

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(11) **044346**

(13) **B1**

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ

(45) Дата публикации и выдачи патента
2023.08.18

(51) Int. Cl. **C07K 14/705** (2006.01)

(21) Номер заявки
202090974

(22) Дата подачи заявки
2018.10.17

(54) ВАРИАНТНЫЕ ИММУНОМОДУЛИРУЮЩИЕ БЕЛКИ ЛИГАНДА ICOS И СОПУТСТВУЮЩИЕ КОМПОЗИЦИИ И СПОСОБЫ

(31) 62/574,161

(32) 2017.10.18

(33) US

(43) 2020.08.05

(86) PCT/US2018/056381

(87) WO 2019/079520 2019.04.25

(71)(73) Заявитель и патентовладелец:
**ЭЛПАЙН ИММЬОН САЙЕНСИЗ,
ИНК. (US)**

(56) WO-A2-2016168771

WO-A1-2017048878

WO-A2-2017181148

DATABASE Geneseq [Online], 19 April 2007 (2007-04-19), "Human B7RP1 extracellular domain (ECD), truncated form SEQ ID NO:67.", XP002787562, retrieved from EBI accession no. GSP:AER57743, Database accession no. AER57743, sequence

WO-A2-2011020024

(72) Изобретатель:
**Эванс Лоуренс, Корнакер Майкл,
Свенсон Райан (US)**

(74) Представитель:
Фелицына С.Б. (RU)

(57) В изобретении представлены иммуномодулирующие белки, содержащие варианты ICOSL и нуклеиновые кислоты, кодирующие такие белки. Иммуномодулирующие белки обеспечивают терапевтическую пользу при различных иммунологических и онкологических состояниях. Предлагаются композиции и способы получения и применения таких белков.

044346

B1

044346

B1

Перекрестные ссылки на родственные заявки

Заявка на данный патент заявляет приоритет предварительной патентной заявки 62/574161, поданной 18 октября 2017 г., которая озаглавлена "ВАРИАНТНЫЕ ИММУНОМОДУЛИРУЮЩИЕ БЕЛКИ ЛИГАНДА ICOS И СОПУТСТВУЮЩИЕ КОМПОЗИЦИИ И СПОСОБЫ", содержание которой полностью включено ссылкой.

Включение перечня последовательностей ссылкой

Заявка подается вместе с Перечнем последовательностей в электронном формате. Список последовательностей представлен как файл под названием 761612002240SeqList.txt, созданный 13 октября 2018 г., размер которого составляет 1655996 байт. Информация списка последовательностей в электронном формате включена в виде ссылки в полном объеме.

Область техники, к которой относится изобретение

Настоящее изобретение относится к композициям для терапевтического модулирования иммунного ответа при лечении онкологических и иммунологических заболеваний. В некоторых аспектах настоящее раскрытие относится к особым вариантам лиганда ICOS (ICOSL), которые проявляют улучшенное связывание, например, аффинность или селективность, с одним или обоими когнатными белками-партнерами связывания, ICOS или CD28.

Предшествующий уровень техники

Модуляция иммунного ответа путем вмешательства в процессы, происходящие в иммунологическом синапсе (IS), образованные посредством и между антигенпрезентирующими клетками (APC) или клетками-мишенями и лимфоцитами, вызывает всё больший интерес для медицины. Механистически, белки клеточной поверхности в IS могут включать координированное и часто одновременное взаимодействие нескольких белковых мишеней с одиночным белком, с которым они связываются. Взаимодействие IS происходит при тесной ассоциации с соединением двух клеток, и один белок в этой структуре может взаимодействовать как с белком в той же клетке (цис), так и с белком на связанной клетке (транс), вероятно, в одно и то же время. Хотя известны терапевтические средства, которые могут модулировать IS, существует потребность в улучшенных терапевтических средствах. В данном документе предлагаются иммуномодулирующие белки, включая растворимые белки или трансмембранные иммуномодулирующие белки, способные экспрессироваться на клетках, которые отвечают таким потребностям.

