двома варіабельними доменами, здатний до зв'язування з першим сайтом зв'язування (наприклад, антиген пухлини) і комплексом TCR із специфічністю. У цьому варіанті реалізації рекомбінантний білок містить поліпептидний ланцюг, що містить VD1-(X1)n-VD2-C-(X2)n, де VD1 - перший варіабельний домен, VD2 - другий варіабельний домен, C - константний домен, X1 - лінкер (наприклад, поліпептидний лінкер завдовжки приблизно 10-20 амінокислот), X2 являє собою ділянку Fc, і n дорівнює 0 або 1. Див., наприклад, патент США № 8258268.

[00120] В одному варіанті реалізації винаходу поліспецифічний зв'язувальний білок містить один, два, три або більше поліпептидних ланцюгів. Наприклад, винахід включає поліспецифічний білок із першим ланцюгом, що містить V_{H1} - V_{L2} , другим ланцюгом, що містить CH2-CH3- V_{L1} - V_{H2} , і третім ланцюгом, що містить CH2-CH3. У цьому варіанті реалізації V_{H1} і V_{L1} можуть відповідати варіабельним доменам першого домену зв'язування, і V_{H2} і V_{L2} можуть відповідати анти-CD3 варіабельним доменам. Альтернативно, V_{H1} і V_{L1} можуть відповідати анти-CD3 варіабельним доменам, і V_{H2} і V_{L2} можуть відповідати варіабельним доменам першого домену зв'язування.

[00121] В інших варіантах реалізації поліспецифічний зв'язувальний білок складається з димеризованих одноланцюгових поліпептидних ланцюгів, що містять різноманітні одноланцюгові поліпептиди (гетеродимер). У такому форматі ("поліспецифічний гетеродимер") кожен поліпептидний ланцюг містить домен зв'язування, N-кінцевий лінкер, константну ділянку, С-кінцевий лінкер і необов'язково інший домен зв'язування, і додатково містить домен гетеродимеризації. У деяких варіаціях другий поліпептидний ланцюг для гетеродимеризації містить додатковий домен зв'язування. Відповідно, у деяких варіантах реалізації цього винаходу гетеродимерний рекомбінантний білок може містити два, три або чотири різних домени зв'язування. Див. публікацію PCT WO2011/090762 щодо деяких прикладів і зв'язаних способів.

[00122] Як було зазначено вище, поліпептид, що зв'язується із CD3, відповідно до цього документу, містить домен зв'язування, який специфічно зв'язується із CD3. У деяких варіаціях, домен зв'язування із CD3 здатний конкурувати за зв'язування із CD3 з одноланцюговим Fv (scFv), що містить послідовність амінокислот, представлену в SEQ ID NO: 41. У конкретних варіантах реалізації домен зв'язування із CD3 містить (i) варіабельну ділянку важкого ланцюга (V_H) імуноглобуліну, що містить ділянки CDR HCDR1, HCDR2 і HCDR3, і (ii) варіабельну ділянку легкого ланцюга імуноглобуліну (V_L), що містить ділянки CDR LCDR1, LCDR2 і LCDR3. Придатні домени зв'язування із CD3 включають такі, які містять ділянки V_L і V_H , що походять від мишачого моноклонального антитіла Cris-7 (Reinherz, E. L. et al. (eds.), Leukocyte typing II., Springer Verlag, New York, (1986)). У деяких з таких варіантів реалізації LCDR3 містить послідовність амінокислот, представлену в SEQ ID NO: 54, та/або HCDR3, містить послідовність амінокислот, представлену в SEQ ID NO: 51; і LCDR1 і LCDR2 необов'язково містять послідовності амінокислот, представлені в SEQ ID NO: 52 і SEQ ID NO: 53, відповідно, причому HCDR1 і HCDR2 необов'язково містять послідовності амінокислот, представлені в SEQ ID NO: 49 і SEQ ID NO: 50, відповідно. Наприклад, у деяких варіантах реалізації LCDR1, LCDR2 і LCDR3 містять послідовності амінокислот, представлені в SEQ ID NO: 52, 53 і 54, відповідно; та/або HCDR1, HCDR2 і HCDR3 містять послідовності амінокислот, представлені в SEQ ID NO: 49, 50 і 51, відповідно.

[00123] Приклади анти-CD3 антитіл, з яких може бути одержаний домен зв'язування відповідно до цього документу, включають моноклональне антитіло Cris-7 (Reinherz, E. L. et al. (eds.), Leukocyte typing II., Springer Verlag, New York, (1986)).

(V_L = QVVLTSQSPAIMSAFPGEKVTMTCSASSSVSYMNWYQQKSGTSPKRWIYDSSKSLASG
VPA RFSGSGSGTSYSLTISMETEDAATYYCQQWSRNPPTFGGGTKLQITR (SEQ ID
NO:46)

V_H = QVQLQQSGAELARPGASVKMSCKASGYTFTTRSTMHWVKQRPGQGLEWIGYINPSSA
 YTNYNQKFQDKATLTADKSSSTAYMQLSSLTSEDSAVYYCASPVHYDYNQFPYWGQGT
 LTVTSA (SEQ ID NO:45); HuM291 (Chau *et al.* (2001) *Transplantation* 71:941-950
 (V_L = DIQMTQSPSSLSASVGRVTITCSASSSVSYMNWYQQKPGKAPKRLIYDTSKLASGV
 PSRFGSGSGGTDFLTITSSLPEDFATYYCQQWSSNPPTFGGGTKVEIK (SEQ ID NO:72)

i
 V_H = QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSKASGYTFISYTMHWVRQAPGQGLEWMGYINPRSG
 YTHYNQKLKDKATLTADKSASTAYMELSSLRSEDTAVYYCARSAYDYDGFAYWGQGT
 LTVSS (SEQ ID NO:73);

моноклональне антитіло BC3 (Anasetti *et al.* (1990) *J. Exp. Med.* 172: 1691); моноклональне
 5 антитіло OKT3 (Ortho multicenter Transplant Study Group (1985) *N. Engl. J. Med.* 313:337) і його
 похідні, такі як OKT3 ala-ala (також має назву OKT3 AA-FL або OKT3 FL), гуманізований варіант
 Fc із заміною аланіну в положеннях 234 і 235 (Herold *et al.* (2003) *J. Clin. Invest.* 11: 409);
 візиліумаб (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.*
 10 *Immunol.* 140: 3766). Прикладом анти-TCR антитіла є моноклональне антитіло BMA031 (Borst *et*
 al. (1990) *Human Immunology* 29: 175-188).

[00124] У деяких варіантах реалізації домен зв'язування являє собою одноланцюговий
 фрагмент Fv (scFv), що містить ділянки V_H і V_L, специфічні відносно цільової мішені. У деяких
 варіантах реалізації ділянки V_H і V_L є людськими.

15 [00125] В одному варіанті реалізації винаходу поліпептиди, що зв'язуються із CD3, мають
 емпіричну та/або теоретичну ізоелектричну точку, яка щонайменше на 0,25, 0,5, 0,75, 1, 1,25,
 1,5, 2, 2,5 або більше одиниць менша за ізоелектричну точку SMIP DRA209. У деяких варіантах
 реалізації поліпептид за винаходом, що зв'язується із CD3, має емпіричну та/або теоретичну
 ізоелектричну точку, яка від близько 0,25 до близько 2,5, від 0,5 до близько 2,5, від близько 0,5
 20 до близько 2,0, від близько 0,5 до близько 1,5, від близько 0,5 до близько 1,25, від близько 0,5
 до близько 1,0, від близько 0,5 до близько 0,75, від близько 0,75 до близько 1,0, від близько 0,75
 до близько 1,25, від близько 0,75 до близько 1,5, від близько 0,75 до близько 2,0, від близько 1,0
 до близько 1,5, від близько 1,0 до близько 2,0, або від близько 1,0 до близько 2,5 одиниць
 25 менша за ізоелектричну точку SMIP DRA209. У деяких варіантах реалізації поліпептиди CD3 за
 винаходом мають емпіричну та/або теоретичну ізоелектричну точку, яка становить менш ніж
 близько 8,9, 8,8, 8,7, 8,6, 8,5, 8,4, 8,3, 8,2, 8,1, 8, 7,5, 7,25, 7,0 або 6,75 одиниць. У деяких
 варіантах реалізації поліпептиди CD3 за винаходом мають емпіричну та/або теоретичну
 ізоелектричну точку, яка становить близько 8,9, 8,8, 8,7, 8,6, 8,5, 8,4, 8,3, 8,2, 8,1, 8, 7,5, 7,25, 7,2
 30 7,0, 6,8 або 6,75 одиниць. У деяких варіантах реалізації поліпептиди CD3 за винаходом мають
 емпіричну та/або теоретичну ізоелектричну точку, яка становить від близько 7,9 до близько 8,7,
 від 7,9 до близько 8,6, від 8,0 до близько 8,6, від 8,0 до близько 8,5, від 8,0 до близько 8,4, від
 8,0 до близько 8,3, від 8,0 до близько 8,2, від 8,0 до близько 8,1, від близько 8,1 до близько 8,6,
 від близько 8,2 до близько 8,6, від близько 8,3 до близько 8,6, від близько 8,4 до близько 8,6, від
 близько 8,5 до близько 8,6, від близько 8,5 до близько 8,3, від близько 8,4 до близько 8,2, або
 35 від близько 8,3 до близько 8,1.

[00126] У деяких варіантах реалізації домен зв'язування із CD3 містить або являє собою
 scFv із зниженою ізоелектричною точкою (емпіричною та/або теоретичною) щонайменше
 приблизно на 0,25, 0,5, 1, 1,25, 1,5, 2, 2,5 або більше одиниць, у порівнянні із scFv SEQ ID NO:
 41. У деяких варіантах реалізації домен зв'язування із CD3 містить або являє собою scFv із
 40 зниженою ізоелектричною точкою (емпіричною та/або теоретичною), яка є від близько 0,25 до
 близько 2,5, від 0,5 до близько 2,5, від близько 0,5 до близько 2,0, від близько 0,5 до близько
 1,5, від близько 0,5 до близько 1,25, від близько 0,5 до близько 1,0, від близько 0,5 до близько
 0,75, від близько 0,75 до близько 1,0, від близько 0,75 до близько 1,25, від близько 0,75 до
 близько 1,5, від близько 0,75 до близько 2,0, від близько 1,0 до близько 1,5, від близько 1,0 до
 45 близько 2,0, або від близько 1,0 до близько 2,5 одиниць меншою за ізоелектричну точку scFv
 SEQ ID NO: 41. Такі scFv включають scFv, представлені в SEQ ID NO: 6, 8, 10, 12, 14, 16, 18 і 20,
 або scFv, який 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 100 % ідентичний послідовностям амінокислот scFv, представлених в SEQ ID NO: 6, 8, 10, 12, 14, 16, 18 і 20.

[00127] У деяких варіантах реалізації ідентичність SEQ ID NO: 41 домену зв'язування із CD3 за винаходом становить від близько 80 % до близько 99 %, від близько 82 % до близько 99 %, від близько 84 % до близько 99 %, від близько 86 % до близько 99 %, від близько 88 % до близько 99 %, від близько 90 % до близько 99 %, від близько 92 % до близько 99 %, від близько 94 % до близько 99 %, від близько 96 % до близько 99 %, від близько 97 % до близько 99 %, від близько 98 % до близько 99 %, від близько 80 % до близько 85 %, від близько 85 % до близько 90 %, від близько 85 % до близько 95 %, від близько 90 % до близько 97 %, від близько 90 % до близько 95 %, від близько 90 % до близько 93 %, від близько 90 % до близько 91 %, від близько 95 % до близько 96 %, від близько 96 % до близько 97 %, від близько 97 % до близько 98 %, від близько 96 % до близько 97 % або від близько 96 % до близько 98 %.

[00128] У деяких варіантах реалізації домен зв'язування із CD3 за винаходом є варіантом SEQ ID NO: 41, у якому одна або більше амінокислот в послідовності амінокислот модифіковані таким чином, щоб знизити ізоелектричну точку домену зв'язування. Мутації включають заміну амінокислоти(-от) на іншу амінокислоту(-и) з метою зниження ізоелектричної точки домену зв'язування, вставку амінокислоти(-от) з метою зниження ізоелектричної точки молекули зв'язування та/або делецію амінокислоти(-от) з метою зниження ізоелектричної точки домену зв'язування. В одному варіанті реалізації мутації є замінами. У деяких варіантах реалізації мутація(-ї) розташовані в каркасних ділянках варіабельного ланцюга(-ів). У деяких варіантах реалізації варіант містить мутацію 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 або більше амінокислот.

[00129] В одному варіанті реалізації домен зв'язування із CD3 містить або являє собою scFv, що містить важкий ланцюг або легкий ланцюг, вибраний з групи, що складається із SEQ ID NO: 28, 30, 32, 38 і 40. В іншому варіанті реалізації домен зв'язування із CD3, містить ділянку VH, вибрану з групи, що складається із SEQ ID NO: 22, 24, 26, 28, 30 і 32, і ділянку VL, вибрану з групи, що складається із SEQ ID NO: 38 і 40. В іншому варіанті реалізації домен зв'язування із CD3 містить ділянку VH, вибрану з групи, що складається із SEQ ID NO: 28, 30 і 32, і ділянку VL, вибрану з групи, що складається із SEQ ID NO: 34, 36, 38 і 40. В іншому варіанті реалізації домен зв'язування із CD3 містить SEQ ID NO: 28 і 34. В іншому варіанті реалізації домен зв'язування із CD3 містить SEQ ID NO: 28 і 38. В іншому варіанті реалізації домен зв'язування із CD3 містить SEQ ID NO: 26 і 38. В іншому варіанті реалізації домен зв'язування із CD3 містить SEQ ID NO: 26 і 34. У деяких варіантах реалізації домен зв'язування із CD3 містить ділянку VL, вибрану з групи, що складається із SEQ ID NO: 38 і 40, і ділянку VH, вибрану з групи, що складається із SEQ ID NO: 22, 24, 26, 28, 30 і 32. У додаткових варіантах реалізації кожен CDR містить не більше однієї, двох або трьох заміни, вставок або делецій, у порівнянні з ділянкою моноклонального антитіла або його фрагмента або похідного, що специфічно зв'язується з цільовою мішенню (наприклад, CD3).

[00130] У деяких варіантах реалізації домен зв'язування із CD3 зв'язується або взаємодіє із субодиницею CD3ε комплексу рецептора Т-клітин на Т-клітинах. У деяких варіантах реалізації домен зв'язування із CD3 конкурує за зв'язування із CD3ε з моноклональним антитілом Cris-7 або HuM291.

[00131] У деяких варіантах реалізації поліпептид, що зв'язується із CD3, індукуює інтерналізацію комплексу рецептора Т-клітин.

[00132] У деяких варіаціях домен зв'язування являє собою одноланцюговий Fv (scFv), що містить ділянки V_L і V_H імуноглобуліну, сполучені пептидним лінкером. Використання пептидних лінкерів для з'єднання ділянок V_L і V_H відоме з рівня техніки, та існує велика кількість публікацій в межах даної конкретної галузі. Широко використовуваний пептидний лінкер являє собою 15mer, що складається із трьох повторень Gly-Gly-Gly-Gly-Ser (SEQ ID NO: 74) послідовності амінокислот $(Gly_4Ser)_3$ (SEQ ID NO: 76). У деяких варіантах реалізації пептидний лінкер містить або складається з будь-якої із SEQ ID NO: 74-78. Застосовувалися інші лінкери і технологія показу фага, а також технологія селективного інфекційного фага застосовувалася з метою диверсифікації і відбору придатних лінкерних послідовностей (Tang et al., J. Biol. Chem. 271, 15682-15686, 1996; Hennecke et al., Protein Eng. 11, 405-410, 1998). У деяких варіантах реалізації ділянки V_H і V_L сполучають пептидним лінкером, що містить послідовність амінокислот формули $(Gly_4Ser)_n$, у якій $n=1-5$ (SEQ ID NO: 74-78, відповідно). Інші придатні лінкери можуть бути одержані шляхом оптимізації простого лінкера (наприклад, $(Gly_4Ser)_n$) за допомогою випадкового мутагенезу.

[00133] У конкретних варіантах реалізації домен зв'язування містить гуманізовані ділянки V_L та/або V_H імуноглобуліну. Методи гуманізації ділянок V_L і V_H імуноглобуліну відомі з рівня техніки і обговорюються, наприклад, у Публікації патентної заявки США № 2006/0153837.

[00134] Очікується, що "гуманізація" даватиме менш імуногенне антитіло, при повному збереженні властивостей зв'язування з антигеном оригінальної молекули. Для того, щоб зберегти всі властивості зв'язування з антигеном оригінального антитіла, структуру його сайта зв'язування з антигеном необхідно відтворити в "гуманізованій" версії. Це може бути досягнуто за допомогою пересадки тільки нелюдських CDR на людські варіабельні домени каркаса і константні ділянки, із збереженням або без збереження критичних залишків каркаса (Jones et al., Nature 321:522 (1986); Verhoeven et al., Science 239:1539 (1988)), або рекомбінацією повнорозмірних нелюдських варіабельних доменів (для збереження властивостей зв'язування з лігандом), але з "маскуванням" їх подібною до людської поверхнею шляхом раціональної заміни контактуючих залишків (для зниження антигенності) (Padlan, Molec. Immunol. 28:489 (1991)).

[00135] По суті, гуманізація шляхом пересадки CDR включає рекомбінацію тільки CDR нелюдського антитіла на людський каркас варіабельної ділянки і людську константну ділянку. Теоретично, це повинно істотною мірою знижувати або виключати імуногенність (окрім випадків існування алотипових або ідіотипових відмінностей). Однак повідомлялося про те, що також може виникнути необхідність у збереженні деяких залишків каркаса оригінального антитіла (Reichmann et al., Nature, 332:323 (1988); Queen et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 86:10,029 (1989)).

[00136] Залишки каркаса, які слід зберегти, піддаються ідентифікації шляхом комп'ютерного моделювання. Альтернативно, критичні залишки каркаса потенційно можуть бути ідентифіковані шляхом порівняння відомих структур сайта зв'язування з антигеном (Padlan, Molec. Immunol., 31 (3):169-217 (1994), включена до цього документу шляхом посилання).

[00137] Залишки, які потенційно впливають на зв'язування з антигеном, поділяються на декілька груп. Перша група включає залишки, суміжні з поверхнею антигенного сайта, які можуть таким чином здійснювати прямий контакт із антигенами. Такі залишки включають аміно-кінцеві залишки та суміжні із CDR. Друга група включає залишки, які можуть змінити структуру або відносне вирівнювання CDR шляхом контакту із CDR або іншим пептидним ланцюгом антитіла. Третя група включає амінокислоти з прихованими бічними ланцюгами, які можуть вплинути на структурну цілісність варіабельних доменів. Залишки у зазначених групах звичайно знаходяться в одних і тих же положеннях (Padlan, 1994, вище), хоча їх ідентифіковані положення можуть відрізнятися, у залежності від системи нумерації (див. Kabat et al., "Sequences of proteins of immunological interest, 5th ed., Pub. No. 91-3242, U.S. Dept. Health & Human Services, NIH, Bethesda, Md., 1991).

[00138] Хоча деякі приклади, розкриті в цьому документі, включають гуманізацію scFv, SMIP, Scorpion і молекул перехоплювача, але не антитіла, знання про гуманізовані антитіла у цій галузі застосовні до поліпептидів за винаходом.

[00139] У деяких варіантах реалізації шарнір є шарнірною ділянкою імуноглобуліну дикого типу людини. У деяких інших варіантах реалізації один або більше залишків амінокислот можуть бути додані до аміно- або карбокси-кінця шарнірної ділянки імуноглобуліну дикого типу як частина дизайну конструкта злитого білка. Наприклад, додаткові залишки сполучних амінокислот на аміно-кінці шарніра можуть являти собою "RT", "RSS", "TG" або "T", або на карбокси-кінці шарніра можуть являти собою "SG", або делеція шарніра може поєднуватися з додаванням, наприклад, ΔP і "SG" додають на карбокси-кінці.

[00140] У деяких варіантах реалізації шарнір є модифікованим шарніром імуноглобуліну, у якому один або більше залишків цистеїну в шарнірній ділянці імуноглобуліну дикого типу замінені на один або більше інших залишків амінокислот (наприклад, серин або аланін).

[00141] Приклади модифікованих шарнірів імуноглобуліну включають, без обмежень, шарнірну ділянку імуноглобуліну IgG1 людини, що містить заміну одного, двох або трьох залишків цистеїну, знайдених у шарнірі IgG1 дикого типу людини, на один, два або три різні залишки амінокислот (наприклад, серину або аланіну). Модифікований шарнір імуноглобуліну додатково може містити заміну проліну на іншу амінокислоту (наприклад, серин або аланін). Наприклад, розкритий вище модифікований шарнір IgG1 людини може додатково містити заміну проліну, розміщеного у напрямку карбокси-кінця по відношенню до трьох залишків цистеїну шарнірної ділянки IgG1 дикого типу людини, на інший залишок амінокислоти (наприклад, серин, аланін). В одному варіанті реалізації відсутні заміни залишків проліну у ядерній ділянці шарніра.

[00142] У деяких варіантах реалізації поліпептид шарніра містить або являє собою послідовність, яка 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 на 90 %, щонайменше на 91 %, щонайменше на 92 %, щонайменше на 93 %, щонайменше на 94 %, щонайменше на 95 %, щонайменше на 96 %, щонайменше на 97 %, щонайменше на 98 %, щонайменше на 99 %, щонайменше на 100 %.

щонайменше на 87 %, щонайменше на 88 %, щонайменше на 89 %, щонайменше на 90 %, щонайменше на 91 %, щонайменше на 92 %, щонайменше на 93 %, щонайменше на 94 %, щонайменше на 95 %, щонайменше на 96 %, щонайменше на 97 %, щонайменше на 98 % або щонайменше на 99 % ідентична шарнірній ділянці імуноглобуліну дикого типу, такому як шарнір IgG1 дикого типу людини, шарнір IgG2 дикого типу людини або шарнір IgG4 дикого типу людини.

[00143] У додаткових варіантах реалізації шарнір, який присутній в поліпептиді, що зв'язується із CD3, може бути шарніром, який не базується або не походить від шарніра імуноглобуліну (тобто, шарнір імуноглобуліну дикого типу або модифікований шарнір імуноглобуліну). Приклади таких шарнірів включають пептиди завдовжки від близько 5 до близько 150 амінокислот, що походять від міждоменної ділянки трансмембранного білка або стеблової ділянки С-лектину типу II, наприклад, пептиди завдовжки від близько 8 до 25 амінокислот і пептиди завдовжки від близько 7 до 18 амінокислот.

[00144] У деяких варіантах реалізації міждоменні шарніри або шарніри стеблової ділянки містять від 7 до 18 амінокислот і можуть утворювати α -спіральну біспіральну структуру. У деяких варіантах реалізації міждоменні шарніри або шарніри стеблової ділянки містять 0, 1, 2, 3 або 4 залишки цистеїну. Прикладами міждоменних шарнірів або шарнірів стеблової ділянки є пептидні фрагменти міждоменної або стеблової ділянок, такі як фрагменти стеблових ділянок CD69, CD72, CD94, NKG2A і NKG2D завдовжки від 10 до 150 амінокислот.

[00145] У деяких варіантах реалізації послідовності шарніра містять близько 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. Шарнір може бути в основному гнучким, але може також забезпечувати характеристики більшої жорсткості або може містити в основному α -спіральну структуру з мінімальною β -аркушевою структурою. Довжина або послідовності шарнірів можуть впливати на афінність зв'язування доменів зв'язування, з якими шарніри сполучені прямо або непрямо (через іншу ділянку або домен, такий як домен гетеродимеризації), а також один або більше видів активності ділянки Fc, з якою шарніри сполучені, прямо або непрямо.

[00146] У деяких варіантах реалізації послідовності шарнірів стабільні в плазмі і сироватці, а також стійкі до протеолітичного розщеплювання. Перший залишок лізину у верхній шарнірній ділянці IgG1 може бути модифікований таким чином, щоб мінімізувати протеолітичне розщеплення, наприклад, лізин може бути замінений на метіонін, треонін, аланін або гліцин, або видалений.

[00147] У деяких варіантах реалізації винаходу поліпептид, що зв'язується із CD3, здатний до утворення гетеродимера з другим поліпептидним ланцюгом і включає шарнірну ділянку: (а) безпосередньо аміно-кінцеву по відношенню до константної ділянки імуноглобуліну (наприклад, аміно-кінцеву по відношенню до домену CH2, причому константна ділянка імуноглобуліну містить домени CH2 і CH3, або аміно-кінцеву по відношенню до домену CH3, причому ділянки імуноглобуліну містять домени CH3 і CH4), (б) вставлену між і сполучену з доменом зв'язування (наприклад, scFv) і доменом гетеродимеризації імуноглобуліну, (в) вставлену між і сполучену з доменом гетеродимеризації імуноглобуліну і константною ділянкою імуноглобуліну (наприклад, якщо константна ділянка імуноглобуліну містить домени CH2 і CH3 або домени CH3 і CH4), (г) вставлену між і сполучену з константною ділянкою імуноглобуліну і доменом зв'язування, (д) на аміно-кінці поліпептидного ланцюга, або (е) на карбокси-кінці поліпептидного ланцюга. Поліпептидний ланцюг, що містить шарнірну ділянку, як розкрито в цьому документі, може бути здатний зв'язуватися з іншим поліпептидним ланцюгом, з утворенням гомодимерного або гетеродимерного білка, розкритого в цьому документі, причому утворений димер буде містити домен зв'язування, що зберігає свою специфічність відносно мішені та/або свою специфічну афінність зв'язування з мішенню.

[00148] У деяких варіантах реалізації шарнір, присутній в поліпептиді, який утворює гетеродимер з іншим ланцюгом поліпептиду, може бути шарніром імуноглобуліну, наприклад, шарнірною ділянкою імуноглобуліну дикого типу або модифікованою шарнірною ділянкою такого імуноглобуліну. У деяких варіантах реалізації шарнір одного поліпептидного ланцюга гетеродимерного білка є ідентичним відповідному шарніру іншого поліпептидного ланцюга гетеродимера. У деяких інших варіантах реалізації шарнір одного ланцюга відрізняється від шарніра іншого ланцюга (наприклад, за довжиною та/або послідовністю). Різні шарніри в різних ланцюгах дозволяють здійснити інший спосіб маніпулювання афінністю зв'язування доменів зв'язування, з якими сполучені шарніри, таким чином, що гетеродимер може зв'язуватися переважно з мішенню одного домену зв'язування, у порівнянні з мішенню іншого домену зв'язування. Наприклад, у деяких варіантах реалізації гетеродимерний білок містить CD3- або

- домен в одному ланцюгу і другий домен зв'язування (наприклад, домен зв'язування з антигеном пухлини), що TCR-зв'язувальний, в іншому ланцюгу. Присутність двох різних шарнірів у двох ланцюгах може дозволяти гетеродимеру зв'язуватися спочатку з антигеном пухлини, а потім із CD3 або іншим компонентом TCR. Таким чином, гетеродимер може рекрутувати CD3⁺T-клітини до клітин пухлини, які експресують антиген (наприклад, PSMA-експресуючі клітини пухлини), які, у свою чергу, можуть, ушкоджувати або знищувати клітини пухлини, що експресують антиген.

[00149] Приклади шарнірних ділянок, придатних для використання відповідно до цього винаходу, наведені в Табл. 1 і 2 нижче.

Таблиця 1

Приклади шарнірних ділянок

Ділянка шарніру	Послідовність амінокислот
sss(s)-hlgG1 шарнір	EPKSSDKTHTSPPSS (SEQ ID NO:112)
csc(s)-hlgG1 шарнір	EPKSCDTHTSPPCS (SEQ ID NO:113)
ssc(s)-hlgG1 шарнір	EPKSSDKTHTSPPCS (SEQ ID NO:114)
scc(s)-hlgG1 шарнір	EPKSSDKTHTCPPCS (SEQ ID NO:115)
css(s)-hlgG1 шарнір	EPKSCDKTHTSPPSS (SEQ ID NO:116)
scs(s)-hlgG1 шарнір	EPKSSDKTHTCPPSS (SEQ ID NO:117)
ccc(s)-hlgG1 шарнір	EPKSCDKTHTSPPCS (SEQ ID NO:118)
ccc(p)-hlgG1 шарнір	EPKSCDKTHTSPPCP (SEQ ID NO:119)
sss(p)-hlgG1 шарнір	EPKSSDKTHTSPPSP (SEQ ID NO:120)
csc(p)-hlgG1 шарнір	EPKSCDKTHTSPPCP (SEQ ID NO:121)
ssc(p)-hlgG1 шарнір	EPKSSDKTHTSPPCP (SEQ ID NO:122)
scc(p)-hlgG1 шарнір	EPKSSOKTHTCPPCP (SEQ ID NO:123)
css(p)-hlgG1 шарнір	EPKSCDKTHTSPPSP (SEQ ID NO:124)
scs(p)-hlgG1 шарнір	EPKSSDKTHTCPPSP (SEQ ID NO:125)
Scppcp	SCPPCP (SEQ ID NO:126)
STD1	NYGGGGSGGGGSGGGGSGNS (SEQ ID NO:127)
STD2	NYGGGGSGGGGSGGGGSGNYGGGGSGGGGSGGGGSGNS (SEQ ID NO:128)
H1	NS (SEQ ID NO:129)
H2	GGGGSGNS (SEQ ID NO:130)
H3	NYGGGGSGNS (SEQ ID NO:131)
H4	GGGGSGGGGSGNS (SEQ ID NO:132)
H5	NYGGGGSGGGGSGNS (SEQ ID NO:133)
H6	GGGGSGGGGSGGGGSGNS (SEQ ID NO:134)
H7	GCPPCPNS (SEQ ID NO:135)
H9	GSPPSPNS (SEQ ID NO:136)
(G4S)3	GGGGSGGGGSGGGGS (SEQ ID NO:137)
H105	SGGGGSGGGGSGGGGS (SEQ ID NO:138)
(G4S)4	GGGGSGGGGSGGGGSGGGGS (SEQ ID NO:139)
H75 (NKG2A четверковий мутант)	QRHNNSSLNTGTQMAGHSPNS (SEQ ID NO:140)
H83 [одержаний із NKG2A]	SSLNTGTQMAGHSPNS (SEQ ID NO:141)
H106 (одержаний із NKG2A)	QRHNNSSLNTGTQMAGHS (SEQ ID NO:142)
H81 [одержаний із NKG2D]	EVQIPLTESYSPNS (SEQ ID NO:143)
H91 (одержаний із NKG2D)	NSLANQEVQIPLTESYSPNS (SEQ ID NO:144)
H94	SGGGGSGGGGSGGGGSPNS (SEQ ID NO:145)

Таблиця 2

Приклади шарнірних ділянок (походять від шарніра H7, стеблової ділянки С-лектину типу II, або міждоменої ділянки трансмембранного білка типу I)

H16	LSVKADFLTPStGNS (SEQ ID NO:146)	CD80
H17	LSVKADFLTPSISCPPCPNS (SEQ ID NO:147)	CD80+H7
H18	LSVLANSFSQPEIGNS (SEQ ID NO:148)	CD86
H19	LSVLANSFSQPEISCPPCPNS (SEQ ID NO:149)	CD86+H7
H20	LKIQERVSKPKISNS (SEQ ID NO:150)	CD2
H21	LKIQERVSKPKISCPPCPNS (SEQ ID NO:151)	CD2+H7
H22	LNVSERPFPPHIQNS (SEQ ID NO:152)	CD22
H23	LDVSERPFPPHIQSCPPCPNS (SEQ ID NO:153)	CD22+H7
H24	REQLAEVTLCLKANS (SEQ ID NO:154)	CD80
H25	REQLAEVTLCLKACPPCPNS (SEQ ID NO:155)	CD80+H7
H26	RIHQMNSELSVLANS (SEQ ID NO:156)	CD86
H27	RIHQMNSELSVUCPPCPNS (SEQ ID NO:157)	CD86+H7
H28	DTKGKNVLEKIFSNS (SEQ ID NO:158)	CD2
H30	LPPETQESQEVTLNS (SEQ ID NO:159)	CD22
H32	RIHLNVSERPFPPNS (SEQ ID NO:160)	CD22
H33	RIHLNVSERPFPPCPPCPNS (SEQ ID NO:161)	CD22+H7
H36	GCPPCPGGGGSNS (SEQ ID NO:162)	H7
H40	GCPPCPANS (SEQ ID NO:163)	H7
H41	GCPPCPANS (SEQ ID NO:164)	H7
H42	GCPPCPNS (SEQ ID NO:165)	H7
H44	GGGASCPPCPGNS (SEQ ID NO:166)	H7
H45	GGGASCPPCAGNS (SEQ ID NO:167)	H7
H46	GGGASCPPCANS (SEQ ID NO:168)	H7
H47	LSVKADFLTPStGNS (SEQ ID NO:169)	CD80
H48	ADFLTPSIGNNS (SEQ ID NO:170)	CD80
H50	LSVLANSFSQPEIGNS (SEQ ID NO:171)	CD86
H51	LSVLANSFSQPEIGNS (SEQ ID NO:172)	CD86
H52	SQPEIVPISNS (SEQ ID NO:173)	CD86
H53	SQPEIVPISCPPCPNS (SEQ ID NO:174)	CD86+H7
H54	SVLANFSQPEISCPPCPNS (SEQ ID NO:175)	CD86+H7
H55	RIHQMNSELSVLANS (SEQ ID NO: 176)	CD86
H56	QMNSELSVLANS (SEQ ID NO:177)	CD86
H57	VSERPFPPNS (SEC ID NO:178)	CD22
H58	KPFFTCGSADTCPNS (SEQ ID NO:179)	CD72
H59	KPFFTCGSADTCPNS (SEQ ID NO:180)	CD72
H60	QYNCPGQYTFMPNS (SEQ ID NO:181)	CD69
H61	EPAFTPGPNIELQKSDCPNS (SEQ ID NO:182)	CD94
H62	QRHNNSSLNTRTQKARHCPNS (SEQ ID NO:183)	NKG2A
H63	NSLFNQEVQIPLTESYCPNS (SEQ ID NO:184)	NKG2D

[00150] У деяких варіантах реалізації поліпептид або білок, що зв'язується із CD3, за винаходом, може містити "домен димеризації імуноглобуліну" або "домен гетеродимеризації імуноглобуліну".

[00151] "Домен димеризації імуноглобуліну" або "домен гетеродимеризації імуноглобуліну" у цьому документі позначає домен поліпептидного ланцюга імуноглобуліну, який взаємодіє або зв'язується з другим доменом другого поліпептидного ланцюга імуноглобуліну, причому взаємодія перших і других доменів гетеродимеризації імуноглобуліну істотною мірою сприяє або ефективно сприяє гетеродимеризації перших і других поліпептидних ланцюгів (тобто, утворенню димера між двома різними поліпептидними ланцюгами, що також позначаються як "гетеродимер" або "гетеродимерний білок"). Взаємодія між доменами гетеродимеризації імуноглобуліну "істотною мірою сприяє або ефективно сприяє" гетеродимеризації перших і других поліпептидних ланцюгів, якщо присутнє статистично значуще зменшення димеризації між першими і другими поліпептидними ланцюгами за відсутності домену гетеродимеризації

імуноглобуліну першого поліпептидного ланцюга та/або домену гетеродимеризації імуноглобуліну другого поліпептидного ланцюга. У деяких варіантах реалізації, якщо перші і другі поліпептидні ланцюги співекспресуються, щонайменше 60 %, щонайменше від близько 60 % до близько 70 %, щонайменше від близько 70 % до близько 80 %, щонайменше від близько 80 % до близько 90 %, 91 %, 92 %, 93 %, 94 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 % або 99 % перших і других поліпептидних ланцюгів утворюють один з одним гетеродимери. Характерні домени гетеродимеризації імуноглобуліну включають домен CH1 імуноглобуліну, домен CL імуноглобуліну (наприклад, ізотипи Ск або Сλ) або їх похідні, зокрема, домени CH1 і CL імуноглобуліну дикого типу і модифіковані (або мутантні) домени CH1 і CL імуноглобуліну, такі як розкриті в цьому документі.

[00152] Домени димеризації/гетеродимеризації можуть використовуватися у випадку, якщо бажано сформувати гетеродимери з двох неідентичних поліпептидних ланцюгів, де один або обидва поліпептидних ланцюги містять домен зв'язування. У деяких варіантах реалізації один член поліпептидного ланцюга конкретних гетеродимерів, розкритих у цьому документі, не містить домену зв'язування. Як зазначено вище, гетеродимерний білок відповідно до цього документу містить домен гетеродимеризації імуноглобуліну в кожному поліпептидному ланцюгу. Імуноглобулінові домени гетеродимеризації в поліпептидних ланцюгах гетеродимера відрізняються один від одного і, таким чином, можуть бути диференційно модифіковані, з метою полегшення гетеродимеризації обох ланцюгів, а також мінімізації гомодимеризації кожного із ланцюгів. Як продемонстровано в Публікації РСТ WO2011/090762, домени гетеродимеризації імуноглобуліну, розкриті у цьому документі, дозволяють ефективну гетеродимеризацію між різними поліпептидами і полегшують очищення одержаного гетеродимерного білка.

[00153] Як передбачено в цьому документі, домени гетеродимеризації імуноглобуліну, придатні для сприяння гетеродимеризації двох різних одноланцюгових поліпептидів (наприклад, один короткий і один довгий) відповідно до цього документу, містять домени CH1 і CL імуноглобуліну, наприклад, домени CH1 і CL людини. У деяких варіантах реалізації домен гетеродимеризації імуноглобуліну є доменом CH1 дикого типу, наприклад, домен CH1 IgG1, IgG2, IgG3, IgG4, IgA1, IgA2, IgD, IgE або IgM дикого типу. У додаткових варіантах реалізації домен гетеродимеризації імуноглобуліну є доменом CH1 IgG1, IgG2, IgG3, IgG4, IgA1, IgA2, IgD, IgE або IgM дикого типу людини, як було представлено раніше в SEQ ID NO: 114, 186-192 і 194, відповідно, Публікації РСТ WO2011/090762 (зазначені послідовності включені до цього документу шляхом посилання). У деяких варіантах реалізації домен гетеродимеризації імуноглобуліну є доменом IgG1 CH1 дикого типу людини, як представлено в SEQ ID NO: 114 WO2011/090762 (вказана послідовність включена до цього документу шляхом посилання), що є такою ж, як і SEQ ID NO: 80 даної заявки.

[00154] У додаткових варіантах реалізації домен гетеродимеризації імуноглобуліну є модифікованим доменом CH1 імуноглобуліну, таким як модифікований домен CH1 IgG1, IgG2, IgG3, IgG4, IgA1, IgA2, IgD, IgE або IgM. У деяких варіантах реалізації домен гетеродимеризації імуноглобуліну є модифікованим доменом CH1 IgG1, IgG2, IgG3, IgG4, IgA1, IgA2, IgD, IgE або IgM людини. В інших варіантах реалізації залишок цистеїну в домені CH1 дикого типу (наприклад, CH1 людини), що бере участь в утворенні дисульфідного зв'язку з доменом CL імуноглобуліну дикого типу (наприклад, CL людини) є видаленим або замінені у модифікованому домені CH1 імуноглобуліну, таким чином, що дисульфідний зв'язок між модифікованим доменом CH1 і доменом CL дикого типу не утворюється.

[00155] У деяких варіантах реалізації домен гетеродимеризації імуноглобуліну є доменом CL дикого типу, наприклад, доменом Ск дикого типу або доменом Сλ дикого типу. У конкретних варіантах реалізації домен гетеродимеризації імуноглобуліну являє собою домен Ск дикого типу людини або домен Сλ людини, як було представлено раніше в SEQ ID NO: 112 і 113, відповідно, WO2011/090762 (зазначені послідовності включені до цього документу шляхом посилання), що є такими ж, як SEQ ID NO: 81 і 82 даної заявки, відповідно. У додаткових варіантах реалізації домен гетеродимеризації імуноглобуліну являє собою модифікований домен CL імуноглобуліну, наприклад, модифікований домен Ск або Сλ, такий як модифікований домен Ск або Сλ людини.

[00156] У деяких варіантах реалізації залишок цистеїну домену CL (наприклад, CL людини) дикого типу, що бере участь в утворенні дисульфідного зв'язку з доменом CH1 (наприклад, CH1 людини) імуноглобуліну дикого типу, видаляють або заміщують у модифікованому домені CL імуноглобуліну. Такі модифіковані домени CL можуть додатково містити делецію амінокислоти на аміно-кінці. Приклад домену Ск представлений у SEQ ID NO: 141 WO2011/090762 (зазначена послідовність включена до цього документу шляхом посилання і являє собою SEQ ID NO: 83 даної заявки), у якій як перший залишок аргініну, так і останній залишок цистеїну домену Ск

дикого типу людини видалені. У деяких варіантах реалізації тільки останній залишок цистеїну дикого типу в домені Ск людини видалений у модифікованому домені Ск, оскільки перший залишок аргініну, видалений з домену Ск дикого типу людини може бути наданий лінкером, що містить аргінін на карбокси-кінці і зв'язує аміно-кінець модифікованого домену Ск з іншим доменом (наприклад, підобласть імуноглобуліну, у тому числі, підобласть, що містить домени CH2 і CH3 імуноглобуліну). Приклад домену Сл представлений у SEQ ID NO: 140 WO2011/090762 (зазначена послідовність включена до цього документу шляхом посилання і являє собою SEQ ID NO: 84 даної заявки), у якій перший залишок аргініну в домені Сл дикого типу людини видалений, і цистеїн, що бере участь в утворенні дисульфідного зв'язку з цистеїном у домені СН1, замінений на серин.

[00157] У додаткових варіантах реалізації домен гетеродимеризації імуноглобуліну являє собою модифікованим доменом Ск, який містить одну або більше замін амінокислоти, у порівнянні з доменом Ск дикого типу, у положеннях, які можуть брати участь в утворенні мережі міжланцюгових водневих зв'язків у інтерфейсі Ск-Ск. Наприклад, у деяких варіантах реалізації домен гетеродимеризації імуноглобуліну являє собою модифікований домен Ск людини, що містить заміни однієї або більше амінокислот у положеннях N29, N30, Q52, V55, T56, S68 або T70 різними амінокислотами. Нумерація амінокислот базується на їх положенні в модифікованій послідовності Ск людини, як представлено в SEQ ID NO: 141 WO2011/090762 (зазначена послідовність включена до цього документу шляхом посилання і являє собою SEQ ID NO: 83 цієї заявки). У деяких варіантах реалізації домен гетеродимеризації імуноглобуліну є модифікованим доменом Ск людини, що містить одну, дві, три або чотири заміни амінокислот в положеннях N29, N30, V55 або T70. Амінокислота, яку використовують для заміни у вищезазначених положеннях, може бути аланіном або залишком амінокислоти з об'ємним фрагментом бічного ланцюга, таким як аргінін, триптофан, тирозин, глутамат, глутамін або лізин. Додаткові залишки амінокислот, які можуть використовуватися для заміни залишків амінокислот у послідовності Ск дикого типу людини у вищезгаданих положеннях (наприклад, N30), включають аспартат, метіонін, серин і фенілаланін. Приклади модифікованих доменів Ск людини представлені в SEQ ID NO: 142-178 WO2011/090762 (зазначені послідовності включені до цього документу шляхом посилання). Модифіковані домени Ск людини являють собою такі, які полегшують гетеродимеризацію з доменом СН1, але мінімізують гомодимеризацію з іншим доменом Ск. Характерні модифіковані домени Ск людини представлені в 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) WO2011/090762 (зазначені послідовності включені до цього документу шляхом посилання).

[00158] У деяких варіантах реалізації, на додаток або як альтернатива мутаціям у доменах Ск, розкритих у цьому документі, обидва домени гетеродимеризації імуноглобуліну (наприклад, домени СН1 і СL імуноглобуліну) поліпептидного гетеродимера містять мутації, таким чином, що результуючі домени гетеродимеризації імуноглобуліну утворюють сольові містки (тобто, іонні взаємодії) між залишками амінокислот на модифікованих сайтах. Наприклад, домени гетеродимеризації імуноглобуліну поліпептидного гетеродимера можуть являти собою модифікований домен СН1 у комбінації з модифікованим доменом Ск. У домені мутанта СН1, валін у положенні 68 (V68) домену СН1 дикого типу людини замінений на залишок амінокислоти з негативним зарядом (наприклад, аспартат або глутамат), тоді як лейцин у положенні 29 (L29) домену мутанта Ск людини, у якому перший залишок аргініну і останній залишок цистеїну видалені, замінений на залишок амінокислоти з позитивним зарядом (наприклад, лізин, аргінін або гістидин). Взаємодія заряд-заряд між залишком амінокислоти з негативним зарядом одержаного домену мутанта СН1 і залишком амінокислоти з позитивним зарядом одержаного домену мутанта Ск приводить до утворення сольового містка, який стабілізує гетеродимерний інтерфейс між доменами мутантів СН1 і Ск. Альтернативно, V68 СН1 дикого типу може бути замінений на залишок амінокислоти з позитивним зарядом, тоді як L29 домену мутанта Ск людини, у якому перший залишок аргініну і останній залишок цистеїну видалені, може бути замінений на залишок амінокислоти з негативним зарядом. Приклади послідовностей мутантів СН1, у яких V68 замінений на амінокислоту з негативним або позитивним зарядом, представлені в SEQ ID NO: 844 і 845 WO2011/090762 (вказані послідовності включені до цього документу шляхом посилання). Приклади послідовностей мутантів Ск, у яких L29 замінений амінокислотою з негативним або позитивним зарядом, представлені в SEQ ID NO: 842 і 843 WO2011/090762 (зазначені послідовності включені до цього документу шляхом посилання).

[00159] Залишки в положеннях, окрім V68 домену CH1 людини і L29 домену Ск людини, можуть бути замінені на амінокислоти з протилежним зарядом, щоб забезпечити іонні взаємодії між амінокислотами на додаток або як альтернатива мутаціям у V68 домену CH1 і L29 домену Ск. Такі положення можуть бути ідентифіковані будь-яким придатним способом, зокрема, випадковим мутагенезом, аналізом кристалічної структури пари CH1-Ск, з метою ідентифікації залишків амінокислот в інтерфейсі CH1-Ск і подальшої ідентифікації придатних положень серед залишків амінокислот в інтерфейсі CH1-Ск з використанням набору критеріїв (наприклад, схильність брати участь в іонних взаємодіях, близькість до потенційного залишку-партнера, тощо).

[00160] У деяких варіантах реалізації поліпептидні гетеродимери відповідно до цього документу містять тільки одну пару доменів гетеродимеризації імуноглобуліну. Наприклад, перший ланцюг поліпептидного гетеродимера може містити домен CH1 як домен гетеродимеризації імуноглобуліну, тоді як другий ланцюг може містити домен CL (наприклад, Ск або СЛ) як домен гетеродимеризації імуноглобуліну. Альтернативно, перший ланцюг може містити домен CL (наприклад, Ск або СЛ) як домен гетеродимеризації імуноглобуліну, тоді як другий ланцюг може містити домен CH1 як домен гетеродимеризації імуноглобуліну. Як розкрито в цьому документі, домени гетеродимеризації імуноглобуліну перших і других ланцюгів здатні асоціюватися з утворенням гетеродимерного білка відповідно до цього документу.

[00161] У деяких інших варіантах реалізації гетеродимерні білки відповідно до цього документу можуть містити дві пари доменів гетеродимеризації імуноглобуліну. Наприклад, перший ланцюг гетеродимера може містити два домени CH1, тоді як другий ланцюг може містити два домени CL, які зв'язуються з двома доменами CH1 в першому ланцюгу. Альтернативно, перший ланцюг може містити два домени CL, тоді як другий ланцюг може містити два домени CH1, які зв'язуються з двома доменами CL у першому ланцюгу. У деяких варіантах реалізації перший поліпептидний ланцюг містить домен CH1 і домен CL, тоді як другий поліпептидний ланцюг містить домен CL і домен CH1, які зв'язуються з доменом CH1 і доменом CL першого поліпептидного ланцюга, відповідно.

[00162] У тих варіантах реалізації, у яких гетеродимерний білок містить тільки одну пару гетеродимерних (наприклад, один домен гетеродимеризації імуноглобуліну в кожному ланцюгу), домен гетеродимеризації імуноглобуліну в кожному ланцюгу може бути розташований у напрямі аміно-кінця по відношенню до константної підобласті імуноглобуліну зазначеного ланцюга. Альтернативно, домен гетеродимеризації імуноглобуліну в кожному ланцюгу може бути розташований у напрямі карбокси-кінця по відношенню до константної підобласті імуноглобуліну зазначеного ланцюга.

[00163] У тих варіантах реалізації, у яких гетеродимерний білок містить дві пари гетеродимеризації (наприклад, два домени гетеродимеризації імуноглобуліну в кожному ланцюгу), обидва домени гетеродимеризації імуноглобуліну в кожному ланцюгу можуть бути розташовані у напрямку аміно-кінця по відношенню до константної підобласті імуноглобуліну у зазначеному ланцюгу. Альтернативно, обидва домени гетеродимеризації імуноглобуліну в кожному ланцюгу можуть бути розташовані у напрямі карбокси-кінця по відношенню до константної підобласті імуноглобуліну зазначеного ланцюга. У додаткових варіантах реалізації один домен гетеродимеризації імуноглобуліну в кожному ланцюгу може бути розміщений у напрямі аміно-кінця по відношенню до константної підобласті імуноглобуліну зазначеного ланцюга, тоді як інший домен гетеродимеризації імуноглобуліну в кожному ланцюгу може бути розташований у напрямі карбокси-кінця по відношенню до константної підобласті імуноглобуліну зазначеного ланцюга. Іншими словами, у таких варіантах реалізації константна підобласть імуноглобуліну вставлена між двома доменами гетеродимеризації імуноглобуліну в кожному ланцюгу.

[00164] Як розкрито в цьому документі, у деяких варіантах реалізації поліпептиди, що зв'язуються із CD3, відповідно до цього документу (наприклад, низькомолекулярні модульні імунофармацевтичні білки (SMIP), біспецифічні гомодимери (наприклад, Scorpion), гетеродимерні моно- і поліспецифічні терапевтичні засоби (наприклад, перехоплювач) містять константну ділянку імуноглобуліну у кожному поліпептидному ланцюгу. У цьому документі термін "константна ділянка" використовується взаємозамінним чином з терміном "константна підобласть" і "константна ділянка" імуноглобуліну. Введення константної ділянки імуноглобуліну може сповільнити кліренс гомодимерних і гетеродимерних білків, утворених двома ланцюгами поліпептиду, що зв'язується із CD3, з кровотоку після їх введення суб'єкту.

[00165] Шляхом мутацій або інших модифікацій, константна ділянка імуноглобуліну в подальшому дозволяє відносно легку модуляцію ефекторних функцій димерного поліпептиду (наприклад, A3KЦ, A3KF, K3Ц, фіксація комплементу і зв'язування з рецепторами Fc), які

можуть бути збільшені або зменшені у залежності від захворювання, що підлягає лікуванню, як відомо з рівня техніки і розкрито в цьому документі.

[00166] У деяких варіантах реалізації константна ділянка імуноглобуліну одного або обох поліпептидних ланцюгів поліпептидних гомодимерів і гетеродимерів відповідно до цього документа буде здатна до опосередкування однієї або більше ефекторних функцій.

[00167] В інших варіантах реалізації одна або більше із зазначених ефекторних функцій знижена або відсутня в константній ділянці імуноглобуліну або одному або обох поліпептидних ланцюгах поліпептидних гомодимерів і гетеродимерів відповідно до цього документа, у порівнянні з константною ділянкою імуноглобуліну відповідного дикого типу. Наприклад, для моноспецифічних поліпептидів, що зв'язуються із CD3, а також поліпептидів, що зв'язуються із CD3, які містять другий домен зв'язування, наприклад, сконструйованих таким чином, щоб спричинити перенаправлену токсичність Т-клітин (ПТТК), буде особливо переважним містити константну ділянку імуноглобуліну із зниженою або відсутньою ефекторною функцією щодо константної ділянки імуноглобуліну відповідного дикого типу. В одному варіанті реалізації константна ділянка модифікована таким чином, щоб він не фіксував комплемент. Додатково, константна ділянка може бути модифікована таким чином, щоб вона не зв'язувалася з одним або більше рецепторів Fc γ , таких як CD16, CD32 і CD64.

[00168] Константна підобласть імуноглобуліну, яка присутня в поліпептидах, що зв'язуються із CD3, у відповідності до цього документа, може містити або походити від частини або всіх із: домену CH2, домену CH3, домену CH4 або будь-якої їх комбінації. Наприклад, константна підобласть імуноглобуліну може містити домен CH2, домен CH3, домени CH2 і CH3, домени CH3 і CH4, два домени CH3, домен CH4, два домени CH4, а також домен CH2 і частину домену CH3. У деяких варіантах реалізації константна ділянка містить домени CH2 і CH3 IgG1, IgG2, IgG3, IgG4, IgA1, IgA2, IgD або будь-яку їх комбінацію; домен CH3 імуноглобуліну IgG1, IgG2, IgG3, IgG4, IgA1, IgA2, IgD, IgE, IgM або будь-яку їх комбінацію; або домени CH3 і CH4 імуноглобуліну IgE, IgM або їх комбінацію. У деяких варіантах реалізації константна ділянка по суті складається із домену CH2 і домену CH3.

[00169] Домен CH2, що може бути утворений константною ділянкою імуноглобуліну, у поліпептиді, що зв'язується з CD3, відповідно до цього документа, може бути доменом CH2 імуноглобуліну дикого типу або модифікованим доменом CH2 імуноглобуліну, що походить із деяких класів або підкласів імуноглобуліну (наприклад, IgG1, IgG2, IgG3, IgG4, IgA1, IgA2 або IgD) та від різних видів (включаючи, людину, мишу, щура та інших ссавців). У деяких варіантах реалізації константна ділянка модифікована таким чином, щоб зменшити або виключити ефекторну функцію, зменшити або виключити фіксацію комплементу та/або зменшити або виключити зв'язування з рецепторами Fc γ . У деяких варіантах реалізації рецептор Fc γ вибраний з групи, що складається із CD16, CD32 і CD64.

[00170] У деяких варіантах реалізації домен CH2 є доменом CH2 імуноглобуліну дикого типу людини, наприклад, домен CH2 IgG1, IgG2, IgG3, IgG4, IgA1, IgA2 або IgD дикого типу людини, як було представлено раніше в SEQ ID NO: 115, 199-201 і 195-197 Публікації PCT WO2011/090762, відповідно (вказані послідовності включені до цього документа шляхом посилання). У деяких варіантах реалізації домен CH2 є доменом CH2 IgG1 дикого типу людини, як було представлено раніше в SEQ ID NO: 115 WO2011/090762 (зазначена послідовність включена до цього документа шляхом посилання і являє собою SEQ ID NO: 85 даної заявки). У деяких варіантах реалізації константна ділянка містить або складається з послідовності амінокислот SEQ ID NO: 55.

[00171] У деяких варіантах реалізації домен CH2 являє собою модифіковану ділянку CH2 імуноглобуліну (наприклад, модифікований домен CH2 IgG1 людини), що містить заміну амінокислоти аспарагін у положенні 297 (наприклад, аспарагін на аланін). Така заміна амінокислоти зменшує або виключає глікозилювання на цьому сайті і виключає ефективне зв'язування Fc з Fc γ R і C1q. Послідовність модифікованого домену CH2 IgG1 людини, із заміною Asn на Ala в положенні 297, представлена в SEQ ID NO: 324 WO2011/090762 (зазначена послідовність включена до цього документа шляхом посилання і являє собою SEQ ID NO: 86 даної заявки).

[00172] У деяких варіантах реалізації домен CH2 є модифікованою ділянкою CH2 імуноглобуліну (наприклад, модифікований домен CH2 IgG1), яка містить щонайменше одну заміну або делецію в положеннях 234-238. Наприклад, ділянка CH2 імуноглобуліну може містити заміну 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-яку іншу комбінацію двох, трьох, чотирьох або п'яти амінокислот в положеннях 234-238.

Додатково або як альтернатива, модифікована ділянка CH2 може містити одну або більше (наприклад, дві, три, чотири або п'ять) делецій амінокислот у положеннях 234-238, наприклад, в одному з положень 236 або 237, тоді як інше положення містить заміну. Вищезгадана мутація(-ї) зменшує або усуває активність антитілозалежної клітинно-опосередкованої цитотоксичності (АЗКЦ) або можливість зв'язування з рецептором Fc поліпептидного гетеродимера, який містить модифікований домен CH2. У деяких варіантах реалізації залишки амінокислот в одному або більше положеннях 234-238 замінені одним або більше залишків аланіну. У додаткових варіантах реалізації тільки один із залишків амінокислот в положеннях 234-238 видалений, тоді як один або більше із решти залишків амінокислот в положеннях 234-238 можуть бути замінені на іншу амінокислоту (наприклад, аланін або серин).

[00173] У деяких інших варіантах реалізації домен CH2 є модифікованою ділянкою CH2 імуноглобуліну (наприклад, модифікований домен CH2 IgG1 людини), який містить одну або більше замін амінокислот в положеннях 253, 310, 318, 320, 322 і 331. Наприклад, ділянка CH2 імуноглобуліну може містити заміну в положенні 253, 310, 318, 320, 322 або 331, положеннях 318 і 320, положеннях 318 і 322, положеннях 318, 320 і 322, або будь-яку іншу комбінацію двох, трьох, чотирьох, п'яти або шести амінокислот в положеннях 253, 310, 318, 320, 322 і 331. Вищезгадана мутація(-ї) зменшує або виключає комплементзалежну цитотоксичність (КЗЦ) поліпептидного гетеродимера, що містить модифікований домен CH2.

[00174] У деяких інших варіантах реалізації, на додаток до заміни амінокислоти в положенні 297, модифікована ділянка CH2 (наприклад, модифікований домен CH2 IgG1 людини) може містити одну або більше (наприклад, дві, три, чотири або п'ять) додаткових замін у положеннях 234-238. Наприклад, ділянка CH2 імуноглобуліну може містити заміну 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 будь-яку комбінацію двох, трьох, чотирьох або п'яти амінокислот у положеннях 234-238 на додаток до положення 297. Додатково або альтернативно модифікована ділянка CH2 може містити одну або більше (наприклад, дві, три, чотири або п'ять) делецій амінокислот в положеннях 234-238, наприклад, у положенні 236 або положенні 237. Додаткова мутація(-ї) зменшує або усуває активність антитілозалежної клітинно-опосередкованої цитотоксичності (АЗКЦ) або можливість зв'язування з рецептором Fc поліпептидного гетеродимера, який містить модифікований домен CH2. У деяких варіантах реалізації залишки амінокислот в одному або більше положень 234-238 замінені одним або більш залишків аланіну. У додаткових варіантах реалізації тільки один із залишків амінокислот у положеннях 234-238 видалений, тоді як один або більше з решти залишків амінокислот у положеннях 234-238 можуть бути замінені на іншу амінокислоту (наприклад, аланін або серин).

[00175] У деяких варіантах реалізації, на додаток до однієї або більше (наприклад, 2, 3, 4, або 5) замін амінокислот у положеннях 234-238, ділянка мутанта CH2 (наприклад, модифікований домен CH2 IgG1 людини) у злитому білку, у відповідності до цього документу може містити одну або більше (наприклад, 2, 3, 4, 5 або 6) додаткових замін амінокислот (наприклад, заміну на аланін) в одному або більше положеннях, що беруть участь у фіксації комплементу (наприклад, в положеннях I253, H310, E318, K320, K322 або P331). Приклади ділянок мутантів CH2 імуноглобуліну включають ділянки CH2 IgG1, IgG2, IgG4 людини і IgG2a миші із заміною аланіну в положеннях 234, 235, 237 (якщо вони присутні), 318, 320 і 322. Прикладом ділянки мутанта CH2 імуноглобуліну є ділянка CH2 IGHG2c миші із заміною аланіну в положеннях L234, L235, G237, E318, K320 і K322.

[00176] В інших варіантах реалізації, на додаток до заміни амінокислоти в положенні 297 і додаткової делеції(-ій) або заміни(-ін) у положеннях 234-238, модифікована ділянка CH2 (наприклад, модифікований домен CH2 IgG1 людини) може додатково містити одну або більше (наприклад, дві, три, чотири, п'ять або шість) додаткових замін в положеннях 253, 310, 318, 320, 322 і 331. Наприклад, ділянка CH2 імуноглобуліну може містити (1) заміну в положенні 297, (2) одну або більше замін або делецій або їх комбінацію в положеннях 234-238, і одну або більше (наприклад, 2, 3, 4, 5 або 6) замін амінокислот в положеннях I253, H310, E318, K320, K322 і P331, наприклад, одну, дві, три заміни в положеннях E318, K320 і K322. Амінокислоти у вищезгаданих положеннях можуть бути замінені на аланін або серин.

[00177] У деяких варіантах реалізації поліпептид ділянки CH2 імуноглобуліну містить: (i) заміну амінокислоти аспарагін у положенні 297 і одну заміну амінокислоти в положенні 234, 235, 236 або 237; (ii) заміну амінокислоти аспарагін у положенні 297 і заміну амінокислот у двох з положень 234-237; (iii) заміну амінокислоти в положенні аспарагін у 297 і заміну амінокислот у трьох з положень 234-237; (iv) заміну амінокислоти в положенні аспарагін у 297, заміну амінокислот в положеннях 234, 235 і 237, а також делецію амінокислоти в положенні 236; (v)

заміну амінокислот у трьох із положень 234-237 і заміну амінокислот в положеннях 318, 320 і 322; або (vi) заміну амінокислот у трьох із положень 234-237, делецію амінокислоти в положенні 236, а також заміну амінокислот у положеннях 318, 320 і 322.

[00178] Приклади модифікованих ділянок CH2 імуноглобуліну із заміною амінокислоти аспарагін у положенні 297 включають: ділянку CH2 IgG1 людини із заміною аланіну в положеннях L234, L235, G237 і N297 і делецією в положенні G236 (SEQ ID NO: 325 WO2011/090762, зазначена послідовність включена до цього документу шляхом посилання), ділянку CH2 IgG2 людини із заміною аланіну в положеннях V234, G236 і N297 (SEQ ID NO: 326 WO2011/090762, зазначена послідовність включена до цього документу шляхом посилання), ділянку CH2 IgG4 людини із заміною аланіну в положеннях F234, L235, G237 і N297 і делецією G236 (SEQ ID NO: 322 WO2011/090762, зазначена послідовність включена до цього документу шляхом посилання), ділянку CH2 IgG4 людини із заміною аланіну в положеннях F234 і N297 (SEQ ID NO: 343 WO2011/090762, зазначена послідовність включена до цього документу шляхом посилання), ділянку CH2 IgG4 людини із заміною аланіну в положеннях L235 і N297 (SEQ ID NO: 344 WO2011/090762, зазначена послідовність включена до цього документу шляхом посилання), ділянку CH2 IgG4 людини із заміною аланіну в положеннях G236 і N297 (SEQ ID NO: 345 WO2011/090762, зазначена послідовність включена до цього документу шляхом посилання), і ділянку CH2 IgG4 людини із заміною аланіну в G237 і N297 (SEQ ID NO: 346 WO2011/090762, зазначена послідовність включена до цього документу шляхом посилання).

[00179] У деяких варіантах реалізації на додаток до замін амінокислот, розкритих вище, модифікована ділянка CH2 (наприклад, модифікований домен CH2 IgG1 людини) може містити одну або більше додаткових замін амінокислот в одному або більше положень, окрім вищезгаданих положень. Такі заміни амінокислот можуть бути консервативними або неконсервативними замінами амінокислот. Наприклад, у деяких варіантах реалізації P233 може бути модифікований до E233 в модифікованій ділянці CH2 IgG2 (див., наприклад, SEQ ID NO: 326 WO2011/090762, зазначена послідовність включена до цього документу шляхом посилання). Додатково або альтернативно, у деяких варіантах реалізації модифікована ділянка CH2 може містити одну або більш із вставок, делецій амінокислот або обох. Вставка(-и), делеція(-ї) або заміна(-и) можуть бути здійснені в будь-якому місці ділянки CH2 імуноглобуліну, наприклад, на N- або C-кінці ділянки CH2 імуноглобуліну дикого типу, одержаного в результаті зв'язування ділянки CH2 з іншою ділянкою (наприклад, доменом зв'язування або доменом гетеродимеризації імуноглобуліну) за допомогою шарніра.

[00180] У деяких варіантах реалізації модифікована ділянка CH2 в поліпептиді відповідно до цього документу містить або являє собою послідовність, щонайменше на 90 %, щонайменше на 91 %, щонайменше на 92 %, щонайменше на 93 %, щонайменше на 94 %, щонайменше на 95 %, щонайменше на 96 %, щонайменше на 97 %, щонайменше на 98 % або щонайменше на 99 % ідентичну ділянці CH2 імуноглобуліну дикого типу, такий як ділянка CH2 IgG1, IgG2, або IgG4 дикого типу людини або IgG2a миші дикого типу (наприклад,IGHG2c).

[00181] Модифікована ділянка CH2 імуноглобуліну в поліпептиді, що зв'язується із CD3, відповідно до цього документу, може походити від ділянки CH2 різних ізотипів імуноглобуліну, таких як IgG1, IgG2, IgG3, IgG4, IgA1, IgA2 і IgD, з різних видів (включаючи людину, мишу, щура та інших ссавців). У деяких варіантах реалізації модифікована ділянка CH2 імуноглобуліну в злитому білку, відповідно до цього документу, може походити від ділянки CH2 IgG1, IgG2 або IgG4 людини або IgG2a миші (наприклад, IGHG2c), послідовності яких представлені в SEQ ID NO: 115, 199, 201 і 320 WO2011/090762 (вказані послідовності включені до цього документу шляхом посилання).

[00182] У деяких варіантах реалізації модифікований домен CH2 є доменом CH2 IgG1 людини із заміною аланіну в положеннях 235, 318, 320 і 322 (тобто, домен CH2 IgG1 людини із заміною L235A, E318A, K320A і K322A) (SEQ ID NO: 595 WO2011/090762, зазначена послідовність включена до цього документу шляхом посилання) і необов'язковою мутацією N297 (наприклад, до аланіну). У деяких інших варіантах реалізації модифікований домен CH2 є доменом CH2 IgG1 людини із заміною аланіну в положеннях 234, 235, 237, 318, 320 і 322 (тобто, домен CH2 IgG1 людини із заміною L234A, L235A, G237A, E318A, K320A і K322A) (SEQ ID NO: 596 WO2011/090762, зазначена послідовність включена до цього документу шляхом посилання) і необов'язковою мутацією N297 (наприклад, до аланіну).

[00183] У деяких варіантах реалізації модифікований домен CH2 є модифікований домен CH2 IgG1 людини з відомими із рівня техніки мутаціями, що підвищують імунологічну активність, такими як АЗКЦ, антитілозалежний клітинний фагоцитоз (АЗКФ), КЗЦ, фіксація комплементу, зв'язування з рецептором Fc або будь-яка їх комбінація.

[00184] Домен CH3, що може утворювати константну ділянку імуноглобуліну поліпептиду, що зв'язується із CD3, у відповідності до даного документу, може являти собою домен CH3 імуноглобуліну дикого типу або модифікований домен CH3 імуноглобуліну з деяких класів або підкласів імуноглобуліну (наприклад, IgG1, IgG2, IgG3, IgG4, IgA1, IgA2, IgD, IgE, IgM) різних видів (включаючи людину, мишу, щура та інших ссавців). У деяких варіантах реалізації домен CH3 являє собою домен CH3 імуноглобуліну людини дикого типу, наприклад, домен CH3 IgG1, IgG2, IgG3, IgG4, IgA1, IgA2, IgD, IgE або IgM людини, як представлено в SEQ ID NO: 116, 208-210, 204-207 і 212 WO2011/090762, відповідно (вказані послідовності включені до даного документу шляхом посилання). У деяких варіантах реалізації домен CH3 являє собою домен IgG1 CH3 дикого типу людини, як раніше було представлено в SEQ ID NO: 116 WO2011/090762 (вказана послідовність включена до даного документу шляхом посилання). У деяких варіантах реалізації домен CH3 являє собою модифікований домен CH3 імуноглобуліну людини, наприклад, модифікований домен CH3, що базується або походить від домену CH3 антитіл IgG1, IgG2, IgG3, IgG4, IgA1, IgA2, IgD, IgE або IgM дикого типу людини. Наприклад, модифікований домен CH3 може являти собою домен CH3 IgG1 людини з однією або двома мутаціями в положеннях H433 і N434 (положення нумеруються у відповідності до нумерації ЕС). Мутації в таких положеннях можуть приймати участь у фіксації комплекменту. У деяких інших варіантах реалізації модифікований домен CH3 може являти собою домен CH3 IgG1 людини, але з однією або двома замінами амінокислот в положеннях F405 або Y407. Амінокислоти у вказаних положеннях приймають участь у взаємодії з іншим доменом CH3. У деяких варіантах реалізації модифікований домен CH3 може являти собою модифікований домен CH3 IgG1 людини, в якому остання ділянка лізину видалена. Послідовність вказаного модифікованого домену CH3 представлена в SEQ ID NO: 761 WO2011/090762 (вказана послідовність включена до даного документу шляхом посилання).

[00185] У деяких варіантах реалізації поліпептиди, що зв'язуються із CD3, утворюють поліпептидний гетеродимер, що містить пару CH3, яка включає так звані мутації "виступ-у-западину" (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 введені до кожного із двох доменів CH3 кожного поліпептидного ланцюга, таким чином, що стерична комплементарність, необхідна для асоціації CH3/CH3, зобов'язує вказані два домени CH3 паруватися один з одним. Наприклад, домен CH3 в одному одноланцюговому поліпептиді поліпептидного гетеродимера може містити мутацію T366W (мутація "опуклості", при якій амінокислота невеликого розміру замінюється на більшу), і домен CH3 в іншому одноланцюговому поліпептиді поліпептидного гетеродимера може містити мутацію Y407A (мутація "западини", при якій амінокислота більшого розміру замінюється на меншу). Інші приклади мутацій виступ-у-западину включають (1) мутацію T366Y в одному домені CH3 і Y407T в іншому домені CH3, і (2) мутацію T366W в одному домені CH3 і мутацію T366S, L368A і Y407V в іншому домені CH3.

[00186] Домен CH4, який може утворюватися константною ділянкою імуноглобуліну поліпептидів, що зв'язуються із CD3, у відповідності до цього документу, може бути доменом CH4 імуноглобуліну дикого типу або модифікованим доменом CH4 імуноглобуліну з молекул IgE або IgM. У деяких варіантах реалізації домен CH4 є доменом CH4 імуноглобуліну дикого типу людини, наприклад, домен CH4 молекул IgE і IgM дикого типу людини, як раніше було представлено в SEQ ID NO: 213 і 214 WO2011/090762, відповідно (зазначені послідовності включені до цього документу шляхом посилання). У деяких варіантах реалізації домен CH4 є модифікованим доменом CH4 імуноглобуліну людини, наприклад, модифікований домен CH4, що базується або походить від домену CH4 молекул IgE або IgM людини, які містять мутації, що підвищують або знижують імунологічну активність, яка доведено асоціюється з ділянкою Fc IgE або IgM.

[00187] У деяких варіантах реалізації константна ділянка імуноглобуліну поліпептидів, що зв'язуються із CD3, у відповідності до цього документу, містить комбінацію доменів CH2, CH3 або CH4 (тобто, більш ніж один домен константної ділянки, обраний з CH2, CH3 і CH4). Наприклад, константна підобласть імуноглобуліну може містити домени CH2 і CH3 або домени CH3 і CH4. У деяких інших варіантах реалізації константна ділянка імуноглобуліну може містити два домени CH3 і не містити доменів CH2 або CH4 (тобто, тільки два або більше CH3). Множинні домени константної ділянки, які утворюють константну підобласть імуноглобуліну, можуть базуватися або походити від такої ж молекули імуноглобуліну або такого ж класу або підкласу молекул імуноглобуліну. У деяких варіантах реалізації константна підобласть імуноглобуліну являє собою CH2CH3 IgG (наприклад, CH2CH3 IgG1, CH2CH3 IgG2 і CH2CH3 IgG4), і може бути CH2CH3 людини (наприклад, IgG1, IgG2 і IgG4 людини). Наприклад, у деяких

варіантах реалізації константна підобласть імуноглобуліну містить (1) домени CH2 і CH3 IgG1 дикого типу людини, (2) CH2 IgG1 людини із заміною N297A (тобто, CH2(N297A)) і CH3 IgG1 дикого типу людини, або (3) CH2(N297A) IgG1 людини і модифікований CH3 IgG1 людини, у якому останній залишок лізину видалений.

[00188] Альтернативно, множинні домени константної ділянки можуть базуватися або походити від різних молекул імуноглобуліну або різних класів або підкласів молекул імуноглобуліну. Наприклад, у деяких варіантах реалізації константна підобласть імуноглобуліну містить як домен CH3 IgM людини, так і домен CH3 IgG1 людини. Множинні домени константної ділянки, які утворюють константну підобласть імуноглобуліну, можуть бути безпосередньо сполучені разом або можуть бути сполучені один з одним за допомогою однієї або більше (наприклад, близько 2-10) амінокислот.

[00189] Приклади константних підобластей імуноглобуліну представлені в SEQ ID NO: 305-309, 321, 323, 341, 342 і 762 WO2011/090762 (зазначені послідовності включені до цього документу шляхом посилання).

[00190] У деяких варіантах реалізації константні ділянки імуноглобуліну обох ланцюгів гомодимера або гетеродимера поліпептиду, що зв'язується із CD3, є ідентичними один одному. У деяких інших варіантах реалізації константна підобласть імуноглобуліну одного поліпептидного ланцюга гетеродимерного білка відрізняється від константної підобласті імуноглобуліну іншого поліпептидного ланцюга гетеродимера. Наприклад, одна константна підобласть імуноглобуліну гетеродимерного білка може містити домен CH3 з мутацією "виступу", тоді як інша константна підобласть імуноглобуліну гетеродимерного білка може містити домен CH3 з мутацією "западини".

[00191] Деякі варіанти реалізації винаходу включають використання поліспецифічних або біспецифічних молекул зв'язування, які (i) націлені на комплекс TCR (наприклад, CD3) на Т-клітині людини і (ii) білок на поверхні клітини, наприклад, з метою перенаправлення цитотоксичності Т-клітин на клітину з білком на поверхні клітини, наприклад, клітину пухлини, що експресує антиген пухлини, з метою лікування раку.

[00192] У деяких варіантах реалізації білок, що зв'язується із CD3, може містити один або більше додаткових доменів зв'язування (наприклад, другий домен зв'язування), які зв'язуються з іншою мішенню, окрім CD3. Зазначені інші молекули-мішені можуть містити, наприклад, асоційований з пухлиною антиген. В одному варіанті реалізації винаходу, один або більше додаткових доменів зв'язування зв'язуються або взаємодіють з одним або більш з наступних пухлинних антигенів: RON, c-Met, CEACAM-6, PSMA, EpCAM, CEA, PCTA-1, STEAP-1, STEAP-2, PSCA, PSA, PAP, ALCAM (CD166), PECAM-1, EphA2, CD151, CA-125/MUC16, MUC-1, MAGE-1, TROP2, IGF1R, TGFBR2, GHRHR, GHR, IL-6R, gp130, TNFR2, OSMR β , Patched-1, Frizzled, Robo1, LT β R, CD19, CD25, CD26, CD27, CD30, CD33, CD44v6, CD63, CD80, CD81, CD86, CD100, CD151, CXCR4, CCR5, HER-2/ErbB1, HER-3/ErbB3, HER-4/ErbB4, EGFR/ErbB1, ізоформа EGFRvIII, MUC2, MUC3, MUC4, MUC5_{AC}, MUC5_B, MUC7, β hCG, Lewis-Y, гангліозид GD3, 9-O-ацетил-GD3, GM2, Globo H, фукозил GM1, полі SA, GD2, карбоангідраза IX (MN/CA IX), іжак сонік (Shh), Wue-1, антиген клітин плазми, (пов'язаний з мембраною) IgE, хондроїтину сульфат протеоглікан меланоми (ХСПМ), CCR8, прекурсор пухлинного некротичного фактора-альфа, мезотелін, антиген A33, Ly-6; десмоглеїн 4, Е-кадгерин неопітоп, фетальний рецептор ацетилхоліну, маркер CA19-9, рецептор мюлерової інгібувальної субстанції (MIC) II типу, sTn (сіалований антиген Tn; TAG-72), ААФ (антиген активації фібробластів), ендосіалін, LG, SAS, BCMA, TWEAKR/Fn14, FGFR4, VEGFR1, VEGFR2, SSX1 і SSX2.

[00193] У деяких варіантах реалізації домен зв'язування із CD3 зв'язується з доменом зв'язування з TCR з метою рекрутингу Т-клітин для націлювання на клітини, що експресують антиген пухлини. У деяких варіантах реалізації поліпептид, що зв'язується із CD3, може містити домен зв'язування із CD3, який специфічно зв'язується з комплексом TCR або його компонентом (наприклад, TCR α , TCR β , CD3 γ , CD3 δ і CD3 ϵ), та інший домен зв'язування, який специфічно зв'язується із асоційованим з пухлиною антигеном.

[00194] PSMA являє собою високою мірою обмежений, пов'язаний із раком передміхурової залози антиген клітинної мембрани. У клітинах раку передміхурової залози, експресія PSMA є у 1000 разів вищою, ніж на нормальному епітелії передміхурової залози (Su et al., Cancer Res. 1995 44:1441-1443). Експресія PSMA збільшується по мірі прогресування раку передміхурової залози, і звичайно є найбільш високою при метастатичному захворюванні, у гормонрезистентних випадках, і при ураженні вищого ступеня (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). Додатково, PSMA рясно експресується на новоутворених судинах в численних інших солідних пухлинах, зокрема, сечового міхура,

підшлункової залози, меланомі, раку легені і нирки, але не на новоутворених нормальних судинах (Chang et al., Urology 2001 57:801-805; Divgi et al., Clin. Cancer Res. 1998 4:2729-3279). Домени зв'язування для націлювання на PSMA включають, без обмежень, розкриті в Публікації PCT WO2012/145714, що включена до цього документу шляхом посилання в повному обсязі.

5 [00195] У деяких варіантах реалізації домен зв'язування з PSMA містить послідовність амінокислот, яка щонайменше на 90 %, щонайменше на 95 % або на 100 % ідентична послідовності амінокислот, вибраній з групи, що складається з (i) амінокислот 1-107 і 124-243 SEQ ID NO: 212; (ii) амінокислот 1-107 і 124-243 SEQ ID NO: 226; або (iii) амінокислот 1-107 і 124-243 SEQ ID NO: 216. У деяких варіантах реалізації білок або молекула за винаходом
10 містить послідовність амінокислот, вибрану з групи, що складається із SEQ ID NO: 212, 214, 216 і 226. Домени зв'язування з PSMA, які можуть використовуватися відповідно до винаходу, також описані в Публікації PCT WO2012/145714, включаючи домени зв'язування з PSMA, що містять послідовності амінокислот SEQ ID NO: 19, 21, 30, 31, 34 або 35 WO2012/145714, або що містять ланцюг VL, який містить послідовність амінокислот, вибрану з групи, що складається із SEQ ID
15 NO: 5 і 23, і ланцюг VH, який містить послідовність амінокислот, вибрану з групи, що складається із SEQ ID NO: 2, 25 і 27 WO2012/145714.

[00196] RON (рецептор Нантського походження, також відомий як MST1R) являє собою протеїнтирозинкіназу рецепторного типу, що має велике значення для ембріонального розвитку, а також відіграє важливу роль у запальних реакціях (Camp et al. Ann. Surg. Oncol. 12:273-281 (2005)). RON здебільшого експресується у типах клітин, що походять з епітелію, і висловлене припущення про те, що RON, подібно до цілого ряду інших тирозинкіназ рецепторного типу, може відігравати роль у прогресуванні епітеліальних злоякісних пухлин (Wang et al. Carcinogenesis 23:1291-1297 (2003)). Активація RON ініціює шляхи проведення сигналу, розташовані нижче в біохімічному ланцюгу, які залучені до туморигенної активності, такої як проліферація клітин, інгібування апоптозу і рухливість клітин. RON представляє
25 терапевтичну мішень при раку епітелію, серед іншого, унаслідок його властивостей проведення сигналу та/або надмірної експресії RON при карциномах ободової і прямої кишки, молочної залози, яєчника і підшлункової залози.

[00197] Домени зв'язування для націлювання RON включають, без обмежень, розкриті в розділі "Приклади" і розкриті в Публікації PCT WO2011/090761, яка включена до цього документу шляхом посилання в повному обсязі. У деяких варіантах реалізації анти-RON домен зв'язування містить (а) домен VL, що містить i. послідовність амінокислот CDR1 SEQ ID NO: 87, послідовність амінокислот CDR2 SEQ ID NO: 88 і послідовність амінокислот CDR3 SEQ ID NO: 89; або ii. послідовність амінокислот CDR1 SEQ ID NO: 90, послідовність амінокислот CDR2
35 SEQ ID NO: 91 і послідовність амінокислот CDR3 SEQ ID NO: 92; або (б) домен VH, що містить i. послідовність амінокислот CDR1 SEQ ID NO: 93, послідовність амінокислот CDR2 SEQ ID NO: 94 і послідовність амінокислот CDR3 SEQ ID NO: 95; або ii. послідовність амінокислот CDR1 SEQ ID NO: 96, послідовність амінокислот CDR2 SEQ ID NO: 97 і послідовність амінокислот CDR3 SEQ ID NO: 98; або (с) VL (а) і VH (б). В одному варіанті реалізації домен VL містить
40 послідовність амінокислот у відповідності до будь-якої з SEQ ID NO: 99 або 100, і домен VH містить послідовність амінокислот у відповідності до будь-якої з SEQ ID NO: 101, 102 і 103. В іншому варіанті реалізації домени VL і VH є гуманізованими. У деяких варіантах реалізації гуманізований VL містить послідовність амінокислот будь-якої із SEQ ID NO: 104, 105 і 106, і гуманізований домен VH містить послідовність амінокислот будь-якої із SEQ ID NO: 107-111. У
45 деяких варіантах реалізації анти-RON домен зв'язування містить домен VL, що містить послідовність амінокислот будь-якої із SEQ ID NO: 99 і 100, і домен VH, що містить послідовність амінокислот будь-якої із SEQ ID NO: 101, 102 і 103. У деяких варіантах реалізації домен анти-RON зв'язування містить домен VL, що містить послідовність амінокислот будь-якої із SEQ ID NO: 104, 105 і 106, і домен VH, що містить послідовність амінокислот будь-якої із SEQ
50 ID NO: 107-111.

[00198] У деяких варіантах реалізації домен зв'язування з RON містить послідовність амінокислот, яка є щонайменше на 90 %, 92 %, 94 %, 96 %, 97 %, 98 %, 99 % або 100 % ідентичною SEQ ID NO: 187, та/або містить послідовність амінокислот, яка є щонайменше на 90 %, 92 %, 94 %, 96 %, 97 %, 98 %, 99 % або 100 % ідентичною SEQ ID NO: 188. У деяких
55 варіантах реалізації домен зв'язування з RON містить (i) SEQ ID NO: 187, у якій амінокислота 43 (аланін) замінена на іншу амінокислоту, наприклад, лізин (A43K) або треонін (A43T), (ii) SEQ ID NO: 188, у якій амінокислота 38 (глутамін) та/або 113 (глутамін) замінена на іншу амінокислоту, таку як глутамінова кислота та/або аргінін, наприклад, Q38R та/або Q113E, або (iii) будь-яку їх комбінацію. У деяких варіантах реалізації біспецифічна молекула анти-RON/анти-CD3 містить
60 або складається з послідовності амінокислот, яка є щонайменше на 90 %, 92 %, 94 %, 96 %, 97 %, 98 %, 99 % або 100 % ідентичною SEQ ID NO: 187, та/або містить послідовність амінокислот, яка є щонайменше на 90 %, 92 %, 94 %, 96 %, 97 %, 98 %, 99 % або 100 % ідентичною SEQ ID NO: 188.

97 %, 98 %, 99 % або 100 % ідентичною будь-якій із SEQ ID NO: 186, 190, 192 або 194. У деяких варіантах реалізації винаходу розкрита нуклеїнова кислота, яка кодує біспецифічну молекулу анти-CD19/анти-CD3, що містить нуклеотидну послідовність, яка є щонайменше на 90 %, 92 %, 94 %, 96 %, 97 %, 98 %, 99 % або 100 % ідентичною будь-якій із SEQ ID NO: 185, 189, 191 або 193.

[00199] CD19 знайдений на поверхні В-клітин, включаючи більшість злоякісних В-клітин. Націлювання на CD19 може використовуватися для пригнічення і лікування пов'язаного з В-клітинами захворювання, лейкозу і лімфом.

[00200] У деяких варіантах реалізації домен зв'язування із CD19 містить послідовність амінокислот, яка є щонайменше на 90 %, 92 %, 94 %, 96 %, 97 %, 98 %, 99 % або 100 % ідентичною амінокислотам 1-111 SEQ ID NO: 196 та/або містить послідовність амінокислот, яка є щонайменше на 90 %, 92 %, 94 %, 96 %, 97 %, 98 %, 99 % або 100 % ідентичною амінокислотам 128-251 SEQ ID NO: 196. У деяких варіантах реалізації біспецифічна молекула анти-CD19/анти-CD3 містить або складається з послідовності амінокислот, яка є щонайменше на 90 %, 92 %, 94 %, 96 %, 97 %, 98 %, 99 % або 100 % ідентичною будь-якій із SEQ ID NO: 196, 198, 200, 202, 204 або 206. У деяких варіантах реалізації винаходу розкрита нуклеїнова кислота, яка кодує молекулу біспецифічного анти-CD19/анти-CD3, причому нуклеїнова кислота містить нуклеотидну послідовність, яка є щонайменше на 90 %, 92 %, 94 %, 96 %, 97 %, 98 %, 99 % або 100 % ідентичною будь-якій із SEQ ID NO: 195, 197, 199, 201, 203 або 206.

[00201] HER2 також відомий як ErbB2 людини. Надмірна експресія HER2 (часто, але не однорідно, внаслідок ампліфікації гена) також спостерігається при раку молочної залози, раку яєчника і інших карциномах, включаючи карциноми шлунку, слинної залози, ендометрію, легкого, нирки, ободової кишки, щитоподібної залози, підшлункової залози і сечового міхура. Домени зв'язування для націлювання на HER2 включають, без обмежень, розкриті в Публікації PCT WO2009/055074, яка включена до цього документу шляхом посилання в повному обсязі.

[00202] У деяких варіантах реалізації поліпептид, що зв'язується із CD3, містить послідовність амінокислот, яка щонайменше на 90 %, щонайменше на 95 % або 100 % ідентична SEQ ID NO: 57, 59, 61, 63, 65, 67, 69, 71, 186, 190, 192, 194, 196, 198, 200, 202, 204 або 206.

[00203] У деяких варіантах реалізації поліпептид, що зв'язується із CD3, є частиною гетеродимера. У деяких варіантах реалізації гетеродимер містить пару одноланцюгових поліпептидів, що містить послідовності амінокислот, які є щонайменше на 90 %, щонайменше на 95 % або 100 % ідентичними парам, вибраним з SEQ ID NO: 210 і 247, SEQ ID NO: 210 і 218, SEQ ID NO: 210 і 220, SEQ ID NO: 208 і 249, SEQ ID NO: 208 і 222, або SEQ ID NO: 208 і 224, SEQ ID NO: 212 і 218, SEQ ID NO: 216 і 222, SEQ ID NO: 228 і 226, або SEQ ID NO: 214 і 218.

[00204] Винахід також включає нуклеїнові кислоти (наприклад, ДНК або РНК), що кодують поліпептид, який зв'язується із CD3, як розкрито в цьому документі, або один або більше поліпептидних ланцюгів димерного або гетеродимерного білка, який зв'язується із CD3, як розкрито в цьому документі. Нуклеїнові кислоти за винаходом включають нуклеїнові кислоти, що містять ділянку, яка є істотною мірою ідентичною полінуклеотиду, як представлено в SEQ ID NO: 5, 7, 9, 11, 13, 15, 17, 19, 27, 29, 31, 37 і 39, або нуклеїнові кислоти, що містять кодуючу ділянку, яка кодує такий же або подібний поліпептид. У деяких варіантах реалізації нуклеїнова кислота відповідно до цього винаходу щонайменше на 80 %, звичайно щонайменше приблизно на 90 %, і частіше щонайменше приблизно на 95 % або щонайменше приблизно на 98 % ідентична кодуючому поліпептиду полінуклеотиду, як представлено в SEQ ID NO: 5, 7, 9, 11, 13, 15, 17, 19, 27, 29, 31, 37 і 39. Нуклеїнові кислоти за винаходом також містять додаткові нуклеїнові кислоти. У деяких випадках, послідовності будуть повністю комплементарними (відсутність неспівпадінь) при вирівнюванні. В інших випадках може існувати близько 20 % неспівпадінь у послідовностях. У деяких варіантах винаходу розкриваються нуклеїнові кислоти, що кодують як перші, так і другі поліпептидні ланцюги гетеродимерного білка, який зв'язується із CD3, за винаходом. Послідовності нуклеїнових кислот, розкриті в цьому документі, можуть експлуатуватися з використанням кодон-оптимізації, виродженої послідовності, мутацій, що "мовчать", та інших ДНК-технік для оптимізації експресії в конкретному хазяїні, і цей винахід включає такі модифікації послідовностей.

[00205] Молекули полінуклеотиду, що містять бажану послідовність полінуклеотиду, розводять, вміщуючи молекулу до вектора. Винахід також включає вектори експресії, що містять нуклеїнові кислоти за винаходом, та/або експресують деякі поліпептиди за винаходом. Використовуються вірусні і невірусні вектори, зокрема, плазмідні. Вибір плазмідного буде залежати від виду клітини, у якій розведення є бажаним, і мети розведення. Деякі вектори придатні для ампліфікації і створення великих кількостей бажаної послідовності ДНК. Інші вектори придатні

для експресії в клітинах культури. Додаткові вектори придатні для перенесення та експресії в клітинах суцільного організму тварини або людини. Вибір придатного вектора знаходиться в межах кваліфікації фахівця у даній галузі. Численні такі вектори є комерційно доступними. Частина або повнорозмірний полінуклеотид вставляють до вектора, звичайно за допомогою приєднання ДНК до розщепленого сайту рестрикційного ферменту у векторі. Альтернативно, бажана нуклеотидна послідовність може бути вставлена рекомбінацією *in vivo*. Звичайно це досягається шляхом приєднання ділянок гомології до вектора по обидва боки від бажаної нуклеотидної послідовності. Ділянки гомології додають за допомогою лігування олігонуклеотидів або полімеразною ланцюговою реакцією, з використанням праймерів, наприклад, які містять як ділянку гомології, так і частину бажаної нуклеотидної послідовності.

[00206] Для експресії може використовуватися касета експресії або система експресії. Для експресії нуклеїнової кислоти, що кодує поліпептид, розкритий у цьому документі, кодуючу поліпептид молекулу нуклеїнової кислоти, функціонально пов'язану з регуляторними послідовностями, які управляють транскрипційною експресією у векторі експресії, вводять до клітини-хазяїна. Винахід включає клітини-хазяї, що містять нуклеїнову кислоту та/або вектор експресії за винаходом, наприклад, кодуючі поліпептид за винаходом. На додаток до послідовностей регуляції транскрипції, таких як промотори та енансери, вектори експресії можуть містити послідовності регуляції трансляції і ген маркера, придатного для селекції клітин, що несуть вектор експресії. Продукт гена, кодований полінуклеотидом за винаходом, експресується в будь-якій придатній системі експресії, зокрема, наприклад, системі бактерій, дріжджів, комах, амфібій та ссавців. У векторі експресії полінуклеотид, що кодує поліпептид, при необхідності, пов'язаний з регуляторною послідовністю для одержання бажаних властивостей експресії. Це може включати промотори, енансери, термінатори, оператори, репресори та індуктори. Промотори можуть регулюватися (наприклад, промотор індукцибельного стероїдом вектора pIND (Invitrogen)) або бути конститутивними (наприклад, промотори з CMV, SV40, фактор подовження або послідовності LTR). Їх пов'язують із бажаною нуклеотидною послідовністю із застосуванням методів, розкритих вище, для сполучення з векторами. Можуть застосовуватися будь-які методи, відомі з рівня техніки. Відповідно, вектор експресії, загалом, забезпечує ділянку ініціації транскрипції і трансляції, яка може бути індукцибельною або конститутивною, причому кодуюча ділянка функціонально з'єднана під транскрипційним контролем ділянки ініціації транскрипції і ділянки термінації транскрипції і трансляції.

[00207] Касета експресії ("модуль експресії") може бути введена в численні вектори, наприклад, плазмиду, BAC, YAC, бактеріофаг, такий як лямбда, P1, M13, тощо, вірусні вектори з вірусів рослин або тварин (наприклад, вектори, що базуються на ретровірусах, аденовірусні вектори), тощо, причому вектори зазвичай характеризуються здатністю забезпечити селекцію клітин, що містять вектори експресії. Вектори можуть бути запропоновані для позахромосомної підтримки, особливо у формі плазмід або вірусів, або для інтеграції в хромосому хазяїна. Якщо бажаною є позахромосомна підтримка, забезпечується послідовність джерела для реплікації плазмиди, яка може давати низьку або високу кількість копій. Широкий спектр маркерів доступні для селекції, особливо такі, які захищають від токсинів, більш конкретно, від антибіотиків. Конкретний селекційний маркер, вибирають відповідно до природи хазяїна, причому в деяких випадках комплементация може застосовуватися для ауксотрофних хазяїв. Для введення конструкта ДНК може застосовуватися будь-який придатний спосіб, зокрема, наприклад, кон'югація, бактеріальна трансформація, осадження ДНК кальцієм, електропорація, злиття, трансфекція, інфекція вірусними векторами, балістична трансфекція, тощо.

[00208] Відповідно, білки для використання в межах цього винаходу можуть продукуватися в генетично модифікованих клітинах-хазяєвах відповідно до звичайних методів. Придатними клітинами-хазяями є такі типи клітин, що можуть бути трансформовані або трансфіковані екзогенною ДНК і вирощені в культурі, та включають бактерії, грибові клітини і клітини вищих еукаріот в культурі (зокрема, клітини багатоклітинних організмів в культурі), особливо клітини ссавців у культурі. Методи маніпулювання клонованими молекулами ДНК і введення екзогенної ДНК в широкий спектр клітин-хазяїв розкриті Sambrook and Russell, *Molecular Cloning: A Laboratory Manual* (3rd ed., Cold Spring Harbor Laboratory Press, Cold Spring Harbor, NY, 2001), i Ausubel et al., *Short Protocols in Molecular Biology* (4th ed., John Wiley and Sons, 1999).

[00209] Наприклад, для рекомбінантної експресії гомодимерного білка, що зв'язується із CD3, який містить два ідентичних поліпептидних ланцюги, що зв'язуються із CD3, як розкрито в цьому документі, вектор експресії, загалом, буде містити сегмент нуклеїнової кислоти, кодуючий поліпептид, що зв'язується із CD3, функціонально пов'язаний з промотором. Для рекомбінантної експресії гетеродимерного білка, що зв'язується із CD3, який містить різні перший і другий поліпептидні ланцюги, перший і другий поліпептидні ланцюги можуть співекспресуватися з

окремих векторів в клітині-хазяїні, з метою експресії повнорозмірного гетеродимерного білка. Альтернативно, для експресії гетеродимерних білків, що зв'язуються із CD3, перший і другий поліпептидні ланцюги співекспресуються з окремих модулів експресії в одному і тому ж векторі в клітині-хазяїні, для експресії повнорозмірного гетеродимерного білка. Вектор(-и) експресії переносять в клітину-хазяїна звичайними методами, і далі трансфіковані клітини культивують звичайними методами для продукування кодованого поліпептиду(-ів), з метою продукування відповідного білка, що зв'язується із CD3.

[00210] Для спрямування рекомбінантного білка до секреторного шляху клітини-хазяїна, секреторну сигнальну послідовність (також відому як лідерна послідовність) вводять у вектор експресії. Секреторна сигнальна послідовність може бути послідовністю із природної форми рекомбінантного білка або може походити з іншого виділеного білка, або може бути синтезована *de novo*. Секреторну сигнальну послідовність функціонально пов'язують з кодуючою поліпептид послідовністю ДНК, тобто, дві послідовності сполучають у коректній рамці читування і розміщують таким чином, щоб спрямувати нещодавно синтезований поліпептид до секреторного шляху клітини-хазяїна. Секреторні сигнальні послідовності звичайно розміщують у напрямку 5' по відношенню до послідовності ДНК, що кодує цільовий поліпептид, хоча деякі сигнальні послідовності можуть бути розміщені будь-де в іншому місці цільової послідовності ДНК (див., наприклад, Welch et al., патент США № 5037743; Holland et al., патент США № 5143830). У конкретних варіаціях секреторна сигнальна послідовність для використання відповідно до цього винаходу містить послідовність амінокислот MEAPAQLFLLLLWLDPDTTG (SEQ ID NO:79).

[00211] Клітини ссавців у культурі є придатними хазяями для продукування рекомбінантних білків з метою використання в цьому винаході. Способи введення екзогенної ДНК в клітини-хазяї ссавців включають опосередковану кальцію фосфатом трансфекцію (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) та опосередковану ліпосомами трансфекцію (Hawley-Nelson et al., Focus 15:73, 1993; Ciccarone et al., Focus 15:80, 1993). Продукування рекомбінантних поліпептидів у культивованих клітинах ссавців розкрито, наприклад, Levinson із спіавт., патент США № 4713339; Hagen із спіавт., патент США № 4784950; Palmiter із спіавт., патент США № 4579821; і Ringold, патент США № 4656134. Приклади придатних ссавцевих клітин-хазяїв включають ниркові клітини африканської зеленої макаки (Vero; AKTK CRL 1587), ниркові клітини ембріона людини (293-НЕК; AKTK CRL 1573), ниркові клітини дитинчати хом'яка (ВНК-21, ВНК-570; AKTK CRL 8544, AKTK CRL 10314), ниркові клітини собаки (MDCK; AKTK CCL 34), клітини яєчника китайського хом'яка (CHO-K1; AKTK CCL61; CHO DG44; CHO DXB11 (Hyclone, Logan, UT); див. також, наприклад, Chasin et al., Som. Cell. Molec. Genet. 12:555, 1986)), гіпофізарні клітини щура (GH1; AKTK CCL82), клітини HeLa S3 (AKTK CCL2.2), клітини гепатоми щура (H-4-II-E; AKTK CRL 1548), трансформовані SV40 ниркові клітини макаки (COS-1; AKTK CRL 1650) і мишачі ембріональні клітини (NIH-3T3; AKTK CRL 1658). Додаткові придатні лінії клітин відомі з рівня техніки і доступні в публічних депозитаріях, таких як Американська колекція типових культур, Манасас, Вірджинія. Можуть використовуватися високоактивні промотори транскрипції, наприклад, промотори SV-40 або цитомегаловірусу. Див., наприклад, патент США № 4956288. Інші придатні промотори включають промотори генів металотіонеїну (патенти США №№ 4579821 і 4601978) та головний пізній промотор аденовірусу.

[00212] Селекція за допомогою лікарських засобів загалом використовується для відбору в культурі клітин ссавців, до яких вставлена екзогенна ДНК. Такі клітини зазвичай називають "трансфектантами". Клітини, культивовані у присутності селективного агента, які здатні передавати цільовий ген нащадку, називають "стабільними трансфектантами". Приклади селекційних маркерів включають ген, що кодує стійкість до антибіотика неоміцину, який дозволяє здійснювати селекцію в присутності лікарського засобу неоміцинового типу, такого як G-418 або подібний; ген *gpt* для ксантин-гуанін фосфорибозилтрансферази, який дозволяє ріст клітини-хазяїна в присутності мікофенолової кислоти/ксантину; і маркери, які забезпечують резистентність до зеоцину, блеомицину, бластоцидину і гіроміцину (див., наприклад, Gatignol et al., Mol. Gen. Genet. 207:342, 1987; Drocourt et al., Nucl. Acids Res. 18:4009, 1990). Додатково, системи селекції можуть застосовуватися з метою підвищення рівня експресії цільового гена; такий процес має назву "ампліфікації". Ампліфікацію здійснюють шляхом культивування трансфектантів у присутності низького рівня селекційного агента, з подальшим збільшенням кількості селекційного агента для селекції клітин, які продукують високі рівні введених генів. Прикладами селекційного маркера, що піддається ампліфікації, є дигідрофолатредуктаза, що

забезпечує резистентність до метотрексату. Додатково можуть застосовуватися інші гени резистентності до лікарських засобів (наприклад, гігromіцину, багатьох лікарських засобів, пуроміцин ацетилтрансферази).

[00213] Інші вищі еукаріотні клітини також можуть використовуватися як хазяї, зокрема, клітини комах, клітини рослин і клітини птахів. Використання *Agrobacterium rhizogenes* як вектору для експресії генів в клітинах рослин розглянуто Sinkar et al., J. Biosci. (Bangalore) 11:47-58, 1987. Трансформація клітин комах і продукування екзогенних поліпептидів у них розкриті Guarino et al., патент США № 5162222 і публікація WIPO WO 94/06463.

[00214] Клітини комах можуть бути інфіковані рекомбінантним бакуловірусом, що зазвичай походить від вірусу ядерного поліедрозу *Autographa californica* (AcNPV). Див. King and Possee, The Baculovirus Expression System: A Laboratory Guide (Chapman and Hall, London); O'Reilly et al., Baculovirus Expression Vectors: A Laboratory Manual (Oxford University Press., New York 1994); і Baculovirus Expression Protocols. Methods in Molecular Biology (Richardson ed., Humana Press, Totowa, NJ, 1995). Додатково, рекомбінантний бакуловірус може бути одержаний з використанням системи на основі транспозону, розкритої Luckow із співавт. (J. Virol. 67:4566-4579, 1993). Ця система, у якій використовуються вектори перенесення, комерційно доступна у формі набору (набір BAC-TO-BAC; Life Technologies, Гейтерсберг, Меріленд). Вектор перенесення (наприклад, PFASTBAC1; Life Technologies) містить транспозон Tn7, з метою перенесення ДНК, що кодує цільовий білок, у геном бакуловірусу, підтримуваний в *E. coli* у формі великої плазмиди під назвою "бакміди". 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. Додатково, вектори перенесення можуть включати злиття із збереженням рамки зчитування із ДНК, що кодує подовження поліпептиду або мітку афінності, як було розкрито вище. Із застосуванням методів, відомих з рівня техніки, вектор перенесення, що містить кодуючу білок послідовність ДНК, трансформують в клітини-хазяї *E. coli*, і здійснюють скринінг клітин на наявність бакмід, що містять переміжний ген *lacZ*, який вказує на рекомбінантний бакуловірус. Бакмиду ДНК, що містить рекомбінантний геном бакуловірусу, виділяють із застосуванням загальних методів і використовують для трансфекції клітин *Spodoptera frugiperda*, таких як клітини Sf9. У подальшому продукується рекомбінантний вірус, що експресує цільовий білок. Запаси рекомбінантного вірусу одержують способами, звичайно застосовуваними у цій галузі.

[00215] З метою продукування білка, рекомбінантний вірус використовується для інфікування клітин-хазяїв, - зазвичай лінії клітин, одержаних від совки трав'яної, *Spodoptera frugiperda* (наприклад, клітини Sf9 або Sf21) або *Trichoplusia ni* (наприклад, клітини HIGH FIVE; Invitrogen, Карлсбад, Каліфорнія). Загалом див. Glick and Pasternak, Molecular Biotechnology, Principles & Applications of Recombinant DNA (ASM Press, Washington, D.C., 1994). Див. також Патент США № 5300435. Вільні від сироватки середовища використовуються для вирощування та утримування клітин. Придатні препарати середовищ відомі з рівня техніки і можуть бути придбані у комерційних постачальників. Клітини вирощують від щільності інюкуляції приблизно $2-5 \times 10^5$ клітин до щільності $1-2 \times 10^6$ клітин, і в цій точці часу додають запасний препарат рекомбінантного вірусу з кратністю інфікування (KI) 0,1-10, частіше близько 3. Застосовувані методики загалом описані в доступному лабораторному посібнику (див., наприклад, King і Possee, вище; O'Reilly et al., вище; Richardson, вище).

[00216] Додатково, грибові клітини, зокрема клітини дріжджів, можуть використовуватися в межах цього винаходу. Види дріжджів, які представляють особливий інтерес в цьому відношенні, включають *Saccharomyces cerevisiae*, *Pichia pastoris* і *Pichia methanolica*. Способи трансформації клітин *S. cerevisiae* екзогенною ДНК і продукування ними рекомбінантних поліпептидів розкриті, наприклад, у Kawasaki, Патент США № 4599311; Kawasaki et al., Патент США № 4931373; Brake, Патент США № 4870008; Welch et al., Патент США № 5037743; і Murray et al., Патент США № 4845075. Трансформовані клітини відбирають на базі фенотипу, визначеного селекційним маркером, зазвичай це резистентність до лікарських засобів або здатність рости за відсутності конкретної поживної речовини (наприклад, лейцину). Прикладом системи вектора для використання в *Saccharomyces cerevisiae* є система вектора POT1, розкрита Kawasaki із співавт. (Патент США № 4931373), яка дозволяє здійснювати відбір трансформованих клітин за їх ростом у середовищах, що містять глюкозу. Придатні промотори і термінатори для використання у дріжджах включають одержані із генів гліколітичних ферментів (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. Системи трансформації для інших дріжджів, зокрема, *Hansenula polymorpha*, *Schizosaccharomyces pombe*, *Kluyveromyces lactis*, *Kluyveromyces fragilis*,

Ustilago maydis, *Pichia pastoris*, *Pichia methanolica*, *Pichia guilliermondii* і *Candida maltosa* відомі з рівня техніки. 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. Клітини *Aspergillus* можуть використовуватися відповідно до способів, описаних McKnight et al., Патент США № 4935349.

5 Способи трансформації *Acremonium chrysogenum* розкриті Sumino із співавт., Патент США № 5162228. Способи перетворення *Neurospora* розкриті Lambowitz, Патент США № 4486533. Протручування рекомбінантних білків у *Pichia methanolica* розкриті в Патентах США №№ 5716808; 5736383; 5854039; і 5888768.

[00217] Додатково, прокаріотні клітини-хазяї, у тому числі, штамми бактерій *Escherichia coli*, *Bacillus* та інші види, є придатними клітинами-хазяєвами у межах цього винаходу. Способи трансформації таких хазяїв та експресії екзогенних послідовностей ДНК, клонованих у відповідності до цього документу, відомі з рівня техніки (див., наприклад, Sambrook і Russell, вище). При експресії рекомбінантного білка у бактеріях, таких як *E. coli*, білок може зберігатися в цитоплазмі, звичайно у формі нерозчинних гранул, або може бути спрямований у

15 периплазматичний простір послідовністю бактеріальної секреції. У першому випадку клітини піддають лізису, гранули виділяють і денатурують із застосуванням, наприклад, ізотіоціанат гуанідину або сечовини. У подальшому денатурований білок може бути підданий рефолдингу і димеризований шляхом розбавлення денатурувальної речовини, наприклад, діалізом проти розчину сечовини і комбінації відновленого та окисненого глутатіону, з наступним діалізом проти буферизованого сольового розчину. Альтернативно, білок може бути добутий із цитоплазми в розчинній формі та виділений без застосування денатурувальних речовин. Білок добувають із клітини у формі водного екстракту, наприклад, у буферизованому фосфатом сольовому розчині. Для захоплення цільового білка, екстракт наносять безпосередньо на середовище хроматографування, наприклад, іммобілізоване антитіло або колонку гепарин-Сефарози. Виділені білки можуть бути добути із периплазматичного простору у розчинній і

25 функціональній формі, шляхом руйнування клітин (наприклад, за допомогою обробки ультразвуком або осмотичного шоку), з метою вивільнення вмісту периплазматичного простору і добути білок, таким чином, виключаючи потребу в денатурації і рефолдингу. Антитіла, у тому числі, одноланцюгові антитіла, можуть продукуватися бактеріальними клітинами-хазяєвами у відповідності 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.

[000218] Трансформовані або трансфіковані клітини-хазяї культивують відповідно до звичайних методик у поживному середовищі, що містить нутрієнти і інші компоненти, необхідні для росту вибраних клітин-хазяїв. Численні придатні середовища, включаючи визначені середовища і складні середовища, відомі з рівня техніки і, загалом, містять джерело вуглецю, джерело азоту, есенціальні амінокислоти, вітаміни та мінерали. Додатково, середовища можуть містити такі компоненти, як фактори росту або сироватка, за необхідності. Поживне середовище, загалом, вибирають для клітин, що містять екзогенно введену ДНК, наприклад,

40 шляхом селекції із застосуванням лікарського засобу або дефіциту есенціального нутрієнта, який доповнюють селекційним маркером, розташованим у векторі експресії, або яким співтрансфікована клітина-хазяїн.

[00219] Білки, що зв'язуються із CD3, можуть бути очищені за традиційними методами очищення білка, звичайно комбінацією хроматографічних методів. Загалом див. Affinity Chromatography: Principles & Methods (Pharmacia LKB Biotechnology, Uppsala, Sweden, 1988); Scopes, Protein Purification: Principles and Practice (Springer-Verlag, New York 1994). Білки, що містять ділянку Fc імуноглобуліну, можуть бути очищені афінною хроматографією на іммобілізованому білку А або білку G. Додаткові стадії очищення, наприклад, гель-фільтрація, можуть застосовуватися для досягнення бажаного рівня чистоти або забезпечення знезолання,

50 обміну буфера, тощо.

[00220] Винахід також включає композиції, що містять поліпептид, який зв'язується із CD3, за винаходом і фармацевтично прийнятний носій, розбавлювач та/або допоміжну речовину.

[00221] В одному варіанті реалізації винаходу моноспецифічний поліпептид, що зв'язується із CD3, вводять пацієнту, який страждає на аутоімунне захворювання, таке як ревматоїдний артрит. В іншому варіанті реалізації винаходу, моноспецифічний поліпептид, що зв'язується із CD3, за винаходом вводять суб'єкту, якому незабаром будуть здійснювати пересадку органу.

[00222] В іншому аспекті цього винаходу розкритий спосіб лікування розладу, що характеризується надмірною експресією пухлинного антигену, наприклад, ракового. Загалом, такі способи включають введення суб'єкту, який потребує такого лікування, терапевтично

60 ефективною кількістю білка, що зв'язується із CD3, який містить другий домен зв'язування, що

зв'язується з антигеном пухлини, як розкрито в цьому документі. У деяких варіантах реалізації білок, що зв'язується із CD3, індукує перенаправлену цитотоксичність Т-клітин (ПЦТК) проти експресуючих антиген клітин пухлини у суб'єкта.

[00223] У деяких варіаціях способу розлад являє собою рак. В інших варіаціях розлад являє собою аутоімунне захворювання. У винаході також розкриті способи лікування раку або аутоімунного розладу, які включають введення терапевтично ефективної кількості композицій або поліпептидів, що зв'язуються із CD3, розкритих у цьому документі, хворому, який цього потребує.

[00224] У кожному з варіантів способів лікування, розкритих у цьому документі, білок, що зв'язується із CD3, вводять способом, що узгоджується із звичайними методиками, які застосовуються для контролю захворювання або розладу, для якого знайдено лікування. Відповідно до цього документу, ефективну кількість білка, що зв'язується із CD3, вводять суб'єкту, який потребує такого лікування, протягом періоду часу та в умовах, достатніх для попередження або лікування захворювання або розладу.

[00225] З метою введення білок, що зв'язується із CD3, вводять до фармацевтичної композиції. Фармацевтична композиція, що містить білок, який зв'язується із CD3, може бути одержана відповідно до відомих способів приготування фармацевтично прийнятних композицій, у яких терапевтичну молекулу поєднують у суміші з фармацевтично прийнятим носієм. Композиція вважається "фармацевтично прийнятим носієм", якщо її введення може переноситися хворим-реципієнтом. Стерильний, буферизований фосфатом сольовий розчин є одним із прикладів фармацевтично прийнятного носія. Інші придатні носії відомі фахівцю з рівня техніки. (Див., наприклад, Gennaro (ed.), Remington's Pharmaceutical Sciences (Mack Publishing Company, 19th ed. 1995)). Додатково, препарати можуть містити одну або більше допоміжних речовин, консерванти, солюбілізатори, буферні агенти, альбумін, з метою попередження втрати білка на поверхнях флакона, тощо.

[00226] Фармацевтичну композицію, що містить білок, який зв'язується із CD3, вводять суб'єкту в терапевтично ефективній кількості. У відповідності до способів за цим винаходом, білок, що зв'язується із CD3, можна вводити суб'єктам різноманітними способами введення, зокрема, наприклад, внутрішньом'язовим, підшкірним, внутрішньовенним, внутрішньопередсердним, внутрішньосуглобовим, парентеральним, інтраназальним, внутрішньолегеневим, трансдермальним, внутрішньоплевральним, інтратекальним і пероральним способами введення. З метою запобігання і лікування, введення суб'єкту може здійснюватися, наприклад, у формі введення одиничного болюсу, шляхом безперервного введення (наприклад, безперервне трансдермальне введення) протягом тривалого періоду часу, або в схемі з повторним введенням (наприклад, щогодини, щодня або щотижня).

[00227] "Терапевтично ефективна кількість (або доза)" або "ефективна кількість (або доза)" молекули або композиції є такою кількістю, яка призводить до статистично значущого ефекту у вигляді полегшення одного або більше симптомів розладу, наприклад, статистично значуще сповільнення прогресування захворювання або статистично значуще покращення функції органу. Точна доза буде визначатися клініцистом у відповідності до загальноприйнятих стандартів, з урахуванням природи і тяжкості стану, який підлягає лікуванню, особливостей пацієнта, тощо. Визначення дози знаходиться у межах компетенції фахівця, що має середній рівень кваліфікації у цій галузі. У випадку посилання на комбінацію терапевтично ефективна доза позначає об'єднані кількості активних інгредієнтів, що призводять до терапевтичного ефекту, які вводяться послідовно або одночасно (наприклад, в одному і тому ж препараті або паралельно у різних препаратах).

[00228] Визначення ефективних доз у цьому контексті звичайно базується на експериментальних дослідженнях на тваринах, за якими слідують клінічні випробування, і здійснюється шляхом визначення ефективних доз і схем введення, які істотно зменшують частоту або тяжкість зазначеного розладу у модельних суб'єктів. Ефективні дози композицій за даним винаходом варіюють у залежності від численних різноманітних факторів, зокрема, способу введення, сайта-мішені, фізіологічного стану хворого, від того, є хворий людиною або твариною, інших терапевтичних засобів, що вводяться, профілактичного або терапевтичного характеру лікування, а також специфічної активності композиції безпосередньо та її здатності приводити до бажаної реакції у індивідуума. Зазвичай, хворий є людиною, але у разі деяких захворювань хворий може бути негуманоїдним ссавцем. Звичайно, схеми лікування коректують таким чином, щоб забезпечити оптимальну терапевтичну реакцію, наприклад, для оптимізації безпечності та ефективності.

ПРИКЛАДИ

ПРИКЛАД 1: ДИЗАЙН І КОНСТРУЮВАННЯ МОЛЕКУЛ АНТИ-CD3 SMIP ІЗ ЗНИЖЕНИМ ТЕОРЕТИЧНИМ ЗНАЧЕННЯМ ІЗОЕЛЕКТРИЧНОЇ ТОЧКИ

[00229] L1, L2, H1, H2 і H3 (див. Фіг. 3 і 4) являють собою важкі і легкі ланцюги гуманізованого Cris-7, які були попередньо сконструйовані та проаналізовані щодо зв'язування і активності. H3L1 використовують для одержання SMIP DRA209 (SEQ ID NO: 3 і 4; IgG4 AA A3KЦ-K3Ц нульовий Fc) і SMIP DRA161 (IgG4 AA N297A Fc). Хоча зазначені конструкти демонструють покращені характеристики, у порівнянні з ОКТ3 та іншими анти-CD3 терапевтичними засобами з рівня техніки, конструкти демонструють значно менший період напіввиведення, вище теоретичне значення ізоелектричної точки (див. Фіг. 1) і "відсікання" у домені зв'язування або передшарнірній ділянці, при експресії в клітинах CHO (див. Фіг. 2A і 2B), у порівнянні з іншими молекулами SMIP.

[00230] Варіанти ізоелектричної точки анти-CD3 були сконструйовані таким чином, щоб знизити ізоелектричну точку домену зв'язування та/або передшарнірної ділянки. Для одержання варіантів ізоелектричної точки анти-CD3, нові важкі і легкі ланцюги (L3, L4, H4, H5 і H6) були синтезовані на замовлення Blue Heron. Див. Табл. 3 та Фіг. 3 і 4.

Таблиця 3

Варіабельні ділянки CD3 легкого і важкого ланцюгів

Назва	SEQ ID NO:
H1	SEQ ID NO:21 нуклеїнова кислота (нк) SEQ ID NO:22 амінокислота (ак)
H2	SEQ ID NO:23 (нк) SEQ ID NO:24 (ак)
H3	SEQ ID NO:25 (нк) SEQ ID NO:26 (ак)
H4	SEQ ID NO:27 (нк) SEQ ID NO:28 (ак)
H5	SEQ ID NO:29 (нк) SEQ ID NO:30 (ак)
H6	SEQ ID NO:31 (нк) SEQ ID NO:32 (ак)
L1	SEQ ID NO:33 (нк) SEQ ID NO:34 (ак)
L2	SEQ ID NO:35 (нк) SEQ ID NO:36 (ак)
L3	SEQ ID NO:37 (нк) SEQ ID NO:38 (ак)
L4	SEQ ID NO:39 (нк) SEQ ID NO:40 (ак)

[00231] H4 містить 2 точкові мутації, у порівнянні з H3. Одна мутація являє собою заміну позитивно зарядженого залишку (K на Q), тоді як інша мутація вводить негативний заряд (заміна Q на E). Обидві модифікації були спроектовані таким чином, щоб знизити ізоелектричну точку білка (шляхом усунення позитивного заряду або введення негативного заряду). Мутації здійснювалися на послідовності каркаса, з метою уникнення втрати афінності, і нові введені залишки були перевірені на присутність у послідовності зародкової лінії в тому ж положенні, щоб уникнути ризику імуногенності. З використанням послідовності зародкової лінії як шаблону, з метою зниження ізоелектричної точки раніше гуманізованого домену зв'язування, можуть бути здійснені заміни амінокислот, з метою додавання амінокислот, що переважають у послідовності зародкової лінії. Зазначені амінокислоти можуть знаходитися в такому ж положенні у послідовності зародкової лінії, або найближчому положенні. Див. Фіг. 5.

[00232] H5 конструюють, повторно "гуманізуючи" послідовність важкого ланцюга (у порівнянні із DRA209 і DRA161), таким чином, щоб одержати нижчу ізоелектричну точку, у порівнянні з DRA209 і DRA161. Це здійснюють за допомогою проектування важкого ланцюга у порівнянні з каркасом VH1 послідовності важкого ланцюга зародкової лінії IGHV1-3*01.

[00233] H6 конструюють, повторно "гуманізуючи" послідовність важкого ланцюга (у порівнянні з DRA209 і DRA161), таким чином, щоб одержати нижчу ізоелектричну точку, у порівнянні з DRA209 і DRA161. Іншими словами, початкова послідовність, яку використовують для конструювання H6, є послідовністю зародкової лінії замість попередньої гуманізованої послідовності. Конкретно, це здійснюють шляхом проектування важкого ланцюга з використанням каркаса VH3 послідовності важкого ланцюгаIGHV3-21*01.

[00234] L3 містить 6 точкових мутацій, у порівнянні з L1, де RW мутував (тобто, містить заміну залишку з позитивним зарядом, R на L) до LL (використовують LL, оскільки LL частіше зустрічається в послідовності зародкової лінії, ніж LW) і частина ділянки J капа (Jk) (LQIT; SEQ ID NO: 252) замінена на послідовність Jk4 (VEIK; SEQ ID NO: 253). Jk4 представляє ділянку Jk з кращою відповідністю, що базується на послідовності Cris-7 H_CDR3. Див. Фіг. 6. Знову, мутації були здійснені тільки у каркасній ділянці, і введені нові залишки були перевірені на присутність в такому ж положенні в послідовності зародкової лінії, щоб уникнути ризику імуногенності.

[00235] L4 конструюють, повторно "гуманізуючи" послідовність легкого ланцюга (у порівнянні з DRA209 і DRA161) у такий спосіб, щоб одержати нижчу ізоелектричну точку, у порівнянні з DRA209 і DRA161. L4 повторно гуманізують, використовуючи каркас Vk3 послідовності легкого ланцюга IGKV3-11*01 як шаблон.

[00236] Очікується, що всі нові легкі і важкі ланцюги матимуть нижчу ізоелектричну точку, на базі теоретичних обчислень. Вектор NTI (Invitrogen) використовують для полегшення з'єднання послідовностей (послідовності приєднані). Послідовності зародкової лінії одержують із веб-сайта NCBI (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/igblast/>).

[00237] Варіанти конструюють таким чином, щоб вони містили замінені амінокислоти в передшарнірній ділянці молекул SMIP, яка з усіх інших точок зору ідентична DRA209 і DRA161. Передшарнірна ділянка являє собою коротку послідовність амінокислот, яка сполучає домен зв'язування з шарнірною ділянкою, наприклад, може бути результатом додавання рестрикційного сайту в кодуючу нуклеотидну послідовність.

[00238] Був одержаний варіант реалізації, що містить заміну послідовності RRT в передшарнірній ділянці DRA209 SSS за допомогою ПЛР мутагенезу. Це було зроблено навмисно, щоб видалити два позитивно заряджених залишки (аргінін). Нами експериментально проілюстровано, що така модифікація транслюється у зниження ізоелектричної точки білка. Даний конструкт як і раніше містить комбінацію H3L1 і одержав нову назву, DRA219. За винятком видалення позитивно заряджених залишків (два залишки аргініну), така мутація SSS також вводить рестрикційний сайт XhoI, що дозволяє легку збірку більш нових конструктів з варіантами ізоелектричної точки.

[00239] При використанні такого ж хвоста Fc, як і в DRA209, наступні комбінації H і L застосовувалися для конструювання конструктів SMIP, з використанням стандартних методів молекулярної біології: а) H4 L1 (що містить IgG4 AA A3KЦ-K3Ц нульовий Fc; також позначений у цьому документі як DRA222; SEQ ID NO: 7 і 8), б) H4L3 (що містить IgG4 AA A3KЦ-K3Ц нульовий Fc; також позначений у цьому документі як DRA221; SEQ ID NO: 9 і 10), в) H3L3 (що містить IgG4 AA A3KЦ-K3Ц нульовий Fc; також позначений у цьому документі як DRA223; SEQ ID NO: 11 і 12), г) H5L4 (що містить IgG4 AA A3KЦ-K3Ц нульовий Fc; також позначений у цьому документі як DRA224; SEQ ID NO: 13 і 14), і д) H6L4 (що містить IgG4 AA A3KЦ-K3Ц нульовий Fc; також позначений у цьому документі як DRA225; SEQ ID NO: 15 і 16). Див. Фіг. 7A і 7B.

[00240] Усі зазначені конструкти були трансфіковані у клітини HEK, з метою генерації білка в дослідженнях зв'язування in vitro. Усі конструкти експресували бажаний білок, окрім конструкта DRA225, який не виявляв видимої експресії. Усі інші конструкти (i) зв'язувалися з CD3 різною мірою (DRA222 продемонстрував дещо краще зв'язування) та (ii) мали нижче значення ізоелектричної точки, ніж батьківська молекула, DRA209. Виміряні значення ізоелектричної точки наведені в Табл. 4.

Таблиця 4

Виміряні значення ізоелектричної точки

Конструкт	Виміряні значення ізоелектричної точки
DRA209	9.0
DRA219	8.4
DRA221	8.2
DRA222	7.5

Таблиця 4

Виміряні значення ізоелектричної точки

Конструкт	Виміряні значення ізоелектричної точки
DRA223	7.2
DRA224	6.8

[00241] DRA219, DRA221, DRA222, DRA223 і DRA224 усі інгібували змішані реакції лімфоцитів людини (ЗПЛ; дані не наведені), причому ступінь інгібування корелює з їх вимірною здатністю зв'язуватися із CD3.

5 [00242] DRA219 (H3 L1 IgG4 AA A3KЦ-K3Ц нульовий Fc; SEQ ID NO: 5 і 6) і DRA222 (SEQ ID NO: 7 і 8) зберігають зв'язування із CD3, а також мають нижчу вимірну ізоелектричну точку, причому їх додатково клонують у вектор pEE12.4, що кодує інший хвіст Fc (IgG4 AA N297A), щоб генерувати два додаткових конструкти, - DRA233 (H3L1; SEQ ID NO: 17 і 18) і DRA234 (H4L1; SEQ ID NO: 19 і 20), відповідно. Додатково, DRA219 і DRA222 клонували у вектор pEE12.4, з
10 метою експресії в CHO, і вони одержали назву DRA228 і DRA229, відповідно. По суті, DRA219 є рівноцінним DRA228, і DRA222 є рівноцінним DRA229. Усі конструкти (DRA228, DRA229, DRA233 і DRA234) згодом трансфікують у клітини CHO, щоб генерувати білки для дослідження зв'язування, характеристики білка і вивчення ФК. Див. Фіг. 8.

15 [00243] Білки очищують із супернатанта клітин афінною хроматографією на Білку А, з використанням системи BPERX AKTA Purifier. Заздалегідь заповнені колонки POROS A (Life Technologies) використовують для препаратів in vitro, і заздалегідь заповнені колонки Білка А MabSuRe (GE Healthcare) використовують для матеріалу in vivo. Зразки завантажують у присутності ФБР та елюють цитратним буфером. Елюенти нейтралізують буфером TPIC.

20 [00244] Капілярне ізоелектричне фокусування здійснюють на приладі Beckman PA 800 і використовують для визначення ізоелектричної точки (pI) очищених білків. Аналіз проводять у відповідності до стандартного протоколу Beckman cIEF. Зразки готують в 3 М розчині сечовини у гелі cIEF (Beckman), з додаванням амфолітів Pharmalyte 3-10 (Healthcare GE), катодних і анодних стабілізаторів та синтетичних маркерів ізоелектричної точки пептиду (Beckman). Зразки вводять у нейтральний капіляр (Beckman), а потім фокусують шляхом занурення капілярного
25 входу в розчині аноліту, виходу в розчин католіту, з підведенням електричного потенціалу 25 кВ через капіляр протягом 15 хвилин. Після фокусування, зразок мобілізують хімічними засобами, щоб пропустити всі розділені компоненти крізь детектор з фіксованою довжиною хвилі, що вимірює оптичну густину на довжині хвилі 280 нм. Ізоелектричну точку (pI) обчислюють для всіх зразків на базі стандартної кривої, побудованої з урахуванням результатів для синтетичних маркерів ізоелектричної точки пептиду. Див. Фіг. 9-11. Конструкти містили наступні виміряні
30 значення ізоелектричної точки: DRA228=8,4; DRA229=7,5; DRA233=8,6; DRA234=8,0, тоді як DRA161=9,2 і DRA209=8,8. Таким чином, усі варіанти ізоелектричної точки, які експресувалися, мали нижчу ізоелектричну точку ніж відповідні батьківські конструкти DRA161 або DRA209.

ПРИКЛАД 2: МОЛЕКУЛИ АНТИ-CD3 SMIP ЗВ'ЯЗУЮТЬСЯ ІЗ Т-КЛІТИНАМИ

35 [00245] Моноядерні клітини периферичної крові людини (МЯПК) виділяють із свіжої суцільної крові із застосуванням стандартного центрифугування градієнта щільності і тричі промивають ФБР, що містить 0,2 % альбуміну телячої сироватки. Клітинами вкривають 96-лункові планшети з U-дном із щільністю 200 000 МЯПК/лунку та вводять мітку за допомогою 50 мкл антитіл в нМ концентрації, як проілюстровано на Фіг. 12, протягом 30 хвилин на льоду. Планшети тричі
40 промивають і вводять мітку протягом 30 хвилин з використанням 50 мкл коктейлю антитіла, що містить оптимальні концентрації анти-CD5-APC плюс козиний F(ab')₂ анти-людський IgG Fc-PE. Планшети тричі промивають і фіксують в 120 мкл 1 % параформальдегіду в ФБР, при 4 С протягом ночі. Усі цикли інкубації антитіла і промивання виконують на льоду, з холодним ФБР, 0,2 % АТС, 2 нМ ЕДТА. Зразки аналізують за допомогою протокового цитометра BD LSRII. Із
45 кожної лунки відбирають 60 мкл. Зібрані зразки аналізують з використанням програмного забезпечення FlowJo шляхом відкриття мембранного каналу на Т-клітинах (СТЕ проти натрію хлориду/натрію цитрату, клітини CD5+). Середня інтенсивність флуоресценції (СІФ) на каналі PE проілюстрована на графіку. DRA227 SMIP використовується тільки як контроль і не містить CD3 або домену зв'язування з Т-клітинами, а також не модифікований для зниження ізоелектричної точки. Див. Фіг. 12. Усі перевірені варіанти ізоелектричної точки зв'язувалися із
50 CD3, причому DRA228 і DRA229 зберігали активність зв'язування, високою мірою подібну до їх батьківських конструктів.

ПРИКЛАД 3: МОЛЕКУЛИ АНТИ-CD3 SMIP ЗІ ЗНИЖЕНОЮ ІЗОЕЛЕКТРИЧНОЮ ТОЧКОЮ КРАЩЕ ЕКСПРЕСУЮТЬСЯ В КЛІТИНАХ СНО

[00246] Ексклюзійна хроматографія: ексклюзійну хроматографію використовують для оцінки вмісту високомолекулярного агрегату очищених білків. Система ВЕРХ являє собою серію Agilent 1200, обладнану чвертковим насосом, дегазатором розчинника, діодно-матричним детектором і аутосемплером з контролем температури. Колонку Tosoh TSKgel G3000SWxl, врівноважену в буфері аналізу, що містить 200 мМ калію фосфату і 250 мМ калію хлориду, рН 7,2, використовують для хроматографічного розділення. Швидкість потоку розчинника становить 1 мл/хв, і маса ін'єкції розчинника становить 50 мкг. Вихід колонки контролюють за допомогою діодно-матричного детектора Agilent на довжині хвилі 280 нм.

[00247] НЛС-ПАГЕ: електрофорез на денатурувальному поліакриламідному гелі натрію лаурилсульфату (НЛС-ПАГЕ) застосовують для оцінки цілісності очищених білків. Зразки готують за допомогою буфера для зразків Novex (Invitrogen) і нагрівають до 85° С, витримуючи за цієї температури протягом 3 хвилин, щоб гарантувати повну денатурацію до завантаження на 4-20 % гель Трис-гліцину Novex (Invitrogen). Зразки необов'язково відновлюють, додаючи відновлювальний агент Novex перед стадією нагрівання. Білки мобілізують і розділяють, застосовуючи 125 В на гелі протягом 110 хвилин у камері для електрофорезу, заповненій буфером Трис-гліцин (Invitrogen, з 10X запасного розчину). Смуги білка візуалізують фарбуванням SimplyBlue Safe Stain (Invitrogen). Див. Фіг. 13-14. Перевірені варіанти ізоелектричної точки продемонстрували зменшення відсікання, у порівнянні з батьківською молекулою DRA161.

[00248] Капілярний електрофорез у присутності натрію лаурилсульфату (КЕ-НЛС): Капілярний електрофорез в НЛС здійснюють на приладі Beckman PA 800 і використовують для кількісного визначення вмісту низькомолекулярного відсікання очищених білків. Зразки готують у концентрації 1 мг/мл у 50 % буфері для зразків НЛС (Beckman) і нагрівають до 85° С, витримуючи за цієї температури протягом 3 хвилин, щоб гарантувати повну денатурацію до проведення аналізу. Зразки електрокінетично вводять (10 кВ протягом 20 секунд) у капіляр із кварцового скла без покриття, заповнений буфером гелю НЛС (Beckman), і розділяють, застосовуючи напругу 15 кВ через капіляр (зворотна полярність), протягом 30 хвилин. Оптичну густину на довжині хвилі 220 нм і 280 нм вимірюють у вікні детектора. Див. Фіг. 15-16. Це показує, що якість білка варіантів ізоелектричної точки є вищою, ніж батьківської молекули, наприклад, внаслідок нижчого очевидного протеолізу, що в цьому документі іноді має назву "відсікання".

ПРИКЛАД 4: ВАРІАНТИ ІЗОЕЛЕКТРИЧНОЇ ТОЧКИ МОЛЕКУЛ АНТИ-CD3 SMIP ДЕМОНСТРУЮТЬ ЗБІЛЬШЕНИЙ ПЕРІОД НАПІВВИВЕДЕННЯ

[00249] Самкам мишей BALB/c у точці часу 0 вводять внутрішньовенною (в/в) ін'єкцією 200 мкл ФБР, що містить 200 мкг DRA234 або DRA233. Трьом мишам в кожній групі здійснюють ін'єкцію у кожній точці часу. В анестезованих мишей відбирають кров пункцією серця у зазначених точках часу після ін'єкції, і сироватку відокремлюють, як розкрито нижче. Концентрації DRA234 і DRA233 у сироватці визначають з використанням твердофазного імуноферментного аналізу (ТІФА). Фармакокінетичні параметри диспозиції для кожного білка оцінюють некомпартментальним аналізом за допомогою програмного забезпечення WinNonlin™ Professional (версія 5.3), застосовуючи попередньо компільовану модель 201 для в/в введення болюсу і рідкісного відбору проб.

[00250] У точці часу 0 мишам вводять в/в ін'єкцією 200 мкл ФБР, що містить 200 пг (-10 мг/кг) DRA233 або DRA234. Трьом мишам у кожній групі здійснюють ін'єкції у кожній точці часу. У анестезованих мишей відбирають кров пункцією серця, сироватку збирають в t=15 хвилин, і через 2, 6, 24, 48, 72, 96, 168, 336 і 504 години після ін'єкції. Концентрацію сироватки для кожного білка визначають, використовуючи специфічний сандвічевий ТІФА. Результати виражають, як середню концентрацію сироватки (г/мл) ± стандартне відхилення в часі. Дані наведені в лінійному (А) і логарифмічному (В) форматі. Див. Фіг. 17.

[00251] Анті-лікарські антитіла (АЛА) знаходять за допомогою сандвічевого ТІФА, з використанням планшетів, вкритих DRA161 (оригінальна форма DRA233 і DRA234), щоб захопити ПЕКЛА, і анти-мишиним IgG (H&L)-пероксидазою хрину (ПХ), щоб знайти зв'язані АДА. Кількість зв'язаних комплексів вимірюють, використовуючи субстрат пероксидази, із зчитуванням результатів за допомогою пристрою для зчитування флуоресценції планшетів. Результати виражають, як середні одиниці флуоресценції (ОФ) проти розведення сироватки. Рівні АЛА явно спостерігалися через 504 години для DRA233, з можливими низькими рівнями, починаючи з 336 годин; однак АЛА, схоже, відсутні в будь-якому зі зразків DRA234 (дані не наведені).

[00252] Середню концентрацію в сироватці проти профілю часу наносять на графік для всіх точок часу DRA233 ФК з даними і без даних для 504 годин. Концентрація сироватки проти профілю часу для DRA234 проілюстрована на Фіг. 18С. Результати виражають, як спостережуваний набір даних і передбачені значення, обчислені за допомогою програмного забезпечення WinNonLin™. Значення Rsq і скоректовані значення Rsq визначають придатність статистики апроксимації для фази термінальної елімінації, до і після корекції для численних точок, використовуваних з метою оцінки HL_{λ} . Приблизний період напіввиведення для DRA233 становить 95 годин з використанням тільки точок часу, без знайдених рівнів антилікарських антитіл, і 84 години для DRA234. Див. Фіг. 18.

[00253] Оцінка ФК за даними програми WinNonLin в табличному форматі: фармакокінетичний аналіз здійснюють за допомогою програмного забезпечення WinNonlin™ (версія 5.3), застосовуючи некомпартментальний аналіз із використанням рідкісного відбору проб і попередньо компільованої моделі 201 для в/в введення болюсу з рівномірним зважуванням. Площу під кривою (AUC) концентрація у сироватці-час від точки часу 0 до останньої вимірної концентрації (Tlast) оцінюють з використанням лінійного методу трапецій із лінійно/логарифмічним способом обчислення інтерполяції. Оцінюють наступні фармакокінетичні параметри диспозиції: максимальна спостережувана концентрація в сироватці (Cmax), концентрація в точці останньої вимірної концентрації (Clast), час досягнення максимальної спостережуваної концентрації в сироватці (Tmax), очевидний період термінального елімінаційного напіввиведення (HL_{λ}), площа під кривою часу введення дози до останньої вимірної концентрації (AUCall), AUC з моменту введення дози із часом, екстрапольованим до нескінченності (AUCINF_obs), кліренс із сироватки (CL_obs), об'єм розподілу, що базується на термінальній фазі (V_{z_obs}) і середній час утримання (СЧУ). Див. Фіг. 19 і 20. Цей Приклад ілюструє, що перевірені варіанти ізоелектричної точки демонструють довший період напіввиведення з сироватки in vivo і повільніший кліренс у мишей, у порівнянні з батьківською молекулою, DRA161.

ПРИКЛАД 5: БІСПЕЦИФІЧНІ МОЛЕКУЛИ ГОМОДИМЕРА АНТИ-CD3 ТА АНТИ-PSMA

[00254] Біспецифічні гомодимери, що зв'язуються із CD3 і PSMA, конструюють, використовуючи стандартні методи. Зазначені конструкти, TSC249, TSC250, TSC251, TSC252, TSC295, TSC296, TSC301 і TSC302 розкриті у Табл. 5. Вставка N-кінцевого домену зв'язування із scFv здійснюється шляхом розщеплення батьківського шаблону і вставки scFv за допомогою будь-якого рестрикційного ферменту HindIII і XhoI або AgeI і XhoI, причому бажані фрагменти ідентифікують та виділяють очищенням на агарозному гелі, і лігування. Вставку C-кінцевого домену зв'язування із scFv здійснюють за допомогою розщеплення батьківського шаблону і вставки scFv за допомогою рестрикційних ферментів EcoRI і NotI, причому бажані фрагменти ідентифікують і виділяють очищенням на агарозному гелі, і лігування.

Таблиця 5

Послідовності і компоненти зв'язувального поліпептиду

Назва	SEQ ID NO
Гуманізований TSC249 Scorpion (huVL-VH#2 107-1A4 scFv-Fc-DRA222 scFv)	SEQ ID NO: 56 нуклеїнова кислота (нк) SEQ ID NO: 57 амінокислота (ак)
Гуманізований TSC250 Scorpion (huVL-VH#2 107-1A4 scFv-Fc-DRA222 scFv, з лінкером H81)	SEQ ID NO: 58 (нк) SEQ ID NO: 59 (ак)
Гуманізований TSC251 Scorpion (huVL-VH#2 107-1A4 scFv-Fc-DRA222 scFv, з лінкером H83)	SEQ ID NO: 60 (нк) SEQ ID NO: 61 (ак)
Гуманізований TSC252 Scorpion (huVL-VH#2 107-1A4 scFv-Fc-DRA222 scFv, з лінкером H91)	SEQ ID NO: 62 (нк) SEQ ID NO: 63 (ак)
Гуманізований TSC295 Scorpion (huVL-VH#2 107-1A4 scFv-Fc-DRA222 scFv, з лінкером H9)	SEQ ID NO: 64 (нк) SEQ ID NO: 65 (ак)
Гуманізований TSC296 Scorpion (huVL-VH#2 107-1A4 scFv-Fc-DRA222 scFv, з лінкером H94)	SEQ ID NO: 66 (нк) SEQ ID NO: 67 (ак)
Гуманізований TSC301 Scorpion (huVL-VH#2 107-1A4 scFv-Fc-DRA222 scFv, з лінкером H105)	SEQ ID NO: 68 (нк) SEQ ID NO: 69 (ак)
Гуманізований TSC302 Scorpion (huVL-VH#2 107-1A4 scFv-Fc-DRA222 scFv, з лінкером H106)	SEQ ID NO: 70 (нк) SEQ ID NO: 71 (ак)

ПРИКЛАД 6: БІСПЕЦИФІЧНІ ГОМОДИМЕРНІ МОЛЕКУЛИ - АНТИ-CDR3 І АНТИ-RON

- [00255] Біспецифічні молекули з гомодимерами, що зв'язуються із CD3 і RON, конструюють із застосуванням стандартних методів. Зазначені конструкти, TSC275, TSC277, TSC278 і TSC279 розкриті в Табл. 6. TSC275 містить ланцюги VL і VH hu4C04, SEQ ID NO: 187 і 188, відповідно, що є частиною домену зв'язування з RON. TSC277, TSC278 і TSC279 є такими ж, як і TSC275, за винятком мутацій/замін, наведених у Табл. 6.

Таблиця 6

Послідовності і компоненти зв'язувальних поліпептидів

Назва	Короткий опис	Послідовність нуклеїнової кислоти (SEQ ID NO)	Послідовність амінокислот (SEQ ID NO)
TSC275	hu4C04 × DRA222 null2	185	186
TSC277	hu4C04 (A43K Q240E) × DRA222 null2	189	190
TSC278	hu4C04 (A43T) × DRA222 null2	191	192
TSC279	hu4C04 (Q165R) × DRA222 null2	193	194

ПРИКЛАД 7: БІСПЕЦИФІЧНІ ГОМОДИМЕРНІ МОЛЕКУЛИ АНТИ-CD3 І АНТИ-CD 19

- [00256] Біспецифічні гомодимерні молекули, що зв'язуються як з CD3, так і з CD19, конструюють із застосуванням стандартних методів, наприклад, див. Публікацію PCT WO2007/146968. Зазначені конструкти, TSC233, TSC234, TSC235, TSC240, TSC241 і TSC242 розкриті у Табл. 7. TSC233 містить ланцюги VL (амінокислоти 1-111 SEQ ID NO: 196) і VH (амінокислоти 128-251 SEQ ID NO: 196) HD37, що є частиною домену зв'язування із CD19.

Таблиця 7

Послідовності і компоненти зв'язувального поліпептиду

Назва	Короткий опис	Послідовність нуклеїнової кислоти (SEQ ID NO)	Послідовність амінокислот (SEQ ID NO)
TSC129a	HD37 × Cris7 scorpion, лінкер H75	244	245
TSC233	HD37 × DRA221 scorpion, лінкер H75	195	196
TSC234	HD37 × DRA222 scorpion, лінкер H75	197	198
TSC235	HD37 × DRA224 scorpion, лінкер H75	199	200
TSC240	HD37 × DRA222 scorpion, лінкер H81	201	202
TSC241	HD37 × DRA222 scorpion, лінкер H83	203	204
TSC242	HD37 × DRA222 scorpion, лінкер H91	205	206

ПРИКЛАД 8: БІСПЕЦИФІЧНІ ГЕТЕРОДИМЕРНІ МОЛЕКУЛИ АНТИ-CD3 І АНТИ-CD19

- [00257] Різноманітні біспецифічні гетеродимерні молекули, що містять домен зв'язування із CD19 і домен зв'язування із CD3, конструюють подібно до того, як розкрито в Публікації PCT WO2011/090762, здійснюючи співтрансфекцію нуклеїнових кислот, що кодують послідовності амінокислот, як зазначено у Табл. 8. Гетеродимери одержують співекспресією двох різних поліпептидних ланцюгів, причому один поліпептидний ланцюг містить домен гетеродимеризації імуноглобуліну CH1, а інший поліпептидний ланцюг містить домен гетеродимеризації імуноглобуліну CL.

Таблиця 8

Співтрансфекція для гетеродимерних конструктів анти-CD3 і анти-CD 19

Позначення гетеродимера	Домен зв'язування в кожному гетеродимері	Конструкти, використовувані для співтрансфекції (послідовності нк і ак)	
TSC127	Cris7 scFv × HD37	TSC096 SEQ ID NO: 209 і 210	TSC125 SEQ ID NO: 242 і 243
TSC224	DRA221 scFv* × HD37	TSC096 SEQ ID NO: 209 і 210	TSC218 SEQ ID NO: 246 і 247

Співтрансфекція для гетеродимерних конструктів анти-CD3 і анти-CD 19

Позначення гетеродимера	Домен зв'язування в кожному гетеродимері	Конструкти, використовувані для співтрансфекції (послідовності нк і ак)	
TSC225	DRA222 scFv** × HD37	TSC096 SEQ ID NO: 209 і 210	TSC219 SEQ ID NO: 217 і 218
TSC226	DRA224 scFv*** × HD37	TSC096 SEQ ID NO: 209 і 210	TSC220 SEQ ID NO: 219 і 220
TSC227	HD37 × DRA221 scFv*	TSC049 SEQ ID NO: 207 і 208	TSC221 SEQ ID NO: 248 і 249
TSC228	HD37 × DRA222 scFv**	TSC049 SEQ ID NO: 207 і 208	TSC222 SEQ ID NO: 211 і 222
TSC229	HD37 × DRA224 scFv***	TSC049 SEQ ID NO: 207 і 208	TSC223 SEQ ID NO: 223 і 224

* амінокислоти 1-244 SEQ ID NO: 10

** амінокислоти 1-244 SEQ ID NO: 8

*** амінокислоти 1-247 SEQ ID NO: 14

[00258] TSC049 містить, від аміно-кінця до карбокси-кінця: HD37 (анти-CD19) scFv, шарнір SCC-P IgG1 людини, CH2 IgG1 людини, CH3 IgG1 людини і CH1 людини. TSC096 містить, від аміно-кінця до карбокси-кінця: HD37 (анти-CD19) scFv, шарнір IgG1 SCC-P, IgG1 CH2 людини, IgG1 CH3 і Ск(YAE) людини. TSC125 містить, від аміно-кінця до карбокси-кінця: Cris7 (анти-CD3) scFv, шарнір IgG1 SCC-P людини, IgG1 CH2 людини, IgG1 CH3 людини і CH1 людини. TSC218 містить, від аміно-кінця до карбокси-кінця: DRA221 (анти-CD3) scFv, шарнір IgG1 SCC-P людини, IgG1 CH2 людини, IgG1 CH3 людини і CH1 людини. TSC219 містить, від аміно-кінця до карбокси-кінця: DRA222 (анти-CD3) scFv, шарнір IgG1 SCC-P людини, IgG1 CH2 людини, IgG1 CH3 людини і CH1 людини. TSC220 містить, від аміно-кінця до карбокси-кінця: DRA224 (анти-CD3) scFv, шарнір IgG1 SCC-P людини, IgG1 CH2 людини, IgG1 CH3 людини і CH1 людини. TSC221 містить, від аміно-кінця до карбокси-кінця: DRA221 (анти-CD3) scFv, шарнір IgG1 SCC-P людини, IgG1 CH2 людини, IgG1 CH3 людини і Ск(YAE) людини. TSC222 містить, від аміно-кінця до карбокси-кінця: DRA222 (анти-CD3) scFv, шарнір IgG1 SCC-P людини, IgG1 CH2 людини, IgG1 CH3 людини і Ск(YAE) людини. TSC223 містить, від аміно-кінця до карбокси-кінця: DRA224 (анти-CD3) scFv, шарнір IgG1 SCC-P людини, IgG1 CH2 людини, IgG1 CH3 людини і Ск(YAE) людини.

ПРИКЛАД 9: ГЕТЕРОДИМЕРНІ БІСПЕЦИФІЧНІ МОЛЕКУЛИ АНТИ-CD3 І АНТИ-PSMA

[00259] Різноманітні гетеродимерні біспецифічні молекули, що містять домен зв'язування із PSMA і домен зв'язування із CD3, конструюють подібно до того, як розкрито в Публікації РСТ WO2011/090762, здійснюючи співтрансфекцію нуклеїнових кислот, що кодують послідовності амінокислот, як зазначено в Табл. 9. Гетеродимери одержують співекспресією двох різних поліпептидних ланцюгів, причому один поліпептидний ланцюг містить домен гетеродимеризації CH1 імуноглобуліну, а інший поліпептидний ланцюг містить домен гетеродимеризації імуноглобуліну CL. Деякі домени зв'язування із PSMA розкриті в Публікації РСТ WO2011/090761.

Таблиця 9

Співтрансфекція для конструктів гетеродимерів анти-CD3 і анти-PSMA

Позначення гетеродимера	Домен зв'язування в кожному гетеродимері	Конструкти, використовувані для співтрансфекції (послідовності нк і ак)	
TSC236	DRA222 scFv* × гуманізований 107-1A4 VL-VH#2 scFv**	TSC192 SEQ ID NO: 211 і 212	TSC219 SEQ ID NO: 217 і 218
TSC237	Гуманізований 107-1A4 scFv** × DRA222 scFv*	TSC195 SEQ ID NO: 215 і 216	TSC222 SEQ ID NO: 221 і 222
TSC264	Гуманізований 107-1A4 VL-VH#1 scFv*** × DRA222 scFv*	TSC258 SEQ ID NO: 227 і 228	TSC254 SEQ ID NO: 225 і 226
TSC265	DRA222 scFv* × гуманізований 107-1A4 VL-VH#1 scFv**	TSC193 SEQ ID NO: 213 і 214	TSC219 SEQ ID NO: 217 і 218

* амінокислоти 1-244 SEQ ID NO: 8

** амінокислоти 1-243 SEQ ID NO: 216

*** амінокислоти 1-243 SEQ ID NO: 226

[00260] "Гуманізований 107-1A4 VL-VH#2 scFv" і "гуманізований 107-1A4 VL-VH#1 scFv" являють собою гуманізовані scFv, що базуються на моноклональному анти-людському-PSMA антитілі 107-1A4, і також розкриті в Публікації PCT WO2011/090761. "Гуманізований 107-1A4 VL-VH#2 scFv" і "гуманізований 107-1A4 VL-VH#1 scFv" відповідають амінокислотам 1-243 SEQ ID NO: 216 і 226, відповідно.

[00261] TSC192 містить, від аміно-кінця до карбокси-кінця: гуманізований 107-1A4 (анти-PSMA) VL-VH#2 scFv, шарнір IgG1 SCC-P людини, IgG1 CH2 людини, IgG1 CH3 людини і Ск(YAE) людини. TSC195 містить, від аміно-кінця до карбокси-кінця: гуманізований 107-1A4 (анти-PSMA) VL-VH#2 scFv, шарнір IgG1 SCC-P людини, IgG1 CH2 людини, IgG1 CH3 людини і CH1 людини. TSC193 містить, від аміно-кінця до карбокси-кінця: гуманізований 107-1A4 (анти-PSMA) VL-VH#1 scFv, шарнір IgG1 SCC-P людини, IgG1 CH2 людини, IgG1 CH3 людини і Ск(YAE) людини.

[00262] TSC219 містить, від аміно-кінця до карбокси-кінця: DRA222 (анти-CD3) scFv, шарнір IgG1 SCC-P людини, IgG1 CH2 людини, IgG1 CH3 людини і CH1 людини. TSC222 містить, від аміно-кінця до карбокси-кінця: DRA222 (анти-CD3) scFv, шарнір IgG1 SCC-P людини, IgG1 CH2 людини, IgG1 CH3 людини і Ск(YAE) людини. TSC254 містить, від аміно-кінця до карбокси-кінця: гуманізований 107-1A4 (анти-PSMA) VL-VH#1 scFv, шарнір IgG1 SCC-P людини, IgG1 CH2 людини, IgG1 CH3 людини, лінкер і CH1 людини. TSC258 містить, від аміно-кінця до карбокси-кінця: DRA222 (анти-CD3) scFv, шарнір IgG1 SCC-P людини, IgG1 CH2 людини, IgG1 CH3 людини, лінкер і Ск(YAE) людини.

ПРИКЛАД 10: ЗАЛЕЖНА ВІД МІШЕНІ ПРОЛІФЕРАЦІЯ ПОЛІПЕПТИДОМ Т-КЛІТИН ПІД ДІЄЮ ГЕТЕРОДИМЕРІВ І ГОМОДИМЕРІВ, НАЦІЛЕНИХ НА CD19

[00263] З метою порівняння ефективності різних гетеродимерів біспецифічних молекул поліпептиду з точки зору індукції залежної від мішені активації і проліферації Т-клітин, порівнювали три різних гомодимерних біспецифічних молекули (TSC129a, TSC233 і TSC234 (SEQ ID NO: 245, 196 і 198, відповідно)) із загальним доменом зв'язування анти-CD19 (HD37) і трьома різними доменами зв'язування анти-CD3 (Cris7 для TSC129a, домен зв'язування scFv від DRA221 (амінокислоти 1-244 SEQ ID NO: 10) для TSC233, домен зв'язування scFv від DRA222 (амінокислоти 1-244 SEQ ID NO: 8) для TSC234). Додатково порівнювали три різних гетеродимерних біспецифічних молекули (TSC127, TSC227, TSC228) із трьома різними доменами зв'язування анти-CD3 (Cris7 для TSC127, домен зв'язування scFv від DRA221 (амінокислоти 1-244 SEQ ID NO: 10) для TSC227 і домен зв'язування scFv від DRA222 (амінокислоти 1-244 SEQ ID NO: 8) для TSC228).

[00264] Клітини Дауді лімфоми Беркітта (CD19+) одержують з Американської колекції типових культур (АКТК, Манасас, Вірджинія) і культивують відповідно до доданого протоколу. Моноядерні клітини периферичної крові (МЯПК) виділяють з крові людини з використанням стандартних градієнтів фіколу. Виділені клітини промивають сольовим буфером. Т-клітини додатково виділяють з МЯПК за допомогою набору для виділення Т-клітин із ванною Miltenyi Biotec (Bergisch Gladbach, Німеччина), з використанням протоколу виробника.

[00265] Проліферацію оцінюють шляхом введення мітки в популяції виділених Т-клітин за допомогою карбоксифлуоресцеїн діацетат сукцинімідильного ефіру (КФСЕ). Міченими КФСЕ Т-клітинами вкривають 96-лункові планшети з U-дном із щільністю Т-клітин 100 000/лунку, при щільності пухлинних клітин 33 000/лунку, щоб забезпечити співвідношення Т-клітин до пухлинних клітин на рівні близько 3:1. Досліджувані молекули в концентраціях, що варіюють від 1 нМ до 5 фМ, додають до сумішей клітин у загальній кількості 200 мкл/лунку в середовищі RPMI 1640, що містить 10 % людської або телячої сироватки, натрію піруват і замінні амінокислоти. Планшети інкубують за 37° С, 5 % CO₂ у зволжених інкубаторах. Через 3 дні клітини мітять антитілами для аналізу методом протокової цитометрії. Клітини мітять і промивають у первинних планшетах, щоб мінімізувати втрати клітин у ході перенесення, і весь процес введення мітки здійснюють в сольовому буфері, що містить 0,2 % альбуміну телячої сироватки. Спочатку клітини попередньо інкубують із 100 мкг/мл IgG людини за кімнатної температури протягом 15 хвилин. Згодом, клітини інкубують із сумішшю (загальний об'єм 50 мкл) з наступними міченими барвниками антитілами: CD5-PE, CD4-APC, CD8-тихоокеанський блакитний, CD25-PE-Cy7, а також 7-аміноактиноміцин D (далі 7AAD) протягом 40 хвилин. Планшети двічі промивають, ресуспендують в об'ємах від 80 до 120 мкл і негайно аналізують на протоковому цитометрі BD LSRII, щоб одержати 80 % вмісту кожної лунки. Файли зразків аналізують за допомогою програмного забезпечення FlowJo для обчислення відсотку і кількості клітин, для яких відбувся щонайменше один поділ клітини, у відповідності до їх профілю КФСЕ, шляхом відкриття мембранного каналу послідовно на активованих, живих Т-клітинах CD4+або CD8+(7AAD-, CD5+CD25+CD4+або 7AAD-CD5+CD25+CD8+, відповідно). Середні значення і середнє відхилення обчислюють за допомогою програмного забезпечення Microsoft Excel. Графіки будують за допомогою Microsoft Excel або Graphpad Prism.

[00266] Аналіз популяцій живих CD4+і CD8+з клітин Дауді, оброблених суцільними Т-клітинами, виявив значне збільшення як загальної кількості клітин, так і відсотка клітин, що розмножуються, у присутності клітин Дауді, що показують цільовий антиген CD19 (Фіг. 21 і 22).

[00267] У разі гомодимерних біспецифічних поліпептидів (TSC129a, TSC233, TSC234), порівнювали проліферацію між клітинами CD4+і CD8+(Фіг. 21). Проліферація, індукована TSC129a і TSC234, була порівнянною для клітин CD4+і CD8+(Фіг. 21), наводячи на думку про те, що варіант ізоелектричної точки домену зв'язування анти-CD3 scFv від DRA222 володіє по суті рівноцінною активністю відносно батьківського домену зв'язування з Cris7. Профіль проліферації Т-клітин, індукованої TSC233, дещо відрізнявся для TSC129a і TSC234, із зменшеним індукуванням проліферації CD4+(Фіг. 21A) і дещо збільшеним індукуванням проліферації CD8+(Фіг. 21B). Це наводить на думку про те, що варіант ізоелектричної точки домену зв'язування анти-CD3 scFv від DRA221 не є повністю еквівалентним батьківському домену зв'язування з Cris7, з точки зору активності.

[00268] У разі гетеродимерних біспецифічних поліпептидів (TSC127, TSC227, TSC228), проліферація була вищою для Т-клітин CD8+, ніж для Т-клітин CD4+у присутності клітин Дауді (Фіг. 22). Проліферація, індукована TSC127 і TSC228, була порівнянною для клітин CD4+і CD8+(Фіг. 22), наводячи на думку про те, що варіант ізоелектричної точки домену зв'язування анти-CD3 scFv від DRA222 володіє активністю, по суті рівноцінною батьківському домену зв'язування з Cris7. Профіль проліферації Т-клітин, індукованої TSC227, дещо відрізнявся від TSC127 і TSC228, із зменшеним індукуванням проліферації CD4+і порівнянним індукуванням проліферації CD8+. Знову, це наводить на думку про те, що варіант ізоелектричної точки домену зв'язування анти-CD3 scFv від DRA221 не є повністю еквівалентним батьківському домену зв'язування з Cris7, з точки зору активності.

ПРИКЛАД 11: ПЕРЕНАПРАВЛЕННЯ ЦИТОТОКСИЧНОСТІ Т-КЛІТИН ПОЛІПЕПТИДНИМИ ГЕТЕРОДИМЕРАМИ І ГОМОДИМЕРАМИ, НАЦІЛЕНИМИ НА CD19

[00269] З метою порівняння ефективності різних гетеродимерів біспецифічних молекул поліпептиду з точки зору індукування залежної від мішені цитотоксичності Т-клітин, порівнювали три різних гомодимерних біспецифічних молекули (TSC129a, TSC233 і TSC234 (SEQ ID NO: 245, 196 і 198, відповідно)) із загальним доменом зв'язування анти-CD19 (HD37) і трьома різними доменами зв'язування анти-CD3 (Cris7 для TSC129a, домен зв'язування scFv від DRA221 (амінокислоти 1-244 SEQ ID NO: 10) для TSC233, домен зв'язування scFv від DRA222 (амінокислоти 1-244 SEQ ID NO: 8) для TSC234)). Додатково, також порівнювалися три різних гетеродимерних біспецифічних молекули (TSC127, TSC227, TSC228), із трьома різними доменами зв'язування анти-CD3 (Cris7 для TSC127, домен зв'язування scFv від DRA221 (амінокислоти 1-244 SEQ ID NO: 10) для TSC227, і домен зв'язування scFv від DRA222 (амінокислоти 1-244 SEQ ID NO: 8) для TSC228).

[00270] Клітини Дауді лімфоми Беркітта (CD19+) одержують з АКТК (Манасас, Вірджинія) і культивують відповідно до доданого протоколу виробника. Моноядерні клітини периферичної крові людини (МЯПК) виділяють із свіжої суцільної крові із застосуванням стандартних градієнтів фіколу та промивають в сольовому буфері. Т-клітини додатково виділяють з МЯПК за допомогою набору для виділення Т-клітин із ванною Miltenyi Biotec (Bergisch Gladbach, Німеччина), з використанням протоколу виробника.

[00271] Цитотоксичність оцінюють за вивільненням ^{51}Cr . Приблизно 5×10^6 клітин Дауді обробляють 0,3 мкі ^{51}Cr та інкубують протягом 75 хвилин за 37°C . Через 75 хвилин клітини тричі промивають середовищем (RPMI+10 % сироватки телячого ембріона) і ресуспендують в 11,5 мл середовища. 50 мкл одержаної суспензії вміщують до кожної лунки 96-лункових U-подібних планшетів (близько 20 000 клітин/лунку). Біспецифічні молекули в концентраціях від 500 пМ до 0,1 пМ додають до клітин Дауді, доводячи загальний об'єм до 100 мкл/лунку. Клітини-мішені інкубують за кімнатної температури протягом 15 хвилин. Після цього додають 100 мкл виділених Т-клітин (близько 200 000), щоб одержати співвідношення Т-клітин до клітин-мішеней на рівні 10:1. 50 мкл 0,8 % NP-40 додають до контрольної лунки, що містить клітини-мішені, залишають на 15 хвилин, і далі додають по 100 мкл середовища, щоб забезпечити контроль загального лізису.

[00272] Планшети інкубують протягом 4 годин, потім центрифугують при 1500 об/хв протягом 3 хвилин, і 25 мкл супернатанта переносять із кожної лунки у відповідну лунку 96-лункового планшета для зразків Luma. Планшетам для зразків дають висохнути на повітрі під безпечною хімічною витяжкою протягом 18 годин, після чого зчитують радіоактивність на сцинтиляційному лічильнику з використанням стандартного протоколу.

[00273] Аналіз даних цитотоксичності показав цитотоксичність Т-клітин, що спрямовується клітинами Дауді, у присутності Т-клітин і націлених біспецифічних молекул анти-CD19 (Фіг. 23).

[00274] У разі гомодимерних біспецифічних поліпептидів (TSC129a, TSC233, TSC234), спостережувана цитотоксичність була порівнянною для TSC129a і TSC234 (Фіг. 23A), наводячи на думку про те, що варіант ізоелектричної точки DRA222 володіє рівноцінною активністю із батьківським доменом зв'язування з Cris7. Незначне зменшення цитотоксичності спостерігалось для TSC233, наводячи на думку про те, що варіант ізоелектричної точки DRA221 володіє меншою активністю, ніж батьківський домен зв'язування Cris7.

[00275] У разі гетеродимерних біспецифічних поліпептидів (TSC127, TSC227, TSC228), спостережувана цитотоксичність була порівнянною для TSC127 і TSC228 (Фіг. 23B), наводячи на думку про те, що варіант ізоелектричної точки домену зв'язування DRA222 scFv володіє рівноцінною активністю із батьківським доменом зв'язування з Cris7. Незначне зменшення цитотоксичності спостерігалось для TSC227, наводячи на думку про те, що варіант ізоелектричної точки домену зв'язування DRA221 scFv володіє меншою активністю, ніж батьківський домен зв'язування Cris7.

ПРИКЛАД 12: ЦИТОТОКСИЧНІСТЬ Т-КЛІТИН, ПЕРЕНАПРАВЛЕНА ПОЛІПЕПТИДНИМИ ГОМОДИМЕРАМИ, НАЦІЛЕНИМИ НА RON

[00276] Для порівняння ефективності різних гетеродимерних біспецифічних молекул поліпептиду з точки зору індукування цитотоксичності Т-клітин, залежної від мішені, порівнюють чотири різних гомодимерних біспецифічних молекули (TSC275, TSC277, TSC278 і TSC279) із спільним доменом зв'язування анти-CD3 (домен зв'язування scFv від DRA222 (амінокислоти 1-244 SEQ ID NO: 8)) і чотирма варіантами одного і того ж домену зв'язування анти-RON (hu4C04 scFv для TSC275, hu4C04 scFv (A43K/Q240E) для TSC277, hu4C04 scFv (A43T) для TSC278 і hu4C04 scFv (Q 165R) для TSC279).

[00277] Клітини раку молочної залози MDA-MB-453 (RON+) одержують в АКТК (Манасас, Вірджинія) і культивують відповідно до протоколу, запропонованого АКТК. Моноядерні клітини периферичної крові людини (МЯПК) виділяють із свіжої суцільної крові людини із застосуванням стандартних градієнтів фіколу і промивають у сольовому буфері. Т-клітини додатково виділяють із МЯПК за допомогою набору для виділення Т-клітин із ванною Miltenyi Biotec (Bergisch Gladbach, Німеччина), використовуючи протокол виробника.

[00278] Цитотоксичність оцінюють за вивільненням ^{51}Cr . Приблизно 5×10^6 клітин Дауді обробляють 0,3 мкі ^{51}Cr та інкубують протягом 75 хвилин за 37°C . Через 75 хвилин клітини тричі промивають середовищем (RPMI+10 % сироватки телячого ембріона) і ресуспендують у 11,5 мл середовища. 50 мкл одержаної суспензії вміщують до кожної лунки 96-лункових U-подібних планшетів (близько 20 000 клітин/лунку). Біспецифічні молекули в концентраціях від 10 нМ до 0,005 фМ додають до клітин Дауді, доводячи загальний об'єм до 100 мкл/лунку. Клітини-мішені інкубують за кімнатної температури протягом 15 хвилин. Далі додають 100 мкл виділених Т-клітин (близько 100 000), щоб одержати співвідношення Т-клітин до клітин-мішеней 5:1. 50 мкл

0,8 % NP-40 додають до контрольної лунки, що містить клітини-мішені, залишають на 15 хвилин, і далі додають по 100 мкл середовища, щоб забезпечити повний контроль лізису.

[00279] Планшети інкубують протягом 24 годин, потім центрифугують при 1500 об/хв протягом 3 хвилин, і 25 мкл супернатанта з кожної лунки переносять до відповідної лунки 96-лункового планшета для зразків Luma. Планшетам для зразків дають висохнути на повітрі під безпечною хімічною витяжкою протягом 18 годин, після чого зчитують радіоактивність на сцинтиляційному лічильнику з використанням стандартного протоколу.

[00280] Аналіз даних цитотоксичності продемонстрував цитотоксичність Т-клітин, що направляється клітинами MDA-MB-453, у присутності Т-клітин і націлених біспецифічних молекул анти-ROD (Фіг. 24).

[00281] У разі гомодимерних біспецифічних поліпептидів (TSC275, TSC277, TSC278 і TSC279), спостережувана цитотоксичність загалом була порівняною (Фіг. 24), наводячи на думку про те, що мутації в межах домену зв'язування з ORN196 не впливають значно на загальну активність. Однак, дещо нижчий рівень максимального лізису спостерігається для TSC278, у порівнянні з трьома іншими варіантами (Фіг. 24). Максимальний лізис спостерігається при концентраціях 10 nM і 10 nM.

ПРИКЛАД 13: ЗВ'ЯЗУВАННЯ ГЕТЕРОДИМЕРІВ І ГОМОДИМЕРІВ БІСПЕЦИФІЧНОГО ПОЛІПЕПТИДУ З Т-КЛІТИНАМИ

[00282] Для порівняння ефективності молекул біспецифічного поліпептиду, що демонструють варіант ізоелектричної точки домену зв'язування із CD3 (scFv знайдений в DRA222 (амінокислоти 1-244 SEQ ID NO: 8)) при зв'язуванні з Т-клітинами, характеристики зв'язування на клітині гетеродимера біспецифічного поліпептиду анти-CD19 × анти-CD3, TSC228 (як розкрито в Прикладі 8, Табл. 8), порівнюють з характеристиками гомодимера біспецифічного поліпептиду анти-PSMA × анти-CD3 TSC249 (як розкрито в Прикладі 5, Табл. 5) у двох незалежних експериментах.

[00283] Клітини Т-клітинного лейкозу Jurkat (CD3⁺) одержують з АКТК (Манасас, Вірджинія) і культивують відповідно до протоколу, запропонованого АКТК. Зв'язування оцінюють, інкубуючи 5×10^5 клітин Jurkat протягом 30 хвилин за 4° С із серійними розведеннями молекул біспецифічного TSC228 або TSC249, у концентраціях від 250 nM до 0,125 nM (TSC249) або від 125 nM до 1 nM (TSC228). Клітини тричі промивають, після чого інкубують з козиным анти-людським IgG-ФІТЦ (розведення 1:200) ще протягом 30 хвилин за 4° С. Після цього клітини знову тричі промивають, фіксують в 1 % розчині параформальдегіду і зчитують на приладі FACS-Calibur.

[00284] Аналіз методом прямого світлорозсіювання, підмножина з високим бічним світлорозсіюванням у FlowJo, версія 7.5, продемонстрував дозозалежне зв'язування (Tree Star, Inc, Ашленд, Орегон) біспецифічних молекул TSC228 і TSC249 з клітинами Jurkat (Фіг. 25A і B, відповідно). Гетеродимер біспецифічного поліпептиду TSC228, який містить тільки один домен зв'язування анти-CD3, зв'язувався з нижчою очевидною афінністю ($EC_{50}=24,5$ nM), ніж гомодимер біспецифічного поліпептиду TSC249 ($EC_{50}=1,9$ nM), який містить два домени зв'язування анти-CD3. Це наводить на думку про те, що зв'язування гетеродимеру біспецифічного поліпептиду TSC249 відбувається з деяким ступенем авідності.

ПРИКЛАД 14: ЗАЛЕЖНА ВІД МІШЕНІ ПРОЛІФЕРАЦІЯ Т-КЛІТИН ПІД ДІЄЮ ГОМОДИМЕРІВ БІСПЕЦИФІЧНОГО ПОЛІПЕПТИДУ, НАЦІЛЕНИХ НА PSMA

[00285] Для визначення ефективності молекул іншого гетеродимера біспецифічного поліпептиду з точки зору індукування залежної від мішені активації і проліферації Т-клітин, досліджують гомодимерну біспецифічну молекулу (TSC249, див. Приклад 5, Табл. 5) з доменом зв'язування анти-PSMA (hu107-1A4) і доменом зв'язування анти-CD3 (scFv від DRA222 (амінокислоти 1-244 SEQ ID NO: 8)) на лініях клітин раку передміхурової залози, що експресують PSMA, лініях клітин раку передміхурової залози, що не експресують PSMA, і Т-клітинах за відсутності клітин-мішеней.

[00286] Клітини карциноми передміхурової залози C4-2B (PSMA⁺) одержують з Онкологічного центру М. Д. Андерсона (Х'юстон, Техас) і культивують відповідно до доданого протоколу. Клітини карциноми передміхурової залози DU-145 (PSMA⁺) одержують з АКТК (Манасас, Вірджинія) і культивують відповідно до доданого протоколу. Моноядерні клітини периферичної крові (МЯПК) виділяють з крові людини з використанням стандартних градієнтів фіколу. Виділені клітини промивають сольовим буфером. Т-клітини додатково виділяють із МЯПК за допомогою набору для виділення Т-клітин із ванною Miltenyi Biotec (Bergisch Gladbach, Німеччина), використовуючи протокол виробника.

[00287] Проліферацію оцінюють шляхом введення мітки в популяції виділених Т-клітин за допомогою карбоксифлуоресцеїн діацетат сукцинімідильного ефіру (КФСЕ). Одночасно

проводять 3 незалежних експерименти. Мічені КФСЕ Т-клітини змішують тільки з молекулою TSC249; мічені КФСЕ Т-клітини змішують з клітинами DU-145 і молекулою TSC249; і мічені КФСЕ Т-клітини змішують з клітинами C4-2B і молекулою TSC249. Міченими КФСЕ Т-клітинами вкривають 96-лункові планшети з U-дном із щільністю Т-клітин 100 000/лунку, при щільності пухлинних клітин 33 000/лунку, щоб забезпечити співвідношення Т-клітин до пухлинних клітин приблизно 3:1. Досліджувані молекули в концентраціях, що варіюють від 20 нМ до 5 фМ, додають до сумішей клітин у загальній кількості 200 мкл/лунку в середовищі RPMI 1640, що містить 10 % людської або телячої сироватки, натрію піруват і замінні амінокислоти. Планшети інкубують за 37° С, 5 % CO₂ у зволжених інкубаторах. Через 3 дні клітини мітять антитілами для аналізу методом протокової цитометрії. Клітини мітять і промивають у первинних планшетах, щоб мінімізувати втрати клітин у ході перенесення, і весь процес введення мітки здійснюють у сольовому буфері, що містить 0,2 % альбуміну телячої сироватки. Спочатку клітини попередньо інкубують з 100 мкг/мл IgG людини за кімнатної температури протягом 15 хвилин. Далі клітини інкубують із сумішшю (загальний об'єм 50 мкл), що містить наступні антитіла, мічені барвником: CD5-PE, CD4-APC, CD8-тихоокеанський блакитний, CD25-PE-Cy7, а також 7-аміноактиноміцин D (у подальшому 7AAD) протягом 40 хвилин. Планшети двічі промивають, ресуспендують в об'ємах від 80 до 120 мкл і негайно аналізують на протоковому цитометрі BD LSRII, щоб одержати 80 % вмісту кожної лунки. Файли зразків аналізують з використанням програмного забезпечення FlowJo для обчислення відсотку і кількості клітин, для яких відбувся щонайменше один поділ клітини, у відповідності до їх профілю КФСЕ, шляхом відкриття мембранного каналу послідовно на активованих, живих Т-клітинах CD4+або CD8+(7AAD-, CD5+CD25+CD4+або 7AAD-CD5+CD25+CD8+, відповідно). Середні значення і середнє відхилення обчислюють за допомогою програмного забезпечення Microsoft Excel. Графіки будують за допомогою Microsoft Excel або Graphpad Prism.

[00288] Аналіз популяцій живих CD4+і CD8+з клітин C4-2B, оброблених суцільними Т-клітинами, виявляє істотне збільшення загальної кількості обох видів клітин у присутності клітин C4-2B, що експресують цільовий антиген при обробці TSC249 (Фіг. 26А). Такого збільшення не спостерігається у присутності DU-145, що не експресують цільовий антиген PSMA, після обробки TSC249 (Фіг. 26В). Зрештою, зазначеного зростання також не спостерігається, якщо виділені Т-клітини обробляють TSC249 (Фіг. 26С). Це підтверджує залежну від мішені природу проліферації Т-клітин, індувану TSC249 у присутності клітин пухлини, що експресують цільовий антиген.

ПРИКЛАД 15: ТЕСТУВАННЯ IN VIVO БІСПЕЦИФІЧНОГО НАЦІЛЮВАННЯ НА CD3 І PSMA

[00289] Для підтвердження ефективності біспецифічних молекул анти-CD3 і анти-PSMA з точки зору пригнічення росту пухлини in vivo, PSMA-націлена молекула може бути оцінена із застосуванням будь-якого одного або більше із наступного.

[00290] Профілактичне лікування, або запобігання приживленню пухлини для підшкірних пухлин: культивовані, лінії пухлинних клітин, що експресують PSMA (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 (моноядерними клітинами периферичної крові людини або очищеними Т-клітинами) і вводять підшкірною ін'єкцією імунодефіцитним мишам (наприклад, SCID, NOD/SCID, тощо). Біспецифічну молекулу анти-PSMA вводять внутрішньовенною ін'єкцією в день ін'єкції і декілька подальших днів. Дозозалежне інгібування розростання пухлини, яке оцінюють за об'ємом пухлини, вказує на те, що відповідна молекула володіє ефективністю проти PSMA-експресуючих пухлин in vivo.

[00291] Терапевтичне лікування або регрес підшкірних пухлин, що прижилися раніше: культивовані, лінії пухлинних клітин, що експресують PSMA (такі як LNCaP, LNCaP C4-2, LNCaP C4-2B, VCaP, CWR22Rv1, LAPC4, MDA-PCa-2b, LuCaP 23,1, LuCaP 58, LuCaP 70 і LuCaP 77) вводять підшкірною ін'єкцією імунодефіцитним мишам (наприклад, SCID, NOD/SCID, тощо). Ріст пухлини контролюють, і дослідження розпочинають, коли пухлини демонструють ознаки стабільного росту (звичайно об'єм ~200 мм³). Лімфоцити людини (моноядерні клітини периферичної крові людини або очищені Т-клітини) вводять внутрішньовенною ін'єкцією разом із молекулою біспецифічного анти-PSMA в день ін'єкції. Молекулу біспецифічного анти-PSMA вводять ін'єкційним шляхом протягом декількох подальших днів. Дозозалежне інгібування росту пухлини, яке оцінюють за об'ємом пухлини, вказує на те, що відповідна молекула володіє ефективністю проти PSMA-експресуючих пухлин in vivo.

[00292] Профілактичне лікування або запобігання приживленню пухлини для інтратібіальних пухлин: культивовані, лінії пухлинних клітин, що експресують PSMA (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 (моноядерними клітинами периферичної крові людини або

очищеними Т-клітинами) і вводять інтратібіально імунодефіцитним мишам (наприклад, SCID, NOD/SCID, тощо). Біспецифічну молекулу анти-PSMA вводять внутрішньовенною ін'єкцією в день ін'єкції і декілька подальших днів. Дозозалежне інгібування росту пухлини, яке оцінюють за біомаркерами сироватки, даними радіографії, флуоресцентної візуалізації, втратою маси та іншими показовими параметрами об'єму пухлини, вказує на те, що відповідна молекула володіє ефективністю проти PSMA-експресуючих пухлин *in vivo*.

[00293] Терапевтичне лікування або регрес інтратібіальних пухлин, що раніше прижилися: культивовані, лінії пухлинних клітин, що експресують PSMA (такі як LNCaP C4-2, LNCaP C4-2B, VCaP, CWR22Rv1, LAPC4, MDA-PCa-2b, LuCaP 23, 1A1, LuCaP 58, LuCaP 70, і LuCaP 77) вводять інтратібіально імунодефіцитним мишам (наприклад, SCID, NOD/SCID, тощо). Ріст пухлини контролюють, і дослідження розпочинають, коли пухлини демонструють ознаки стабільного росту (звичайно об'єм ~200 мм³). Лімфоцити людини (моноядерні клітини периферичної крові людини або очищені Т-клітини) вводять внутрішньовенною ін'єкцією разом з молекулою біспецифічного анти-PSMA в день ін'єкції. Молекулу біспецифічного анти-PSMA вводять ін'єкційно протягом декількох подальших днів. Дозозалежне інгібування росту пухлини, яке оцінюють за біомаркерами сироватки, даними радіографії, флуоресцентної візуалізації, втратою маси та іншими показовими параметрами об'єму пухлини, вказує на те, що відповідна молекула володіє ефективністю проти PSMA-експресуючих пухлин *in vivo*.

ПРИКЛАД 16: ЦИТОТОКСИЧНІСТЬ Т-КЛІТИН, ПЕРЕНАПРАВЛЕНА ПОЛІПЕПТИДНИМИ ГОМОДИМЕРАМИ, НАЦІЛЕНИМИ НА PSMA

[00294] Для порівняння ефективності різних гетеродимерних біспецифічних молекул поліпептиду з точки зору індукування залежної від мішені цитотоксичності Т-клітин, порівнюють дві різних гомодимерних біспецифічних молекули (TSC194, TSC249) із загальним доменом зв'язування анти-PSMA (hu107-1A4) і двома різними доменами зв'язування анти-CD3 (Cris7 scFv для TSC194, scFv від DRA222 для TSC249). TSC194 являє собою гомодимерний біспецифічний ((huVL-VH#2 107-1A4 scFv-Fc-Cris7 scFv) (SEQ ID NO: 250 і 251).

[00295] Клітини C4-2B (PSMA+) одержують з Онкологічного центру М. Д. Андерсона (Х'юстон, Техас) і культивують, відповідно до опублікованого протоколу культивування, у середовищі RPMI-1640 (Life Technologies, Карлсбад, Каліфорнія), що містить 10 % сироватки телячого ембріона. Моноядерні клітини периферичної крові (МЯПК) виділяють із крові людини з використанням стандартних градієнтів фіколу. Виділені клітини промивають сольовим буфером. Т-клітини додатково виділяють із МЯПК за допомогою набору для виділення Т-клітин із ванною Miltenyi Biotec (Bergisch Gladbach, Німеччина), використовуючи протокол виробника.

[00296] Цитотоксичність оцінюють за вивільненням ⁵¹Cr. Приблизно 5×10⁶ клітин C4-2 обробляють 0,3 мКи ⁵¹Cr та інкубують протягом 75 хвилин за 37° С. Через 75 хвилин клітини тричі промивають середовищем (RPMI+10 % сироватки телячого ембріона) і ресуспендують в 11,5 мл середовища. 50 мкл одержаної суспензії вміщують до кожної лунки 96-лункових планшетів з U-подібним дном (близько 20 000 клітин/лунку). Біспецифічні молекули в концентраціях від 500 нМ до 0,2 пМ додають до клітин C4-2, доводячи загальний об'єм до 100 мкл/лунку. Клітини-мішені інкубують за кімнатної температури протягом 15 хвилин. Далі додають 100 мкл виділених Т-клітин (близько 200 000), щоб одержати співвідношення Т-клітин до клітин-мішеней 10:1. 50 мкл 0,8 % NP-40 додають до контрольної лунки, що містить клітини-мішені, залишають на 15 хвилин, і далі додають по 100 мкл середовища, щоб забезпечити повний контроль лізису.

[00297] Планшети інкубують протягом 4 годин, після чого центрифугують при 1500 об/хв протягом 3 хвилин, і 25 мкл супернатанта з кожної лунки переносять до відповідної лунки 96-лункового планшета для зразків Luma. Планшетам для зразків дають висохнути на повітрі під безпечною хімічною витяжкою протягом 18 годин, після чого зчитують радіоактивність на сцинтиляційному лічильнику з використанням стандартного протоколу.

[00298] Аналіз даних цитотоксичності продемонстрував цитотоксичність Т-клітин, що спрямовується клітинами C4-2, у присутності Т-клітин і націлених біспецифічних молекул анти-PSMA (Фіг. 27). У разі гомодимерних біспецифічних поліпептидів (TSC194, TSC249), спостережувана цитотоксичність загалом була порівнянною для TSC194 і TSC249 (Табл. 10), наводячи на думку про те, що варіант ізоелектричної точки домену зв'язування анти-CD3 scFv DRA222 володіє активністю, рівноцінною батьківському домену зв'язування Cris7.