Резюме

В данном документе представлен полипептид вариантного лиганда ICOS (ICOSL), содержащий одну или несколько модификаций аминокислот в домене суперсемейства иммуноглобулинов (IgSF) референсного полипептида ICOSL, где референсный полипептид ICOSL представляет собой укороченный внеклеточный домен, содержащий непрерывную последовательность аминокислот, содержащую аминокислоты 1-112 и С-концевое укорочение, по меньшей мере, на 25 аминокислот относительно последовательности внеклеточного домена ICOSL, представленной в SEQ ID NO: 32. В некоторых из любых предлагаемых воплощений вариантный полипептид ICOSL демонстрирует измененное связывание с эктодоменом(ами) ICOS или CD28 по сравнению со связыванием референсного полипептида ICOSL с тем же эктодоменом(ами). В некоторых из любых предлагаемых воплощений вариантный полипептид ICOSL демонстрирует измененное связывание с эктодоменом(ами) ICOS или CD28 по сравнению со связыванием референсного полипептида ICOSL с тем же эктодоменом(ами).

В некоторых воплощениях С-концевое укорочение составляет, по меньшей мере, 30, по меньшей мере, 40, по меньшей мере, 50, по меньшей мере, 60, по меньшей мере, 70, по меньшей мере, 80, по меньшей мере, 90, по меньшей мере, 100, по меньшей мере, 125 аминокислотных остатков. В некоторых из любых предлагаемых воплощений референсный полипептид ICOSL изменен или отсутствует сайт расщепления протеазой, обозначенный как аминокислоты 204-209 в SEQ ID NO: 32. В некоторых примерах референсный полипептид ICOSL включает последовательность аминокислот, приведенную в SEQ ID NO: 545. В некоторых аспектах референсный полипептид ICOSL включает последовательность аминокислот, приведенную в SEQ ID NO: 545.

В данном документе представлен вариант полипептида лиганда ICOSL (ICOSL), содержащий одну или несколько модификаций аминокислот в референсном полипептиде ICOSL, где референсный полипептид ICOSL состоит из аминокислотной последовательности, представленной в SEQ ID NO: 545. В данном документе также представлен вариант полипептида лиганда ICOSL (ICOSL), содержащий одну или несколько модификаций аминокислот в домене суперсемейства иммуноглобулинов (IgSF) референсного полипептида ICOSL, где референсный полипептид ICOSL изменен в одной или нескольких аминокислотах, соответствующих аминокислотам 204-209 относительно SEQ ID NO: 32. В некоторых из любых предлагаемых воплощений вариантный полипептид ICOSL проявляет измененное связывание с одним или несколькими его партнерами по связыванию по сравнению со связыванием референсного полипептида ICOSL с одним или несколькими партнерами по связыванию. В некоторых из любых предлагаемых воплощений вариантный полипептид ICOSL проявляет повышенное связывание с одним или несколькими его партнерами по связыванию по сравнению со связыванием референсного полипептида ICOSL с одним или несколькими партнерами по связыванию.

В некоторых из любых предлагаемых воплощений изменение (например, модификация) включает

делецию одной или нескольких смежных аминокислот, соответствующих аминокислотам 204-209, относительно SEQ ID NO: 32. В некоторых случаях референсный полипептид ICOSL включает последовательность аминокислот, указанную в любой из SEQ ID NO: 600-605. В некоторых из любых предлагаемых воплощений референсный полипептид ICOSL состоит из аминокислотной последовательности, представленной в любой из SEQ ID NO: 600-605.

В некоторых из любых предлагаемых воплощений изменение (например, модификация) включает, по меньшей мере, одну аминокислотную замену в одном или обоих положениях 207 и 208, соответствующих положениям, изложенным в SEQ ID NO: 32. В некоторых примерах, по меньшей мере, одна аминокислотная замена представляет собой N207A, N207G или L208G или их консервативную аминокислотную замену.

В некоторых из любых предлагаемых воплощений референсный полипептид ICOSL включает последовательность аминокислот, представленную в любой из SEQ ID NO: 623-628. В некоторых из любых предлагаемых воплощений референсный полипептид ICOSL включает последовательность аминокислот, представленную в любой из SEQ ID NO: 623-628.

В некоторых из любых предлагаемых воплощений вариантный полипептид ICOSL демонстрирует пониженное протеолитическое расщепление при экспрессии в клетке. В некоторых примерах клетка является клеткой млекопитающего. В некоторых случаях клетка представляет собой клеточную линию яичника китайского хомячка (CHO) или ее производное.

В некоторых из любых таких воплощений аминокислотная модификация представляет собой аминокислотную замену, вставку или делецию. В некоторых из любых предлагаемых воплощений одна или несколько аминокислотных модификаций находятся в положении, соответствующем положению(ям), выбранному из 10, 11, 13, 16, 18, 20, 25, 27, 30, 33, 37, 38, 42, 43, 47, 52, 54, 57, 61, 62, 67, 71, 72, 74, 75, 77, 78, 80, 84, 89, 90, 92, 93, 94, 96, 97, 98, 99, 100, 102, 103, 107, 109, 110, 111, 113, 115, 116, 117, 119, 120, 121, 122, 126, 129, 130, 132, 133, 135, 138, 139, 140, 142, 143, 144, 146, 148, 151, 152, 153, 154, 155, 156, 158, 161, 164, 166, 168, 172, 173, 175, 190, 192, 193, 194, 198, 201, 203, 207, 208, 210, 212, 217, 218, 220, 221, 224, 225 или 227 относительно SEQ ID NO: 32. В некоторых из любых предлагаемых воплощений одна или несколько аминокислотных модификаций находятся в положении, соответствующем положению(ям), выбранному из 10, 11, 13, 16, 18, 20, 25, 26, 27, 30, 33, 37, 38, 42, 43, 47, 52, 54, 57, 61, 62, 67, 71, 72, 74, 75, 77, 78, 80, 84, 89, 90, 92, 93, 94, 96, 97, 98, 99, 100, 102, 103, 107, 109, 110, 111, 113, 115, 116, 117, 119, 120, 121, 122, 126, 129, 130, 132, 133, 135, 137, 138, 139, 140, 142, 143, 144, 146, 151, 152, 153, 154, 155, 156, 158, 161, 164, 166, 168, 172, 173, 175, 190, 192, 193, 194, 198, 201, 203, 207, 208, 210, 212, 217, 218, 220, 221, 224, 225 или 227 относительно SEQ ID NO: 32.

В некоторых из предлагаемых воплощений одна или несколько модификаций аминокислот выбраны из M10V, M10I, V11E, S13G, E16V, S18R, A20V, S25G, F27S, F27C, N30D, Y33del, Q37R, K42E, T43A, Y47H, N52A, N52C, N52D, N52G, N52H, N52K, N52L, N52M, N52Q, N52R, N52S, N52T, N52V, N52Y, S54A, S54F, S54P, N57A, N57D, N57E, N57H, N57K, N57L, N57M, N57P, N57Q, N57S, N57T, N57V, N57W, N57Y, R61C, R61S, Y62F, L67P, A71T, G72R, L74Q, R75Q, D77G, F78L, L80P, N84Q, E90A, K92R, F93L, H94E, H94D, L96F, V97A, L98F, S99G, Q100A, Q100D, Q100G, Q100K, Q100L, Q100M, Q100N, Q100P, Q100R, Q100S, Q100T, Q100V, L102R, G103E, V107A, V107I, S109G, S109N, E101, V110I, T113E, H115R, H115Q, V116A, A117T, N119Q, F120I, S121G, V122A, V122M, F120S, S126T, S126R, H129P, S130G, S132F, Q133H, E135K, F138D, C1402, T3S, T3S N144D, Y146C, V151A, Y152C, Y152H, W153R, I154F, N155H, N155Q, K156M, D158G, L161P, L161M, L166Q, N168Q, F172S, L173S, M175T, T190A, T190A, N194D, C198R, N201S, L203P, L203F, N207Q, L208P, V210A, S212G, D217V, I218T, I218N, E220G, R221G, R221I, I224V, T225A, N227K или их консервативной аминокислотной замены.