Таблиця 10

Спостережувана цитотоксичність

	EC ₅₀ для ПЦТК
TSC194	2,8 ± 0,6 нМ
TSC249	2,9 ± 1,0 нМ

ПЕРЕЛІК ПОСЛІДОВНОСТЕЙ

- 5 <110> Emergent Biosolutions Product Development Seattle, LLC.
Natarajan, Sateesh K
Tan, Philip H
McMahan, Catherine J
- 10 <120> Поліпептиди, що зв'язуються із CD3

<130> 2479.113PC03/EJH/BNC

<140> Буде заповнено після надання
15 <141> Даним додається

<150> US 61/799,849
<151> 2013-03-15
- 20 <150> US 61/718,635
<151> 2012-10-25

<150> US 61/636,557
<151> 2012-04-20
- 25 <160> 255

<170> PatentIn версія 3.5
- 30 <210> 1
<211> 66
<212> ДНК
<213> Штучна
- 35 <220>
<223> Сигнальний пептид

<400> 1
atggattttc aagtgcagat tttcagcttc ctgctaataca gtgcttcagt cataatgtcg 60
40 cgagga 66
- 45 <210> 2
<211> 22
<212> Білок
<213> Штучна

<220>
50 <223> Сигнальний пептид

<400> 2

Met Asp Phe Gln Val Gln Ile Phe Ser Phe Leu Leu Ile Ser Ala Ser

1	5	10	15
5	Val Ile Met Ser Arg Gly 20		
10	<210> 3 <211> 1434 <212> ДНК <213> Штучна		
15	<220> <223> DRA209 (H2 L1 з IgG4 AA АЗКЦ-КЗЦ нульовий Fc)		
	<400> 3		
	caggtccagc tgggtgcagtc tgggggscgga gtgggtgcagc ctggggcggtc actgaggctg		60
20	tcctgcaagg cttctggcta cacctttact agatctacga tgcactgggt aaggcaggcc		120
	cctggaaagg gtctggaatg gattggatac attaatccta gcagtgttta tactaattac		180
	aatcagaaat tcaaggacag gttcacaatc agcgcagaca aatccaagag cacagccttc		240
25	ctgcagatgg acagcctgag gcccgaggac accggcgtct atttctgtgc acggccccaa		300
	gtccactatg attacaacgg gtttccttac tggggccaag ggactcccgt cactgtctct		360
	agcggtgggc gaggggtctgg ggggtggcga tccggagggt gtggctctgc acaagacatc		420
30	cagatgacc agtctccaag cagcctgtct gcaagcgtgg gggacagggt caccatgacc		480
	tgcagtgcc gctcaagtgt aagttacatg aactggtacc agcagaagcc gggcaaggcc		540
35	cccaaaagat ggatttatga ctcatccaaa ctggcttctg gagtccctgc tcgcttcagt		600
	ggcagtgggt ctgggaccga ctataccctc acaatcagca gcctgcagcc cgaagatttc		660
	gccacttatt actgccagca gtggagtcgt aaccaccca cgttcggagg ggggaccaag		720
40	ctacaaatta cacgacgaac tgagcccaaa tcttctgaca aaactcacac atgccaccg		780
	tgcccagcac ctgaagccgc agctccgtca gtcttcctct tcccccaaa acccaaggac		840
45	accctcatga tctcccggac ccctgaggtc acgtgcgtgg tggtagacgt gagccaggaa		900
	gaccccgagg tccagttcaa ctggtacgtg gatggcgtgg aggtgcataa tgccaagaca		960
	aagccgcggg aggagcagtt caacagcacg taccgtgtgg tcagcgtcct caccgtcctg		1020
50	caccaggact ggctgaacgg caaggcatac gcctgcgtg tctccaaca aggccctccg		1080
	tcctccatcg agaaaacat ctccaaagcc aaagggcagc cccgagagcc acaggtgtac		1140
55	accctgcccc catcccagga ggagatgacc aagaaccagg tcagcctgac ctgcctggtc		1200
	aaaggcttct accccagcga catcgccgtg gagtgggaga gcaatgggca gccggagaac		1260
	aactacaaga ccacgcctcc cgtgctggac tccgacggct ctttcttct ctacagcagg		1320
60	ctaaccgtgg acaagagccg gtggcaggag gggaatgtct tctcatgctc cgtgatgcat		1380

gaggctctgc acaaccacta cacacagaag agcctctccc tgtctccggg taaa

1434

5 <210> 4
<211> 478
<212> Білок
<213> Штучна

10 <220>
<223> DRA209 (H3 L1 з IgG4 AA АЗКЦ-КЗЦ нульовий Fc)

<400> 4

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

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

25 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

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

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

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

45 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

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

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

60 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				
5	Thr	Leu	Thr	Ile	Ser	Ser	Leu	Gln	Pro	Glu	Asp	Phe	Ala	Thr	Tyr	Tyr	
		210					215					220					
10	Cys	Gln	Gln	Trp	Ser	Arg	Asn	Pro	Pro	Thr	Phe	Gly	Gly	Gly	Thr	Lys	
	225					230					235					240	
15	Leu	Gln	Ile	Thr	Arg	Arg	Thr	Glu	Pro	Lys	Ser	Ser	Asp	Lys	Thr	His	
					245					250					255		
20	Thr	Cys	Pro	Pro	Cys	Pro	Ala	Pro	Glu	Ala	Ala	Ala	Pro	Ser	Val	Phe	
				260					265					270			
25	Leu	Phe	Pro	Pro	Lys	Pro	Lys	Asp	Thr	Leu	Met	Ile	Ser	Arg	Thr	Pro	
			275					280					285				
30	Gln	Phe	Asn	Trp	Tyr	Val	Asp	Gly	Val	Glu	Val	His	Asn	Ala	Lys	Thr	
	305					310					315					320	
35	Lys	Pro	Arg	Glu	Glu	Gln	Phe	Asn	Ser	Thr	Tyr	Arg	Val	Val	Ser	Val	
					325					330					335		
40	Leu	Thr	Val	Leu	His	Gln	Asp	Trp	Leu	Asn	Gly	Lys	Ala	Tyr	Ala	Cys	
				340					345					350			
45	Ala	Val	Ser	Asn	Lys	Gly	Leu	Pro	Ser	Ser	Ile	Glu	Lys	Thr	Ile	Ser	
			355				360						365				
50	Lys	Ala	Lys	Gly	Gln	Pro	Arg	Glu	Pro	Gln	Val	Tyr	Thr	Leu	Pro	Pro	
		370					375					380					
55	Ser	Gln	Glu	Glu	Met	Thr	Lys	Asn	Gln	Val	Ser	Leu	Thr	Cys	Leu	Val	
	385					390					395					400	
60	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 Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp
435 440 445

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

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

15 <210> 5
<211> 1434
<212> ДНК
<213> Штучна

20 <220>
<223> DRA219 (H3 L1 IgG4 AA A3KЦ-К3Ц нульовий Fc)

<400> 5
caggtccagc tgggtgcagtc tgggggcgga gtgggtgcagc ctgggcggtc actgaggctg 60
tcctgcaagg cttctggcta cacctttact agatctacga tgcactgggt aaggcaggcc 120
25 cctggaaagg gtctggaatg gattggatac attaatccta gcagtgttta tactaattac 180
aatcagaaat tcaaggacag gttcacaatc agcgcagaca aatccaagag cacagccttc 240
30 ctgcagatgg acagcctgag gcccgaggac accggcgtct atttctgtgc acggcccca 300
gtccactatg attacaacgg gtttccttac tggggccaag ggactccgt cactgtctct 360
agcggtgggc gaggggtctg ggggtggcgga tccggagggt gtggctctgc acaagacatc 420
35 cagatgaccc agtctccaag cagcctgtct gcaagcgtgg gggacagggt caccatgacc 480
tgcaagtgt aagttacatg aactgggtacc agcagaagcc gggcaaggcc 540
40 cccaaaagat ggatttatga ctcatccaaa ctggcttctg gagtcctgc tcgcttcagt 600
ggcagtgggt ctgggaccga ctataccctc acaatcagca gcctgcagcc cgaagatttc 660
gccacttatt actgccagca gtggagtcgt aaccaccca cgttcggagg ggggaccaag 720
45 ctacaaatta catcctcgag cgagcccaaa tcttctgaca aaactcacac atgccaccg 780
tgcccagcac ctgaagccgc agctccgtca gtcttctct tcccccaaa acccaaggac 840
50 accctcatga tctcccgac ccctgaggtc acgtgcgtgg tggtagcgt gagccaggaa 900
gaccccgagg tccagttcaa ctggtacgtg gatggcgtgg aggtgcataa tgccaagaca 960
aagccgcggg aggagcagtt caacagcacg taccgtgtgg tcagcgtcct caccgtcctg 1020
55 caccaggact ggctgaacgg caaggcatac gcctgcgtg tctccaacaa aggcctcccg 1080
tcctccatcg agaaaaccat ctccaaagcc aaagggcagc cccgagagcc acaggtgtac 1140
60 accctgcccc catcccagga ggagatgacc aagaaccagg tcagcctgac ctgcctggtc 1200

```

aaaggcttct accccagcga catcgccgtg gagtgggaga gcaatgggca gccggagaac      1260
aactacaaga ccacgcctcc cgtgctggac tccgacggct ccttcttcct ctacagcagg      1320
5  ctaaccgtgg acaagagccg gtggcaggag gggaatgtct tctcatgctc cgtgatgcat      1380
gaggctctgc acaaccacta cacacagaag agcctctccc tgtctccggg taaa          1434

10  <210>  6
    <211>  478
    <212>  Білок
    <213>  Штучна

15  <220>
    <223>  DRA219 (H3 L1 IgG4 AA АЗКЦ-КЗЦ нульовий Fc)

    <400>  6

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

```

5	Pro	Gly	Lys	Ala	Pro	Lys	Arg	Trp	Ile	Tyr	Asp	Ser	Ser	Lys	Leu	Ala	180	185	190	
10	Ser	Gly	Val	Pro	Ala	Arg	Phe	Ser	Gly	Ser	Gly	Ser	Gly	Thr	Asp	Tyr	195	200	205	
15	Thr	Leu	Thr	Ile	Ser	Ser	Leu	Gln	Pro	Glu	Asp	Phe	Ala	Thr	Tyr	Tyr	210	215	220	
20	Cys	Gln	Gln	Trp	Ser	Arg	Asn	Pro	Pro	Thr	Phe	Gly	Gly	Gly	Thr	Lys	225	230	235	240
25	Leu	Gln	Ile	Thr	Ser	Ser	Ser	Glu	Pro	Lys	Ser	Ser	Asp	Lys	Thr	His	245	250	255	
30	Thr	Cys	Pro	Pro	Cys	Pro	Ala	Pro	Glu	Ala	Ala	Ala	Pro	Ser	Val	Phe	260	265	270	
35	Leu	Phe	Pro	Pro	Lys	Pro	Lys	Asp	Thr	Leu	Met	Ile	Ser	Arg	Thr	Pro	275	280	285	
40	Glu	Val	Thr	Cys	Val	Val	Val	Asp	Val	Ser	Gln	Glu	Asp	Pro	Glu	Val	290	295	300	
45	Gln	Phe	Asn	Trp	Tyr	Val	Asp	Gly	Val	Glu	Val	His	Asn	Ala	Lys	Thr	305	310	315	320
50	Lys	Pro	Arg	Glu	Glu	Gln	Phe	Asn	Ser	Thr	Tyr	Arg	Val	Val	Ser	Val	325	330	335	
55	Leu	Thr	Val	Leu	His	Gln	Asp	Trp	Leu	Asn	Gly	Lys	Ala	Tyr	Ala	Cys	340	345	350	
60	Ala	Val	Ser	Asn	Lys	Gly	Leu	Pro	Ser	Ser	Ile	Glu	Lys	Thr	Ile	Ser	355	360	365	
65	Lys	Ala	Lys	Gly	Gln	Pro	Arg	Glu	Pro	Gln	Val	Tyr	Thr	Leu	Pro	Pro	370	375	380	
70	Ser	Gln	Glu	Glu	Met	Thr	Lys	Asn	Gln	Val	Ser	Leu	Thr	Cys	Leu	Val	385	390	395	400
75	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

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

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

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

<210> 7
<211> 1434
20 <212> ДНК
<213> Штучна

<220>
25 <223> DRA222 (H4 L1 з IgG4 AA АЗКЦ-КЗЦ нульовий Fc)

<400> 7
caggtccagc tgggtggagtc tggggggcgga gtggtgcagc ctgggcggtc actgaggctg 60
tcttgcaagg cttctggcta cacctttact agatctacga tgcactgggt aaggcaggcc 120
30 cctggacaag gtctggaatg gattggatac attaatccta gcagtgtta tactaattac 180
aatcagaaat tcaaggacag gttcacaaatc agcgcagaca aatccaagag cacagccttc 240
35 ctgcagatgg acagcctgag gcccgaggac accggcgtct atttctgtgc acggccccc 300
gtccactatg attacaacgg gtttccttac tggggccaag ggactcccgt cactgtctct 360
agcgggtggcg gaggggtctgg ggggtggcgga tccggagggt gtggctctgc acaagacatc 420
40 cagatgaccc agtctccaag cagcctgtct gcaagcgtgg gggacagggt caccatgacc 480
tgcagtgcc agtcaagtgt aagttacatg aactggtacc agcagaagcc gggcaaggcc 540
45 cccaaaagat ggatttatga ctcatccaaa ctggcttctg gagtccctgc tcgcttcagt 600
ggcagtgggt ctgggaccga ctataccctc acaatcagca gcctgcagcc cgaagatttc 660
gccacttatt actgccagca gtggagtcgt aaccaccca cgttcggagg ggggaccaag 720
50 ctacaaatta catcctcgag cgagcccaaa tcttctgaca aaactcacac atgcccaccg 780
tgcccagcac ctgaagccgc agctccgtca gtcttctct tcccccaaa acccaaggac 840
55 accctcatga tctcccggac ccctgaggtc acgtgcgtgg tgggtggacgt gagccaggaa 900
gaccccgagg tccagttcaa ctggtacgtg gatggcgtgg aggtgcataa tgccaagaca 960
aagccgcggg aggagcagtt caacagcacg taccgtgtgg tcagcgtcct caccgtcctg 1020
60 caccaggact ggctgaacgg caaggcatac gcctgcgtg tctccaacaa aggcctcccg 1080

```

tcctccatcg agaaaaccat ctccaaagcc aaagggcagc cccgagagcc acaggtgtac      1140
accctgcccc catcccagga ggagatgacc aagaaccagg tcagcctgac ctgcctggtc      1200
5 aaaggcttct accccagcga catcgccgtg gagtgggaga gcaatgggca gccggagaac      1260
aactacaaga ccacgcctcc cgtgctggac tccgacggct ctttcttctt ctacagcagg      1320
10 ctaaccgtgg acaagagccg gtggcaggag gggaatgtct tctcatgctc cgtgatgcat      1380
gaggctctgc acaaccacta cacacagaag agcctctccc tgtctccggg taaa          1434

```

15 <210> 8
 <211> 478
 <212> Білок
 <213> Штучна

20 <220>
 <223> DRA222 (H4 L1 з IgG4 AA АЗКЦ-КЗЦ нульовий Fc)
 <400> 8

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

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

35 Thr Met His Trp Val Arg Gln Ala 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

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

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

50 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

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

60 Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Met Thr

	145		150		155		160									
5	Cys	Ser	Ala	Ser	Ser	Ser	Val	Ser	Tyr	Met	Asn	Trp	Tyr	Gln	Gln	Lys
				165						170					175	
10	Pro	Gly	Lys	Ala	Pro	Lys	Arg	Trp	Ile	Tyr	Asp	Ser	Ser	Lys	Leu	Ala
				180					185					190		
15	Ser	Gly	Val	Pro	Ala	Arg	Phe	Ser	Gly	Ser	Gly	Ser	Gly	Thr	Asp	Tyr
			195					200					205			
20	Thr	Leu	Thr	Ile	Ser	Ser	Leu	Gln	Pro	Glu	Asp	Phe	Ala	Thr	Tyr	Tyr
		210					215					220				
25	Cys	Gln	Gln	Trp	Ser	Arg	Asn	Pro	Pro	Thr	Phe	Gly	Gly	Gly	Thr	Lys
	225					230					235					240
30	Leu	Gln	Ile	Thr	Ser	Ser	Ser	Glu	Pro	Lys	Ser	Ser	Asp	Lys	Thr	His
					245					250					255	
35	Thr	Cys	Pro	Pro	Cys	Pro	Ala	Pro	Glu	Ala	Ala	Ala	Pro	Ser	Val	Phe
				260					265					270		
40	Leu	Phe	Pro	Pro	Lys	Pro	Lys	Asp	Thr	Leu	Met	Ile	Ser	Arg	Thr	Pro
			275					280					285			
45	Glu	Val	Thr	Cys	Val	Val	Val	Asp	Val	Ser	Gln	Glu	Asp	Pro	Glu	Val
		290					295					300				
50	Gln	Phe	Asn	Trp	Tyr	Val	Asp	Gly	Val	Glu	Val	His	Asn	Ala	Lys	Thr
	305					310					315					320
55	Lys	Pro	Arg	Glu	Glu	Gln	Phe	Asn	Ser	Thr	Tyr	Arg	Val	Val	Ser	Val
					325					330					335	
60	Leu	Thr	Val	Leu	His	Gln	Asp	Trp	Leu	Asn	Gly	Lys	Ala	Tyr	Ala	Cys
				340					345					350		
65	Ala	Val	Ser	Asn	Lys	Gly	Leu	Pro	Ser	Ser	Ile	Glu	Lys	Thr	Ile	Ser
			355					360					365			
70	Lys	Ala	Lys	Gly	Gln	Pro	Arg	Glu	Pro	Gln	Val	Tyr	Thr	Leu	Pro	Pro
		370					375					380				
75	Ser	Gln	Glu	Glu	Met	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
 5
 Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp
 420 425 430
 10
 Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp
 435 440 445
 15
 Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His
 450 455 460
 20
 Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
 465 470 475
 <210> 9
 <211> 1434
 25 <212> ДНК
 <213> Штучна
 <220>
 <223> DRA221 (H4 L3 з IgG4 AA АЗКЦ-КЗЦ нульовий Fc)
 30
 <400> 9
 caggtccagc tgggtggagtc tggggggcgga gtggtgcagc ctggggcggtc actgaggctg 60
 tcctgcaagg cttctggcta cacctttact agatctacga tgcactgggt aaggcaggcc 120
 35 cctggacaag gtctggaatg gattggatac attaatccta gcagtgtta tactaattac 180
 aatcagaaat tcaaggacag gttcacaatc agcgcagaca aatccaagag cacagccttc 240
 40 ctgcagatgg acagcctgag gcccaggagac accggcgtct atttctgtgc acggccccaa 300
 gtccactatg attacaacgg gtttccttac tggggccaag ggactccgt cactgtctct 360
 agcgggtggcg gaggggtctgg ggggtggcgga tccggaggtg gtggctctgc acaagacatc 420
 45 cagatgacc agtctccaag cagcctgtct gcaagcgtgg gggacagggt caccatgacc 480
 tgcaagtgt aagttacatg aactggtacc agcagaagcc gggcaaggcc 540
 50 cccaaactcc tcatttatga ctcatccaaa ctggcttctg gaggccctgc tcgcttcagt 600
 ggcaagggt ctgggaccga ctataccctc acaatcagca gcctgcagcc cgaagatttc 660
 gccacttatt actgccagca gtggagtcgt aaccaccca ctttcggcgg agggaccaag 720
 55 gtggagatca aatcctcgag cgagcccaaa tcttctgaca aaactcacac atgccaccg 780
 tgcccagcac ctgaagccgc agctccgtca gtcttctct tcccccaaa acccaaggac 840
 60 accctcatga tctcccgac ccctgaggtc acgtgcgtgg tggtagcgt gagccaggaa 900

gaccccgagg tccagttcaa ctggtacgtg gatggcgtgg aggtgcataa tgccaagaca 960
aagccgcggg aggagcagtt caacagcacg taccgtgtgg tcagcgtcct caccgtcctg 1020
5 caccaggact ggctgaacgg caaggcatac gcctgcgctg tctccaacaa aggcctcccg 1080
tcctccatcg agaaaaccat ctccaaagcc aaagggcagc cccgagagcc acaggtgtac 1140
accctgcccc catcccagga ggagatgacc aagaaccagg tcagcctgac ctgcctggtc 1200
10 aaaggcttct accccagcga catcgccgtg gagtgggaga gcaatgggca gccggagAAC 1260
aactacaaga ccacgcctcc cgtgctggac tccgacggct ccttcttcct ctacagcagg 1320
15 ctaaccgtgg acaagagccg gtggcaggag gggaatgtct tctcatgctc cgtgatgcat 1380
gaggctctgc acaaccacta cacacagaag agcctctccc tgtctccggg taaa 1434

20 <210> 10
<211> 478
<212> Білок
<213> Штучна

25 <220>
<223> DRA221 (H4 L3 з IgG4 AA АЗКЦ-КЗЦ нульовий Fc)
<400> 10

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

35 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 Gln Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45

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

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

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

55 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

60

	Gly	Gly	Ser	Gly	Gly	Gly	Gly	Ser	Ala	Gln	Asp	Ile	Gln	Met	Thr	Gln	
	130						135					140					
5	Ser	Pro	Ser	Ser	Leu	Ser	Ala	Ser	Val	Gly	Asp	Arg	Val	Thr	Met	Thr	
	145					150					155					160	
10	Cys	Ser	Ala	Ser	Ser	Ser	Val	Ser	Tyr	Met	Asn	Trp	Tyr	Gln	Gln	Lys	
					165					170					175		
15	Pro	Gly	Lys	Ala	Pro	Lys	Leu	Leu	Ile	Tyr	Asp	Ser	Ser	Lys	Leu	Ala	
				180					185					190			
20	Ser	Gly	Val	Pro	Ala	Arg	Phe	Ser	Gly	Ser	Gly	Ser	Gly	Thr	Asp	Tyr	
			195					200					205				
25	Thr	Leu	Thr	Ile	Ser	Ser	Leu	Gln	Pro	Glu	Asp	Phe	Ala	Thr	Tyr	Tyr	
	210						215					220					
30	Cys	Gln	Gln	Trp	Ser	Arg	Asn	Pro	Pro	Thr	Phe	Gly	Gly	Gly	Thr	Lys	
	225					230					235					240	
35	Val	Glu	Ile	Lys	Ser	Ser	Ser	Glu	Pro	Lys	Ser	Ser	Asp	Lys	Thr	His	
					245					250					255		
40	Thr	Cys	Pro	Pro	Cys	Pro	Ala	Pro	Glu	Ala	Ala	Ala	Pro	Ser	Val	Phe	
				260					265					270			
45	Leu	Phe	Pro	Pro	Lys	Pro	Lys	Asp	Thr	Leu	Met	Ile	Ser	Arg	Thr	Pro	
			275					280					285				
50	Glu	Val	Thr	Cys	Val	Val	Val	Asp	Val	Ser	Gln	Glu	Asp	Pro	Glu	Val	
	290						295					300					
55	Gln	Phe	Asn	Trp	Tyr	Val	Asp	Gly	Val	Glu	Val	His	Asn	Ala	Lys	Thr	
	305					310					315					320	
60	Lys	Pro	Arg	Glu	Glu	Gln	Phe	Asn	Ser	Thr	Tyr	Arg	Val	Val	Ser	Val	
					325					330					335		
65	Leu	Thr	Val	Leu	His	Gln	Asp	Trp	Leu	Asn	Gly	Lys	Ala	Tyr	Ala	Cys	
				340					345					350			
70	Ala	Val	Ser	Asn	Lys	Gly	Leu	Pro	Ser	Ser	Ile	Glu	Lys	Thr	Ile	Ser	
			355					360					365				
75	Lys	Ala	Lys	Gly	Gln	Pro	Arg	Glu	Pro	Gln	Val	Tyr	Thr	Leu	Pro	Pro	

	370		375		380	
5	Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val	385	390	395	400	
10	Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly	405	410	415		
15	Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp	420	425	430		
20	Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp	435	440	445		
25	Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys	465	470	475		
30	<210> 11 <211> 1434 <212> ДНК <213> Штучна					
35	<220> <223> DRA223 (H3 L3 з IgG4 AA АЗКЦ-КЗЦ нульовий Fc)					
40	<400> 11 caggtccagc tgggtgcagtc tgggggcgga gtgggtgcagc ctgggcggtc actgaggctg				60	
45	tcctgcaagg cttctggcta cacctttact agatctacga tgcactgggt aaggcaggcc				120	
50	cctggaaagg gtctggaatg gattggatac attaatccta gcagtgttta tactaattac				180	
55	aatcagaaat tcaaggacag gttcacaatc agcgcagaca aatccaagag cacagccttc				240	
60	ctgcagatgg acagcctgag gcccgaggac accggcgtct atttctgtgc acggcccca				300	
	gtccactatg attacaacgg gtttccttac tggggccaag ggactcccgt cactgtctct				360	
	agcgggtggcg gaggggtctgg ggggtggcgga tccggagggtg gtggctctgc acaagacatc				420	
	cagatgaccc agtctccaag cagcctgtct gcaagcgtgg gggacagggt caccatgacc				480	
	tgcagtgcc a gctcaagtgt aagttacatg aactggtacc agcagaagcc gggcaaggcc				540	
	cccaaactcc tcatttatga ctcatccaaa ctggcttctg gagtccctgc tcgcttcagt				600	
	ggcagtgggt ctgggaccga ctataccctc acaatcagca gcctgcagcc cgaagatttc				660	
	gccacttatt actgccagca gtggagtcgt aaccaccca ctttcggcgg agggaccaag				720	
	gtggagatca aatcctcgag cgagcccaaa tcttctgaca aaactcacac atgcccaccg				780	

tgcccagcac ctgaagccgc agctccgtca gtcttcctct tcccccaaa acccaaggac 840
 accctcatga tctcccggac ccctgaggtc acgtgcggtg tggtaggacgt gagccaggaa 900
 5 gaccccgagg tccagttcaa ctggtacgtg gatggcggtg aggtgcataa tgccaagaca 960
 aagccgcggg aggagcagtt caacagcacg taccgtgtgg tcagcgtcct caccgtcctg 1020
 10 caccaggact ggctgaacgg caaggcatac gcctgcgctg tctccaacaa aggcctcccg 1080
 tcctccatcg agaaaacat ctccaaagcc aaagggcagc cccgagagcc acaggtgtac 1140
 accctgcccc catcccagga ggagatgacc aagaaccagg tcagcctgac ctgcctggtc 1200
 15 aaaggcttct accccagcga catcgccgtg gagtgggaga gcaatgggca gccggagaac 1260
 aactacaaga ccacgcctcc cgtgctggac tccgacggct cttcttcct ctacagcagg 1320
 20 ctaaccgtgg acaagagccg gtggcaggag gggaatgtct tctcatgctc cgtgatgcat 1380
 gaggtctctg acaaccacta cacacagaag agcctctccc tgtctccggg taaa 1434

 25 <210> 12
 <211> 478
 <212> Білок
 <213> Штучна

 30 <220>
 <223> DRA223 (H3 L3 з IgG4 AA АЗКЦ-КЗЦ нульовий Fc)
 <400> 12

 35 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
 40 20 25 30

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

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

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

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

 60 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			
5																	
	Gly	Gly	Ser	Gly	Gly	Gly	Gly	Ser	Ala	Gln	Asp	Ile	Gln	Met	Thr	Gln	
		130					135					140					
10	Ser	Pro	Ser	Ser	Leu	Ser	Ala	Ser	Val	Gly	Asp	Arg	Val	Thr	Met	Thr	
	145					150					155					160	
15	Cys	Ser	Ala	Ser	Ser	Ser	Val	Ser	Tyr	Met	Asn	Trp	Tyr	Gln	Gln	Lys	
					165					170					175		
20	Pro	Gly	Lys	Ala	Pro	Lys	Leu	Leu	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				
25																	
	Thr	Leu	Thr	Ile	Ser	Ser	Leu	Gln	Pro	Glu	Asp	Phe	Ala	Thr	Tyr	Tyr	
		210					215					220					
30	Cys	Gln	Gln	Trp	Ser	Arg	Asn	Pro	Pro	Thr	Phe	Gly	Gly	Gly	Thr	Lys	
	225					230					235					240	
35	Val	Glu	Ile	Lys	Ser	Ser	Ser	Glu	Pro	Lys	Ser	Ser	Asp	Lys	Thr	His	
					245					250					255		
40	Thr	Cys	Pro	Pro	Cys	Pro	Ala	Pro	Glu	Ala	Ala	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				
45																	
	Glu	Val	Thr	Cys	Val	Val	Val	Asp	Val	Ser	Gln	Glu	Asp	Pro	Glu	Val	
		290					295					300					
50	Gln	Phe	Asn	Trp	Tyr	Val	Asp	Gly	Val	Glu	Val	His	Asn	Ala	Lys	Thr	
	305					310					315					320	
55	Lys	Pro	Arg	Glu	Glu	Gln	Phe	Asn	Ser	Thr	Tyr	Arg	Val	Val	Ser	Val	
					325					330					335		
60	Leu	Thr	Val	Leu	His	Gln	Asp	Trp	Leu	Asn	Gly	Lys	Ala	Tyr	Ala	Cys	
				340					345					350			

	Ala Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser	
	355 360 365	
5	Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro	
	370 375 380	
10	Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val	
	385 390 395 400	
15	Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly	
	405 410 415	
20	Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp	
	420 425 430	
25	Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His	
	450 455 460	
30	Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys	
	465 470 475	
35	<210> 13 <211> 1443 <212> ДНК <213> Штучна	
40	<220> <223> DRA224 (H5 L4 з IgG4 AA АЗКЦ-КЗЦ нульовий Fc)	
45	<400> 13 caggtccagc ttgtgcagtc tggggctgag gtgaagaagc ctggggcctc agtgaaggtt	60
50	tcctgcaagg cttctggata caccttcact agatctacga tgcactgggt ggcgcaggcc	120
55	cccggacaaa ggcttgagtg gatgggatac attaatccta gcagtgctta tactaattac	180
60	aatcagaaat tcaaggacag agtcaccatt accagggaca catccgcgag cacagcctac	240
65	atggagctga gcagcctgag atctgaagac acggctgtgtg attactgtgc gagaccccaa	300
70	gtccactatg attacaacgg gtttccttac tggggccaag gaaccctggg caccgtctcc	360
75	tcaggtggag gcggttcagg cggaggtgga tccggcggtg gcggatcggg tggcgggcga	420
80	tctgaaattg tgttgacaca gtctccagcc accctgtctt tgtctccagg ggaaagagcc	480
85	accctctcct gcagtgccag ctcaagtgtg agttacatga actggtacca acagaaacct	540
90	ggccaggctc ccaggctcct catctatgac tcatccaaac tggcttctgg catcccagcc	600

	aggttcagtg gcagtgggtc tgggacagac ttactctca ccatcagcag cctagagcct	660
	gaagattttg cagtttatta ctgtcagcag tggagtcgta acccaccac tttcggcgga	720
5	gggaccaagg tggagatcaa atcctcgagc gagcccaaat cttctgacaa aactcacaca	780
	tgcccaccgt gcccagcacc tgaagccgca gctccgtcag tcttctcttt cccccaaaa	840
10	cccaaggaca ccctcatgat ctcccggacc cctgaggtca cgtgctggtt ggtggacgtg	900
	agccaggaag accccgaggt ccagttcaac tggtagctgg atggcgtgga ggtgcataat	960
	gccaagacaa agccgcggga ggagcagttc aacagcacgt accgtgtggt cagcgtcttc	1020
15	accgtctctgc accaggactg gctgaacggc aaggcatacg cctgctgtgt ctccaacaaa	1080
	ggcctcccggt cctccatcga gaaaaccatc tccaaagcca aagggcagcc ccgagagcca	1140
20	caggtgtaca ccctgcccc atcccaggag gagatgacca agaaccaggt cagcctgacc	1200
	tgctgtgtca aaggcttcta cccagcgac atcgccgtgg agtgggagag caatgggcag	1260
	ccggagaaca actacaagac cagcctccc gtgctggact ccgacggctc cttcttcttc	1320
25	tacagcaggc taaccgtgga caagagccgg tggcaggagg ggaatgtctt ctcatgctcc	1380
	gtgatgcatg aggctctgca caaccactac acacagaaga gcctctccct gtctccgggt	1440
30	aaa	1443
	<210> 14	
	<211> 481	
	<212> Білок	
35	<213> Штучна	
	<220>	
	<223> DRA224 (H5 L4 з IgG4 AA АЗКЦ-КЗЦ нульовий Fc)	
40	<400> 14	
	Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala	
	1 5 10 15	
45	Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Arg Ser	
	20 25 30	
50	Thr Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Arg Leu Glu Trp Met	
	35 40 45	
55	Gly Tyr Ile Asn Pro Ser Ser Ala Tyr Thr Asn Tyr Asn Gln Lys Phe	
	50 55 60	
60	Lys Asp Arg Val Thr Ile Thr Arg Asp Thr 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		
5	Ala	Arg	Pro	Gln	Val	His	Tyr	Asp	Tyr	Asn	Gly	Phe	Pro	Tyr	Trp	Gly	
				100					105					110			
10	Gln	Gly	Thr	Leu	Val	Thr	Val	Ser	Ser	Gly	Gly	Gly	Gly	Ser	Gly	Gly	
			115					120						125			
15	Gly	Gly	Ser	Gly	Gly	Gly	Gly	Ser	Gly	Gly	Gly	Gly	Ser	Glu	Ile	Val	
		130					135						140				
20	Leu	Thr	Gln	Ser	Pro	Ala	Thr	Leu	Ser	Leu	Ser	Pro	Gly	Glu	Arg	Ala	
	145					150					155					160	
25	Thr	Leu	Ser	Cys	Ser	Ala	Ser	Ser	Ser	Val	Ser	Tyr	Met	Asn	Trp	Tyr	
					165					170					175		
30	Gln	Gln	Lys	Pro	Gly	Gln	Ala	Pro	Arg	Leu	Leu	Ile	Tyr	Asp	Ser	Ser	
				180					185					190			
35	Lys	Leu	Ala	Ser	Gly	Ile	Pro	Ala	Arg	Phe	Ser	Gly	Ser	Gly	Ser	Gly	
			195					200					205				
40	Thr	Asp	Phe	Thr	Leu	Thr	Ile	Ser	Ser	Leu	Glu	Pro	Glu	Asp	Phe	Ala	
		210					215					220					
45	Val	Tyr	Tyr	Cys	Gln	Gln	Trp	Ser	Arg	Asn	Pro	Pro	Thr	Phe	Gly	Gly	
	225					230					235					240	
50	Gly	Thr	Lys	Val	Glu	Ile	Lys	Ser	Ser	Ser	Glu	Pro	Lys	Ser	Ser	Asp	
					245					250					255		
55	Lys	Thr	His	Thr	Cys	Pro	Pro	Cys	Pro	Ala	Pro	Glu	Ala	Ala	Ala	Pro	
				260					265					270			
60	Ser	Val	Phe	Leu	Phe	Pro	Pro	Lys	Pro	Lys	Asp	Thr	Leu	Met	Ile	Ser	
			275					280					285				
65	Arg	Thr	Pro	Glu	Val	Thr	Cys	Val	Val	Val	Asp	Val	Ser	Gln	Glu	Asp	
		290					295					300					
70	Pro	Glu	Val	Gln	Phe	Asn	Trp	Tyr	Val	Asp	Gly	Val	Glu	Val	His	Asn	
	305					310					315					320	
75	Ala	Lys	Thr	Lys	Pro	Arg	Glu	Glu	Gln	Phe	Asn	Ser	Thr	Tyr	Arg	Val	

	325	330	335	
5	Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Ala	340	345	350
10	Tyr Ala Cys Ala Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys	355	360	365
15	Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr	370	375	380
20	Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr	385	390	395
25	Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu	405	410	415
30	Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu	420	425	430
35	Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp Lys	435	440	445
40	Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu	450	455	460
45	Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly	465	470	475
50	Lys			
	<210> 15			
	<211> 1443			
	<212> ДНК			
	<213> Штучна			
	<220>			
	<223> DRA225 (H6 L4 з IgG4 AA АЗКЦ-КЗЦ нульовий Fc)			
	<400> 15			
	gaggtgcagc tgggtggagtc tgggggaggc ctggtcaagc ctgggggggtc cctgagactc			60
55	tcctgtgcag cctctggatt caccttcagt agatctacga tgcactgggt cgcagggt			120
	ccaggaagg ggctggagt ggtctcatatc attaatccta gcagtgtta tactaattac			180
	aatcagaaat tcaaggaccg attcaccatc tccagagaca acgccaagaa ctactgtat			240
60	ctgcaaatga acagcctgag agccgaggac acggctgtgt attactgtgc gagaccccaa			300

gtccactatg attacaacgg gtttccttac tggggccaag gaaccctggg caccgtctcc 360
 5 tcaggtggag gcggttcagg cggaggtgga tccggcggtg gcggatcggg tggcggcgga 420
 tctgaaattg tgttgacaca gtctccagcc accctgtctt tgtctccagg ggaaagagcc 480
 accctctcct gcagtgccag ctcaagtgtg agttacatga actggtacca acagaaacct 540
 10 ggccaggctc ccaggctcct catctatgac tcatccaaac tggcttctgg catcccagcc 600
 aggttcagtg gcagtgggtc tgggacagac ttactctca ccatcagcag cctagagcct 660
 gaagattttg cagtttatta ctgtcagcag tggagtcgta acccaccac tttcggcgga 720
 15 gggaccaagg tggagatcaa atcctcgagc gagcccaaat cttctgacaa aactcacaca 780
 tgcccaccgt gccagcacc tgaagccgca gctccgtcag tcttctctt cccccaaaa 840
 20 cccaaggaca ccctcatgat ctcccggacc cctgaggtca cgtgctggg ggtggacgtg 900
 agccaggaag accccgaggt ccagttcaac tgggtacgtg atggcgtgga ggtgcataat 960
 gccaaagaca agccgcggga ggagcagttc aacagcacgt accgtgtggg cagcgtcttc 1020
 25 accgtcctgc accaggactg gctgaacggc aaggcatacg cctgctgtgt ctccaacaaa 1080
 ggctcccgt cctccatcga gaaaaccatc tccaaagcca aagggcagcc ccgagagcca 1140
 30 caggtgtaca ccctgcccc atcccaggag gagatgacca agaaccaggg cagcctgacc 1200
 tgcttggtca aaggcttcta cccagcgcac atcgccgtgg agtgggagag caatgggcag 1260
 ccggagaaca actacaagac cagcctccc gtgctggact ccgacggctc cttcttcttc 1320
 35 tacagcaggc taaccgtgga caagagccgg tggcaggagg ggaatgtctt ctcatgtctc 1380
 gtgatgcatg aggctctgca caaccactac acacagaaga gcctctccct gtctccgggt 1440
 40 aaa 1443

<210> 16
 <211> 481
 45 <212> Білок
 <213> Штучна

<220>
 <223> DRA225 (H6 L4 з IgG4 AA АЗКЦ-КЗЦ нульовий Fc)
 50 <400> 16

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Lys Pro Gly Gly
 1 5 10 15
 55 Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Arg Ser
 20 25 30
 60 Thr Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

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

5 Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp
 290 295 300
 Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn
 305 310 315 320
 10 Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg Val
 325 330 335
 15 Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Ala
 340 345 350
 20 Tyr Ala Cys Ala Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys
 355 360 365
 25 Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr
 370 375 380
 Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr
 385 390 395 400
 30 Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu
 405 410 415
 35 Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu
 420 425 430
 40 Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp Lys
 435 440 445
 45 Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu
 450 455 460
 Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
 465 470 475 480
 50 Lys
 55 <210> 17
 <211> 1434
 <212> ДНК
 <213> Штучна
 60 <220>
 <223> DRA233 (H3 L1 з IgG4 AA N297A мутації - інший хвіст Fc

в порівнянні з верхніми конструктами)

	<400> 17	
5	caggtccagc tgggtgcagtc tgggggcgga gtgggtgcagc ctgggcggtc actgaggctg	60
	tcctgcaagg cttctggcta cacctttact agatctacga tgcactgggt aaggcaggcc	120
	cctggaaagg gtctggaatg gattggatac attaatccta gcagtgttta tactaattac	180
10	aatcagaaat tcaaggacag gttcacaaac agcgcagaca aatccaagag cacagccttc	240
	ctgcagatgg acagcctgag gcccgaggac accggcgtct atttctgtgc acggcccca	300
15	gtccactatg attacaacgg gtttccttac tggggccaag ggactcccgt cactgtctct	360
	agcgggtggcg gaggggtctgg ggggtggcgga tccggagggtg gtggctctgc acaagacatc	420
	cagatgaccc agtctccaag cagcctgtct gcaagcgtgg gggacagggt caccatgacc	480
20	tgagtgcca gctcaagtgt aagttacatg aactgggtacc agcagaagcc gggcaaggcc	540
	cccaaaagat ggatttatga ctcatccaaa ctggcttctg gagtccctgc tcgcttcagt	600
25	ggcagtggtg ctgggaccga ctataccctc acaatcagca gcctgcagcc cgaagatttc	660
	gccacttatt actgccagca gtggagtcgt aaccaccca cgttcggagg ggggaccaag	720
	ctacaaatta catcctcgag cgagcccaaa tcttctgaca aaactcacac atgccaccg	780
30	tgcccagcac ctgaagccgc agctccgtca gtcttctct tcccccaaa acccaaggac	840
	accctcatga tctcccgga cctgaggtc acgtgcgtgg tgggtggacgt gagccaggaa	900
35	gaccccgagg tccagttcaa ctggtacgtg gatggcgtgg aggtgcataa tgccaagaca	960
	aagccgcggg aggagcagtt cgccagcacg taccgtgtgg tcagcgtcct caccgtcctg	1020
	caccaggact ggctgaacgg caaggagtac aagtgcagg tctccaaca aggcctccc	1080
40	tcctccatcg agaaaaccat ctccaaagcc aaagggcagc cccgagagcc acaggtgtac	1140
	accctgcccc catcccagga ggagatgacc aagaaccagg tcagcctgac ctgcctggtc	1200
45	aaaggcttct accccagcga catcgccgtg gagtgggaga gcaatgggca gccggagaac	1260
	aactacaaga ccacgcctcc cgtgctggac tccgacggct ccttcttct ctacagcagg	1320
	ctaaccgtgg acaagagccg gtggcaggag gggaatgtct tctcatgctc cgtgatgcat	1380
50	gaggctctgc acaaccacta cacacagaag agcctctccc tgtctccggg taaa	1434
	<210> 18	
	<211> 478	
55	<212> Білок	
	<213> Штучна	
	<220>	
60	<223> DRA233 (H3 L1 з IgG4 AA N297A мутації - інший хвіст Fc в порівнянні з верхніми конструктами)	

<400> 18

5	Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg	1	5	10	15
10	Ser Leu Arg Leu Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Arg Ser	20	25	30	
15	Thr Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile	35	40	45	
20	Gly Tyr Ile Asn Pro Ser Ser Ala Tyr Thr Asn Tyr Asn Gln Lys Phe	50	55	60	
25	Lys Asp Arg Phe Thr Ile Ser Ala Asp Lys Ser Lys Ser Thr Ala Phe	65	70	75	80
30	Leu Gln Met Asp Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Gly Val Tyr Phe Cys	85	90	95	
35	Ala Arg Pro Gln Val His Tyr Asp Tyr Asn Gly Phe Pro Tyr Trp Gly	100	105	110	
40	Gln Gly Thr Pro Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly	115	120	125	
45	Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Ala Gln Asp Ile Gln Met Thr Gln	130	135	140	
50	Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Met Thr	145	150	155	160
55	Cys Ser Ala Ser Ser Ser Val Ser Tyr Met Asn Trp Tyr Gln Gln Lys	165	170	175	
60	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	Ser	Ser	Ser	Glu	Pro	Lys	Ser	Ser	Asp	Lys	Thr	His	
					245					250					255		
5	Thr	Cys	Pro	Pro	Cys	Pro	Ala	Pro	Glu	Ala	Ala	Ala	Pro	Ser	Val	Phe	
				260					265					270			
10	Leu	Phe	Pro	Pro	Lys	Pro	Lys	Asp	Thr	Leu	Met	Ile	Ser	Arg	Thr	Pro	
			275					280					285				
15	Glu	Val	Thr	Cys	Val	Val	Val	Asp	Val	Ser	Gln	Glu	Asp	Pro	Glu	Val	
		290					295					300					
20	Gln	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	Phe	Ala	Ser	Thr	Tyr	Arg	Val	Val	Ser	Val	
					325					330					335		
25	Leu	Thr	Val	Leu	His	Gln	Asp	Trp	Leu	Asn	Gly	Lys	Glu	Tyr	Lys	Cys	
				340					345					350			
30	Lys	Val	Ser	Asn	Lys	Gly	Leu	Pro	Ser	Ser	Ile	Glu	Lys	Thr	Ile	Ser	
			355					360					365				
35	Lys	Ala	Lys	Gly	Gln	Pro	Arg	Glu	Pro	Gln	Val	Tyr	Thr	Leu	Pro	Pro	
		370					375					380					
40	Ser	Gln	Glu	Glu	Met	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		
45	Gln	Pro	Glu	Asn	Asn	Tyr	Lys	Thr	Thr	Pro	Pro	Val	Leu	Asp	Ser	Asp	
				420					425					430			
50	Gly	Ser	Phe	Phe	Leu	Tyr	Ser	Arg	Leu	Thr	Val	Asp	Lys	Ser	Arg	Trp	
			435					440					445				
55	Gln	Glu	Gly	Asn	Val	Phe	Ser	Cys	Ser	Val	Met	His	Glu	Ala	Leu	His	
		450					455					460					
60	Asn	His	Tyr	Thr	Gln	Lys	Ser	Leu	Ser	Leu	Ser	Pro	Gly	Lys			
	465					470					475						

	<210>	19	
	<211>	1434	
	<212>	ДНК	
	<213>	Штучна	
5	<220>		
	<223>	DRA234 (H4 L1 з IgG4 AA N297A мутації - такі ж хвости Fc, як і у DRA233)	
10	<400>	19	
	caggtccagc	tggtggagtc	tggtggcgga
	gtggtgcagc	ctgggcggtc	actgaggctg
			60
	tcctgcaagg	cttctggcta	cacctttact
	agatctacga	tgactgggt	aaggcaggcc
			120
15	cctggacaag	gtctggaatg	gattggatac
	attaatccta	gcagtgtta	tactaattac
			180
	aatcagaaat	tcaaggacag	gttcacaatc
	agcgagaca	aatccaagag	cacagccttc
			240
	ctgcagatgg	acagcctgag	gcccaggagc
	accggcgctc	atttctgtgc	acggcccca
			300
20	gtccactatg	attacaacgg	gtttccttac
	tggtggccaag	ggactcccg	ctgtgtctct
			360
	agcgggtggc	gaggggtctg	gggtggcgga
	tccggagggtg	gtggctctgc	acaagacatc
			420
25	cagatgaccc	agtctccaag	cagcctgtct
	gcaagcgtgg	gggacagggt	caccatgacc
			480
	tgagtgtcca	gctcaagtgt	aagttacatg
	aactgggtacc	agcagaagcc	gggcaaggcc
			540
	cccaaaagat	ggatttatga	ctcatccaaa
	ctggcttctg	gagtccctgc	tcgtttcagt
			600
30	ggcagtgggt	ctgggaccga	ctataccctc
	acaatcagca	gcctgcagcc	cgaagatttc
			660
	gccacttatt	actgccagca	gtggagtcgt
	aaccaccca	cgttcggagg	ggggaccaag
			720
35	ctacaaatta	catcctcgag	cgagcccaaa
	tcttctgaca	aaactcacac	atgccaccg
			780
	tgcccagcac	ctgaagccgc	agctccgtca
	gtcttcctct	tcccccaaa	acccaaggac
			840
	accctcatga	tctcccggac	ccctgagggtc
	acgtgcgtgg	tggtggacgt	gagccaggaa
			900
40	gaccccgagg	tccagttcaa	ctggtacgtg
	gatggcgtgg	aggtgcataa	tgccaagaca
			960
	aagccgcggg	aggagcagtt	cgccagcacg
	taccgtgtgg	tcagcgtcct	caccgtcctg
			1020
45	caccaggact	ggctgaacgg	caaggagtac
	aagtgtcaag	tctccaacaa	aggcctcccg
			1080
	tcctccatcg	agaaaaccat	ctccaaagcc
	aaagggcagc	cccagagacc	acaggtgtac
			1140
	accctgcccc	catcccagga	ggagatgacc
	aagaaccagg	tcagcctgac	ctgcctggtc
			1200
50	aaaggcttct	accccgagca	catcgccgtg
	gagtgaggaga	gcaatgggca	gccggagaac
			1260
	aactacaaga	ccacgcctcc	cggtgtggac
	tccgacggct	ccttcttctc	ctacagcagg
			1320
55	ctaaccgtgg	acaagagccg	gtggcaggag
	gggaatgtct	tctcatgctc	cgatgatcat
			1380
	gaggctctgc	acaaccacta	cacacagaag
	agcctctccc	tgtctccggg	taaa
			1434
60	<210>	20	
	<211>	478	

<212> Білок
<213> Штучна

<220>

5 <223> DRA234 (H4 L1 з IgG4 AA N297A мутації - такі ж хвости Fc, як і у DRA233)

<400> 20

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

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

20 Thr Met His Trp Val Arg Gln Ala 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

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

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

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

40 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

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

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

55 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

60

	Thr	Leu	Thr	Ile	Ser	Ser	Leu	Gln	Pro	Glu	Asp	Phe	Ala	Thr	Tyr	Tyr	
	210						215					220					
5	Cys	Gln	Gln	Trp	Ser	Arg	Asn	Pro	Pro	Thr	Phe	Gly	Gly	Gly	Thr	Lys	
	225					230					235					240	
10	Leu	Gln	Ile	Thr	Ser	Ser	Ser	Glu	Pro	Lys	Ser	Ser	Asp	Lys	Thr	His	
					245					250					255		
15	Thr	Cys	Pro	Pro	Cys	Pro	Ala	Pro	Glu	Ala	Ala	Ala	Pro	Ser	Val	Phe	
				260					265					270			
20	Leu	Phe	Pro	Pro	Lys	Pro	Lys	Asp	Thr	Leu	Met	Ile	Ser	Arg	Thr	Pro	
			275					280					285				
25	Gln	Phe	Asn	Trp	Tyr	Val	Asp	Gly	Val	Glu	Val	His	Asn	Ala	Lys	Thr	
	305					310					315					320	
30	Lys	Pro	Arg	Glu	Glu	Gln	Phe	Ala	Ser	Thr	Tyr	Arg	Val	Val	Ser	Val	
					325					330					335		
35	Leu	Thr	Val	Leu	His	Gln	Asp	Trp	Leu	Asn	Gly	Lys	Glu	Tyr	Lys	Cys	
				340					345					350			
40	Lys	Val	Ser	Asn	Lys	Gly	Leu	Pro	Ser	Ser	Ile	Glu	Lys	Thr	Ile	Ser	
			355					360					365				
45	Lys	Ala	Lys	Gly	Gln	Pro	Arg	Glu	Pro	Gln	Val	Tyr	Thr	Leu	Pro	Pro	
	370						375					380					
50	Ser	Gln	Glu	Glu	Met	Thr	Lys	Asn	Gln	Val	Ser	Leu	Thr	Cys	Leu	Val	
	385					390					395					400	
55	Lys	Gly	Phe	Tyr	Pro	Ser	Asp	Ile	Ala	Val	Glu	Trp	Glu	Ser	Asn	Gly	
					405					410					415		
60	Gln	Pro	Glu	Asn	Asn	Tyr	Lys	Thr	Thr	Pro	Pro	Val	Leu	Asp	Ser	Asp	
				420					425					430			
65	Gly	Ser	Phe	Phe	Leu	Tyr	Ser	Arg	Leu	Thr	Val	Asp	Lys	Ser	Arg	Trp	
			435					440					445				
70	Gln	Glu	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			
5	465	470	475	
	<210> 21			
	<211> 363			
10	<212> ДНК			
	<213> Штучна			
	<220>			
	<223> ланцюг H1			
15	<400> 21			
	caggtccagc tgggtgcagtc tggggctgaa gtgaagaagc ctggggcctc agtgaagggtg			60
	tcctgcaagg cttctggcta cacctttact agatctacga tgcactgggt aaaacaggcc			120
20	cctggacagg gtctggaatg gattggatac attaatccta gcagtgttta tactaattac			180
	aatcagaaat tcaaggacaa ggccacattg actgcagaca aatcctccag tacagcctac			240
25	atgcaactga gtagcctgag gtctgaggac accgcagtct attactgtgc acggccccaa			300
	gtccactatg attacaacgg gtttccttac tggggccaag ggactctgggt cactgtctct			360
	agc			363
30				
	<210> 22			
	<211> 121			
	<212> Білок			
35	<213> Штучна			
	<220>			
	<223> ланцюг H1			
40	<400> 22			
	Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala			
	1 5 10 15			
45	Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Arg Ser			
	20 25 30			
50	Thr Met His Trp Val Lys Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile			
	35 40 45			
55	Gly Tyr Ile Asn Pro Ser Ser Ala Tyr Thr Asn Tyr Asn Gln Lys Phe			
	50 55 60			
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	Arg	Ser	Glu	Asp	Thr	Ala	Val	Tyr	Tyr	Cys	
					85					90					95		
5	Ala	Arg	Pro	Gln	Val	His	Tyr	Asp	Tyr	Asn	Gly	Phe	Pro	Tyr	Trp	Gly	
				100					105					110			
10	Gln	Gly	Thr	Leu	Val	Thr	Val	Ser	Ser								
			115					120									
15	<210>	23															
	<211>	363															
	<212>	ДНК															
	<213>	Штучна															
20	<220>																
	<223>	ланцюг Н2															
	<400>	23															
	caggtccagc	tggtgcagtc	tggtgcagtc	tggtgcagtc	tggtgcagtc	tggtgcagtc	tggtgcagtc	tggtgcagtc	tggtgcagtc	tggtgcagtc	tggtgcagtc	tggtgcagtc	tggtgcagtc	tggtgcagtc	tggtgcagtc	tggtgcagtc	60
25	tcctgcaagg	cttctggcta	cacctttact	agatctacga	tgactgggtt	aaggcaggcc											120
	cctggaaagg	gtctggaatg	gattggatac	attaatccta	gcagtgttta	tactaattac											180
	aatcagaaat	tcaaggacaa	ggccacattg	actgcagaca	aatccaagaa	cacagcctac											240
30	atggagctga	gtagcctgag	gtctgaggac	accgcagtct	attactgtgc	acggccccc											300
	gtccactatg	attacaacgg	gtttccttac	tggtggccaag	ggactctggt	caactgtctct											360
35	agc																363
40	<210>	24															
	<211>	121															
	<212>	Білок															
	<213>	Штучна															
	<220>																
	<223>	ланцюг Н2															
45	<400>	24															
	Gln	Val	Gln	Leu	Val	Gln	Ser	Gly	Gly	Gly	Val	Val	Gln	Pro	Gly	Arg	
	1				5					10					15		
50	Ser	Leu	Arg	Leu	Ser	Cys	Lys	Ala	Ser	Gly	Tyr	Thr	Phe	Thr	Arg	Ser	
				20					25					30			
55	Thr	Met	His	Trp	Val	Arg	Gln	Ala	Pro	Gly	Lys	Gly	Leu	Glu	Trp	Ile	
			35					40					45				
60	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 Lys Asn Thr Ala Tyr
 65 70 75 80
 5 Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95
 10 Ala Arg Pro Gln Val His Tyr Asp Tyr Asn Gly Phe Pro Tyr Trp Gly
 100 105 110
 15 Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
 115 120
 <210> 25
 <211> 363
 20 <212> ДНК
 <213> Штучна
 <220>
 <223> ланцюг НЗ
 25 <400> 25
 caggtccagc tgggtgcagtc tgggggcgga gtggtgcagc ctgggcggtc actgaggctg 60
 tcctgcaagg cttctggcta cacctttact agatctacga tgcactgggt aaggcaggcc 120
 30 cctggaaaagg gtctggaatg gattggatac attaatccta gcagtgttta tactaattac 180
 aatcagaaat tcaaggacag gttcacaatc agcgcagaca aatccaagag cacagccttc 240
 35 ctgcagatgg acagcctgag gcccgaggac accggcgtct atttctgtgc acggcccca 300
 gtccactatg attacaacgg gtttccttac tggggccaag ggactcccgt cactgtctct 360
 agc 363
 40
 <210> 26
 <211> 121
 <212> Білок
 45 <213> Штучна
 <220>
 <223> ланцюг НЗ
 50 <400> 26
 Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg
 1 5 10 15
 55 Ser Leu Arg Leu Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Arg Ser
 20 25 30
 60 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
 5
 Lys Asp Arg Phe Thr Ile Ser Ala Asp Lys Ser Lys Ser Thr Ala Phe
 65 70 75 80
 10
 Leu Gln Met Asp Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Gly Val Tyr Phe Cys
 85 90 95
 15
 Ala Arg Pro Gln Val His Tyr Asp Tyr Asn Gly Phe Pro Tyr Trp Gly
 100 105 110
 20
 Gln Gly Thr Pro Val Thr Val Ser Ser
 115 120
 <210> 27
 <211> 363
 25 <212> ДНК
 <213> Штучна
 <220>
 <223> ланцюг Н4
 30
 <400> 27
 caggtccagc tgggtggagtc tggggggcgga gtggtgcagc ctgggcggtc actgaggctg 60
 tcctgcaagg cttctggcta cacctttact agatctacga tgcactgggt aaggcaggcc 120
 35 cctggacaag gtctggaatg gattggatac attaatccta gcagtgccta tactaattac 180
 aatcagaaat tcaaggacag gttcacaatc agcgcagaca aatccaagag cacagccttc 240
 40 ctgcagatgg acagcctgag gcccgaggac accggcgtct atttctgtgc acggccccaa 300
 gtccactatg attacaacgg gtttccttac tggggccaag ggactcccgt cactgtctct 360
 agc 363
 45
 <210> 28
 <211> 121
 <212> Білок
 50 <213> Штучна
 <220>
 <223> ланцюг Н4
 55 <400> 28
 Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg
 1 5 10 15
 60
 Ser Leu Arg Leu Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Arg Ser

	20	25	30
5	Thr Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile 35 40 45		
10	Gly Tyr Ile Asn Pro Ser Ser Ala Tyr Thr Asn Tyr Asn Gln Lys Phe 50 55 60		
15	Lys Asp Arg Phe Thr Ile Ser Ala Asp Lys Ser Lys Ser Thr Ala Phe 65 70 75 80		
20	Leu Gln Met Asp Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Gly Val Tyr Phe Cys 85 90 95		
25	Ala Arg Pro Gln Val His Tyr Asp Tyr Asn Gly Phe Pro Tyr Trp Gly 100 105 110		
30	Gln Gly Thr Pro Val Thr Val Ser Ser 115 120		
35	<210> 29 <211> 363 <212> ДНК <213> Штучна		
40	<220> <223> ланцюг Н5		
45	<400> 29 caggtccagc ttgtgcagtc tggggctgag gtgaagaagc ctggggcctc agtgaaggtt 60 tcctgcaagg cttctggata caccttcact agatctacga tgcactgggt gcgccaggcc 120 cccggaacaaa ggcttgagtg gatgggatac attaataccta gcagtgttta tactaattac 180 aatcagaaat tcaaggacag agtcaccatt accagggaca catccgcgag cacagcctac 240 atggagctga gcagcctgag atctgaagac acggctgtgt attactgtgc gagaccccaa 300 gtccactatg attacaacgg gtttccttac tggggccaag gaaccctggt caccgtctcc 360 tca 363		
50	<210> 30 <211> 121 <212> Білок <213> Штучна		
55	<220> <223> ланцюг Н5		
60	<400> 30		

[illegible]

<220>

<223> ланцюг H6

<400> 32

5

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

10

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

15

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

20

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

25

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

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

30

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

35

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 33

<211> 324

40

<212> ДНК

<213> Штучна

<220>

<223> ланцюг L1

45

<400> 33

gcacaagaca tccagatgac ccagtctcca agcagcctgt ctgcaagcgt gggggacagg 60

gtcaccatga cctgcagtgc cagctcaagt gtaagttaca tgaactggta ccagcagaag 120

50

ccgggcaagg cccccaag atggatttat gactcatcca aactggcttc tggagtcctt 180

gctcgcttca gtggcagtgg gtctgggacc gactataccc tcacaatcag cagcctgcag 240

55

cccgaagatt tcgccactta ttactgccag cagtggagtc gtaaccacc caggttcgga 300

ggggggacca agctacaaat taca 324

60

<210> 34

<211> 108

<212> Білок
 <213> Штучна

 <220>
 5 <223> ланцюг L1

 <400> 34

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

 Val Gly Asp Arg Val Thr Met Thr Cys Ser Ala Ser Ser Ser Val Ser
 20 25 30
 15

 Tyr Met Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Arg Trp
 35 40 45
 20

 Ile Tyr Asp Ser Ser Lys Leu Ala Ser Gly Val Pro Ala Arg Phe Ser
 50 55 60
 25

 Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Tyr Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln
 65 70 75 80
 30

 Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Trp Ser Arg Asn Pro
 85 90 95
 35

 Pro Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Gln Ile Thr
 100 105
 40

 <210> 35
 <211> 324
 <212> ДНК
 40 <213> Штучна

 <220>
 <223> ланцюг L2

 45 <400> 35
 gcacaagaca tccagatgac ccagtctcca agcagcctgt ctgcaagcgt gggggacagg 60

 gtcaccatca cctgcagtgc cagctcaagt gtaagttaca tgaactggta ccagcagacc 120
 50 cccggcaagg cccccaag atggatttat gactcatcca aactggcttc tggagtcctt 180

 agccgcttca gtggcagtgg gtctgggacc gacttcaccc tcacaatcag cagcctgcag 240

 cccgaagata tcgccactta ttactgccag cagtggagtc gtaaccacc cagcttcgga 300
 55 caggggacca agctacaaat taca 324

 <210> 36
 60 <211> 108
 <212> Білок

<213> Штучна

<220>

<223> ланцюг L2

5 <400> 36

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

10 Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Ser Ala Ser Ser Ser Val Ser
20 25 30

15 Tyr Met Asn Trp Tyr Gln Gln Thr Pro Gly Lys Ala Pro Lys Arg Trp
35 40 45

20 Ile Tyr Asp Ser Ser Lys Leu Ala Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser
50 55 60

25 Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln
65 70 75 80

Pro Glu Asp Ile Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Trp Ser Arg Asn Pro
85 90 95

30 Pro Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Gln Ile Thr
100 105

35 <210> 37
<211> 324
<212> ДНК
<213> Штучна

40 <220>
<223> ланцюг L3

<400> 37

45 gcacaagaca tccagatgac ccagtctcca agcagcctgt ctgcaagcgt gggggacagg 60

gtcaccatga cctgcagtgc cagctcaagt gtaagttaca tgaactggta ccagcagaag 120

ccgggcaagg cccccaact cctcatttat gactcatcca aactggcttc tggagtcctt 180

50 gctcgcttca gtggcagtgg gtctgggacc gactataccc tcacaatcag cagcctgcag 240

cccgaagatt tcgccactta ttactgccag cagtggagtc gtaaccacc cactttcggc 300

55 ggagggacca aggtggagat caaa 324

<210> 38
<211> 108
<212> Білок
<213> Штучна

60

<220>
 <223> ланцюг L3

5 <400> 38

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

10 Val Gly Asp Arg Val Thr Met Thr Cys Ser Ala Ser Ser Ser Val Ser
 20 25 30

15 Tyr Met Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu
 35 40 45

20 Ile Tyr Asp Ser Ser Lys Leu Ala Ser Gly Val Pro Ala Arg Phe Ser
 50 55 60

25 Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Tyr Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln
 65 70 75 80

Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Trp Ser Arg Asn Pro
 85 90 95

30 Pro Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
 100 105

35 <210> 39
 <211> 318
 <212> ДНК
 <213> Штучна

40 <220>
 <223> ланцюг L4

<400> 39

45 gaaattgtgt tgacacagtc tccagccacc ctgtctttgt ctccagggga aagagccacc 60

ctctcctgca gtgccagctc aagtgttaagt tacatgaact ggtaccaaca gaaacctggc 120

caggctccca ggctcctcat ctatgactca tccaaactgg cttctggcat cccagccagg 180

50 ttcagtggca gtgggtctgg gacagacttc actctacca tcagcagcct agagcctgaa 240

gattttgcag tttattactg tcagcagtgg agtcgtaacc caccacttt cggcggaggg 300

accaaggtgg agatcaaa 318

55

<210> 40
 <211> 106
 <212> Білок
 <213> Штучна

60

<220>

<223> ланцюг L4

<400> 40

5

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

10

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Ser Ala Ser Ser Ser Val Ser Tyr Met
20 25 30

15

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

20

Asp Ser Ser Lys Leu Ala Ser Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser
50 55 60

25

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

Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Trp Ser Arg Asn Pro Pro Thr
85 90 95

30

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

35

<210> 41

<211> 244

<212> Білок

<213> Штучна

40

<220>

<223> домени зв'язування DRA209

<400> 41

45

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

50

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

55

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

60

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

5 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
 10 Gln Gly Thr Pro Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly
 115 120 125
 15 Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Ala Gln Asp Ile Gln Met Thr Gln
 130 135 140
 20 Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Met Thr
 145 150 155 160
 25 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
 30 Ser Gly Val Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Tyr
 195 200 205
 35 Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr
 210 215 220
 40 Cys Gln Gln Trp Ser Arg Asn Pro Pro Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys
 225 230 235 240
 Leu Gln Ile Thr
 45
 <210> 42
 <211> 247
 <212> Білок
 50 <213> Штучна
 <220>
 <223> DRA209 плюс з'єднувальна послідовність
 55 <400> 42
 Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg
 1 5 10 15
 60 Ser Leu Arg Leu Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Arg Ser

	20	25	30
5	Thr Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile 35 40 45		
10	Gly Tyr Ile Asn Pro Ser Ser Ala Tyr Thr Asn Tyr Asn Gln Lys Phe 50 55 60		
15	Lys Asp Arg Phe Thr Ile Ser Ala Asp Lys Ser Lys Ser Thr Ala Phe 65 70 75 80		
20	Leu Gln Met Asp Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Gly Val Tyr Phe Cys 85 90 95		
25	Ala Arg Pro Gln Val His Tyr Asp Tyr Asn Gly Phe Pro Tyr Trp Gly 100 105 110		
30	Gln Gly Thr Pro Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly 115 120 125		
35	Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Ala Gln Asp Ile Gln Met Thr Gln 130 135 140		
40	Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Met Thr 145 150 155 160		
45	Cys Ser Ala Ser Ser Ser Val Ser Tyr Met Asn Trp Tyr Gln Gln Lys 165 170 175		
50	Pro Gly Lys Ala Pro Lys Arg Trp Ile Tyr Asp Ser Ser Lys Leu Ala 180 185 190		
55	Ser Gly Val Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Tyr 195 200 205		
60	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 Arg Thr 245		
	<210> 43 <211> 98		

<212> Білок
<213> Штучна

<220>

5 <223> IGHV1-69*1

<400> 43

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

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

20 Ala Ile Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

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

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

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

Ala Arg

35

<210> 44
<211> 98

40 <212> Білок
<213> Штучна

<220>

<223> IGHV3-30*01

45 <400> 44

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

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

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

60 Ala Val Ile Ser Tyr Asp Gly Ser Asn Lys Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
 65 70 75 80
 5
 Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95
 10 Ala Arg
 15
 <210> 45
 <211> 115
 <212> Білок
 <213> Штучна
 20
 <220>
 <223> CRIS7 VH
 <400> 45
 25
 Gln Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Ala Glu Leu Ala Arg Pro Gly Ala
 1 5 10 15
 30
 Ser Val Lys Met Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Arg Ser
 20 25 30
 35
 Thr Met His Trp Val Lys Gln Arg Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
 35 40 45
 40
 Gly Tyr Ile Asn Pro Ser Ser Ala Tyr Thr Asn Tyr Asn Gln Lys Phe
 50 55 60
 45
 Lys Asp Lys Ala Thr Leu Thr Ala Asp Lys Ser Ser Ser Thr Ala Tyr
 65 70 75 80
 50
 Met Gln Leu Ser Ser Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95
 55
 Ala Ser Pro Gln Val His Tyr Asp Tyr Asn Gly Phe Pro Tyr Trp Gly
 100 105 110
 60
 Gln Gly Thr
 115
 55
 <210> 46
 <211> 107
 <212> Білок
 <213> Штучна
 60
 <220>

<223> CRIS7 VL

<400> 46

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

10 Glu Lys Val Thr Met Thr Cys Ser Ala Ser Ser Ser Val Ser Tyr Met
20 25 30

15 Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Ser Gly Thr Ser Pro Lys Arg Trp Ile Tyr
35 40 45

20 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

25 Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Trp Ser Arg Asn Pro Pro Thr
85 90 95

30 Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Gln Ile Thr Arg
100 105

<210> 47

<211> 121

35 <212> Білок

<213> Штучна

<220>

<223> DRA161 VH

40

<400> 47

45 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

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

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

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

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

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

<210> 48
15 <211> 107
<212> Білок
<213> Штучна

<220>
20 <223> DRA161 VL

<400> 48

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

Asp Arg Val Thr Met Thr Cys Ser Ala Ser Ser Ser Val Ser Tyr Met
20 25 30

30 Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Arg Trp Ile Tyr
35 40 45

35 Asp Ser Ser Lys Leu Ala Ser Gly Val Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser
50 55 60

40 Gly Ser Gly Thr Asp Tyr Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu
65 70 75 80

45 Asp Phe 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

50 <210> 49
<211> 5
<212> Білок
55 <213> Штучна

<220>
<223> CRIS7 VH CDR1

60 <400> 49

```

Arg Ser Thr Met His
1          5

5  <210>  50
   <211>  17
   <212>  Білок
   <213>  Штучна

10 <220>
   <223>  CRIS7 VH CDR2

   <400>  50

15 Tyr Ile Asn Pro Ser Ser Ala Tyr Thr Asn Tyr Asn Gln Lys Phe Lys
   1          5          10          15

   Asp

20

   <210>  51
   <211>  11
   <212>  Білок
   <213>  Штучна

   <220>
   <223>  CRIS7 VHCDR3

30 <400>  51

   Gln Val His Tyr Asp Tyr Asn Gly Phe Pro Tyr
   1          5          10

35

   <210>  52
   <211>  10
   <212>  Білок
   <213>  Штучна

   <220>
   <223>  CRIS7 VL CDR1

45 <400>  52

   Ser Ala Ser Ser Ser Val Ser Tyr Met Asn
   1          5          10

50

   <210>  53
   <211>  7
   <212>  Білок
   <213>  Штучна

55

   <220>
   <223>  CRIS7 VL CDR2

   <400>  53

60 Asp Ser Ser Lys Leu Ala Ser

```

1 5

5 <210> 54
 <211> 9
 <212> Білок
 <213> Штучна

10 <220>
 <223> CRIS7 VL CDR3

<400> 54

15 Gln Gln Trp Ser Arg Asn Pro Pro Thr
 1 5

20 <210> 55
 <211> 216
 <212> Білок
 <213> Штучна

25 <220>
 <223> DRA161 модифікований домен Fc

<400> 55

30 Ala Pro Glu Ala Ala Ala Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro
 1 5 10 15

Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val
 20 25 30

35 Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val
 35 40 45

40 Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln
 50 55 60

45 Phe Ala Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln
 65 70 75 80

50 Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly
 85 90 95

Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro
 100 105 110

55 Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr
 115 120 125

60 Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser
 130 135 140

Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr
 145 150 155 160
 5
 Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr
 165 170 175
 10
 Ser Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe
 180 185 190
 15 Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys
 195 200 205
 20 Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
 210 215
 <210> 56
 <211> 2289
 25 <212> ДНК
 <213> Штучна
 <220>
 <223> Гуманізований TSC249 Scorpion (huVL-VH#2 107-1A4 scFv-Fc-DRA222
 30 scFv)
 <400> 56
 atggaagcac cagcgcagct tctcttcctc ctgctactct ggctcccaga taccaccggt 60
 35 gatatccaga tgaccagctc tccatccgcc atgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 120
 atcacttgcc gggcgagtaa gagcattagc aaatatttag cctggtttca gcagaaacca 180
 gggaaagtgc ctaagctccg catccattct ggatctactt tgcaatcagg ggtcccatct 240
 40 cggttcagtg gcagtggatc tgggacagaa ttactctca ccatcagcag cctgcagcct 300
 gaagattttg caacttatta ctgtcaacag catattgaat acccgtggac gttcggccaa 360
 45 gggaccaagg tggaaatcaa acgaggtggc ggagggctctg ggggtggcgg atccggaggt 420
 ggtggctctc aggtccagct ggtacagtct ggggctgagg tgaagaagcc tggggcttca 480
 gtgaaggtct cctgcaaggc ttctggatac acattcactg actactacat gcactgggtg 540
 50 cgacaggccc ctggacaagg gcttgagtgg atgggatatt ttaatcctta taatgattat 600
 actagatacg cacagaagtt ccagggcaga gtcacatga ccagggacac gtctatcagc 660
 55 acagcctaca tggagctgag cagcctgaga tctgacgaca cggccgtgta ttactgtgca 720
 agatcggatg gttactacga tgctatggac tactggggtc aaggaaccac agtcaccgtc 780
 tcctcgagtg agcccaaadc ttctgacaaa actcacacat gccaccgtg cccagcacct 840
 60 gaagccgcgg gtgcaccgtc agtcttcctc ttcccccaa aaccaagga caccctcatg 900

	atctcccgga cccctgaggt cacatgcgtg gtggtggacg tgagccacga agaccctgag	960
5	gtcaagttca actggtacgt ggacggcgtg gaggtgcata atgccaagac aaagccgcgg	1020
	gaggagcagt acaacagcac gtaccgtgtg gtcagcgtcc tcaccgtcct gcaccaggac	1080
	tggctgaatg gcaaggcgta cgcgtgcbg gtctccaaca aagccctccc agccccatc	1140
10	gagaaaacca tctccaaagc caaagggcag ccccgagaac cacaggtgta caccctgccc	1200
	ccatcccggg atgagctgac caagaaccag gtcagcctga cctgcctggt caaaggcttc	1260
15	tatccaagcg acatcgccgt ggagtgggag agcaatgggc agccggagaa caactacaag	1320
	accacgcctc ccgtgctgga ctccgacggc tccttcttcc tctacagcaa gctcaccgtg	1380
	gacaagagca ggtggcagca ggggaacgtc ttctcatgct ccgtgatgca tgaggctctg	1440
20	cacaaccact acacgcagaa gagcctctcc ctgtctccgg gtcagaggca caacaattct	1500
	tccctgaata caggaactca gatggcaggt cattctccga attctcaggt ccagctggtg	1560
25	gagtctgggg gcggagtggg gcagcctggg cggctactga ggctgtcctg caaggcttct	1620
	ggctacacct ttactagatc tacgatgcac tgggtaaggc aggccctgg acaaggctctg	1680
	gaatggattg gatacattaa tcctagcagt gcttatacta attacaatca gaaattcaag	1740
30	gacaggttca caatcagcgc agacaaatcc aagagcacag ccttcctgca gatggacagc	1800
	ctgaggcccc aggacaccgg cgtctatctt tgtgcacggc cccaagtcca ctatgattac	1860
35	aacggggttc cttactgggg ccaagggact cccgtcactg tctctagcgg tggcggaggg	1920
	tctgggggtg gcggatccgg aggtgggtggc tctgcacaag acatccagat gaccagctct	1980
	ccaagcagcc tgtctgcaag cgtggggggac agggtcacca tgacctgcag tgccagctca	2040
40	agtgtaaagt acatgaactg gtaccagcag aagccgggca agggcccaa aagatggatt	2100
	tatgactcat ccaaactggc ttctggagtc cctgctcgct tcagtggcag tgggtctggg	2160
45	accgactata ccctcacaat cagcagcctg cagcccgaag atttcgccac ttattactgc	2220
	cagcagtgga gtcgtaacct acccacgttc ggagggggga ccaagctaca aattacatcc	2280
	tccagctaa	2289
50	<210> 57 <211> 742 <212> Білок <213> Штучна	
55	<220> <223> Гуманізований TSC249 Scorpion (huVL-VH#2 107-1A4 scFv-Fc-DRA222 scFV)	
60	<400> 57	

	Asp	Ile	Gln	Met	Thr	Gln	Ser	Pro	Ser	Ala	Met	Ser	Ala	Ser	Val	Gly	
	1				5					10					15		
5	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	
10			35					40					45				
	His	Ser	Gly	Ser	Thr	Leu	Gln	Ser	Gly	Val	Pro	Ser	Arg	Phe	Ser	Gly	
15		50					55					60					
	Ser	Gly	Ser	Gly	Thr	Glu	Phe	Thr	Leu	Thr	Ile	Ser	Ser	Leu	Gln	Pro	
	65					70					75					80	
20																	
	Glu	Asp	Phe	Ala	Thr	Tyr	Tyr	Cys	Gln	Gln	His	Ile	Glu	Tyr	Pro	Trp	
					85					90					95		
25	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	
30			115					120					125				
	Gln	Ser	Gly	Ala	Glu	Val	Lys	Lys	Pro	Gly	Ala	Ser	Val	Lys	Val	Ser	
35		130					135					140					
	Cys	Lys	Ala	Ser	Gly	Tyr	Thr	Phe	Thr	Asp	Tyr	Tyr	Met	His	Trp	Val	
	145					150					155					160	
40																	
	Arg	Gln	Ala	Pro	Gly	Gln	Gly	Leu	Glu	Trp	Met	Gly	Tyr	Phe	Asn	Pro	
					165					170					175		
45	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	
50			195					200					205				
	Leu	Arg	Ser	Asp	Asp	Thr	Ala	Val	Tyr	Tyr	Cys	Ala	Arg	Ser	Asp	Gly	
		210					215					220					
55																	
	Tyr	Tyr	Asp	Ala	Met	Asp	Tyr	Trp	Gly	Gln	Gly	Thr	Thr	Val	Thr	Val	
	225					230					235					240	
60																	
	Ser	Ser	Ser	Glu	Pro	Lys	Ser	Ser	Asp	Lys	Thr	His	Thr	Cys	Pro	Pro	

					245					250					255	
5	Cys	Pro	Ala	Pro	Glu	Ala	Ala	Gly	Ala	Pro	Ser	Val	Phe	Leu	Phe	Pro
				260					265					270		
10	Pro	Lys	Pro	Lys	Asp	Thr	Leu	Met	Ile	Ser	Arg	Thr	Pro	Glu	Val	Thr
			275					280					285			
15	Cys	Val	Val	Val	Asp	Val	Ser	His	Glu	Asp	Pro	Glu	Val	Lys	Phe	Asn
		290					295					300				
20	Trp	Tyr	Val	Asp	Gly	Val	Glu	Val	His	Asn	Ala	Lys	Thr	Lys	Pro	Arg
	305					310					315					320
25	Glu	Glu	Gln	Tyr	Asn	Ser	Thr	Tyr	Arg	Val	Val	Ser	Val	Leu	Thr	Val
					325					330					335	
30	Leu	His	Gln	Asp	Trp	Leu	Asn	Gly	Lys	Ala	Tyr	Ala	Cys	Ala	Val	Ser
				340					345					350		
35	Asn	Lys	Ala	Leu	Pro	Ala	Pro	Ile	Glu	Lys	Thr	Ile	Ser	Lys	Ala	Lys
			355					360					365			
40	Gly	Gln	Pro	Arg	Glu	Pro	Gln	Val	Tyr	Thr	Leu	Pro	Pro	Ser	Arg	Asp
		370					375					380				
45	Glu	Leu	Thr	Lys	Asn	Gln	Val	Ser	Leu	Thr	Cys	Leu	Val	Lys	Gly	Phe
	385					390					395					400
50	Tyr	Pro	Ser	Asp	Ile	Ala	Val	Glu	Trp	Glu	Ser	Asn	Gly	Gln	Pro	Glu
					405					410					415	
55	Asn	Asn	Tyr	Lys	Thr	Thr	Pro	Pro	Val	Leu	Asp	Ser	Asp	Gly	Ser	Phe
				420					425					430		
60	Phe	Leu	Tyr	Ser	Lys	Leu	Thr	Val	Asp	Lys	Ser	Arg	Trp	Gln	Gln	Gly
			435					440					445			
65	Asn	Val	Phe	Ser	Cys	Ser	Val	Met	His	Glu	Ala	Leu	His	Asn	His	Tyr
		450					455					460				
70	Thr	Gln	Lys	Ser	Leu	Ser	Leu	Ser	Pro	Gly	Gln	Arg	His	Asn	Asn	Ser
	465					470					475					480
75	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		
5																
	Leu	Arg	Leu	Ser	Cys	Lys	Ala	Ser	Gly	Tyr	Thr	Phe	Thr	Arg	Ser	Thr
			515					520					525			
10																
	Met	His	Trp	Val	Arg	Gln	Ala	Pro	Gly	Gln	Gly	Leu	Glu	Trp	Ile	Gly
		530					535					540				
15																
	Tyr	Ile	Asn	Pro	Ser	Ser	Ala	Tyr	Thr	Asn	Tyr	Asn	Gln	Lys	Phe	Lys
	545					550					555					560
20																
	Asp	Arg	Phe	Thr	Ile	Ser	Ala	Asp	Lys	Ser	Lys	Ser	Thr	Ala	Phe	Leu
					565					570					575	
25																
	Gln	Met	Asp	Ser	Leu	Arg	Pro	Glu	Asp	Thr	Gly	Val	Tyr	Phe	Cys	Ala
				580					585					590		
30																
	Arg	Pro	Gln	Val	His	Tyr	Asp	Tyr	Asn	Gly	Phe	Pro	Tyr	Trp	Gly	Gln
			595					600					605			
35																
	Gly	Ser	Gly	Gly	Gly	Gly	Ser	Ala	Gln	Asp	Ile	Gln	Met	Thr	Gln	Ser
	625					630					635					640
40																
	Pro	Ser	Ser	Leu	Ser	Ala	Ser	Val	Gly	Asp	Arg	Val	Thr	Met	Thr	Cys
					645					650					655	
45																
	Ser	Ala	Ser	Ser	Ser	Val	Ser	Tyr	Met	Asn	Trp	Tyr	Gln	Gln	Lys	Pro
				660					665					670		
50																
	Gly	Lys	Ala	Pro	Lys	Arg	Trp	Ile	Tyr	Asp	Ser	Ser	Lys	Leu	Ala	Ser
			675					680					685			
55																
	Gly	Val	Pro	Ala	Arg	Phe	Ser	Gly	Ser	Gly	Ser	Gly	Thr	Asp	Tyr	Thr
		690					695					700				
60																
	Leu	Thr	Ile	Ser	Ser	Leu	Gln	Pro	Glu	Asp	Phe	Ala	Thr	Tyr	Tyr	Cys
	705					710					715					720
65																
	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

5
<210> 58
<211> 2268
<212> ДНК
<213> Штучна

10
<220>
<223> Гуманізований TSC250 Scorpion (huVL-VH#2 107-1A4 scFv-Fc-DRA222 scFv, з лінкером H81)

15
<400> 58
atggaagcac cagcgcagct tctcttcctc ctgctactct ggctcccaga taccaccggt 60
gatatccaga tgaccagtc tccatccgcc atgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 120
20 atcacttgcc gggcgagtaa gagcattagc aaatatttag cctggtttca gcagaaacca 180
gggaaagtgc ctaagctccg catccattct ggatctactt tgcaatcagg ggtcccatct 240
cggttcagtg gcagtggatc tgggacagaa ttactctca ccatcagcag cctgcagcct 300
25 gaagattttg caacttatta ctgtcaacag catattgaat acccgtggac gttcggccaa 360
gggaccaagg tggaaatcaa acgaggtggc ggagggctctg ggggtggcgg atccggaggt 420
30 ggtggctctc aggtccagct ggtacagtct ggggctgagg tgaagaagcc tggggcttca 480
gtgaaggctc cctgcaaggc ttctggatac acattcactg actactacat gcactgggtg 540
cgacaggccc ctggacaagg gcttgagtgg atgggatatt ttaatcctta taatgattat 600
35 actagatacg cacagaagtt ccagggcaga gtcaccatga ccagggacac gtctatcagc 660
acagcctaca tggagctgag cagcctgaga tctgacgaca cggccgtgta ttactgtgca 720
40 agatcggatg gttactacga tgctatggac tactggggtc aaggaaccac agtcaccgtc 780
tcctcgagtg agcccaaate ttctgacaaa actcacacat gccaccgtg cccagcacct 840
gaagccgcgg gtgcaccgtc agtcttcctc tccccccaa aaccaagga caccctcatg 900
45 atctcccga cccctgaggt cacatgcgtg gtgggtggacg tgagccacga agaccctgag 960
gtcaagttca actggtacgt ggacggcgtg gaggtgcata atgccaagac aaagccgcgg 1020
50 gaggagcagt acaacagcac gtaccgtgtg gtcagcgtcc tcaccgtcct gcaccaggac 1080
tggtgaatg gcaaggcgta cgcgtgctcg gtctccaaca aagccctccc agccccatc 1140
gagaaaacca tctccaaagc caaagggcag ccccgagaac cacaggtgta caccctgccc 1200
55 ccatcccggg atgagctgac caagaaccag gtcagcctga cctgcctggg caaaggcttc 1260
tatccaagcg acatcgccgt ggagtgggag agcaatgggc agccggagaa caactacaag 1320
60 accacgcctc ccgtgctgga ctccgacggc tccttcttcc tctacagcaa gtcaccgtg 1380

gacaagagca ggtggcagca ggggaacgtc ttctcatgct ccgtgatgca tgaggctctg 1440
 cacaaccact acacgcagaa gagcctctcc ctgtctccgg gtgaagttca aattcccttg 1500
 5 accgaaagtt acagcccgaa ttctcaggtc cagctggtgg agtctggggg cggagtgggtg 1560
 cagcctgggc ggtcactgag gctgtcctgc aaggcttctg gctacacctt tactagatct 1620
 acgatgcact gggtaaggca ggcccctgga caaggtctgg aatggattgg atacattaat 1680
 10 cctagcagtg cttatactaa ttacaatcag aaattcaagg acaggttcac aatcagcgca 1740
 gacaaatcca agagcacagc cttcctgcag atggacagcc tgaggcccgga ggacaccggc 1800
 15 gtctattttct gtgcacggcc ccaagtccac tatgattaca acgggtttcc ttactggggc 1860
 caagggactc ccgtcactgt ctctagcggg ggcggagggt ctgggggtgg cggatccgga 1920
 ggtggtggct ctgcacaaga catccagatg acccagtctc caagcagcct gtctgcaagc 1980
 20 gtggggggaca gggtcaccat gacctgcagt gccagctcaa gtgtaagtta catgaactgg 2040
 taccagcaga agccgggcaa ggccccaaa agatggattt atgactcatc caaactggct 2100
 25 tctggagtcc ctgctcgctt cagtggcagt gggctctggga ccgactatac cctcacaatc 2160
 agcagcctgc agcccgaaga tttcgccact tattactgcc agcagtggag tcgtaaccga 2220
 cccacgttcg gagggggggac caagctacaa attacatcct ccagctaa 2268
 30
 <210> 59
 <211> 1477
 <212> Білок
 35 <213> Штучна
 <220>
 <223> Гуманізований TSC250 Scorpion (huVL-VH#2 107-1A4 scFv-Fc-DRA222
 scFv, з лінкером H81)
 40
 <400> 59
 Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ala Met Ser Ala Ser Val Gly
 1 5 10 15
 45
 Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Lys Ser Ile Ser Lys Tyr
 20 25 30
 50
 Leu Ala Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly Lys Val Pro Lys Leu Arg Ile
 35 40 45
 55 His Ser Gly Ser Thr Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
 50 55 60
 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		
5	Thr	Phe	Gly	Gln	Gly	Thr	Lys	Val	Glu	Ile	Lys	Arg	Gly	Gly	Gly	Gly	
				100					105					110			
10	Ser	Gly	Gly	Gly	Gly	Ser	Gly	Gly	Gly	Gly	Ser	Gln	Val	Gln	Leu	Val	
			115					120					125				
15	Gln	Ser	Gly	Ala	Glu	Val	Lys	Lys	Pro	Gly	Ala	Ser	Val	Lys	Val	Ser	
		130					135					140					
20	Cys	Lys	Ala	Ser	Gly	Tyr	Thr	Phe	Thr	Asp	Tyr	Tyr	Met	His	Trp	Val	
	145					150					155					160	
25	Arg	Gln	Ala	Pro	Gly	Gln	Gly	Leu	Glu	Trp	Met	Gly	Tyr	Phe	Asn	Pro	
					165					170					175		
30	Tyr	Asn	Asp	Tyr	Thr	Arg	Tyr	Ala	Gln	Lys	Phe	Gln	Gly	Arg	Val	Thr	
				180					185					190			
35	Met	Thr	Arg	Asp	Thr	Ser	Ile	Ser	Thr	Ala	Tyr	Met	Glu	Leu	Ser	Ser	
			195					200					205				
40	Leu	Arg	Ser	Asp	Asp	Thr	Ala	Val	Tyr	Tyr	Cys	Ala	Arg	Ser	Asp	Gly	
		210					215					220					
45	Tyr	Tyr	Asp	Ala	Met	Asp	Tyr	Trp	Gly	Gln	Gly	Thr	Thr	Val	Thr	Val	
	225					230					235					240	
50	Ser	Ser	Ser	Glu	Pro	Lys	Ser	Ser	Asp	Lys	Thr	His	Thr	Cys	Pro	Pro	
					245					250					255		
55	Cys	Pro	Ala	Pro	Glu	Ala	Ala	Gly	Ala	Pro	Ser	Val	Phe	Leu	Phe	Pro	
				260					265					270			
60	Pro	Lys	Pro	Lys	Asp	Thr	Leu	Met	Ile	Ser	Arg	Thr	Pro	Glu	Val	Thr	
			275					280					285				
65	Cys	Val	Val	Val	Asp	Val	Ser	His	Glu	Asp	Pro	Glu	Val	Lys	Phe	Asn	
		290					295					300					
70	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		
5	Leu	His	Gln	Asp	Trp	Leu	Asn	Gly	Lys	Ala	Tyr	Ala	Cys	Ala	Val	Ser	
				340					345					350			
10	Asn	Lys	Ala	Leu	Pro	Ala	Pro	Ile	Glu	Lys	Thr	Ile	Ser	Lys	Ala	Lys	
			355					360					365				
15	Gly	Gln	Pro	Arg	Glu	Pro	Gln	Val	Tyr	Thr	Leu	Pro	Pro	Ser	Arg	Asp	
		370					375					380					
20	Glu	Leu	Thr	Lys	Asn	Gln	Val	Ser	Leu	Thr	Cys	Leu	Val	Lys	Gly	Phe	
	385					390					395					400	
25	Tyr	Pro	Ser	Asp	Ile	Ala	Val	Glu	Trp	Glu	Ser	Asn	Gly	Gln	Pro	Glu	
					405					410					415		
30	Asn	Asn	Tyr	Lys	Thr	Thr	Pro	Pro	Val	Leu	Asp	Ser	Asp	Gly	Ser	Phe	
				420					425					430			
35	Phe	Leu	Tyr	Ser	Lys	Leu	Thr	Val	Asp	Lys	Ser	Arg	Trp	Gln	Gln	Gly	
		435						440					445				
40	Asn	Val	Phe	Ser	Cys	Ser	Val	Met	His	Glu	Ala	Leu	His	Asn	His	Tyr	
		450					455					460					
45	Thr	Gln	Lys	Ser	Leu	Ser	Leu	Ser	Pro	Gly	Gln	Arg	His	Asn	Asn	Ser	
	465					470					475					480	
50	Ser	Leu	Asn	Thr	Gly	Thr	Gln	Met	Ala	Gly	His	Ser	Pro	Asn	Ser	Gln	
					485					490					495		
55	Val	Gln	Leu	Val	Glu	Ser	Gly	Gly	Gly	Val	Val	Gln	Pro	Gly	Arg	Ser	
			500					505						510			
60	Leu	Arg	Leu	Ser	Cys	Lys	Ala	Ser	Gly	Tyr	Thr	Phe	Thr	Arg	Ser	Thr	
		515						520					525				
65	Met	His	Trp	Val	Arg	Gln	Ala	Pro	Gly	Gln	Gly	Leu	Glu	Trp	Ile	Gly	
		530					535					540					
70	Tyr	Ile	Asn	Pro	Ser	Ser	Ala	Tyr	Thr	Asn	Tyr	Asn	Gln	Lys	Phe	Lys	
	545					550					555					560	
75	Asp	Arg	Phe	Thr	Ile	Ser	Ala	Asp	Lys	Ser	Lys	Ser	Thr	Ala	Phe	Leu	

	565					570					575					
5	Gln	Met	Asp	Ser	Leu	Arg	Pro	Glu	Asp	Thr	Gly	Val	Tyr	Phe	Cys	Ala
				580					585					590		
10	Arg	Pro	Gln	Val	His	Tyr	Asp	Tyr	Asn	Gly	Phe	Pro	Tyr	Trp	Gly	Gln
			595					600					605			
15	Gly	Thr	Pro	Val	Thr	Val	Ser	Ser	Gly	Gly	Gly	Gly	Ser	Gly	Gly	Gly
		610					615					620				
20	Gly	Ser	Gly	Gly	Gly	Gly	Ser	Ala	Gln	Asp	Ile	Gln	Met	Thr	Gln	Ser
	625				630						635					640
25	Pro	Ser	Ser	Leu	Ser	Ala	Ser	Val	Gly	Asp	Arg	Val	Thr	Met	Thr	Cys
				645						650					655	
30	Ser	Ala	Ser	Ser	Ser	Val	Ser	Tyr	Met	Asn	Trp	Tyr	Gln	Gln	Lys	Pro
				660					665					670		
35	Gly	Lys	Ala	Pro	Lys	Arg	Trp	Ile	Tyr	Asp	Ser	Ser	Lys	Leu	Ala	Ser
			675					680					685			
40	Gly	Val	Pro	Ala	Arg	Phe	Ser	Gly	Ser	Gly	Ser	Gly	Thr	Asp	Tyr	Thr
		690					695					700				
45	Leu	Thr	Ile	Ser	Ser	Leu	Gln	Pro	Glu	Asp	Phe	Ala	Thr	Tyr	Tyr	Cys
	705				710						715					720
50	Gln	Gln	Trp	Ser	Arg	Asn	Pro	Pro	Thr	Phe	Gly	Gly	Gly	Thr	Lys	Leu
				725						730					735	
55	Gln	Ile	Thr	Ser	Ser	Ser	Asp	Ile	Gln	Met	Thr	Gln	Ser	Pro	Ser	Ala
			740					745						750		
60	Met	Ser	Ala	Ser	Val	Gly	Asp	Arg	Val	Thr	Ile	Thr	Cys	Arg	Ala	Ser
			755					760					765			
65	Lys	Ser	Ile	Ser	Lys	Tyr	Leu	Ala	Trp	Phe	Gln	Gln	Lys	Pro	Gly	Lys
		770					775					780				
70	Val	Pro	Lys	Leu	Arg	Ile	His	Ser	Gly	Ser	Thr	Leu	Gln	Ser	Gly	Val
	785				790					795						800
75	Pro	Ser	Arg	Phe	Ser	Gly	Ser	Gly	Ser	Gly	Thr	Glu	Phe	Thr	Leu	Thr
				805						810					815	

	Ile	Ser	Ser	Leu	Gln	Pro	Glu	Asp	Phe	Ala	Thr	Tyr	Tyr	Cys	Gln	Gln	
				820					825					830			
5																	
	His	Ile	Glu	Tyr	Pro	Trp	Thr	Phe	Gly	Gln	Gly	Thr	Lys	Val	Glu	Ile	
			835					840					845				
10																	
	Lys	Arg	Gly	Gly	Gly	Gly	Ser	Gly	Gly	Gly	Gly	Ser	Gly	Gly	Gly	Gly	
		850					855					860					
15																	
	Ser	Gln	Val	Gln	Leu	Val	Gln	Ser	Gly	Ala	Glu	Val	Lys	Lys	Pro	Gly	
	865					870					875					880	
20																	
	Ala	Ser	Val	Lys	Val	Ser	Cys	Lys	Ala	Ser	Gly	Tyr	Thr	Phe	Thr	Asp	
				885						890					895		
25																	
	Tyr	Tyr	Met	His	Trp	Val	Arg	Gln	Ala	Pro	Gly	Gln	Gly	Leu	Glu	Trp	
				900					905					910			
30																	
	Met	Gly	Tyr	Phe	Asn	Pro	Tyr	Asn	Asp	Tyr	Thr	Arg	Tyr	Ala	Gln	Lys	
		915						920					925				
35																	
	Phe	Gln	Gly	Arg	Val	Thr	Met	Thr	Arg	Asp	Thr	Ser	Ile	Ser	Thr	Ala	
		930					935					940					
40																	
	Tyr	Met	Glu	Leu	Ser	Ser	Leu	Arg	Ser	Asp	Asp	Thr	Ala	Val	Tyr	Tyr	
	945					950				955						960	
45																	
	Cys	Ala	Arg	Ser	Asp	Gly	Tyr	Tyr	Asp	Ala	Met	Asp	Tyr	Trp	Gly	Gln	
					965					970					975		
50																	
	Gly	Thr	Thr	Val	Thr	Val	Ser	Ser	Ser	Glu	Pro	Lys	Ser	Ser	Asp	Lys	
				980					985					990			
55																	
	Thr	His	Thr	Cys	Pro	Pro	Cys	Pro	Ala	Pro	Glu	Ala	Ala	Gly	Ala	Pro	
			995					1000						1005			
60																	
	Ser	Val	Phe	Leu	Phe	Pro	Pro	Lys	Pro	Lys	Asp	Thr	Leu	Met	Ile		
		1010					1015					1020					
65																	
	Ser	Arg	Thr	Pro	Glu	Val	Thr	Cys	Val	Val	Val	Asp	Val	Ser	His		
		1025					1030					1035					
70																	
	Glu	Asp	Pro	Glu	Val	Lys	Phe	Asn	Trp	Tyr	Val	Asp	Gly	Val	Glu		
		1040					1045					1050					

	Val	His	Asn	Ala	Lys	Thr	Lys	Pro	Arg	Glu	Glu	Gln	Tyr	Asn	Ser
	1055						1060					1065			
5	Thr	Tyr	Arg	Val	Val	Ser	Val	Leu	Thr	Val	Leu	His	Gln	Asp	Trp
	1070						1075					1080			
10	Leu	Asn	Gly	Lys	Ala	Tyr	Ala	Cys	Ala	Val	Ser	Asn	Lys	Ala	Leu
	1085						1090					1095			
15	Pro	Ala	Pro	Ile	Glu	Lys	Thr	Ile	Ser	Lys	Ala	Lys	Gly	Gln	Pro
	1100						1105					1110			
20	Arg	Glu	Pro	Gln	Val	Tyr	Thr	Leu	Pro	Pro	Ser	Arg	Asp	Glu	Leu
	1115						1120					1125			
25	Thr	Lys	Asn	Gln	Val	Ser	Leu	Thr	Cys	Leu	Val	Lys	Gly	Phe	Tyr
	1130						1135					1140			
30	Pro	Ser	Asp	Ile	Ala	Val	Glu	Trp	Glu	Ser	Asn	Gly	Gln	Pro	Glu
	1145						1150					1155			
35	Asn	Asn	Tyr	Lys	Thr	Thr	Pro	Pro	Val	Leu	Asp	Ser	Asp	Gly	Ser
	1160						1165					1170			
40	Phe	Phe	Leu	Tyr	Ser	Lys	Leu	Thr	Val	Asp	Lys	Ser	Arg	Trp	Gln
	1175						1180					1185			
45	Gln	Gly	Asn	Val	Phe	Ser	Cys	Ser	Val	Met	His	Glu	Ala	Leu	His
	1190						1195					1200			
50	Asn	His	Tyr	Thr	Gln	Lys	Ser	Leu	Ser	Leu	Ser	Pro	Gly	Glu	Val
	1205						1210					1215			
55	Gln	Ile	Pro	Leu	Thr	Glu	Ser	Tyr	Ser	Pro	Asn	Ser	Gln	Val	Gln
	1220						1225					1230			
60	Leu	Val	Glu	Ser	Gly	Gly	Gly	Val	Val	Gln	Pro	Gly	Arg	Ser	Leu
	1235						1240					1245			
65	Arg	Leu	Ser	Cys	Lys	Ala	Ser	Gly	Tyr	Thr	Phe	Thr	Arg	Ser	Thr
	1250						1255					1260			
70	Met	His	Trp	Val	Arg	Gln	Ala	Pro	Gly	Gln	Gly	Leu	Glu	Trp	Ile
	1265						1270					1275			

	Gly	Tyr	Ile	Asn	Pro	Ser	Ser	Ala	Tyr	Thr	Asn	Tyr	Asn	Gln	Lys
	1280						1285					1290			
5	Phe	Lys	Asp	Arg	Phe	Thr	Ile	Ser	Ala	Asp	Lys	Ser	Lys	Ser	Thr
	1295						1300					1305			
10	Ala	Phe	Leu	Gln	Met	Asp	Ser	Leu	Arg	Pro	Glu	Asp	Thr	Gly	Val
	1310						1315					1320			
15	Tyr	Phe	Cys	Ala	Arg	Pro	Gln	Val	His	Tyr	Asp	Tyr	Asn	Gly	Phe
	1325						1330					1335			
20	Pro	Tyr	Trp	Gly	Gln	Gly	Thr	Pro	Val	Thr	Val	Ser	Ser	Gly	Gly
	1340						1345					1350			
25	Gly	Gly	Ser	Gly	Gly	Gly	Gly	Ser	Gly	Gly	Gly	Gly	Ser	Ala	Gln
	1355						1360					1365			
30	Asp	Ile	Gln	Met	Thr	Gln	Ser	Pro	Ser	Ser	Leu	Ser	Ala	Ser	Val
	1370						1375					1380			
35	Gly	Asp	Arg	Val	Thr	Met	Thr	Cys	Ser	Ala	Ser	Ser	Ser	Val	Ser
	1385						1390					1395			
40	Tyr	Met	Asn	Trp	Tyr	Gln	Gln	Lys	Pro	Gly	Lys	Ala	Pro	Lys	Arg
	1400						1405					1410			
45	Trp	Ile	Tyr	Asp	Ser	Ser	Lys	Leu	Ala	Ser	Gly	Val	Pro	Ala	Arg
	1415						1420					1425			
50	Phe	Ser	Gly	Ser	Gly	Ser	Gly	Thr	Asp	Tyr	Thr	Leu	Thr	Ile	Ser
	1430						1435					1440			
55	Ser	Leu	Gln	Pro	Glu	Asp	Phe	Ala	Thr	Tyr	Tyr	Cys	Gln	Gln	Trp
	1445						1450					1455			
60	Ser	Arg	Asn	Pro	Pro	Thr	Phe	Gly	Gly	Gly	Thr	Lys	Leu	Gln	Ile
	1460						1465					1470			
	Thr	Ser	Ser	Ser											
	1475														
	<210>	60													
	<211>	2274													
	<212>	ДНК													
	<213>	Штучна													

<220>

<223> Гуманізований TSC251 Scorpion (huVL-VH#2 107-1A4 scFv-Fc-DRA222 scFv, з лінкером H83)

5 <400> 60
 atggaagcac cagcgcagct tctcttctct ctgctactct ggctcccaga taccaccggt 60
 gatatccaga tgacccagtc tccatccgcc atgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 120
 10 atcacttgcc gggcgagtaa gagcattagc aaatatttag cctggtttca gcagaaacca 180
 gggaaagtgc ctaagctccg catccattct ggatctactt tgcaatcagg ggtcccatct 240
 cggttcagtg gcagtggatc tgggacagaa ttactctca ccatcagcag cctgcagcct 300
 15 gaagattttg caacttatta ctgtcaacag catattgaat acccgtaggac gttcggccaa 360
 gggaccaagg tggaaatcaa acgaggtggc ggagggctctg ggggtggcgg atccggaggt 420
 20 ggtggctctc aggtccagct ggtacagtct ggggctgagg tgaagaagcc tggggcttca 480
 gtgaaggtct cctgcaaggc ttctggatac acattcactg actactacat gcactgggtg 540
 cgacaggccc ctggacaagg gcttgagtgg atgggatatt ttaatcctta taatgattat 600
 25 actagatacg cacagaagtt ccagggcaga gtcaccatga ccagggacac gtctatcagc 660
 acagcctaca tggagctgag cagcctgaga tctgacgaca cggccgtgta ttactgtgca 720
 30 agatcggatg gttactacga tgctatggac tactggggtc aaggaaccac agtcaccgtc 780
 tctctgagtg agcccaaadc ttctgacaaa actcacacat gccaccgtg cccagcacct 840
 gaagccgctg gtgcaccgtc agtcttctct tccccccaa aaccaagga caccctcatg 900
 35 atctcccga cccctgaggt cacatgcgtg gtggtaggac tgagccacga agaccctgag 960
 gtcaagttca actggtacgt ggacggcgtg gaggtgcata atgccaagac aaagccgctg 1020
 40 gagtagcagt acaacagcac gtaccgtgtg gtcagcgtcc tcaccgtcct gcaccaggac 1080
 tggctgaatg gcaaggcgtg cgcgtgctgc gtctccaaca aagccctccc agccccatc 1140
 gagaaaacca tctcaaagc caaagggcag ccccgagaac cacaggtgta caccctgccc 1200
 45 ccatcccggg atgagctgac caagaaccag gtcagcctga cctgcctggt caaaggcttc 1260
 tatccaagcg acatcgccgt ggagtgggag agcaatgggc agccggagaa caactacaag 1320
 50 accacgcctc cctgtctgga ctccgacggc tccttcttcc tctacagcaa gctcaccgtg 1380
 gacaagagca ggtggcagca ggggaacgtc ttctcatgct ccgtgatgca tgaggctctg 1440
 cacaaccact acacgcagaa gagcctctcc ctgtctccgg gttcttccct gaatacagga 1500
 55 actcagatgg caggtcattc tccgaattct caggtccagc tggtaggagtc tgggggctga 1560
 gtggtagcag ctgggctgct actgaggctg tcctgcaagg cttctggcta cacctttact 1620
 60 agatctacga tgcactgggt aaggcaggcc cctggacaag gtctggaatg gattggatac 1680

	attaatccta	gcagtgc	tta	tactaattac	aatcagaaat	tcaaggacag	gttcacaatc	1740								
	agcgcagaca	aatccaagag	cacagccttc	ctgcagatgg	acagcctgag	gcccgaggac	1800									
5	accggcgtct	atttctgtgc	acggcccca	gtccactatg	attacaacgg	gtttccttac	1860									
	tggggccaag	ggactcccgt	ca	ctgtctct	agcgggtggcg	gagggctctgg	gggtggcgga	1920								
	tccggaggtg	gtggctctgc	acaagacatc	cagatgaccc	agtctccaag	cagcctgtct	1980									
10	gcaagcgtgg	gggacaggg	t	cacatgacc	tgcagtgcc	gctcaagtgt	aagttacatg	2040								
	aactgggtacc	agcagaagcc	gggcaaggcc	cccaaaagat	ggatttatga	ctcatccaaa	2100									
15	ctggcttctg	gagtcctctgc	tcgcttcagt	ggcagtgggt	ctgggaccga	ctataccctc	2160									
	acaatcagca	gcctgcagcc	cgaagatttc	gccacttatt	actgccagca	gtggagtcgt	2220									
	aaccaccca	cgttcggagg	ggggaccaag	ctacaaatta	catcctccag	ctaa	2274									
20																
	<210>	61														
	<211>	737														
	<212>	Білок														
25	<213>	Штучна														
	<220>															
	<223>	Гуманізований	TSC251	Scorpion	(huVL-VH#2	107-1A4	scFv-Fc-DRA222									
		scFv, з лінкером	H83)													
30																
	<400>	61														
	Asp	Ile	Gln	Met	Thr	Gln	Ser	Pro	Ser	Ala	Met	Ser	Ala	Ser	Val	Gly
35	1				5					10					15	
	Asp	Arg	Val	Thr	Ile	Thr	Cys	Arg	Ala	Ser	Lys	Ser	Ile	Ser	Lys	Tyr
				20					25					30		
40																
	Leu	Ala	Trp	Phe	Gln	Gln	Lys	Pro	Gly	Lys	Val	Pro	Lys	Leu	Arg	Ile
			35					40					45			
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
50	65					70					75				80	
	Glu	Asp	Phe	Ala	Thr	Tyr	Tyr	Cys	Gln	Gln	His	Ile	Glu	Tyr	Pro	Trp
55					85					90					95	
	Thr	Phe	Gly	Gln	Gly	Thr	Lys	Val	Glu	Ile	Lys	Arg	Gly	Gly	Gly	Gly
				100					105					110		
60																
	Ser	Gly	Gly	Gly	Gly	Ser	Gly	Gly	Gly	Gly	Ser	Gln	Val	Gln	Leu	Val

	115	120	125
5	Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala Ser Val Lys Val Ser 130 135 140		
10	Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Tyr Tyr Met His Trp Val 145 150 155 160		
15	Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met Gly Tyr Phe Asn Pro 165 170 175		
20	Tyr Asn Asp Tyr Thr Arg Tyr Ala Gln Lys Phe Gln Gly Arg Val Thr 180 185 190		
25	Met Thr Arg Asp Thr Ser Ile Ser Thr Ala Tyr Met Glu Leu Ser Ser 195 200 205		
30	Leu Arg Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Ser Asp Gly 210 215 220		
35	Tyr Tyr Asp Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val 225 230 235 240		
40	Ser Ser Ser Glu Pro Lys Ser Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro 245 250 255		
45	Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly Ala Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro 260 265 270		
50	Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr 275 280 285		
55	Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn 290 295 300		
60	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					
5																	
	Glu	Leu	Thr	Lys	Asn	Gln	Val	Ser	Leu	Thr	Cys	Leu	Val	Lys	Gly	Phe	
	385					390					395					400	
10																	
	Tyr	Pro	Ser	Asp	Ile	Ala	Val	Glu	Trp	Glu	Ser	Asn	Gly	Gln	Pro	Glu	
					405					410					415		
15																	
	Asn	Asn	Tyr	Lys	Thr	Thr	Pro	Pro	Val	Leu	Asp	Ser	Asp	Gly	Ser	Phe	
				420					425					430			
20																	
	Phe	Leu	Tyr	Ser	Lys	Leu	Thr	Val	Asp	Lys	Ser	Arg	Trp	Gln	Gln	Gly	
			435					440					445				
25																	
	Asn	Val	Phe	Ser	Cys	Ser	Val	Met	His	Glu	Ala	Leu	His	Asn	His	Tyr	
		450					455					460					
30																	
	Thr	Gln	Lys	Ser	Leu	Ser	Leu	Ser	Pro	Gly	Ser	Ser	Leu	Asn	Thr	Gly	
	465					470					475					480	
35																	
	Thr	Gln	Met	Ala	Gly	His	Ser	Pro	Asn	Ser	Gln	Val	Gln	Leu	Val	Glu	
					485					490					495		
40																	
	Ser	Gly	Gly	Gly	Val	Val	Gln	Pro	Gly	Arg	Ser	Leu	Arg	Leu	Ser	Cys	
				500					505					510			
45																	
	Lys	Ala	Ser	Gly	Tyr	Thr	Phe	Thr	Arg	Ser	Thr	Met	His	Trp	Val	Arg	
			515					520					525				
50																	
	Gln	Ala	Pro	Gly	Gln	Gly	Leu	Glu	Trp	Ile	Gly	Tyr	Ile	Asn	Pro	Ser	
		530					535					540					
55																	
	Ser	Ala	Tyr	Thr	Asn	Tyr	Asn	Gln	Lys	Phe	Lys	Asp	Arg	Phe	Thr	Ile	
	545					550					555					560	
60																	
	Ser	Ala	Asp	Lys	Ser	Lys	Ser	Thr	Ala	Phe	Leu	Gln	Met	Asp	Ser	Leu	
					565					570					575		
65																	
	Arg	Pro	Glu	Asp	Thr	Gly	Val	Tyr	Phe	Cys	Ala	Arg	Pro	Gln	Val	His	
				580					585					590			
70																	
	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

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

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

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

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

25 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

30 Asn Pro Pro Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Gln Ile Thr Ser Ser
725 730 735

35 Ser

40 <210> 62
<211> 2286
<212> ДНК
<213> Штучна

45 <220>
<223> Гуманізований TSC252 Scorpion (huVL-VH#2 107-1A4 scFv-Fc-DRA222
scFv, з лінкером H91)

<400> 62
atggaagcac cagcgcagct tctcttcctc ctgctactct ggctcccaga taccaccggt 60

50 gatatccaga tgacccagtc tccatccgcc atgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 120
atcacttgcc gggcgagtaa gagcattagc aaatatttag cctggtttca gcagaaacca 180

55 gggaaagtgc ctaagctccg catccattct ggatctactt tgcaatcagg ggtcccatct 240
cggttcagtg gcagtggatc tgggacagaa ttactctca ccatcagcag cctgcagcct 300
gaagattttg caacttatta ctgtcaacag catattgaat acccgtggac gttcggccaa 360

60 gggaccaagg tggaaatcaa acgaggtggc ggagggctctg ggggtggcgg atccggaggt 420

	ggtaggctctc aggtccagct ggtacagtct ggggctgagg tgaagaagcc tggggcttca	480
	gtgaaggtct cctgcaaggc ttctggatac acattcactg actactacat gcactgggtg	540
5	cgacaggccc ctggacaagg gcttgagtgg atgggatatt ttaatcctta taatgattat	600
	actagatacg cacagaagtt ccagggcaga gtcaccatga ccagggacac gtctatcagc	660
	acagcctaca tggagctgag cagcctgaga tctgacgaca cggccgtgta ttactgtgca	720
10	agatcggatg gttactacga tgctatggac tactgggggc aaggaaccac agtcaccgtc	780
	tcctcgagtg agcccaaadc ttctgacaaa actcacacat gccaccgtg cccagcacct	840
15	gaagccgcgg gtgcaccgtc agtcttcctc ttcccccaa aaccaagga caccctcatg	900
	atctcccga cccctgaggt cacatgcgtg gtggtggacg tgagccacga agaccctgag	960
	gtcaagttca actggtacgt ggacggcgtg gaggtgcata atgccaagac aaagccgcgg	1020
20	gaggagcagt acaacagcac gtaccgtgtg gtcagcgtcc tcaccgtcct gcaccaggac	1080
	tggctgaatg gcaaggcgta cgcgtgcgcg gtctccaaca aagccctccc agccccatc	1140
25	gagaaaacca tctccaaagc caaagggcag ccccgagaac cacaggtgta caccctgccc	1200
	ccatcccggg atgagctgac caagaaccag gtcagcctga cctgcctggg caaaggcttc	1260
	tatccaagcg acatcgccgt ggagtgggag agcaatgggc agccggagaa caactacaag	1320
30	accacgcctc ccgtgctgga ctccgacggc tccttcttcc tctacagcaa gctcaccgtg	1380
	gacaagagca ggtggcagca ggggaacgtc ttctcatgct ccgtgatgca tgaggctctg	1440
35	cacaaccact acacgcagaa gagcctctcc ctgtctccgg gtaactcatt agcaaaccaa	1500
	gaagttcaaa ttcccttgac cgaaagttac agcccgaatt ctcaggtcca gctggtggag	1560
	tctgggggcg gagtgggtgca gcctgggcgg tcactgaggc tgtcctgcaa ggcttctggc	1620
40	tacaccttta ctagatctac gatgcactgg gtaaggcagg cccctggaca aggtctggaa	1680
	tggattggat acattaatcc tagcagtgtt tatactaatt acaatcagaa attcaaggac	1740
45	aggttcacaa tcagcgcaga caaatccaag agcacagcct tcctgcagat ggacagcctg	1800
	aggcccgagg acaccggcgt ctatttctgt gcacggcccc aagtccacta tgattacaac	1860
	gggtttcctt actggggcca agggactccc gtcactgtct ctacgggtgg cggaggggtct	1920
50	gggggtggcg gatccggagg tgggtggtct gcacaagaca tccagatgac ccagtctcca	1980
	agcagcctgt ctgcaagcgt gggggacagg gtcaccatga cctgcagtgc cagctcaagt	2040
55	gtaagttaca tgaactggta ccagcagaag ccgggcaagg ccccaaaaag atggatttat	2100
	gactcatcca aactggcttc tggagtccct gctcgcttca gtggcagtgg gtctgggacc	2160
	gactataccc tcacaatcag cagcctgcag cccgaagatt tcgccactta ttactgccag	2220
60	cagtggagtc gtaaccacc cacgttcgga ggggggacca agctacaaat tacatcctcc	2280

agctaa

2286

5 <210> 63
 <211> 741
 <212> Білок
 <213> Штучна

10 <220>
 <223> Гуманізований TSC252 Scorpion (huVL-VH#2 107-1A4 scFv-Fc-DRA222 scFv, з лінкером H91)
 <400> 63

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

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

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

30 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

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

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

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

50 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

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

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

5	Met	Thr	Arg	Asp	Thr	Ser	Ile	Ser	Thr	Ala	Tyr	Met	Glu	Leu	Ser	Ser	195	200	205
10	Leu	Arg	Ser	Asp	Asp	Thr	Ala	Val	Tyr	Tyr	Cys	Ala	Arg	Ser	Asp	Gly	210	215	220
15	Tyr	Tyr	Asp	Ala	Met	Asp	Tyr	Trp	Gly	Gln	Gly	Thr	Thr	Val	Thr	Val	225	230	235
20	Ser	Ser	Ser	Glu	Pro	Lys	Ser	Ser	Asp	Lys	Thr	His	Thr	Cys	Pro	Pro	245	250	255
25	Cys	Pro	Ala	Pro	Glu	Ala	Ala	Gly	Ala	Pro	Ser	Val	Phe	Leu	Phe	Pro	260	265	270
30	Pro	Lys	Pro	Lys	Asp	Thr	Leu	Met	Ile	Ser	Arg	Thr	Pro	Glu	Val	Thr	275	280	285
35	Cys	Val	Val	Val	Asp	Val	Ser	His	Glu	Asp	Pro	Glu	Val	Lys	Phe	Asn	290	295	300
40	Trp	Tyr	Val	Asp	Gly	Val	Glu	Val	His	Asn	Ala	Lys	Thr	Lys	Pro	Arg	305	310	315
45	Glu	Glu	Gln	Tyr	Asn	Ser	Thr	Tyr	Arg	Val	Val	Ser	Val	Leu	Thr	Val	325	330	335
50	Leu	His	Gln	Asp	Trp	Leu	Asn	Gly	Lys	Ala	Tyr	Ala	Cys	Ala	Val	Ser	340	345	350
55	Asn	Lys	Ala	Leu	Pro	Ala	Pro	Ile	Glu	Lys	Thr	Ile	Ser	Lys	Ala	Lys	355	360	365
60	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
	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				
5	Asn	Val	Phe	Ser	Cys	Ser	Val	Met	His	Glu	Ala	Leu	His	Asn	His	Tyr	
		450					455					460					
10	Thr	Gln	Lys	Ser	Leu	Ser	Leu	Ser	Pro	Gly	Asn	Ser	Leu	Ala	Asn	Gln	
	465					470					475					480	
15	Glu	Val	Gln	Ile	Pro	Leu	Thr	Glu	Ser	Tyr	Ser	Pro	Asn	Ser	Gln	Val	
					485					490					495		
20	Gln	Leu	Val	Glu	Ser	Gly	Gly	Gly	Val	Val	Gln	Pro	Gly	Arg	Ser	Leu	
				500					505					510			
25	Arg	Leu	Ser	Cys	Lys	Ala	Ser	Gly	Tyr	Thr	Phe	Thr	Arg	Ser	Thr	Met	
			515					520					525				
30	His	Trp	Val	Arg	Gln	Ala	Pro	Gly	Gln	Gly	Leu	Glu	Trp	Ile	Gly	Tyr	
		530					535					540					
35	Ile	Asn	Pro	Ser	Ser	Ala	Tyr	Thr	Asn	Tyr	Asn	Gln	Lys	Phe	Lys	Asp	
	545					550					555					560	
40	Arg	Phe	Thr	Ile	Ser	Ala	Asp	Lys	Ser	Lys	Ser	Thr	Ala	Phe	Leu	Gln	
					565					570					575		
45	Met	Asp	Ser	Leu	Arg	Pro	Glu	Asp	Thr	Gly	Val	Tyr	Phe	Cys	Ala	Arg	
				580					585					590			
50	Pro	Gln	Val	His	Tyr	Asp	Tyr	Asn	Gly	Phe	Pro	Tyr	Trp	Gly	Gln	Gly	
			595					600					605				
55	Thr	Pro	Val	Thr	Val	Ser	Ser	Gly	Gly	Gly	Gly	Ser	Gly	Gly	Gly	Gly	
	610						615					620					
60	Ser	Gly	Gly	Gly	Gly	Ser	Ala	Gln	Asp	Ile	Gln	Met	Thr	Gln	Ser	Pro	
	625					630					635					640	
65	Ser	Ser	Leu	Ser	Ala	Ser	Val	Gly	Asp	Arg	Val	Thr	Met	Thr	Cys	Ser	
					645					650					655		
70	Ala	Ser	Ser	Ser	Val	Ser	Tyr	Met	Asn	Trp	Tyr	Gln	Gln	Lys	Pro	Gly	
				660					665					670			

	Lys	Ala	Pro	Lys	Arg	Trp	Ile	Tyr	Asp	Ser	Ser	Lys	Leu	Ala	Ser	Gly	
			675					680					685				
5	Val	Pro	Ala	Arg	Phe	Ser	Gly	Ser	Gly	Ser	Gly	Thr	Asp	Tyr	Thr	Leu	
		690					695					700					
10	Thr	Ile	Ser	Ser	Leu	Gln	Pro	Glu	Asp	Phe	Ala	Thr	Tyr	Tyr	Cys	Gln	
	705					710					715					720	
15	Gln	Trp	Ser	Arg	Asn	Pro	Pro	Thr	Phe	Gly	Gly	Gly	Thr	Lys	Leu	Gln	
					725					730					735		
	Ile	Thr	Ser	Ser	Ser												
					740												
20	<210>	64															
	<211>	2250															
	<212>	ДНК															
	<213>	Штучна															
25	<220>																
	<223>	Гуманізований TSC295 Scorpion (huVL-VH#2 107-1A4 scFv-Fc-DRA222 scFv, з лінкером H9)															
30	<400>	64															
	atggaagcac	cagcgcagct	tctcttcctc	ctgctactct	ggctcccaga	taccaccggt										60	
	gatatccaga	tgacccagtc	tccatccgcc	atgtctgcat	ctgtaggaga	cagagtcacc										120	
35	atcacttgcc	gggcgagtaa	gagcattagc	aaatatttag	cctggtttca	gcagaaacca										180	
	gggaaagtgc	ctaagctccg	catccattct	ggatctactt	tgcaatcagg	ggctccatct										240	
	cggttcagtg	gcagtggatc	tgggacagaa	tttactctca	ccatcagcag	cctgcagcct										300	
40	gaagattttg	caacttatta	ctgtcaacag	catattgaat	accctgggac	gttcggccaa										360	
	gggaccaagg	tggaaatcaa	acgaggtggc	ggagggctctg	ggggtggcgg	atccggaggt										420	
45	ggtggctctc	aggtccagct	ggtacagtct	ggggctgagg	tgaagaagcc	tggggcttca										480	
	gtgaaggtct	cctgcaaggc	ttctggatac	acattcactg	actactacat	gcactgggtg										540	
	cgacaggccc	ctggacaagg	gcttgagtgg	atgggatatt	ttaatcctta	taatgattat										600	
50	actagatacg	cacagaagtt	ccagggcaga	gtcaccatga	ccagggacac	gtctatcagc										660	
	acagcctaca	tggagctgag	cagcctgaga	tctgacgaca	cggccgtgta	ttactgtgca										720	
55	agatcggatg	gttactacga	tgctatggac	tactggggtc	aaggaaccac	agtcaccgtc										780	
	tcctcgagtg	agcccaaadc	ttctgacaaa	actcacacat	gcccaccgtg	cccagcacct										840	
	gaagccgcgg	gtgcaccgtc	agtcttcctc	ttccccccaa	aacccaagga	caccctcatg										900	
60	atctcccgga	cccctgaggt	cacatgcgtg	gtgggtggacg	tgagccacga	agaccctgag										960	

gtcaagttca actggtacgt ggacggcgtg gaggtgcata atgccaagac aaagccgcgg 1020
 5 gaggagcagt acaacagcac gtaccgtgtg gtcagcgtcc tcaccgtcct gcaccaggac 1080
 tggctgaatg gcaaggcgta cgcgtgcbg gtctccaaca aagccctccc agccccatc 1140
 gagaaaacca tctccaaagc caaagggcag ccccgagaac cacaggtgta caccctgccc 1200
 10 ccatcccggg atgagctgac caagaaccag gtcagcctga cctgcctggg caaaggcttc 1260
 tatccaagcg acatcgccgt ggagtgggag agcaatgggc agccggagaa caactacaag 1320
 accacgcctc ccgtgctgga ctccgacggc tccttcttcc tctacagcaa gctcaccgtg 1380
 15 gacaagagca ggtggcagca ggggaacgtc ttctcatgct ccgtgatgca tgaggctctg 1440
 cacaaccact acacgcagaa gagcctctcc ctgtctccgg gtgggagccc accttcaccg 1500
 20 aattctcagg tccagctggg ggagtctggg ggcggagtgg tgcagcctgg gcggtcactg 1560
 aggctgtcct gcaaggcttc tggctacacc ttactagat ctacgatgca ctgggtaagg 1620
 caggccccctg gacaaggctt ggaatggatt ggatacatta atcctagcag tgcttatact 1680
 25 aattacaatc agaaattcaa ggacaggttc acaatcagcg cagacaaatc caagagcaca 1740
 gccttctctg agatggacag cctgaggccc gaggacaccg gcgtctatct ctgtgcacgg 1800
 30 cccaagtcc actatgatta caacgggttt ccttactggg gccaaaggac tcccgtcact 1860
 gtctctagcg gtggcgaggg gtctgggggt ggcggatccg gaggtgggtg ctctgcacaa 1920
 gacatccaga tgaccagtc tccaagcagc ctgtctgcaa gcgtggggga cagggtcacc 1980
 35 atgacctgca gtgccagctc aagtgtgaat tacatgaact ggtaccagca gaagccgggc 2040
 aaggccccca aaagatggat ttatgactca tccaaactgg cttctggagt ccctgctcgc 2100
 40 ttcatgtgca gtgggtctgg gaccgactat accctcacia tcagcagcct gcagcccgaa 2160
 gatttcgcca cttattactg ccagcagtgg agtcgtaacc caccacgtt cggagggggg 2220
 accaagctac aaattacatc ctccagctaa 2250
 45

<210> 65
 <211> 729
 <212> Білок
 50 <213> Штучна
 <220>
 <223> Гуманізований TSC295 Scorpion (huVL-VH#2 107-1A4 scFv-Fc-DRA222
 scFv, з лінкером H9)
 55 <400> 65

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ala Met Ser Ala Ser Val Gly
 1 5 10 15
 60

	Asp	Arg	Val	Thr	Ile	Thr	Cys	Arg	Ala	Ser	Lys	Ser	Ile	Ser	Lys	Tyr	
				20					25					30			
5	Leu	Ala	Trp	Phe	Gln	Gln	Lys	Pro	Gly	Lys	Val	Pro	Lys	Leu	Arg	Ile	
			35					40					45				
10	His	Ser	Gly	Ser	Thr	Leu	Gln	Ser	Gly	Val	Pro	Ser	Arg	Phe	Ser	Gly	
		50					55					60					
15	Ser	Gly	Ser	Gly	Thr	Glu	Phe	Thr	Leu	Thr	Ile	Ser	Ser	Leu	Gln	Pro	
	65					70					75					80	
20	Glu	Asp	Phe	Ala	Thr	Tyr	Tyr	Cys	Gln	Gln	His	Ile	Glu	Tyr	Pro	Trp	
					85					90					95		
25	Thr	Phe	Gly	Gln	Gly	Thr	Lys	Val	Glu	Ile	Lys	Arg	Gly	Gly	Gly	Gly	
				100					105					110			
30	Ser	Gly	Gly	Gly	Gly	Ser	Gly	Gly	Gly	Gly	Ser	Gln	Val	Gln	Leu	Val	
			115					120					125				
35	Gln	Ser	Gly	Ala	Glu	Val	Lys	Lys	Pro	Gly	Ala	Ser	Val	Lys	Val	Ser	
		130					135						140				
40	Cys	Lys	Ala	Ser	Gly	Tyr	Thr	Phe	Thr	Asp	Tyr	Tyr	Met	His	Trp	Val	
	145					150					155					160	
45	Arg	Gln	Ala	Pro	Gly	Gln	Gly	Leu	Glu	Trp	Met	Gly	Tyr	Phe	Asn	Pro	
					165					170					175		
50	Tyr	Asn	Asp	Tyr	Thr	Arg	Tyr	Ala	Gln	Lys	Phe	Gln	Gly	Arg	Val	Thr	
				180					185					190			
55	Met	Thr	Arg	Asp	Thr	Ser	Ile	Ser	Thr	Ala	Tyr	Met	Glu	Leu	Ser	Ser	
			195					200					205				
60	Leu	Arg	Ser	Asp	Asp	Thr	Ala	Val	Tyr	Tyr	Cys	Ala	Arg	Ser	Asp	Gly	
		210					215					220					
65	Tyr	Tyr	Asp	Ala	Met	Asp	Tyr	Trp	Gly	Gln	Gly	Thr	Thr	Val	Thr	Val	
	225					230					235					240	
70	Ser	Ser	Ser	Glu	Pro	Lys	Ser	Ser	Asp	Lys	Thr	His	Thr	Cys	Pro	Pro	
					245					250					255		
75	Cys	Pro	Ala	Pro	Glu	Ala	Ala	Gly	Ala	Pro	Ser	Val	Phe	Leu	Phe	Pro	

	260	265	270
5	Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr 275 280 285		
10	Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn 290 295 300		
15	Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg 305 310 315 320		
20	Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val 325 330 335		
25	Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Ala Tyr Ala Cys Ala Val Ser 340 345 350		
30	Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys 355 360 365		
35	Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp 370 375 380		
40	Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe 385 390 395 400		
45	Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu 405 410 415		
50	Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe 420 425 430		
55	Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly 435 440 445		
60	Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr 450 455 460		
65	Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Gly Ser Pro Pro Ser Pro 465 470 475 480		
70	Asn Ser Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro 485 490 495		
75	Gly Arg Ser Leu Arg Leu Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr 500 505 510		

5	Arg	Ser	Thr	Met	His	Trp	Val	Arg	Gln	Ala	Pro	Gly	Gln	Gly	Leu	Glu
			515					520					525			
10	Trp	Ile	Gly	Tyr	Ile	Asn	Pro	Ser	Ser	Ala	Tyr	Thr	Asn	Tyr	Asn	Gln
		530					535					540				
15	Lys	Phe	Lys	Asp	Arg	Phe	Thr	Ile	Ser	Ala	Asp	Lys	Ser	Lys	Ser	Thr
	545					550					555					560
20	Ala	Phe	Leu	Gln	Met	Asp	Ser	Leu	Arg	Pro	Glu	Asp	Thr	Gly	Val	Tyr
					565					570					575	
25	Phe	Cys	Ala	Arg	Pro	Gln	Val	His	Tyr	Asp	Tyr	Asn	Gly	Phe	Pro	Tyr
				580					585					590		
30	Trp	Gly	Gln	Gly	Thr	Pro	Val	Thr	Val	Ser	Ser	Gly	Gly	Gly	Gly	Ser
			595					600					605			
35	Gly	Gly	Gly	Gly	Ser	Gly	Gly	Gly	Gly	Ser	Ala	Gln	Asp	Ile	Gln	Met
		610					615					620				
40	Thr	Gln	Ser	Pro	Ser	Ser	Leu	Ser	Ala	Ser	Val	Gly	Asp	Arg	Val	Thr
	625					630					635					640
45	Met	Thr	Cys	Ser	Ala	Ser	Ser	Ser	Val	Ser	Tyr	Met	Asn	Trp	Tyr	Gln
					645					650					655	
50	Gln	Lys	Pro	Gly	Lys	Ala	Pro	Lys	Arg	Trp	Ile	Tyr	Asp	Ser	Ser	Lys
				660					665					670		
55	Leu	Ala	Ser	Gly	Val	Pro	Ala	Arg	Phe	Ser	Gly	Ser	Gly	Ser	Gly	Thr
			675					680					685			
60	Asp	Tyr	Thr	Leu	Thr	Ile	Ser	Ser	Leu	Gln	Pro	Glu	Asp	Phe	Ala	Thr
		690					695					700				
65	Tyr	Tyr	Cys	Gln	Gln	Trp	Ser	Arg	Asn	Pro	Pro	Thr	Phe	Gly	Gly	Gly
	705					710					715					720
70	Thr	Lys	Leu	Gln	Ile	Thr	Ser	Ser	Ser							
					725											
75	<210>	66														
80	<211>	2283														
85	<212>	ДНК														

<213> Штучна

<220>

5 <223> Гуманізований TSC296 Scorpion (huVL-VH#2 107-1A4 scFv-Fc-DRA222 scFv, з лінкером H94)

<400> 66

	atggaagcac cagcgcagct tctcttcctc ctgctactct ggctcccaga taccaccggt	60
10	gatatccaga tgaccagctc tccatccgcc atgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc	120
	atcacttgcc gggcgagtaa gagcattagc aaatatcttag cctgggtttca gcagaaacca	180
	gggaaagtgc ctaagctccg catccattct ggatctactt tgcaatcagg ggtcccactc	240
15	cggttcagtg gcagtggatc tgggacagaa tttactctca ccatcagcag cctgcagcct	300
	gaagattttg caacttatta ctgtcaacag catattgaat acccgtggac gttcggccaa	360
20	gggaccaagg tggaaatcaa acgaggtggc ggagggctctg ggggtggcgg atccggaggt	420
	ggtggctctc aggtccagct ggtacagtct ggggctgagg tgaagaagcc tggggcttca	480
	gtgaaggtct cctgcaaggc ttctggatac acattcactg actactacat gcactgggtg	540
25	cgacaggccc ctggacaagg gcttgagtgg atgggatatt ttaatcctta taatgattat	600
	actagatacg cacagaagtt ccagggcaga gtcaccatga ccagggacac gtctatcagc	660
30	acagcctaca tggagctgag cagcctgaga tctgacgaca cggccgtgta ttactgtgca	720
	agatcggatg gttactacga tgctatggac tactggggtc aaggaaccac agtcaccgtc	780
	tcctcgagtg agcccaaadc ttctgacaaa actcacacat gccaccgtg cccagcacct	840
35	gaagccgcgg gtgcaccgtc agtcttcctc tccccccaa aaccaagga caccctcatg	900
	atctcccga cccctgaggt cacatgcgtg gtgggtggacg tgagccacga agaccctgag	960
40	gtcaagttca actggtacgt ggacggcgtg gaggtgcata atgccaagac aaagccgcgg	1020
	gaggagcagt acaacagcac gtaccgtgtg gtcagcgtcc tcaccgtcct gcaccaggac	1080
	tggctgaatg gcaaggcgta cgcgtgcgcg gtctccaaca aagccctccc agccccatc	1140
45	gagaaaacca tctccaaagc caaagggcag ccccgagaac cacaggtgta caccctgccc	1200
	ccatcccggg atgagctgac caagaaccag gtcagcctga cctgcctggg caaaggcttc	1260
50	tatccaagcg acatcgccgt ggagtgggag agcaatgggc agccggagaa caactacaag	1320
	accacgcctc ccgtgctgga ctccgacggc tccttcttcc tctacagcaa gtcaccgtg	1380
	gacaagagca ggtggcagca ggggaacgtc ttctcatgct ccgtgatgca tgaggctctg	1440
55	cacaaccact acacgcagaa gagcctctcc ctgtctccgg gttctgggtg aggcgggttc	1500
	ggcggagggtg gctccggcgg tggcggatcg ccgaattctc aggtccagct ggtggagtct	1560
60	gggggcggag tgggtgcagc tgggcggtca ctgaggctgt cctgcaaggc ttctggctac	1620

acctttacta gatctacgat gcactgggta aggcaggccc ctggacaagg tctggaatgg 1680

attggataca ttaatcctag cagtgccttat actaattaca atcagaaatt caaggacagg 1740

5 ttcacaatca gcgcagacaa atccaagagc acagccttcc tgcagatgga cagcctgagg 1800

cccgaggaca ccggcgtcta tttctgtgca cggccccaag tccactatga ttacaacggg 1860

tttccttact ggggccaagg gactcccgtc actgtctcta gcggtggcgg agggctctggg 1920

10 ggtggcggat ccggagggtg tggctctgca caagacatcc agatgacca gtctccaagc 1980

agcctgtctg caagcgtggg ggacagggtc accatgacct gcagtgccag ctcaagtgtg 2040

15 agttacatga actggtacca gcagaagccg ggcaaggccc caaaagatg gatttatgac 2100

tcatccaaac tggcttctgg agtcctgtct cgcttcagtgc gcagtgggtc tgggaccgac 2160

tataccctca caatcagcag cctgcagccc gaagatttcg ccacttatta ctgccagcag 2220

20 tggagtcgta acccaccac gttcggaggg gggaccaagc taaaaattac atcctccagc 2280

taa 2283

25

<210> 67

<211> 740

<212> Білок

<213> Штучна

30

<220>

<223> Гуманізований TSC296 Scorpion (huVL-VH#2 107-1A4 scFv-Fc-DRA222 scFv, з лінкером H94)

35 <400> 67

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ala Met Ser Ala Ser Val Gly

1 5 10 15

40

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Lys Ser Ile Ser Lys Tyr

20 25 30

45

Leu Ala Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly Lys Val Pro Lys Leu Arg Ile

35 40 45

50

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

50 55 60

55

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

65 70 75 80

60

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

85 90 95

60

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

	100	105	110
5	Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gln Val Gln Leu Val 115 120 125		
10	Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala Ser Val Lys Val Ser 130 135 140		
15	Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Tyr Tyr Met His Trp Val 145 150 155 160		
20	Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met Gly Tyr Phe Asn Pro 165 170 175		
25	Tyr Asn Asp Tyr Thr Arg Tyr Ala Gln Lys Phe Gln Gly Arg Val Thr 180 185 190		
30	Met Thr Arg Asp Thr Ser Ile Ser Thr Ala Tyr Met Glu Leu Ser Ser 195 200 205		
35	Leu Arg Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Ser Asp Gly 210 215 220		
40	Tyr Tyr Asp Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val 225 230 235 240		
45	Ser Ser Ser Glu Pro Lys Ser Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro 245 250 255		
50	Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly Ala Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro 260 265 270		
55	Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr 275 280 285		
60	Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn 290 295 300		
65	Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg 305 310 315 320		
70	Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val 325 330 335		
75	Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Ala Tyr Ala Cys Ala Val Ser 340 345 350		

5	Asn	Lys	Ala	Leu	Pro	Ala	Pro	Ile	Glu	Lys	Thr	Ile	Ser	Lys	Ala	Lys	355	360	365
10	Gly	Gln	Pro	Arg	Glu	Pro	Gln	Val	Tyr	Thr	Leu	Pro	Pro	Ser	Arg	Asp	370	375	380
15	Glu	Leu	Thr	Lys	Asn	Gln	Val	Ser	Leu	Thr	Cys	Leu	Val	Lys	Gly	Phe	385	390	395
20	Tyr	Pro	Ser	Asp	Ile	Ala	Val	Glu	Trp	Glu	Ser	Asn	Gly	Gln	Pro	Glu	405	410	415
25	Asn	Asn	Tyr	Lys	Thr	Thr	Pro	Pro	Val	Leu	Asp	Ser	Asp	Gly	Ser	Phe	420	425	430
30	Phe	Leu	Tyr	Ser	Lys	Leu	Thr	Val	Asp	Lys	Ser	Arg	Trp	Gln	Gln	Gly	435	440	445
35	Asn	Val	Phe	Ser	Cys	Ser	Val	Met	His	Glu	Ala	Leu	His	Asn	His	Tyr	450	455	460
40	Thr	Gln	Lys	Ser	Leu	Ser	Leu	Ser	Pro	Gly	Ser	Gly	Gly	Gly	Gly	Ser	465	470	475
45	Gly	Gly	Gly	Gly	Ser	Gly	Gly	Gly	Gly	Ser	Pro	Asn	Ser	Gln	Val	Gln	485	490	495
50	Leu	Val	Glu	Ser	Gly	Gly	Gly	Val	Val	Gln	Pro	Gly	Arg	Ser	Leu	Arg	500	505	510
55	Leu	Ser	Cys	Lys	Ala	Ser	Gly	Tyr	Thr	Phe	Thr	Arg	Ser	Thr	Met	His	515	520	525
60	Trp	Val	Arg	Gln	Ala	Pro	Gly	Gln	Gly	Leu	Glu	Trp	Ile	Gly	Tyr	Ile	530	535	540
65	Asn	Pro	Ser	Ser	Ala	Tyr	Thr	Asn	Tyr	Asn	Gln	Lys	Phe	Lys	Asp	Arg	545	550	555
70	Phe	Thr	Ile	Ser	Ala	Asp	Lys	Ser	Lys	Ser	Thr	Ala	Phe	Leu	Gln	Met	565	570	575
75	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

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

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

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

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

25 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

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

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

Thr Ser Ser Ser
740

40

<210> 68
<211> 2274
<212> ДНК
45 <213> Штучна

<220>
<223> Гуманізований TSC301 Scorpion (huVL-VH#2 107-1A4 scFv-Fc-DRA222
scFv, з лінкером H105)

50

<400> 68
atggaagcac cagcgagct tctcttcctc ctgctactct ggctcccaga taccaccggt 60

gatatccaga tgaccagtc tccatccgcc atgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 120

55 atcacttgcc gggcgagtaa gagcattagc aaatatttag cctggtttca gcagaaacca 180

gggaaagttc ctaagctccg catccattct ggatctactt tgcaatcagg ggtcccatct 240

60 cggttcagtg gcagtggatc tgggacagaa ttactctca ccatcagcag cctgcagcct 300

	gaagattttg	caacttatta	ctgtcaacag	catattgaat	acccgtggac	gttcgggcaa	360
	gggaccaagg	tggaaatcaa	acgaggtggc	ggagggctctg	ggggtggcgg	atccggaggt	420
5	ggtggctctc	aggtccagct	ggtacagtct	ggggctgagg	tgaagaagcc	tggggcttca	480
	gtgaaggtct	cctgcaaggc	ttctggatac	acattcactg	actactacat	gcactgggtg	540
10	cgacaggccc	ctggacaagg	gcttgagtgg	atgggatatt	ttaatcctta	taatgattat	600
	actagatacg	cacagaagtt	ccagggcaga	gtcaccatga	ccagggacac	gtctatcagc	660
	acagcctaca	tggagctgag	cagcctgaga	tctgacgaca	cggccgtgta	ttactgtgca	720
15	agatcggatg	gttactacga	tgctatggac	tactggggtc	aaggaaccac	agtcaccgtc	780
	tcctcgagtg	agcccaaadc	ttctgacaaa	actcacacat	gccaccgtg	cccagcacct	840
20	gaagccgagg	gtgcaccgtc	agtcttcctc	ttccccccaa	aaccaagga	caccctcatg	900
	atctcccggg	cccctgaggt	cacatgcgtg	gtgggtggacg	tgagccacga	agaccctgag	960
	gtcaagttca	actggtacgt	ggacggcgtg	gaggtgcata	atgccaagac	aaagccgagg	1020
25	gaggagcagt	acaacagcac	gtaccgtgtg	gtcagcgtcc	tcaccgtcct	gcaccaggac	1080
	tggctgaatg	gcaaggcgta	cgcgtgcgag	gtctccaaca	aagccctccc	agccccatc	1140
30	gagaaaacca	tctccaaagc	caaagggcag	ccccgagaac	cacaggtgta	caccctgccc	1200
	ccatcccggg	atgagctgac	caagaaccag	gtcagcctga	cctgcctggg	caaaggcttc	1260
	tatccaagcg	acatcgccgt	ggagtgggag	agcaatgggc	agccggagaa	caactacaag	1320
35	accacgcctc	ccgtgctgga	ctccgacggc	tccttcttcc	tctacagcaa	gtcaccgtg	1380
	gacaagagca	ggtggcagca	ggggaacgtc	ttctcatgct	ccgtgatgca	tgaggctctg	1440
40	cacaaccact	acacgcagaa	gagcctctcc	ctgtctccgg	gttctgggtg	aggcggttca	1500
	ggcggaggtg	gctccggcgg	tggcggatcg	caggtccagc	tgggtggagtc	tgggggcgga	1560
	gtgggtgcagc	ctgggcggtc	actgaggctg	tcctgcaagg	cttctggcta	cacctttact	1620
45	agatctacga	tgcactgggt	aaggcaggcc	cctggacaag	gtctggaatg	gattggatac	1680
	attaatccta	gcagtgccta	tactaattac	aatcagaaat	tcaaggacag	gttcacaatc	1740
50	agcgcagaca	aatccaagag	cacagccttc	ctgcagatgg	acagcctgag	gcccaggagc	1800
	accggcgtct	atttctgtgc	acggccccaa	gtccactatg	attacaacgg	gtttccttac	1860
	tggggccaag	ggactcccgt	cactgtctct	agcgggtggcg	gagggctctgg	gggtggcgga	1920
55	tccggaggtg	gtggctctgc	acaagacatc	cagatgaccc	agtctccaag	cagcctgtct	1980
	gcaagcgtgg	gggacagggt	caccatgacc	tgcagtgccg	gctcaagtgt	aagttacatg	2040
60	aactggtacc	agcagaagcc	gggcaaggcc	cccaaaagat	ggatttatga	ctcatccaaa	2100
	ctggcttctg	gagtcctctg	tcgcttcagt	ggcagtgggt	ctgggaccga	ctataccctc	2160

```

acaatcagca gcctgcagcc cgaagatttc gccacttatt actgccagca gtggagtcgt      2220
aaccacacca cgttcggagg ggggaccaag ctacaaatta catcctccag ctaa      2274
5
<210> 69
<211> 737
<212> Білок
10 <213> Штучна

<220>
<223> Гуманізований TSC301 Scorpion (huVL-VH#2 107-1A4 scFv-Fc-DRA222
scFv, з лінкером H105)
15
<400> 69

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ala Met Ser Ala Ser Val Gly
1          5          10          15
20

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

Leu Ala Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly Lys Val Pro Lys Leu Arg Ile
          35          40          45
30

His Ser Gly Ser Thr Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
          50          55          60
35

Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65          70          75          80
40

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln His Ile Glu Tyr Pro Trp
          85          90          95
40

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Gly Gly Gly Gly
          100          105          110
45

Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gln Val Gln Leu Val
          115          120          125
50

Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala Ser Val Lys Val Ser
          130          135          140
55

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
60

```

	Tyr	Asn	Asp	Tyr	Thr	Arg	Tyr	Ala	Gln	Lys	Phe	Gln	Gly	Arg	Val	Thr	
				180					185					190			
5	Met	Thr	Arg	Asp	Thr	Ser	Ile	Ser	Thr	Ala	Tyr	Met	Glu	Leu	Ser	Ser	
			195					200					205				
10	Leu	Arg	Ser	Asp	Asp	Thr	Ala	Val	Tyr	Tyr	Cys	Ala	Arg	Ser	Asp	Gly	
		210					215					220					
15	Tyr	Tyr	Asp	Ala	Met	Asp	Tyr	Trp	Gly	Gln	Gly	Thr	Thr	Val	Thr	Val	
	225					230					235					240	
20	Ser	Ser	Ser	Glu	Pro	Lys	Ser	Ser	Asp	Lys	Thr	His	Thr	Cys	Pro	Pro	
					245					250					255		
25	Cys	Pro	Ala	Pro	Glu	Ala	Ala	Gly	Ala	Pro	Ser	Val	Phe	Leu	Phe	Pro	
				260				265						270			
30	Pro	Lys	Pro	Lys	Asp	Thr	Leu	Met	Ile	Ser	Arg	Thr	Pro	Glu	Val	Thr	
			275					280					285				
35	Cys	Val	Val	Val	Asp	Val	Ser	His	Glu	Asp	Pro	Glu	Val	Lys	Phe	Asn	
	290						295					300					
40	Trp	Tyr	Val	Asp	Gly	Val	Glu	Val	His	Asn	Ala	Lys	Thr	Lys	Pro	Arg	
	305					310					315					320	
45	Glu	Glu	Gln	Tyr	Asn	Ser	Thr	Tyr	Arg	Val	Val	Ser	Val	Leu	Thr	Val	
					325					330					335		
50	Leu	His	Gln	Asp	Trp	Leu	Asn	Gly	Lys	Ala	Tyr	Ala	Cys	Ala	Val	Ser	
				340					345					350			
55	Asn	Lys	Ala	Leu	Pro	Ala	Pro	Ile	Glu	Lys	Thr	Ile	Ser	Lys	Ala	Lys	
			355					360					365				
60	Gly	Gln	Pro	Arg	Glu	Pro	Gln	Val	Tyr	Thr	Leu	Pro	Pro	Ser	Arg	Asp	
		370					375					380					
65	Glu	Leu	Thr	Lys	Asn	Gln	Val	Ser	Leu	Thr	Cys	Leu	Val	Lys	Gly	Phe	
	385					390					395					400	
70	Tyr	Pro	Ser	Asp	Ile	Ala	Val	Glu	Trp	Glu	Ser	Asn	Gly	Gln	Pro	Glu	
					405					410					415		
75	Asn	Asn	Tyr	Lys	Thr	Thr	Pro	Pro	Val	Leu	Asp	Ser	Asp	Gly	Ser	Phe	

	420	425	430	
5	Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly	435	440	445
10	Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr	450	455	460
15	Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser	465	470	475
20	Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gln Val Gln Leu Val Glu	485	490	495
25	Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg Ser Leu Arg Leu Ser Cys	500	505	510
30	Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Arg Ser Thr Met His Trp Val Arg	515	520	525
35	Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile Gly Tyr Ile Asn Pro Ser	530	535	540
40	Ser Ala Tyr Thr Asn Tyr Asn Gln Lys Phe Lys Asp Arg Phe Thr Ile	545	550	555
45	Ser Ala Asp Lys Ser Lys Ser Thr Ala Phe Leu Gln Met Asp Ser Leu	565	570	575
50	Arg Pro Glu Asp Thr Gly Val Tyr Phe Cys Ala Arg Pro Gln Val His	580	585	590
55	Tyr Asp Tyr Asn Gly Phe Pro Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Pro Val Thr	595	600	605
60	Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly	610	615	620
65	Gly Ser Ala Gln Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser	625	630	635
70	Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Met Thr Cys Ser Ala Ser Ser Ser	645	650	655
75	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

5

Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Tyr Thr Leu Thr Ile Ser Ser
690 695 700

10

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

15

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

20

Ser

<210> 70
<211> 2280
25 <212> ДНК
<213> Штучна

<220>
<223> Гуманізований TSC302 Scorpion (huVL-VH#2 107-1A4 scFv-Fc-DRA222
30 scFv, з лінкером H106)

<400> 70
atggaagcac cagcgcagct tctcttcctc ctgctactct ggctcccaga taccaccggt 60

35 gatatccaga tgaccagctc tccatccgcc atgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 120

atcacttgcc gggcgagtaa gagcattagc aaatatttag cctggtttca gcagaaacca 180

40 gggaaagtgc ctaagctccg catccattct ggatctactt tgcaatcagg ggtcccatct 240

cggttcagtg gcagtggatc tgggacagaa ttactctca ccatcagcag cctgcagcct 300

gaagattttg caacttatta ctgtcaacag catattgaat acccgtggac gttcggccaa 360

45 gggaccaagg tggaaatcaa acgaggtggc ggagggctctg ggggtggcgg atccggaggt 420

ggtggctctc aggtccagct ggtacagtct ggggctgagg tgaagaagcc tggggcttca 480

gtgaaggtct cctgcaaggc ttctggatac acattcactg actactacat gcactgggtg 540

50 cgacaggccc ctggacaagg gcttgagtgg atgggatatt ttaatcctta taatgattat 600

actagatacg cacagaagtt ccagggcaga gtcaccatga ccaggacac gtctatcagc 660

55 acagcctaca tggagctgag cagcctgaga tctgacgaca cggccgtgta ttactgtgca 720

agatcggatg gttactacga tgctatggac tactggggtc aaggaaccac agtcaccgtc 780

tcctcgagtg agcccaaadc ttctgacaaa actcacacat gccaccgtg cccagcacct 840

60 gaagccgcgg gtgcaccgtc agtcttcctc ttccccccaa aaccaagga caccctcatg 900

	atctcccgga cccctgaggt cacatgctgt gtggtggacg tgagccacga agaccctgag	960
5	gtcaagttca actggtacgt ggacggcgtg gaggtgcata atgccaagac aaagccgcgg	1020
	gaggagcagt acaacagcac gtaccgtgtg gtcagcgtcc tcaccgtcct gcaccaggac	1080
	tggctgaatg gcaaggcgta cgcgtgctgc gtctccaaca aagccctccc agcccccatc	1140
10	gagaaaacca tctccaaagc caaagggcag ccccgagaac cacaggtgta caccctgccc	1200
	ccatcccggg atgagctgac caagaaccag gtcagcctga cctgcctggt caaaggcttc	1260
15	tatccaagcg acatcgccgt ggagtgggag agcaatgggc agccggagaa caactacaag	1320
	accacgcctc cctgtctgga ctccgacggc tccttcttcc tctacagcaa gctcaccgtg	1380
	gacaagagca ggtggcagca ggggaacgtc ttctcatgct cctgatgca tgaggctctg	1440
20	cacaaccact acacgcagaa gagcctctcc ctgtctccgg gtcagaggca caacaattct	1500
	tccctgaata caggaactca gatggcaggt cattctcagg tccagctggt ggagtctggg	1560
25	ggcggagtgg tgcagcctgg gcggtcactg aggctgtcct gcaaggcttc tggctacacc	1620
	tttactagat ctacgatgca ctgggtaagg caggcccctg gacaaggtct ggaatggatt	1680
	ggatacatta atcctagcag tgcttatact aattacaatc agaaattcaa ggacaggctc	1740
30	acaatcagcg cagacaaatc caagagcaca gccttcctgc agatggacag cctgaggccc	1800
	gaggacaccg gcgtctatct ctgtgcacgg cccaagtcc actatgatta caacgggttt	1860
35	ccttactggg gccaaaggac tcccgtcact gtctctagcg gtggcggagg gtctgggggt	1920
	ggcggatccg gaggtggtgg ctctgcacaa gacatccaga tgaccagtc tccaagcagc	1980
	ctgtctgcaa gcgtggggga cagggtcacc atgacctgca gtgccagctc aagtgttaagt	2040
40	tacatgaact ggtaccagca gaagccgggc aaggcccca aaagatggat ttatgactca	2100
	tccaaactgg cttctggagt ccctgctcgc ttcagtggca gtgggtctgg gaccgactat	2160
45	accctcacia tcagcagcct gcagcccga gatttcgcca cttattactg ccagcagtgg	2220
	agtcgtaacc caccacggt cgaggggggg accaagctac aaattacatc ctccagctaa	2280
50	<210> 71 <211> 739 <212> Білок <213> Штучна	
55	<220> <223> Гуманізований TSC302 Scorpion (huVL-VH#2 107-1A4 scFv-Fc-DRA222 scFv, з лінкером H106)	
	<400> 71	
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			
5																	
	Leu	Ala	Trp	Phe	Gln	Gln	Lys	Pro	Gly	Lys	Val	Pro	Lys	Leu	Arg	Ile	
			35					40					45				
10																	
	His	Ser	Gly	Ser	Thr	Leu	Gln	Ser	Gly	Val	Pro	Ser	Arg	Phe	Ser	Gly	
		50					55					60					
15																	
	Ser	Gly	Ser	Gly	Thr	Glu	Phe	Thr	Leu	Thr	Ile	Ser	Ser	Leu	Gln	Pro	
	65					70					75					80	
20																	
	Glu	Asp	Phe	Ala	Thr	Tyr	Tyr	Cys	Gln	Gln	His	Ile	Glu	Tyr	Pro	Trp	
					85					90					95		
25																	
	Thr	Phe	Gly	Gln	Gly	Thr	Lys	Val	Glu	Ile	Lys	Arg	Gly	Gly	Gly	Gly	
				100					105					110			
30																	
	Ser	Gly	Gly	Gly	Gly	Ser	Gly	Gly	Gly	Gly	Ser	Gln	Val	Gln	Leu	Val	
			115					120					125				
35																	
	Gln	Ser	Gly	Ala	Glu	Val	Lys	Lys	Pro	Gly	Ala	Ser	Val	Lys	Val	Ser	
		130					135					140					
40																	
	Cys	Lys	Ala	Ser	Gly	Tyr	Thr	Phe	Thr	Asp	Tyr	Tyr	Met	His	Trp	Val	
	145					150					155					160	
45																	
	Arg	Gln	Ala	Pro	Gly	Gln	Gly	Leu	Glu	Trp	Met	Gly	Tyr	Phe	Asn	Pro	
					165					170					175		
50																	
	Tyr	Asn	Asp	Tyr	Thr	Arg	Tyr	Ala	Gln	Lys	Phe	Gln	Gly	Arg	Val	Thr	
			180						185					190			
55																	
	Met	Thr	Arg	Asp	Thr	Ser	Ile	Ser	Thr	Ala	Tyr	Met	Glu	Leu	Ser	Ser	
			195					200					205				
60																	
	Leu	Arg	Ser	Asp	Asp	Thr	Ala	Val	Tyr	Tyr	Cys	Ala	Arg	Ser	Asp	Gly	
		210					215					220					
65																	
	Tyr	Tyr	Asp	Ala	Met	Asp	Tyr	Trp	Gly	Gln	Gly	Thr	Thr	Val	Thr	Val	
	225					230					235					240	
70																	
	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			
5																	
	Pro	Lys	Pro	Lys	Asp	Thr	Leu	Met	Ile	Ser	Arg	Thr	Pro	Glu	Val	Thr	
			275					280					285				
10																	
	Cys	Val	Val	Val	Asp	Val	Ser	His	Glu	Asp	Pro	Glu	Val	Lys	Phe	Asn	
		290					295					300					
15																	
	Trp	Tyr	Val	Asp	Gly	Val	Glu	Val	His	Asn	Ala	Lys	Thr	Lys	Pro	Arg	
	305					310					315					320	
20																	
	Glu	Glu	Gln	Tyr	Asn	Ser	Thr	Tyr	Arg	Val	Val	Ser	Val	Leu	Thr	Val	
					325					330					335		
25																	
	Leu	His	Gln	Asp	Trp	Leu	Asn	Gly	Lys	Ala	Tyr	Ala	Cys	Ala	Val	Ser	
				340					345					350			
30																	
	Asn	Lys	Ala	Leu	Pro	Ala	Pro	Ile	Glu	Lys	Thr	Ile	Ser	Lys	Ala	Lys	
			355					360					365				
35																	
	Gly	Gln	Pro	Arg	Glu	Pro	Gln	Val	Tyr	Thr	Leu	Pro	Pro	Ser	Arg	Asp	
		370					375					380					
40																	
	Glu	Leu	Thr	Lys	Asn	Gln	Val	Ser	Leu	Thr	Cys	Leu	Val	Lys	Gly	Phe	
	385					390					395					400	
45																	
	Tyr	Pro	Ser	Asp	Ile	Ala	Val	Glu	Trp	Glu	Ser	Asn	Gly	Gln	Pro	Glu	
					405					410					415		
50																	
	Asn	Asn	Tyr	Lys	Thr	Thr	Pro	Pro	Val	Leu	Asp	Ser	Asp	Gly	Ser	Phe	
				420					425					430			
55																	
	Phe	Leu	Tyr	Ser	Lys	Leu	Thr	Val	Asp	Lys	Ser	Arg	Trp	Gln	Gln	Gly	
			435					440					445				
60																	
	Asn	Val	Phe	Ser	Cys	Ser	Val	Met	His	Glu	Ala	Leu	His	Asn	His	Tyr	
		450					455					460					
65																	
	Thr	Gln	Lys	Ser	Leu	Ser	Leu	Ser	Pro	Gly	Gln	Arg	His	Asn	Asn	Ser	
	465					470					475					480	
70																	
	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			
5	Ser	Cys	Lys	Ala	Ser	Gly	Tyr	Thr	Phe	Thr	Arg	Ser	Thr	Met	His	Trp	
			515					520					525				
10	Val	Arg	Gln	Ala	Pro	Gly	Gln	Gly	Leu	Glu	Trp	Ile	Gly	Tyr	Ile	Asn	
		530					535					540					
15	Pro	Ser	Ser	Ala	Tyr	Thr	Asn	Tyr	Asn	Gln	Lys	Phe	Lys	Asp	Arg	Phe	
	545					550					555					560	
20	Thr	Ile	Ser	Ala	Asp	Lys	Ser	Lys	Ser	Thr	Ala	Phe	Leu	Gln	Met	Asp	
					565					570					575		
25	Ser	Leu	Arg	Pro	Glu	Asp	Thr	Gly	Val	Tyr	Phe	Cys	Ala	Arg	Pro	Gln	
				580					585					590			
30	Val	His	Tyr	Asp	Tyr	Asn	Gly	Phe	Pro	Tyr	Trp	Gly	Gln	Gly	Thr	Pro	
			595					600					605				
35	Val	Thr	Val	Ser	Ser	Gly	Gly	Gly	Gly	Ser	Gly	Gly	Gly	Gly	Ser	Gly	
	610					615						620					
40	Gly	Gly	Gly	Ser	Ala	Gln	Asp	Ile	Gln	Met	Thr	Gln	Ser	Pro	Ser	Ser	
	625					630					635					640	
45	Leu	Ser	Ala	Ser	Val	Gly	Asp	Arg	Val	Thr	Met	Thr	Cys	Ser	Ala	Ser	
					645					650					655		
50	Ser	Ser	Val	Ser	Tyr	Met	Asn	Trp	Tyr	Gln	Gln	Lys	Pro	Gly	Lys	Ala	
				660					665					670			
55	Pro	Lys	Arg	Trp	Ile	Tyr	Asp	Ser	Ser	Lys	Leu	Ala	Ser	Gly	Val	Pro	
			675					680					685				
60	Ala	Arg	Phe	Ser	Gly	Ser	Gly	Ser	Gly	Thr	Asp	Tyr	Thr	Leu	Thr	Ile	
	690					695						700					
65	Ser	Ser	Leu	Gln	Pro	Glu	Asp	Phe	Ala	Thr	Tyr	Tyr	Cys	Gln	Gln	Trp	
	705					710					715					720	
70	Ser	Arg	Asn	Pro	Pro	Thr	Phe	Gly	Gly	Gly	Thr	Lys	Leu	Gln	Ile	Thr	
					725					730					735		
75	Ser	Ser	Ser														

5 <210> 72
 <211> 106
 <212> Білок
 <213> Штучна

 <220>
 10 <223> HuM291 VL

 <400> 72

 15 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 20 25 30

 Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Arg Leu Ile Tyr
 25 35 40 45

 Asp Thr Ser Lys Leu Ala Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser
 50 55 60

 30 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
 35 85 90 95

 Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
 40 100 105

 <210> 73
 <211> 120
 <212> Білок
 45 <213> Штучна

 <220>
 <223> HuM291 VH

 50 <400> 73

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

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

 60 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
 5
 Lys Asp Lys Ala Thr Leu Thr Ala Asp Lys Ser Ala Ser Thr Ala Tyr
 65 70 75 80
 10
 Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95
 15 Ala Arg Ser Ala Tyr Tyr Asp Tyr Asp Gly Phe Ala Tyr Trp Gly Gln
 100 105 110
 20 Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
 115 120
 <210> 74
 <211> 5
 25 <212> Білок
 <213> Штучна
 <220>
 <223> Лінкер
 30 <400> 74
 Gly Gly Gly Gly Ser
 1 5
 35
 <210> 75
 <211> 10
 <212> Білок
 40 <213> Штучна
 <220>
 <223> Лінкер
 45 <400> 75
 Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser
 1 5 10
 50
 <210> 76
 <211> 15
 <212> Білок
 <213> Штучна
 55
 <220>
 <223> Лінкер
 <400> 76
 60
 Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser

	1	5	10	15
5	<210> 77 <211> 20 <212> Білок <213> Штучна			
10	<220> <223> Лінкер <400> 77			
15	Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly 1 5 10 15			
20	Gly Gly Gly Ser 20			
25	<210> 78 <211> 25 <212> Білок <213> Штучна			
30	<220> <223> Лінкер <400> 78			
35	Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly 1 5 10 15			
40	Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser 20 25			
45	<210> 79 <211> 20 <212> Білок <213> Штучна			
50	<220> <223> секреторна сигнальна послідовність <400> 79			
55	Met Glu Ala Pro Ala Gln Leu Leu Phe Leu Leu Leu Leu Trp Leu Pro 1 5 10 15			
60	Asp Thr Thr Gly 20			
60	<210> 80 <211> 98 <212> Білок <213> Штучна			

<220>

<223> домен CH1 igG1 дикого типу людини

5 <400> 80

Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys
1 5 10 15

10

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

15

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
35 40 45

20

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

25

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr
65 70 75 80

Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
85 90 95

30

Lys Val

35

<210> 81

<211> 107

<212> Білок

<213> Штучна

40

<220>

<223> домен СК дикого типу людини

<400> 81

45

Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu
1 5 10 15

50

Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe
20 25 30

55

Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln
35 40 45

Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser
50 55 60

60

Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu

	65		70		75		80									
5	Lys	His	Lys	Val	Tyr	Ala	Cys	Glu	Val	Thr	His	Gln	Gly	Leu	Ser	Ser
					85					90					95	
10	Pro	Val	Thr	Lys	Ser	Phe	Asn	Arg	Gly	Glu	Cys					
				100					105							
15	<210>	82														
	<211>	106														
	<212>	Білок														
	<213>	Штучна														
20	<220>															
	<223>	домен СА дикого типу людини														
25	<400>	82														
	Gly	Gln	Pro	Lys	Ala	Asn	Pro	Thr	Val	Thr	Leu	Phe	Pro	Pro	Ser	Ser
	1				5					10					15	
30	Glu	Glu	Leu	Gln	Ala	Asn	Lys	Ala	Thr	Leu	Val	Cys	Leu	Ile	Ser	Asp
				20					25					30		
35	Phe	Tyr	Pro	Gly	Ala	Val	Thr	Val	Ala	Trp	Lys	Ala	Asp	Gly	Ser	Pro
			35					40					45			
40	Val	Lys	Ala	Gly	Val	Glu	Thr	Thr	Lys	Pro	Ser	Lys	Gln	Ser	Asn	Asn
		50					55					60				
45	Lys	Tyr	Ala	Ala	Ser	Ser	Tyr	Leu	Ser	Leu	Thr	Pro	Glu	Gln	Trp	Lys
	65					70					75					80
50	Ser	His	Arg	Ser	Tyr	Ser	Cys	Gln	Val	Thr	His	Glu	Gly	Ser	Thr	Val
					85					90					95	
55	Glu	Lys	Thr	Val	Ala	Pro	Thr	Glu	Cys	Ser						
				100					105							
60	<210>	83														
	<211>	105														
	<212>	Білок														
	<213>	Штучна														
65	<220>															
	<223>	домен СК														
70	<400>	83														
75	Thr	Val	Ala	Ala	Pro	Ser	Val	Phe	Ile	Phe	Pro	Pro	Ser	Asp	Glu	Gln
	1				5					10					15	

5 Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr
 20 25 30
 Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser
 35 40 45
 10 Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr
 50 55 60
 15 Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys
 65 70 75 80
 20 His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro
 85 90 95
 Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu
 100 105
 25
 <210> 84
 <211> 105
 <212> Білок
 30 <213> Штучна
 <220>
 <223> домен CA
 35 <400> 84
 Gln Pro Lys Ala Asn Pro Thr Val Thr Leu Phe Pro Pro Ser Ser Glu
 1 5 10 15
 40 Glu Leu Gln Ala Asn Lys Ala Thr Leu Val Cys Leu Ile Ser Asp Phe
 20 25 30
 45 Tyr Pro Gly Ala Val Thr Val Ala Trp Lys Ala Asp Gly Ser Pro Val
 35 40 45
 50 Lys Ala Gly Val Glu Thr Thr Lys Pro Ser Lys Gln Ser Asn Asn Lys
 50 55 60
 Tyr Ala Ala Ser Ser Tyr Leu Ser Leu Thr Pro Glu Gln Trp Lys Ser
 65 70 75 80
 55 His Arg Ser Tyr Ser Cys Gln Val Thr His Glu Gly Ser Thr Val Glu
 85 90 95
 60 Lys Thr Val Ala Pro Thr Glu Ser Ser

100

105

5 <210> 85
 <211> 110
 <212> Білок
 <213> Штучна

 <220>
 10 <223> домен CH2 IgG1 дикого типу людини

 <400> 85

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

 Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val
 20 25 30
 20
 Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr
 35 40 45
 25
 Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu
 50 55 60
 30 Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His
 65 70 75 80
 35 Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys
 85 90 95
 40 Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys
 100 105 110
 <210> 86
 <211> 110
 <212> Білок
 45 <213> Штучна

 <220>
 <223> домен CH2 IgG1 дикого типу людини

 50 <400> 86

 Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys
 1 5 10 15
 55 Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val
 20 25 30
 60 Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr
 35 40 45

Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu
 50 55 60
 5

Gln Tyr Ala Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His
 65 70 75 80
 10

Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys
 85 90 95
 15

Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys
 100 105 110
 20

<210> 87
 <211> 13
 <212> Білок
 <213> Штучна
 <220>
 <223> RON-e01 VL CDR1
 <400> 87
 25

Arg Ala Ser Gln Asp Ile Gly Ser Ser Leu Ser Trp Leu
 1 5 10
 30

<210> 88
 <211> 11
 <212> Білок
 <213> Штучна
 <220>
 <223> RON-e01 VL CDR2
 <400> 88
 35

Arg Leu Ile Tyr Ser Thr Ser Ser Leu Asp Ser
 1 5 10
 40

<210> 89
 <211> 9
 <212> Білок
 <213> Штучна
 <220>
 <223> RON-e01 VL CDR3
 <400> 89
 45

Leu Gln Tyr Ala Ser Ser Pro Trp Thr
 1 5
 50

<210> 90
 55

<211> 13
 <212> Білок
 <213> Штучна
 5 <220>
 <223> RON-f01 VL CDR1
 <400> 90
 10 Leu Ala Ser Gln Thr Ile Gly Thr Trp Leu Ala Trp Tyr
 1 5 10
 <210> 91
 15 <211> 11
 <212> Білок
 <213> Штучна
 <220>
 20 <223> RON-f01 VL CDR2
 <400> 91
 Leu Leu Ile Tyr Ala Ala Thr Ser Leu Ala Asp
 25 1 5 10
 <210> 92
 <211> 9
 30 <212> Білок
 <213> Штучна
 <220>
 <223> RON-f01 VL CDR3
 35 <400> 92
 Gln Gln Leu Tyr Asn Thr Pro Trp Thr
 40 1 5
 <210> 93
 <211> 10
 <212> Білок
 45 <213> Штучна
 <220>
 <223> RON-e01 VH CDR1
 50 <400> 93
 Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr Trp Ile His
 1 5 10
 55 <210> 94
 <211> 20
 <212> Білок
 <213> Штучна
 60 <220>

<223> RON-e01 VH CDR2

<400> 94

5 Trp Ile Gly Tyr Ile Tyr Pro Thr Thr Gly Tyr Thr Glu Ser Asn Gln
1 5 10 15

Lys Phe Lys Asp
10 20

<210> 95
<211> 10
15 <212> Білок
<213> Штучна

<220>
<223> RON-e01 VH CDR3
20

<400> 95

Phe Leu Leu Arg Pro Trp Tyr Phe Asp Val
1 5 10

25

<210> 96
<211> 10
30 <212> Білок
<213> Штучна

<220>
<223> RON-f01 VH CDR1

35 <400> 96

Asp Tyr Thr Leu Thr Asp Phe Tyr Met Asn
1 5 10

40

<210> 97
<211> 20
45 <212> Білок
<213> Штучна

<220>
<223> RON-f01 VH CDR2

<400> 97

50 Trp Ile Gly Arg Ile Tyr Pro Gly Thr Asp Lys Thr Arg Tyr Asn Glu
1 5 10 15

Lys Phe Arg Asp
55 20

<210> 98
60 <211> 14
<212> Білок

<213> Штучна
 <220>
 <223> RON-f01 VH CDR3
 5 <400> 98
 Ala Arg Ser Ala Tyr Tyr Gly Asn Tyr Val Ala Met Asp Tyr
 1 5 10
 10
 <210> 99
 <211> 107
 <212> Білок
 15 <213> Штучна
 <220>
 <223> RON-e01 мишачий VL
 20 <400> 99
 Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Leu Gly
 1 5 10 15
 25
 Glu Arg Val Ser Leu Thr Cys Arg Ala Ser Gln Asp Ile Gly Ser Ser
 20 25 30
 30 Leu Ser Trp Leu Gln Gln Glu Pro Asp Gly Thr Ile Lys Arg Leu Ile
 35 40 45
 Tyr Ser Thr Ser Ser Leu Asp Ser Gly Val Pro Lys Arg Phe Ser Gly
 35 50 55 60
 Ser Arg Ser Gly Ser Asp Tyr Ser Leu Thr Ile Ser Ser Leu Glu Ser
 65 70 75 80
 40
 Glu Asp Phe Val Asp Tyr Tyr Cys Leu Gln Tyr Ala Ser Ser Pro Trp
 85 90 95
 45
 Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
 100 105
 50 <210> 100
 <211> 107
 <212> Білок
 <213> Штучна
 55 <220>
 <223> RON-f01 мишачий VL
 <400> 100
 60 Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ala Ser Gln Ser Ala Ser Leu Gly
 1 5 10 15

Glu Ser Val Thr Ile Thr Cys Leu Ala Ser Gln Thr Ile Gly Thr Trp
 20 25 30
 5
 Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ser Pro Gln Leu Leu Ile
 35 40 45
 10
 Tyr Ala Ala Thr Ser Leu Ala Asp Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Ala
 50 55 60
 15
 Ser Gly Ser Gly Thr Lys Phe Ser Phe Lys Ile Asp Ser Leu Gln Ser
 65 70 75 80
 20
 Glu Asp Phe Val Ser Tyr Tyr Cys Gln Gln Leu Tyr Asn Thr Pro Trp
 85 90 95
 25
 Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
 100 105
 30
 <210> 101
 <211> 117
 <212> Білок
 <213> Штучна
 <220>
 <223> RON-e01 мишачий VH
 35
 <400> 101
 Gln Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Ala Glu Leu Ala Lys Pro Gly Ala
 1 5 10 15
 40
 Ser Val Lys Met Ser Cys Lys Ser Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr
 20 25 30
 45
 Trp Ile His Trp Val Lys Glu Arg Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
 35 40 45
 50
 Gly Tyr Ile Tyr Pro Thr Thr Gly Tyr Thr Glu Ser Asn Gln Lys Phe
 50 55 60
 55
 Lys Asp Lys Ala Thr Leu Thr Ala Asp Lys Ser Ser Ser Thr Ala Tyr
 65 70 75 80
 60
 Met Gln Leu Ser Ser Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95
 Phe Leu Leu Arg Pro Trp Tyr Phe Asp Val Trp Gly Ala Gly Thr Thr

	100	105	110
5	Val Thr Val Ser Ser		
	115		
10	<210> 102		
	<211> 121		
	<212> Білок		
	<213> Штучна		
15	<220>		
	<223> RON-f01 мишачий VH		
	<400> 102		
20	Gln Ile Gln Leu Gln Gln Ser Gly Pro Glu Leu Val Lys Pro Gly Thr		
	1 5 10 15		
25	Ser Val Lys Ile Ser Cys Lys Ala Ser Asp Tyr Thr Leu Thr Asp Phe		
	20 25 30		
30	Tyr Met Asn Trp Val Arg Gln Lys Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile		
	35 40 45		
35	Gly Arg Ile Tyr Pro Gly Thr Asp Lys Thr Arg Tyr Asn Glu Lys Phe		
	50 55 60		
40	Arg Asp Lys Ala Ile Leu Thr Val Asp Thr Ser Ser Ser Thr Ala Tyr		
	65 70 75 80		
45	Met Gln Leu Ser Ser Leu Thr Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Phe Cys		
	85 90 95		
50	Ala Arg Ser Ala Tyr Tyr Gly Asn Tyr Val Ala Met Asp Tyr Trp Gly		
	100 105 110		
55	Gln Gly Thr Ser Val Thr Val Ser Leu		
	115 120		
60	<210> 103		
	<211> 121		
	<212> Білок		
	<213> Штучна		
65	<220>		
	<223> RON-f01 мишачий VH варіант		
	<400> 103		
70	Gln Ile Gln Leu Gln Gln Ser Gly Pro Glu Leu Val Lys Pro Gly Thr		
	1 5 10 15		

Ser Val Lys Ile Ser Cys Lys Ala Ser Asp Tyr Thr Leu Thr Asp Phe
 20 25 30
 5
 Tyr Met Asn Trp Val Arg Gln Lys Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
 35 40 45
 10
 Gly Arg Ile Tyr Pro Gly Thr Asp Lys Thr Arg Tyr Asn Glu Lys Phe
 50 55 60
 15
 Arg Asp Lys Ala Ile Leu Thr Val Asp Thr Ser Ser Ser Thr Ala Tyr
 65 70 75 80
 20
 Met Gln Leu Ser Ser Leu Thr Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Phe Cys
 85 90 95
 25
 Ala Arg Ser Ala Tyr Tyr Gly Asn Tyr Val Ala Met Asp Tyr Trp Gly
 100 105 110
 30
 Gln Gly Thr Ser Val Thr Val Ser Ser
 115 120
 35
 <210> 104
 <211> 107
 <212> Білок
 <213> Штучна
 40
 <220>
 <223> RON-e01h6 гуманізований VL
 <400> 104
 45
 Ala Ile Gln Leu Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
 1 5 10 15
 50
 Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Asp Ile Gly Ser Ser
 20 25 30
 55
 Leu Ser Trp Leu Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Arg Leu Ile
 35 40 45
 Tyr Ser Thr Ser Ser Leu Asp Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
 50 55 60
 60
 Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
 65 70 75 80
 Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Leu Gln Tyr Ala Ser Ser Pro Trp

		85		90		95
5	Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys	100		105		
	<210> 105					
	<211> 107					
10	<212> Білок					
	<213> Штучна					
	<220>					
	<223> RON-e01h7 гуманізований VL					
15	<400> 105					
	Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly					
20	1 5 10 15					
	Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Asp Ile Gly Ser Ser					
	20 25 30					
25						
	Leu Ser Trp Leu Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Arg Leu Ile					
	35 40 45					
30	Tyr Ser Thr Ser Ser Leu Asp Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly					
	50 55 60					
	Ser Gly Ser Gly Thr Asp Tyr Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro					
35	65 70 75 80					
	Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Leu Gln Tyr Ala Ser Ser Pro Trp					
	85 90 95					
40						
	Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys					
	100 105					
45						
	<210> 106					
	<211> 107					
	<212> Білок					
	<213> Штучна					
50	<220>					
	<223> RON-f01h2 гуманізований VL					
	<400> 106					
55						
	Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly					
	1 5 10 15					
60	Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Leu Ala Ser Gln Thr Ile Gly Thr Trp					
	20 25 30					

5 Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
 35 40 45
 Tyr Ala Ala Thr Ser Leu Ala Asp Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
 50 55 60
 10 Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
 65 70 75 80
 15 Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Leu Tyr Asn Thr Pro Trp
 85 90 95
 20 Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
 100 105
 <210> 107
 <211> 117
 25 <212> Білок
 <213> Штучна
 <220>
 <223> RON-e01h8 гуманізований VH
 30 <400> 107
 Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
 1 5 10 15
 35 Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr
 20 25 30
 40 Trp Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
 35 40 45
 45 Gly Tyr Ile Tyr Pro Thr Thr Gly Tyr Thr Glu Ser Asn Gln Lys Phe
 50 55 60
 50 Lys Asp Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Ile Ser Thr Ala Tyr
 65 70 75 80
 Met Glu Leu Ser Arg Leu Arg Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95
 55 Phe Leu Leu Arg Pro Trp Tyr Phe Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr
 100 105 110
 60 Val Thr Val Ser Ser

115

5 <210> 108
 <211> 117
 <212> Білок
 <213> Штучна

<220>
 10 <223> RON-e01h9 гуманізований VH

<400> 108

15 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 Ser Tyr
 20 20 25 30

25 Trp Ile His Trp Val Arg Gln Ala Thr Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
 35 40 45

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

30 Lys Asp Arg Val Thr Met Thr Arg Asn Thr Ser Ile Ser Thr Ala Tyr
 65 70 75 80

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

Phe Leu Leu Arg Pro Trp Tyr Phe Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr
 100 105 110

40 Val Thr Val Ser Ser
 115

45 <210> 109
 <211> 117
 <212> Білок
 <213> Штучна

50 <220>
 <223> RON-e01h10 гуманізований VH

<400> 109

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

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

Trp Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
 35 40 45
 5
 Gly Tyr Ile Tyr Pro Thr Thr Gly Tyr Thr Glu Ser Asn Gln Lys Phe
 50 55 60
 10
 Lys Asp Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Thr Ser Thr Val Tyr
 65 70 75 80
 15 Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95
 20 Phe Leu Leu Arg Pro Trp Tyr Phe Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr
 100 105 110
 Val Thr Val Ser Ser
 115
 25
 <210> 110
 <211> 121
 <212> Білок
 30 <213> Штучна
 <220>
 <223> RON-f01h4 гуманізований VH
 35 <400> 110
 Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
 1 5 10 15
 40 Thr Val Lys Ile Ser Cys Lys Val Ser Asp Tyr Thr Leu Thr Asp Phe
 20 25 30
 45 Tyr Met Asn Trp Val Gln Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile
 35 40 45
 Gly Arg Ile Tyr Pro Gly Thr Asp Lys Thr Arg Tyr Asn Glu Lys Phe
 50 50 55 60
 Arg Asp Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Thr Ser Thr Asp Thr Ala Tyr
 65 70 75 80
 55 Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95
 60 Ala Arg Ser Ala Tyr Tyr Gly Asn Tyr Val Ala Met Asp Tyr Trp Gly

	100	105	110
5	Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser 115	120	
10	<210> 111 <211> 121 <212> Білок <213> Штучна		
15	<220> <223> RON-f01h5 гуманізований VH <400> 111		
20	Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser 1 5 10 15		
25	Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Asp Tyr Thr Leu Thr Asp Phe 20 25 30		
30	Tyr Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile 35 40 45		
35	Gly Arg Ile Tyr Pro Gly Thr Asp Lys Thr Arg Tyr Asn Glu Lys Phe 50 55 60		
40	Arg Asp Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Lys Ser Thr Ser Thr Ala Tyr 65 70 75 80		
45	Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys 85 90 95		
50	Ala Arg Ser Ala Tyr Tyr Gly Asn Tyr Val Ala Met Asp Tyr Trp Gly 100 105 110		
55	Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser 115 120		
60	<210> 112 <211> 15 <212> Білок <213> Штучна		
65	<220> <223> sss(s)-hlgG1 шарнір <400> 112		
70	Glu Pro Lys Ser Ser Asp Lys Thr His Thr Ser Pro Pro Ser Ser 1 5 10 15		

5 <210> 113
 <211> 15
 <212> Білок
 <213> Штучна

 10 <220>
 <223> csc(s)-hlgG1 шарнір
 <400> 113

 15 Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Ser Pro Pro Cys Ser
 1 5 10 15

 20 <210> 114
 <211> 15
 <212> Білок
 <213> Штучна

 25 <220>
 <223> ssc(s)-hlgG1 шарнір
 <400> 114

 30 Glu Pro Lys Ser Ser Asp Lys Thr His Thr Ser Pro Pro Cys Ser
 1 5 10 15

 35 <210> 115
 <211> 15
 <212> Білок
 <213> Штучна

 40 <220>
 <223> scc(s)-hlg1 шарнір
 <400> 115

 45 Glu Pro Lys Ser Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Ser
 1 5 10 15

 50 <210> 116
 <211> 15
 <212> Білок
 <213> Штучна

 55 <220>
 <223> css(s)-hlgG1 шарнір
 <400> 116

 60 Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Ser Pro Pro Ser Ser
 1 5 10 15