В некоторых из предлагаемых воплощений одна или несколько модификаций аминокислот выбраны из M10V, M10I, V11E, S13G, E16V, S18R, A20T, A20V, S25G, R26S, F27C, F27S, N30D, Y33del, Q37R, T38P, K42E, T43A, Y47H, N52A, N52C, N52D, N52G, N52H, N52K, N52L, N52M, N52P, N52Q, N52R, N52S, N52T, N52V, N52Y, S54A, S54F, S54P, N57A, N57D, N57E, N57H, N57K, N57L, N57M, N57P, N57Q, N57S, N57T, N57V, N57W, N57Y, R61C, R61S, Y62F, L67P, A71T, G72R, L74Q, R75Q, D77G, F78L, L80P, N84Q, DAGG, K92R, F93L, H94D, H94E, L96F, L96I, V97A, L98F, S99G, Q100A, Q100D, Q100E, Q100G, Q100K, Q100L, Q100M, Q100N, Q100P, Q100R, Q100S, Q100T, Q100A, L102R, G103R, V107I, S109G, S109N, V110A, V110D, V110N, E111del, T113E, H115Q, H115R, V116A, A117T, N119Q, F120I, F120S, S121G, V122A, V122M, S126I, S126G, S126F, S126F, T137A, F138L, T139S, C140del, C140D, S142F, I143T, I143V, N144D, Y146C, V151A, Y152C, Y152H, W153R, I154F, N155H, N155Q, K156M, D158I, L161L116 166Q, N168Q, F172S, L173S, M175T, T190A, T190S, S192G, V193A, V193M, N194D, C198R, N201S, L203F, L203P, N207Q, L208P, V210A, S212G, I21G, I21G, D7 R221I, R221K, I224V, T225A, T225S, N227K или их консервативной аминокислотной замены.

В некоторых из любых предлагаемых воплощений одна или несколько модификаций аминокислот находятся в положении, соответствующем положению(ям) 52, 57 или 100. В некоторых из предлагаемых воплощений одна или несколько модификаций аминокислот выбраны из N52A, N52C, N52D, N52G, N52H, N52K, N52L, N52M, N52Q, N52R, N52S, N52T, N52V, N52Y, N57A, N57D, N57E, N57F, N57H, N57K, N57L, N57M, N57P, N57Q, N57S, N57T, N57V, N57Y, N57W, Q100A, Q100D, Q100G, Q100K,