 <210> 117
 <211> 15
 <212> Білок

<213> Штучна
 <220>
 <223> scs(s)-hlgG1 шарнір
 5
 <400> 117
 Glu Pro Lys Ser Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Ser Ser
 1 5 10 15
 10
 <210> 118
 <211> 15
 <212> Білок
 15 <213> Штучна
 <220>
 <223> ccc(s)-hlgG1 шарнір
 20 <400> 118
 Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Ser Pro Pro Cys Ser
 1 5 10 15
 25
 <210> 119
 <211> 15
 <212> Білок
 <213> Штучна
 30
 <220>
 <223> ccc(p)-hlgG1 шарнір
 <400> 119
 35
 Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Ser Pro Pro Cys Pro
 1 5 10 15
 40
 <210> 120
 <211> 15
 <212> Білок
 <213> Штучна
 45
 <220>
 <223> sss(p)-hlgG1 шарнір
 <400> 120
 50
 Glu Pro Lys Ser Ser Asp Lys Thr His Thr Ser Pro Pro Ser Pro
 1 5 10 15
 55
 <210> 121
 <211> 15
 <212> Білок
 <213> Штучна
 <220>
 60 <223> csc(p)-hlgG1 шарнір

<400> 121

Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Ser Pro Pro Cys Pro
1 5 10 15

5

<210> 122
<211> 15
<212> Білок
10 <213> Штучна

<220>
<223> ssc(p)-hlgG1 шарнір

15 <400> 122

Glu Pro Lys Ser Ser Asp Lys Thr His Thr Ser Pro Pro Cys Pro
1 5 10 15

20

<210> 123
<211> 15
<212> Білок
<213> Штучна

25

<220>
<223> scc(p)-hlgG1 шарнір

<400> 123

30

Glu Pro Lys Ser Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro
1 5 10 15

35

<210> 124
<211> 15
<212> Білок
<213> Штучна

40

<220>
<223> css(p)-hlgG1 шарнір

<400> 124

45

Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Ser Pro Pro Ser Pro
1 5 10 15

50

<210> 125
<211> 15
<212> Білок
<213> Штучна

55

<220>
<223> scs(p)-hlgG1 шарнір

<400> 125

60

Glu Pro Lys Ser Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Ser Pro
1 5 10 15

<210> 126
 <211> 6
 <212> Білок
 5 <213> Штучна

 <220>
 <223> Scppcp

 10 <400> 126

 Ser Cys Pro Pro Cys Pro
 1 5

 15
 <210> 127
 <211> 20
 <212> Білок
 <213> Штучна
 20
 <220>
 <223> STD1

 <400> 127
 25
 Asn Tyr Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly
 1 5 10 15

 30 Ser Gly Asn Ser
 20

 <210> 128
 35 <211> 38
 <212> Білок
 <213> Штучна

 <220>
 40 <223> STD2

 <400> 128

 Asn Tyr Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly
 45 1 5 10 15

 Ser Gly Asn Tyr Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly
 20 25 30
 50
 Gly Gly Ser Gly Asn Ser
 35

 55
 <210> 129
 <211> 2
 <212> Білок
 <213> Штучна
 60
 <220>

<223> H1
 <400> 129
 5 Asn Ser
 1
 <210> 130
 10 <211> 8
 <212> Білок
 <213> Штучна
 <220>
 15 <223> H2
 <400> 130
 Gly Gly Gly Gly Ser Gly Asn Ser
 20 1 5
 <210> 131
 <211> 10
 25 <212> Білок
 <213> Штучна
 <220>
 <223> H3
 30 <400> 131
 Asn Tyr Gly Gly Gly Gly Ser Gly Asn Ser
 35 1 5 10
 <210> 132
 <211> 13
 <212> Білок
 40 <213> Штучна
 <220>
 <223> H4
 45 <400> 132
 Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Asn Ser
 1 5 10
 50
 <210> 133
 <211> 15
 <212> Білок
 <213> Штучна
 55
 <220>
 <223> H5
 <400> 133
 60
 Asn Tyr Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Asn Ser

	1	5	10	15
5	<210> 134 <211> 18 <212> Білок <213> Штучна			
10	<220> <223> H6 <400> 134			
15	Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly 1 5 10 15			
	Asn Ser			
20				
25	<210> 135 <211> 8 <212> Білок <213> Штучна			
	<220> <223> H7			
30	<400> 135			
	Gly Cys Pro Pro Cys Pro Asn Ser 1 5			
35				
40	<210> 136 <211> 8 <212> Білок <213> Штучна			
	<220> <223> H9			
45	<400> 136			
	Gly Ser Pro Pro Ser Pro Asn Ser 1 5			
50	<210> 137 <211> 15 <212> Білок <213> Штучна			
55	<220> <223> (G4S) 3 <400> 137			
60	Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser 1 5 10 15			

5 <210> 138
 <211> 16
 <212> Білок
 <213> Штучна

 <220>
 <223> H105
 10 <400> 138

 Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser
 1 5 10 15
 15

 <210> 139
 <211> 20
 <212> Білок
 20 <213> Штучна

 <220>
 <223> (G4S) 4
 25 <400> 139

 Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly
 1 5 10 15
 30
 Gly Gly Gly Ser
 20

 35 <210> 140
 <211> 21
 <212> Білок
 <213> Штучна

 40 <220>
 <223> H75 (мутант NKG2A)

 <400> 140

 45 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
 50 20

 <210> 141
 <211> 16
 55 <212> Білок
 <213> Штучна

 <220>
 <223> H83 (одержаний із NKG2A)
 60 <400> 141

Ser Ser Leu Asn Thr Gly Thr Gln Met Ala Gly His Ser Pro Asn Ser
1 5 10 15

5

<210> 142
<211> 18
<212> Білок
<213> Штучна

10

<220>
<223> H106 (одержаний із NKG2A)

<400> 142

15

Gln Arg His Asn Asn Ser Ser Leu Asn Thr Gly Thr Gln Met Ala Gly
1 5 10 15

20 His Ser

25

<210> 143
<211> 14
<212> Білок
<213> Штучна

<220>
<223> H81 (одержаний із NKG2D)

<400> 143

30

Glu Val Gln Ile Pro Leu Thr Glu Ser Tyr Ser Pro Asn Ser
1 5 10

35

<210> 144
<211> 20
<212> Білок
<213> Штучна

<220>
<223> H91 (одержаний із NKG2D)

<400> 144

40

45

Asn Ser Leu Ala Asn Gln Glu Val Gln Ile Pro Leu Thr Glu Ser Tyr
1 5 10 15

50

Ser Pro Asn Ser
20

55

<210> 145
<211> 19
<212> Білок
<213> Штучна

60

<220>

<223> H94

<400> 145

5 Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser
1 5 10 15

Pro Asn Ser

10

<210> 146
<211> 15
15 <212> Білок
<213> Штучна

<220>
<223> H16

20 <400> 146

Leu Ser Val Lys Ala Asp Phe Leu Thr Pro Ser Ile Gly Asn Ser
1 5 10 15

25

<210> 147
<211> 20
30 <212> Білок
<213> Штучна

<220>
<223> H17

35 <400> 147

Leu Ser Val Lys Ala Asp Phe Leu Thr Pro Ser Ile Ser Cys Pro Pro
1 5 10 15

40 Cys Pro Asn Ser
20

45 <210> 148
<211> 15
<212> Білок
<213> Штучна

50 <220>
<223> H18

<400> 148

55 Leu Ser Val Leu Ala Asn Phe Ser Gln Pro Glu Ile Gly Asn Ser
1 5 10 15

60 <210> 149
<211> 20
<212> Білок

<213> Штучна
 <220>
 <223> H19
 5 <400> 149
 Leu Ser Val Leu Ala Asn Phe Ser Gln Pro Glu Ile Ser Cys Pro Pro
 1 5 10 15
 10 Cys Pro Asn Ser
 20
 15 <210> 150
 <211> 15
 <212> Білок
 <213> Штучна
 20 <220>
 <223> H20
 <400> 150
 25 Leu Lys Ile Gln Glu Arg Val Ser Lys Pro Lys Ile Ser Asn Ser
 1 5 10 15
 30 <210> 151
 <211> 20
 <212> Білок
 <213> Штучна
 35 <220>
 <223> H21
 <400> 151
 40 Leu Lys Ile Gln Glu Arg Val Ser Lys Pro Lys Ile Ser Cys Pro Pro
 1 5 10 15
 45 Cys Pro Asn Ser
 20
 <210> 152
 <211> 15
 50 <212> Білок
 <213> Штучна
 <220>
 <223> H22
 55 <400> 152
 Leu Asn Val Ser Glu Arg Pro Phe Pro Pro His Ile Gln Asn Ser
 1 5 10 15
 60

<210> 153
 <211> 21
 <212> Білок
 <213> Штучна
 5
 <220>
 <223> H23
 <400> 153
 10
 Leu Asp Val Ser Glu Arg Pro Phe Pro Pro His Ile Gln Ser Cys Pro
 1 5 10 15
 15 Pro Cys Pro Asn Ser
 20
 <210> 154
 <211> 15
 <212> Білок
 <213> Штучна
 <220>
 <223> H24
 <400> 154
 30 Arg Glu Gln Leu Ala Glu Val Thr Leu Ser Leu Lys Ala Asn Ser
 1 5 10 15
 <210> 155
 <211> 20
 <212> Білок
 <213> Штучна
 <220>
 <223> H25
 <400> 155
 45 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
 50
 <210> 156
 <211> 15
 <212> Білок
 <213> Штучна
 55
 <220>
 <223> H26
 <400> 156
 60
 Arg Ile His Gln Met Asn Ser Glu Leu Ser Val Leu Ala Asn Ser

	1	5	10	15
5	<210> 157 <211> 20 <212> Білок <213> Штучна			
10	<220> <223> H27 <400> 157			
15	Arg Ile His Gln Met Asn Ser Glu Leu Ser Val Leu Ala Cys Pro Pro 1 5 10 15			
20	Cys Pro Asn Ser 20			
25	<210> 158 <211> 15 <212> Білок <213> Штучна			
30	<220> <223> H28 <400> 158			
35	Asp Thr Lys Gly Lys Asn Val Leu Glu Lys Ile Phe Ser Asn Ser 1 5 10 15			
40	<210> 159 <211> 15 <212> Білок <213> Штучна			
45	<220> <223> H30 <400> 159			
50	Leu Pro Pro Glu Thr Gln Glu Ser Gln Glu Val Thr Leu Asn Ser 1 5 10 15			
55	<210> 160 <211> 15 <212> Білок <213> Штучна			
60	<220> <223> H32 <400> 160			
60	Arg Ile His Leu Asn Val Ser Glu Arg Pro Phe Pro Pro Asn Ser 1 5 10 15			

5 <210> 161
 <211> 20
 <212> Білок
 <213> Штучна

 <220>
 <223> H33
 10 <400> 161

 Arg Ile His Leu Asn Val Ser Glu Arg Pro Phe Pro Pro Cys Pro Pro
 1 5 10 15
 15 Cys Pro Asn Ser
 20
 20 <210> 162
 <211> 13
 <212> Білок
 <213> Штучна
 25 <220>
 <223> H36

 <400> 162
 30 Gly Cys Pro Pro Cys Pro Gly Gly Gly Gly Ser Asn Ser
 1 5 10

 35 <210> 163
 <211> 9
 <212> Білок
 <213> Штучна

 40 <220>
 <223> H40

 <400> 163

 45 Gly Cys Pro Pro Cys Pro Ala Asn Ser
 1 5

 50 <210> 164
 <211> 9
 <212> Білок
 <213> Штучна

 <220>
 55 <223> H41

 <400> 164

 Gly Cys Pro Pro Cys Pro Ala Asn Ser
 60 1 5

5 <210> 165
 <211> 8
 <212> Білок
 <213> Штучна

 <220>
 <223> H42

 10 <400> 165

 Gly Cys Pro Pro Cys Pro Asn Ser
 1 5

 15 <210> 166
 <211> 13
 <212> Білок
 <213> Штучна

 20 <220>
 <223> H44

 <400> 166

 25 Gly Gly Gly Ala Ser Cys Pro Pro Cys Pro Gly Asn Ser
 1 5 10

 30 <210> 167
 <211> 13
 <212> Білок
 <213> Штучна

 35 <220>
 <223> H45

 <400> 167

 40 Gly Gly Gly Ala Ser Cys Pro Pro Cys Ala Gly Asn Ser
 1 5 10

 <210> 168
 45 <211> 12
 <212> Білок
 <213> Штучна

 <220>
 50 <223> H46

 <400> 168

 Gly Gly Gly Ala Ser Cys Pro Pro Cys Ala Asn Ser
 55 1 5 10

 <210> 169
 60 <211> 15
 <212> Білок
 <213> Штучна

<220>
 <223> H47

5 <400> 169

Leu Ser Val Lys Ala Asp Phe Leu Thr Pro Ser Ile Gly Asn Ser
 1 5 10 15

10
 <210> 170
 <211> 11
 <212> Білок
 <213> Штучна

15
 <220>
 <223> H48

<400> 170

20
 Ala Asp Phe Leu Thr Pro Ser Ile Gly Asn Ser
 1 5 10

25
 <210> 171
 <211> 15
 <212> Білок
 <213> Штучна

30
 <220>
 <223> H50

<400> 171

35
 Leu Ser Val Leu Ala Asn Phe Ser Gln Pro Glu Ile Gly Asn Ser
 1 5 10 15

40
 <210> 172
 <211> 15
 <212> Білок
 <213> Штучна

<220>
 <223> H51

45
 <400> 172

50
 Leu Ser Val Leu Ala Asn Phe Ser Gln Pro Glu Ile Gly Asn Ser
 1 5 10 15

<210> 173
 <211> 11
 <212> Білок
 <213> Штучна

55
 <220>
 <223> H52

60
 <400> 173

Ser Gln Pro Glu Ile Val Pro Ile Ser Asn Ser
1 5 10

5

<210> 174
<211> 16
<212> Білок
<213> Штучна

10

<220>
<223> H53

<400> 174

15

Ser Gln Pro Glu Ile Val Pro Ile Ser Cys Pro Pro Cys Pro Asn Ser
1 5 10 15

20

<210> 175
<211> 19
<212> Білок
<213> Штучна

25

<220>
<223> H54

<400> 175

30

Ser Val Leu Ala Asn Phe Ser Gln Pro Glu Ile Ser Cys Pro Pro Cys
1 5 10 15

Pro Asn Ser

35

<210> 176
<211> 15
<212> Білок
<213> Штучна

40

<220>
<223> H55

45

<400> 176

Arg Ile His Gln Met Asn Ser Glu Leu Ser Val Leu Ala Asn Ser
1 5 10 15

50

<210> 177
<211> 12
<212> Білок
<213> Штучна

55

<220>
<223> H56

60

<400> 177

[illegible]

```

    <211> 21
    <212> Білок
    <213> Штучна

5    <220>
    <223> H61

    <400> 182

10   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
15          20

    <210> 183
    <211> 21
    <212> Білок
    <213> Штучна

    <220>
    <223> H62
25          20

    <400> 183

    Gln Arg His Asn Asn Ser Ser Leu Asn Thr Arg Thr Gln Lys Ala Arg
    1          5          10          15
30

    His Cys Pro Asn Ser
          20

35

    <210> 184
    <211> 20
    <212> Білок
    <213> Штучна
40

    <220>
    <223> H63

    <400> 184
45

    Asn Ser Leu Phe Asn Gln Glu Val Gln Ile Pro Leu Thr Glu Ser Tyr
    1          5          10          15

50   Cys Pro Asn Ser
          20

    <210> 185
55   <211> 2307
    <212> ДНК
    <213> TSC275 (hu4C04 x DRA222 null2 Scorpion)

    <400> 185
60   atggaagcac cagcgcagct tctcttcctc ctgctactct ggctcccaga taccaccggt      60

```

	gacatccaga	tgacccagtc	tccatcctcc	ctgtctgcat	ctgtaggaga	cagagtcacc	120
	atcacttgcc	tggcaagtca	gaccattggt	acatgggttag	catgggtatca	gcagaaacca	180
5	gggaaagccc	ctaagctcct	gatttatgct	gcaaccagct	tggcagatgg	ggccccatca	240
	aggttcagt	gcagtggatc	tgggacagat	ttcactctca	ccatcagcag	tctgcaacct	300
10	gaagattttg	caacttacta	ctgtcaacaa	ctttacaata	ctccgtggac	gttcggcgga	360
	gggaccaagg	tggagatcaa	aggggggtga	ggctctggtg	gcggtggctc	tggcggaggt	420
	ggatccggcg	ggggtggctc	tgaggtccag	ctgggtacagt	ctggggctga	ggtgaagaag	480
15	cctgggggcta	cagtgaaaat	ctcctgcaag	gtttctgact	acacactcac	tgactttctat	540
	atgaactggg	tgcaacaggc	ccctggaaaa	gggcttgagt	ggattgggag	gattttatcct	600
20	ggaaccgata	aaactagata	caatgagaaa	ttcagggaca	gagtcaccat	aaccgcggac	660
	acgtctacag	acacagccta	catggagctg	agcagcctga	gatctgagga	cacggccgtg	720
	tattactgtg	caagatccgc	ctactatggt	aactacgttg	ctatggacta	ctgggggcaa	780
25	gggaccacgg	tcaccgtctc	ctcgagtgag	cccaaattctt	ctgacaaaac	tcacacatgc	840
	ccaccgtgcc	cagcacctga	agccgcgggt	gcaccgtcag	tcttcctctt	ccccccaaaa	900
30	cccaaggaca	ccctcatgat	ctcccggacc	cctgaggtca	catgcgtggg	ggtggacgtg	960
	agccacgaag	accctgaggt	caagttcaac	tgggtacgtg	acggcgtgga	ggtgcataat	1020
	gccaaagaca	agccgcggga	ggagcagtag	aacagcacgt	accgtgtggg	cagcgtcctc	1080
35	accgtcctgc	accaggactg	gctgaatggc	aaggcgtacg	cgtgcgcggg	ctccaacaaa	1140
	gccctcccag	cccccatcga	gaaaaccatc	tccaaagcca	aagggcagcc	ccgagaacca	1200
40	caggtgtaca	ccctgcccc	atcccgggat	gagctgacca	agaaccaggt	cagcctgacc	1260
	tgcttggtca	aaggcttcta	tccaagcgac	atcgccgtgg	agtgggagag	caatgggcag	1320
	ccggagaaca	actacaagac	cagcctccc	gtgctggact	ccgacggctc	cttcttctc	1380
45	tacagcaagc	tcaccgtgga	caagagcagg	tggcagcagg	ggaacgtctt	ctcatgctcc	1440
	gtgatgcatg	aggctctgca	caaccactac	acgcagaaga	gcctctccct	gtctccgggt	1500
50	cagaggcaca	acaattcttc	cctgaataca	ggaactcaga	tggcaggtca	ttctccgaat	1560
	tctcaggtcc	agctggtgga	gtctgggggc	ggagtgggtg	agcctgggcg	gtcactgagg	1620
	ctgtcctgca	aggcttctgg	ctacaccttt	actagatcta	cgatgcactg	ggtaaggcag	1680
55	gccctgggac	aaggctctgga	atggattgga	tacattaatc	ctagcagtgc	ttataactaat	1740
	tacaatcaga	aattcaagga	caggttcaca	atcagcgcag	acaaatccaa	gagcacagcc	1800
60	ttcctgcaga	tggacagcct	gaggcccgag	gacaccggcg	tctatttctg	tgcacggccc	1860
	caagtccact	atgattacaa	cgggtttcct	tactggggcc	aagggactcc	cgtcactgtc	1920

tctagcgggtg gcgagggtc tgggggtggc ggatccggag gtggtggctc tgcacaagac 1980

atccagatga cccagtctcc aagcagcctg tctgcaagcg tgggggacag ggtcaccatg 2040

5 acctgcagtg ccagctcaag tgtaagttac atgaactggg accagcagaa gccgggcaag 2100

gcccccaaaa gatggattta tgactcatcc aaactggctt ctggagtccc tgctcgcttc 2160

10 agtggcagtg ggtctgggac cgactatacc ctcaaatca gcagcctgca gccggaagat 2220

ttcgccactt attactgcca gcagtggagt cgtaaccac ccacgttcgg aggggggacc 2280

aagctacaaa ttacatcctc cagctaa 2307

15

<210> 186

<211> 748

<212> Білок

20 <213> Штучна

<220>

<223> TSC275 (hu4C04 x DRA222 null2 Scorpion)

25 <400> 186

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly

1 5 10 15

30 Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Leu Ala Ser Gln Thr Ile Gly Thr Trp

20 25 30

35 Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile

35 40 45

Tyr Ala Ala Thr Ser Leu Ala Asp Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly

40 50 55 60

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

65 70 75 80

45 Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Leu Tyr Asn Thr Pro Trp

85 90 95

50 Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Gly Gly Gly Gly Ser

100 105 110

55 Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu

115 120 125

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

60 130 135 140

	Val	Lys	Ile	Ser	Cys	Lys	Val	Ser	Asp	Tyr	Thr	Leu	Thr	Asp	Phe	Tyr	145	150	155	160
5	Met	Asn	Trp	Val	Gln	Gln	Ala	Pro	Gly	Lys	Gly	Leu	Glu	Trp	Ile	Gly		165	170	175
10	Arg	Ile	Tyr	Pro	Gly	Thr	Asp	Lys	Thr	Arg	Tyr	Asn	Glu	Lys	Phe	Arg	180	185		190
15	Asp	Arg	Val	Thr	Ile	Thr	Ala	Asp	Thr	Ser	Thr	Asp	Thr	Ala	Tyr	Met	195	200		205
20	Glu	Leu	Ser	Ser	Leu	Arg	Ser	Glu	Asp	Thr	Ala	Val	Tyr	Tyr	Cys	Ala	210	215	220	
	Arg	Ser	Ala	Tyr	Tyr	Gly	Asn	Tyr	Val	Ala	Met	Asp	Tyr	Trp	Gly	Gln	225	230	235	240
25	Gly	Thr	Thr	Val	Thr	Val	Ser	Ser	Ser	Glu	Pro	Lys	Ser	Ser	Asp	Lys		245	250	255
30	Thr	His	Thr	Cys	Pro	Pro	Cys	Pro	Ala	Pro	Glu	Ala	Ala	Gly	Ala	Pro	260	265		270
35	Ser	Val	Phe	Leu	Phe	Pro	Pro	Lys	Pro	Lys	Asp	Thr	Leu	Met	Ile	Ser	275	280		285
40	Arg	Thr	Pro	Glu	Val	Thr	Cys	Val	Val	Val	Asp	Val	Ser	His	Glu	Asp	290	295	300	
	Pro	Glu	Val	Lys	Phe	Asn	Trp	Tyr	Val	Asp	Gly	Val	Glu	Val	His	Asn	305	310	315	320
45	Ala	Lys	Thr	Lys	Pro	Arg	Glu	Glu	Gln	Tyr	Asn	Ser	Thr	Tyr	Arg	Val		325	330	335
50	Val	Ser	Val	Leu	Thr	Val	Leu	His	Gln	Asp	Trp	Leu	Asn	Gly	Lys	Ala	340	345		350
55	Tyr	Ala	Cys	Ala	Val	Ser	Asn	Lys	Ala	Leu	Pro	Ala	Pro	Ile	Glu	Lys	355	360		365
60	Thr	Ile	Ser	Lys	Ala	Lys	Gly	Gln	Pro	Arg	Glu	Pro	Gln	Val	Tyr	Thr	370	375	380	

	Leu	Pro	Pro	Ser	Arg	Asp	Glu	Leu	Thr	Lys	Asn	Gln	Val	Ser	Leu	Thr	
	385					390					395					400	
5	Cys	Leu	Val	Lys	Gly	Phe	Tyr	Pro	Ser	Asp	Ile	Ala	Val	Glu	Trp	Glu	
					405					410					415		
10	Ser	Asn	Gly	Gln	Pro	Glu	Asn	Asn	Tyr	Lys	Thr	Thr	Pro	Pro	Val	Leu	
				420					425					430			
15	Asp	Ser	Asp	Gly	Ser	Phe	Phe	Leu	Tyr	Ser	Lys	Leu	Thr	Val	Asp	Lys	
			435					440					445				
20	Ser	Arg	Trp	Gln	Gln	Gly	Asn	Val	Phe	Ser	Cys	Ser	Val	Met	His	Glu	
		450					455					460					
25	Ala	Leu	His	Asn	His	Tyr	Thr	Gln	Lys	Ser	Leu	Ser	Leu	Ser	Pro	Gly	
	465					470					475					480	
30	Gln	Arg	His	Asn	Asn	Ser	Ser	Leu	Asn	Thr	Gly	Thr	Gln	Met	Ala	Gly	
				485						490					495		
35	His	Ser	Pro	Asn	Ser	Gln	Val	Gln	Leu	Val	Glu	Ser	Gly	Gly	Gly	Val	
				500					505					510			
40	Val	Gln	Pro	Gly	Arg	Ser	Leu	Arg	Leu	Ser	Cys	Lys	Ala	Ser	Gly	Tyr	
			515					520					525				
45	Thr	Phe	Thr	Arg	Ser	Thr	Met	His	Trp	Val	Arg	Gln	Ala	Pro	Gly	Gln	
		530					535					540					
50	Gly	Leu	Glu	Trp	Ile	Gly	Tyr	Ile	Asn	Pro	Ser	Ser	Ala	Tyr	Thr	Asn	
	545					550					555					560	
55	Tyr	Asn	Gln	Lys	Phe	Lys	Asp	Arg	Phe	Thr	Ile	Ser	Ala	Asp	Lys	Ser	
					565					570					575		
60	Lys	Ser	Thr	Ala	Phe	Leu	Gln	Met	Asp	Ser	Leu	Arg	Pro	Glu	Asp	Thr	
				580					585					590			
65	Gly	Val	Tyr	Phe	Cys	Ala	Arg	Pro	Gln	Val	His	Tyr	Asp	Tyr	Asn	Gly	
			595					600					605				
70	Phe	Pro	Tyr	Trp	Gly	Gln	Gly	Thr	Pro	Val	Thr	Val	Ser	Ser	Gly	Gly	
		610					615					620					
75	Gly	Gly	Ser	Gly	Gly	Gly	Gly	Ser	Gly	Gly	Gly	Gly	Ser	Ala	Gln	Asp	

	625		630		635		640									
5	Ile	Gln	Met	Thr	Gln	Ser	Pro	Ser	Ser	Leu	Ser	Ala	Ser	Val	Gly	Asp
					645					650					655	
10	Arg	Val	Thr	Met	Thr	Cys	Ser	Ala	Ser	Ser	Ser	Val	Ser	Tyr	Met	Asn
				660					665					670		
15	Trp	Tyr	Gln	Gln	Lys	Pro	Gly	Lys	Ala	Pro	Lys	Arg	Trp	Ile	Tyr	Asp
			675					680					685			
20	Ser	Ser	Lys	Leu	Ala	Ser	Gly	Val	Pro	Ala	Arg	Phe	Ser	Gly	Ser	Gly
			690				695					700				
25	Phe	Ala	Thr	Tyr	Tyr	Cys	Gln	Gln	Trp	Ser	Arg	Asn	Pro	Pro	Thr	Phe
				725						730					735	
30	Gly	Gly	Gly	Thr	Lys	Leu	Gln	Ile	Thr	Ser	Ser	Ser				
				740					745							
35	<210>	187														
	<211>	107														
	<212>	Білок														
	<213>	Штучна														
40	<220>															
	<223>	hu4C04	VL													
45	<400>	187														
	Asp	Ile	Gln	Met	Thr	Gln	Ser	Pro	Ser	Ser	Leu	Ser	Ala	Ser	Val	Gly
	1				5					10					15	
50	Asp	Arg	Val	Thr	Ile	Thr	Cys	Leu	Ala	Ser	Gln	Thr	Ile	Gly	Thr	Trp
				20					25					30		
55	Leu	Ala	Trp	Tyr	Gln	Gln	Lys	Pro	Gly	Lys	Ala	Pro	Lys	Leu	Leu	Ile
			35					40					45			
60	Tyr	Ala	Ala	Thr	Ser	Leu	Ala	Asp	Gly	Val	Pro	Ser	Arg	Phe	Ser	Gly
		50					55				60					
	Ser	Gly	Ser	Gly	Thr	Asp	Phe	Thr	Leu	Thr	Ile	Ser	Ser	Leu	Gln	Pro
	65					70					75				80	

	Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Leu Tyr Asn Thr Pro Trp	
	85 90 95	
5	Thr Phe Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys	
	100 105	
10	<210> 188	
	<211> 121	
	<212> Білок	
	<213> Штучна	
15	<220>	
	<223> hu4C04 VH	
	<400> 188	
20	Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala	
	1 5 10 15	
25	Thr Val Lys Ile Ser Cys Lys Val Ser Asp Tyr Thr Leu Thr Asp Phe	
	20 25 30	
30	Tyr Met Asn Trp Val Gln Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile	
	35 40 45	
35	Gly Arg Ile Tyr Pro Gly Thr Asp Lys Thr Arg Tyr Asn Glu Lys Phe	
	50 55 60	
40	Arg Asp Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Thr Ser Thr Asp Thr Ala Tyr	
	65 70 75 80	
45	Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys	
	85 90 95	
50	Ala Arg Ser Ala Tyr Tyr Gly Asn Tyr Val Ala Met Asp Tyr Trp Gly	
	100 105 110	
55	Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser	
	115 120	
60	<210> 189	
	<211> 2307	
	<212> ДНК	
	<213> TSC277 (hu4C04 (A43K Q240E) x DRA222 null2 Scorpion)	
60	<400> 189	
	atggaagcac cagcgcagct tctcttctct ctgctactct ggctcccaga taccaccggt	60
	gacatccaga tgacccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc	120
	atcacttgcc tggcaagtca gaccattggg acatgggttag catggtatca gcagaaacca	180

	gggaaaaagc ctaagctcct gatttatgct gcaaccagct tggcagatgg ggtcccatca	240
5	aggttcagtg gcagtgatc tgggacagat ttcactctca ccatcagcag tctgcaacct	300
	gaagattttg caacttacta ctgtcaacaa ctttacaata ctccgtggac gttcggcgga	360
	gggaccaagg tggagatcaa aggggggtgga ggctctggtg gcggtggctc tggcggaggt	420
10	ggatccggcg ggggtggctc tgaggtccag ctggtacagt ctggggctga ggtgaagaag	480
	cctggggcta cagtgaaaat ctctgcaag gtttctgact acacactcac tgacttctat	540
15	atgaactggg tgcaacaggc ccctggaaaa gggcttgagt ggattgggag gatttatcct	600
	ggaaccgata aaactagata caatgagaaa ttcagggaca gagtcacat aaccgcggac	660
	acgtctacag acacagccta catggagctg agcagcctga gatctgagga cacggccgtg	720
20	tattactgtg caagatccgc ctactatggt aactacgttg ctatggacta ctggggggag	780
	gggaccacgg tcaccgtctc ctcgagttag cccaaatctt ctgacaaaac tcacacatgc	840
25	ccaccgtgcc cagcacctga agccgcgggt gcaccgtcag tcttctctct cccccaaaa	900
	ccaaggaca ccctcatgat ctcccgacc cctgaggtca catgcgtggt ggtggacgtg	960
	agccacgaag accctgaggt caagttcaac tggtagctgg acggcgtgga ggtgcataat	1020
30	gccaagacaa agccgcggga ggagcagtag aacagcacgt accgtgtggt cagcgtcctc	1080
	accgtcctgc accaggactg gctgaatggc aaggcgtacg cgtgcgcggt ctccaacaaa	1140
35	gccctcccag ccccatcga gaaaaccatc tccaaagcca aagggcagcc ccgagaacca	1200
	caggtgtaca ccctgcccc atcccgggat gagctgacca agaaccaggt cagcctgacc	1260
	tgctgtgtca aaggcttcta tccaagcgac atcgccgtgg agtgggagag caatgggcag	1320
40	ccggagaaca actacaagac cagcctccc gtgctggact ccgacggctc cttcttctc	1380
	tacagcaagc tcaccgtgga caagagcagg tggcagcagg ggaacgtctt ctcatgctcc	1440
45	gtgatgcatg aggctctgca caaccactac acgcagaaga gcctctccct gtctccgggt	1500
	cagaggcaca acaattcttc cctgaataca ggaactcaga tggcaggtca ttctccgaat	1560
	tctcaggtcc agctggtgga gtctgggggc ggagtgggtg agcctgggcg gtcactgagg	1620
50	ctgtcctgca aggcttctgg ctacacctt actagatcta cgatgcactg ggtaaggcag	1680
	gcccctggac aaggtctgga atggattgga tacattaatc ctagcagtgc ttataactaat	1740
55	tacaatcaga aattcaagga caggttcaca atcagcgcag acaaatccaa gagcacagcc	1800
	ttcctgcaga tggacagcct gaggcccgag gacaccggcg tctatttctg tgcacggccc	1860
	caagtccact atgattacaa cgggtttcct tactggggcc aagggactcc cgtcactgtc	1920
60	tctagcgggtg gcggagggtc tgggggtggc ggatccggag gtggtggctc tgcacaagac	1980

atccagatga cccagctctcc aagcagcctg tctgcaagcg tgggggacag ggtcaccatg 2040
acctgcagtg ccagctcaag tgtaagttac atgaactggg accagcagaa gccgggcaag 2100
5 gcccccaaaa gatggattta tgactcatcc aaactggctt ctggagtccc tgctcgcttc 2160
agtggcagtg ggtctgggac cgactatacc ctcacaatca gcagcctgca gcccggaagat 2220
ttcgccactt attactgcca gcagtggagt cgtaaccac ccacgttcgg aggggggacc 2280
10 aagctacaaa ttacatcctc cagctaa 2307

<210> 190
15 <211> 748
<212> Білок
<213> Штучна

<220>
20 <223> TSC277 (hu4C04 (A43K Q240E) x DRA222 null2 Scorpion)
<400> 190

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
25 1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Leu Ala Ser Gln Thr Ile Gly Thr Trp
30 20 25 30

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

35 Tyr Ala Ala Thr Ser Leu Ala Asp Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

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

45 Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Leu Tyr Asn Thr Pro Trp
85 90 95

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Gly Gly Gly Gly Ser
50 100 105 110

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu
115 120 125

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

60 Val Lys Ile Ser Cys Lys Val Ser Asp Tyr Thr Leu Thr Asp Phe Tyr
145 150 155 160

5	Met	Asn	Trp	Val	Gln	Gln	Ala	Pro	Gly	Lys	Gly	Leu	Glu	Trp	Ile	Gly	165	170	175
10	Arg	Ile	Tyr	Pro	Gly	Thr	Asp	Lys	Thr	Arg	Tyr	Asn	Glu	Lys	Phe	Arg	180	185	190
15	Asp	Arg	Val	Thr	Ile	Thr	Ala	Asp	Thr	Ser	Thr	Asp	Thr	Ala	Tyr	Met	195	200	205
20	Glu	Leu	Ser	Ser	Leu	Arg	Ser	Glu	Asp	Thr	Ala	Val	Tyr	Tyr	Cys	Ala	210	215	220
25	Arg	Ser	Ala	Tyr	Tyr	Gly	Asn	Tyr	Val	Ala	Met	Asp	Tyr	Trp	Gly	Glu	225	230	235
30	Gly	Thr	Thr	Val	Thr	Val	Ser	Ser	Ser	Glu	Pro	Lys	Ser	Ser	Asp	Lys	245	250	255
35	Thr	His	Thr	Cys	Pro	Pro	Cys	Pro	Ala	Pro	Glu	Ala	Ala	Gly	Ala	Pro	260	265	270
40	Ser	Val	Phe	Leu	Phe	Pro	Pro	Lys	Pro	Lys	Asp	Thr	Leu	Met	Ile	Ser	275	280	285
45	Arg	Thr	Pro	Glu	Val	Thr	Cys	Val	Val	Val	Asp	Val	Ser	His	Glu	Asp	290	295	300
50	Pro	Glu	Val	Lys	Phe	Asn	Trp	Tyr	Val	Asp	Gly	Val	Glu	Val	His	Asn	305	310	315
55	Ala	Lys	Thr	Lys	Pro	Arg	Glu	Glu	Gln	Tyr	Asn	Ser	Thr	Tyr	Arg	Val	325	330	335
60	Val	Ser	Val	Leu	Thr	Val	Leu	His	Gln	Asp	Trp	Leu	Asn	Gly	Lys	Ala	340	345	350
65	Tyr	Ala	Cys	Ala	Val	Ser	Asn	Lys	Ala	Leu	Pro	Ala	Pro	Ile	Glu	Lys	355	360	365
70	Thr	Ile	Ser	Lys	Ala	Lys	Gly	Gln	Pro	Arg	Glu	Pro	Gln	Val	Tyr	Thr	370	375	380
75	Leu	Pro	Pro	Ser	Arg	Asp	Glu	Leu	Thr	Lys	Asn	Gln	Val	Ser	Leu	Thr	385	390	395

	Cys	Leu	Val	Lys	Gly	Phe	Tyr	Pro	Ser	Asp	Ile	Ala	Val	Glu	Trp	Glu	
					405					410					415		
5	Ser	Asn	Gly	Gln	Pro	Glu	Asn	Asn	Tyr	Lys	Thr	Thr	Pro	Pro	Val	Leu	
				420					425					430			
10	Asp	Ser	Asp	Gly	Ser	Phe	Phe	Leu	Tyr	Ser	Lys	Leu	Thr	Val	Asp	Lys	
			435					440					445				
15	Ser	Arg	Trp	Gln	Gln	Gly	Asn	Val	Phe	Ser	Cys	Ser	Val	Met	His	Glu	
		450					455					460					
20	Ala	Leu	His	Asn	His	Tyr	Thr	Gln	Lys	Ser	Leu	Ser	Leu	Ser	Pro	Gly	
	465					470					475					480	
	Gln	Arg	His	Asn	Asn	Ser	Ser	Leu	Asn	Thr	Gly	Thr	Gln	Met	Ala	Gly	
					485					490					495		
25	His	Ser	Pro	Asn	Ser	Gln	Val	Gln	Leu	Val	Glu	Ser	Gly	Gly	Gly	Val	
				500					505					510			
30	Val	Gln	Pro	Gly	Arg	Ser	Leu	Arg	Leu	Ser	Cys	Lys	Ala	Ser	Gly	Tyr	
			515					520					525				
35	Thr	Phe	Thr	Arg	Ser	Thr	Met	His	Trp	Val	Arg	Gln	Ala	Pro	Gly	Gln	
		530					535					540					
40	Gly	Leu	Glu	Trp	Ile	Gly	Tyr	Ile	Asn	Pro	Ser	Ser	Ala	Tyr	Thr	Asn	
	545					550					555					560	
	Tyr	Asn	Gln	Lys	Phe	Lys	Asp	Arg	Phe	Thr	Ile	Ser	Ala	Asp	Lys	Ser	
					565					570					575		
45	Lys	Ser	Thr	Ala	Phe	Leu	Gln	Met	Asp	Ser	Leu	Arg	Pro	Glu	Asp	Thr	
				580					585					590			
50	Gly	Val	Tyr	Phe	Cys	Ala	Arg	Pro	Gln	Val	His	Tyr	Asp	Tyr	Asn	Gly	
			595					600					605				
55	Phe	Pro	Tyr	Trp	Gly	Gln	Gly	Thr	Pro	Val	Thr	Val	Ser	Ser	Gly	Gly	
		610					615					620					
60	Gly	Gly	Ser	Gly	Gly	Gly	Gly	Ser	Gly	Gly	Gly	Gly	Ser	Ala	Gln	Asp	
	625					630					635					640	

	Ile	Gln	Met	Thr	Gln	Ser	Pro	Ser	Ser	Leu	Ser	Ala	Ser	Val	Gly	Asp	
					645					650					655		
5	Arg	Val	Thr	Met	Thr	Cys	Ser	Ala	Ser	Ser	Ser	Val	Ser	Tyr	Met	Asn	
				660					665					670			
10	Trp	Tyr	Gln	Gln	Lys	Pro	Gly	Lys	Ala	Pro	Lys	Arg	Trp	Ile	Tyr	Asp	
			675					680					685				
15	Ser	Ser	Lys	Leu	Ala	Ser	Gly	Val	Pro	Ala	Arg	Phe	Ser	Gly	Ser	Gly	
		690					695					700					
20	Ser	Gly	Thr	Asp	Tyr	Thr	Leu	Thr	Ile	Ser	Ser	Leu	Gln	Pro	Glu	Asp	
	705					710				715					720		
25	Gly	Gly	Gly	Thr	Lys	Leu	Gln	Ile	Thr	Ser	Ser	Ser					
				740					745								
30	<210>	191															
	<211>	2307															
	<212>	ДНК															
	<213>	TSC278	(hu4C04	(A43T)	x	DRA222	null2	Scorpion)									
35	<400>	191															
	atggaagcac	cagcgagct	tctcttcctc	ctgctactct	ggctcccaga	taccaccggt										60	
	gacatccaga	tgaccagtc	tccatcctcc	ctgtctgcat	ctgtaggaga	cagagtcacc										120	
40	atcacttgcc	tggcaagtca	gaccattggt	acatggttag	catgggtatca	gcagaaacca										180	
	gggaaaaccc	ctaagctcct	gatttatgct	gcaaccagct	tggcagatgg	ggtcccatca										240	
	aggttcagt	gcagtggatc	tggaacagat	ttcactctca	ccatcagcag	tctgcaacct										300	
45	gaagattttg	caacttacta	ctgtcaacaa	ctttacaata	ctccgtggac	gttcggcgga										360	
	gggaccaagg	tggagatcaa	aggggggtga	ggctctggtg	gcggtggctc	tggcggaggt										420	
50	ggatccggcg	ggggtggctc	tgaggtccag	ctggtacagt	ctggggctga	ggtgaagaag										480	
	cctgggggcta	cagtgaaaat	ctcctgcaag	gtttctgact	acacactcac	tgacttctat										540	
	atgaactggg	tgcaacaggc	ccctggaaaa	gggcttgagt	ggattgggag	gatttatcct										600	
55	ggaaccgata	aaactagata	caatgagaaa	ttcagggaca	gagtcacat	aaccgcggac										660	
	acgtctacag	acacagccta	catggagctg	agcagcctga	gatctgagga	cacggccgtg										720	
60	tattactgtg	caagatccgc	ctactatggt	aactacgttg	ctatggacta	ctgggggcaa										780	
	gggaccacgg	tcaccgtctc	ctcgagttag	cccaaattct	ctgacaaaac	tcacacatgc										840	

ccaccgtgcc cagcacctga agccgcgggt gcaccgtcag tcttcctctt ccccccaaaa 900

5 cccaaggaca ccctcatgat ctcccgacc cctgaggtca catgcgtggg ggtggacgtg 960

agccacgaag accctgaggt caagttcaac tggtagctgg acggcgtgga ggtgcataat 1020

gccaagacaa agccgcggga ggagcagtag aacagcacgt accgtgtggg cagcgtcctc 1080

10 accgtcctgc accaggactg gctgaatggc aaggcgtacg cgtgcgcggg ctccaacaaa 1140

gccctcccag ccccatcga gaaaaccatc tccaaagcca aagggcagcc ccgagaacca 1200

caggtgtaca ccctgcccc atcccgaggat gagctgacca agaaccagggt cagcctgacc 1260

15 tgcctggtca aaggcttcta tccaagcgac atcgccgtgg agtgggagag caatgggcag 1320

ccggagaaca actacaagac cagcctccc gtgctggact ccgacggctc cttcttcctc 1380

20 tacagcaagc tcaccgtgga caagagcagg tggcagcagg ggaacgtctt ctcatgctcc 1440

gtgatgcatg aggctctgca caaccactac acgcagaaga gcctctccct gtctccgggt 1500

cagaggcaca acaattcttc cctgaataca ggaactcaga tggcaggtca ttctccgaat 1560

25 tctcaggtcc agctggtgga gtctgggggc ggagtgggtg agcctgggag gtcactgagg 1620

ctgtcctgca aggttctgg ctacaccttt actagatcta cgatgcactg ggtaaggcag 1680

30 gccctggac aaggtctgga atggattgga tacattaatc ctagcagtgc ttataactaat 1740

tacaatcaga aattcaagga caggttcaca atcagcgcag acaaatacaa gagcacagcc 1800

ttcctgcaga tggacagcct gagggccgag gacaccggcg tctatttctg tgcacggccc 1860

35 caagtccact atgattacaa cgggtttcct tactggggcc aagggactcc cgtcactgtc 1920

tctagcgggtg gcggaggggc tgggggtggc ggatccggag gtgggtggctc tgcacaagac 1980

40 atccagatga ccagctctcc aagcagcctg tctgcaagcg tgggggacag ggtcaccatg 2040

acctgcagtg ccagctcaag tgtaagttac atgaactggg accagcagaa gccgggcaag 2100

gcccccaaaa gatggattta tgactcatcc aaactggctt ctggagtccc tgctcgcttc 2160

45 agtggcagtg ggtctgggac cgactatacc ctcaaatca gcagcctgca gccggaagat 2220

ttcgccactt attactgcca gcagtggagt cgtaaccac ccacgttcgg aggggggacc 2280

50 aagctacaaa ttacatcctc cagctaa 2307

55 <210> 192
<211> 748
<212> Білок
<213> Штучна

60 <220>
<223> TSC278 (hu4C04 (A43T) x DRA222 null2 Scorpion)
<400> 192

	Asp	Ile	Gln	Met	Thr	Gln	Ser	Pro	Ser	Ser	Leu	Ser	Ala	Ser	Val	Gly	
	1				5					10					15		
5	Asp	Arg	Val	Thr	Ile	Thr	Cys	Leu	Ala	Ser	Gln	Thr	Ile	Gly	Thr	Trp	
				20					25					30			
10	Leu	Ala	Trp	Tyr	Gln	Gln	Lys	Pro	Gly	Lys	Thr	Pro	Lys	Leu	Leu	Ile	
			35					40					45				
	Tyr	Ala	Ala	Thr	Ser	Leu	Ala	Asp	Gly	Val	Pro	Ser	Arg	Phe	Ser	Gly	
15		50					55					60					
	Ser	Gly	Ser	Gly	Thr	Asp	Phe	Thr	Leu	Thr	Ile	Ser	Ser	Leu	Gln	Pro	
20		65				70					75				80		
	Glu	Asp	Phe	Ala	Thr	Tyr	Tyr	Cys	Gln	Gln	Leu	Tyr	Asn	Thr	Pro	Trp	
					85					90					95		
25	Thr	Phe	Gly	Gly	Gly	Thr	Lys	Val	Glu	Ile	Lys	Gly	Gly	Gly	Gly	Ser	
				100					105					110			
30	Gly	Gly	Gly	Gly	Ser	Gly	Gly	Gly	Gly	Ser	Gly	Gly	Gly	Gly	Ser	Glu	
			115					120					125				
	Val	Gln	Leu	Val	Gln	Ser	Gly	Ala	Glu	Val	Lys	Lys	Pro	Gly	Ala	Thr	
35		130					135					140					
	Val	Lys	Ile	Ser	Cys	Lys	Val	Ser	Asp	Tyr	Thr	Leu	Thr	Asp	Phe	Tyr	
40		145				150					155					160	
	Met	Asn	Trp	Val	Gln	Gln	Ala	Pro	Gly	Lys	Gly	Leu	Glu	Trp	Ile	Gly	
					165					170					175		
45	Arg	Ile	Tyr	Pro	Gly	Thr	Asp	Lys	Thr	Arg	Tyr	Asn	Glu	Lys	Phe	Arg	
				180					185					190			
50	Asp	Arg	Val	Thr	Ile	Thr	Ala	Asp	Thr	Ser	Thr	Asp	Thr	Ala	Tyr	Met	
			195					200					205				
	Glu	Leu	Ser	Ser	Leu	Arg	Ser	Glu	Asp	Thr	Ala	Val	Tyr	Tyr	Cys	Ala	
55		210					215					220					
	Arg	Ser	Ala	Tyr	Tyr	Gly	Asn	Tyr	Val	Ala	Met	Asp	Tyr	Trp	Gly	Gln	
60		225				230					235					240	

	Gly	Thr	Thr	Val	Thr	Val	Ser	Ser	Ser	Glu	Pro	Lys	Ser	Ser	Asp	Lys	
					245					250					255		
5	Thr	His	Thr	Cys	Pro	Pro	Cys	Pro	Ala	Pro	Glu	Ala	Ala	Gly	Ala	Pro	
				260					265					270			
10	Ser	Val	Phe	Leu	Phe	Pro	Pro	Lys	Pro	Lys	Asp	Thr	Leu	Met	Ile	Ser	
			275					280					285				
15	Arg	Thr	Pro	Glu	Val	Thr	Cys	Val	Val	Val	Asp	Val	Ser	His	Glu	Asp	
		290					295					300					
20	Pro	Glu	Val	Lys	Phe	Asn	Trp	Tyr	Val	Asp	Gly	Val	Glu	Val	His	Asn	
	305					310					315					320	
25	Ala	Lys	Thr	Lys	Pro	Arg	Glu	Glu	Gln	Tyr	Asn	Ser	Thr	Tyr	Arg	Val	
					325					330					335		
30	Val	Ser	Val	Leu	Thr	Val	Leu	His	Gln	Asp	Trp	Leu	Asn	Gly	Lys	Ala	
				340					345					350			
35	Tyr	Ala	Cys	Ala	Val	Ser	Asn	Lys	Ala	Leu	Pro	Ala	Pro	Ile	Glu	Lys	
			355					360					365				
40	Thr	Ile	Ser	Lys	Ala	Lys	Gly	Gln	Pro	Arg	Glu	Pro	Gln	Val	Tyr	Thr	
		370					375					380					
45	Leu	Pro	Pro	Ser	Arg	Asp	Glu	Leu	Thr	Lys	Asn	Gln	Val	Ser	Leu	Thr	
	385					390					395					400	
50	Cys	Leu	Val	Lys	Gly	Phe	Tyr	Pro	Ser	Asp	Ile	Ala	Val	Glu	Trp	Glu	
					405					410					415		
55	Ser	Asn	Gly	Gln	Pro	Glu	Asn	Asn	Tyr	Lys	Thr	Thr	Pro	Pro	Val	Leu	
			420						425					430			
60	Asp	Ser	Asp	Gly	Ser	Phe	Phe	Leu	Tyr	Ser	Lys	Leu	Thr	Val	Asp	Lys	
			435					440					445				
65	Ser	Arg	Trp	Gln	Gln	Gly	Asn	Val	Phe	Ser	Cys	Ser	Val	Met	His	Glu	
		450					455					460					
70	Ala	Leu	His	Asn	His	Tyr	Thr	Gln	Lys	Ser	Leu	Ser	Leu	Ser	Pro	Gly	
	465					470					475					480	
75	Gln	Arg	His	Asn	Asn	Ser	Ser	Leu	Asn	Thr	Gly	Thr	Gln	Met	Ala	Gly	

	485								490				495			
5	His	Ser	Pro	Asn	Ser	Gln	Val	Gln	Leu	Val	Glu	Ser	Gly	Gly	Gly	Val
				500					505					510		
10	Val	Gln	Pro	Gly	Arg	Ser	Leu	Arg	Leu	Ser	Cys	Lys	Ala	Ser	Gly	Tyr
			515					520					525			
15	Thr	Phe	Thr	Arg	Ser	Thr	Met	His	Trp	Val	Arg	Gln	Ala	Pro	Gly	Gln
		530					535					540				
20	Gly	Leu	Glu	Trp	Ile	Gly	Tyr	Ile	Asn	Pro	Ser	Ser	Ala	Tyr	Thr	Asn
	545					550					555					560
25	Tyr	Asn	Gln	Lys	Phe	Lys	Asp	Arg	Phe	Thr	Ile	Ser	Ala	Asp	Lys	Ser
					565					570					575	
30	Lys	Ser	Thr	Ala	Phe	Leu	Gln	Met	Asp	Ser	Leu	Arg	Pro	Glu	Asp	Thr
				580					585					590		
35	Gly	Val	Tyr	Phe	Cys	Ala	Arg	Pro	Gln	Val	His	Tyr	Asp	Tyr	Asn	Gly
			595					600					605			
40	Phe	Pro	Tyr	Trp	Gly	Gln	Gly	Thr	Pro	Val	Thr	Val	Ser	Ser	Gly	Gly
		610					615					620				
45	Gly	Gly	Ser	Gly	Gly	Gly	Gly	Ser	Gly	Gly	Gly	Gly	Ser	Ala	Gln	Asp
	625					630					635					640
50	Ile	Gln	Met	Thr	Gln	Ser	Pro	Ser	Ser	Leu	Ser	Ala	Ser	Val	Gly	Asp
					645					650					655	
55	Arg	Val	Thr	Met	Thr	Cys	Ser	Ala	Ser	Ser	Ser	Val	Ser	Tyr	Met	Asn
				660					665					670		
60	Trp	Tyr	Gln	Gln	Lys	Pro	Gly	Lys	Ala	Pro	Lys	Arg	Trp	Ile	Tyr	Asp
			675					680					685			
65	Ser	Ser	Lys	Leu	Ala	Ser	Gly	Val	Pro	Ala	Arg	Phe	Ser	Gly	Ser	Gly
		690					695					700				
70	Ser	Gly	Thr	Asp	Tyr	Thr	Leu	Thr	Ile	Ser	Ser	Leu	Gln	Pro	Glu	Asp
	705					710					715					720
75	Phe	Ala	Thr	Tyr	Tyr	Cys	Gln	Gln	Trp	Ser	Arg	Asn	Pro	Pro	Thr	Phe
					725					730					735	

Gly Gly Gly Thr Lys Leu Gln Ile Thr Ser Ser Ser
740 745

5

<210> 193
<211> 2307
<212> ДНК
10 <213> TSC279 (hu4C04 (Q165R) x DRA222 null2 Scorpion)

<400> 193
atggaagcac cagcgcagct tctcttcctc ctgctactct ggctcccaga taccaccggt 60
15 gacatccaga tgaccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 120
atcacttgcc tggcaagtca gaccattggt acatggtttag catggtatca gcagaaacca 180
20 gggaaagccc ctaagctcct gatttatgct gcaaccagct tggcagatgg ggtcccatca 240
aggttcagtg gcagtggatc tgggacagat ttcaactctca ccatcagcag tctgcaacct 300
gaagattttg caacttacta ctgtcaacaa ctttacaata ctccgtggac gttcggcgga 360
25 gggaccaagg tggagatcaa agggggtgga ggctctggtg gcggtggctc tggcggaggt 420
ggatccggcg ggggtggctc tgaggtccag ctggtacagt ctggggctga ggtgaagaag 480
cctggggcta cagtgaaaat ctctgcaag gtttctgact acacactcac tgacttctat 540
30 atgaactggg tgagacaggc ccctggaaaa gggcttgagt ggattgggag gatttatcct 600
ggaaccgata aaactagata caatgagaaa ttcagggaca gagtcaccat aaccgcgga 660
35 acgtctacag acacagccta catggagctg agcagcctga gatctgagga cacggccgtg 720
tattactgtg caagatccgc ctactatggt aactacgttg ctatggacta ctgggggcaa 780
gggaccacgg tcaccgtctc ctcgagttag cccaaatctt ctgacaaaac tcacacatgc 840
40 ccaccgtgcc cagcacctga agccgcgggt gcaccgtcag tcttctctct cccccaaaa 900
cccaaggaca ccctcatgat ctcccgacc cctgaggtca catgcgtggt ggtggacgtg 960
45 agccacgaag accctgaggt caagttcaac tggtagctgg acggcgtgga ggtgcataat 1020
gccaaagaaa agccgcggga ggagcagtag aacagcacgt accgtgtggt cagcgtcctc 1080
accgtcctgc accaggactg gctgaatggc aaggcgtacg cgtgcgcggt ctccaacaaa 1140
50 gccctcccag ccccatcga gaaaaccatc tccaaagcca aagggcagcc ccgagaacca 1200
caggtgtaca ccctgcccc atcccgggat gagctgacca agaaccaggt cagcctgacc 1260
55 tgctgtgtca aaggcttcta tccaagcgac atcgccgtgg agtgggagag caatgggcag 1320
ccggagaaca actacaagac cagcctccc gtgctggact ccgacggctc cttcttctc 1380
tacagcaagc tcaccgtgga caagagcagg tggcagcagg ggaacgtctt ctcatgctcc 1440
60 gtgatgcatg aggctctgca caaccactac acgcagaaga gcctctccct gtctccgggt 1500

cagaggcaca acaattcttc cctgaatata ggaactcaga tggcaggtca ttctccgaat 1560

5 tctcaggtcc agctggtgga gtctgggggc ggagtgggtgc agcctgggag gtcactgagg 1620

ctgtcctgca aggcttcttg ctacaccttt actagatcta cgatgcactg ggtaaggcag 1680

gcccctggac aaggtctgga atggattgga tacattaatc ctagcagtgc ttataactaat 1740

10 tacaatcaga aattcaagga caggttcaca atcagcgcag acaaatccaa gagcacagcc 1800

ttcctgcaga tggacagcct gaggcccagag gacaccggcg tctatttctg tgcacggccc 1860

caagtccact atgattacaa cgggttttct tactgggggc aagggaactcc cgtcactgtc 1920

15 tctagcgggtg gcgagggggc tgggggtggc ggatccggag gtggtggctc tgcacaagac 1980

atccagatga cccagtctcc aagcagcctg tctgcaagcg tgggggacag ggtcaccatg 2040

20 acctgcagtg ccagctcaag tgtaagttac atgaactggg accagcagaa gccgggcaag 2100

gcccccaaaa gatggattta tgactcatcc aaactggctt ctggagtccc tgctcgcttc 2160

agtggcagtg ggtctgggac cgactatacc ctcacaatca gcagcctgca gccgaagat 2220

25 ttcgccactt attactgcca gcagtggagt cgtaaccac ccacgttcgg aggggggacc 2280

aagctacaaa ttacatcctc cagctaa 2307

30

<210> 194

<211> 748

<212> Білок

<213> Штучна

35

<220>

<223> TSC279 (hu4C04 (Q165R) x DRA222 null2 Scorpion)

<400> 194

40

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly

1 5 10 15

45

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Leu Ala Ser Gln Thr Ile Gly Thr Trp

20 25 30

50

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile

35 40 45

55

Tyr Ala Ala Thr Ser Leu Ala Asp Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly

50 55 60

60

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

65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Leu Tyr Asn Thr Pro Trp

UA 119227 C2

					85					90						95
5	Thr	Phe	Gly	Gly	Gly	Thr	Lys	Val	Glu	Ile	Lys	Gly	Gly	Gly	Gly	Ser
			100						105					110		
10	Gly	Gly	Gly	Gly	Ser	Gly	Gly	Gly	Gly	Ser	Gly	Gly	Gly	Gly	Ser	Glu
			115					120					125			
15	Val	Gln	Leu	Val	Gln	Ser	Gly	Ala	Glu	Val	Lys	Lys	Pro	Gly	Ala	Thr
		130					135					140				
20	Val	Lys	Ile	Ser	Cys	Lys	Val	Ser	Asp	Tyr	Thr	Leu	Thr	Asp	Phe	Tyr
	145					150					155					160
25	Met	Asn	Trp	Val	Arg	Gln	Ala	Pro	Gly	Lys	Gly	Leu	Glu	Trp	Ile	Gly
					165					170					175	
30	Arg	Ile	Tyr	Pro	Gly	Thr	Asp	Lys	Thr	Arg	Tyr	Asn	Glu	Lys	Phe	Arg
				180					185					190		
35	Asp	Arg	Val	Thr	Ile	Thr	Ala	Asp	Thr	Ser	Thr	Asp	Thr	Ala	Tyr	Met
			195					200					205			
40	Glu	Leu	Ser	Ser	Leu	Arg	Ser	Glu	Asp	Thr	Ala	Val	Tyr	Tyr	Cys	Ala
		210					215					220				
45	Arg	Ser	Ala	Tyr	Tyr	Gly	Asn	Tyr	Val	Ala	Met	Asp	Tyr	Trp	Gly	Gln
	225					230					235					240
50	Gly	Thr	Thr	Val	Thr	Val	Ser	Ser	Ser	Glu	Pro	Lys	Ser	Ser	Asp	Lys
					245					250					255	
55	Thr	His	Thr	Cys	Pro	Pro	Cys	Pro	Ala	Pro	Glu	Ala	Ala	Gly	Ala	Pro
				260					265					270		
60	Ser	Val	Phe	Leu	Phe	Pro	Pro	Lys	Pro	Lys	Asp	Thr	Leu	Met	Ile	Ser
			275					280					285			
65	Arg	Thr	Pro	Glu	Val	Thr	Cys	Val	Val	Val	Asp	Val	Ser	His	Glu	Asp
		290					295					300				
70	Pro	Glu	Val	Lys	Phe	Asn	Trp	Tyr	Val	Asp	Gly	Val	Glu	Val	His	Asn
	305					310					315					320
75	Ala	Lys	Thr	Lys	Pro	Arg	Glu	Glu	Gln	Tyr	Asn	Ser	Thr	Tyr	Arg	Val
					325					330					335	

	Val	Ser	Val	Leu	Thr	Val	Leu	His	Gln	Asp	Trp	Leu	Asn	Gly	Lys	Ala	
				340					345					350			
5																	
	Tyr	Ala	Cys	Ala	Val	Ser	Asn	Lys	Ala	Leu	Pro	Ala	Pro	Ile	Glu	Lys	
			355					360					365				
10																	
	Thr	Ile	Ser	Lys	Ala	Lys	Gly	Gln	Pro	Arg	Glu	Pro	Gln	Val	Tyr	Thr	
		370					375					380					
15																	
	Leu	Pro	Pro	Ser	Arg	Asp	Glu	Leu	Thr	Lys	Asn	Gln	Val	Ser	Leu	Thr	
	385					390					395					400	
20																	
	Cys	Leu	Val	Lys	Gly	Phe	Tyr	Pro	Ser	Asp	Ile	Ala	Val	Glu	Trp	Glu	
					405					410					415		
25																	
	Ser	Asn	Gly	Gln	Pro	Glu	Asn	Asn	Tyr	Lys	Thr	Thr	Pro	Pro	Val	Leu	
				420					425					430			
30																	
	Asp	Ser	Asp	Gly	Ser	Phe	Phe	Leu	Tyr	Ser	Lys	Leu	Thr	Val	Asp	Lys	
			435					440					445				
35																	
	Ser	Arg	Trp	Gln	Gln	Gly	Asn	Val	Phe	Ser	Cys	Ser	Val	Met	His	Glu	
		450					455					460					
40																	
	Ala	Leu	His	Asn	His	Tyr	Thr	Gln	Lys	Ser	Leu	Ser	Leu	Ser	Pro	Gly	
	465					470					475					480	
45																	
	Gln	Arg	His	Asn	Asn	Ser	Ser	Leu	Asn	Thr	Gly	Thr	Gln	Met	Ala	Gly	
					485					490					495		
50																	
	His	Ser	Pro	Asn	Ser	Gln	Val	Gln	Leu	Val	Glu	Ser	Gly	Gly	Gly	Val	
				500					505					510			
55																	
	Val	Gln	Pro	Gly	Arg	Ser	Leu	Arg	Leu	Ser	Cys	Lys	Ala	Ser	Gly	Tyr	
			515					520					525				
60																	
	Thr	Phe	Thr	Arg	Ser	Thr	Met	His	Trp	Val	Arg	Gln	Ala	Pro	Gly	Gln	
		530					535					540					
65																	
	Gly	Leu	Glu	Trp	Ile	Gly	Tyr	Ile	Asn	Pro	Ser	Ser	Ala	Tyr	Thr	Asn	
	545					550					555					560	
70																	
	Tyr	Asn	Gln	Lys	Phe	Lys	Asp	Arg	Phe	Thr	Ile	Ser	Ala	Asp	Lys	Ser	
					565					570					575		

	Lys	Ser	Thr	Ala	Phe	Leu	Gln	Met	Asp	Ser	Leu	Arg	Pro	Glu	Asp	Thr	
				580					585					590			
5	Gly	Val	Tyr	Phe	Cys	Ala	Arg	Pro	Gln	Val	His	Tyr	Asp	Tyr	Asn	Gly	
			595					600					605				
10	Phe	Pro	Tyr	Trp	Gly	Gln	Gly	Thr	Pro	Val	Thr	Val	Ser	Ser	Gly	Gly	
		610					615					620					
15	Gly	Gly	Ser	Gly	Gly	Gly	Gly	Ser	Gly	Gly	Gly	Gly	Ser	Ala	Gln	Asp	
	625					630					635					640	
20	Ile	Gln	Met	Thr	Gln	Ser	Pro	Ser	Ser	Leu	Ser	Ala	Ser	Val	Gly	Asp	
					645					650					655		
25	Arg	Val	Thr	Met	Thr	Cys	Ser	Ala	Ser	Ser	Ser	Val	Ser	Tyr	Met	Asn	
				660					665					670			
30	Trp	Tyr	Gln	Gln	Lys	Pro	Gly	Lys	Ala	Pro	Lys	Arg	Trp	Ile	Tyr	Asp	
			675					680					685				
35	Ser	Ser	Lys	Leu	Ala	Ser	Gly	Val	Pro	Ala	Arg	Phe	Ser	Gly	Ser	Gly	
		690					695					700					
40	Ser	Gly	Thr	Asp	Tyr	Thr	Leu	Thr	Ile	Ser	Ser	Leu	Gln	Pro	Glu	Asp	
	705					710				715						720	
45	Phe	Ala	Thr	Tyr	Tyr	Cys	Gln	Gln	Trp	Ser	Arg	Asn	Pro	Pro	Thr	Phe	
					725					730					735		
50	Gly	Gly	Gly	Thr	Lys	Leu	Gln	Ile	Thr	Ser	Ser	Ser					
				740					745								
55	<210>	195															
	<211>	2316															
	<212>	ДНК															
	<213>	TSC233	(HD37 x DRA221 scorpion, лінкер H75)														
60	<400>	195															
	atggaagcac	cagcgagct	tctcttcctc	ctgctactct	ggctcccaga	taccaccggt										60	
55	gacattgtgc	tgacccaatc	tccagcttct	ttggctgtgt	ctctagggca	gagggccacc										120	
	atctcctgca	aggccagcca	aagtgttgat	tatgatggtg	atagttatct	gaactggtac										180	
	caacagattc	caggacagcc	acccaaactc	ctcatctatg	atgcatccaa	tctagtttct										240	
60	gggatcccac	ccaggtttag	tggcagtggg	tctgggacag	acttcaccct	caacatccat										300	

	cctgtggaga aggtggatgc tgcaacctat cactgccagc aaagtactga ggatccgtgg	360
	acgttcggtg gaggcaccaa gctggaaatc aaaggtggcg gtgggttcggg cgggtggtggg	420
5	tcgggtggcg gcggagctag ccaggttcag ctgcagcagt ctggggctga gctggtgagg	480
	cctgggtcct cagtgaagat ttcttgcaag gcttctggct atgcattcag tagctactgg	540
	atgaactggg tgaagcagag gcctggacag ggtcttgagt ggattggaca gatttggcct	600
10	ggagatggtg atactaacta caatggaaag ttcaagggtg aagccactct gactgcagac	660
	gaatcctcca gcacagccta catgcaactc agcagcctag catctgagga ctctgcggtc	720
15	tatttctgtg caagacggga gactacgacg gtaggccgtt attactatgc tatggactac	780
	tggggtcaag gaacctcagt caccgtctcc tcgagtgagc ccaaattctt tgacaaaact	840
	cacacatgcc caccgtgccc agcacctgaa gccgcgggtg caccgtcagt ctctctcttc	900
20	ccccaaaaac ccaaggacac cctcatgac tcccggaccc ctgaggtcac atgcgtggtg	960
	gtggacgtga gccacgaaga ccctgaggtc aagttcaact ggtacgtgga cggcgtggag	1020
25	gtgcataatg ccaagacaaa gccgcgggag gagcagtaca acagcacgta ccgtgtggtc	1080
	agcgtcctca ccgtcctgca ccaggactgg ctgaatggca aggcgtacgc gtgcgcggtc	1140
	tccaacaaag ccctcccagc ccccatcgag aaaaccatct ccaaagccaa agggcagccc	1200
30	cgagaaccac aggtgtacac cctgccccca tcccgggatg agctgaccaa gaaccaggtc	1260
	agcctgacct gcctggtcaa aggttcttat ccaagcgaca tcgccgtgga gtgggagagc	1320
35	aatgggcagc cggagaacaa ctacaagacc acgcctcccg tgctggactc cgacggctcc	1380
	ttcttctctt acagcaagct caccgtggac aagagcaggt ggcagcaggg gaacgtcttc	1440
	tcatgtccg tgatgcatga ggctctgcac aaccactaca cgcagaagag cctctccctg	1500
40	tctccgggtc agaggcacia caattcttcc ctgaatacag gaactcagat ggcaggtcac	1560
	tctccgaatt ctcaggtcca gctggtggag tctgggggag gagtggtgca gcctgggcgg	1620
45	tactgaggc tgtcctgcaa ggcttctggc tacaccttta ctagatctac gatgcactgg	1680
	gtaaggcagg cccctggaca aggtctggaa tggattggat acattaatcc tagcagtgct	1740
	tataactaatt acaatcagaa attcaaggac aggttcacaa tcagcgcaga caaatccaag	1800
50	agcacagcct tcctgcagat ggacagcctg agggccgagg acaccggcgt ctatttctgt	1860
	gcacggcccc aagtccacta tgattacaac gggtttctct actggggcca agggactccc	1920
55	gtcactgtct ctacggtgg cgagggtct ggggggtggcg gatccggagg tgggtggctct	1980
	gcacaagaca tccagatgac ccagtctcca agcagcctgt ctgcaagcgt gggggacagg	2040
	gtcaccatga cctgcagtgc cagctcaagt gtaagttaca tgaactggta ccagcagaag	2100
60	ccgggcaagg ccccaaaact cctcatttat gactcatcca aactggcttc tggagtcctt	2160

gctcgcttca gtggcagtgg gtctgggacc gactataccc tcacaatcag cagcctgcag 2220

cccgaagatt tcgccactta ttactgccag cagtggagtc gtaaccacc cactttcggc 2280

5 ggagggacca aggtggagat caaatcctcc agctaa 2316

<210> 196

10 <211> 751

<212> Білок

<213> Штучна

<220>

15 <223> TSC233 (HD37 x DRA221 scorpion, лінкер H75)

<400> 196

20 Asp Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Ser Leu Ala Val Ser Leu Gly

1 5 10 15

Gln Arg Ala Thr Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gln Ser Val Asp Tyr Asp

20 25 30

25 Gly Asp Ser Tyr Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Ile Pro Gly Gln Pro Pro

35 40 45

30 Lys Leu Leu Ile Tyr Asp Ala Ser Asn Leu Val Ser Gly Ile Pro Pro

50 55 60

35 Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Asn Ile His

65 70 75 80

Pro Val Glu Lys Val Asp Ala Ala Thr Tyr His Cys Gln Gln Ser Thr

40 85 90 95

Glu Asp Pro Trp Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Gly

100 105 110

45 Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ala Ser Gln

115 120 125

50 Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Ala Glu Leu Val Arg Pro Gly Ser Ser

130 135 140

55 Val Lys Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ala Phe Ser Ser Tyr Trp

145 150 155 160

Met Asn Trp Val Lys Gln Arg Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile Gly

60 165 170 175

	Gln	Ile	Trp	Pro	Gly	Asp	Gly	Asp	Thr	Asn	Tyr	Asn	Gly	Lys	Phe	Lys	
				180					185					190			
5	Gly	Lys	Ala	Thr	Leu	Thr	Ala	Asp	Glu	Ser	Ser	Ser	Thr	Ala	Tyr	Met	
			195					200					205				
10	Gln	Leu	Ser	Ser	Leu	Ala	Ser	Glu	Asp	Ser	Ala	Val	Tyr	Phe	Cys	Ala	
		210					215					220					
15	Arg	Arg	Glu	Thr	Thr	Thr	Val	Gly	Arg	Tyr	Tyr	Tyr	Ala	Met	Asp	Tyr	
	225					230					235					240	
20	Trp	Gly	Gln	Gly	Thr	Ser	Val	Thr	Val	Ser	Ser	Ser	Glu	Pro	Lys	Ser	
					245					250					255		
25	Ser	Asp	Lys	Thr	His	Thr	Cys	Pro	Pro	Cys	Pro	Ala	Pro	Glu	Ala	Ala	
				260					265					270			
30	Gly	Ala	Pro	Ser	Val	Phe	Leu	Phe	Pro	Pro	Lys	Pro	Lys	Asp	Thr	Leu	
			275					280					285				
35	Met	Ile	Ser	Arg	Thr	Pro	Glu	Val	Thr	Cys	Val	Val	Val	Asp	Val	Ser	
		290					295					300					
40	His	Glu	Asp	Pro	Glu	Val	Lys	Phe	Asn	Trp	Tyr	Val	Asp	Gly	Val	Glu	
	305					310					315					320	
45	Val	His	Asn	Ala	Lys	Thr	Lys	Pro	Arg	Glu	Glu	Gln	Tyr	Asn	Ser	Thr	
					325					330					335		
50	Tyr	Arg	Val	Val	Ser	Val	Leu	Thr	Val	Leu	His	Gln	Asp	Trp	Leu	Asn	
				340					345					350			
55	Gly	Lys	Ala	Tyr	Ala	Cys	Ala	Val	Ser	Asn	Lys	Ala	Leu	Pro	Ala	Pro	
			355					360					365				
60	Ile	Glu	Lys	Thr	Ile	Ser	Lys	Ala	Lys	Gly	Gln	Pro	Arg	Glu	Pro	Gln	
		370					375					380					
65	Val	Tyr	Thr	Leu	Pro	Pro	Ser	Arg	Asp	Glu	Leu	Thr	Lys	Asn	Gln	Val	
	385					390					395					400	
70	Ser	Leu	Thr	Cys	Leu	Val	Lys	Gly	Phe	Tyr	Pro	Ser	Asp	Ile	Ala	Val	
					405					410					415		

	Glu	Trp	Glu	Ser	Asn	Gly	Gln	Pro	Glu	Asn	Asn	Tyr	Lys	Thr	Thr	Pro	
				420					425					430			
5	Pro	Val	Leu	Asp	Ser	Asp	Gly	Ser	Phe	Phe	Leu	Tyr	Ser	Lys	Leu	Thr	
			435					440					445				
10	Val	Asp	Lys	Ser	Arg	Trp	Gln	Gln	Gly	Asn	Val	Phe	Ser	Cys	Ser	Val	
		450					455					460					
15	Met	His	Glu	Ala	Leu	His	Asn	His	Tyr	Thr	Gln	Lys	Ser	Leu	Ser	Leu	
	465					470					475					480	
20	Ser	Pro	Gly	Gln	Arg	His	Asn	Asn	Ser	Ser	Leu	Asn	Thr	Gly	Thr	Gln	
					485					490					495		
25	Met	Ala	Gly	His	Ser	Pro	Asn	Ser	Gln	Val	Gln	Leu	Val	Glu	Ser	Gly	
				500					505					510			
30	Gly	Gly	Val	Val	Gln	Pro	Gly	Arg	Ser	Leu	Arg	Leu	Ser	Cys	Lys	Ala	
			515					520					525				
35	Ser	Gly	Tyr	Thr	Phe	Thr	Arg	Ser	Thr	Met	His	Trp	Val	Arg	Gln	Ala	
		530					535					540					
40	Pro	Gly	Gln	Gly	Leu	Glu	Trp	Ile	Gly	Tyr	Ile	Asn	Pro	Ser	Ser	Ala	
	545					550					555					560	
45	Tyr	Thr	Asn	Tyr	Asn	Gln	Lys	Phe	Lys	Asp	Arg	Phe	Thr	Ile	Ser	Ala	
					565					570					575		
50	Asp	Lys	Ser	Lys	Ser	Thr	Ala	Phe	Leu	Gln	Met	Asp	Ser	Leu	Arg	Pro	
				580					585					590			
55	Glu	Asp	Thr	Gly	Val	Tyr	Phe	Cys	Ala	Arg	Pro	Gln	Val	His	Tyr	Asp	
			595					600					605				
60	Tyr	Asn	Gly	Phe	Pro	Tyr	Trp	Gly	Gln	Gly	Thr	Pro	Val	Thr	Val	Ser	
		610					615					620					
65	Ser	Gly	Gly	Gly	Gly	Ser	Gly	Gly	Gly	Gly	Ser	Gly	Gly	Gly	Gly	Ser	
	625					630					635					640	
70	Ala	Gln	Asp	Ile	Gln	Met	Thr	Gln	Ser	Pro	Ser	Ser	Leu	Ser	Ala	Ser	
					645					650					655		
75	Val	Gly	Asp	Arg	Val	Thr	Met	Thr	Cys	Ser	Ala	Ser	Ser	Ser	Val	Ser	

	660	665	670
5	Tyr Met Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu 675 680 685		
10	Ile Tyr Asp Ser Ser Lys Leu Ala Ser Gly Val Pro Ala Arg Phe Ser 690 695 700		
15	Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Tyr Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln 705 710 715 720		
20	Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Trp Ser Arg Asn Pro 725 730 735		
25	Pro Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Ser Ser Ser 740 745 750		
	<210> 197		
	<211> 2316		
	<212> ДНК		
	<213> TSC234 (HD37 x DRA222 scorpion, лінкер H75)		
	<400> 197		
30	atggaagcac cagcgcagct tctcttcctc ctgctactct ggctcccaga taccaccggt	60	
	gacattgtgc tgacccaatc tccagcttct ttggctgtgt ctctagggca gagggccacc	120	
	atctcctgca aggccagcca aagtgttgat tatgatggtg atagttattt gaactggtac	180	
35	caacagattc caggacagcc acccaaactc ctcatctatg atgcatccaa tctagtttct	240	
	gggatccac ccaggtttag tggcagtggg tctgggacag acttcaccct caacatccat	300	
40	cctgtggaga aggtggatgc tgcaacctat cactgccagc aaagtactga ggatccgtgg	360	
	acgttcggtg gaggcaccaa gctggaaatc aaaggtggcg gtggttcggg cgggtggtggg	420	
	tcgggtggcg gcggagctag ccaggttcag ctgcagcagt ctggggctga gctggtgagg	480	
45	cctgggtcct cagtgaagat ttcttgcaag gcttctggct atgcattcag tagctactgg	540	
	atgaactggg tgaagcagag gcctggacag ggtcttgagt ggattggaca gatttggcct	600	
50	ggagatggtg atactaacta caatggaaag ttcaagggtg aagccactct gactgcagac	660	
	gaatcctcca gcacagccta catgcaactc agcagcctag catctgagga ctctgcggtc	720	
	tatttctgtg caagacggga gactacgacg gtaggccgtt attactatgc tatggactac	780	
55	tggggtcaag gaacctcagt caccgtctcc tcgagtgagc ccaaattctt tgacaaaact	840	
	cacacatgcc caccgtgcc agcacctgaa gccgcgggtg caccgtcagt ctctctcttc	900	
60	cccccaaac ccaaggacac cctcatgatc tcccggacct ctgaggtcac atgcgtggtg	960	

gtggacgtga gccacgaaga ccctgaggtc aagttcaact ggtacgtgga cggcgtggag 1020
 gtgcataatg ccaagacaaa gccgcgggag gagcagtaca acagcacgta ccgtgtggtc 1080
 5 agcgtcctca ccgtcctgca ccaggactgg ctgaatggca aggcgtacgc gtgcgcggtc 1140
 tccaacaaag ccctcccagc ccccatcgag aaaaccatct ccaaagccaa agggcagccc 1200
 cgagaaccac aggtgtacac cctgccccca tcccgggatg agctgaccaa gaaccaggtc 1260
 10 agcctgacct gcctgggtcaa aggcttctat ccaagcgaca tcgccgtgga gtgggagagc 1320
 aatgggcagc cggagaacaa ctacaagacc acgcctcccg tgctggactc cgacgggtcc 1380
 15 ttcttctctt acagcaagct caccgtggac aagagcaggt ggcagcaggg gaacgtcttc 1440
 tcatgtctccg tgatgcatga ggctctgcac aaccactaca cgcagaagag cctctccctg 1500
 tctccgggtc agaggcacia caattcttcc ctgaatacag gaactcagat ggcagggtcat 1560
 20 tctccgaatt ctgaggcca gctgggtggag tctgggggag gagtggtgca gcctggggcg 1620
 tctactgaggc tgtcctgcaa ggcttctggc tacaccttta ctagatctac gatgactgg 1680
 25 gtaaggcagg cccctggaca aggtctggaa tggattggat acattaatcc tagcagtgt 1740
 tatactaatt acaatcagaa attcaaggac aggttcacaa tcagcgcaga caaatccaag 1800
 agcacagcct tcctgcagat ggacagcctg agggccgagg acaccggcgt ctatttctgt 1860
 30 gcacggcccc aagtccacta tgattacaac ggggttctct actggggcca agggactccc 1920
 gtcactgtct ctagcgggtg cggaggggtct ggggggtggc gatccggagg tgggtggctct 1980
 35 gcacaagaca tccagatgac ccagtctcca agcagcctgt ctgcaagcgt gggggacagg 2040
 gtcacatga cctgcagtgc cagctcaagt gtaagttaca tgaactggta ccagcagaag 2100
 ccgggcaagg ccccaaaaag atggatttat gactcatcca aactggcttc tggagtcctt 2160
 40 gctcgttca gtggcagtgg gtctgggacc gactataccc tcacaatcag cagcctgcag 2220
 cccgaagatt tcgccactta ttactgccag cagtggagtc gtaaccacc cacgttcgga 2280
 45 ggggggacca agctacaaat tacatcctcc agctaa 2316

<210> 198
 <211> 751
 50 <212> Білок
 <213> Штучна

<220>
 <223> TSC234 (HD37 x DRA222 scorpion, лінкер H75)
 55 <400> 198

Asp Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Ser Leu Ala Val Ser Leu Gly
 1 5 10 15
 60

	Gln	Arg	Ala	Thr	Ile	Ser	Cys	Lys	Ala	Ser	Gln	Ser	Val	Asp	Tyr	Asp	
				20					25					30			
5	Gly	Asp	Ser	Tyr	Leu	Asn	Trp	Tyr	Gln	Gln	Ile	Pro	Gly	Gln	Pro	Pro	
			35					40					45				
10	Lys	Leu	Leu	Ile	Tyr	Asp	Ala	Ser	Asn	Leu	Val	Ser	Gly	Ile	Pro	Pro	
		50					55					60					
15	Arg	Phe	Ser	Gly	Ser	Gly	Ser	Gly	Thr	Asp	Phe	Thr	Leu	Asn	Ile	His	
	65					70					75					80	
20	Pro	Val	Glu	Lys	Val	Asp	Ala	Ala	Thr	Tyr	His	Cys	Gln	Gln	Ser	Thr	
					85					90					95		
25	Glu	Asp	Pro	Trp	Thr	Phe	Gly	Gly	Gly	Thr	Lys	Leu	Glu	Ile	Lys	Gly	
				100					105					110			
30	Gly	Gly	Gly	Ser	Gly	Gly	Gly	Gly	Ser	Gly	Gly	Gly	Gly	Ala	Ser	Gln	
			115					120					125				
35	Val	Gln	Leu	Gln	Gln	Ser	Gly	Ala	Glu	Leu	Val	Arg	Pro	Gly	Ser	Ser	
		130					135					140					
40	Val	Lys	Ile	Ser	Cys	Lys	Ala	Ser	Gly	Tyr	Ala	Phe	Ser	Ser	Tyr	Trp	
	145					150					155					160	
45	Met	Asn	Trp	Val	Lys	Gln	Arg	Pro	Gly	Gln	Gly	Leu	Glu	Trp	Ile	Gly	
					165					170					175		
50	Gln	Ile	Trp	Pro	Gly	Asp	Gly	Asp	Thr	Asn	Tyr	Asn	Gly	Lys	Phe	Lys	
				180					185					190			
55	Gly	Lys	Ala	Thr	Leu	Thr	Ala	Asp	Glu	Ser	Ser	Ser	Thr	Ala	Tyr	Met	
			195					200					205				
60	Gln	Leu	Ser	Ser	Leu	Ala	Ser	Glu	Asp	Ser	Ala	Val	Tyr	Phe	Cys	Ala	
		210					215					220					
65	Arg	Arg	Glu	Thr	Thr	Thr	Val	Gly	Arg	Tyr	Tyr	Tyr	Ala	Met	Asp	Tyr	
	225					230					235					240	
70	Trp	Gly	Gln	Gly	Thr	Ser	Val	Thr	Val	Ser	Ser	Ser	Glu	Pro	Lys	Ser	
					245					250					255		
75	Ser	Asp	Lys	Thr	His	Thr	Cys	Pro	Pro	Cys	Pro	Ala	Pro	Glu	Ala	Ala	

	260	265	270
5	Gly Ala Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu 275 280 285		
10	Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser 290 295 300		
15	His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu 305 310 315 320		
20	Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr 325 330 335		
25	Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn 340 345 350		
30	Gly Lys Ala Tyr Ala Cys Ala Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro 355 360 365		
35	Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln 370 375 380		
40	Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val 385 390 395 400		
45	Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val 405 410 415		
50	Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro 420 425 430		
55	Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr 435 440 445		
60	Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val 450 455 460		
65	Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu 465 470 475 480		
70	Ser Pro Gly Gln Arg His Asn Asn Ser Ser Leu Asn Thr Gly Thr Gln 485 490 495		
75	Met Ala Gly His Ser Pro Asn Ser Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly 500 505 510		

5	Gly	Gly	Val	Val	Gln	Pro	Gly	Arg	Ser	Leu	Arg	Leu	Ser	Cys	Lys	Ala	515	520	525
10	Ser	Gly	Tyr	Thr	Phe	Thr	Arg	Ser	Thr	Met	His	Trp	Val	Arg	Gln	Ala	530	535	540
15	Pro	Gly	Gln	Gly	Leu	Glu	Trp	Ile	Gly	Tyr	Ile	Asn	Pro	Ser	Ser	Ala	545	550	555
20	Tyr	Thr	Asn	Tyr	Asn	Gln	Lys	Phe	Lys	Asp	Arg	Phe	Thr	Ile	Ser	Ala	565	570	575
25	Asp	Lys	Ser	Lys	Ser	Thr	Ala	Phe	Leu	Gln	Met	Asp	Ser	Leu	Arg	Pro	580	585	590
30	Glu	Asp	Thr	Gly	Val	Tyr	Phe	Cys	Ala	Arg	Pro	Gln	Val	His	Tyr	Asp	595	600	605
35	Tyr	Asn	Gly	Phe	Pro	Tyr	Trp	Gly	Gln	Gly	Thr	Pro	Val	Thr	Val	Ser	610	615	620
40	Ser	Gly	Gly	Gly	Gly	Ser	Gly	Gly	Gly	Gly	Ser	Gly	Gly	Gly	Gly	Ser	625	630	635
45	Ala	Gln	Asp	Ile	Gln	Met	Thr	Gln	Ser	Pro	Ser	Ser	Leu	Ser	Ala	Ser	645	650	655
50	Val	Gly	Asp	Arg	Val	Thr	Met	Thr	Cys	Ser	Ala	Ser	Ser	Ser	Val	Ser	660	665	670
55	Tyr	Met	Asn	Trp	Tyr	Gln	Gln	Lys	Pro	Gly	Lys	Ala	Pro	Lys	Arg	Trp	675	680	685
60	Ile	Tyr	Asp	Ser	Ser	Lys	Leu	Ala	Ser	Gly	Val	Pro	Ala	Arg	Phe	Ser	690	695	700
65	Gly	Ser	Gly	Ser	Gly	Thr	Asp	Tyr	Thr	Leu	Thr	Ile	Ser	Ser	Leu	Gln	705	710	715
70	Pro	Glu	Asp	Phe	Ala	Thr	Tyr	Tyr	Cys	Gln	Gln	Trp	Ser	Arg	Asn	Pro	725	730	735
75	Pro	Thr	Phe	Gly	Gly	Gly	Thr	Lys	Leu	Gln	Ile	Thr	Ser	Ser	Ser		740	745	750

<210> 199
 <211> 2325
 <212> ДНК
 5 <213> TSC235 (HD37 x DRA224 scorpion, лінкер H75)

 <400> 199
 atggaagcac cagcgcagct tctcttcctc ctgctactct ggctcccaga taccaccggt 60
 10 gacattgtgc tgaccaatc tccagcttct ttggctgtgt ctctagggca gagggccacc 120
 atctcctgca aggccagcca aagtgttgat tatgatggtg atagtatttt gaactggtac 180
 caacagattc caggacagcc acccaaactc ctcatctatg atgcatccaa tctagtttct 240
 15 gggatcccac ccaggtttag tggcagtggg tctgggacag acttcaccct caacatccat 300
 cctgtggaga aggtggatgc tgcaacctat cactgccagc aaagtactga ggatccgtgg 360
 20 acgttcggtg gaggcaccaa gctggaaatc aaaggtggcg gtggttcggg cgggtggtggg 420
 tcgggtggcg gcggagctag ccaggttcag ctgcagcagt ctggggctga gctggtgagg 480
 cctgggtcct cagtgaagat ttctgcaag gcttctggct atgcattcag tagctactgg 540
 25 atgaactggg tgaagcagag gcctggacag ggtcttgagt ggattggaca gatttggcct 600
 ggagatggtg atactaacta caatggaaag ttcaagggtg aagccactct gactgcagac 660
 30 gaatcctcca gcacagccta catgcaactc agcagcctag catctgagga ctctgcggtc 720
 tatttctgtg caagacggga gactacgacg gtaggccgtt attactatgc tatggactac 780
 tggggtcaag gaacctcagt caccgtctcc tcgagtgagc ccaaactctc tgacaaaact 840
 35 cacacatgcc caccgtgccc agcacctgaa gccgcgggtg caccgtcagt ctctctcttc 900
 ccccaaaaac ccaaggacac cctcatgac tcccggaccc ctgaggtcac atgcgtggtg 960
 40 gtggacgtga gccacgaaga ccctgaggtc aagttcaact ggtacgtgga cggcgtggag 1020
 gtgcataatg ccaagacaaa gccgcgggag gagcagtaca acagcacgta ccgtgtggtc 1080
 agcgtcctca ccgtcctgca ccaggactgg ctgaatggca aggcgtacgc gtgcgcggtc 1140
 45 tccaacaaag ccctcccagc ccccatcgag aaaaccatct ccaaagccaa agggcagccc 1200
 cgagaaccac aggtgtacac cctgccccca tcccgggatg agctgaccaa gaaccaggtc 1260
 50 agcctgacct gcctggtcaa aggttcttat ccaagcgaca tcgccgtgga gtgggagagc 1320
 aatgggcagc cggagaacaa ctacaagacc acgcctcccg tgctggactc cgacggctcc 1380
 ttcttctctc acagcaagct caccgtggac aagagcaggt ggcagcaggg gaacgtcttc 1440
 55 tcatgtccg tgatgcatga ggctctgcac aaccactaca cgcagaagag cctctccctg 1500
 tctccgggtc agaggcacia caattcttcc ctgaatacag gaactcagat ggcaggtcac 1560
 60 tctccgaatt ctcaggtcca gcttgtgcag tctggggctg aggtgaagaa gcctggggcc 1620

tcagtgaagg tttcctgcaa ggcttctgga tacaccttca ctagatctac gatgcactgg 1680

gtgcgccagg cccccggaca aaggcttgag tggatgggat acattaatcc tagcagtgct 1740

5 tataactaatt acaatcagaa attcaaggac agagtcacca ttaccaggga cacatccgcg 1800

agcacagcct acatggagct gagcagcctg agatctgaag acacggctgt gtattactgt 1860

10 gcgagacccc aagtccacta tgattacaac gggtttcctt actggggcca aggaaccctg 1920

gtcaccgtct cctcaggtgg aggcggttca ggcggaggtg gatccggcgg tggcggatcg 1980

ggtggcggcg gatctgaaat tgtgttgaca cagtctccag ccaccctgtc tttgtctcca 2040

15 ggggaaagag ccaccctctc ctgcagtgcc agtcaagtg taagttacat gaactggtac 2100

caacagaaac ctggccaggc tcccaggctc ctcatctatg actcatccaa actggcttct 2160

ggcatcccag ccaggttcag tggcagtggg tctgggacag acttcactct caccatcagc 2220

20 agcctagagc ctgaagattt tgcagtttat tactgtcagc agtggagtcg taaccacccc 2280

actttcggcg gagggaccaa ggtggagatc aaatcctcca gctaa 2325

25

<210> 200

<211> 754

<212> Білок

<213> Штучна

30

<220>

<223> TSC235 (HD37 x DRA224 scorpion, лінкер H75)

<400> 200

35

Asp Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Ser Leu Ala Val Ser Leu Gly

1 5 10 15

40

Gln Arg Ala Thr Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gln Ser Val Asp Tyr Asp

20 25 30

45

Gly Asp Ser Tyr Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Ile Pro Gly Gln Pro Pro

35 40 45

50

Lys Leu Leu Ile Tyr Asp Ala Ser Asn Leu Val Ser Gly Ile Pro Pro

50 55 60

Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Asn Ile His

65 70 75 80

55

Pro Val Glu Lys Val Asp Ala Ala Thr Tyr His Cys Gln Gln Ser Thr

85 90 95

60

Glu Asp Pro Trp Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Gly

100 105 110

5	Gly	Gly	Gly	Ser	Gly	Gly	Gly	Gly	Ser	Gly	Gly	Gly	Gly	Ala	Ser	Gln	115	120	125
10	Val	Gln	Leu	Gln	Gln	Ser	Gly	Ala	Glu	Leu	Val	Arg	Pro	Gly	Ser	Ser	130	135	140
15	Val	Lys	Ile	Ser	Cys	Lys	Ala	Ser	Gly	Tyr	Ala	Phe	Ser	Ser	Tyr	Trp	145	150	155
20	Met	Asn	Trp	Val	Lys	Gln	Arg	Pro	Gly	Gln	Gly	Leu	Glu	Trp	Ile	Gly	165	170	175
25	Gln	Ile	Trp	Pro	Gly	Asp	Gly	Asp	Thr	Asn	Tyr	Asn	Gly	Lys	Phe	Lys	180	185	190
30	Gly	Lys	Ala	Thr	Leu	Thr	Ala	Asp	Glu	Ser	Ser	Ser	Thr	Ala	Tyr	Met	195	200	205
35	Gln	Leu	Ser	Ser	Leu	Ala	Ser	Glu	Asp	Ser	Ala	Val	Tyr	Phe	Cys	Ala	210	215	220
40	Arg	Arg	Glu	Thr	Thr	Thr	Val	Gly	Arg	Tyr	Tyr	Tyr	Ala	Met	Asp	Tyr	225	230	235
45	Trp	Gly	Gln	Gly	Thr	Ser	Val	Thr	Val	Ser	Ser	Ser	Glu	Pro	Lys	Ser	245	250	255
50	Ser	Asp	Lys	Thr	His	Thr	Cys	Pro	Pro	Cys	Pro	Ala	Pro	Glu	Ala	Ala	260	265	270
55	Gly	Ala	Pro	Ser	Val	Phe	Leu	Phe	Pro	Pro	Lys	Pro	Lys	Asp	Thr	Leu	275	280	285
60	Met	Ile	Ser	Arg	Thr	Pro	Glu	Val	Thr	Cys	Val	Val	Val	Asp	Val	Ser	290	295	300
65	His	Glu	Asp	Pro	Glu	Val	Lys	Phe	Asn	Trp	Tyr	Val	Asp	Gly	Val	Glu	305	310	315
70	Val	His	Asn	Ala	Lys	Thr	Lys	Pro	Arg	Glu	Glu	Gln	Tyr	Asn	Ser	Thr	325	330	335
75	Tyr	Arg	Val	Val	Ser	Val	Leu	Thr	Val	Leu	His	Gln	Asp	Trp	Leu	Asn	340	345	350

	Gly	Lys	Ala	Tyr	Ala	Cys	Ala	Val	Ser	Asn	Lys	Ala	Leu	Pro	Ala	Pro	
			355					360					365				
5	Ile	Glu	Lys	Thr	Ile	Ser	Lys	Ala	Lys	Gly	Gln	Pro	Arg	Glu	Pro	Gln	
		370					375					380					
10	Val	Tyr	Thr	Leu	Pro	Pro	Ser	Arg	Asp	Glu	Leu	Thr	Lys	Asn	Gln	Val	
	385					390					395					400	
15	Ser	Leu	Thr	Cys	Leu	Val	Lys	Gly	Phe	Tyr	Pro	Ser	Asp	Ile	Ala	Val	
					405					410					415		
20	Glu	Trp	Glu	Ser	Asn	Gly	Gln	Pro	Glu	Asn	Asn	Tyr	Lys	Thr	Thr	Pro	
				420					425					430			
25	Pro	Val	Leu	Asp	Ser	Asp	Gly	Ser	Phe	Phe	Leu	Tyr	Ser	Lys	Leu	Thr	
			435					440					445				
30	Val	Asp	Lys	Ser	Arg	Trp	Gln	Gln	Gly	Asn	Val	Phe	Ser	Cys	Ser	Val	
	450						455					460					
35	Met	His	Glu	Ala	Leu	His	Asn	His	Tyr	Thr	Gln	Lys	Ser	Leu	Ser	Leu	
	465					470					475					480	
40	Ser	Pro	Gly	Gln	Arg	His	Asn	Asn	Ser	Ser	Leu	Asn	Thr	Gly	Thr	Gln	
					485					490					495		
45	Met	Ala	Gly	His	Ser	Pro	Asn	Ser	Gln	Val	Gln	Leu	Val	Gln	Ser	Gly	
				500					505					510			
50	Ala	Glu	Val	Lys	Lys	Pro	Gly	Ala	Ser	Val	Lys	Val	Ser	Cys	Lys	Ala	
			515					520					525				
55	Ser	Gly	Tyr	Thr	Phe	Thr	Arg	Ser	Thr	Met	His	Trp	Val	Arg	Gln	Ala	
	530						535					540					
60	Pro	Gly	Gln	Arg	Leu	Glu	Trp	Met	Gly	Tyr	Ile	Asn	Pro	Ser	Ser	Ala	
	545					550					555					560	
65	Tyr	Thr	Asn	Tyr	Asn	Gln	Lys	Phe	Lys	Asp	Arg	Val	Thr	Ile	Thr	Arg	
					565					570					575		
70	Asp	Thr	Ser	Ala	Ser	Thr	Ala	Tyr	Met	Glu	Leu	Ser	Ser	Leu	Arg	Ser	
				580					585					590			

	Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Pro Gln Val His Tyr Asp	
	595 600 605	
5	Tyr Asn Gly Phe Pro Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser	
	610 615 620	
10	Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser	
	625 630 635 640	
15	Gly Gly Gly Gly Ser Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu	
	645 650 655	
20	Ser Leu Ser Pro Gly Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Ser Ala Ser Ser	
	660 665 670	
25	Ser Val Ser Tyr Met Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro	
	675 680 685	
30	Arg Leu Leu Ile Tyr Asp Ser Ser Lys Leu Ala Ser Gly Ile Pro Ala	
	690 695 700	
35	Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser	
	705 710 715 720	
40	Ser Leu Glu Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Trp Ser	
	725 730 735	
45	Arg Asn Pro Pro Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Ser	
	740 745 750	
50	Ser Ser	
45	<210> 201	
	<211> 2295	
	<212> ДНК	
	<213> TSC240 (HD37 x DRA222 scorpion, лінкер H81)	
50	<400> 201	
	atggaagcac cagcgagct tctcttctc ctgctactct ggctcccaga taccaccggt	60
	gacattgtgc tgacccaatc tccagcttct ttggctgtgt ctctagggca gagggccacc	120
55	atctcctgca aggccagcca aagtgttgat tatgatggtg atagttattht gaactggtac	180
	caacagattc caggacagcc acccaaactc ctcattctatg atgcatccaa tctagtttct	240
	gggatccac ccaggttttag tggcagtggg tctgggacag acttcaccct caacatccat	300
60	cctgtggaga aggtggatgc tgcaacctat cactgccagc aaagtactga ggatccgtgg	360

	acgttcggtg	gaggcaccaa	gctggaaatc	aaaggtggcg	gtgggttcggg	cggtggtggg	420
5	tcgggtggcg	gcggagctag	ccaggttcag	ctgcagcagt	ctggggctga	gctggtgagg	480
	cctgggtcct	cagtgaagat	ttcctgcaag	gcttctggct	atgcattcag	tagctactgg	540
	atgaactggg	tgaagcagag	gcctggacag	ggtcttgagt	ggattggaca	gatttggcct	600
10	ggagatggtg	atactaacta	caatggaaag	ttcaagggtg	aagccactct	gactgcagac	660
	gaatcctcca	gcacagccta	catgcaactc	agcagcctag	catctgagga	ctctgcggtc	720
15	tatttctgtg	caagacggga	gactacgacg	gtaggccgtt	attactatgc	tatggactac	780
	tggggctcaag	gaacctcagt	caccgtctcc	tcgagtggagc	ccaaatcttc	tgacaaaact	840
	cacacatgcc	caccgtgccc	agcacctgaa	gccgcgggtg	caccgtcagt	cttctctctc	900
20	cccccaaac	ccaaggacac	cctcatgatc	tcccggaccc	ctgaggtcac	atgcgtgggtg	960
	gtggacgtga	gccacgaaga	ccctgaggtc	aagttcaact	ggtacgtgga	cggcgtggag	1020
25	gtgcataatg	ccaagacaaa	gccgcgggag	gagcagtaca	acagcacgta	ccgtgtggtc	1080
	agcgtcctca	ccgtcctgca	ccaggactgg	ctgaatggca	aggcgtacgc	gtgcgcggtc	1140
	tccaacaaag	ccctcccagc	ccccatcgag	aaaaccatct	ccaaagccaa	agggcagccc	1200
30	cgagaaccac	aggtgtacac	cctgccccca	tcccgggatg	agctgaccaa	gaaccaggtc	1260
	agcctgacct	gcctggtcaa	aggcttctat	ccaagcgaca	tcgccgtgga	gtgggagagc	1320
35	aatgggcagc	cggagaacaa	ctacaagacc	acgcctcccg	tgctggactc	cgacggctcc	1380
	ttcttctct	acagcaagct	caccgtggac	aagagcaggt	ggcagcaggg	gaacgtcttc	1440
	tcattgctccg	tgatgcatga	ggctctgcac	aaccactaca	cgcagaagag	cctctccctg	1500
40	tctccgggtg	aagttcaa	tcccttgacc	gaaagttaca	gcccgaa	tcaggtccag	1560
	ctggtggagt	ctggggg	agtggtgcag	cctgggcggt	cactgaggct	gtcctgcaag	1620
45	gcttctggct	acacctttac	tagatctacg	atgcactggg	taaggcaggc	ccctggacaa	1680
	ggtctggaat	ggattggata	cattaatcct	agcagtgtt	atactaatta	caatcagaaa	1740
	ttcaaggaca	ggttcacaat	cagcgagac	aatccaaga	gcacagcctt	cctgcagatg	1800
50	gacagcctga	ggcccgagga	caccggcgctc	tatttctgtg	cacggcccca	agtccactat	1860
	gattacaacg	ggtttcctta	ctggggccaa	gggactcccg	tactgtctc	tagcgggtggc	1920
55	ggaggggtctg	ggggtggcg	atccggaggt	ggtggctctg	cacaagacat	ccagatgacc	1980
	cagtctccaa	gcagcctgtc	tgcaagcgtg	ggggacaggg	tcacatgac	ctgcagtgcc	2040
	agctcaagtg	taagttacat	gaactggtac	cagcagaagc	cgggcaaggc	ccccaaaaga	2100
60	tggatttatg	actcatccaa	actggcttct	ggagtccctg	ctcgcttcag	tggcagtg	2160

```

tctgggaccg actataccct cacaatcagc agcctgcagc ccgaagattt cgccacttat      2220
tactgccagc agtggagtcg taaccacccc acgttcggag gggggaccaa gctacaaatt      2280
5  acatcctcca gctaa                                                    2295

<210> 202
<211> 744
10 <212> Білок
    <213> Штучна

<220>
<223> TSC240 (HD37 x DRA222 scorpion, лінкер H81)
15 <400> 202

Asp Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Ser Leu Ala Val Ser Leu Gly
1      5      10      15
20
Gln Arg Ala Thr Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gln Ser Val Asp Tyr Asp
      20      25      30
25
Gly Asp Ser Tyr Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Ile Pro Gly Gln Pro Pro
      35      40      45
30
Lys Leu Leu Ile Tyr Asp Ala Ser Asn Leu Val Ser Gly Ile Pro Pro
      50      55      60
35
Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Asn Ile His
65      70      75      80
40
Pro Val Glu Lys Val Asp Ala Ala Thr Tyr His Cys Gln Gln Ser Thr
      85      90      95
45
Glu Asp Pro Trp Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Gly
      100      105      110
50
Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ala Ser Gln
      115      120      125
55
Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Ala Glu Leu Val Arg Pro Gly Ser Ser
      130      135      140
60
Val Lys Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ala Phe Ser Ser Tyr Trp
145      150      155      160

Met Asn Trp Val Lys Gln Arg Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile Gly
      165      170      175

```

	Gln	Ile	Trp	Pro	Gly	Asp	Gly	Asp	Thr	Asn	Tyr	Asn	Gly	Lys	Phe	Lys	
				180					185					190			
5	Gly	Lys	Ala	Thr	Leu	Thr	Ala	Asp	Glu	Ser	Ser	Ser	Thr	Ala	Tyr	Met	
			195					200					205				
10	Gln	Leu	Ser	Ser	Leu	Ala	Ser	Glu	Asp	Ser	Ala	Val	Tyr	Phe	Cys	Ala	
		210					215					220					
15	Arg	Arg	Glu	Thr	Thr	Thr	Val	Gly	Arg	Tyr	Tyr	Tyr	Ala	Met	Asp	Tyr	
	225					230					235					240	
20	Trp	Gly	Gln	Gly	Thr	Ser	Val	Thr	Val	Ser	Ser	Ser	Glu	Pro	Lys	Ser	
					245					250					255		
25	Ser	Asp	Lys	Thr	His	Thr	Cys	Pro	Pro	Cys	Pro	Ala	Pro	Glu	Ala	Ala	
				260					265					270			
30	Gly	Ala	Pro	Ser	Val	Phe	Leu	Phe	Pro	Pro	Lys	Pro	Lys	Asp	Thr	Leu	
			275					280					285				
35	Met	Ile	Ser	Arg	Thr	Pro	Glu	Val	Thr	Cys	Val	Val	Val	Asp	Val	Ser	
	290						295					300					
40	His	Glu	Asp	Pro	Glu	Val	Lys	Phe	Asn	Trp	Tyr	Val	Asp	Gly	Val	Glu	
	305					310					315					320	
45	Val	His	Asn	Ala	Lys	Thr	Lys	Pro	Arg	Glu	Glu	Gln	Tyr	Asn	Ser	Thr	
					325					330					335		
50	Tyr	Arg	Val	Val	Ser	Val	Leu	Thr	Val	Leu	His	Gln	Asp	Trp	Leu	Asn	
				340					345					350			
55	Gly	Lys	Ala	Tyr	Ala	Cys	Ala	Val	Ser	Asn	Lys	Ala	Leu	Pro	Ala	Pro	
			355					360					365				
60	Ile	Glu	Lys	Thr	Ile	Ser	Lys	Ala	Lys	Gly	Gln	Pro	Arg	Glu	Pro	Gln	
	370						375					380					
65	Val	Tyr	Thr	Leu	Pro	Pro	Ser	Arg	Asp	Glu	Leu	Thr	Lys	Asn	Gln	Val	
	385					390					395					400	
70	Ser	Leu	Thr	Cys	Leu	Val	Lys	Gly	Phe	Tyr	Pro	Ser	Asp	Ile	Ala	Val	
				405						410					415		
75	Glu	Trp	Glu	Ser	Asn	Gly	Gln	Pro	Glu	Asn	Asn	Tyr	Lys	Thr	Thr	Pro	

	420	425	430														
5	Pro	Val	Leu	Asp	Ser	Asp	Gly	Ser	Phe	Phe	Leu	Tyr	Ser	Lys	Leu	Thr	
			435					440					445				
10	Val	Asp	Lys	Ser	Arg	Trp	Gln	Gln	Gly	Asn	Val	Phe	Ser	Cys	Ser	Val	
		450					455					460					
15	Met	His	Glu	Ala	Leu	His	Asn	His	Tyr	Thr	Gln	Lys	Ser	Leu	Ser	Leu	
	465					470					475					480	
20	Ser	Pro	Gly	Glu	Val	Gln	Ile	Pro	Leu	Thr	Glu	Ser	Tyr	Ser	Pro	Asn	
					485					490					495		
25	Ser	Gln	Val	Gln	Leu	Val	Glu	Ser	Gly	Gly	Gly	Val	Val	Gln	Pro	Gly	
				500					505					510			
30	Arg	Ser	Leu	Arg	Leu	Ser	Cys	Lys	Ala	Ser	Gly	Tyr	Thr	Phe	Thr	Arg	
			515					520					525				
35	Ser	Thr	Met	His	Trp	Val	Arg	Gln	Ala	Pro	Gly	Gln	Gly	Leu	Glu	Trp	
		530					535					540					
40	Ile	Gly	Tyr	Ile	Asn	Pro	Ser	Ser	Ala	Tyr	Thr	Asn	Tyr	Asn	Gln	Lys	
	545					550					555					560	
45	Phe	Lys	Asp	Arg	Phe	Thr	Ile	Ser	Ala	Asp	Lys	Ser	Lys	Ser	Thr	Ala	
					565					570					575		
50	Phe	Leu	Gln	Met	Asp	Ser	Leu	Arg	Pro	Glu	Asp	Thr	Gly	Val	Tyr	Phe	
				580					585					590			
55	Cys	Ala	Arg	Pro	Gln	Val	His	Tyr	Asp	Tyr	Asn	Gly	Phe	Pro	Tyr	Trp	
			595					600					605				
60	Gly	Gln	Gly	Thr	Pro	Val	Thr	Val	Ser	Ser	Gly	Gly	Gly	Gly	Ser	Gly	
		610					615					620					
65	Gly	Gly	Gly	Ser	Gly	Gly	Gly	Gly	Ser	Ala	Gln	Asp	Ile	Gln	Met	Thr	
	625					630					635				640		
70	Gln	Ser	Pro	Ser	Ser	Leu	Ser	Ala	Ser	Val	Gly	Asp	Arg	Val	Thr	Met	
					645					650					655		
75	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
 5
 Ala Ser Gly Val Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp
 690 695 700
 10
 Tyr Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr
 705 710 715 720
 15 Tyr Cys Gln Gln Trp Ser Arg Asn Pro Pro Thr Phe Gly Gly Gly Thr
 725 730 735
 20 Lys Leu Gln Ile Thr Ser Ser Ser
 740
 <210> 203
 <211> 2301
 25 <212> ДНК
 <213> TSC241 (HD37 x DRA222 scorpion, лінкер H83)
 <400> 203
 30 atggaagcac cagcgcagct tctcttcctc ctgctactct ggctcccaga taccaccggt 60
 gacattgtgc tgaccaatc tccagcttct ttggctgtgt ctctagggca gagggccacc 120
 atctcctgca aggccagcca aagtgttgat tatgatgggtg atagttattt gaactggtac 180
 35 caacagattc caggacagcc acccaaactc ctcatctatg atgcatccaa tctagtttct 240
 gggatcccac ccaggtttag tggcagtggg tctgggacag acttcaccct caacatccat 300
 cctgtggaga aggtggatgc tgcaacctat cactgccagc aaagtactga ggatccgtgg 360
 40 acgttcggtg gaggcaccaa gctggaaatc aaaggtggcg gtggttcggg cgggtggtggg 420
 tcgggtggcg gcggagctag ccaggttcag ctgcagcagt ctggggctga gctggtgagg 480
 45 cctgggtcct cagtgaagat ttctgcaag gcttctggct atgcattcag tagctactgg 540
 atgaactggg tgaagcagag gcctggacag ggtcttgagt ggattggaca gatttggcct 600
 ggagatgggtg atactaacta caatggaaag ttcaagggtg aagccactct gactgcagac 660
 50 gaatcctcca gcacagcta catgcaactc agcagcctag catctgagga ctctgcggtc 720
 tatttctgtg caagacggga gactacgacg gtaggccgtt attactatgc tatggactac 780
 55 tggggtcaag gaacctcagt caccgtctcc tcgagtgagc ccaaactctt tgacaaaact 840
 cacacatgcc caccgtgcc agcacctgaa gccgcgggtg caccgtcagt ctctctcttc 900
 cccccaaaac ccaaggacac cctcatgatc tcccggacct ctgaggtcac atgcgtggtg 960
 60 gtggacgtga gccacgaaga ccctgaggtc aagttcaact ggtacgtgga cggcgtggag 1020

5
 10
 15
 20
 25
 30
 35
 40
 45

gtgcataatg ccaagacaaa gccgcgggag gagcagtaca acagcacgta ccgtgtggtc 1080
 agcgtcctca ccgtcctgca ccaggactgg ctgaatggca aggcgtacgc gtgcgcggtc 1140
 tccaacaaag ccttcccagc ccccatcgag aaaaccatct ccaaagccaa agggcagccc 1200
 cgagaaccac aggtgtacac cctgccccca tcccgggatg agctgaccaa gaaccaggtc 1260
 agcctgacct gcctgggtcaa aggcttctat ccaagcgaca tcgccgtgga gtgggagagc 1320
 aatgggcagc cggagaacaa ctacaagacc acgcctcccg tgctggactc cgacgggtcc 1380
 ttcttctctt acagcaagct caccgtggac aagagcaggt ggcagcaggg gaacgtcttc 1440
 tcatgtctccg tgatgcatga ggctctgcac aaccactaca cgcagaagag cctctccctg 1500
 tctccggggtt cttccctgaa tacaggaact cagatggcag gtcattctcc gaattctcag 1560
 gtccagctgg tggagtctgg gggcggagtg gtgcagcctg ggcggtcact gaggtgttcc 1620
 tgcaaggctt ctggctacac ctttactaga tctacgatgc actgggtaag gcaggcccct 1680
 ggacaaggtc tggaatggat tggatacatt aatcctagca gtgcttatac taattacaat 1740
 cagaaattca aggacagggt cacaatcagc gcagacaaat ccaagagcac agccttctctg 1800
 cagatggaca gcctgaggcc cgaggacacc ggcgtctatt tctgtgcacg gcccgaagtc 1860
 cactatgatt acaacggggt tccttactgg ggccaaggga ctcccgtcac tgtctctagc 1920
 ggtggcggag ggtctggggg tggcggatcc ggaggtgggt gctctgcaca agacatccag 1980
 atgaccagct ctccaagcag cctgtctgca agcgtggggg acagggtcac catgacctgc 2040
 agtgccagct caagtgtgta ttacatgaac tgggtaccagc agaagccggg caaggccccc 2100
 aaaagatgga tttatgactc atccaaactg gcttctggag tccctgctcg cttcagtggc 2160
 agtgggtctg ggaccgacta taccctcaca atcagcagcc tgcagcccga agatttcgcc 2220
 acttattact gccagcagtg gagtcgtaac ccaccacgt tcggaggggg gaccaagcta 2280
 caaattacat cctccagcta a 2301

50
 55

<210> 204
 <211> 746
 <212> Білок
 <213> Штучна
 <220>
 <223> TSC241 (HD37 x DRA222 scorpion, лінкер H83)
 <400> 204

60

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

	20	25	30
5	Gly Asp Ser Tyr Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Ile Pro Gly Gln Pro Pro 35 40 45		
10	Lys Leu Leu Ile Tyr Asp Ala Ser Asn Leu Val Ser Gly Ile Pro Pro 50 55 60		
15	Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Asn Ile His 65 70 75 80		
20	Pro Val Glu Lys Val Asp Ala Ala Thr Tyr His Cys Gln Gln Ser Thr 85 90 95		
25	Glu Asp Pro Trp Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Gly 100 105 110		
30	Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ala Ser Gln 115 120 125		
35	Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Ala Glu Leu Val Arg Pro Gly Ser Ser 130 135 140		
40	Val Lys Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ala Phe Ser Ser Tyr Trp 145 150 155 160		
45	Met Asn Trp Val Lys Gln Arg Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile Gly 165 170 175		
50	Gln Ile Trp Pro Gly Asp Gly Asp Thr Asn Tyr Asn Gly Lys Phe Lys 180 185 190		
55	Gly Lys Ala Thr Leu Thr Ala Asp Glu Ser Ser Ser Thr Ala Tyr Met 195 200 205		
60	Gln Leu Ser Ser Leu Ala Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Phe Cys Ala 210 215 220		
65	Arg Arg Glu Thr Thr Thr Val Gly Arg Tyr Tyr Tyr Ala Met Asp Tyr 225 230 235 240		
70	Trp Gly Gln Gly Thr Ser Val Thr Val Ser Ser Ser Glu Pro Lys Ser 245 250 255		
75	Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala 260 265 270		

5	Gly	Ala	Pro	Ser	Val	Phe	Leu	Phe	Pro	Pro	Lys	Pro	Lys	Asp	Thr	Leu	275	280	285
10	Met	Ile	Ser	Arg	Thr	Pro	Glu	Val	Thr	Cys	Val	Val	Val	Asp	Val	Ser	290	295	300
15	His	Glu	Asp	Pro	Glu	Val	Lys	Phe	Asn	Trp	Tyr	Val	Asp	Gly	Val	Glu	305	310	315
20	Val	His	Asn	Ala	Lys	Thr	Lys	Pro	Arg	Glu	Glu	Gln	Tyr	Asn	Ser	Thr	325	330	335
25	Tyr	Arg	Val	Val	Ser	Val	Leu	Thr	Val	Leu	His	Gln	Asp	Trp	Leu	Asn	340	345	350
30	Gly	Lys	Ala	Tyr	Ala	Cys	Ala	Val	Ser	Asn	Lys	Ala	Leu	Pro	Ala	Pro	355	360	365
35	Ile	Glu	Lys	Thr	Ile	Ser	Lys	Ala	Lys	Gly	Gln	Pro	Arg	Glu	Pro	Gln	370	375	380
40	Val	Tyr	Thr	Leu	Pro	Pro	Ser	Arg	Asp	Glu	Leu	Thr	Lys	Asn	Gln	Val	385	390	395
45	Ser	Leu	Thr	Cys	Leu	Val	Lys	Gly	Phe	Tyr	Pro	Ser	Asp	Ile	Ala	Val	405	410	415
50	Glu	Trp	Glu	Ser	Asn	Gly	Gln	Pro	Glu	Asn	Asn	Tyr	Lys	Thr	Thr	Pro	420	425	430
55	Pro	Val	Leu	Asp	Ser	Asp	Gly	Ser	Phe	Phe	Leu	Tyr	Ser	Lys	Leu	Thr	435	440	445
60	Val	Asp	Lys	Ser	Arg	Trp	Gln	Gln	Gly	Asn	Val	Phe	Ser	Cys	Ser	Val	450	455	460
65	Met	His	Glu	Ala	Leu	His	Asn	His	Tyr	Thr	Gln	Lys	Ser	Leu	Ser	Leu	465	470	475
70	Ser	Pro	Gly	Ser	Ser	Leu	Asn	Thr	Gly	Thr	Gln	Met	Ala	Gly	His	Ser	485	490	495
75	Pro	Asn	Ser	Gln	Val	Gln	Leu	Val	Glu	Ser	Gly	Gly	Gly	Val	Val	Gln	500	505	510

	Pro	Gly	Arg	Ser	Leu	Arg	Leu	Ser	Cys	Lys	Ala	Ser	Gly	Tyr	Thr	Phe	
			515					520					525				
5	Thr	Arg	Ser	Thr	Met	His	Trp	Val	Arg	Gln	Ala	Pro	Gly	Gln	Gly	Leu	
		530					535					540					
10	Glu	Trp	Ile	Gly	Tyr	Ile	Asn	Pro	Ser	Ser	Ala	Tyr	Thr	Asn	Tyr	Asn	
	545					550					555					560	
15	Gln	Lys	Phe	Lys	Asp	Arg	Phe	Thr	Ile	Ser	Ala	Asp	Lys	Ser	Lys	Ser	
					565					570					575		
20	Thr	Ala	Phe	Leu	Gln	Met	Asp	Ser	Leu	Arg	Pro	Glu	Asp	Thr	Gly	Val	
				580					585					590			
25	Tyr	Phe	Cys	Ala	Arg	Pro	Gln	Val	His	Tyr	Asp	Tyr	Asn	Gly	Phe	Pro	
			595					600					605				
30	Tyr	Trp	Gly	Gln	Gly	Thr	Pro	Val	Thr	Val	Ser	Ser	Gly	Gly	Gly	Gly	
	610						615					620					
35	Ser	Gly	Gly	Gly	Gly	Ser	Gly	Gly	Gly	Gly	Ser	Ala	Gln	Asp	Ile	Gln	
	625					630					635					640	
40	Met	Thr	Gln	Ser	Pro	Ser	Ser	Leu	Ser	Ala	Ser	Val	Gly	Asp	Arg	Val	
					645					650					655		
45	Thr	Met	Thr	Cys	Ser	Ala	Ser	Ser	Ser	Val	Ser	Tyr	Met	Asn	Trp	Tyr	
				660					665					670			
50	Gln	Gln	Lys	Pro	Gly	Lys	Ala	Pro	Lys	Arg	Trp	Ile	Tyr	Asp	Ser	Ser	
			675					680					685				
55	Lys	Leu	Ala	Ser	Gly	Val	Pro	Ala	Arg	Phe	Ser	Gly	Ser	Gly	Ser	Gly	
	690						695					700					
60	Thr	Asp	Tyr	Thr	Leu	Thr	Ile	Ser	Ser	Leu	Gln	Pro	Glu	Asp	Phe	Ala	
	705					710					715					720	
65	Thr	Tyr	Tyr	Cys	Gln	Gln	Trp	Ser	Arg	Asn	Pro	Pro	Thr	Phe	Gly	Gly	
					725					730					735		
70	Gly	Thr	Lys	Leu	Gln	Ile	Thr	Ser	Ser	Ser							
				740					745								

<210> 205
 <211> 2313
 <212> ДНК
 <213> TSC242 (HD37 x DRA222 scorpion, лінкер H91)

5
 <400> 205
 atggaagcac cagcgcagct tctcttcctc ctgctactct ggctcccaga taccaccggt 60
 gacattgtgc tgacccaatc tccagcttct ttggctgtgt ctctagggca gagggccacc 120
 10 atctcctgca aggccagcca aagtgttgat tatgatgggtg atagtatttt gaactggtac 180
 caacagattc caggacagcc acccaaactc ctcatctatg atgcatccaa tctagtttct 240
 15 gggatcccac ccagggtttag tggcagtggtg tctgggacag acttcaccct caacatccat 300
 cctgtggaga aggtggatgc tgcaacctat cactgccagc aaagtactga ggatccgtgg 360
 acgttcggtg gaggcaccaa gctggaaatc aaaggtggcg gtggttcggg cgggtggtggg 420
 20 tcgggtggcg gcggagctag ccaggttcag ctgcagcagt ctggggctga gctggtgagg 480
 cctgggtcct cagtgaagat ttctgcaag gcttctggct atgcattcag tagctactgg 540
 25 atgaactggg tgaagcagag gcctggacag ggtcttgagt ggattggaca gatttggcct 600
 ggagatgggtg atactaacta caatggaaag ttcaagggtg aagccactct gactgcagac 660
 gaatcctcca gcacagccta catgcaactc agcagcctag catctgagga ctctgcggtc 720
 30 tatttctgtg caagacggga gactacgacg gtaggccgtt attactatgc tatggactac 780
 tgggggtcaag gaacctcagt caccgtctcc tcgagtgaac ccaaattctc tgacaaaact 840
 35 cacacatgcc caccgtgccc agcacctgaa gccgcgggtg caccgtcagt ctctctcttc 900
 ccccaaaaac ccaaggacac cctcatgatc tcccggaccc ctgaggtcac atgcgtgggtg 960
 gtggacgtga gccacgaaga ccctgaggtc aagttcaact ggtacgtgga cggcgtggag 1020
 40 gtgcataatg ccaagacaaa gccgcgggag gagcagtaca acagcacgta ccgtgtggtc 1080
 agcgtcctca ccgtcctgca ccaggactgg ctgaatggca aggcgtacgc gtgcgcggtc 1140
 45 tccaacaaag ccctcccagc ccccatcgag aaaaccatct ccaaagccaa agggcagccc 1200
 cgagaaccac aggtgtacac cctgccccca tcccgggatg agctgaccaa gaaccaggtc 1260
 agcctgacct gcctggtcaa aggtttctat ccaagcgaca tcgccgtgga gtgggagagc 1320
 50 aatgggcagc cgagagaaca ctacaagacc acgcctcccg tgctggactc cgacggctcc 1380
 ttcttcctct acagcaagct caccgtggac aagagcaggt ggcagcaggg gaacgtcttc 1440
 55 tcatgctccg tgatgcatga ggctctgcac aaccactaca cgcagaagag cctctccctg 1500
 tctccgggta actcattagc aaaccaagaa gttcaaattc ccttgaccga aagttacagc 1560
 ccgaattctc aggtccagct ggtggagtct gggggcggag tgggtgcagcc tgggcgggtca 1620
 60 ctgaggctgt cctgcaaggc ttctggctac acctttacta gatctacgat gcactgggta 1680

```

aggcaggccc ctggacaagg tctggaatgg attggataca ttaatcctag cagtgtttat      1740
actaattaca atcagaaatt caaggacagg ttcacaatca gcgcagacaa atccaagagc      1800
5  acagccttcc tgcagatgga cagcctgagg cccgaggaca cgggcttcta tttctgtgca      1860
cggccccaag tccactatga ttacaacggg tttccttact ggggccaagg gactcccgtc      1920
10 actgtctcta gcggtggcgg agggctctggg ggtggcggat cgggaggtgg tggctctgca      1980
caagacatcc agatgacca gtctccaagc agcctgtctg caagcgtggg ggacagggtc      2040
15 accatgacct gcagtgccag ctcaagtgtg agttacatga actggtacca gcagaagccg      2100
ggcaaggccc ccaaaagatg gatttatgac tcatccaaac tggcttctgg agtccttgct      2160
cgcttcagtg gcagtgggtc tgggaccgac tataccctca caatcagcag cctgcagccc      2220
20 gaagatttcg ccacttatta ctgccagcag tggagtcgta acccaccac gttcggaggg      2280
gggaccaagc taaaaattac atcctccagc taa      2313

25 <210> 206
    <211> 750
    <212> Білок
    <213> Штучна

30 <220>
    <223> TSC242 (HD37 x DRA222 scorpion, лінкер H91)
    <400> 206

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

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

45 Gly Asp Ser Tyr Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Ile Pro Gly Gln Pro Pro
           35             40             45

Lys Leu Leu Ile Tyr Asp Ala Ser Asn Leu Val Ser Gly Ile Pro Pro
   50             55             60

50 Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Asn Ile His
   65             70             75             80

55 Pro Val Glu Lys Val Asp Ala Ala Thr Tyr His Cys Gln Gln Ser Thr
           85             90             95

60 Glu Asp Pro Trp Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Gly
           100             105             110

```

	Gly	Gly	Gly	Ser	Gly	Gly	Gly	Gly	Ser	Gly	Gly	Gly	Gly	Ala	Ser	Gln	
			115					120					125				
5	Val	Gln	Leu	Gln	Gln	Ser	Gly	Ala	Glu	Leu	Val	Arg	Pro	Gly	Ser	Ser	
		130					135					140					
10	Val	Lys	Ile	Ser	Cys	Lys	Ala	Ser	Gly	Tyr	Ala	Phe	Ser	Ser	Tyr	Trp	
	145					150					155					160	
15	Met	Asn	Trp	Val	Lys	Gln	Arg	Pro	Gly	Gln	Gly	Leu	Glu	Trp	Ile	Gly	
					165					170					175		
20	Gln	Ile	Trp	Pro	Gly	Asp	Gly	Asp	Thr	Asn	Tyr	Asn	Gly	Lys	Phe	Lys	
				180					185					190			
25	Gly	Lys	Ala	Thr	Leu	Thr	Ala	Asp	Glu	Ser	Ser	Ser	Thr	Ala	Tyr	Met	
			195					200					205				
30	Gln	Leu	Ser	Ser	Leu	Ala	Ser	Glu	Asp	Ser	Ala	Val	Tyr	Phe	Cys	Ala	
		210					215					220					
35	Arg	Arg	Glu	Thr	Thr	Thr	Val	Gly	Arg	Tyr	Tyr	Tyr	Ala	Met	Asp	Tyr	
	225					230					235					240	
40	Trp	Gly	Gln	Gly	Thr	Ser	Val	Thr	Val	Ser	Ser	Ser	Glu	Pro	Lys	Ser	
					245					250					255		
45	Ser	Asp	Lys	Thr	His	Thr	Cys	Pro	Pro	Cys	Pro	Ala	Pro	Glu	Ala	Ala	
				260					265					270			
50	Gly	Ala	Pro	Ser	Val	Phe	Leu	Phe	Pro	Pro	Lys	Pro	Lys	Asp	Thr	Leu	
			275					280					285				
55	Met	Ile	Ser	Arg	Thr	Pro	Glu	Val	Thr	Cys	Val	Val	Val	Asp	Val	Ser	
		290					295					300					
60	His	Glu	Asp	Pro	Glu	Val	Lys	Phe	Asn	Trp	Tyr	Val	Asp	Gly	Val	Glu	
	305					310				315						320	
65	Val	His	Asn	Ala	Lys	Thr	Lys	Pro	Arg	Glu	Glu	Gln	Tyr	Asn	Ser	Thr	
					325					330					335		
70	Tyr	Arg	Val	Val	Ser	Val	Leu	Thr	Val	Leu	His	Gln	Asp	Trp	Leu	Asn	
				340					345					350			

	Gly	Lys	Ala	Tyr	Ala	Cys	Ala	Val	Ser	Asn	Lys	Ala	Leu	Pro	Ala	Pro	
			355					360					365				
5	Ile	Glu	Lys	Thr	Ile	Ser	Lys	Ala	Lys	Gly	Gln	Pro	Arg	Glu	Pro	Gln	
		370					375					380					
10	Val	Tyr	Thr	Leu	Pro	Pro	Ser	Arg	Asp	Glu	Leu	Thr	Lys	Asn	Gln	Val	
	385					390					395					400	
15	Ser	Leu	Thr	Cys	Leu	Val	Lys	Gly	Phe	Tyr	Pro	Ser	Asp	Ile	Ala	Val	
					405					410					415		
20	Glu	Trp	Glu	Ser	Asn	Gly	Gln	Pro	Glu	Asn	Asn	Tyr	Lys	Thr	Thr	Pro	
				420					425					430			
25	Pro	Val	Leu	Asp	Ser	Asp	Gly	Ser	Phe	Phe	Leu	Tyr	Ser	Lys	Leu	Thr	
			435				440						445				
30	Val	Asp	Lys	Ser	Arg	Trp	Gln	Gln	Gly	Asn	Val	Phe	Ser	Cys	Ser	Val	
	450						455					460					
35	Met	His	Glu	Ala	Leu	His	Asn	His	Tyr	Thr	Gln	Lys	Ser	Leu	Ser	Leu	
	465					470					475					480	
40	Ser	Pro	Gly	Asn	Ser	Leu	Ala	Asn	Gln	Glu	Val	Gln	Ile	Pro	Leu	Thr	
				485						490					495		
45	Glu	Ser	Tyr	Ser	Pro	Asn	Ser	Gln	Val	Gln	Leu	Val	Glu	Ser	Gly	Gly	
				500				505					510				
50	Gly	Val	Val	Gln	Pro	Gly	Arg	Ser	Leu	Arg	Leu	Ser	Cys	Lys	Ala	Ser	
			515					520					525				
55	Gly	Tyr	Thr	Phe	Thr	Arg	Ser	Thr	Met	His	Trp	Val	Arg	Gln	Ala	Pro	
	530						535					540					
60	Gly	Gln	Gly	Leu	Glu	Trp	Ile	Gly	Tyr	Ile	Asn	Pro	Ser	Ser	Ala	Tyr	
	545					550					555					560	
65	Thr	Asn	Tyr	Asn	Gln	Lys	Phe	Lys	Asp	Arg	Phe	Thr	Ile	Ser	Ala	Asp	
				565						570					575		
70	Lys	Ser	Lys	Ser	Thr	Ala	Phe	Leu	Gln	Met	Asp	Ser	Leu	Arg	Pro	Glu	
				580					585					590			
75	Asp	Thr	Gly	Val	Tyr	Phe	Cys	Ala	Arg	Pro	Gln	Val	His	Tyr	Asp	Tyr	

	595	600	605	
5	Asn Gly Phe Pro Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Pro Val Thr Val Ser Ser 610 615 620			
10	Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Ala 625 630 635 640			
15	Gln Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val 645 650 655			
20	Gly Asp Arg Val Thr Met Thr Cys Ser Ala Ser Ser Ser Val Ser Tyr 660 665 670			
25	Met Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Arg Trp Ile 675 680 685			
30	Tyr Asp Ser Ser Lys Leu Ala Ser Gly Val Pro Ala Arg Phe Ser Gly 690 695 700			
35	Ser Gly Ser Gly Thr Asp Tyr Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro 705 710 715 720			
40	Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Trp Ser Arg Asn Pro Pro 725 730 735			
45	Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Gln Ile Thr Ser Ser Ser 740 745 750			
50	<210> 207 <211> 1815 <212> ДНК <213> Штучна послідовність			
55	<220> <223> TSC049 <400> 207			
60	atggaagcac cagcgagct tctcttctc ctgctactct ggctcccaga taccaccggt gacattgtgc tgacccaatc tccagcttct ttggctgtgt ctctagggca gagggccacc atctcctgca aggccagcca aagtgttgat tatgatggtg atagttatatt gaactggtac caacagattc caggacagcc acccaaactc ctcattctatg atgcatccaa tctagtttct gggatccac ccaggtttag tggcagtggg tctgggacag acttcaccct caacatccat cctgtggaga aggtggatgc tgcaacctat cactgccagc aaagtactga ggatccgtgg acgttcggtg gaggcaccaa gctggaaatc aaaggtggcg gtggttcggg cggtggtggg	60 120 180 240 300 360 420		

	tcgggtggcg gcgagctag ccaggttcag ctgcagcagt ctggggctga gctggtgagg	480
5	cctgggtcct cagtgaagat ttctgcaag gcttctggct atgcattcag tagctactgg	540
	atgaactggg tgaagcagag gcctggacag ggtcttgagt ggattggaca gatttggcct	600
	ggagatggtg atactaacta caatggaaag ttcaagggtg aagccactct gactgcagac	660
10	gaatcctcca gcacagccta catgcaactc agcagcctag catctgagga ctctgcggtc	720
	tatttctgtg caagacggga gactacgacg gtaggccgtt attactatgc tatggactac	780
15	tgggggtcaag gaacctcagt caccgtctcc tcgagtgagc ccaaattcttc tgacaaaact	840
	cacacatgcc caccgtgccc agcacctgaa gccgcgggtg caccgtcagt ctctctcttc	900
	ccccaaaaac ccaaggacac cctcatgac tcccggaccc ctgaggtcac atgcgtggtg	960
20	gtggacgtga gccacgaaga ccctgaggtc aagttcaact ggtacgtgga cggcgtggag	1020
	gtgcataatg ccaagacaaa gccgcgggag gagcagtaca acagcacgta ccgtgtggtc	1080
25	agcgtcctca ccgtcctgca ccaggactgg ctgaatggca aggcgtacgc gtgcgcggtc	1140
	tccaacaaag ccctcccagc ccccatcgag aaaaccatct ccaaagccaa agggcagccc	1200
	cgagaaccac aggtgtacac cctgccccca tcccgggatg agctgaccaa gaaccaggtc	1260
30	agcctgacct gcctggtcaa aggcttctat ccaagcgaca tcgccgtgga gtgggagagc	1320
	aatgggcagc cggagaacaa ctacaagacc acgcctcccg tgctggactc cgacggctcc	1380
35	ttcttctct acagcaagct caccgtggac aagagcaggt ggcagcaggg gaacgtcttc	1440
	tcattgctccg tgatgcatga ggctctgcac aaccactaca cgcagaagag cctctccctg	1500
	tctccgggta aatctagagc ctccaccaag ggcccatcgg tcttccccct ggcaccctcc	1560
40	tccaagagca cctctggggg cacagcggcc ctgggctgcc tggtaagga ctacttcccc	1620
	gagccggtga cgggtgctgt gaactcaggc gccctgacca gcggcgtgca caccttcccg	1680
45	gctgtcctac agtcctcagg actctactcc ctgagcagcg tggtgaccgt gccctccagc	1740
	agcttgggca ccagaccta catctgcaac gtgaatcaca agcccagcaa caccaagggtg	1800
	gacaagaaag tttga	1815
50	<210> 208 <211> 584 <212> Білок <213> Штучна послідовність	
55	<220> <223> TSC049	
60	<400> 208 Asp Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Ser Leu Ala Val Ser Leu Gly	

	1			5					10					15		
5	Gln	Arg	Ala	Thr	Ile	Ser	Cys	Lys	Ala	Ser	Gln	Ser	Val	Asp	Tyr	Asp
				20					25					30		
10	Gly	Asp	Ser	Tyr	Leu	Asn	Trp	Tyr	Gln	Gln	Ile	Pro	Gly	Gln	Pro	Pro
			35					40					45			
15	Lys	Leu	Leu	Ile	Tyr	Asp	Ala	Ser	Asn	Leu	Val	Ser	Gly	Ile	Pro	Pro
		50					55					60				
20	Arg	Phe	Ser	Gly	Ser	Gly	Ser	Gly	Thr	Asp	Phe	Thr	Leu	Asn	Ile	His
	65					70					75				80	
25	Pro	Val	Glu	Lys	Val	Asp	Ala	Ala	Thr	Tyr	His	Cys	Gln	Gln	Ser	Thr
					85					90					95	
30	Glu	Asp	Pro	Trp	Thr	Phe	Gly	Gly	Gly	Thr	Lys	Leu	Glu	Ile	Lys	Gly
				100					105					110		
35	Gly	Gly	Gly	Ser	Gly	Gly	Gly	Gly	Ser	Gly	Gly	Gly	Gly	Ala	Ser	Gln
			115					120					125			
40	Val	Gln	Leu	Gln	Gln	Ser	Gly	Ala	Glu	Leu	Val	Arg	Pro	Gly	Ser	Ser
		130					135					140				
45	Val	Lys	Ile	Ser	Cys	Lys	Ala	Ser	Gly	Tyr	Ala	Phe	Ser	Ser	Tyr	Trp
	145					150					155					160
50	Met	Asn	Trp	Val	Lys	Gln	Arg	Pro	Gly	Gln	Gly	Leu	Glu	Trp	Ile	Gly
					165					170					175	
55	Gln	Ile	Trp	Pro	Gly	Asp	Gly	Asp	Thr	Asn	Tyr	Asn	Gly	Lys	Phe	Lys
				180					185					190		
60	Gly	Lys	Ala	Thr	Leu	Thr	Ala	Asp	Glu	Ser	Ser	Ser	Thr	Ala	Tyr	Met
			195					200					205			
65	Gln	Leu	Ser	Ser	Leu	Ala	Ser	Glu	Asp	Ser	Ala	Val	Tyr	Phe	Cys	Ala
		210					215					220				
70	Arg	Arg	Glu	Thr	Thr	Thr	Val	Gly	Arg	Tyr	Tyr	Tyr	Ala	Met	Asp	Tyr
	225					230					235					240
75	Trp	Gly	Gln	Gly	Thr	Ser	Val	Thr	Val	Ser	Ser	Ser	Glu	Pro	Lys	Ser
					245					250					255	

5	Ser	Asp	Lys	Thr	His	Thr	Cys	Pro	Pro	Cys	Pro	Ala	Pro	Glu	Ala	Ala	260	265	270	
10	Gly	Ala	Pro	Ser	Val	Phe	Leu	Phe	Pro	Pro	Lys	Pro	Lys	Asp	Thr	Leu	275	280	285	
15	Met	Ile	Ser	Arg	Thr	Pro	Glu	Val	Thr	Cys	Val	Val	Val	Asp	Val	Ser	290	295	300	
20	His	Glu	Asp	Pro	Glu	Val	Lys	Phe	Asn	Trp	Tyr	Val	Asp	Gly	Val	Glu	305	310	315	320
25	Val	His	Asn	Ala	Lys	Thr	Lys	Pro	Arg	Glu	Glu	Gln	Tyr	Asn	Ser	Thr	325	330	335	
30	Tyr	Arg	Val	Val	Ser	Val	Leu	Thr	Val	Leu	His	Gln	Asp	Trp	Leu	Asn	340	345	350	
35	Gly	Lys	Ala	Tyr	Ala	Cys	Ala	Val	Ser	Asn	Lys	Ala	Leu	Pro	Ala	Pro	355	360	365	
40	Ile	Glu	Lys	Thr	Ile	Ser	Lys	Ala	Lys	Gly	Gln	Pro	Arg	Glu	Pro	Gln	370	375	380	
45	Val	Tyr	Thr	Leu	Pro	Pro	Ser	Arg	Asp	Glu	Leu	Thr	Lys	Asn	Gln	Val	385	390	395	400
50	Ser	Leu	Thr	Cys	Leu	Val	Lys	Gly	Phe	Tyr	Pro	Ser	Asp	Ile	Ala	Val	405	410	415	
55	Glu	Trp	Glu	Ser	Asn	Gly	Gln	Pro	Glu	Asn	Asn	Tyr	Lys	Thr	Thr	Pro	420	425	430	
60	Pro	Val	Leu	Asp	Ser	Asp	Gly	Ser	Phe	Phe	Leu	Tyr	Ser	Lys	Leu	Thr	435	440	445	
65	Val	Asp	Lys	Ser	Arg	Trp	Gln	Gln	Gly	Asn	Val	Phe	Ser	Cys	Ser	Val	450	455	460	
70	Met	His	Glu	Ala	Leu	His	Asn	His	Tyr	Thr	Gln	Lys	Ser	Leu	Ser	Leu	465	470	475	480
75	Ser	Pro	Gly	Lys	Ser	Arg	Ala	Ser	Thr	Lys	Gly	Pro	Ser	Val	Phe	Pro	485	490	495	

Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly
500 505 510

5 Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn
515 520 525

10 Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln
530 535 540

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

20 Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser
565 570 575

25 Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val
580

30 <210> 209
<211> 1836
<212> ДНК
<213> Штучна послідовність

35 atggaagcac cagcgagct tctcttcctc ctgctactct ggctcccaga taccaccggt 60
gacattgtgc tgaccaatc tccagcttct ttggctgtgt ctctagggca gagggccacc 120
atctcctgca aggccagcca aagtgttgat tatgatggtg atagttattht gaactggtac 180
40 caacagattc caggacagcc acccaaactc ctcatctatg atgcatccaa tctagtttct 240
gggatcccac ccaggttttag tggcagtggg tctgggacag acttcaccct caacatccat 300
45 cctgtggaga aggtggatgc tgcaacctat cactgccagc aaagtactga ggatccgtgg 360
acgttcggtg gaggcaccaa gctggaaatc aaaggtggcg gtggttcggg cgggtggtggg 420
tcgggtggcg gcgagctag ccaggttcag ctgcagcagt ctggggctga gctggtgagg 480
50 cctgggtcct cagtgaagat ttctgcaag gcttctggct atgcattcag tagctactgg 540
atgaactggg tgaagcagag gcctggacag ggtcttgagt ggattggaca gatttggcct 600
55 ggagatggtg atactaacta caatggaaag ttcaagggtg aagccactct gactgcagac 660
gaatcctcca gcacagccta catgcaactc agcagcctag catctgagga ctctgcggtc 720
tatttctgtg caagacggga gactacgacg gtaggccgtt attactatgc tatggactac 780
60 tggggtcaag gaacctcagt caccgtctcc tcgagtgagc ccaaattctc tgacaaaact 840

5
 10
 15
 20
 25
 30
 35

cacacatgcc caccgtgccc agcacctgaa gccgcgggtg caccgtcagt cttcctcttc 900
 ccccaaaaac ccaaggacac cctcatgata tcccggaccc ctgaggtcac atgcgtggtg 960
 gtggacgtga gccacgaaga ccctgaggtc aagttcaact ggtacgtgga cggcgtggag 1020
 gtgcataatg ccaagacaaa gccgcgggag gagcagtaca acagcacgta ccgtgtggtc 1080
 agcgtcctca ccgtcctgca ccaggactgg ctgaatggca aggcgtacgc gtgcgcggtc 1140
 tccaacaaaag ccctcccagc ccccatcgag aaaaccatct ccaaagccaa agggcagccc 1200
 cgagaaccac aggtgtacac cctgccccca tcccgggatg agctgaccaa gaaccaggtc 1260
 agcctgacct gcctggtcaa aggtttctat ccaagcgaca tcgccgtgga gtgggagagc 1320
 aatgggcagc cggagaacaa ctacaagacc acgcctcccg tgctggactc cgacggctcc 1380
 ttcttctctt acagcaagct caccgtggac aagagcaggt ggcagcaggg gaacgtcttc 1440
 tcatgctccg tgatgcatga ggctctgcac aaccactaca cgcagaagag cctctccctg 1500
 tctccgggta aatctagaac tgtggctgca ccatctgtct tcatcttccc gccatctgat 1560
 gagcagttga aatctggaac tgcctctgtt gtgtgcctgc tgaattactt ctatcccaga 1620
 gaggccaaaag tacagtggaa ggtggataac gccctccaat cgggtaactc ccaggagagt 1680
 gccacagagc aggacagcaa ggacagcacc tacagcctca gcagcgagct gacgctgagc 1740
 aaagcagact acgagaaaca caaagtctac gcctgcgaag tcacccatca gggcctgagc 1800
 tcgcccgtca caaagagctt caacagggga gagtga 1836

40

<210> 210
 <211> 591
 <212> Білок
 <213> Штучна послідовність

<220>
 <223> TSC096

45 <400> 210

50
 55
 60

Asp Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Ser Leu Ala Val Ser Leu Gly
 1 5 10 15
 Gln Arg Ala Thr Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gln Ser Val Asp Tyr Asp
 20 25 30
 Gly Asp Ser Tyr Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Ile Pro Gly Gln Pro Pro
 35 40 45
 Lys Leu Leu Ile Tyr Asp Ala Ser Asn Leu Val Ser Gly Ile Pro Pro
 50 55 60

	Arg	Phe	Ser	Gly	Ser	Gly	Ser	Gly	Thr	Asp	Phe	Thr	Leu	Asn	Ile	His	
	65					70					75					80	
5	Pro	Val	Glu	Lys	Val	Asp	Ala	Ala	Thr	Tyr	His	Cys	Gln	Gln	Ser	Thr	
					85					90					95		
10	Glu	Asp	Pro	Trp	Thr	Phe	Gly	Gly	Gly	Thr	Lys	Leu	Glu	Ile	Lys	Gly	
				100					105					110			
15	Gly	Gly	Gly	Ser	Gly	Gly	Gly	Gly	Ser	Gly	Gly	Gly	Gly	Ala	Ser	Gln	
			115					120					125				
20	Val	Gln	Leu	Gln	Gln	Ser	Gly	Ala	Glu	Leu	Val	Arg	Pro	Gly	Ser	Ser	
		130					135					140					
25	Val	Lys	Ile	Ser	Cys	Lys	Ala	Ser	Gly	Tyr	Ala	Phe	Ser	Ser	Tyr	Trp	
	145					150					155					160	
30	Gln	Ile	Trp	Pro	Gly	Asp	Gly	Asp	Thr	Asn	Tyr	Asn	Gly	Lys	Phe	Lys	
				180					185					190			
35	Gly	Lys	Ala	Thr	Leu	Thr	Ala	Asp	Glu	Ser	Ser	Ser	Thr	Ala	Tyr	Met	
			195					200					205				
40	Gln	Leu	Ser	Ser	Leu	Ala	Ser	Glu	Asp	Ser	Ala	Val	Tyr	Phe	Cys	Ala	
		210					215					220					
45	Arg	Arg	Glu	Thr	Thr	Thr	Val	Gly	Arg	Tyr	Tyr	Tyr	Ala	Met	Asp	Tyr	
	225					230					235					240	
50	Ser	Asp	Lys	Thr	His	Thr	Cys	Pro	Pro	Cys	Pro	Ala	Pro	Glu	Ala	Ala	
				260					265					270			
55	Gly	Ala	Pro	Ser	Val	Phe	Leu	Phe	Pro	Pro	Lys	Pro	Lys	Asp	Thr	Leu	
			275					280					285				
60	Met	Ile	Ser	Arg	Thr	Pro	Glu	Val	Thr	Cys	Val	Val	Val	Asp	Val	Ser	
		290					295					300					

	His	Glu	Asp	Pro	Glu	Val	Lys	Phe	Asn	Trp	Tyr	Val	Asp	Gly	Val	Glu	
	305					310					315					320	
5	Val	His	Asn	Ala	Lys	Thr	Lys	Pro	Arg	Glu	Glu	Gln	Tyr	Asn	Ser	Thr	
					325					330					335		
10	Tyr	Arg	Val	Val	Ser	Val	Leu	Thr	Val	Leu	His	Gln	Asp	Trp	Leu	Asn	
				340					345					350			
15	Gly	Lys	Ala	Tyr	Ala	Cys	Ala	Val	Ser	Asn	Lys	Ala	Leu	Pro	Ala	Pro	
			355					360					365				
20	Ile	Glu	Lys	Thr	Ile	Ser	Lys	Ala	Lys	Gly	Gln	Pro	Arg	Glu	Pro	Gln	
	370						375					380					
25	Val	Tyr	Thr	Leu	Pro	Pro	Ser	Arg	Asp	Glu	Leu	Thr	Lys	Asn	Gln	Val	
	385					390					395					400	
30	Ser	Leu	Thr	Cys	Leu	Val	Lys	Gly	Phe	Tyr	Pro	Ser	Asp	Ile	Ala	Val	
					405					410					415		
35	Glu	Trp	Glu	Ser	Asn	Gly	Gln	Pro	Glu	Asn	Asn	Tyr	Lys	Thr	Thr	Pro	
				420					425					430			
40	Pro	Val	Leu	Asp	Ser	Asp	Gly	Ser	Phe	Phe	Leu	Tyr	Ser	Lys	Leu	Thr	
			435					440					445				
45	Val	Asp	Lys	Ser	Arg	Trp	Gln	Gln	Gly	Asn	Val	Phe	Ser	Cys	Ser	Val	
	450						455					460					
50	Met	His	Glu	Ala	Leu	His	Asn	His	Tyr	Thr	Gln	Lys	Ser	Leu	Ser	Leu	
	465					470					475					480	
55	Ser	Pro	Gly	Lys	Ser	Arg	Thr	Val	Ala	Ala	Pro	Ser	Val	Phe	Ile	Phe	
					485					490					495		
60	Pro	Pro	Ser	Asp	Glu	Gln	Leu	Lys	Ser	Gly	Thr	Ala	Ser	Val	Val	Cys	
				500					505					510			
65	Leu	Leu	Asn	Tyr	Phe	Tyr	Pro	Arg	Glu	Ala	Lys	Val	Gln	Trp	Lys	Val	
			515					520					525				
70	Asp	Asn	Ala	Leu	Gln	Ser	Gly	Asn	Ser	Gln	Glu	Ser	Ala	Thr	Glu	Gln	
	530						535					540					
75	Asp	Ser	Lys	Asp	Ser	Thr	Tyr	Ser	Leu	Ser	Ser	Glu	Leu	Thr	Leu	Ser	

	545		550		555		560												
5	Lys	Ala	Asp	Tyr	Glu	Lys	His	Lys	Val	Tyr	Ala	Cys	Glu	Val	Thr	His			
					565					570					575				
10	Gln	Gly	Leu	Ser	Ser	Pro	Val	Thr	Lys	Ser	Phe	Asn	Arg	Gly	Glu				
				580					585					590					
15	<210>	211																	
	<211>	1809																	
	<212>	ДНК																	
	<213>	Штучна послідовність																	
	<220>																		
	<223>	TSC192																	
20	<400>	211																	
	atggaagcac	cagcgcagct	tctcttcctc	ctgctactct	ggctcccaga	taccaccggt												60	
	gatatccaga	tgaccagtc	tccatccgcc	atgtctgcat	ctgtaggaga	cagagtcacc												120	
25	atcacttgcc	gggcgagtaa	gagcattagc	aaatatttag	cctggtttca	gcagaaacca												180	
	gggaaagtgc	ctaagctccg	catccattct	ggatctactt	tgcaatcagg	ggtcccattct												240	
	cggttcagtg	gcagtggatc	tgggacagaa	ttactctca	ccatcagcag	cctgcagcct												300	
30	gaagattttg	caacttatta	ctgtcaacag	catattgaat	acccgtggac	gttcggccaa												360	
	gggaccaagg	tggaaatcaa	acgaggtggc	ggagggctctg	gggggtggcgg	atccggaggt												420	
35	ggtgggtctc	aggtccagct	ggtacagtct	ggggctgagg	tgaagaagcc	tggggcttca												480	
	gtgaaggtct	cctgcaaggc	ttctggatac	acattcactg	actactacat	gcactgggtg												540	
	cgacaggccc	ctggacaagg	gcttgagtgg	atgggatatt	ttaatcctta	taatgattat												600	
40	actagatacg	cacagaagtt	ccagggcaga	gtcaccatga	ccagggacac	gtctatcagc												660	
	acagcctaca	tggagctgag	cagcctgaga	tctgacgaca	cggccgtgta	ttactgtgca												720	
45	agatcggatg	gttactacga	tgctatggac	tactggggtc	aaggaaccac	agtcaccgtc												780	
	tcctcgagtg	agcccaaadc	ttctgacaaa	actcacacat	gccaccgtg	cccagcacct												840	
	gaagccgcgg	gtgcaccgtc	agtcttcctc	ttcccccaa	aaccaagga	caccctcatg												900	
50	atctcccgga	cccctgaggt	cacatgcgtg	gtggtggacg	tgagccacga	agaccctgag												960	
	gtcaagttca	actggtacgt	ggacggcgtg	gaggtgcata	atgccaagac	aaagccgcgg												1020	
55	gaggagcagt	acaacagcac	gtaccgtgtg	gtcagcgtcc	tcaccgtcct	gcaccaggac												1080	
	tggctgaatg	gcaaggcgta	cgcgtgcgcg	gtctccaaca	aagccctccc	agccccatc												1140	
	gagaaaacca	tctccaaagc	caaagggcag	ccccgagaac	cacaggtgta	caccctgccc												1200	
60	ccatcccggg	atgaqctgac	caagaaccag	gtcagcctga	cctgcctqgt	caaaggcttc												1260	

tatccaagcg acatcgccgt ggagtgggag agcaatgggc agccggagaa caactacaag 1320
 accacgcctc ccgtgctgga ctccgacggc tccttcttcc tctacagcaa gctcaccgtg 1380
 5 gacaagagca ggtggcagca ggggaacgtc ttctcatgct ccgtgatgca tgaggctctg 1440
 cacaaccact acacgcagaa gagcctctcc ctgtctccgg gtaaattctag aactgtggct 1500
 10 gcaccatctg tcttcatctt cccgccatct gatgagcagt tgaaatctgg aactgcctct 1560
 gttgtgtgcc tgctgaatta cttctatccc agagaggcca aagtacagtg gaaggtggat 1620
 aacgccctcc aatcgggtaa ctcccaggag agtgccacag agcaggacag caaggacagc 1680
 15 acctacagcc tcagcagcga gctgacgctg agcaaagcag actacgagaa acacaaagtc 1740
 tacgcctgcg aagtcacca tcagggcctg agctcgcccg tcacaaagag cttcaacagg 1800
 20 ggagagtga 1809

<210> 212
 <211> 582
 25 <212> Білок
 <213> Штучна послідовність

<220>
 <223> TSC192
 30 <400> 212

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ala Met Ser Ala Ser Val Gly
 1 5 10 15
 35

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

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

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

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

55 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

60 Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gln Val Gln Leu Val

	115	120	125
5	Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala Ser Val Lys Val Ser 130 135 140		
10	Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Tyr Tyr Met His Trp Val 145 150 155 160		
15	Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met Gly Tyr Phe Asn Pro 165 170 175		
20	Tyr Asn Asp Tyr Thr Arg Tyr Ala Gln Lys Phe Gln Gly Arg Val Thr 180 185 190		
25	Met Thr Arg Asp Thr Ser Ile Ser Thr Ala Tyr Met Glu Leu Ser Ser 195 200 205		
30	Leu Arg Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Ser Asp Gly 210 215 220		
35	Tyr Tyr Asp Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val 225 230 235 240		
40	Ser Ser Ser Glu Pro Lys Ser Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro 245 250 255		
45	Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly Ala Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro 260 265 270		
50	Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr 275 280 285		
55	Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn 290 295 300		
60	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		

5	Gly	Gln	Pro	Arg	Glu	Pro	Gln	Val	Tyr	Thr	Leu	Pro	Pro	Ser	Arg	Asp	370	375	380	
10	Glu	Leu	Thr	Lys	Asn	Gln	Val	Ser	Leu	Thr	Cys	Leu	Val	Lys	Gly	Phe	385	390	395	400
15	Tyr	Pro	Ser	Asp	Ile	Ala	Val	Glu	Trp	Glu	Ser	Asn	Gly	Gln	Pro	Glu	405	410	415	
20	Asn	Asn	Tyr	Lys	Thr	Thr	Pro	Pro	Val	Leu	Asp	Ser	Asp	Gly	Ser	Phe	420	425	430	
25	Phe	Leu	Tyr	Ser	Lys	Leu	Thr	Val	Asp	Lys	Ser	Arg	Trp	Gln	Gln	Gly	435	440	445	
30	Asn	Val	Phe	Ser	Cys	Ser	Val	Met	His	Glu	Ala	Leu	His	Asn	His	Tyr	450	455	460	
35	Thr	Gln	Lys	Ser	Leu	Ser	Leu	Ser	Pro	Gly	Lys	Ser	Arg	Thr	Val	Ala	465	470	475	480
40	Ala	Pro	Ser	Val	Phe	Ile	Phe	Pro	Pro	Ser	Asp	Glu	Gln	Leu	Lys	Ser	485	490	495	
45	Gly	Thr	Ala	Ser	Val	Val	Cys	Leu	Leu	Asn	Tyr	Phe	Tyr	Pro	Arg	Glu	500	505	510	
50	Ala	Lys	Val	Gln	Trp	Lys	Val	Asp	Asn	Ala	Leu	Gln	Ser	Gly	Asn	Ser	515	520	525	
55	Gln	Glu	Ser	Ala	Thr	Glu	Gln	Asp	Ser	Lys	Asp	Ser	Thr	Tyr	Ser	Leu	530	535	540	
60	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>	213																		
	<211>	1809																		
	<212>	ДНК																		

<213> Штучна послідовність

<220>

<223> TSC193

5

<400> 213

	atggaagcac	cagcgcagct	tctcttcctc	ctgctactct	ggctcccaga	taccaccggt	60
	gatatccaga	tgaccagtc	tccatccgcc	atgtctgcat	ctgtaggaga	cagagtcacc	120
10	atcacttgcc	gggcgagtaa	gagcattagc	aaatatttag	cctgggtttca	gcagaaacca	180
	gggaaagttc	ctaagctccg	catccattct	ggatctactt	tgcaatcagg	ggtcccatct	240
15	cggttcagtg	gcagtggatc	tgggacagaa	tttactctca	ccatcagcag	cctgcagcct	300
	gaagattttg	caacttatta	ctgtcaacag	catattgaat	accctgggac	gttcggccaa	360
	gggaccaagg	tggaaatcaa	acgaggtggc	ggagggctctg	ggggtggcgg	atccggaggt	420
20	ggtggctctg	aggtccagct	ggtacagtct	ggggctgagg	tgaagaagcc	tggggctaca	480
	gtgaagatct	cctgcaaggc	ttctggatac	acattcactg	actactacat	gcactgggtg	540
25	caacaggccc	ctggaaaagg	gcttgagtgg	atgggatatt	ttaatcctta	taatgattat	600
	actagatacg	cagagaagtt	ccagggcaga	gtcaccataa	ccgcggacac	gtctacagac	660
	acagcctaca	tggagctgag	cagcctgaga	tctgaggaca	cggccgtgta	ttactgtgca	720
30	agatcggatg	gttactacga	tgctatggac	tactggggtc	aaggaaccac	agtcaccgtc	780
	tcctcgagtg	agcccaaadc	ttctgacaaa	actcacacat	gcccaccgtg	cccagcacct	840
35	gaagccgcgg	gtgcaccgtc	agtcttcctc	ttccccccaa	aaccctaagga	caccctcatg	900
	atctcccga	cccctgaggt	cacatgcgtg	gtgggtggacg	tgagccacga	agaccctgag	960
	gtcaagttca	actggtacgt	ggacggcgtg	gaggtgcata	atgccaagac	aaagccgcgg	1020
40	gaggagcagt	acaacagcac	gtaccgtgtg	gtcagcgtcc	tcaccgtcct	gcaccaggac	1080
	tggctgaatg	gcaaggcgta	cgctgctg	gtctccaaca	aagccctccc	agccccatc	1140
45	gagaaaacca	tctccaaagc	caaagggcag	ccccgagaac	cacaggtgta	caccctgccc	1200
	ccatcccggg	atgagctgac	caagaaccag	gtcagcctga	cctgcctggt	caaaggcttc	1260
	tatccaagcg	acatcgccgt	ggagtgggag	agcaatgggc	agccggagaa	caactacaag	1320
50	accacgcctc	ccgtgctgga	ctccgacggc	tccttcttcc	tctacagcaa	gtcaccgtg	1380
	gacaagagca	ggtggcagca	ggggaacgtc	ttctcatgct	ccgtgatgca	tgaggctctg	1440
55	cacaaccact	acacgcagaa	gagcctctcc	ctgtctccgg	gtaaactctag	aactgtggct	1500
	gcaccatctg	tcttcatctt	cccgccatct	gatgagcagt	tgaaactctg	aactgcctct	1560
	gttgtgtgcc	tgctgaatta	cttctatccc	agagaggcca	aagtacagtg	gaaggtggat	1620
60	aacgccctcc	aatcgggtaa	ctcccaggag	agtgccacag	agcaggacag	caaggacagc	1680

	acctacagccc tcagcagcga gctgacgctg agcaaagcag actacgagaa acacaaagtc	1740
5	tacgcctgcg aagtcaccca tcagggcctg agctcgcccg tcacaaagag cttcaacagg	1800
	ggagagtga	1809
10	<210> 214 <211> 582 <212> Білок <213> Штучна послідовність	
15	<220> <223> TSC193 <400> 214	
20	Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ala Met Ser Ala Ser Val Gly 1 5 10 15	
25	Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Lys Ser Ile Ser Lys Tyr 20 25 30	
30	Leu Ala Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly Lys Val Pro Lys Leu Arg Ile 35 40 45	
35	His Ser Gly Ser Thr Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly 50 55 60	
40	Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro 65 70 75 80	
45	Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln His Ile Glu Tyr Pro Trp 85 90 95	
50	Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Gly Gly Gly Gly 100 105 110	
55	Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Val 115 120 125	
60	Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala Thr Val Lys Ile Ser 130 135 140	
65	Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Tyr Tyr Met His Trp Val 145 150 155 160	
70	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			
5	Ile	Thr	Ala	Asp	Thr	Ser	Thr	Asp	Thr	Ala	Tyr	Met	Glu	Leu	Ser	Ser	
			195					200					205				
10	Leu	Arg	Ser	Glu	Asp	Thr	Ala	Val	Tyr	Tyr	Cys	Ala	Arg	Ser	Asp	Gly	
		210					215					220					
15	Tyr	Tyr	Asp	Ala	Met	Asp	Tyr	Trp	Gly	Gln	Gly	Thr	Thr	Val	Thr	Val	
	225					230					235					240	
20	Ser	Ser	Ser	Glu	Pro	Lys	Ser	Ser	Asp	Lys	Thr	His	Thr	Cys	Pro	Pro	
					245					250					255		
25	Cys	Pro	Ala	Pro	Glu	Ala	Ala	Gly	Ala	Pro	Ser	Val	Phe	Leu	Phe	Pro	
				260					265					270			
30	Pro	Lys	Pro	Lys	Asp	Thr	Leu	Met	Ile	Ser	Arg	Thr	Pro	Glu	Val	Thr	
			275					280					285				
35	Cys	Val	Val	Val	Asp	Val	Ser	His	Glu	Asp	Pro	Glu	Val	Lys	Phe	Asn	
		290					295					300					
40	Trp	Tyr	Val	Asp	Gly	Val	Glu	Val	His	Asn	Ala	Lys	Thr	Lys	Pro	Arg	
	305					310					315					320	
45	Glu	Glu	Gln	Tyr	Asn	Ser	Thr	Tyr	Arg	Val	Val	Ser	Val	Leu	Thr	Val	
					325					330					335		
50	Leu	His	Gln	Asp	Trp	Leu	Asn	Gly	Lys	Ala	Tyr	Ala	Cys	Ala	Val	Ser	
				340					345					350			
55	Asn	Lys	Ala	Leu	Pro	Ala	Pro	Ile	Glu	Lys	Thr	Ile	Ser	Lys	Ala	Lys	
			355					360					365				
60	Gly	Gln	Pro	Arg	Glu	Pro	Gln	Val	Tyr	Thr	Leu	Pro	Pro	Ser	Arg	Asp	
		370					375					380					
65	Glu	Leu	Thr	Lys	Asn	Gln	Val	Ser	Leu	Thr	Cys	Leu	Val	Lys	Gly	Phe	
	385					390					395					400	
70	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	
5	Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly	
	435 440 445	
10	Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr	
	450 455 460	
15	Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys Ser Arg Thr Val Ala	
	465 470 475 480	
20	Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser	
	485 490 495	
25	Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Tyr Phe Tyr Pro Arg Glu	
	500 505 510	
30	Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser	
	515 520 525	
35	Gln Glu Ser Ala Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu	
	530 535 540	
40	Ser Ser Glu Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val	
	545 550 555 560	
45	Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys	
	565 570 575	
50	Ser Phe Asn Arg Gly Glu	
	580	
55	<210> 215	
	<211> 1788	
	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
60	<220>	
	<223> TSC195	
	<400> 215	
	atggaagcac cagcgcagct tctcttcctc ctgctactct ggctcccaga taccaccggt	60
	gatatccaga tgaccagtc tccatccgcc atgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc	120
	atcacttgcc gggcgagtaa gagcattagc aaatatttag cctggtttca gcagaaacca	180
	gggaaagttc ctaagctccg catccattct ggatctactt tgcaatcagg ggtcccatct	240

cggttcagtg gcagtggtatc tgggacagaa ttactctca ccatcagcag cctgcagcct 300
 gaagattttg caacttatta ctgtcaacag catattgaat acccgtggac gttcggccaa 360
 5 gggaccaagg tggaaatcaa acgaggtggc ggagggctctg ggggtggcgg atccggaggt 420
 ggtggctctc aggtccagct ggtacagtct ggggctgagg tgaagaagcc tggggcttca 480
 gtgaaggtct cctgcaaggc ttctggatac acattcactg actactacat gcactgggtg 540
 10 cgacaggccc ctggacaagg gcttgagtgg atgggatatt ttaatcctta taatgattat 600
 actagatacg cacagaagtt ccagggcaga gtcaccatga ccagggacac gtctatcagc 660
 15 acagcctaca tggagctgag cagcctgaga tctgacgaca cggcctgtga ttactgtgca 720
 agatcggatg gttactacga tgctatggac tactggggtc aaggaaccac agtcaccgtc 780
 tcctcgagtg agcccaaadc ttctgacaaa actcacacat gccaccgtg cccagcacct 840
 20 gaagccgagg gtgcaccgtc agtcttctc ttcccccaa aaccaagga caccctcatg 900
 atctcccga cccctgaggt cacatgcgtg gtggtggacg tgagccacga agaccctgag 960
 25 gtcaagttca actggtacgt ggacggcgtg gaggtgcata atgccaagac aaagccgagg 1020
 gaggagcagt acaacagcac gtaccgtgtg gtcagcgtcc tcaccgtcct gcaccaggac 1080
 tggctgaatg gcaaggcgtg cgcgtgcgag gtctccaaca aagccctccc agccccatc 1140
 30 gagaaaacca tctccaaagc caaagggcag ccccgagaac cacaggtgta caccctgcc 1200
 ccatcccgag atgagctgac caagaaccag gtcagcctga cctgcctggt caaaggcttc 1260
 35 tatccaagcg acatcgccgt ggagtgggag agcaatgggc agccggagaa caactacaag 1320
 accacgcctc ccgtgctgga ctccgacggc tccttcttcc tctacagcaa gctcaccgtg 1380
 gacaagagca ggtggcagca ggggaacgtc ttctcatgct ccgtgatgca tgaggctctg 1440
 40 cacaaccact acacgcagaa gagcctctcc ctgtctccg gtaaattctag agcctccacc 1500
 aagggcccat cggctctccc cctggcacc tcctccaaga gcacctctgg gggcacagcg 1560
 45 gccctgggct gcctggtcaa ggactacttc cccgagccgg tgacggtgtc gtggaactca 1620
 ggcgccctga ccagcggcgt gcacaccttc ccggctgtcc tacagtcctc aggactctac 1680
 tcctcagca gctggtgac cgtgccctcc agcagcttg gacccagac ctacatctgc 1740
 50 aacgtgaatc acaagcccag caacaccaag gtggacaaga aagtttga 1788

55 <210> 216
 <211> 575
 <212> Білок
 <213> Штучна послідовність

60 <220>
 <223> TSC195

<400> 216

5	Asp	Ile	Gln	Met	Thr	Gln	Ser	Pro	Ser	Ala	Met	Ser	Ala	Ser	Val	Gly	1	5	10	15
10	Asp	Arg	Val	Thr	Ile	Thr	Cys	Arg	Ala	Ser	Lys	Ser	Ile	Ser	Lys	Tyr	20	25	30	
15	Leu	Ala	Trp	Phe	Gln	Gln	Lys	Pro	Gly	Lys	Val	Pro	Lys	Leu	Arg	Ile	35	40	45	
20	His	Ser	Gly	Ser	Thr	Leu	Gln	Ser	Gly	Val	Pro	Ser	Arg	Phe	Ser	Gly	50	55	60	
25	Ser	Gly	Ser	Gly	Thr	Glu	Phe	Thr	Leu	Thr	Ile	Ser	Ser	Leu	Gln	Pro	65	70	75	80
30	Glu	Asp	Phe	Ala	Thr	Tyr	Tyr	Cys	Gln	Gln	His	Ile	Glu	Tyr	Pro	Trp	85	90	95	
35	Thr	Phe	Gly	Gln	Gly	Thr	Lys	Val	Glu	Ile	Lys	Arg	Gly	Gly	Gly	Gly	100	105	110	
40	Ser	Gly	Gly	Gly	Gly	Ser	Gly	Gly	Gly	Gly	Ser	Gln	Val	Gln	Leu	Val	115	120	125	
45	Gln	Ser	Gly	Ala	Glu	Val	Lys	Lys	Pro	Gly	Ala	Ser	Val	Lys	Val	Ser	130	135	140	
50	Cys	Lys	Ala	Ser	Gly	Tyr	Thr	Phe	Thr	Asp	Tyr	Tyr	Met	His	Trp	Val	145	150	155	160
55	Arg	Gln	Ala	Pro	Gly	Gln	Gly	Leu	Glu	Trp	Met	Gly	Tyr	Phe	Asn	Pro	165	170	175	
60	Tyr	Asn	Asp	Tyr	Thr	Arg	Tyr	Ala	Gln	Lys	Phe	Gln	Gly	Arg	Val	Thr	180	185	190	
65	Met	Thr	Arg	Asp	Thr	Ser	Ile	Ser	Thr	Ala	Tyr	Met	Glu	Leu	Ser	Ser	195	200	205	
70	Leu	Arg	Ser	Asp	Asp	Thr	Ala	Val	Tyr	Tyr	Cys	Ala	Arg	Ser	Asp	Gly	210	215	220	
75	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		
5	Cys	Pro	Ala	Pro	Glu	Ala	Ala	Gly	Ala	Pro	Ser	Val	Phe	Leu	Phe	Pro	
				260					265					270			
10	Pro	Lys	Pro	Lys	Asp	Thr	Leu	Met	Ile	Ser	Arg	Thr	Pro	Glu	Val	Thr	
			275					280					285				
15	Cys	Val	Val	Val	Asp	Val	Ser	His	Glu	Asp	Pro	Glu	Val	Lys	Phe	Asn	
		290					295					300					
20	Trp	Tyr	Val	Asp	Gly	Val	Glu	Val	His	Asn	Ala	Lys	Thr	Lys	Pro	Arg	
	305					310					315					320	
25	Glu	Glu	Gln	Tyr	Asn	Ser	Thr	Tyr	Arg	Val	Val	Ser	Val	Leu	Thr	Val	
					325					330					335		
30	Leu	His	Gln	Asp	Trp	Leu	Asn	Gly	Lys	Ala	Tyr	Ala	Cys	Ala	Val	Ser	
				340					345					350			
35	Asn	Lys	Ala	Leu	Pro	Ala	Pro	Ile	Glu	Lys	Thr	Ile	Ser	Lys	Ala	Lys	
			355					360					365				
40	Gly	Gln	Pro	Arg	Glu	Pro	Gln	Val	Tyr	Thr	Leu	Pro	Pro	Ser	Arg	Asp	
		370					375					380					
45	Glu	Leu	Thr	Lys	Asn	Gln	Val	Ser	Leu	Thr	Cys	Leu	Val	Lys	Gly	Phe	
	385					390					395					400	
50	Tyr	Pro	Ser	Asp	Ile	Ala	Val	Glu	Trp	Glu	Ser	Asn	Gly	Gln	Pro	Glu	
					405					410					415		
55	Asn	Asn	Tyr	Lys	Thr	Thr	Pro	Pro	Val	Leu	Asp	Ser	Asp	Gly	Ser	Phe	
				420					425					430			
60	Phe	Leu	Tyr	Ser	Lys	Leu	Thr	Val	Asp	Lys	Ser	Arg	Trp	Gln	Gln	Gly	
			435				440						445				
65	Asn	Val	Phe	Ser	Cys	Ser	Val	Met	His	Glu	Ala	Leu	His	Asn	His	Tyr	
		450					455					460					
70	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	
5	Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu	
	500 505 510	
10	Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His	
	515 520 525	
15	Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser	
	530 535 540	
20	Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys	
	545 550 555 560	
25	Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val	
	565 570 575	
30	<210> 217	
	<211> 1806	
	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
35	<220>	
	<223> TSC219	
40	<400> 217	
	atggattttc aagtgcagat tttcagcttc ctgctaataca gtgcttcagt cataatgtcg	60
45	cgaggacagg tccagctggg ggagtctggg ggcggagtggt tgcagcctgg gcgggtcactg	120
	aggctgtcct gcaaggcttc tggctacacc ttactagat ctacgatgca ctgggtaagg	180
50	caggccccctg gacaaggtct ggaatggatt ggatacatta atcctagcag tgcttatact	240
	aattacaatc agaaattcaa ggacaggttc acaatcagcg cagacaaatc caagagcaca	300
55	gccttcctgc agatggacag cctgaggccc gaggacaccg gcgtctatct ctgtgcacgg	360
	ccccaagtcc actatgatta caacgggttt ccttactggg gccaaaggac tcccgtcact	420
	gtctctagcg gtggcgagg gtctgggggt ggcggatccg gaggtggtgg ctctgcacaa	480
60	gacatccaga tgaccagtc tccaagcagc ctgtctgcaa gcgtggggga cagggtcacc	540
	atgacctgca gtgccagctc aagtgtgaagt tacatgaact ggtaccagca gaagccgggc	600
	aaggccccca aaagatggat ttatgactca tccaaactgg cttctggagt ccctgctcgc	660
	ttcagtggca gtgggtctgg gaccgactat accctcacia tcagcagcct gcagcccgaa	720
	gatttcgccca cttattactg ccagcagtgg agtcgtaacc caccacggt cgagggggg	780
60	accaagctac aaattacatc ctcgagttag cccaaatctt ctgacaaaac tcacacatgc	840

	ccaccgtgcc cagcacctga agccgcgggt gcaccgtcag tcttcctctt ccccccaaaa	900
	cccaaggaca ccctcatgat ctcccgacc cctgaggtca catgcgtggg ggtggacgtg	960
5	agccacgaag accctgaggt caagttcaac tggtagctgg acggcgtgga ggtgcataat	1020
	gccaaagaaa agccgcggga ggagcagtac aacagcacgt accgtgtggg cagcgtcctc	1080
10	accgtcctgc accaggactg gctgaatggc aaggcgtacg cgtgcgcggg ctccaacaaa	1140
	gccctcccag ccccatcga gaaaaccatc tccaaagcca aagggcagcc ccgagaacca	1200
	caggtgtaca ccctgcccc atcccgggat gagctgacca agaaccagggt cagcctgacc	1260
15	tgcctgggtca aaggcttcta tccaagcgac atcgccgtgg agtgggagag caatgggcag	1320
	ccggagaaca actacaagac cagcctccc gtgctggact ccgacggctc cttcttctc	1380
20	tacagcaagc tcaccgtgga caagagcagg tggcagcagg ggaacgtctt ctcatgctcc	1440
	gtgatgcatg aggctctgca caaccactac acgcagaaga gcctctccct gtctccgggt	1500
	aaatctagag cctccaccaa gggcccatcg gtcttcccc tggcaccctc ctccaagagc	1560
25	acctctgggg gcacagcggc cctgggctgc ctggtcaagg actacttccc cgagccgggtg	1620
	acgggtgctg ggaactcagg cgccctgacc agcggcgtgc acaccttccc ggctgtccta	1680
30	cagtcctcag gactctactc cctcagcagc gtggtagacc tgcctccag cagcttgggc	1740
	accagacct acatctgcaa cgtgaatcac aagcccagca acaccaagggt ggacaagaaa	1800
	gtttga	1806
35	<210> 218 <211> 579 <212> Білок <213> Штучна послідовність	
40	<220> <223> TSC219	
45	<400> 218 Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg 1 5 10 15	
50	Ser Leu Arg Leu Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Arg Ser 20 25 30	
55	Thr Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile 35 40 45	
60	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	
5	Leu	Gln	Met	Asp	Ser	Leu	Arg	Pro	Glu	Asp	Thr	Gly	Val	Tyr	Phe	Cys	
					85					90					95		
10	Ala	Arg	Pro	Gln	Val	His	Tyr	Asp	Tyr	Asn	Gly	Phe	Pro	Tyr	Trp	Gly	
				100					105					110			
15	Gln	Gly	Thr	Pro	Val	Thr	Val	Ser	Ser	Gly	Gly	Gly	Gly	Ser	Gly	Gly	
			115					120					125				
20	Gly	Gly	Ser	Gly	Gly	Gly	Gly	Ser	Ala	Gln	Asp	Ile	Gln	Met	Thr	Gln	
		130					135					140					
25	Ser	Pro	Ser	Ser	Leu	Ser	Ala	Ser	Val	Gly	Asp	Arg	Val	Thr	Met	Thr	
	145					150					155					160	
30	Cys	Ser	Ala	Ser	Ser	Ser	Val	Ser	Tyr	Met	Asn	Trp	Tyr	Gln	Gln	Lys	
					165					170					175		
35	Pro	Gly	Lys	Ala	Pro	Lys	Arg	Trp	Ile	Tyr	Asp	Ser	Ser	Lys	Leu	Ala	
				180					185					190			
40	Ser	Gly	Val	Pro	Ala	Arg	Phe	Ser	Gly	Ser	Gly	Ser	Gly	Thr	Asp	Tyr	
			195					200					205				
45	Thr	Leu	Thr	Ile	Ser	Ser	Leu	Gln	Pro	Glu	Asp	Phe	Ala	Thr	Tyr	Tyr	
		210					215					220					
50	Cys	Gln	Gln	Trp	Ser	Arg	Asn	Pro	Pro	Thr	Phe	Gly	Gly	Gly	Thr	Lys	
	225					230					235					240	
55	Leu	Gln	Ile	Thr	Ser	Ser	Ser	Glu	Pro	Lys	Ser	Ser	Asp	Lys	Thr	His	
					245				250						255		
60	Thr	Cys	Pro	Pro	Cys	Pro	Ala	Pro	Glu	Ala	Ala	Gly	Ala	Pro	Ser	Val	
				260					265					270			
65	Phe	Leu	Phe	Pro	Pro	Lys	Pro	Lys	Asp	Thr	Leu	Met	Ile	Ser	Arg	Thr	
			275					280					285				
70	Pro	Glu	Val	Thr	Cys	Val	Val	Val	Asp	Val	Ser	His	Glu	Asp	Pro	Glu	
		290					295					300					
75	Val	Lys	Phe	Asn	Trp	Tyr	Val	Asp	Gly	Val	Glu	Val	His	Asn	Ala	Lys	

	305		310		315		320									
5	Thr	Lys	Pro	Arg	Glu	Glu	Gln	Tyr	Asn	Ser	Thr	Tyr	Arg	Val	Val	Ser
					325					330					335	
10	Val	Leu	Thr	Val	Leu	His	Gln	Asp	Trp	Leu	Asn	Gly	Lys	Ala	Tyr	Ala
				340					345					350		
15	Cys	Ala	Val	Ser	Asn	Lys	Ala	Leu	Pro	Ala	Pro	Ile	Glu	Lys	Thr	Ile
			355					360					365			
20	Ser	Lys	Ala	Lys	Gly	Gln	Pro	Arg	Glu	Pro	Gln	Val	Tyr	Thr	Leu	Pro
		370					375					380				
25	Val	Lys	Gly	Phe	Tyr	Pro	Ser	Asp	Ile	Ala	Val	Glu	Trp	Glu	Ser	Asn
				405						410					415	
30	Gly	Gln	Pro	Glu	Asn	Asn	Tyr	Lys	Thr	Thr	Pro	Pro	Val	Leu	Asp	Ser
				420					425					430		
35	Asp	Gly	Ser	Phe	Phe	Leu	Tyr	Ser	Lys	Leu	Thr	Val	Asp	Lys	Ser	Arg
		435						440					445			
40	Trp	Gln	Gln	Gly	Asn	Val	Phe	Ser	Cys	Ser	Val	Met	His	Glu	Ala	Leu
		450					455					460				
45	His	Asn	His	Tyr	Thr	Gln	Lys	Ser	Leu	Ser	Leu	Ser	Pro	Gly	Lys	Ser
	465					470					475				480	
50	Arg	Ala	Ser	Thr	Lys	Gly	Pro	Ser	Val	Phe	Pro	Leu	Ala	Pro	Ser	Ser
					485					490					495	
55	Lys	Ser	Thr	Ser	Gly	Gly	Thr	Ala	Ala	Leu	Gly	Cys	Leu	Val	Lys	Asp
				500					505					510		
60	Tyr	Phe	Pro	Glu	Pro	Val	Thr	Val	Ser	Trp	Asn	Ser	Gly	Ala	Leu	Thr
		515						520					525			
65	Ser	Gly	Val	His	Thr	Phe	Pro	Ala	Val	Leu	Gln	Ser	Ser	Gly	Leu	Tyr
		530					535					540				
70	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