Q100L, Q100M, Q100N, Q100P, Q100R, Q100V, Q100S или Q100T, Q100T. В некоторых из предлагаемых воплощений одна или несколько модификаций аминокислот выбраны из N52A, N52C, N52D, N52G, N52H, N52K, N52L, N52M, N52Q, N52R, N52S, N52T, N52V, N52Y, S54A, S54P, N57A, N57D, N57E, N57F, N57F, N57K, N57L, N57M, N57P, N57Q, N57S, N57T, N57V, N57Y, N57W, Q100A, Q100D, Q100G, Q100K, Q100L, Q100M, Q100N, Q100P, Q100R, Q100R, Q100R, Q100T или Q100V. В некоторых примерах одну или несколько модификаций аминокислот выбирают из N52Y/N57Y/F138L/L203P, N52H/N57Y/Q100P, N52S/Y146C/Y152C, N52H/C198R, N52H/C140D/T225A, N52H/C198R/T225A, N52H/K92R, N52H/S99G, N57Y/Q100P, N52S/S130G/Y152C, N52S/Y152C, N52S/C198R, N52Y/N57Y/Y152C, N52Y/N57Y/H129P/C198R, N52H/T161115, N52D/S54P, N52K/L208P, N52S/Y152H, N52D/V151A, N52H/I143T, N52S/L80P, N52S/R75Q/L203P, N52S/D158G, N52D/Q133H, N52S/N57Y/H94F L969, N52S/N57Y/H94D/L96F/L98F/Q100R/G103E/F120S, N52H/F78L/Q100R, N52H/N57Y/Q100R/V110D, N52H/N57Y/R75Q/Q100R/V110D, N52H/N57Y/Q100R/L74Q/Q100R/V110D, N52H/Q100R, N52H/S121G, A20V/N52H/N57Y/Q100R/S109G, N52H/N57Y/R61S/Q100R/V110D/L173S, N52H/N57Y/Q100R/V1002A, N100/F172S, N52H/N57Y, N52S/F120S, N52S/V97A, N52S/G72R, N52S/A71T/A117T, N52S/E220G, Y47H/N52S/V107A/F120S, N52H/N57Y/Q100R/V110D/S752/N52H/N57Y/Q100R/V110D/H115R/Y152C/K156M/C198R, Q37R/N52H/N57Y/Q100R/V110N/S142F/C198R/D217V/R221G, N52H/N57Y/Q100R/V110D/C198R, N52H/N57Y/Q100R/V110D/V116A/L161M/F172S/S192G/C198R, F27S/N52H/N57Y/V110N, N52S/H94E/L96I S166 N52S/F93L/I143V/R221G, A20T/N52D/Y146C/Q164L, V11E/N30D/N52H/N57Y/H94E/L96I/L98F/N194D/V210A/I218T, N52S/H94E/L96I/V122E, N12H L96I/F120I/S126T/W153R/I218N, M10V/S18R/N30D/N52S/S126R/T139S/L203F, S25G/N30D/N52S/F120S/N227K, N30D/N52S/L67P/Q100K/D217H2 R2/212H2 R2 N57Y/Q100R/V110D/A117T/T190S/C198R, N52H/N57Y/Q100R/V110D/F172S/C198R, S25G/F27C/N52H/N57Y/Q100R/V110D/E135K/L173S/C198R2 C198R52 R221I, M10I/S13G/N52H/N57Y/D77G/V110A/H129P/I143V/F172S/V193M/C198R, N52H/N57Y/R61C/Y62F/Q100R/V110N/F120S/C198R, N52H/H111 C198R, N52H/N57Y/Q100R/V110D/N144D/F172S/C198R, N52S/H94E/L98F/Q100R, N52S/E90A, N30D/K42E/N52S, N52S/F120S/I143V/I22457/Q210/N52H/N C198R/S212G, N52H/N57Y/Q100R/C198R, N52S/N194D, N52H/N57Y/Q100R/L102R/V110D/H115R/C198R, N52H/N57Y/Q100R/V110D/C198R/S212Y N198R/S212G N194 N52S/N194D, N52H/N57Y/Q100R/L102R/V110D/H115R/C198R, N52S/S54P, T38P/N52S/N57D, N52H/C140del/T225A, N52H/F78L/Q100R/C198R, N52H/N101/R755 N52H/N57Y/L74Q/V110D/S192G, N52H/S121G/C198R, N52S/F120S/N227K, N52S/A71T/A117T/T190A/C198R, T43A/N52H/N57Y/L74Q/D89G/V2 N1Y/F2 N1Y/F2N1D Q100R/V110D/S132F/M175T, N52D, N52H/N57Y/Q100R/V107I/V110D/I154F/C198R/R221G, N52Q/N207Q, N52Q/N168Q, N52Q/N84Q, N52Q/N119Q, N52Q/N119Q, N52Q/N119Q N84Q/N207Q, N52Q/N119Q/N155Q, N52H/N84Q/N119Q, N52H/N84Q, N52H/N84Q/N168Q/N207Q, N52Q/N84Q/N155Q/N168Q, N52Q/N84Q/N119Q/N168, N169/N168 N207Q, N52Q/N84Q/N119Q/N155Q, N52Q/N84Q/N119Q/N155Q/N207Q, N52Y/F138L/L203P, N57Y/Q100R/C198R, N57Y/F138L/L203P, Q100R/F13RL N10011/F13RL, N1001/F138L C198R, N52H/N57Y/Q100R/F172S/C198R, N52H/N57Y/Q100R/H115R/F172S/C198R, N52H/N57Y/Q100R/H115R/I143V/F172S/C198R, N52H/N57R/2/R2/2/R2/R17/2/R/R/R/R/S/R/R/R/S/R/R/R/R/S/R/R/R/R/S/H/R/R/R/R/H/R/ R/H/R C198R, N52H/V122A/F172S/C198R, N52H/N57Y/Q100R/H115R/F172S/N194D, N52H/N57Y/H115R/F172S/C198R, N52H/N57Y/Q100R/H115R/C198R, C198R N57Y/H115R, N52H/N57Y/Q100R/H115R, N52H/N57Y/Q100R/H115R/F172S/I224V, N52H/N57Y/Q100R/H115R/F172S, N52H/N57Y/Q100R/Q100R/F172R, N52H5 F172S, N52H/N57Y/Q100P/H115R/F172S, N52Y/N57Y/Q100P/F172S, E16V/N52H/N57Y/Q100R/V110D/H115R/C198R, E16V/N52H/N57Y/Q100R/V5105/11/155M1/H15611/H15611/H1/155/H1/6/15/H156/11/15/15/ 15/15/10/15/R156 F172S/C198R, N52S/E90A/H115R, N30D/K42E, N52S/H115R, N30D/K42E/N52S/H115R/C198R/R221I, N30D/K42E/N52S/H115R/C198R, N30D/K192/N5S N5D, N52S/H115R/F120S/I143V/C198R, N52S/H115R/F172S/C198R, N52H/N57Y/Q100P/C198R, N52H/N57Y/Q100P H115R/F172S/C198R, N52H/N57H/Q100P N57Y/Q100P/H115R, N52H/N57Y/Q100P/H115R/C198R, N52H/Q100R/C198R, N52H/Q100R/H115R/F172S, N52H/Q100R/F172S/C198R, N52H/Q100R/H2R1/H115 N57Y/Q100R/F172S/C198R, N52A/N57F/Q100S, N52A/N57H/Q100S, N52A/N57Y/Q100A, N52D/N57A/Q100A, N52D/Q100S, N52G/Q100A, N52H/Q100A, N52M/N57 N52M/N57W/Q100P, N52Q/N57F, N52Q/N57S/Q100A, N52R/N57L/Q100A, N52R/N57Y/Q100P, N52R/N57Y/Q100S, N52S/N57A/Q100A, N52S/N57H/Q100E, N52S/N57L/Q100S, N52S/N57M/Q100S, N52S/N57Y/Q100S, N52S/N57Y/Q100M, N52S/N57Y/Q100V, N52T/N57H/Q100S, N52T/N57H/Q100A, N52T/N57Y N52V/N57L/Q100A, N52H/N57Y/Q100K, N52K/N57Y/Q100R, N52L/N57H/Q100R, N52R/N57F/Q100N, N52R/N57F/Q100P, N52R/N57F/Q100R, N52R/N57F/Q100T, N52R/N57F/Q100T N57H/Q100K, N52R/N57L/Q100S, N52R/N57W/Q100K, N52R/N57W, N52R/N57Y/Q100R, N52C/N57E/Q100S, N52G/N57P/Q100D, N52G/N57V/Q100G, N52G/N57V, N52G/N57V N57V, N52P/N57P, N52P/N57S/Q100G, N52S/N57L/Q100G, N52T/N57K/Q100P, N52V/N57T/Q100L или N57Q/Q100P.