5

Lys Lys Val

10

<210> 219
<211> 1809
<212> ДНК
<213> Штучна послідовність

15

<220>
<223> TSC220

<400> 219

20	atggaagcac cagcgagct tctcttcctc ctgctactct ggctcccaga taccaccggt	60
	caggtccagc ttgtgcagtc tggggctgag gtgaagaagc ctggggcctc agtgaagggt	120
	tcctgcaagg cttctggata caccttcact agatctacga tgcactgggt gcgccaggcc	180
25	cccggacaaa ggcttgagtg gatgggatac attaatccta gcagtgtta tactaattac	240
	aatcagaaat tcaaggacag agtcaccatt accagggaca catccgcgag cacagcctac	300
30	atggagctga gcagcctgag atctgaagac acggctgtgt attactgtgc gagaccccaa	360
	gtccactatg attacaacgg gtttccttac tggggccaag gaacctggt caccgtctcc	420
	tcaggtggag gcggttcagg cggaggtgga tccggcggtg gcggatcggg tggcggcgga	480
35	tctgaaattg tgttgacaca gtctccagcc accctgtctt tgtctccagg ggaaagagcc	540
	accctctcct gcagtgccag ctcaagtgtg agttacatga actggtacca acagaaacct	600
40	ggccaggctc ccaggctcct catctatgac tcatccaaac tggcttctgg catcccagcc	660
	aggttcagtg gcagtgggtc tgggacagac ttactctca ccatcagcag cctagagcct	720
	gaagattttg cagtttatta ctgtcagcag tggagtcgta acccaccac ttctggcgga	780
45	gggaccaagg tggagatcaa atcctcgagt gagcccaaat cttctgacaa aactcacaca	840
	tgcccaccgt gcccagcacc tgaagccgcg ggtgcaccgt cagtcttcct cttcccccca	900
50	aaacccaagg acaccctcat gatctcccgg acccctgagg tcacatgcgt ggtggtggac	960
	gtgagccacg aagaccctga ggtcaagttc aactggtacg tggacggcgt ggaggtgcat	1020
	aatgccaaga caaagccgcg ggaggagcag tacaacagca cgtaccgtgt ggtcagcgtc	1080
55	ctcaccgtcc tgcaccagga ctggctgaat ggcaaggcgt acgcgtgcgc ggtctccaac	1140
	aaagccctcc cagcccccat cgagaaaacc atctccaaag ccaaagggca gccccgagaa	1200
60	ccacaggtgt acaccctgcc cccatcccgg gatgagctga ccaagaacca ggtcagcctg	1260

acctgcctgg tcaaaggctt ctatccaagc gacatcgccg tggagtggga gagcaatggg 1320
cagccggaga acaactacaa gaccacgcct cccgtgctgg actccgacgg ctcttcttctc 1380
5 ctctacagca agctcaccgt ggacaagagc aggtggcagc aggggaacgt cttctcatgc 1440
tccgtgatgc atgaggctct gcacaaccac tacacgcaga agagcctctc cctgtctccg 1500
ggtaaactcta gagcctccac caagggccca tcggtcttcc ccctggcacc ctcttccaag 1560
10 agcacctctg ggggcacagc ggccctgggc tgcctgggtca aggactactt ccccgagccg 1620
gtgacgggtgt cgtggaactc aggcgccttg accagcggcg tgcacacctt cccggctgtc 1680
15 ctacagtcct caggactcta ctccctcagc agcgtgggtga ccgtgccctc cagcagcttg 1740
ggcaccacaga cctacatctg caacgtgaat cacaagccca gcaacaccaa ggtggacaag 1800
aaagtttga 1809
20
<210> 220
<211> 582
<212> Білок
25 <213> Штучна послідовність
<220>
<223> TSC220
30 <400> 220
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15
35 Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Arg Ser
20 25 30
40 Thr Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Arg Leu Glu Trp Met
35 40 45
45 Gly Tyr Ile Asn Pro Ser Ser Ala Tyr Thr Asn Tyr Asn Gln Lys Phe
50 55 60
Lys Asp Arg Val Thr Ile Thr Arg Asp Thr Ser Ala Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80
50 Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
55 Ala Arg Pro Gln Val His Tyr Asp Tyr Asn Gly Phe Pro Tyr Trp Gly
100 105 110
60 Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly
115 120 125

5	Gly	Gly	Ser	Gly	Gly	Gly	Gly	Ser	Gly	Gly	Gly	Gly	Ser	Glu	Ile	Val	130	135	140	
10	Leu	Thr	Gln	Ser	Pro	Ala	Thr	Leu	Ser	Leu	Ser	Pro	Gly	Glu	Arg	Ala	145	150	155	160
15	Thr	Leu	Ser	Cys	Ser	Ala	Ser	Ser	Ser	Val	Ser	Tyr	Met	Asn	Trp	Tyr	165	170	175	
20	Gln	Gln	Lys	Pro	Gly	Gln	Ala	Pro	Arg	Leu	Leu	Ile	Tyr	Asp	Ser	Ser	180	185	190	
25	Lys	Leu	Ala	Ser	Gly	Ile	Pro	Ala	Arg	Phe	Ser	Gly	Ser	Gly	Ser	Gly	195	200	205	
30	Thr	Asp	Phe	Thr	Leu	Thr	Ile	Ser	Ser	Leu	Glu	Pro	Glu	Asp	Phe	Ala	210	215	220	
35	Val	Tyr	Tyr	Cys	Gln	Gln	Trp	Ser	Arg	Asn	Pro	Pro	Thr	Phe	Gly	Gly	225	230	235	240
40	Gly	Thr	Lys	Val	Glu	Ile	Lys	Ser	Ser	Ser	Glu	Pro	Lys	Ser	Ser	Asp	245	250	255	
45	Lys	Thr	His	Thr	Cys	Pro	Pro	Cys	Pro	Ala	Pro	Glu	Ala	Ala	Gly	Ala	260	265	270	
50	Pro	Ser	Val	Phe	Leu	Phe	Pro	Pro	Lys	Pro	Lys	Asp	Thr	Leu	Met	Ile	275	280	285	
55	Ser	Arg	Thr	Pro	Glu	Val	Thr	Cys	Val	Val	Val	Asp	Val	Ser	His	Glu	290	295	300	
60	Asp	Pro	Glu	Val	Lys	Phe	Asn	Trp	Tyr	Val	Asp	Gly	Val	Glu	Val	His	305	310	315	320
	Asn	Ala	Lys	Thr	Lys	Pro	Arg	Glu	Glu	Gln	Tyr	Asn	Ser	Thr	Tyr	Arg	325	330	335	
	Val	Val	Ser	Val	Leu	Thr	Val	Leu	His	Gln	Asp	Trp	Leu	Asn	Gly	Lys	340	345	350	
	Ala	Tyr	Ala	Cys	Ala	Val	Ser	Asn	Lys	Ala	Leu	Pro	Ala	Pro	Ile	Glu	355	360	365	

	Lys	Thr	Ile	Ser	Lys	Ala	Lys	Gly	Gln	Pro	Arg	Glu	Pro	Gln	Val	Tyr	
	370						375					380					
5	Thr	Leu	Pro	Pro	Ser	Arg	Asp	Glu	Leu	Thr	Lys	Asn	Gln	Val	Ser	Leu	
	385					390					395					400	
10	Thr	Cys	Leu	Val	Lys	Gly	Phe	Tyr	Pro	Ser	Asp	Ile	Ala	Val	Glu	Trp	
					405					410					415		
15	Glu	Ser	Asn	Gly	Gln	Pro	Glu	Asn	Asn	Tyr	Lys	Thr	Thr	Pro	Pro	Val	
				420					425					430			
20	Leu	Asp	Ser	Asp	Gly	Ser	Phe	Phe	Leu	Tyr	Ser	Lys	Leu	Thr	Val	Asp	
		435						440					445				
25	Lys	Ser	Arg	Trp	Gln	Gln	Gly	Asn	Val	Phe	Ser	Cys	Ser	Val	Met	His	
	450						455					460					
30	Glu	Ala	Leu	His	Asn	His	Tyr	Thr	Gln	Lys	Ser	Leu	Ser	Leu	Ser	Pro	
	465					470					475					480	
35	Gly	Lys	Ser	Arg	Ala	Ser	Thr	Lys	Gly	Pro	Ser	Val	Phe	Pro	Leu	Ala	
					485					490					495		
40	Pro	Ser	Ser	Lys	Ser	Thr	Ser	Gly	Gly	Thr	Ala	Ala	Leu	Gly	Cys	Leu	
				500					505					510			
45	Val	Lys	Asp	Tyr	Phe	Pro	Glu	Pro	Val	Thr	Val	Ser	Trp	Asn	Ser	Gly	
			515					520					525				
50	Ala	Leu	Thr	Ser	Gly	Val	His	Thr	Phe	Pro	Ala	Val	Leu	Gln	Ser	Ser	
	530						535					540					
55	Gly	Leu	Tyr	Ser	Leu	Ser	Ser	Val	Val	Thr	Val	Pro	Ser	Ser	Ser	Leu	
	545					550					555					560	
60	Gly	Thr	Gln	Thr	Tyr	Ile	Cys	Asn	Val	Asn	His	Lys	Pro	Ser	Asn	Thr	
					565					570					575		
65	Lys	Val	Asp	Lys	Lys	Val											
				580													
70	<210>	221															
75	<211>	1827															
80	<212>	ДНК															
85	<213>	Штучна послідовність															

<220>

<223> TSC222

5 <400> 221
atggattttc aagtgcagat tttcagcttc ctgctaataca gtgcttcagt cataatgtcg 60
cgaggacagg tccagctggg ggagtctggg ggcggagtgg tgcagcctgg gcggtcactg 120
10 aggctgtcct gcaaggcttc tggctacacc ttactagat ctacgatgca ctgggtaagg 180
caggccccctg gacaaggctc ggaatggatt ggatacatta atcctagcag tgcttatact 240
aattacaatc agaaattcaa ggacaggcttc acaatcagcg cagacaaatc caagagcaca 300
15 gccttcctgc agatggacag cctgaggccc gaggacaccg gcgtctatatt ctgtgcacgg 360
ccccaagtcc actatgatta caacgggttt cttactggg gccaaaggac tcccgtcact 420
20 gtctctagcg gtggcgagg gtctgggggt ggcggatccg gaggtgggtg ctctgcacaa 480
gacatccaga tgaccagtc tccaagcagc ctgtctgcaa gcgtggggga cagggtcacc 540
atgacctgca gtgccagctc aagtgttaagt tacatgaact ggtaccagca gaagccgggc 600
25 aaggccccca aaagatggat ttatgactca tccaaactgg cttctggagt ccctgctcgc 660
ttcagtggca gtgggtctgg gaccgactat accctcacia tcagcagcct gcagcccgaa 720
30 gatttcgcca cttattactg ccagcagtgg agtcgtaacc caccacggtt cggagggggg 780
accaagctac aaattacatc ctgagtgag cccaaatctt ctgacaaaac tcacacatgc 840
ccaccgtgcc cagcacctga agccgcggtt gcaccgtcag tcttctctct cccccaaaa 900
35 cccaaggaca ccctcatgat ctcccggacc cctgaggtca catgcgtggt ggtggacgtg 960
agccacgaag accctgaggt caagttcaac tggtagctgg acggcgtgga ggtgcataat 1020
40 gccaaagaaa agccgcgga ggagcagtag aacagcacgt accgtgtggt cagcgtctct 1080
accgtcctgc accaggactg gctgaatggc aaggcgtacg cgtgcgcggt ctccaacaaa 1140
gccctcccag ccccatcga gaaaaccatc tccaaagcca aagggcagcc ccgagaacca 1200
45 cagggtgtaca ccctgcccc atcccgggat gagctgacca agaaccagggt cagcctgacc 1260
tgcttggtca aaggcttcta tccaagcgac atcgccgtgg agtgggagag caatgggcag 1320
50 ccggagaaca actacaagac cagcctccc gtgctggact ccgacggctc cttcttctct 1380
tacagcaagc tcaccgtgga caagagcagg tggcagcagg ggaacgtctt ctcatgctcc 1440
gtgatgcatg aggtcttgca caaccactac acgcagaaga gcctctccct gtctccgggt 1500
55 aaatctagaa ctgtggctgc accatctgtc ttcattcttc cgccatctga tgagcagttg 1560
aaatctggaa ctgcctctgt tgtgtgcctg ctgaattact tctatcccag agaggccaaa 1620
60 gtacagtgga aggtggataa cgccctccaa tcgggtaact cccaggagag tgccacagag 1680

caggacagca aggcacagcac ctacagcctc agcagcgagc tgacgctgag caaagcagac 1740
 tacgagaaac acaaagtcta cgcctgcgaa gtcacccatc agggcctgag ctcgcccgtc 1800
 5 acaaagagct tcaacagggg agagtga 1827

<210> 222
 <211> 586
 10 <212> Білок
 <213> Штучна послідовність

<220>
 <223> TSC222
 15 <400> 222

Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg
 1 5 10 15
 20

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

Thr Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
 35 40 45
 30

Gly Tyr Ile Asn Pro Ser Ser Ala Tyr Thr Asn Tyr Asn Gln Lys Phe
 50 55 60
 35

Lys Asp Arg Phe Thr Ile Ser Ala Asp Lys Ser Lys Ser Thr Ala Phe
 65 70 75 80
 40

Leu Gln Met Asp Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Gly Val Tyr Phe Cys
 85 90 95
 45

Ala Arg Pro Gln Val His Tyr Asp Tyr Asn Gly Phe Pro Tyr Trp Gly
 100 105 110
 50

Gln Gly Thr Pro Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly
 115 120 125
 55

Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Ala Gln Asp Ile Gln Met Thr Gln
 130 135 140
 60

Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Met Thr
 145 150 155 160
 65

Cys Ser Ala Ser Ser Ser Val Ser Tyr Met Asn Trp Tyr Gln Gln Lys
 165 170 175
 70

	Pro	Gly	Lys	Ala	Pro	Lys	Arg	Trp	Ile	Tyr	Asp	Ser	Ser	Lys	Leu	Ala	
				180					185					190			
5	Ser	Gly	Val	Pro	Ala	Arg	Phe	Ser	Gly	Ser	Gly	Ser	Gly	Thr	Asp	Tyr	
			195					200					205				
10	Thr	Leu	Thr	Ile	Ser	Ser	Leu	Gln	Pro	Glu	Asp	Phe	Ala	Thr	Tyr	Tyr	
		210					215					220					
15	Cys	Gln	Gln	Trp	Ser	Arg	Asn	Pro	Pro	Thr	Phe	Gly	Gly	Gly	Thr	Lys	
	225					230					235					240	
20	Leu	Gln	Ile	Thr	Ser	Ser	Ser	Glu	Pro	Lys	Ser	Ser	Asp	Lys	Thr	His	
					245					250					255		
25	Thr	Cys	Pro	Pro	Cys	Pro	Ala	Pro	Glu	Ala	Ala	Gly	Ala	Pro	Ser	Val	
					260				265					270			
30	Phe	Leu	Phe	Pro	Pro	Lys	Pro	Lys	Asp	Thr	Leu	Met	Ile	Ser	Arg	Thr	
			275					280					285				
35	Pro	Glu	Val	Thr	Cys	Val	Val	Val	Asp	Val	Ser	His	Glu	Asp	Pro	Glu	
		290					295					300					
40	Val	Lys	Phe	Asn	Trp	Tyr	Val	Asp	Gly	Val	Glu	Val	His	Asn	Ala	Lys	
	305					310					315					320	
45	Thr	Lys	Pro	Arg	Glu	Glu	Gln	Tyr	Asn	Ser	Thr	Tyr	Arg	Val	Val	Ser	
					325					330					335		
50	Val	Leu	Thr	Val	Leu	His	Gln	Asp	Trp	Leu	Asn	Gly	Lys	Ala	Tyr	Ala	
				340					345					350			
55	Cys	Ala	Val	Ser	Asn	Lys	Ala	Leu	Pro	Ala	Pro	Ile	Glu	Lys	Thr	Ile	
			355					360					365				
60	Ser	Lys	Ala	Lys	Gly	Gln	Pro	Arg	Glu	Pro	Gln	Val	Tyr	Thr	Leu	Pro	
		370					375					380					
65	Pro	Ser	Arg	Asp	Glu	Leu	Thr	Lys	Asn	Gln	Val	Ser	Leu	Thr	Cys	Leu	
	385					390					395					400	
70	Val	Lys	Gly	Phe	Tyr	Pro	Ser	Asp	Ile	Ala	Val	Glu	Trp	Glu	Ser	Asn	
					405					410					415		
75	Gly	Gln	Pro	Glu	Asn	Asn	Tyr	Lys	Thr	Thr	Pro	Pro	Val	Leu	Asp	Ser	

	420	425	430	
5	Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg	435	440	445
10	Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu	450	455	460
15	His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys Ser	465	470	475
	Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu	485	490	495
20	Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Tyr Phe	500	505	510
25	Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln	515	520	525
30	Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Ala Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser	530	535	540
35	Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Glu Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu	545	550	555
	Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser	565	570	575
40	Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu	580	585	
45	<210> 223			
	<211> 1830			
	<212> ДНК			
	<213> Штучна послідовність			
50	<220>			
	<223> TSC223			
	<400> 223			
	atggaagcac cagcgagct tctcttcctc ctgctactct ggctcccaga taccaccggt			60
55	caggtccagc ttgtgcagtc tggggctgag gtgaagaagc ctggggcctc agtgaaggtt			120
	tcctgcaagg cttctggata caccttcact agatctacga tgcactgggt gcgccaggcc			180
	cccggaacaa ggcttgagtg gatgggatac attaatccta gcagtgttta tactaattac			240
60	aatcagaaat tcaaggacag agtcaccatt accagggaca catccgcgag cacagcctac			300

	atggagctga gcagcctgag atctgaagac acggctgtgt attactgtgc gagaccccaa	360
5	gtccactatg attacaacgg gtttccttac tggggccaag gaaccctggc caccgtctcc	420
	tcaggtggag gcggttcagg cggaggtgga tccggcgggtg gcggatcggg tggcggcgga	480
	tctgaaattg tgttgacaca gtctccagcc accctgtctt tgtctccagg ggaaagagcc	540
10	accctctcct gcagtgccag ctcaagtgtg agttacatga actggtacca acagaaacct	600
	ggccaggctc ccaggctcct catctatgac tcatccaaac tggcttctgg catcccagcc	660
15	aggttcagtg gcagtgggtc tgggacagac ttactctca ccatcagcag cctagagcct	720
	gaagattttg cagtttatta ctgtcagcag tggagtcgta acccaccac tttcggcgga	780
	gggaccaagg tggagatcaa atcctcgagt gagcccaaat cttctgacaa aactcacaca	840
20	tgcccaccgt gcccagcacc tgaagccgcg ggtgcaccgt cagtcttcct cttccccca	900
	aaaccaagg acaccctcat gatctcccgg acccctgagg tcacatgcgt ggtggtggac	960
25	gtgagccacg aagaccctga ggtcaagttc aactggtacg tggacggcgt ggaggtgcat	1020
	aatgccaaga caaagccgcg ggaggagcag tacaacagca cgtaccgtgt ggtcagcgtc	1080
	ctcaccgtcc tgcaccagga ctggctgaat ggcaaggcgt acgcgtgcgc ggtctccaac	1140
30	aaagccctcc cagcccccat cgagaaaacc atctccaaag ccaaagggca gccccgagaa	1200
	ccacaggtgt acaccctgcc cccatcccgg gatgagctga ccaagaacca ggtcagcctg	1260
35	acctgcctgg tcaaaggctt ctatccaagc gacatcgccg tggagtggga gagcaatggg	1320
	cagccggaga acaactacaa gaccacgcct cccgtgctgg actccgacgg ctcttctctc	1380
	ctctacagca agctcaccgt ggacaagagc aggtggcagc aggggaacgt cttctcatgc	1440
40	tccgtgatgc atgaggctct gcacaaccac tacacgcaga agagcctctc cctgtctccg	1500
	ggtaaatacta gaactgtggc tgcaccatct gtcttcatct tcccgccatc tgatgagcag	1560
45	ttgaaatctg gaactgcctc tgttggtgtgc ctgctgaatt acttctatcc cagagaggcc	1620
	aaagtacagt ggaaggtgga taacgccctc caatcgggta actcccagga gagtgccaca	1680
	gagcaggaca gcaaggacag cacctacagc ctgagcagcg agctgacgct gagcaaagca	1740
50	gactacgaga aacacaaagt ctacgcctgc gaagtcaccc atcagggcct gagctcgccc	1800
	gtcacaaaaga gcttcaacag gggagagtga	1830
55	<210> 224 <211> 589 <212> Білок <213> Штучна послідовність	
60	<220> <223> TSC223	

<400> 224

5	Gln	Val	Gln	Leu	Val	Gln	Ser	Gly	Ala	Glu	Val	Lys	Lys	Pro	Gly	Ala	1	5	10	15
10	Ser	Val	Lys	Val	Ser	Cys	Lys	Ala	Ser	Gly	Tyr	Thr	Phe	Thr	Arg	Ser	20	25	30	
15	Thr	Met	His	Trp	Val	Arg	Gln	Ala	Pro	Gly	Gln	Arg	Leu	Glu	Trp	Met	35	40	45	
20	Gly	Tyr	Ile	Asn	Pro	Ser	Ser	Ala	Tyr	Thr	Asn	Tyr	Asn	Gln	Lys	Phe	50	55	60	
25	Lys	Asp	Arg	Val	Thr	Ile	Thr	Arg	Asp	Thr	Ser	Ala	Ser	Thr	Ala	Tyr	65	70	75	80
30	Met	Glu	Leu	Ser	Ser	Leu	Arg	Ser	Glu	Asp	Thr	Ala	Val	Tyr	Tyr	Cys	85	90	95	
35	Ala	Arg	Pro	Gln	Val	His	Tyr	Asp	Tyr	Asn	Gly	Phe	Pro	Tyr	Trp	Gly	100	105	110	
40	Gln	Gly	Thr	Leu	Val	Thr	Val	Ser	Ser	Gly	Gly	Gly	Gly	Ser	Gly	Gly	115	120	125	
45	Gly	Gly	Ser	Gly	Gly	Gly	Gly	Ser	Gly	Gly	Gly	Gly	Ser	Glu	Ile	Val	130	135	140	
50	Leu	Thr	Gln	Ser	Pro	Ala	Thr	Leu	Ser	Leu	Ser	Pro	Gly	Glu	Arg	Ala	145	150	155	160
55	Thr	Leu	Ser	Cys	Ser	Ala	Ser	Ser	Ser	Val	Ser	Tyr	Met	Asn	Trp	Tyr	165	170	175	
60	Gln	Gln	Lys	Pro	Gly	Gln	Ala	Pro	Arg	Leu	Leu	Ile	Tyr	Asp	Ser	Ser	180	185	190	
	Lys	Leu	Ala	Ser	Gly	Ile	Pro	Ala	Arg	Phe	Ser	Gly	Ser	Gly	Ser	Gly	195	200	205	
	Thr	Asp	Phe	Thr	Leu	Thr	Ile	Ser	Ser	Leu	Glu	Pro	Glu	Asp	Phe	Ala	210	215	220	
	Val	Tyr	Tyr	Cys	Gln	Gln	Trp	Ser	Arg	Asn	Pro	Pro	Thr	Phe	Gly	Gly	225	230	235	240

	Gly	Thr	Lys	Val	Glu	Ile	Lys	Ser	Ser	Ser	Glu	Pro	Lys	Ser	Ser	Asp	
					245					250					255		
5																	
	Lys	Thr	His	Thr	Cys	Pro	Pro	Cys	Pro	Ala	Pro	Glu	Ala	Ala	Gly	Ala	
					260				265					270			
10																	
	Pro	Ser	Val	Phe	Leu	Phe	Pro	Pro	Lys	Pro	Lys	Asp	Thr	Leu	Met	Ile	
					275			280					285				
15																	
	Ser	Arg	Thr	Pro	Glu	Val	Thr	Cys	Val	Val	Val	Asp	Val	Ser	His	Glu	
					290			295				300					
20																	
	Asp	Pro	Glu	Val	Lys	Phe	Asn	Trp	Tyr	Val	Asp	Gly	Val	Glu	Val	His	
	305					310					315					320	
25																	
	Asn	Ala	Lys	Thr	Lys	Pro	Arg	Glu	Glu	Gln	Tyr	Asn	Ser	Thr	Tyr	Arg	
					325					330					335		
30																	
	Val	Val	Ser	Val	Leu	Thr	Val	Leu	His	Gln	Asp	Trp	Leu	Asn	Gly	Lys	
					340				345					350			
35																	
	Ala	Tyr	Ala	Cys	Ala	Val	Ser	Asn	Lys	Ala	Leu	Pro	Ala	Pro	Ile	Glu	
					355			360				365					
40																	
	Lys	Thr	Ile	Ser	Lys	Ala	Lys	Gly	Gln	Pro	Arg	Glu	Pro	Gln	Val	Tyr	
					370			375				380					
45																	
	Thr	Leu	Pro	Pro	Ser	Arg	Asp	Glu	Leu	Thr	Lys	Asn	Gln	Val	Ser	Leu	
	385					390					395					400	
50																	
	Thr	Cys	Leu	Val	Lys	Gly	Phe	Tyr	Pro	Ser	Asp	Ile	Ala	Val	Glu	Trp	
					405					410					415		
55																	
	Glu	Ser	Asn	Gly	Gln	Pro	Glu	Asn	Asn	Tyr	Lys	Thr	Thr	Pro	Pro	Val	
					420				425					430			
60																	
	Leu	Asp	Ser	Asp	Gly	Ser	Phe	Phe	Leu	Tyr	Ser	Lys	Leu	Thr	Val	Asp	
					435			440				445					
65																	
	Lys	Ser	Arg	Trp	Gln	Gln	Gly	Asn	Val	Phe	Ser	Cys	Ser	Val	Met	His	
					450			455				460					
70																	
	Glu	Ala	Leu	His	Asn	His	Tyr	Thr	Gln	Lys	Ser	Leu	Ser	Leu	Ser	Pro	
	465					470					475					480	

	Gly Lys Ser Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro	
	485 490 495	
5	Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu	
	500 505 510	
10	Asn Tyr Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn	
	515 520 525	
15	Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Ala Thr Glu Gln Asp Ser	
	530 535 540	
20	Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Glu Leu Thr Leu Ser Lys Ala	
	545 550 555 560	
	Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly	
	565 570 575	
25	Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu	
	580 585	
30	<210> 225	
	<211> 1803	
	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
35	<220>	
	<223> TSC254	
	<400> 225	
40	atggaagcac cagcgcagct tctcttcctc ctgctactct ggctcccaga taccaccggt	60
	gatatccaga tgaccagtc tccatccgcc atgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc	120
	atcacttgcc gggcgagtaa gagcattagc aaatatttag cctggtttca gcagaaacca	180
45	gggaaagtgc ctaagctccg catccattct ggatctactt tgcaatcagg ggtcccatct	240
	cggttcagtg gcagtggatc tgggacagaa ttactctca ccatcagcag cctgcagcct	300
	gaagattttg caacttatta ctgtcaacag catattgaat acccgtggac gttcggccaa	360
50	gggaccaagg tggaatcaa acgaggtggc ggagggctctg ggggtggcgg atccggaggt	420
	ggtggctctg aggtccagct ggtacagtct ggggctgagg tgaagaagcc tggggctaca	480
55	gtgaagatct cctgcaaggc ttctggatac acattcactg actactacat gcactgggtg	540
	caacaggccc ctggaaaagg gcttgagtgg atgggatatt ttaatcctta taatgattat	600
	actagatacg cagagaagtt ccagggcaga gtcaccataa ccgcggacac gtctacagac	660
60	acagcctaca tggagctgag cagcctgaga tctgaggaca cggccgtgta ttactgtgca	720

	agatcggatg gttactacga tgctatggac tactgggggtc aaggaaccac agtcaccgtc	780
5	tcctcgagtg agcccaaadc ttctgacaaa actcacacat gccaccgtg cccagcacct	840
	gaagccgcgg gtgcaccgtc agtcttcttc ttcccccaa aaccaagga caccctcatg	900
	atctcccgga cccctgaggt cacatgcgtg gtggtggacg tgagccacga agaccctgag	960
10	gtcaagttca actggtacgt ggacggcgtg gaggtgcata atgccaagac aaagccgcgg	1020
	gaggagcagt acaacagcac gtaccgtgtg gtcagcgtcc tcaccgtcct gcaccaggac	1080
15	tggctgaatg gcaaggcgta cgcgtgcgcg gtctccaaca aagccctccc agccccatc	1140
	gagaaaacca tctccaaagc caaagggcag ccccgagaac cacaggtgta caccctgccc	1200
	ccatccccgg atgagctgac caagaaccag gtcagcctga cctgcctggt caaaggcttc	1260
20	tatccaagcg acatcgccgt ggagtgggag agcaatgggc agccggagaa caactacaag	1320
	accacgcctc ccgtgctgga ctccgacggc tccttcttcc tctacagcaa gtcaccgtg	1380
25	gacaagagca ggtggcagca ggggaacgtc ttctcatgct ccgtgatgca tgaggctctg	1440
	cacaaccact acacgcagaa gagcctctcc ctgtctccgg gttcttccct gaatacaccg	1500
	aactctgcct ccaccaaggg cccatcggtc ttccccctgg caccctcctc caagagcacc	1560
30	tctgggggca cagcggccct gggctgcctg gtcaaggact acttccccga gccggtgacg	1620
	gtgtcgtgga actcaggcgc cctgaccagc ggcgtgcaca ccttcccggc tgtcctacag	1680
35	tcctcaggac tctactccct cagcagcgtg gtgaccgtgc cctccagcag cttgggcacc	1740
	cagacctaca tctgcaacgt gaatcacaag cccagcaaca ccaaggtgga caagaaagtt	1800
	tga	1803
40	<210> 226 <211> 580 <212> Білок <213> Штучна послідовність	
45	<220> <223> TSC254 <400> 226	
50	Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ala Met Ser Ala Ser Val Gly	
	1 5 10 15	
55	Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Lys Ser Ile Ser Lys Tyr	
	20 25 30	
60	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					
5																	
	Ser	Gly	Ser	Gly	Thr	Glu	Phe	Thr	Leu	Thr	Ile	Ser	Ser	Leu	Gln	Pro	
	65					70					75					80	
10																	
	Glu	Asp	Phe	Ala	Thr	Tyr	Tyr	Cys	Gln	Gln	His	Ile	Glu	Tyr	Pro	Trp	
					85					90					95		
15																	
	Thr	Phe	Gly	Gln	Gly	Thr	Lys	Val	Glu	Ile	Lys	Arg	Gly	Gly	Gly	Gly	
				100					105					110			
20																	
	Ser	Gly	Gly	Gly	Gly	Ser	Gly	Gly	Gly	Gly	Ser	Glu	Val	Gln	Leu	Val	
			115					120					125				
25																	
	Gln	Ser	Gly	Ala	Glu	Val	Lys	Lys	Pro	Gly	Ala	Thr	Val	Lys	Ile	Ser	
		130					135					140					
30																	
	Cys	Lys	Ala	Ser	Gly	Tyr	Thr	Phe	Thr	Asp	Tyr	Tyr	Met	His	Trp	Val	
	145					150					155					160	
35																	
	Gln	Gln	Ala	Pro	Gly	Lys	Gly	Leu	Glu	Trp	Met	Gly	Tyr	Phe	Asn	Pro	
					165					170					175		
40																	
	Tyr	Asn	Asp	Tyr	Thr	Arg	Tyr	Ala	Glu	Lys	Phe	Gln	Gly	Arg	Val	Thr	
				180					185					190			
45																	
	Ile	Thr	Ala	Asp	Thr	Ser	Thr	Asp	Thr	Ala	Tyr	Met	Glu	Leu	Ser	Ser	
			195					200					205				
50																	
	Leu	Arg	Ser	Glu	Asp	Thr	Ala	Val	Tyr	Tyr	Cys	Ala	Arg	Ser	Asp	Gly	
		210					215					220					
55																	
	Tyr	Tyr	Asp	Ala	Met	Asp	Tyr	Trp	Gly	Gln	Gly	Thr	Thr	Val	Thr	Val	
	225					230					235					240	
60																	
	Ser	Ser	Ser	Glu	Pro	Lys	Ser	Ser	Asp	Lys	Thr	His	Thr	Cys	Pro	Pro	
					245					250					255		
65																	
	Cys	Pro	Ala	Pro	Glu	Ala	Ala	Gly	Ala	Pro	Ser	Val	Phe	Leu	Phe	Pro	
				260					265					270			
70																	
	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						
5	Trp	Tyr	Val	Asp	Gly	Val	Glu	Val	His	Asn	Ala	Lys	Thr	Lys	Pro	Arg	
	305					310					315						320
10	Glu	Glu	Gln	Tyr	Asn	Ser	Thr	Tyr	Arg	Val	Val	Ser	Val	Leu	Thr	Val	
					325					330						335	
15	Leu	His	Gln	Asp	Trp	Leu	Asn	Gly	Lys	Ala	Tyr	Ala	Cys	Ala	Val	Ser	
				340					345						350		
20	Asn	Lys	Ala	Leu	Pro	Ala	Pro	Ile	Glu	Lys	Thr	Ile	Ser	Lys	Ala	Lys	
			355					360						365			
25	Gly	Gln	Pro	Arg	Glu	Pro	Gln	Val	Tyr	Thr	Leu	Pro	Pro	Ser	Arg	Asp	
	370					375					380						
30	Glu	Leu	Thr	Lys	Asn	Gln	Val	Ser	Leu	Thr	Cys	Leu	Val	Lys	Gly	Phe	
	385					390					395					400	
35	Tyr	Pro	Ser	Asp	Ile	Ala	Val	Glu	Trp	Glu	Ser	Asn	Gly	Gln	Pro	Glu	
					405					410						415	
40	Asn	Asn	Tyr	Lys	Thr	Thr	Pro	Pro	Val	Leu	Asp	Ser	Asp	Gly	Ser	Phe	
				420					425						430		
45	Phe	Leu	Tyr	Ser	Lys	Leu	Thr	Val	Asp	Lys	Ser	Arg	Trp	Gln	Gln	Gly	
			435					440						445			
50	Asn	Val	Phe	Ser	Cys	Ser	Val	Met	His	Glu	Ala	Leu	His	Asn	His	Tyr	
		450				455							460				
55	Thr	Gln	Lys	Ser	Leu	Ser	Leu	Ser	Pro	Gly	Ser	Ser	Leu	Asn	Thr	Pro	
	465					470					475					480	
60	Asn	Ser	Ala	Ser	Thr	Lys	Gly	Pro	Ser	Val	Phe	Pro	Leu	Ala	Pro	Ser	
					485					490					495		
65	Ser	Lys	Ser	Thr	Ser	Gly	Gly	Thr	Ala	Ala	Leu	Gly	Cys	Leu	Val	Lys	
				500					505					510			
70	Asp	Tyr	Phe	Pro	Glu	Pro	Val	Thr	Val	Ser	Trp	Asn	Ser	Gly	Ala	Leu	
			515					520					525				
75	Thr	Ser	Gly	Val	His	Thr	Phe	Pro	Ala	Val	Leu	Gln	Ser	Ser	Gly	Leu	

	530	535	540	
5	Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr			
	545	550	555	560
10	Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val			
		565	570	575
	Asp Lys Lys Val			
		580		
15	<210> 227 <211> 1845 <212> ДНК <213> Штучна послідовність			
20	<220> <223> TSC258 <400> 227			
25	atggattttc aagtgcagat tttcagcttc ctgctaataca gtgcttcagt cataatgtcg			60
	cgaggacagg tccagctggg ggagctctggg ggcggagtggt tgcagcctgg gcgggtcactg			120
	aggctgtcct gcaaggcttc tggctacacc ttactagat ctacgatgca ctgggtaagg			180
30	caggccccctg gacaagggtct ggaatggatt ggatacatta atcctagcag tgcttatact			240
	aattacaatc agaaattcaa ggacagggttc acaatcagcg cagacaaatc caagagcaca			300
35	gccttcctgc agatggacag cctgaggccc gaggacaccg gcgtctatatt ctgtgcacgg			360
	ccccaagtcc actatgatta caacgggttt ccttactggg gccaaaggac tcccgtcact			420
	gtctctagcg gtggcgagggt gtctgggggt ggcggatccg gaggtgggtg ctctgcacaa			480
40	gacatccaga tgaccagtc tccaagcagc ctgtctgcaa gcgtggggga cagggtcacc			540
	atgacctgca gtgccagctc aagtgtgaagt tacatgaact ggtaccagca gaagccgggc			600
45	aaggccccca aaagatggat ttatgactca tccaaactgg cttctggagt ccctgctcgc			660
	ttcagtggca gtgggtctgg gaccgactat accctcacia tcagcagcct gcagcccgaa			720
	gatttcgccca cttattactg ccagcagtgg agtcgtaacc caccacggt cggagggggg			780
50	accaagctac aaattacatc ctcgagttag cccaaatctt ctgacaaaac tcacacatgc			840
	ccaccgtgcc cagcacctga agccgcgggt gcaccgtcag tcttcctctt cccccaaaa			900
55	cccaaggaca ccctcatgat ctcccggacc cctgagggtca catgcgtgggt ggtggacgtg			960
	agccacgaag accctgaggt caagttcaac tggtagctgg acggcgtgga ggtgcataat			1020
	gccaaagaca agccgcggga ggagcagtac aacagcacgt accgtgtgggt cagcgtcctc			1080
60	accgtcctgc accaggactg gctgaatggc aaggcgtacg cgtgcgcgggt ctccaacaaa			1140

gccctcccag ccccatcga gaaaaccatc tccaaagcca aagggcagcc ccgagaacca 1200
 caggtgtaca ccctgcccc atcccgggat gagctgacca agaaccaggt cagcctgacc 1260
 5 tgcctggtca aaggcttcta tccaagcgac atcgccgttg agtgggagag caatgggcag 1320
 ccggagaaca actacaagac cagcctccc gtgctggact ccgacggctc cttcttcttc 1380
 10 tacagcaagc tcaccgtgga caagagcagg tggcagcagg ggaacgtctt ctcatgctcc 1440
 gtgatgcatg aggctctgca caaccactac acgcagaaga gcctctccct gtctccgggt 1500
 tcttccctga atacaccgaa ctctaggact gtggctgcac catctgtctt catcttcccg 1560
 15 ccatctgatg agcagttgaa atctggaact gcctctgttg tgtgcctgct gaattacttc 1620
 tatcccagag aggccaaagt acagtggaag gtggataacg ccctccaatc gggtaactcc 1680
 20 caggagagtg ccacagagca ggacagcaag gacagcacct acagcctcag cagcgagctg 1740
 acgctgagca aagcagacta cgagaaacac aaagtctacg cctgcgaagt caccatcag 1800
 ggcctgagct cgcccgtcac aaagagcttc aacaggggag agtga 1845
 25

<210> 228
 <211> 592
 <212> Білок
 30 <213> Штучна послідовність

<220>
 <223> TSC258

35 <400> 228

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

	100	105	110
5	Gln Gly Thr Pro Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly 115 120 125		
10	Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Ala Gln Asp Ile Gln Met Thr Gln 130 135 140		
15	Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Met Thr 145 150 155 160		
20	Cys Ser Ala Ser Ser Ser Val Ser Tyr Met Asn Trp Tyr Gln Gln Lys 165 170 175		
25	Pro Gly Lys Ala Pro Lys Arg Trp Ile Tyr Asp Ser Ser Lys Leu Ala 180 185 190		
30	Ser Gly Val Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Tyr 195 200 205		
35	Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr 210 215 220		
40	Cys Gln Gln Trp Ser Arg Asn Pro Pro Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys 225 230 235 240		
45	Leu Gln Ile Thr Ser Ser Ser Glu Pro Lys Ser Ser Asp Lys Thr His 245 250 255		
50	Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly Ala Pro Ser Val 260 265 270		
55	Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr 275 280 285		
60	Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu 290 295 300		
65	Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys 305 310 315 320		
70	Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser 325 330 335		
75	Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Ala Tyr Ala 340 345 350		

5	Cys	Ala	Val	Ser	Asn	Lys	Ala	Leu	Pro	Ala	Pro	Ile	Glu	Lys	Thr	Ile	355	360	365
10	Ser	Lys	Ala	Lys	Gly	Gln	Pro	Arg	Glu	Pro	Gln	Val	Tyr	Thr	Leu	Pro	370	375	380
15	Pro	Ser	Arg	Asp	Glu	Leu	Thr	Lys	Asn	Gln	Val	Ser	Leu	Thr	Cys	Leu	385	390	395
20	Val	Lys	Gly	Phe	Tyr	Pro	Ser	Asp	Ile	Ala	Val	Glu	Trp	Glu	Ser	Asn	405	410	415
25	Gly	Gln	Pro	Glu	Asn	Asn	Tyr	Lys	Thr	Thr	Pro	Pro	Val	Leu	Asp	Ser	420	425	430
30	Asp	Gly	Ser	Phe	Phe	Leu	Tyr	Ser	Lys	Leu	Thr	Val	Asp	Lys	Ser	Arg	435	440	445
35	Trp	Gln	Gln	Gly	Asn	Val	Phe	Ser	Cys	Ser	Val	Met	His	Glu	Ala	Leu	450	455	460
40	His	Asn	His	Tyr	Thr	Gln	Lys	Ser	Leu	Ser	Leu	Ser	Pro	Gly	Ser	Ser	465	470	475
45	Leu	Asn	Thr	Pro	Asn	Ser	Arg	Thr	Val	Ala	Ala	Pro	Ser	Val	Phe	Ile	485	490	495
50	Phe	Pro	Pro	Ser	Asp	Glu	Gln	Leu	Lys	Ser	Gly	Thr	Ala	Ser	Val	Val	500	505	510
55	Cys	Leu	Leu	Asn	Tyr	Phe	Tyr	Pro	Arg	Glu	Ala	Lys	Val	Gln	Trp	Lys	515	520	525
60	Val	Asp	Asn	Ala	Leu	Gln	Ser	Gly	Asn	Ser	Gln	Glu	Ser	Ala	Thr	Glu	530	535	540
65	Gln	Asp	Ser	Lys	Asp	Ser	Thr	Tyr	Ser	Leu	Ser	Ser	Glu	Leu	Thr	Leu	545	550	555
70	Ser	Lys	Ala	Asp	Tyr	Glu	Lys	His	Lys	Val	Tyr	Ala	Cys	Glu	Val	Thr	565	570	575
75	His	Gln	Gly	Leu	Ser	Ser	Pro	Val	Thr	Lys	Ser	Phe	Asn	Arg	Gly	Glu	580	585	590

<210> 229
 <211> 121
 <212> Білок
 5 <213> Штучна послідовність

 <220>
 <223> Консенсусна послідовність із Фіг. 3

 10
 <220>
 <221> misc_feature
 <223> Хаа являє собою положення, що є не консенсусним на Фіг. 3,
 15 причому Ala і Phe рівною мірою превалюють у вказаному положенні,
 і Val зустрічається в 1 із 7 послідовностей

 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (68)..(68)
 20 <223> Хаа може являти собою будь-яку амінокислоту природного походження

 <400> 229

 Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Gly Gly Val Val Lys Pro Gly Ala
 25 1 5 10 15

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

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

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

 40 Lys Asp Arg Xaa Thr Ile Thr Ala Asp Lys Ser Lys Ser Thr Ala Tyr
 65 70 75 80

 Met Gln Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 45 85 90 95

 Ala Arg Pro Gln Val His Tyr Asp Tyr Asn Gly Phe Pro Tyr Trp Gly
 50 100 105 110

 Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
 115 120

 55
 <210> 230
 <211> 108
 <212> Білок
 <213> Штучна послідовність
 60
 <220>

<223> консенсусна послідовність із Фіг. 4

<400> 230

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

10 Val Gly Asp Arg Val Thr Met Thr Cys Ser Ala Ser Ser Ser Val Ser
20 25 30

15 Tyr Met Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Arg Trp
35 40 45

Ile Tyr Asp Ser Ser Lys Leu Ala Ser Gly Val Pro Ala Arg Phe Ser
50 55 60

20 Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Tyr Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln
65 70 75 80

25 Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Trp Ser Arg Asn Pro
85 90 95

30 Pro Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Gln Ile Thr
100 105

<210> 231

<211> 98

35 <212> Білок

<213> Штучна послідовність

<220>

40 <223> Консенсусна послідовність із Фіг. 5

<220>

<221> misc_feature

45 <223> Це консенсусна послідовність із Фіг. 5. X представляє відсутність наслідків, таким чином, X рівною мірою може являти собою одну з амінокислот, показаних в даному положенні у інших послідовностях

<220>

50 <221> misc_feature

<222> (50)..(50)

<223> Хаа може являти собою будь-яку амінокислоту природного походження

<220>

55 <221> misc_feature

<222> (52)..(52)

<223> Хаа може являти собою будь-яку амінокислоту природного походження

<220>

60 <221> misc_feature

<222> (54)..(55)

```

<223>  Хаа може являти собою будь-яку амінокислоту природного походження

<220>
<221>  misc_feature
5  <222>  (57)..(58)
<223>  Хаа може являти собою будь-яку амінокислоту природного походження

<220>
<221>  misc_feature
10 <222>  (74)..(74)
<223>  Хаа може являти собою будь-яку амінокислоту природного походження

<220>
<221>  misc_feature
15 <222>  (84)..(84)
<223>  Хаа може являти собою будь-яку амінокислоту природного походження

<400>  231

20  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 Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
25              20              25              30

    Ala Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile
30              35              40              45

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

35  Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Ala Asp Xaa Ser Lys Ser Thr Ala Tyr
    65              70              75              80

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

    Ala Arg

45

    <210>  232
    <211>  95
50  <212>  Білок
    <213>  Штучна послідовність

    <220>
    <223>  IGKV1-5*01
55

    <400>  232

    Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Thr Leu Ser Ala Ser Val Gly
    1              5              10              15
60

```

	Asp	Arg	Val	Thr	Ile	Thr	Cys	Arg	Ala	Ser	Gln	Ser	Ile	Ser	Ser	Trp	
				20					25					30			
5	Leu	Ala	Trp	Tyr	Gln	Gln	Lys	Pro	Gly	Lys	Ala	Pro	Lys	Leu	Leu	Ile	
			35					40					45				
10	Tyr	Asp	Ala	Ser	Ser	Leu	Glu	Ser	Gly	Val	Pro	Ser	Arg	Phe	Ser	Gly	
		50					55					60					
15	Ser	Gly	Ser	Gly	Thr	Glu	Phe	Thr	Leu	Thr	Ile	Ser	Ser	Leu	Gln	Pro	
	65					70					75				80		
20	Asp	Asp	Phe	Ala	Thr	Tyr	Tyr	Cys	Gln	Gln	Tyr	Asn	Ser	Tyr	Ser		
					85					90				95			
	<210>	233															
	<211>	91															
	<212>	Білок															
	<213>	Штучна послідовність															
25	<220>																
	<223>	Консенсусна послідовність із Фіг. 6															
30	<220>																
	<221>	misc_feature															
	<223>	Це консенсусна послідовність із Фіг. 6. X представляє відсутність наслідків, таким чином, X рівною мірою може являти собою одну з амінокислот, показаних															
35		в даному положенні у інших послідовностях															
	<220>																
	<221>	misc_feature															
	<222>	(24)..(24)															
40	<223>	Хаа може являти собою будь-яку амінокислоту природного походження															
	<220>																
	<221>	misc_feature															
	<222>	(27)..(27)															
45	<223>	Хаа може являти собою будь-яку амінокислоту природного походження															
	<220>																
	<221>	misc_feature															
	<222>	(31)..(31)															
50	<223>	Хаа може являти собою будь-яку амінокислоту природного походження															
	<220>																
	<221>	misc_feature															
	<222>	(34)..(34)															
55	<223>	Хаа може являти собою будь-яку амінокислоту природного походження															
	<220>																
	<221>	misc_feature															
	<222>	(46)..(47)															
60	<223>	Хаа може являти собою будь-яку амінокислоту природного походження															

<220>
 <221> misc_feature
 <222> (53)..(53)
 <223> Хаа може являти собою будь-яку амінокислоту природного походження
 5
 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (55)..(55)
 <223> Хаа може являти собою будь-яку амінокислоту природного походження
 10
 <400> 233

 Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
 1 5 10 15
 15
 Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Xaa Ala Ser Xaa Ser Ile Ser Xaa Trp
 20 25 30
 20
 Leu Xaa Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Xaa Xaa Ile
 35 40 45
 25
 Tyr Asp Ala Ser Xaa Leu Xaa Ser Gly Val Pro Ala Arg Phe Ser Gly
 50 55 60
 30
 Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
 65 70 75 80
 35
 Asp Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Trp
 85 90
 40
 <210> 234
 <211> 12
 <212> Білок
 <213> Штучна послідовність
 <220>
 <223> IGKJ1*01
 45
 <400> 234

 Trp Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
 1 5 10
 50
 <210> 235
 <211> 12
 <212> Білок
 <213> Штучна послідовність
 55
 <220>
 <223> IGKJ2*01
 <400> 235
 60
 Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys

	1	5	10
5	<210> 236 <211> 12 <212> Білок <213> Штучна послідовність <220> <223> IGKJ3*01 <400> 236		
15	Phe Thr Phe Gly Pro Gly Thr Lys Val Asp Ile Lys 1 5 10		
20	<210> 237 <211> 12 <212> Білок <213> Штучна послідовність <220> <223> IGKJ4*01 <400> 237		
30	Leu Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys 1 5 10		
35	<210> 238 <211> 12 <212> Білок <213> Штучна послідовність <220> <223> IGKJ5*01 <400> 238		
45	Ile Thr Phe Gly Gln Gly Thr Arg Leu Glu Ile Lys 1 5 10		
50	<210> 239 <211> 423 <212> Білок <213> Штучна послідовність <220> <223> консенсусна послідовність із Фіг. 7 <400> 239		
55	Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg 1 5 10 15		
60	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				
5																	
	Gly	Tyr	Ile	Asn	Pro	Ser	Ser	Ala	Tyr	Thr	Asn	Tyr	Asn	Gln	Lys	Phe	
		50					55					60					
10																	
	Lys	Asp	Arg	Phe	Thr	Ile	Ser	Ala	Asp	Lys	Ser	Lys	Ser	Thr	Ala	Phe	
	65					70					75					80	
15																	
	Leu	Gln	Met	Asp	Ser	Leu	Arg	Pro	Glu	Asp	Thr	Gly	Val	Tyr	Phe	Cys	
					85					90					95		
20																	
	Ala	Arg	Pro	Gln	Val	His	Tyr	Asp	Tyr	Asn	Gly	Phe	Pro	Tyr	Trp	Gly	
				100					105					110			
25																	
	Gln	Gly	Thr	Pro	Val	Thr	Val	Ser	Ser	Gly	Gly	Gly	Gly	Ser	Gly	Gly	
			115					120					125				
30																	
	Gly	Gly	Ser	Gly	Gly	Gly	Gly	Ser	Ala	Gln	Asp	Ile	Gln	Met	Thr	Gln	
		130					135					140					
35																	
	Ser	Pro	Ser	Ser	Leu	Ser	Ala	Ser	Val	Gly	Asp	Arg	Val	Thr	Met	Thr	
	145					150					155					160	
40																	
	Cys	Ser	Ala	Ser	Ser	Ser	Val	Ser	Tyr	Met	Asn	Trp	Tyr	Gln	Gln	Lys	
					165					170					175		
45																	
	Pro	Gly	Lys	Ala	Pro	Lys	Leu	Leu	Ile	Tyr	Asp	Ser	Ser	Lys	Leu	Ala	
				180					185					190			
50																	
	Ser	Gly	Val	Pro	Ala	Arg	Phe	Ser	Gly	Ser	Gly	Ser	Gly	Thr	Asp	Tyr	
			195					200					205				
55																	
	Thr	Leu	Thr	Ile	Ser	Ser	Leu	Gln	Pro	Glu	Asp	Phe	Ala	Thr	Tyr	Tyr	
		210					215					220					
60																	
	Cys	Gln	Gln	Trp	Ser	Arg	Asn	Pro	Pro	Thr	Phe	Gly	Gly	Gly	Thr	Lys	
	225					230					235					240	
65																	
	Val	Glu	Ile	Lys	Ser	Ser	Ser	Glu	Pro	Lys	Ser	Ser	Asp	Lys	Thr	His	
					245					250				255			
70																	
	Thr	Cys	Pro	Pro	Cys	Pro	Ala	Pro	Glu	Ala	Ala	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
 5
 Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val
 290 295 300
 10
 Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr
 305 310 315 320
 15
 Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val
 325 330 335
 20
 Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Ala Tyr Ala Cys
 340 345 350
 25
 Ala Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser
 355 360 365
 30
 Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro
 370 375 380
 35
 Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val
 385 390 395 400
 40
 Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly
 405 410 415
 45
 Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys
 420
 <210> 240
 <211> 478
 <212> Білок
 <213> Штучна послідовність
 <220>
 <223> DRA161
 50
 <400> 240
 Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg
 1 5 10 15
 55
 Ser Leu Arg Leu Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Arg Ser
 20 25 30
 60
 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					
5																	
	Lys	Asp	Arg	Phe	Thr	Ile	Ser	Ala	Asp	Lys	Ser	Lys	Ser	Thr	Ala	Phe	
	65					70				75						80	
10																	
	Leu	Gln	Met	Asp	Ser	Leu	Arg	Pro	Glu	Asp	Thr	Gly	Val	Tyr	Phe	Cys	
					85					90					95		
15																	
	Ala	Arg	Pro	Gln	Val	His	Tyr	Asp	Tyr	Asn	Gly	Phe	Pro	Tyr	Trp	Gly	
				100					105						110		
20																	
	Gln	Gly	Thr	Pro	Val	Thr	Val	Ser	Ser	Gly	Gly	Gly	Gly	Ser	Gly	Gly	
			115					120					125				
25																	
	Gly	Gly	Ser	Gly	Gly	Gly	Gly	Ser	Ala	Gln	Asp	Ile	Gln	Met	Thr	Gln	
	130						135					140					
30																	
	Ser	Pro	Ser	Ser	Leu	Ser	Ala	Ser	Val	Gly	Asp	Arg	Val	Thr	Met	Thr	
	145				150						155					160	
35																	
	Cys	Ser	Ala	Ser	Ser	Ser	Val	Ser	Tyr	Met	Asn	Trp	Tyr	Gln	Gln	Lys	
					165					170					175		
40																	
	Pro	Gly	Lys	Ala	Pro	Lys	Arg	Trp	Ile	Tyr	Asp	Ser	Ser	Lys	Leu	Ala	
				180					185						190		
45																	
	Ser	Gly	Val	Pro	Ala	Arg	Phe	Ser	Gly	Ser	Gly	Ser	Gly	Thr	Asp	Tyr	
			195					200					205				
50																	
	Thr	Leu	Thr	Ile	Ser	Ser	Leu	Gln	Pro	Glu	Asp	Phe	Ala	Thr	Tyr	Tyr	
	210						215					220					
55																	
	Cys	Gln	Gln	Trp	Ser	Arg	Asn	Pro	Pro	Thr	Phe	Gly	Gly	Gly	Thr	Lys	
	225					230					235					240	
60																	
	Leu	Gln	Ile	Thr	Arg	Arg	Thr	Ser	Pro	Lys	Ser	Ser	Asp	Lys	Thr	His	
					245					250					255		
65																	
	Thr	Cys	Pro	Pro	Cys	Pro	Ala	Pro	Glu	Ala	Ala	Ala	Pro	Ser	Val	Phe	
				260					265						270		
70																	
	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 Gln Glu Asp Pro Glu Val
290 295 300

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

10 Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Ala Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val
325 330 335

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

20 Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser 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

25 Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val
385 390 395 400

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

35 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 Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp
435 440 445

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

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

50 <210> 241
<211> 478
<212> Білок
<213> Штучна послідовність

55 <220>
<223> Консенсусна послідовність із Фіг. 8

<400> 241

60 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			
5																	
	Thr	Met	His	Trp	Val	Arg	Gln	Ala	Pro	Gly	Lys	Gly	Leu	Glu	Trp	Ile	
			35					40					45				
10																	
	Gly	Tyr	Ile	Asn	Pro	Ser	Ser	Ala	Tyr	Thr	Asn	Tyr	Asn	Gln	Lys	Phe	
		50					55					60					
15																	
	Lys	Asp	Arg	Phe	Thr	Ile	Ser	Ala	Asp	Lys	Ser	Lys	Ser	Thr	Ala	Phe	
	65					70					75					80	
20																	
	Leu	Gln	Met	Asp	Ser	Leu	Arg	Pro	Glu	Asp	Thr	Gly	Val	Tyr	Phe	Cys	
					85					90					95		
25																	
	Ala	Arg	Pro	Gln	Val	His	Tyr	Asp	Tyr	Asn	Gly	Phe	Pro	Tyr	Trp	Gly	
				100					105					110			
30																	
	Gln	Gly	Thr	Pro	Val	Thr	Val	Ser	Ser	Gly	Gly	Gly	Gly	Ser	Gly	Gly	
			115					120					125				
35																	
	Gly	Gly	Ser	Gly	Gly	Gly	Gly	Ser	Ala	Gln	Asp	Ile	Gln	Met	Thr	Gln	
		130					135					140					
40																	
	Ser	Pro	Ser	Ser	Leu	Ser	Ala	Ser	Val	Gly	Asp	Arg	Val	Thr	Met	Thr	
	145					150					155					160	
45																	
	Cys	Ser	Ala	Ser	Ser	Ser	Val	Ser	Tyr	Met	Asn	Trp	Tyr	Gln	Gln	Lys	
					165					170					175		
50																	
	Pro	Gly	Lys	Ala	Pro	Lys	Arg	Trp	Ile	Tyr	Asp	Ser	Ser	Lys	Leu	Ala	
				180					185					190			
55																	
	Ser	Gly	Val	Pro	Ala	Arg	Phe	Ser	Gly	Ser	Gly	Ser	Gly	Thr	Asp	Tyr	
			195					200					205				
60																	
	Thr	Leu	Thr	Ile	Ser	Ser	Leu	Gln	Pro	Glu	Asp	Phe	Ala	Thr	Tyr	Tyr	
		210					215					220					
65																	
	Cys	Gln	Gln	Trp	Ser	Arg	Asn	Pro	Pro	Thr	Phe	Gly	Gly	Gly	Thr	Lys	
	225					230					235					240	
70																	
	Leu	Gln	Ile	Thr	Ser	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	Ala	Pro	Ser	Val	Phe
				260					265					270		
5	Leu	Phe	Pro	Pro	Lys	Pro	Lys	Asp	Thr	Leu	Met	Ile	Ser	Arg	Thr	Pro
			275					280					285			
10	Glu	Val	Thr	Cys	Val	Val	Val	Asp	Val	Ser	Gln	Glu	Asp	Pro	Glu	Val
		290					295					300				
15	Gln	Phe	Asn	Trp	Tyr	Val	Asp	Gly	Val	Glu	Val	His	Asn	Ala	Lys	Thr
	305					310					315					320
20	Lys	Pro	Arg	Glu	Glu	Gln	Phe	Ala	Ser	Thr	Tyr	Arg	Val	Val	Ser	Val
					325					330					335	
25	Leu	Thr	Val	Leu	His	Gln	Asp	Trp	Leu	Asn	Gly	Lys	Glu	Tyr	Lys	Cys
				340					345					350		
30	Lys	Ala	Lys	Gly	Gln	Pro	Arg	Glu	Pro	Gln	Val	Tyr	Thr	Leu	Pro	Pro
		370					375					380				
35	Ser	Gln	Glu	Glu	Met	Thr	Lys	Asn	Gln	Val	Ser	Leu	Thr	Cys	Leu	Val
	385					390					395					400
40	Lys	Gly	Phe	Tyr	Pro	Ser	Asp	Ile	Ala	Val	Glu	Trp	Glu	Ser	Asn	Gly
					405					410					415	
45	Gln	Pro	Glu	Asn	Asn	Tyr	Lys	Thr	Thr	Pro	Pro	Val	Leu	Asp	Ser	Asp
				420					425					430		
50	Gly	Ser	Phe	Phe	Leu	Tyr	Ser	Arg	Leu	Thr	Val	Asp	Lys	Ser	Arg	Trp
			435					440					445			
55	Gln	Glu	Gly	Asn	Val	Phe	Ser	Cys	Ser	Val	Met	His	Glu	Ala	Leu	His
		450					455					460				
60	Asn	His	Tyr	Thr	Gln	Lys	Ser	Leu	Ser	Leu	Ser	Pro	Gly	Lys		
	465					470					475					
	<210>	242														
	<211>	1800														
	<212>	ДНК														
	<213>	Штучна послідовність														

<220>

<223> TSC125

5	<400> 242	
	atggaagcac cagcgcagct tctcttctct ctgctactct ggctcccaga taccaccggt	60
	caggtccagc tgggtgcagtc tgggggcgga gtgggtgcagc ctgggcggtc actgaggctg	120
10	tcctgcaagg cttctggcta cacctttact agatctacga tgcactgggt aaggcaggcc	180
	cctggaaagg gtctggaatg gattggatac attaatccta gcagtgttta tactaattac	240
	aatcagaaat tcaaggacag gttcacaatc agcgcagaca aatccaagag cacagccttc	300
15	ctgcagatgg acagcctgag gcccgaggac accggcgtct atttctgtgc acggcccca	360
	gtccactatg attacaacgg gtttccttac tggggccaag ggactcccgt cactgtctct	420
20	agcggtgggc gaggggtctg gggtgggcga tccggagggt gtggctctgc acaagacatc	480
	cagatgacct agtctccaag cagcctgtct gcaagcgtgg gggacagggt caccatgacc	540
	tgcaagtcca gctcaagtgt aagttacatg aactggtacc agcagaagcc cggcaaggcc	600
25	cccaaaagat ggatttatga ctcatccaaa ctggcttctg gaggccctgc tcgcttcagt	660
	ggcagtgggt ctgggaccga ctataccctc acaatcagca gcctgcagcc cgaagatttc	720
30	gccacttatt actgccagca gtggagtcgt aaccacacca cgttcggagg ggggaccaag	780
	ctacaaatta cacgctcgag tgagcccaaa tcttctgaca aaactcacac atgccaccg	840
	tgcccagcac ctgaagccgc ggggtgcaccg tcagtcttcc tcttcccccc aaaacccaag	900
35	gacaccctca tgatctcccg gaccctgag gtcacatgcg tgggtgggtgga cgtgagccac	960
	gaagaccctg aggtcaagtt caactggtac gtggacggcg tggaggtgca taatgccaa	1020
40	acaaagccgc gggaggagca gtacaacagc acgtaccgtg tggtcagcgt cctcacgcgc	1080
	ctgcaccagg actggctgaa tggcaaggcg tacgcgtgcg cggctctcaa caaagccctc	1140
	ccagcccca tcgagaaaac catctccaaa gccaaagggc agccccgaga accacagggtg	1200
45	tacaccctgc ccccatcccg ggatgagctg accaagaacc aggtcagcct gacctgcctg	1260
	gtcaaaggct tctatccaag cgacatcgcc gtggagtggg agagcaatgg gcagccggag	1320
50	aacaactaca agaccacgcc tcccgtgctg gactccgacg gctccttctt cctctacagc	1380
	aagctcaccg tggacaagag caggtggcag cagggaacg tcttctcatg ctccgtgatg	1440
	catgaggctc tgcacaacca ctacacgcag aagagcctct ccctgtctcc gggtaaactct	1500
55	agagcctcca ccaagggcc atcgggtcttc cccctggcac cctcctccaa gagcacctct	1560
	gggggcacag cggccctggg ctgcctggtc aaggactact tccccgagcc ggtgacggtg	1620
60	tcgtggaact caggcgcctt gaccagcggc gtgcacacct tcccggtgt cctacagtcc	1680

tcaggactct actccctcag cagcgtggtg accgtgccct ccagcagctt gggcacccag 1740

acctacatct gcaacgtgaa tcacaagccc agcaacacca aggtggacaa gaaagtttga 1800

5

<210> 243

<211> 579

<212> Білок

<213> Штучна послідовність

10

<220>

<223> TSC125 зрілий білок

<400> 243

15

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

20

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

25

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

30

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

35

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

40

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

45

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

50

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

55

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

60

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

5	Ser Gly Val Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Tyr	195	200	205
10	Thr Leu Thr Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr	210	215	220
15	Cys Gln Gln Trp Ser Arg Asn Pro Pro Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys	225	230	235
20	Leu Gln Ile Thr Arg Ser Ser Glu Pro Lys Ser Ser Asp Lys Thr His	245	250	255
25	Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly Ala Pro Ser Val	260	265	270
30	Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr	275	280	285
35	Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu	290	295	300
40	Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys	305	310	315
45	Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser	325	330	335
50	Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Ala Tyr Ala	340	345	350
55	Cys Ala Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile	355	360	365
60	Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro	370	375	380
65	Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu	385	390	395
70	Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn	405	410	415
75	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	
5	Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu	
	450 455 460	
10	His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys Ser	
	465 470 475 480	
15	Arg Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser	
	485 490 495	
20	Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp	
	500 505 510	
25	Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr	
	515 520 525	
30	Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr	
	530 535 540	
35	Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln	
	545 550 555 560	
40	Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp	
	565 570 575	
45	Lys Lys Val	
	<210> 244	
	<211> 2310	
	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
	<220>	
	<223> TSC129a ДНК	
50	<400> 244	
	atggaagcac cagcgcagct tctcttcctc ctgctactct ggctcccaga taccaccggt	60
	gacattgtgc tgacccaatc tccagcttct ttggctgtgt ctctagggca gagggccacc	120
55	atctcctgca aggccagcca aagtgttgat tatgatggtg atagttatatt gaactggtac	180
	caacagattc caggacagcc acccaaactc ctcattctatg atgcatccaa tctagttttct	240
	gggatccac ccagggttag tggcagtggg tctgggacag acttcaccct caacatccat	300
60	cctgtggaga aggtggatgc tgcaacctat cactgccagc aaagtactga ggatccgtgg	360

	acgttcggtg	gaggcaccaa	gctggaaatc	aaaggtggcg	gtgggttcggg	cggtggtggg	420
5	tcgggtggcg	gcgagctag	ccaggttcag	ctgcagcagt	ctggggctga	gctggtgagg	480
	cctgggtcct	cagtgaagat	ttcctgcaag	gcttctggct	atgcattcag	tagctactgg	540
	atgaactggg	tgaagcagag	gcctggacag	ggtcttgagt	ggattggaca	gatttggcct	600
10	ggagatgggtg	atactaacta	caatggaaag	ttcaagggtg	aagccactct	gactgcagac	660
	gaatcctcca	gcacagccta	catgcaactc	agcagcctag	catctgagga	ctctgcggtc	720
15	tatttctgtg	caagacggga	gactacgacg	gtaggccgtt	attactatgc	tatggactac	780
	tggggctcaag	gaacctcagt	caccgtctcc	tcgagtggagc	ccaaatcttc	tgacaaaact	840
	cacacatgcc	caccgtgccc	agcacctgaa	gccgcgggtg	caccgtcagt	cttcctcttc	900
20	cccccaaac	ccaaggacac	cctcatgata	tcccggaccc	ctgaggtcac	atgcgtgggtg	960
	gtggacgtga	gccacgaaga	ccctgaggtc	aagttcaact	ggtacgtgga	cggcgtggag	1020
25	gtgcataatg	ccaagacaaa	gccgcgggag	gagcagtaca	acagcacgta	ccgtgtggtc	1080
	agcgtcctca	ccgtcctgca	ccaggactgg	ctgaatggca	aggcgtacgc	gtgcgcggtc	1140
	tccaacaaag	ccctcccagc	ccccatcgag	aaaaccatct	ccaaagccaa	agggcagccc	1200
30	cgagaaccac	aggtgtacac	cctgccccca	tcccgggatg	agctgaccaa	gaaccaggtc	1260
	agcctgacct	gcctggtcaa	aggcttctat	ccaagcgaca	tcgccgtgga	gtgggagagc	1320
35	aatgggcagc	cggagaacaa	ctacaagacc	acgcctcccg	tgtctggactc	cgacggctcc	1380
	ttcttctct	acagcaagct	caccgtggac	aagagcaggt	ggcagcaggg	gaacgtcttc	1440
	tcatgctccg	tgatgcatga	ggctctgcac	aaccactaca	cgcagaagag	cctctccctg	1500
40	tctccgggtc	agaggcacia	caattcttcc	ctgaatacag	gaactcagat	ggcaggtcat	1560
	tctccgaatt	ctcaggtcca	gctggtgcag	tctggggggcg	gagtgggtgca	gcctggggcg	1620
45	tactgaggc	tgtcctgcaa	ggcttctggc	tacaccttta	ctagatctac	gatgcactgg	1680
	gtaaggcagg	cccctggaaa	gggtctggaa	tggattggat	acattaatcc	tagcagtgct	1740
	tatactaatt	acaatcagaa	attcaaggac	aggttcacaa	tcagcgcaga	caaataccaag	1800
50	agcacagcct	tcctgcagat	ggacagcctg	aggcccagag	acaccggcgt	ctatttctgt	1860
	gcacggcccc	aagtccacta	tgattacaac	gggtttcctt	actggggcca	agggactccc	1920
55	gtcactgtct	ctagcgggtg	cggagggctc	gggggtggcg	gatccggagg	tgggtggctct	1980
	gcacaagaca	tccagatgac	ccagtctcca	agcagcctgt	ctgcaagcgt	gggggacagg	2040
	gtcaccatga	cctgcagtgc	cagctcaagt	gtaagttaca	tgaactggta	ccagcagaag	2100
60	cccggcaagg	cccccaaaag	atggatttat	gactcatcca	aactggcttc	tggagtcctt	2160

gctcgcttca gtggcagtgg gtctgggacc gactataccc tcacaatcag cagcctgcag 2220

cccgaagatt tcgccactta ttactgccag cagtggagtc gtaaccacc cacgttcgga 2280

5 ggggggacca agctacaaat tacacgataa 2310

<210> 245
 <211> 749
 10 <212> Білок
 <213> Штучна послідовність

<220>
 <223> TSC129a зрілий білок
 15 <400> 245

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

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

25 Gly Asp Ser Tyr Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Ile Pro Gly Gln Pro Pro
 35 40 45

30 Lys Leu Leu Ile Tyr Asp Ala Ser Asn Leu Val Ser Gly Ile Pro Pro
 50 55 60

35 Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Asn Ile His
 65 70 75 80

Pro Val Glu Lys Val Asp Ala Ala Thr Tyr His Cys Gln Gln Ser Thr
 85 90 95

40 Glu Asp Pro Trp Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Gly
 100 105 110

45 Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ala Ser Gln
 115 120 125

50 Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Ala Glu Leu Val Arg Pro Gly Ser Ser
 130 135 140

55 Val Lys Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ala Phe Ser Ser Tyr Trp
 145 150 155 160

Met Asn Trp Val Lys Gln Arg Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile Gly
 165 170 175

60

	Gln	Ile	Trp	Pro	Gly	Asp	Gly	Asp	Thr	Asn	Tyr	Asn	Gly	Lys	Phe	Lys	
				180					185					190			
5	Gly	Lys	Ala	Thr	Leu	Thr	Ala	Asp	Glu	Ser	Ser	Ser	Thr	Ala	Tyr	Met	
			195					200					205				
10	Gln	Leu	Ser	Ser	Leu	Ala	Ser	Glu	Asp	Ser	Ala	Val	Tyr	Phe	Cys	Ala	
		210					215					220					
15	Arg	Arg	Glu	Thr	Thr	Thr	Val	Gly	Arg	Tyr	Tyr	Tyr	Ala	Met	Asp	Tyr	
	225					230					235					240	
20	Trp	Gly	Gln	Gly	Thr	Ser	Val	Thr	Val	Ser	Ser	Ser	Glu	Pro	Lys	Ser	
					245					250					255		
25	Ser	Asp	Lys	Thr	His	Thr	Cys	Pro	Pro	Cys	Pro	Ala	Pro	Glu	Ala	Ala	
				260					265					270			
30	Gly	Ala	Pro	Ser	Val	Phe	Leu	Phe	Pro	Pro	Lys	Pro	Lys	Asp	Thr	Leu	
			275					280					285				
35	Met	Ile	Ser	Arg	Thr	Pro	Glu	Val	Thr	Cys	Val	Val	Val	Asp	Val	Ser	
	290						295					300					
40	His	Glu	Asp	Pro	Glu	Val	Lys	Phe	Asn	Trp	Tyr	Val	Asp	Gly	Val	Glu	
	305					310					315					320	
45	Val	His	Asn	Ala	Lys	Thr	Lys	Pro	Arg	Glu	Glu	Gln	Tyr	Asn	Ser	Thr	
					325					330					335		
50	Tyr	Arg	Val	Val	Ser	Val	Leu	Thr	Val	Leu	His	Gln	Asp	Trp	Leu	Asn	
				340					345					350			
55	Gly	Lys	Ala	Tyr	Ala	Cys	Ala	Val	Ser	Asn	Lys	Ala	Leu	Pro	Ala	Pro	
			355					360					365				
60	Ile	Glu	Lys	Thr	Ile	Ser	Lys	Ala	Lys	Gly	Gln	Pro	Arg	Glu	Pro	Gln	
	370						375					380					
65	Val	Tyr	Thr	Leu	Pro	Pro	Ser	Arg	Asp	Glu	Leu	Thr	Lys	Asn	Gln	Val	
	385					390					395					400	
70	Ser	Leu	Thr	Cys	Leu	Val	Lys	Gly	Phe	Tyr	Pro	Ser	Asp	Ile	Ala	Val	
				405						410					415		
75	Glu	Trp	Glu	Ser	Asn	Gly	Gln	Pro	Glu	Asn	Asn	Tyr	Lys	Thr	Thr	Pro	

	420	425	430	
5	Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr	435	440	445
10	Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val	450	455	460
15	Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu	465	470	475
20	Ser Pro Gly Gln Arg His Asn Asn Ser Ser Leu Asn Thr Gly Thr Gln	485	490	495
25	Met Ala Gly His Ser Pro Asn Ser Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly	500	505	510
30	Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg Ser Leu Arg Leu Ser Cys Lys Ala	515	520	525
35	Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Arg Ser Thr Met His Trp Val Arg Gln Ala	530	535	540
40	Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile Gly Tyr Ile Asn Pro Ser Ser Ala	545	550	555
45	Tyr Thr Asn Tyr Asn Gln Lys Phe Lys Asp Arg Phe Thr Ile Ser Ala	565	570	575
50	Asp Lys Ser Lys Ser Thr Ala Phe Leu Gln Met Asp Ser Leu Arg Pro	580	585	590
55	Glu Asp Thr Gly Val Tyr Phe Cys Ala Arg Pro Gln Val His Tyr Asp	595	600	605
60	Tyr Asn Gly Phe Pro Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Pro Val Thr Val Ser	610	615	620
	Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser	625	630	635
	Ala Gln Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser	645	650	655
	Val Gly Asp Arg Val Thr Met Thr Cys Ser Ala Ser Ser Ser Val Ser	660	665	670

	Tyr Met Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Arg Trp	
	675 680 685	
5		
	Ile Tyr Asp Ser Ser Lys Leu Ala Ser Gly Val Pro Ala Arg Phe Ser	
	690 695 700	
10		
	Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Tyr Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln	
	705 710 715 720	
15		
	Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Trp Ser Arg Asn Pro	
	725 730 735	
20		
	Pro Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Gln Ile Thr Arg	
	740 745	
25	<210> 246	
	<211> 1806	
	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
30	<220>	
	<223> TSC218 ДНК	
	<400> 246	
	atggattttc aagtgcagat tttcagcttc ctgctaataca gtgcttcagt cataatgtcg	60
	cgaggacagg tccagctggg ggagctctggg ggcggagtggt tgcagcctgg gcgggtcactg	120
35	aggctgtcct gcaaggcttc tggctacacc ttactagat ctacgatgca ctgggtaagg	180
	caggcccctg gacaaggctt ggaatggatt ggatacatta atcctagcag tgcttatact	240
40	aattacaatc agaaattcaa ggacaggttc acaatcagcg cagacaaatc caagagcaca	300
	gccttcctgc agatggacag cctgaggccc gaggacaccg gcgtctatct ctgtgcacgg	360
	ccccaaagtcc actatgatta caacgggttt ccttactggg gccaaaggac tcccgtcact	420
45	gtctctagcg gtggcgagg gtctgggggt ggcggatccg gaggtgggtg ctctgcacaa	480
	gacatccaga tgaccagtc tccaagcagc ctgtctgcaa gcgtggggga cagggtcacc	540
50	atgacctgca gtgccagctc aagtgtgaagt tacatgaact ggtaccagca gaagccgggc	600
	aaggccccc aactcctcat ttatgactca tccaaactgg cttctggagt ccctgctcgc	660
	ttcagtggca gtgggtctgg gaccgactat accctcacia tcagcagcct gcagcccga	720
55	gatttcgcca cttattactg ccagcagtggt agtcgtaacc caccacttt cggcggagg	780
	accaaggtgg agatcaaatc ctcgagttag cccaaatctt ctgacaaaac tcacacatgc	840
60	ccaccgtgcc cagcacctga agccgcgggt gcaccgtcag tcttcctctt cccccaaaa	900

5	cccaaggaca	ccctcatgat	ctcccggacc	cctgaggtca	catgcggtgg	ggtggacgtg	960
	agccacgaag	accctgaggt	caagttcaac	tggtacgtgg	acggcggtgga	ggtgcataat	1020
	gccaagacaa	agccgcggga	ggagcagtac	aacagcacgt	accgtgtggg	cagcgctctc	1080
	accgtcctgc	accaggactg	gctgaatggc	aaggcgctacg	cgtgcgcggg	ctccaacaaa	1140
10	gccctcccag	cccccatcga	gaaaaccatc	tccaaagcca	aagggcagcc	ccgagaacca	1200
	caggtgtaca	ccctgcccc	atcccgggat	gagctgacca	agaaccaggt	cagcctgacc	1260
15	tgcttggtca	aaggcttcta	tccaagcgac	atcgccgtgg	agtgggagag	caatgggcag	1320
	ccggagaaca	actacaagac	cacgcctccc	gtgctggact	ccgacggctc	cttcttcctc	1380
	tacagcaagc	tcaccgtgga	caagagcagg	tggcagcagg	ggaacgtctt	ctcatgctcc	1440
20	gtgatgcatg	aggctctgca	caaccactac	acgcagaaga	gcctctccct	gtctccgggt	1500
	aaatctagag	cctccaccaa	gggcccacg	gtcttcccc	tggcaccctc	ctccaagagc	1560
	acctctgggg	gcacagcggc	cctgggctgc	ctggtcaagg	actacttccc	cgagccggtg	1620
25	acggtgtcgt	ggaactcagg	cgccctgacc	agcggcgtgc	acaccttccc	ggctgtccta	1680
	cagtcctcag	gactctactc	cctcagcagc	gtggtgaccg	tgccctccag	cagcttgggc	1740
30	acccagacct	acatctgcaa	cgtgaatcac	aagcccagca	acaccaaggt	ggacaagaaa	1800
	gtttga						1806

35	<210>	247
	<211>	579
	<212>	Білок
	<213>	Штучна послідовність

40 <223> TSC218 зрілий білок

<400> 247

45 Gln Val Gln Leu Val Glu 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 Gln Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45

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

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	
5																
	Ala	Arg	Pro	Gln	Val	His	Tyr	Asp	Tyr	Asn	Gly	Phe	Pro	Tyr	Trp	Gly
				100					105					110		
10																
	Gln	Gly	Thr	Pro	Val	Thr	Val	Ser	Ser	Gly	Gly	Gly	Gly	Ser	Gly	Gly
			115					120					125			
15																
	Gly	Gly	Ser	Gly	Gly	Gly	Gly	Ser	Ala	Gln	Asp	Ile	Gln	Met	Thr	Gln
		130					135					140				
20																
	Ser	Pro	Ser	Ser	Leu	Ser	Ala	Ser	Val	Gly	Asp	Arg	Val	Thr	Met	Thr
	145					150					155					160
25																
	Cys	Ser	Ala	Ser	Ser	Ser	Val	Ser	Tyr	Met	Asn	Trp	Tyr	Gln	Gln	Lys
					165					170					175	
30																
	Pro	Gly	Lys	Ala	Pro	Lys	Leu	Leu	Ile	Tyr	Asp	Ser	Ser	Lys	Leu	Ala
				180					185					190		
35																
	Ser	Gly	Val	Pro	Ala	Arg	Phe	Ser	Gly	Ser	Gly	Ser	Gly	Thr	Asp	Tyr
			195					200					205			
40																
	Thr	Leu	Thr	Ile	Ser	Ser	Leu	Gln	Pro	Glu	Asp	Phe	Ala	Thr	Tyr	Tyr
		210					215					220				
45																
	Cys	Gln	Gln	Trp	Ser	Arg	Asn	Pro	Pro	Thr	Phe	Gly	Gly	Gly	Thr	Lys
	225					230					235					240
50																
	Val	Glu	Ile	Lys	Ser	Ser	Ser	Glu	Pro	Lys	Ser	Ser	Asp	Lys	Thr	His
					245					250					255	
55																
	Thr	Cys	Pro	Pro	Cys	Pro	Ala	Pro	Glu	Ala	Ala	Gly	Ala	Pro	Ser	Val
				260					265					270		
60																
	Phe	Leu	Phe	Pro	Pro	Lys	Pro	Lys	Asp	Thr	Leu	Met	Ile	Ser	Arg	Thr
			275					280					285			
65																
	Pro	Glu	Val	Thr	Cys	Val	Val	Val	Asp	Val	Ser	His	Glu	Asp	Pro	Glu
		290					295					300				
70																
	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		
5	Val	Leu	Thr	Val	Leu	His	Gln	Asp	Trp	Leu	Asn	Gly	Lys	Ala	Tyr	Ala	
				340					345					350			
10	Cys	Ala	Val	Ser	Asn	Lys	Ala	Leu	Pro	Ala	Pro	Ile	Glu	Lys	Thr	Ile	
			355					360					365				
15	Ser	Lys	Ala	Lys	Gly	Gln	Pro	Arg	Glu	Pro	Gln	Val	Tyr	Thr	Leu	Pro	
		370					375					380					
20	Pro	Ser	Arg	Asp	Glu	Leu	Thr	Lys	Asn	Gln	Val	Ser	Leu	Thr	Cys	Leu	
	385					390					395					400	
25	Val	Lys	Gly	Phe	Tyr	Pro	Ser	Asp	Ile	Ala	Val	Glu	Trp	Glu	Ser	Asn	
				405						410					415		
30	Gly	Gln	Pro	Glu	Asn	Asn	Tyr	Lys	Thr	Thr	Pro	Pro	Val	Leu	Asp	Ser	
				420					425					430			
35	Asp	Gly	Ser	Phe	Phe	Leu	Tyr	Ser	Lys	Leu	Thr	Val	Asp	Lys	Ser	Arg	
			435					440					445				
40	Trp	Gln	Gln	Gly	Asn	Val	Phe	Ser	Cys	Ser	Val	Met	His	Glu	Ala	Leu	
		450					455					460					
45	His	Asn	His	Tyr	Thr	Gln	Lys	Ser	Leu	Ser	Leu	Ser	Pro	Gly	Lys	Ser	
	465					470					475					480	
50	Arg	Ala	Ser	Thr	Lys	Gly	Pro	Ser	Val	Phe	Pro	Leu	Ala	Pro	Ser	Ser	
					485					490					495		
55	Lys	Ser	Thr	Ser	Gly	Gly	Thr	Ala	Ala	Leu	Gly	Cys	Leu	Val	Lys	Asp	
				500					505					510			
60	Tyr	Phe	Pro	Glu	Pro	Val	Thr	Val	Ser	Trp	Asn	Ser	Gly	Ala	Leu	Thr	
			515					520					525				
65	Ser	Gly	Val	His	Thr	Phe	Pro	Ala	Val	Leu	Gln	Ser	Ser	Gly	Leu	Tyr	
		530					535					540					
70	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

5 Lys Lys Val

10 <210> 248
<211> 1827
<212> ДНК
<213> Штучна послідовність

15 <220>
<223> TSC221 ДНК

<400> 248

	atggattttc aagtgcagat tttcagcttc ctgctaataca gtgcttcagt cataatgtcg	60
20	cgaggacagg tccagctggg ggagtctggg ggcggagtggt tgcagcctgg gcggtcactg	120
	aggctgtcct gcaaggcttc tggctacacc ttactagat ctacgatgca ctgggtaagg	180
	caggcccctg gacaaggctt ggaatggatt ggatacatta atcctagcag tgcttatact	240
25	aattacaatc agaaattcaa ggacaggttc acaatcagcg cagacaaatc caagagcaca	300
	gccttcctgc agatggacag cctgaggccc gaggacaccg gcgtctatct ctgtgcacgg	360
30	ccccaagtcc actatgatta caacgggttt ccttactggg gccaaaggac tcccgtcact	420
	gtctctagcg gtggcgaggg gtctgggggt ggcggatccg gaggtgggtg ctctgcacaa	480
	gacatccaga tgaccagtc tccaagcagc ctgtctgcaa gcgtggggga cagggtcacc	540
35	atgacctgca gtgccagctc aagtgttaagt tacatgaact ggtaccagca gaagccgggc	600
	aaggccccc aactcctcat ttatgactca tccaaactgg cttctggagt ccctgctcgc	660
40	ttcagtggca gtgggtctgg gaccgactat accctcacia tcagcagcct gcagcccgaa	720
	gatttcgcca cttattactg ccagcagtgg agtcgtaacc caccacttt cggcggaggg	780
	accaaggtgg agatcaaatc ctcgagttag cccaaatctt ctgacaaaac tcacacatgc	840
45	ccaccgtgcc cagcacctga agccgcgggt gcaccgtcag tcttcctctt cccccaaaa	900
	cccaaggaca ccctcatgat ctcccgacc cctgaggtca catgcgtggg ggtggacgtg	960
50	agccacgaag accctgaggt caagttcaac tggtagctgg acggcgtgga ggtgcataat	1020
	gccaaagaaa agccgcggga ggagcagtag aacagcacgt accgtgtggg cagcgtcctc	1080
	accgtcctgc accaggactg gctgaatggc aaggcgtacg cgtgcgcggg ctccaacaaa	1140
55	gccctcccag ccccatcga gaaaaccatc tccaaagcca aagggcagcc ccgagaacca	1200
	cagggtgtaca ccctgcccc atcccgggat gagctgacca agaaccaggg cagcctgacc	1260
60	tgcttggtca aaggcttcta tccaagcgac atcgccgtgg agtgggagag caatgggcag	1320

ccggagaaca actacaagac cacgcctccc gtgctggact ccgacggctc cttcttcctc 1380
 tacagcaagc tcaccgtgga caagagcagg tggcagcagg ggaacgtctt ctcatgctcc 1440
 5 gtgatgcatg aggctctgca caaccactac acgcagaaga gcctctccct gtctccgggt 1500
 aaatctagaa ctgtggctgc accatctgtc ttcattcttc cgccatctga tgagcagttg 1560
 aaatctggaa ctgcctctgt tgtgtgcctg ctgaattact tctatcccag agaggccaaa 1620
 10 gtacagtgga aggtggataa cgccctcaa tcgggtaact cccaggagag tgccacagag 1680
 caggacagca aggacagcac ctacagcctc agcagcgagc tgacgctgag caaagcagac 1740
 15 tacgagaaac acaaagtcta cgctgcgaa gtcacccatc agggcctgag ctgcccgtc 1800
 acaaagagct tcaacagggg agagtga 1827

20 <210> 249
 <211> 586
 <212> Білок
 <213> Штучна послідовність

25 <220>
 <223> TSC221 зрілий білок
 <400> 249

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

35 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 Gln Gly Leu Glu Trp Ile
 35 40 45

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

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

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

55 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

60

	Gly	Gly	Ser	Gly	Gly	Gly	Gly	Ser	Ala	Gln	Asp	Ile	Gln	Met	Thr	Gln	
	130						135					140					
5	Ser	Pro	Ser	Ser	Leu	Ser	Ala	Ser	Val	Gly	Asp	Arg	Val	Thr	Met	Thr	
	145					150					155					160	
10	Cys	Ser	Ala	Ser	Ser	Ser	Val	Ser	Tyr	Met	Asn	Trp	Tyr	Gln	Gln	Lys	
					165					170					175		
15	Pro	Gly	Lys	Ala	Pro	Lys	Leu	Leu	Ile	Tyr	Asp	Ser	Ser	Lys	Leu	Ala	
				180					185					190			
20	Ser	Gly	Val	Pro	Ala	Arg	Phe	Ser	Gly	Ser	Gly	Ser	Gly	Thr	Asp	Tyr	
			195					200					205				
25	Thr	Leu	Thr	Ile	Ser	Ser	Leu	Gln	Pro	Glu	Asp	Phe	Ala	Thr	Tyr	Tyr	
	210						215					220					
30	Cys	Gln	Gln	Trp	Ser	Arg	Asn	Pro	Pro	Thr	Phe	Gly	Gly	Gly	Thr	Lys	
	225					230					235					240	
35	Val	Glu	Ile	Lys	Ser	Ser	Ser	Glu	Pro	Lys	Ser	Ser	Asp	Lys	Thr	His	
					245					250					255		
40	Thr	Cys	Pro	Pro	Cys	Pro	Ala	Pro	Glu	Ala	Ala	Gly	Ala	Pro	Ser	Val	
				260					265					270			
45	Phe	Leu	Phe	Pro	Pro	Lys	Pro	Lys	Asp	Thr	Leu	Met	Ile	Ser	Arg	Thr	
			275					280					285				
50	Pro	Glu	Val	Thr	Cys	Val	Val	Val	Asp	Val	Ser	His	Glu	Asp	Pro	Glu	
	290						295					300					
55	Val	Lys	Phe	Asn	Trp	Tyr	Val	Asp	Gly	Val	Glu	Val	His	Asn	Ala	Lys	
	305					310					315					320	
60	Thr	Lys	Pro	Arg	Glu	Glu	Gln	Tyr	Asn	Ser	Thr	Tyr	Arg	Val	Val	Ser	
					325					330					335		
65	Val	Leu	Thr	Val	Leu	His	Gln	Asp	Trp	Leu	Asn	Gly	Lys	Ala	Tyr	Ala	
				340					345					350			
70	Cys	Ala	Val	Ser	Asn	Lys	Ala	Leu	Pro	Ala	Pro	Ile	Glu	Lys	Thr	Ile	
			355					360					365				
75	Ser	Lys	Ala	Lys	Gly	Gln	Pro	Arg	Glu	Pro	Gln	Val	Tyr	Thr	Leu	Pro	

	370		375		380											
5	Pro	Ser	Arg	Asp	Glu	Leu	Thr	Lys	Asn	Gln	Val	Ser	Leu	Thr	Cys	Leu
	385					390					395					400
10	Val	Lys	Gly	Phe	Tyr	Pro	Ser	Asp	Ile	Ala	Val	Glu	Trp	Glu	Ser	Asn
					405					410					415	
15	Gly	Gln	Pro	Glu	Asn	Asn	Tyr	Lys	Thr	Thr	Pro	Pro	Val	Leu	Asp	Ser
				420					425					430		
20	Asp	Gly	Ser	Phe	Phe	Leu	Tyr	Ser	Lys	Leu	Thr	Val	Asp	Lys	Ser	Arg
			435					440					445			
25	Trp	Gln	Gln	Gly	Asn	Val	Phe	Ser	Cys	Ser	Val	Met	His	Glu	Ala	Leu
		450					455					460				
30	His	Asn	His	Tyr	Thr	Gln	Lys	Ser	Leu	Ser	Leu	Ser	Pro	Gly	Lys	Ser
	465					470					475					480
35	Arg	Thr	Val	Ala	Ala	Pro	Ser	Val	Phe	Ile	Phe	Pro	Pro	Ser	Asp	Glu
					485					490					495	
40	Gln	Leu	Lys	Ser	Gly	Thr	Ala	Ser	Val	Val	Cys	Leu	Leu	Asn	Tyr	Phe
				500					505					510		
45	Tyr	Pro	Arg	Glu	Ala	Lys	Val	Gln	Trp	Lys	Val	Asp	Asn	Ala	Leu	Gln
			515					520				525				
50	Ser	Gly	Asn	Ser	Gln	Glu	Ser	Ala	Thr	Glu	Gln	Asp	Ser	Lys	Asp	Ser
		530					535					540				
55	Thr	Tyr	Ser	Leu	Ser	Ser	Glu	Leu	Thr	Leu	Ser	Lys	Ala	Asp	Tyr	Glu
	545					550					555					560
60	Lys	His	Lys	Val	Tyr	Ala	Cys	Glu	Val	Thr	His	Gln	Gly	Leu	Ser	Ser
					565					570					575	
65	Pro	Val	Thr	Lys	Ser	Phe	Asn	Arg	Gly	Glu						
				580					585							
70	<210>	250														
	<211>	2283														
	<212>	ДНК														
	<213>	Штучна послідовність														
75	<220>															

<223> TSC194 ДНК

<400> 250

5	atggaagcac cagcgcagct tctcttcctc ctgctactct ggctcccaga taccaccggt	60
	gatatccaga tgaccagtc tccatccgcc atgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc	120
	atcacttgcc gggcgagtaa gagcattagc aaatatttag cctggtttca gcagaaacca	180
10	gggaaagtgc ctaagctccg catccattct ggatctactt tgcaatcagg ggtcccatct	240
	cggttcagtg gcagtggatc tgggacagaa ttactctca ccatcagcag cctgcagcct	300
	gaagattttg caacttatta ctgtcaacag catattgaat acccgtggac gttcggccaa	360
15	gggaccaagg tggaaatcaa acgaggtggc ggaggggtctg ggggtggcgg atccggaggt	420
	ggtggctctc aggtccagct ggtacagtct ggggctgagg tgaagaagcc tggggcttca	480
20	gtgaaggtct cctgcaaggc ttctggatac acattcactg actactacat gcactgggtg	540
	cgacaggccc ctggacaagg gcttgagtgg atgggatatt ttaatcctta taatgattat	600
	actagatacg cacagaagtt ccagggcaga gtcaccatga ccagggacac gtctatcagc	660
25	acagcctaca tggagctgag cagcctgaga tctgacgaca cggccgtgta ttactgtgca	720
	agatcggatg gttactacga tgctatggac tactggggtc aaggaaccac agtcaccgtc	780
30	tcctcgagtg agcccaaadc ttctgacaaa actcacacat gccaccgtg cccagcacct	840
	gaagccgcgg gtgcaccgtc agtcttcctc ttcccccaa aaccaagga caccctcatg	900
	atctcccga cccctgaggt cacatgcgtg gtggtggacg tgagccacga agaccctgag	960
35	gtcaagttca actggtacgt ggacggcgtg gaggtgcata atgccaagac aaagccgcgg	1020
	gaggagcagt acaacagcac gtaccgtgtg gtcagcgtcc tcaccgtcct gcaccaggac	1080
40	tggctgaatg gcaaggcgta cgcgtgctgc gtctccaaca aagccctccc agccccatc	1140
	gagaaaacca tctccaaagc caaagggcag ccccgagaac cacaggtgta caccctgcc	1200
	ccatcccggg atgagctgac caagaaccag gtcagcctga cctgcctggc caaaggcttc	1260
45	tatccaagcg acatcgccgt ggagtgggag agcaatgggc agccggagaa caactacaag	1320
	accacgcctc ccgtgctgga ctccgacggc tccttcttcc tctacagcaa gctcaccgtg	1380
50	gacaagagca ggtggcagca ggggaacgtc ttctcatgct ccgtgatgca tgaggctctg	1440
	cacaaccact acacgcagaa gagcctctcc ctgtctccgg gtcagaggca caacaattct	1500
	tcctgaata caggaactca gatggcaggt cattctccga attctcaggt ccagctggtg	1560
55	cagtctgggg gcggagtggg gcagcctggg cggtcactga ggctgtcctg caaggcttct	1620
	ggctacacct ttactagatc tacgatgcac tgggtaaggc aggccctgg aaagggtctg	1680
60	gaatggattg gatacattaa tcctagcagt gcttatacta attacaatca gaaattcaag	1740

gacagggttca caatcagcgc agacaaatcc aagagcacag ccttcctgca gatggacagc 1800

ctgaggcccg aggacaccgg cgtctatttc tgtgcacggc cccaagtcca ctatgattac 1860

5 aacggggttc ctactgggg ccaagggact cccgtcactg tctctagcgg tggcggaggg 1920

tctgggggtg gcggatccgg aggtggtggc tctgcacaag acatccagat gaccagctct 1980

10 ccaagcagcc tgtctgcaag cgtgggggac agggtcacca tgacctgcag tgccagctca 2040

agtgtaagtt acatgaactg gtaccagcag aagcccggca agggcccca aagatggatt 2100

tatgactcat ccaaactggc ttctggagtc cctgctcgct tcagtggcag tgggtctggg 2160

15 accgactata ccctcacaat cagcagcctg cagcccgaag atttcgccac ttattactgc 2220

cagcagtgga gtcgtaacc acccacgttc ggagggggga ccaagctaca aattacacga 2280

20 taa 2283

<210> 251

<211> 740

<212> Білок

25 <213> Штучна послідовність

<220>

<223> TSC194 зрілий білок

30 <400> 251

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

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

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

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

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

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

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

5	Gln	Ser	Gly	Ala	Glu	Val	Lys	Lys	Pro	Gly	Ala	Ser	Val	Lys	Val	Ser	130	135	140	
10	Cys	Lys	Ala	Ser	Gly	Tyr	Thr	Phe	Thr	Asp	Tyr	Tyr	Met	His	Trp	Val	145	150	155	160
15	Arg	Gln	Ala	Pro	Gly	Gln	Gly	Leu	Glu	Trp	Met	Gly	Tyr	Phe	Asn	Pro	165	170	175	
20	Tyr	Asn	Asp	Tyr	Thr	Arg	Tyr	Ala	Gln	Lys	Phe	Gln	Gly	Arg	Val	Thr	180	185	190	
25	Met	Thr	Arg	Asp	Thr	Ser	Ile	Ser	Thr	Ala	Tyr	Met	Glu	Leu	Ser	Ser	195	200	205	
30	Leu	Arg	Ser	Asp	Asp	Thr	Ala	Val	Tyr	Tyr	Cys	Ala	Arg	Ser	Asp	Gly	210	215	220	
35	Tyr	Tyr	Asp	Ala	Met	Asp	Tyr	Trp	Gly	Gln	Gly	Thr	Thr	Val	Thr	Val	225	230	235	240
40	Ser	Ser	Ser	Glu	Pro	Lys	Ser	Ser	Asp	Lys	Thr	His	Thr	Cys	Pro	Pro	245	250	255	
45	Cys	Pro	Ala	Pro	Glu	Ala	Ala	Gly	Ala	Pro	Ser	Val	Phe	Leu	Phe	Pro	260	265	270	
50	Pro	Lys	Pro	Lys	Asp	Thr	Leu	Met	Ile	Ser	Arg	Thr	Pro	Glu	Val	Thr	275	280	285	
55	Cys	Val	Val	Val	Asp	Val	Ser	His	Glu	Asp	Pro	Glu	Val	Lys	Phe	Asn	290	295	300	
60	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					
5																	
	Glu	Leu	Thr	Lys	Asn	Gln	Val	Ser	Leu	Thr	Cys	Leu	Val	Lys	Gly	Phe	
	385					390					395					400	
10																	
	Tyr	Pro	Ser	Asp	Ile	Ala	Val	Glu	Trp	Glu	Ser	Asn	Gly	Gln	Pro	Glu	
					405					410					415		
15																	
	Asn	Asn	Tyr	Lys	Thr	Thr	Pro	Pro	Val	Leu	Asp	Ser	Asp	Gly	Ser	Phe	
				420					425					430			
20																	
	Phe	Leu	Tyr	Ser	Lys	Leu	Thr	Val	Asp	Lys	Ser	Arg	Trp	Gln	Gln	Gly	
			435					440					445				
25																	
	Asn	Val	Phe	Ser	Cys	Ser	Val	Met	His	Glu	Ala	Leu	His	Asn	His	Tyr	
	450						455					460					
30																	
	Thr	Gln	Lys	Ser	Leu	Ser	Leu	Ser	Pro	Gly	Gln	Arg	His	Asn	Asn	Ser	
	465					470					475					480	
35																	
	Ser	Leu	Asn	Thr	Gly	Thr	Gln	Met	Ala	Gly	His	Ser	Pro	Asn	Ser	Gln	
					485					490					495		
40																	
	Val	Gln	Leu	Val	Gln	Ser	Gly	Gly	Gly	Val	Val	Gln	Pro	Gly	Arg	Ser	
				500				505						510			
45																	
	Leu	Arg	Leu	Ser	Cys	Lys	Ala	Ser	Gly	Tyr	Thr	Phe	Thr	Arg	Ser	Thr	
			515					520					525				
50																	
	Met	His	Trp	Val	Arg	Gln	Ala	Pro	Gly	Lys	Gly	Leu	Glu	Trp	Ile	Gly	
	530						535					540					
55																	
	Tyr	Ile	Asn	Pro	Ser	Ser	Ala	Tyr	Thr	Asn	Tyr	Asn	Gln	Lys	Phe	Lys	
	545					550					555					560	
60																	
	Asp	Arg	Phe	Thr	Ile	Ser	Ala	Asp	Lys	Ser	Lys	Ser	Thr	Ala	Phe	Leu	
					565					570					575		
65																	
	Gln	Met	Asp	Ser	Leu	Arg	Pro	Glu	Asp	Thr	Gly	Val	Tyr	Phe	Cys	Ala	
				580					585					590			
70																	
	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
5	Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Ala Gln Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser	
	625	630 635 640
10	Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Met Thr Cys	
		645 650 655
15	Ser Ala Ser Ser Ser Val Ser Tyr Met Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro	
		660 665 670
20	Gly Lys Ala Pro Lys Arg Trp Ile Tyr Asp Ser Ser Lys Leu Ala Ser	
		675 680 685
25	Gly Val Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Tyr Thr	
		690 695 700
30	Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys	
		705 710 715 720
35	Gln Gln Trp Ser Arg Asn Pro Pro Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu	
		725 730 735
40	Gln Ile Thr Arg	
		740
45	<210> 252	
	<211> 4	
	<212> Білок	
	<213> Mus musculus	
50	<400> 252	
	Leu Gln Ile Thr	
	1	
55	<210> 253	
	<211> 4	
	<212> Білок	
	<213> Штучна послідовність	
60	<220>	
	<223> VEIK	
	<400> 253	
	Val Glu Ile Lys	
	1	

```

<210> 254
<211> 6
<212> Білок
<213> Homo sapiens
5
<400> 254

Val Glu Pro Lys Ser Cys
1                5
10

<210> 255
<211> 6
<212> Білок
15 <213> Homo sapiens

<400> 255

Phe Asn Arg Gly Glu Cys
20 1          5

```

ФОРМУЛА ВИНАХОДУ

1. Поліпептид, що зв'язується з CD3, який містить домен зв'язування з CD3, причому зазначений домен зв'язування з CD3 характеризується ізoeлектричною точкою, зниженою щонайменше на 0,25 одиниць, у порівнянні з ізoeлектричною точкою домену зв'язування з послідовністю амінокислот SEQ ID NO: 41; причому зазначений домен зв'язування з CD3 містить гуманізовану варіабельну ділянку важкого ланцюга VH і гуманізовану варіабельну ділянку легкого ланцюга VL, причому зазначена гуманізована ділянка VH і зазначена гуманізована ділянка VL містять каркасні ділянки; і при цьому ділянка VH містить SEQ ID NO: 28, а ділянка VL містить SEQ ID NO: 34 або амінокислотну послідовність, ідентичну послідовності SEQ ID NO: 34 від 90 % до менше, ніж 100 %.
2. Поліпептид, що зв'язується з CD3, за п. 1, який **відрізняється** тим, що дві або більше амінокислоти каркасної ділянки VL модифіковані у порівнянні з SEQ ID NO: 34 шляхом заміни позитивно заряджених амінокислот на нейтральні амінокислоти та/або заміни нейтральних амінокислот на негативно заряджені амінокислоти.
3. Поліпептид, що зв'язується з CD3, за п. 2, який **відрізняється** тим, що щонайменше одна з каркасних ділянок містить амінокислотну послідовність з послідовності IgG зародкової лінії людини.
4. Поліпептид, що зв'язується з CD3, за п. 3, який **відрізняється** тим, що послідовність IgG зародкової лінії людини містить SEQ ID NO: 43.
5. Поліпептид, що зв'язується з CD3, за п. 3, який **відрізняється** тим, що послідовність IgG зародкової лінії людини містить SEQ ID NO: 44.
- 45 6. Поліпептид, що зв'язується з CD3, за пп. 1-2, який **відрізняється** тим, що додатково містить передшарнірну ділянку.
7. Поліпептид, що зв'язується з CD3, за п. 6, який **відрізняється** тим, що зазначена передшарнірна ділянка має послідовність SSS і зазначений поліпептид, що зв'язується з CD3, який характеризується зниженою ізoeлектричною точкою, у порівнянні з ідентичним поліпептидом, що зв'язується з CD3, ідентичним зазначеному поліпептиду за винятком наявності передшарнірної ділянки, що має послідовність RRT.
- 50 8. Поліпептид, що зв'язується з CD3, за п. 1, який додатково містить передшарнірну ділянку та шарнірну ділянку.
9. Поліпептид, що зв'язується з CD3, за п. 8, який **відрізняється** тим, що щонайменше дві або
- 55 більше амінокислоти в каркасних ділянках VL модифіковані у порівнянні з SEQ ID NO: 34 шляхом заміни позитивно заряджених амінокислот на нейтральні амінокислоти та/або заміни нейтральних амінокислот на негативно заряджені амінокислоти.
10. Поліпептид, що зв'язується з CD3, за пп. 2 і 8, який **відрізняється** тим, що щонайменше чотири або більше амінокислоти в каркасних ділянках VL модифіковані у порівнянні з SEQ ID NO: 34 шляхом заміни позитивно заряджених амінокислот на нейтральні амінокислоти та/або заміни нейтральних амінокислот на негативно заряджені амінокислоти.
- 60

11. Поліпептид, що зв'язується з CD3, за пп. 2 і 8, який **відрізняється** тим, що від 3 до 5 амінокислот в каркасних ділянках VL модифіковані у порівнянні з SEQ ID NO: 34 шляхом заміни позитивно заряджених амінокислот на нейтральні амінокислоти та/або заміни нейтральних амінокислот на негативно заряджені амінокислоти.
- 5 12. Поліпептид, що зв'язується з CD3, за пп. 2 і 8, який **відрізняється** тим, що від 3 до 10 амінокислот в каркасних ділянках VL модифіковані у порівнянні з SEQ ID NO: 31 шляхом заміни позитивно заряджених амінокислот на нейтральні амінокислоти та/або заміни нейтральних амінокислот на негативно заряджені амінокислоти.
- 10 13. Поліпептид, що зв'язується з CD3, за п. 8, який **відрізняється** тим, що передшарнірна ділянка поліпептиду, що зв'язується з CD3, містить послідовність амінокислот SSS або SST.
14. Поліпептид, що зв'язується з CD3, за пп. 1-7, який **відрізняється** тим, що зазначений поліпептид, що зв'язується з CD3, додатково містить шарнірну ділянку та константну ділянку.
15. Поліпептид, що зв'язується з CD3, за пп. 1-14, який **відрізняється** тим, що зазначений поліпептид, що зв'язується з CD3, характеризується емпіричною ізоелектричною точкою, щонайменше на 1 одиницю меншу, ніж поліпептид із послідовністю SEQ ID NO: 4.
- 15 16. Поліпептид, що зв'язується з CD3, за п. 1, який **відрізняється** тим, що зазначений поліпептид, що зв'язується з CD3, являє собою гуманізоване антитіло, одноклановий Fv(scFv) або SMIP.
17. Поліпептид, що зв'язується з CD3, за п. 14, який **відрізняється** тим, що зазначений поліпептид, що зв'язується з CD3, містить, від амінокінця до карбоксикінця, домен зв'язування з CD3, шарнірну ділянку та константну ділянку.
- 20 18. Поліпептид, що зв'язується з CD3, за п. 14, який **відрізняється** тим, що зазначений поліпептид, що зв'язується з CD3, містить, від амінокінця до карбоксикінця, константну ділянку, шарнірну ділянку та домен зв'язування з CD3.
- 25 19. Поліпептид, що зв'язується з CD3, за п. 14, який **відрізняється** тим, що зазначений поліпептид, що зв'язується з CD3, додатково містить другий домен зв'язування.
20. Поліпептид, що зв'язується з CD3, за п. 19, який **відрізняється** тим, що зазначений поліпептид, що зв'язується з CD3, містить, від амінокінця до карбоксикінця, домен зв'язування з CD3, шарнірну ділянку, константну ділянку та другий домен зв'язування.
- 30 21. Поліпептид, що зв'язується з CD3, за п. 19, який **відрізняється** тим, що зазначений поліпептид, що зв'язується з CD3, містить, від амінокінця до карбоксикінця, другий домен зв'язування, шарнірну ділянку, константну ділянку та домен зв'язування з CD3.
22. Поліпептид, що зв'язується з CD3, за п. 14, який **відрізняється** тим, що зазначений поліпептид, що зв'язується з CD3, додатково містить домен гетеродимеризації.
- 35 23. Поліпептид, що зв'язується з CD3, за п. 22, який **відрізняється** тим, що зазначений поліпептид, що зв'язується з CD3, містить, від амінокінця до карбоксикінця, домен зв'язування з CD3, шарнірну ділянку, константну ділянку та домен гетеродимеризації.
24. Поліпептид, що зв'язується з CD3, за пп. 1-23, який **відрізняється** тим, що зазначений поліпептид, що зв'язується з CD3, додатково містить другий домен зв'язування.
- 40 25. Поліпептид, що зв'язується з CD3, за п. 24, який **відрізняється** тим, що другий домен зв'язування зв'язується або взаємодіє з молекулою-мішенню, і поліпептид, що зв'язується з CD3, індукує Т-клітинну цитотоксичність.
26. Поліпептид, що зв'язується з CD3, за п. 25, який **відрізняється** тим, що другий домен зв'язування зв'язується або взаємодіє з асоційованим із пухлиною антигеном.
- 45 27. Поліпептид, що зв'язується з CD3, за п. 26, який **відрізняється** тим, що зазначений поліпептид, що зв'язується з CD3, індукує лізис клітин пухлини Т-клітинами.
28. Поліпептид, що зв'язується з CD3, за п. 26, який **відрізняється** тим, що зазначений поліпептид, що зв'язується з CD3, індукує поліклональну активацію й експансію Т-клітин поблизу пухлини.
- 50 29. Поліпептид, що зв'язується з CD3, за пп. 26-28, який **відрізняється** тим, що асоційований з пухлиною антиген вибраний з групи, що складається з RON, c-Met, CEACAM-6, PSMA, EpCAM, CEA, PCTA-1, STEAP-1, STEAP-2, PSCA, PSA, PAP, ALCAM (CD166), PECAM-1, EphA2, CD151, CA-125/MUC16, MUC-1, MAGE-1, TROP2, IGF1R, TGFB2, GHRHR, GHR, IL-6R, gp130, TNFR2, OSMR β , Patched-1, Frizzled, Robo1, LT β R, CD25, CD26, CD27, CD30, CD33, CD44, CD44v6, CD63, CD80, CD81, CD86, CD100, CD151, CXCR4, CCR5, HER-2/ErbB1, HER-3/ErbB3, HER-4/ErbB4, EGFR/ErbB1, ізоформи EGFRvIII, MUC2, MUC3, MUC4, MUC5_{AC}, MUC5_B, MUC7, β hCG, Lewis-Y, гангліозиду GD3, 9-O-ацетил-GD3, GM2, Globo H, фукозилу GM1, полі SA, GD2, карбоангідази IX (MN/CA IX), їжака соніка (SHH), Wue-1, антигена клітин плазми, IgE, пов'язаного з
- 60 мембраною, хондроїтину сульфату протеоглікану меланоми (ХСПМ), CCR8,

прекурсора пухлинного некротичного фактора-альфа, мезотеліну, антигена A33, Ly-6, десмоглеїну 4, Е-кадгерин неопітопу, фетального рецептора ацетилхоліну, маркера CA19-9, рецептора мюлерової інгібувальної субстанції (MIC) типу II, sTn - сіалованого антигена Tn і TAG-72, ААФ - антигена активації фібробластів, ендосіаліну, LG, SAS, BCMA, TWEAKR/Fn14, FGFR4, VEGFR1, VEGFR2, SSX1 і SSX2.

30. Поліпептид, що зв'язується з CD3, за пп. 1-29, який **відрізняється** тим, що домен зв'язування з CD3 зв'язується або взаємодіє з субодиноцею CD3ε комплексу рецептора Т-клітин на Т-клітинах.

31. Поліпептид, що зв'язується з CD3, за пп. 1-30, який **відрізняється** тим, що зазначений поліпептид, що зв'язується з CD3, індукує інтерналізацію комплексу рецептора Т-клітин.

32. Поліпептид, що зв'язується з CD3, за пп. 1-30, який **відрізняється** тим, що домен зв'язування з CD3 містить CDR1, CDR2 і CDR3 важкого ланцюга та CDR1, CDR2 і CDR3 легкого ланцюга мишачого антитіла Cris-7 або HuM291.

33. Поліпептид, що зв'язується з CD3, за п. 1, який **відрізняється** тим, що домен зв'язування з CD3 містить ділянку VL, вибрану з групи, що складається з SEQ ID NO: 36 і SEQ ID NO: 38.

34. Поліпептид, що зв'язується з CD3, за п. 1, який **відрізняється** тим, що ділянка VL містить SEQ ID NO: 34.

35. Поліпептид, що зв'язується з CD3, за п. 1, який **відрізняється** тим, що ділянка VL містить SEQ ID NO: 38.

36. Поліпептид, що зв'язується з CD3, за п. 1, який **відрізняється** тим, що зазначений поліпептид, що зв'язується з CD3, містить послідовність амінокислот SEQ ID NO: 8.

37. Поліпептид, що зв'язується з CD3, за п. 1, який **відрізняється** тим, що домен зв'язування з CD3 містить CDR1, CDR2 і CDR3 важкого ланцюга та CDR1, CDR2 і CDR3 легкого ланцюга, причому CDR3 важкого ланцюга містить SEQ ID NO: 51.

38. Поліпептид, що зв'язується з CD3, за п. 37, який **відрізняється** тим, що CDR2 важкого ланцюга містить SEQ ID NO: 50 і CDR3 важкого ланцюга містить SEQ ID NO: 51, при цьому CDR1 легкого ланцюга містить SEQ ID NO: 52, CDR2 легкого ланцюга містить SEQ ID NO: 53 і CDR3 легкого ланцюга містить SEQ ID NO: 54.

39. Поліпептид, що зв'язується з CD3, за п. 14, який **відрізняється** тим, що константна ділянка містить домени CH2 і CH3 IgG1, IgG2, IgG3, IgG4, IgA1, IgA2, IgD або будь-яку їх комбінацію; домен CH3 імуноглобуліну IgG1, IgG2, IgG3, IgG4, IgA1, IgA2, IgD, IgE, IgM або будь-яку їх комбінацію; або домени CH3 і CH4 імуноглобуліну IgE, IgM або їх комбінацію.

40. Поліпептид, що зв'язується з CD3, за п. 14, який **відрізняється** тим, що константна ділянка містить CH2 і CH3.

41. Поліпептид, що зв'язується з CD3, за п. 14, який **відрізняється** тим, що константна ділянка по суті складається з домену CH2 і домену CH3.

42. Поліпептид, що зв'язується з CD3, за пп. 39-41, який **відрізняється** тим, що константна ділянка модифікована таким чином, щоб зменшити або виключити ефекторну функцію.

43. Поліпептид, що зв'язується з CD3, за пп. 39-41, який **відрізняється** тим, що константна ділянка модифікована таким чином, щоб вона не фіксувала комплемент.

44. Поліпептид, що зв'язується з CD3, за пп. 39-41, який **відрізняється** тим, що константна ділянка модифікована таким чином, щоб вона не зв'язувалася з рецепторами Fcγ.

45. Поліпептид, що зв'язується з CD3, за п. 44, який **відрізняється** тим, що рецептори Fcγ вибрані з групи, що складається з CD16, CD32 і CD64.

46. Нуклеїнова кислота, яка кодує будь-який з поліпептидів за пп. 1-32, 33-35, 36-45.

47. Виділена нуклеїнова кислота, що містить нуклеїнову кислоту, вибрану з групи, що складається з SEQ ID NO: 5, SEQ ID NO: 7, SEQ ID NO: 9, SEQ ID NO: 11, SEQ ID NO: 13, SEQ ID NO: 15, SEQ ID NO: 17, SEQ ID NO: 19, SEQ ID NO: 27 і SEQ ID NO: 37.

48. Вектор експресії, що містить нуклеїнову кислоту за пп. 46 або 47.

49. Реконбінантна клітина-хазяїн, що містить вектор експресії за п. 48.

50. Композиція, яка містить поліпептид, що зв'язується з CD3, за будь-яким із пп. 1-32, 33-35, 36-45, і фармацевтично прийнятний носій, розріджувач або допоміжну речовину.

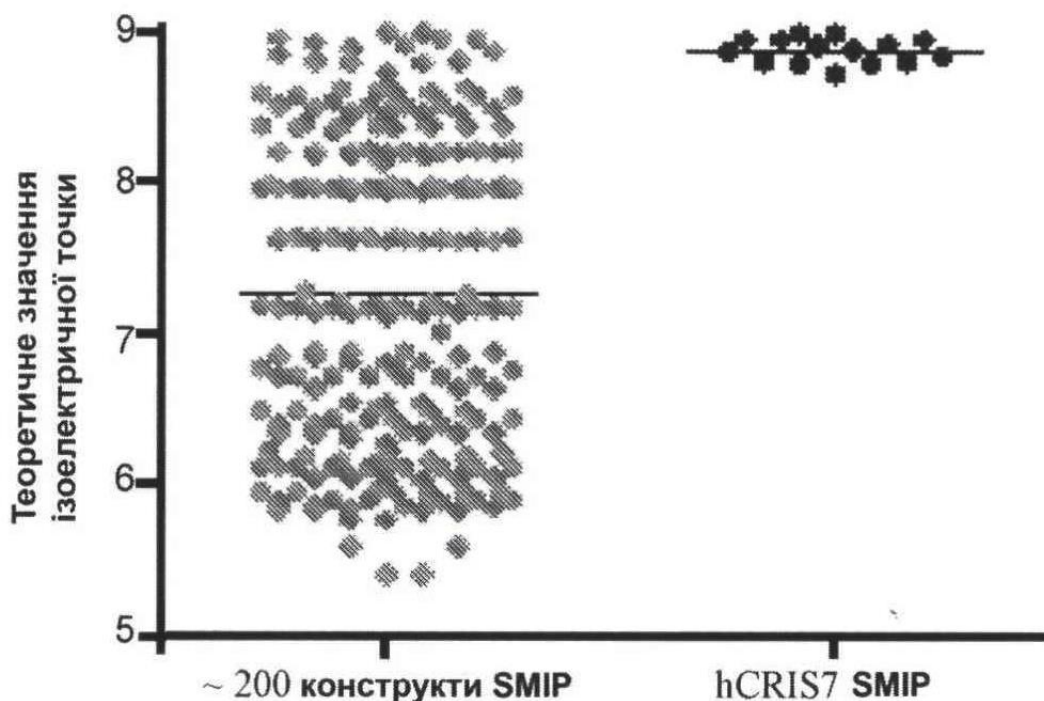
51. Спосіб лікування раку або аутоімунного розладу, який включає введення терапевтично ефективною кількістю композиції за п. 50 або поліпептиду, що зв'язується з CD3, за пп. 1-32, 33-35, 36-45 пацієнту, що потребує цього.

52. Поліпептид, що зв'язується з CD3, за пп. 1-32, 33-35, 36-45, який **відрізняється** тим, що зазначений поліпептид, що зв'язується з CD3, утворює димер.

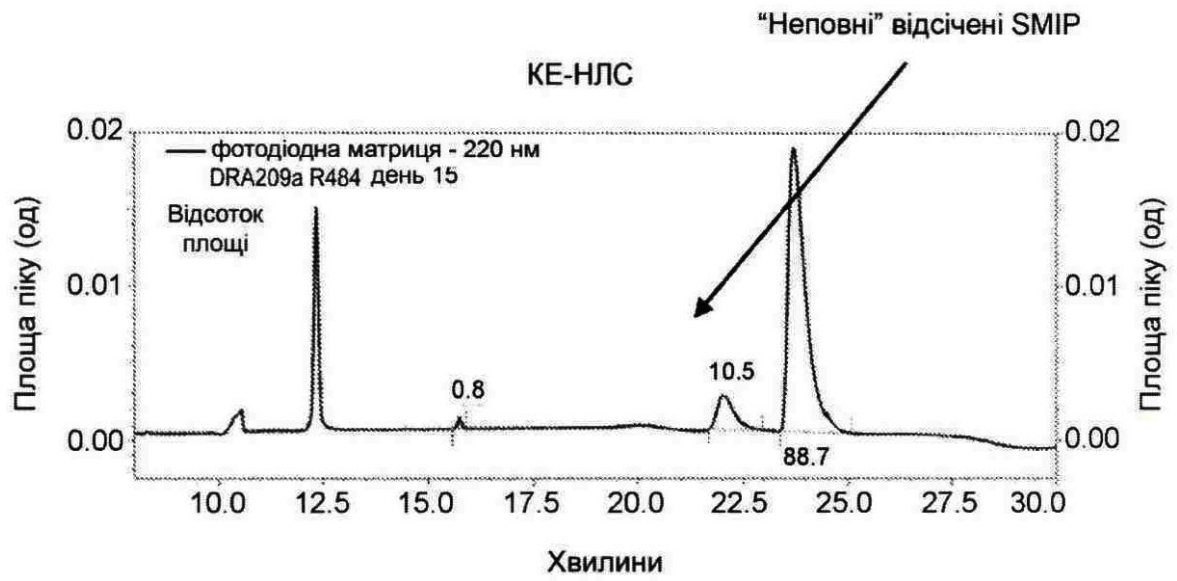
53. Поліпептид, що зв'язується з CD3, за п. 52, який **відрізняється** тим, що димер являє собою гомодимер або гетеродимер.

54. Поліпептид, що зв'язується з CD3, за п. 2, який **відрізняється** тим, що щонайменше одна модифікація амінокислоти знаходиться в межах ділянки J каппа (Jk) ділянки VL.
55. Поліпептид, що зв'язується з CD3, за п. 54, який **відрізняється** тим, що ділянка Jk містить послідовність амінокислот VEIK (SEQ ID NO: 253).
- 5 56. Поліпептид, що зв'язується з CD3, за п. 24, у якому другий домен зв'язування містить послідовність амінокислот, щонайменше на 90 %, щонайменше на 95 % або на 100 % ідентичну послідовності амінокислот, вибраної з групи, що складається з амінокислот 1-107 і 124-243 SEQ ID NO: 212; амінокислот 1-107 і 124-243 SEQ ID NO: 226; амінокислот 1-107 і 124-243 SEQ ID NO: 216; й амінокислот 1-111 і 128-251 SEQ ID NO: 196.
- 10 57. Поліпептид, що зв'язується з CD3, за п. 1, який **відрізняється** тим, що зазначений поліпептид, що зв'язується з CD3, містить послідовність амінокислот, щонайменше на 90 %, щонайменше на 95 % або на 100 % ідентичну SEQ ID NO: 57, 59, 61, 63, 65, 67, 69, 71, 186, 190, 192, 194, 196, 198, 200, 202, 204 або 206.
58. Поліпептид, що зв'язується з CD3, за п. 1, який **відрізняється** тим, що зазначений
- 15 поліпептид, що зв'язується з CD3, є частиною гетеродимера.
59. Поліпептид, що зв'язується з CD3, за п. 58, який **відрізняється** тим, що гетеродимер містить пару одноланцюгових поліпептидів, при тому, що одноланцюгова пара містить послідовності амінокислот, щонайменше на 90 %, щонайменше на 95 % або на 100 % ідентичні парі SEQ ID NO: 212 і 218.
- 20 60. Поліпептид, що зв'язується з CD3, за п. 1, який **відрізняється** тим, що ступінь ідентичності домену зв'язування з CD3 SEQ ID NO: 41 становить від приблизно 90 % до приблизно 99 %.

**Теоретичне значення ізоелектричної точки
попередньо гуманізованих молекул SMIP
анти-CD3 в порівнянні з іншими молекулами SMIP**



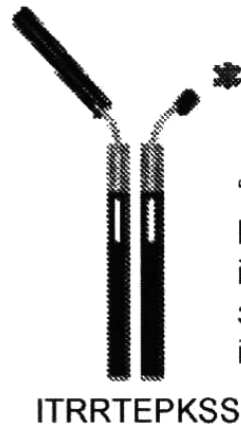
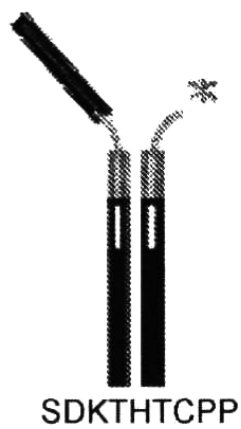
Фіг. 1



Клон 9D8, R484 (реактор)

Фіг. 2А

DRA209



“Неповні” молекули SMIP
DRA209 і DRA161,
ідентифіковані
за нуклеотидним складом
і даними мас-спектрометрії

DRA161



Фіг. 2В

	(1)	1	10	20	30	40	51
Oris7 VH миші	(1)	QVQLCQSGAEELARPGASVVRMSCKASGYTFTTRSTMHNVKQAPGGGLEWIGYI					
ланцюг H1	(1)	QVQLVQSGAEVRKPGASVVRVSCRASGYTFTTRSTMHNVKQAPGGGLEWIGYI					
ланцюг H2	(1)	QVQLVQSGGGGVVQFGRSLRLSCKASGYTFTTRSTMHNVKQAPGGGLEWIGYI					
ланцюг H3	(1)	QVQLVQSGGGGVVQFGRSLRLSCKASGYTFTTRSTMHNVKQAPGGGLEWIGYI					
ланцюг H4	(1)	QVQLVQSGGGGVVQFGRSLRLSCKASGYTFTTRSTMHNVKQAPGGGLEWIGYI					
ланцюг H6	(1)	EVQLVQSGGGGVVQFGRSLRLSCKASGYTFTTRSTMHNVKQAPGGGLEWIGYI					
ланцюг H5	(1)	QVQLVQSGAEVRKPGASVVRVSCRASGYTFTTRSTMHNVKQAPGGGLEWIGYI					
Консенсус	(1)	QVQLVQSGGGGVVQFGRSLRLSCKASGYTFTTRSTMHNVKQAPGGGLEWIGYI					
Ділянка 2							
	(52)	52	60	70	80	90	102
Oris7 VH миші	(52)	NPSSAYTNYNQRFKIKATLTADKSSSTAYMQLSSLSSEDTAVYYCARPQVH					
ланцюг H1	(52)	NPSSAYTNYNQRFKIKATLTADKSSSTAYMQLSSLSSEDTAVYYCARPQVH					
ланцюг H2	(52)	NPSSAYTNYNQRFKIKATLTADKSSSTAYMQLSSLSSEDTAVYYCARPQVH					
ланцюг H3	(52)	NPSSAYTNYNQRFKIKATLTADKSSSTAYMQLSSLSSEDTAVYYCARPQVH					
ланцюг H4	(52)	NPSSAYTNYNQRFKIKATLTADKSSSTAYMQLSSLSSEDTAVYYCARPQVH					
ланцюг H6	(52)	NPSSAYTNYNQRFKIKATLTADKSSSTAYMQLSSLSSEDTAVYYCARPQVH					
ланцюг H5	(52)	NPSSAYTNYNQRFKIKATLTADKSSSTAYMQLSSLSSEDTAVYYCARPQVH					
Консенсус	(52)	NPSSAYTNYNQRFKIKATLTADKSSSTAYMQLSSLSSEDTAVYYCARPQVH					
Ділянка 3							
	(103)	103	110	121			
Oris7 VH миші	(103)	YDYNQFPYWGQGTILVTVSS					
ланцюг H1	(103)	YDYNQFPYWGQGTILVTVSS					
ланцюг H2	(103)	YDYNQFPYWGQGTILVTVSS					
ланцюг H3	(103)	YDYNQFPYWGQGTILVTVSS					
ланцюг H4	(103)	YDYNQFPYWGQGTILVTVSS					
ланцюг H6	(103)	YDYNQFPYWGQGTILVTVSS					
ланцюг H5	(103)	YDYNQFPYWGQGTILVTVSS					
Консенсус	(103)	YDYNQFPYWGQGTILVTVSS					

Фіг. 3

		Ділянка 1						
		(1)	1	10	20	30	40	52
Cr17 VL миші	(1)	AQCQVHTQ3PAIN3APFPGKVTMTCSA3SSVSVMNHWYQQKPGKAPKRWIYD3						
ланцюг L4	(1)	--EIVLTQ3PATEL3LSPGKATL3CSA3SSVSVMNHWYQQKPGKAPKLLIYD3						
ланцюг L1	(1)	AQDIQMTQ3P3SL3ASVGDRTMTCSA3SSVSVMNHWYQQKPGKAPKRWIYD3						
ланцюг L2	(1)	AQDIQMTQ3P3SL3ASVGDRTMTCSA3SSVSVMNHWYQQKPGKAPKRWIYD3						
ланцюг L3	(1)	AQDIQMTQ3P3SL3ASVGDRTMTCSA3SSVSVMNHWYQQKPGKAPKLLIYD3						
Консенсус	(1)	AQDIQMTQ3P3SL3ASVGDRTMTCSA3SSVSVMNHWYQQKPGKAPKRWIYD3						
		Ділянка 2						
		(53)	53	60	70	80	90	104
Cr17 VL миші	(53)	SKLASGVPARFSGSGSGTDYTLTISSLPEDFAATYYCQWSRNPFTFGGGTY						
ланцюг L4	(51)	SKLASGVPARFSGSGSGTDYTLTISSLPEDFAVYYCQWSRNPFTFGGGTY						
ланцюг L1	(53)	SKLASGVPARFSGSGSGTDYTLTISSLPEDFAATYYCQWSRNPFTFGGGTY						
ланцюг L2	(53)	SKLASGVPARFSGSGSGTDYTLTISSLPEDFAATYYCQWSRNPFTFGGGTY						
ланцюг L3	(53)	SKLASGVPARFSGSGSGTDYTLTISSLPEDFAATYYCQWSRNPFTFGGGTY						
Консенсус	(53)	SKLASGVPARFSGSGSGTDYTLTISSLPEDFAATYYCQWSRNPFTFGGGTY						
		Ділянка 3						
		(105)	105	106				
Cr17 VL миші	(105)	LQIT						
ланцюг L4	(103)	VEIK						
ланцюг L1	(105)	LQIT						
ланцюг L2	(105)	LQIT						
ланцюг L3	(105)	VEIK						
Консенсус	(105)	LQIT						

Фіг. 4

		Ділянка 1					
	(1)	1	10	20	30	40	53
H3 ланцюг	(1)	QVQLVQSGGGGVVQPGSRSLRLSCAASGFTFTRSTMHWVRQAPGKGLEWIGYINP					
IGHV1-69*01	(1)	QVQLVQSGAEVKFPGSSSVKVSCKASGGFTFSSYATISWVRQAPGCGLEWNGGIIP					
IGHV3-30*01	(1)	QVQLVSSGGGVVQPGSRSLRLSCAASGFTFSSYAMHWVRQAPGKGLEWPAVISY					
Консенсус	(1)	QVQLVQSGGGGVVQPGSRSLRLSCAASGFTFSSYAMHWVRQAPGKGLEWIG I P					
		Ділянка 2					
	(54)	54	60	70	80	90	106
H3 ланцюг	(54)	SSAYTNYNQKFKRETISADKSKETAFLQMDSLRVEDTGVPFCARPQVHYDYN					
IGHV1-69*01	(54)	IFSTANYAQKFCGRVTITADESTSTAYNLSLSLRBEDTAVYYCAR-----					
IGHV3-30*01	(54)	DGSNKYYALSVKGRFTISRDNSEKNTLYLQMNLSLRBEDTAVYYCAR-----					
Консенсус	(54)	A NYAQKFKGRFTISAD SKSTAYLQM SLRAEDTAVYYCAR					
		Ділянка 3					
	(107)	107	121				
H3 ланцюг	(107)	GFPYWGQGTPVTVSS					
IGHV1-69*01	(99)	-----					
IGHV3-30*01	(99)	-----					
Консенсус	(107)						

Фіг. 5

Ділянка Jk	(1)	1	10	20	30	40	54	Ділянка 1
IGKV1-5*01	(1)	--	DICHTQSPFSSLSASVGDRVTITC	RASQSISSTL	ANYQQRPG	KAKLLIYDSS		
Ланцюг L1	(1)	AQD	ICHTQSPFSSLSASVGDRVTITC	RASSSSSS	YNNWYQQRPG	KAKKRWIYDSS		
Консенсус	(1)		DICHTQSPFSSLSASVGDRVTITC	AS SIS WL WYQQRPGKARK		YDAS		
								Ділянка 2
	(55)	55	60	70	80	90	108	
IGKV1-5*01	(53)	SLESGVPSRFSGSGSGTFTLT	ISSQLQPD	DFATYYCQQIN	SYS-----			
Ланцюг L1	(54)	KLASGVPSRFSGSGSGTFTLT	ISSQLQPD	FATYYCQQRN	NEPTFGGGTKLQI			
Консенсус	(55)	L	SGVPSRFSGSGSGTFTLT	ISSQLQPD	FATYYCQQRN			
								Ділянка 3
	(109)	EDG						
IGKV1-5*01	(96)	-						
Ланцюг L1	(108)	T						
Консенсус	(109)	T						

Вид	Ген	Алеель	Мітка домену	Функціональність	Послідовність
<i>Homsap</i>	IGKJ1	IGKJ1*01	<u>J00242</u>	F	WTFGQSTKVEIK
<i>Homsap</i>	IGKJ2	IGKJ2*01	<u>J00242</u>	F	YTFGQSTKLEIK
<i>Homsap</i>	IGKJ3	IGKJ3*01	<u>J00242</u>	F	FTFGPSTKVDIK
<i>Homsap</i>	IGKJ4	IGKJ4*01	<u>J00242</u>	F	LTFGQSTKVEIK
<i>Homsap</i>	IGKJ5	IGKJ5*01	<u>J00242</u>	F	ITFGQSTRIEIK

JK4 краще відповідає, оскільки послідовність подібна до кінця послідовності CDR3

Fig. 6

		(1)	1	10	20	30	40	50	60	Длина 1
Трансляція	DRA209	(1)	UUULVQSGGGUQPGSLRLSCAASGTTT	IRSTHNVURQAPGGLEWIGYINPSSAYTNYNQKFKDRITIS						
Трансляція	DRA219	(1)	UUULVQSGGGUQPGSLRLSCAASGTTT	IRSTHNVURQAPGGLEWIGYINPSSAYTNYNQKFKDRITIS						
Трансляція	DRA222	(1)	UUULVQSGGGUQPGSLRLSCAASGTTT	IRSTHNVURQAPGGLEWIGYINPSSAYTNYNQKFKDRITIS						
Трансляція	DRA221	(1)	UUULVQSGGGUQPGSLRLSCAASGTTT	IRSTHNVURQAPGGLEWIGYINPSSAYTNYNQKFKDRITIS						
Трансляція	DRA223	(1)	UUULVQSGGGUQPGSLRLSCAASGTTT	IRSTHNVURQAPGGLEWIGYINPSSAYTNYNQKFKDRITIS						
Трансляція	DRA224	(1)	UUULVQSGGGUQPGSLRLSCAASGTTT	IRSTHNVURQAPGGLEWIGYINPSSAYTNYNQKFKDRITIS						
Трансляція	DRA225	(1)	UUULVQSGGGUQPGSLRLSCAASGTTT	IRSTHNVURQAPGGLEWIGYINPSSAYTNYNQKFKDRITIS						
Консенсус		(1)	UUULVQSGGGUQPGSLRLSCAASGTTT	IRSTHNVURQAPGGLEWIGYINPSSAYTNYNQKFKDRITIS						
Длина 2										
		(72)	72	80	90	100	110	120	130	142
Трансляція	DRA209	(72)	ADKSKSTATLQMDSLRPEDTGVYTCARPQUNYDYN	GGFPYUGGCTPUTUS3GGGG3GGGG3GGGG3---	AGD					
Трансляція	DRA219	(72)	ADKSKSTATLQMDSLRPEDTGVYTCARPQUNYDYN	GGFPYUGGCTPUTUS3GGGG3GGGG3GGGG3---	AGD					
Трансляція	DRA222	(72)	ADKSKSTATLQMDSLRPEDTGVYTCARPQUNYDYN	GGFPYUGGCTPUTUS3GGGG3GGGG3GGGG3---	AGD					
Трансляція	DRA221	(72)	ADKSKSTATLQMDSLRPEDTGVYTCARPQUNYDYN	GGFPYUGGCTPUTUS3GGGG3GGGG3GGGG3---	AGD					
Трансляція	DRA223	(72)	ADKSKSTATLQMDSLRPEDTGVYTCARPQUNYDYN	GGFPYUGGCTPUTUS3GGGG3GGGG3GGGG3---	AGD					
Трансляція	DRA224	(72)	RDTASTATYHLLSLSSEDTGVYTCARPQUNYDYN	GGFPYUGGCTPUTUS3GGGG3GGGG3GGGG3GGGG3---	AGD					
Трансляція	DRA225	(72)	RDYAKYSLYLQMDSLRAEDTGVYTCARPQUNYDYN	GGFPYUGGCTPUTUS3GGGG3GGGG3GGGG3GGGG3---	AGD					
Консенсус		(72)	ADKSKSTATLQMDSLRPEDTGVYTCARPQUNYDYN	GGFPYUGGCTPUTUS3GGGG3GGGG3GGGG3---	AGD					
Длина 3										
		(143)	143	150	160	170	180	190	200	213
Трансляція	DRA209	(143)	IQMTQSPSSLSASVGDRVTITCSASSSVSYNNHY	YQQKPKAPKRWIYDS3KLASGVPARFSGSG3GTDYTL						
Трансляція	DRA219	(143)	IQMTQSPSSLSASVGDRVTITCSASSSVSYNNHY	YQQKPKAPKRWIYDS3KLASGVPARFSGSG3GTDYTL						
Трансляція	DRA222	(143)	IQMTQSPSSLSASVGDRVTITCSASSSVSYNNHY	YQQKPKAPKRWIYDS3KLASGVPARFSGSG3GTDYTL						
Трансляція	DRA221	(143)	IQMTQSPSSLSASVGDRVTITCSASSSVSYNNHY	YQQKPKAPKRWIYDS3KLASGVPARFSGSG3GTDYTL						
Трансляція	DRA223	(143)	IQMTQSPSSLSASVGDRVTITCSASSSVSYNNHY	YQQKPKAPKRWIYDS3KLASGVPARFSGSG3GTDYTL						
Трансляція	DRA224	(143)	IULTQSPATLSLSPGERATLSCASSSVSYNNHY	YQQKPKGQAPRLIYDS3KLASGVPARFSGSG3GTDYTL						
Трансляція	DRA225	(143)	IULTQSPATLSLSPGERATLSCASSSVSYNNHY	YQQKPKGQAPRLIYDS3KLASGVPARFSGSG3GTDYTL						
Консенсус		(143)	IQMTQSPSSLSASVGDRVTITCSASSSVSYNNHY	YQQKPKAPKRWIYDS3KLASGVPARFSGSG3GTDYTL						

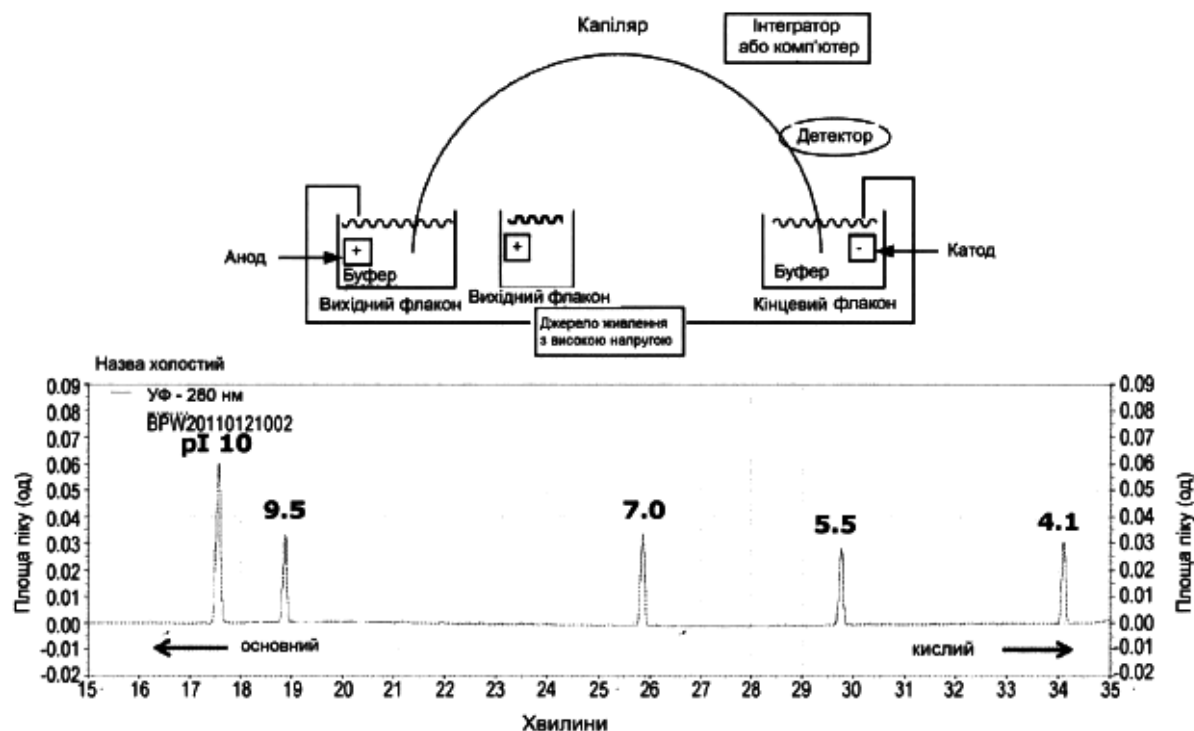
Fig. 7A

		Ділянка 4										
		(214)	214	220	230	240	250	260	270	284		
Трансляція	DRA209	(211)	TISSLQPEDFATYYCQWSRNPFTFGGCTKLQITRRTEPKSDDKHTTCPPCPAPDAAPSVLGFPPKPKBT									
Трансляція	DRA219	(211)	TISSLQPEDFATYYCQWSRNPFTFGGCTKLQITSSSEPKSDDKHTTCPPCPAPDAAPSVLGFPPKPKBT									
Трансляція	DRA222	(211)	TISSLQPEDFATYYCQWSRNPFTFGGCTKLQITSSSEPKSDDKHTTCPPCPAPDAAPSVLGFPPKPKBT									
Трансляція	DRA221	(211)	TISSLQPEDFATYYCQWSRNPFTFGGCTKVEIKSSSEPKSDDKHTTCPPCPAPDAAPSVLGFPPKPKBT									
Трансляція	DRA223	(211)	TISSLQPEDFATYYCQWSRNPFTFGGCTKVEIKSSSEPKSDDKHTTCPPCPAPDAAPSVLGFPPKPKBT									
Трансляція	DRA224	(214)	TISSLQPEDFATYYCQWSRNPFTFGGCTKVEIKSSSEPKSDDKHTTCPPCPAPDAAPSVLGFPPKPKBT									
Трансляція	DRA225	(214)	TISSLQPEDFATYYCQWSRNPFTFGGCTKVEIKSSSEPKSDDKHTTCPPCPAPDAAPSVLGFPPKPKBT									
Консенсус		(214)	TISSLQPEDFATYYCQWSRNPFTFGGCTKVEIKSSSEPKSDDKHTTCPPCPAPDAAPSVLGFPPKPKBT									
		Ділянка 5										
		(285)	285	290	300	310	320	330	340	355		
Трансляція	DRA209	(282)	LMISRTPEUTCVVVDUSQEDFEVQINWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVULHQDWLNGKAYAC									
Трансляція	DRA219	(282)	LMISRTPEUTCVVVDUSQEDFEVQINWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVULHQDWLNGKAYAC									
Трансляція	DRA222	(282)	LMISRTPEUTCVVVDUSQEDFEVQINWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVULHQDWLNGKAYAC									
Трансляція	DRA221	(282)	LMISRTPEUTCVVVDUSQEDFEVQINWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVULHQDWLNGKAYAC									
Трансляція	DRA223	(282)	LMISRTPEUTCVVVDUSQEDFEVQINWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVULHQDWLNGKAYAC									
Трансляція	DRA224	(285)	LMISRTPEUTCVVVDUSQEDFEVQINWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVULHQDWLNGKAYAC									
Трансляція	DRA225	(285)	LMISRTPEUTCVVVDUSQEDFEVQINWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVULHQDWLNGKAYAC									
Консенсус		(285)	LMISRTPEUTCVVVDUSQEDFEVQINWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVULHQDWLNGKAYAC									
		Ділянка 6										
		(356)	356	370	380	390	400	410	426			
Трансляція	DRA209	(353)	AVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQRENNYK									
Трансляція	DRA219	(353)	AVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQRENNYK									
Трансляція	DRA222	(353)	AVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQRENNYK									
Трансляція	DRA221	(353)	AVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQRENNYK									
Трансляція	DRA223	(353)	AVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQRENNYK									
Трансляція	DRA224	(356)	AVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQRENNYK									
Трансляція	DRA225	(356)	AVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQRENNYK									
Консенсус		(356)	AVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQRENNYK									

Fig. 7B

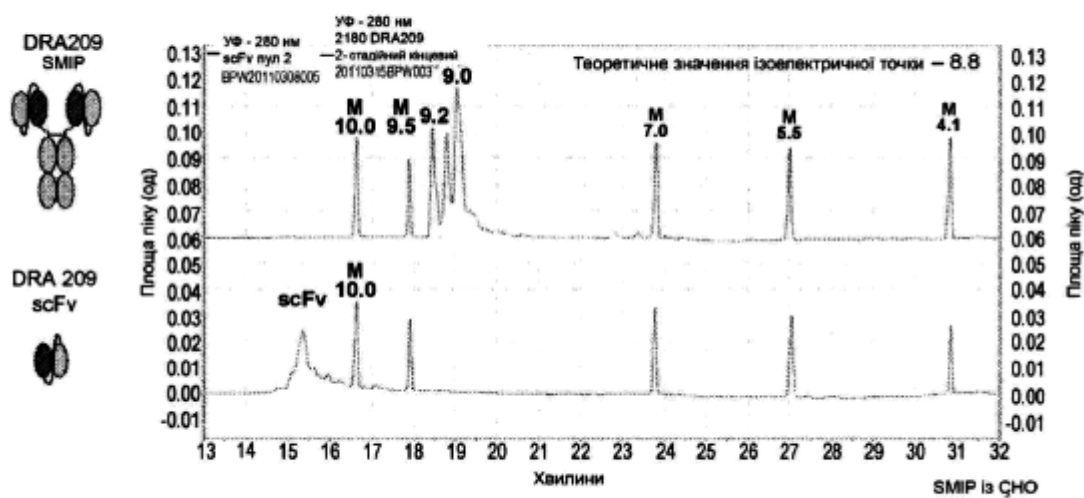
Трансляція DRA161	(1)	1	10	20	30	40	Ділянка 1
Трансляція DRA233	(1)	QVQLVQSGGGLVQPGQSLRLSCAASGYSYFTSTINHWVRGAPEQGLEWIGYIN					32
Трансляція DRA234	(1)	QVQLVQSGGGLVQPGQSLRLSCAASGYSYFTSTINHWVRGAPEQGLEWIGYIN					32
Консенсус	(1)	QVQLVQSGGGLVQPGQSLRLSCAASGYSYFTSTINHWVRGAPEQGLEWIGYIN					32
Трансляція DRA161	(53)	53	60	70	80	90	Ділянка 2
Трансляція DRA233	(53)	PSSATINYNQKFKDRFTISADKSKSTAFQMDSLSPEDTGVYFCARPOVHTE					102
Трансляція DRA234	(53)	PSSATINYNQKFKDRFTISADKSKSTAFQMDSLSPEDTGVYFCARPOVHTE					102
Консенсус	(53)	PSSATINYNQKFKDRFTISADKSKSTAFQMDSLSPEDTGVYFCARPOVHTE					102
Трансляція DRA161	(105)	105	110	120	130	140	Ділянка 3
Трансляція DRA233	(105)	YNGFRYWGGTFTVTSSGGCGSGGGSGGGSAQDIQNTQSPSSLSAVGDR					156
Трансляція DRA234	(105)	YNGFRYWGGTFTVTSSGGCGSGGGSGGGSAQDIQNTQSPSSLSAVGDR					156
Консенсус	(105)	YNGFRYWGGTFTVTSSGGCGSGGGSGGGSAQDIQNTQSPSSLSAVGDR					156
Трансляція DRA161	(157)	157	170	180	190		Ділянка 4
Трансляція DRA233	(157)	VTHTCSSSSVSYNNYTGQKFOKAKPKWYTPSKLASQVPAEFSGSGGTDY					208
Трансляція DRA234	(157)	VTHTCSSSSVSYNNYTGQKFOKAKPKWYTPSKLASQVPAEFSGSGGTDY					208
Консенсус	(157)	VTHTCSSSSVSYNNYTGQKFOKAKPKWYTPSKLASQVPAEFSGSGGTDY					208
Трансляція DRA161	(209)	209	220	230	240	250	Ділянка 5
Трансляція DRA233	(209)	TLTISSLQPEDFATYTCQGWENRPRTFGGTLKQITSSSEPKSKDKTTCRP					260
Трансляція DRA234	(209)	TLTISSLQPEDFATYTCQGWENRPRTFGGTLKQITSSSEPKSKDKTTCRP					260
Консенсус	(209)	TLTISSLQPEDFATYTCQGWENRPRTFGGTLKQITSSSEPKSKDKTTCRP					260
Трансляція DRA161	(261)	261	270	280	290	300	Ділянка 6
Трансляція DRA233	(261)	CFAPRAAARDFVFLFRPKRFDTLNHSRTPVTCVWVDFVQEDRQVQFHWYD-G					312
Трансляція DRA234	(261)	CFAPRAAARDFVFLFRPKRFDTLNHSRTPVTCVWVDFVQEDRQVQFHWYD-G					312
Консенсус	(261)	CFAPRAAARDFVFLFRPKRFDTLNHSRTPVTCVWVDFVQEDRQVQFHWYD-G					312
Трансляція DRA161	(313)	313	320	330	340	350	Ділянка 7
Трансляція DRA233	(313)	VEVHNAKTKPRREQFASTYRVVSVLTVLNQQDLNCKEYKCKVSNKCLPSSIE					364
Трансляція DRA234	(313)	VEVHNAKTKPRREQFASTYRVVSVLTVLNQQDLNCKEYKCKVSNKCLPSSIE					364
Консенсус	(313)	VEVHNAKTKPRREQFASTYRVVSVLTVLNQQDLNCKEYKCKVSNKCLPSSIE					364
Трансляція DRA161	(365)	365	370	380	390	400	Ділянка 8
Трансляція DRA233	(365)	KTISKAKGQPRERQVYTLPSQENHTNQVSLTCLVKGFPYSDIAVWENSGC					416
Трансляція DRA234	(365)	KTISKAKGQPRERQVYTLPSQENHTNQVSLTCLVKGFPYSDIAVWENSGC					416
Консенсус	(365)	KTISKAKGQPRERQVYTLPSQENHTNQVSLTCLVKGFPYSDIAVWENSGC					416
Трансляція DRA161	(417)	417	430	440	450		Ділянка 9
Трансляція DRA233	(417)	QPEHNYKTPRVLDSDGSFFLYSRLTVNKSRLQEGNVFSCSVNHEALNNHTT					468
Трансляція DRA234	(417)	QPEHNYKTPRVLDSDGSFFLYSRLTVNKSRLQEGNVFSCSVNHEALNNHTT					468
Консенсус	(417)	QPEHNYKTPRVLDSDGSFFLYSRLTVNKSRLQEGNVFSCSVNHEALNNHTT					468
Трансляція DRA161	(469)	469	478				Ділянка 10
Трансляція DRA233	(469)	QKSLSLSPGK					
Трансляція DRA234	(469)	QKSLSLSPGK					
Консенсус	(469)	QKSLSLSPGK					

ФІГ. 8



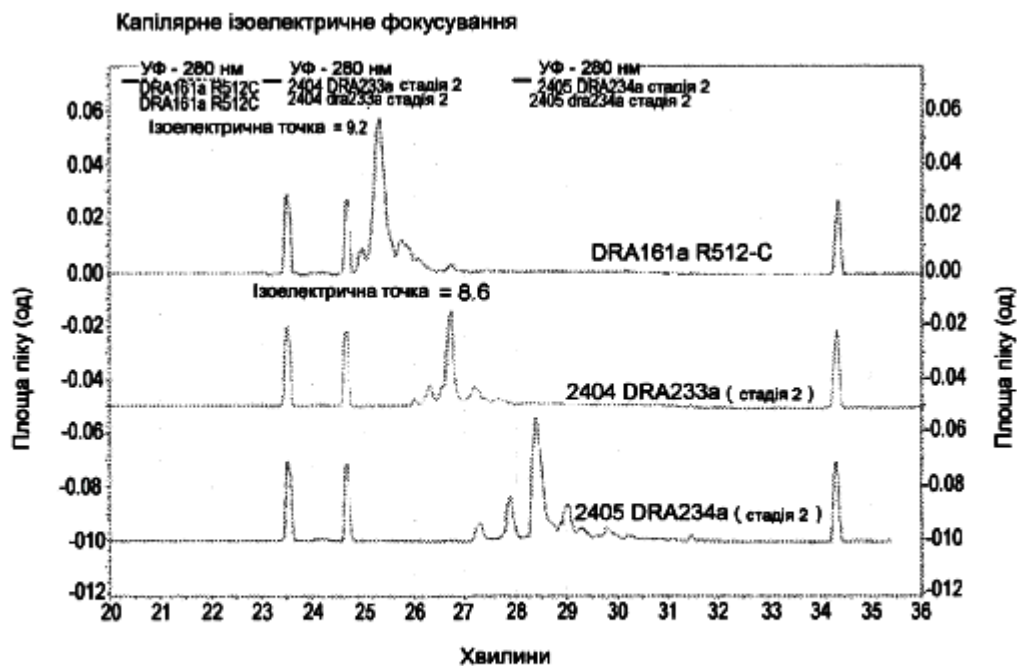
Фіг. 9

Капілярне ізоелектричне фокусування:
емпіричне значення ізоелектричної точки
SMIP та scFv навіть вище за теоретичне значення



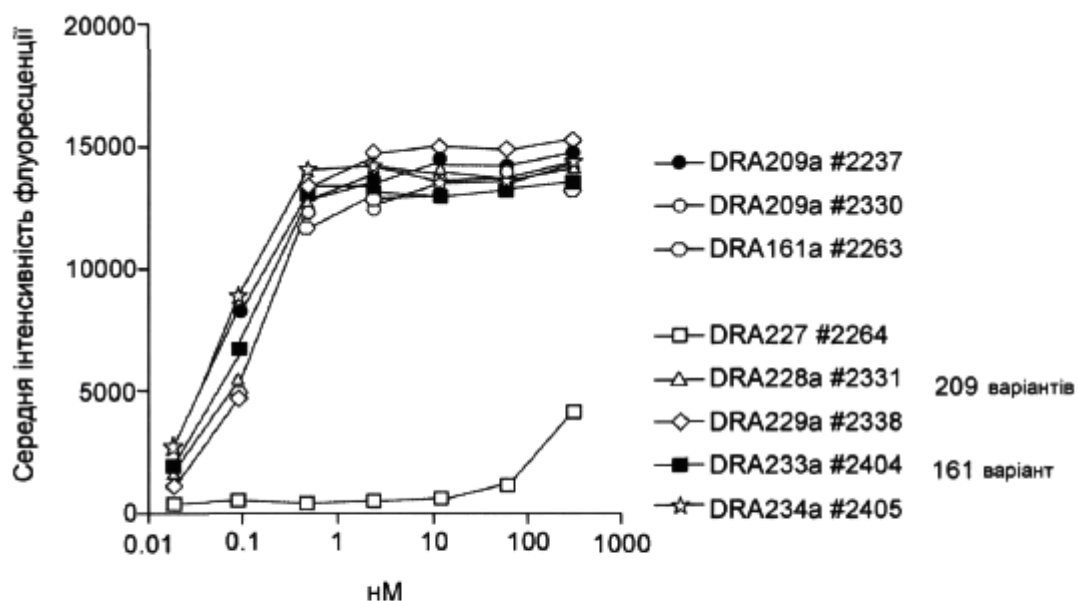
Клон, scFv одержаний із SMIP шляхом розщеплення папаїном

Фіг. 10



DRA233a і DRA234a, експресовані в клітинах CHO

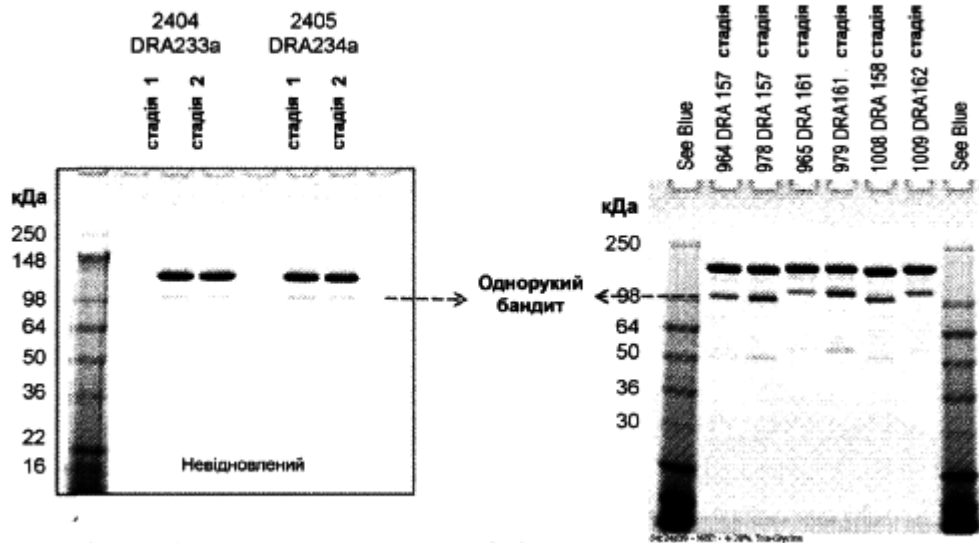
Фіг. 11



МЯПК людини: відкриття мембранного каналу на клітині CD5+ (CD5-APC)

Фіг. 12

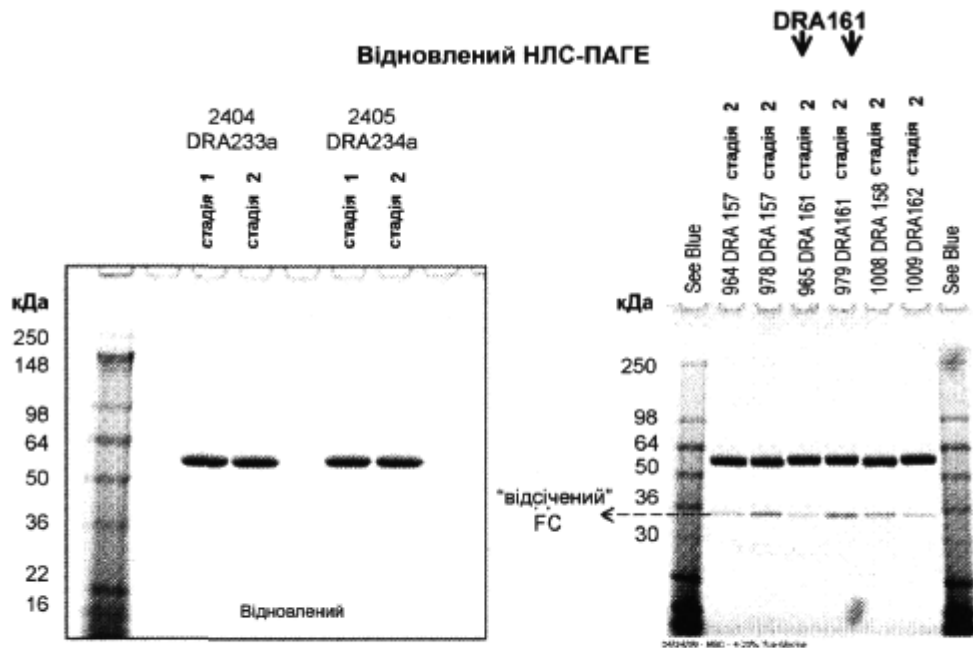
Невідновлений НЛС-ПАГЕ: дані показують, що варіанти ізоелектричної точки SMIP менш схильні до фрагментації



DRA151a, DRA233a і DRA234a, експресовані в клітинах CHO (балк)

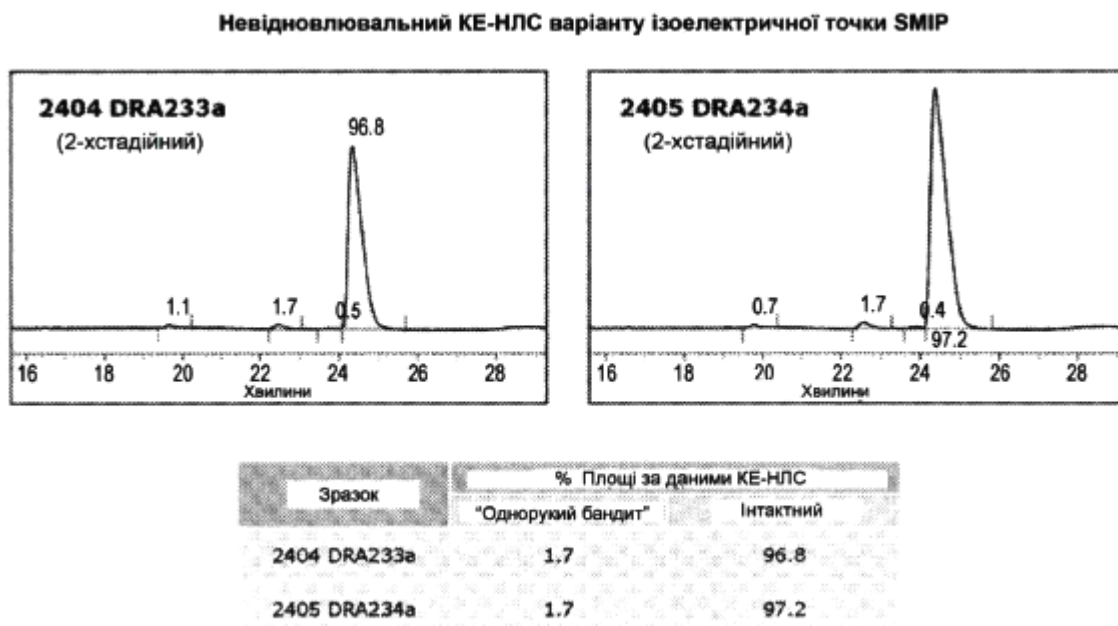
Фіг. 13

Відновлений НЛС-ПАГЕ



DRA161a, DRA233a і DRA234a, експресовані в клітинах CHO (балк)

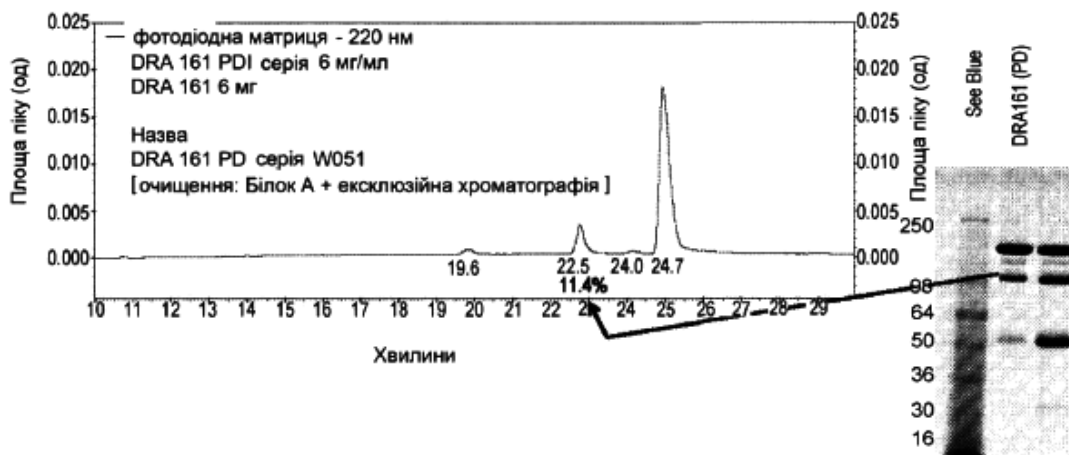
Фіг. 14



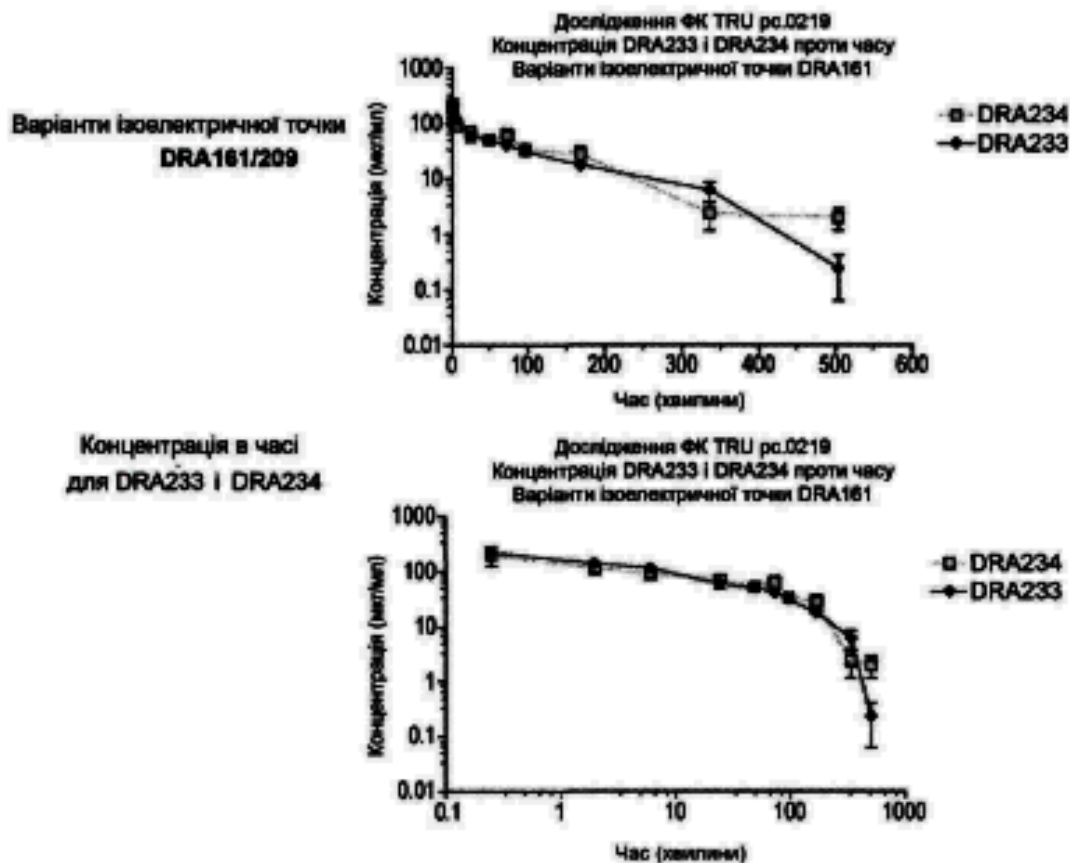
Фіг. 15

Невідновлювальний КЕ-НЛС DRA161 (балк),
очищеного у великих масштабах методом
фотодинамічної дезінфекції

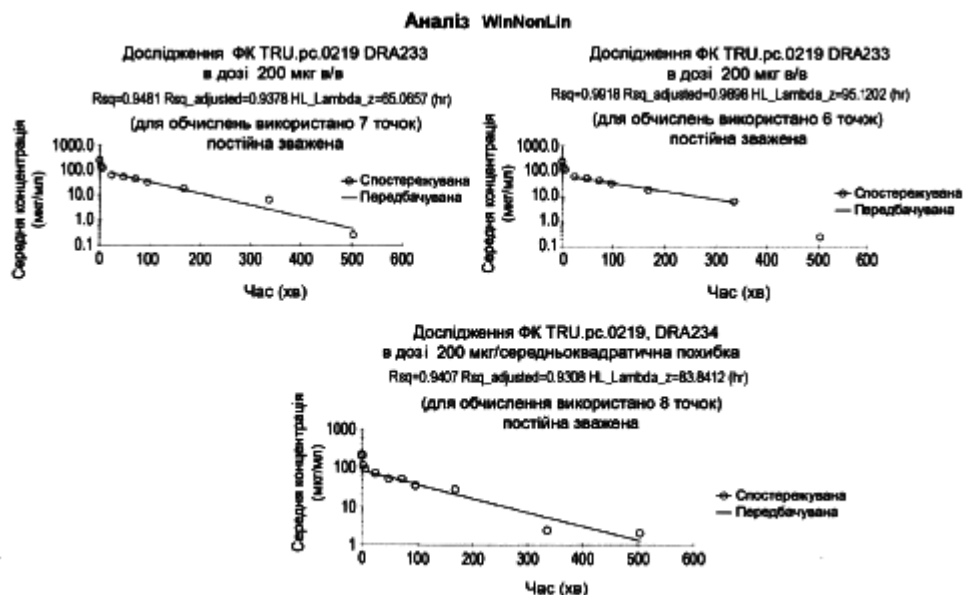
Варіанти ізoeлектричної точки
DRA 161/209



Фіг. 16



Фіг. 17



Фіг. 18

Варіанти ізоелектрич- ної точки DRA 161/209	Показник	Одиниці	DRA233 без 504 год		
			DRA233	DRA234	
Параметри ФК для DRA233 і DRA234	Rsq		0.9918	0.9481	0.9407
	Rsq_adjusted		0.9898	0.9378	0.9306
	Corr_XY		-0.9868	-0.9737	-0.9698
	No_points_lambda_z		6	7	8
	Lambda_z	1/год	0.0073	0.0107	0.0083
	Lambda_z_lower	год	24	24	6
	Lambda_z_upper	год	336	504	504
	HL_Lambda_z	год	96.12	65.87	83.84
	Tmax	год	0.25	0.25	0.25
	Cmax	мкг/мл	223.87	223.87	198.91
	SE_Cmax	мкг/мл	14.44	14.44	42.40
	Cmax_D	мкг*год/мл	20.98	20.98	18.84
	CD	мкг/мл	239.3	239.3	215.5
	Tlast	год	504	504	504
	Clast	мкг/мл	0.2412	0.2412	2.0063
	AUClast	год*мкг/мл	10029	10029	10891
	SE_AUClast	год*мкг/мл	383.4	383.4	278.1
	AUCall	год*мкг/мл	10029	10029	10891
	SE_AUCall	год*мкг/мл	383.4	383.4	278.1
	AUCINF_obs	год*мкг/мл	10062	10051	11234
	AUCINF_D_obs	год*мкг*год/мл	943.9	942.9	1083.8
	AUC_%Extrap_obs	%	0.329	0.225	2.190
	AUC_%Back_Ext_obs	%	0.575	0.576	0.4612
	Vz_obs	мл/кг	145.39	99.55	113.7
	Cl_obs	мл/год/кг	1.859	1.061	0.94
	AUMClast	год*год*мкг/мл	1027680	1027680	1122005
	AUMCINF_obs	год*год*мкг/мл	1048881	1041186	1273670
	AUMC_%Extrap_obs	%	2.023	1.300	11.91
	MRTlast	год	102.47	102.47	102.08
	MRTINF_obs	год	104.24	103.69	113.36
	Vss_obs	мл/кг	110.44	108.86	106.58
	mean dose	мг/кг	10.66	10.66	10.56

Фіг. 19

Варіанти
ізоелектричної точки
DRA161/209

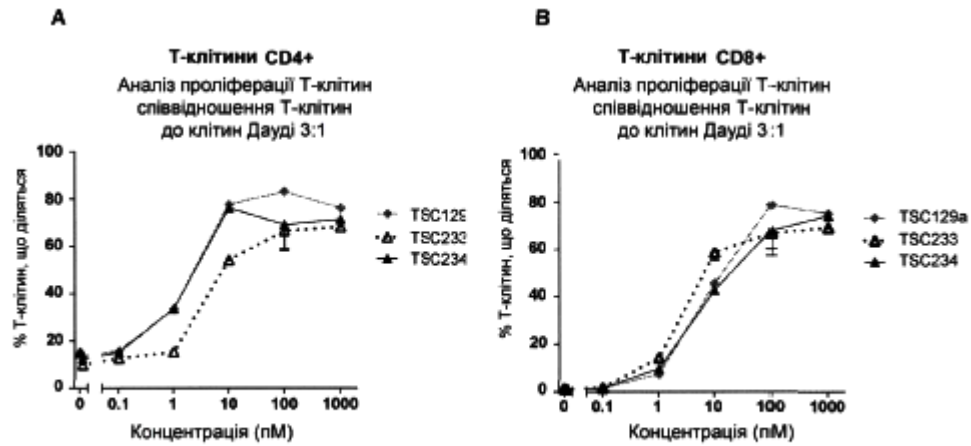
**Гуманізовані конструкти CRIS7: порівняння
параметрів ФК**

Параметр	Оцінки			
	DRA161	DRA233 без 504 год*	DRA233	DRA234
Емпіричне значення pI	9.2	8.6	8.6	8.0
Період напіввиведення (години)	59.3	95.1	65.1	83.8
Кліренс (мл/год/кг)	2.15	1.1	1.1	0.9

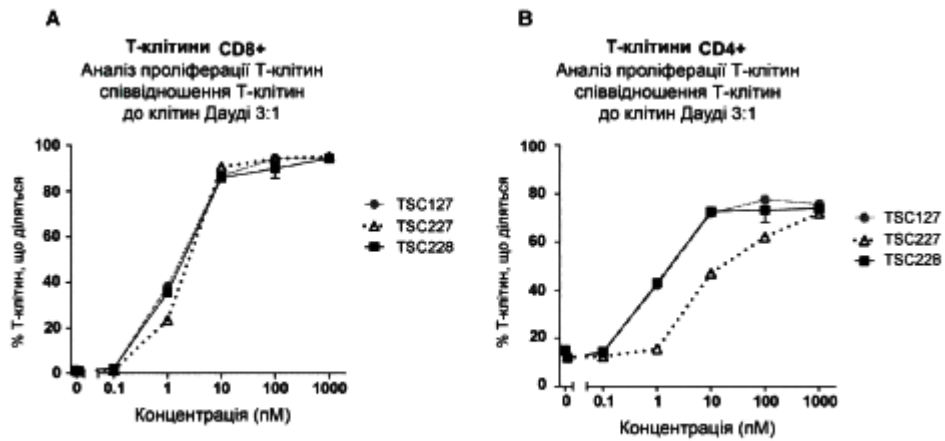
* За винятком останньої точки часу

DRA234 демонструє значно більший період напіввиведення, ніж DRA161

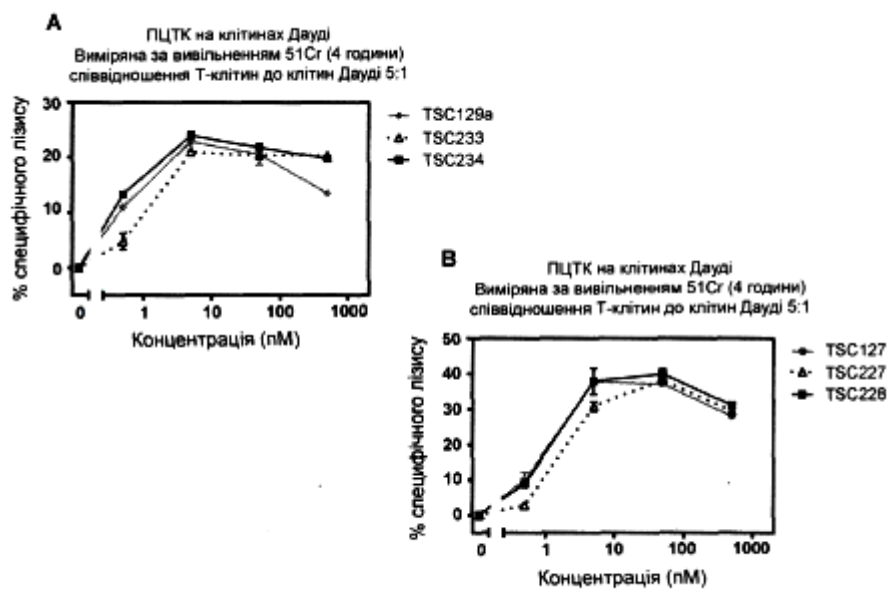
Фіг. 20



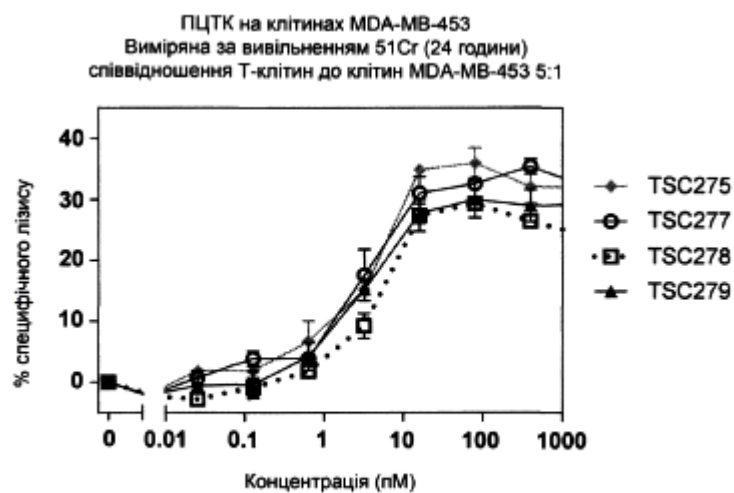
Фіг. 21



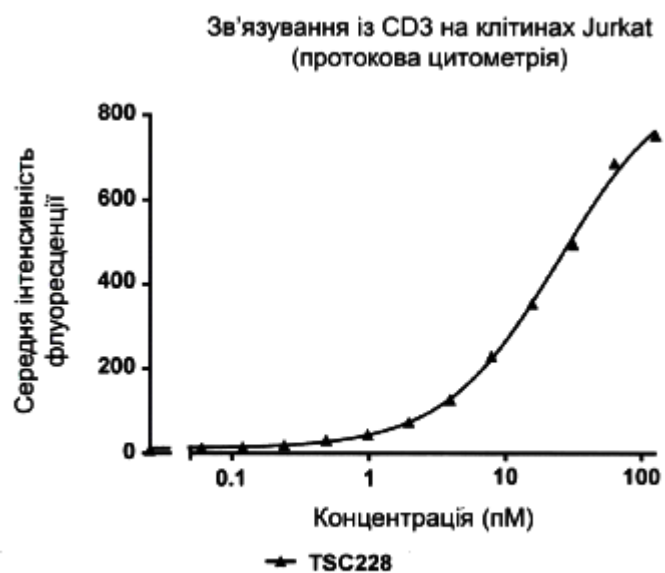
Фіг. 22



Фіг. 23

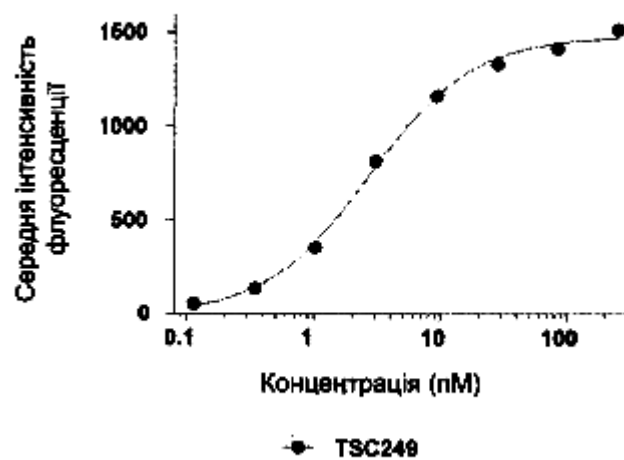


Фіг. 24

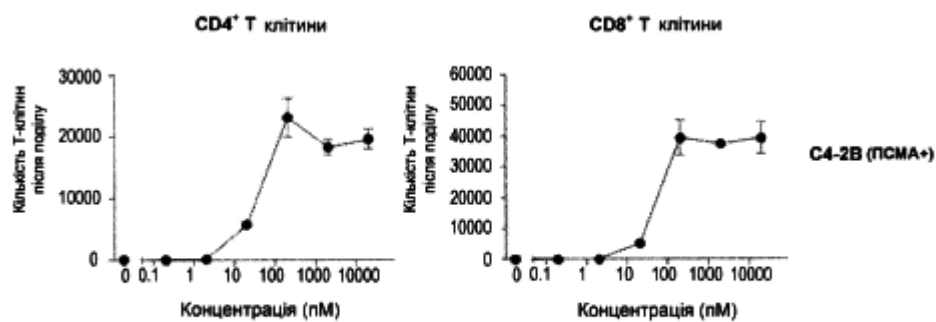


Фіг. 25A

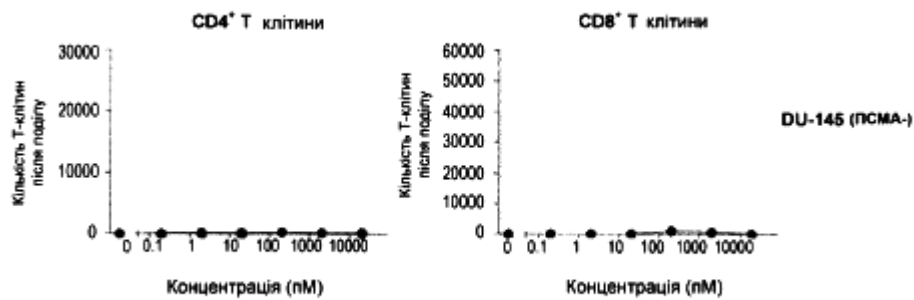
Зв'язування із CD3 на клітинах Jurkat
(протокова цитометрія)



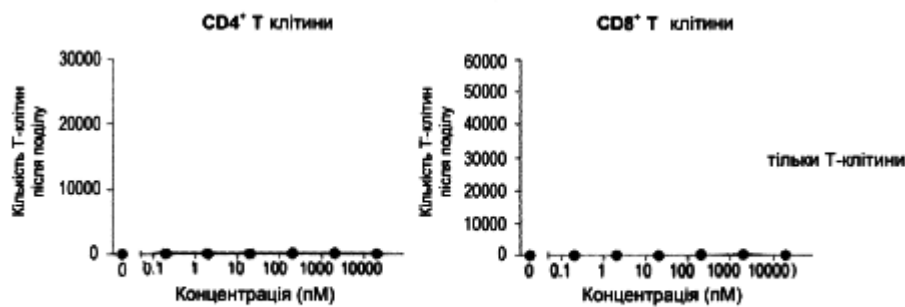
Фіг. 25В



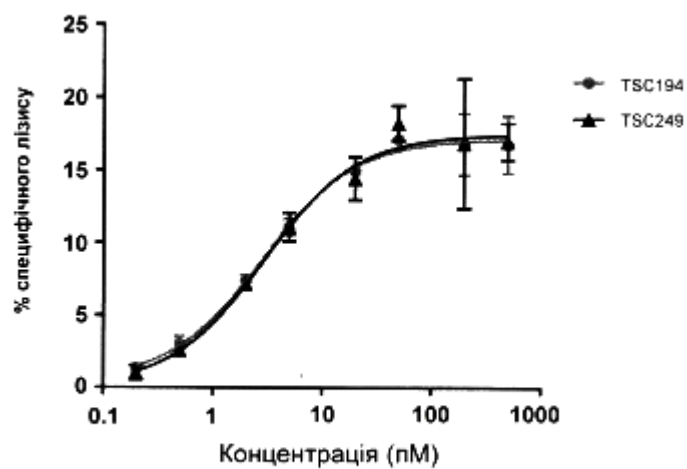
Фіг. 26А



Фіг. 26В



Фіг. 26С



Фіг. 27

Комп'ютерна верстка Л. Ціхановська

Міністерство економічного розвитку і торгівлі України, вул. М. Грушевського, 12/2, м. Київ, 01008, Україна

ДП "Український інститут інтелектуальної власності", вул. Глазунова, 1, м. Київ – 42, 01601