В некоторых из предлагаемых воплощений одна или несколько модификаций аминокислот выбраны из N52Y/N57Y/F138L/L203P, N52H/N57Y/Q100P, N52S/Y146C/Y152C, N52H/C198R, N52H/C140D/T225A, N52H/C198R/T225A, N52H/K92R, N52H/S99G, N57Y/Q100P, N52S/S130G/Y152C, N52S/Y152C, N52S/C198R, N52Y/N57Y/Y152C, N52Y/N57Y/H8R1 C1H/H129P C198R, N52S/T113E, N52D/S54P, N52K/L208P, N52S/Y152H, N52D/V151A, N52H/I143T, N52S/L80P, F120S/Y152H/N201S, N52S/R75Q/L203D, Q52H2/N52S, D52S N52S/N57Y/H94D/L96F/L98F/Q100R, N52S/N57Y/H94D/L96F/L98F/Q100R/G103E/F120S, N52S/G103E, N52H/F78L/Q100R, N52H/N57Y/Q100R/V110D, N1 R75Q/Q100R/V110D, N52H/N57Y/Q100R, N52H/N57Y/L74Q/Q100R/V110D, N52H/Q100R, N52H/S121G, A20V/N52H/N57Y/Q100R/S109G, N52H/N57Y/R61S/R61S L173S, N52H/N57Y/Q100R/V122A, N52H/N57Y/Q100R/F172S, N52H/N57Y, N52S/F120S, N52S/V97A, N52S/G72R, N52S/A71T/A117T, N52S/E220G, Y47H F120S, N52H/N57Y/Q100R/V110D/S132F/M175T, E16V/N52H/N100Y/Q100R/V110D/H115R/Y152C/K156M/C198R, Q37R/N52H/N57Y/Q100R/V110N/S142F/C198R/D217V/R221G, N52H/N57Y/Q100R/V110D/C198R, N52H/N57Y/Q100R/V110D/V116A/L161S192 F2/F7196/S192/F2/N52H/N57Y/V110N, N52S/H94E/L96I/S109N/L166Q, S18R/N52S/F93L/I143V/R221G, A20T/N52D/Y146C/Q164L, V11E/N30D/N52H/N57H/N4D986/V210A/I218T, N52S/H94E/L96I/V122M, N52H/N57Y/H94E/L96I/F120I/S126T/W153R/I218N, M10V/S18R/N30D/N52S/S126R/T139S/L203F N25S, L203F, S25/N227K, N30D/N52S/L67P/Q100K/D217G/R221K/T225S, N52H/N57Y/Q100R/V110D/A117T/T190S/C198R, N52H/N57Y/Q100R/V110D/F172S/C19827725/N195S/Q100R/V110D/E135K/L173S/C198R, N52H/N57Y/V110A/C198R/R221I, M10I/S13G/N52H/N57Y/D77G/V110A/H129P/I143V/F172S/V193M, R61N61R/Q100R/V110N/F120S/C198R, N52H/N57Y/Q100R/V110D/H115R/C198R, N52H/N57Y/Q100R/V110D/N144D/F172S/C198R, N52S/H94E/L98F/Q100D, N52S, N52S, N52S, N52S, N52S, N52S/N52S, N52S/F120S/I143V/I224V, N52H/N57Y/Q100R/V110D/C198R/S212G, N52H/N57Y/Q100R/C198R, N52S/N194D, N52H/N57Y/Q100R/L102R/H1105/H1R1105/H5R110/N57Y/Q100R/V110D/C198R/S212G, N52H/N57Y/Q100R/C198R, N52S/N194D, N52H/N57Y/Q100R/L102R/V110D/H115R/C198R, N52S/S54P, T38P/N40/N52S T225A, N52H/F78L/Q100R/C198R, N52H/N57Y/R75Q/Q100P/V110D, N52H/N57Y/L74Q/V110D/S192G, N52H/S121G/C198R, N52S/F120S/N227K, N52S7111 T1 C198R, T43A/N52H/N57Y/L74Q/D89G/V110D/F172S, N52H/N57Y/Q100R/V110D/S132F/M175T, N52H/N57Y/Q100R/V107I/V110D/I154F/C198Q/N21G N168Q, N52Q/N84Q, N52Q/N119Q, N52Q/N84Q/N168Q, N52Q/N84Q/N207Q, N52Q/N119Q/N155Q, N52H/N84Q/N119Q, N52H/N84Q, N52H/N84Q/NQ1/NQ2/N168Q N155Q/N168Q, N52Q/N84Q/N119Q/N168Q, N52Q/N84Q/N119Q/N207Q, N52Q/N84Q/N119Q/N155Q, N52Q/N84Q/N119Q/N155Q/N207Q, N52Y/F138R/L1004/N1007/N1003/N1003/C100R N57Y/F138L/L203P, Q100R/F138L, N52H/N57Y/Q100R/H115R/C198R, N52H/N57Y/Q100R/H115R/F172S/C198R, N52H/N57Y/Q100R/H115R/F172S/C198RY5 I143V/F172S/C198R, N52H/N57Y/Q100R/L102R/H115R/F172S/C198R, N52H/V122A/F172S/C198R, N52H/N57Y/Q100R/H115R/F172S/N194D, N52H1 15R/F172S/C198R, N52H/N57Y/H115R, N52H/N57Y/Q100R/H115R, N52H/N57Y/Q100R/H115R/F172S/I224V, N52H/N57Y/Q100R/H115R/H175Y/F172S, N52H1002 N52H/Q100R/H115R/I143T/F172S, N52H/N57Y/Q100P/H115R/F172S, N52Y/N57Y/Q100P/F172S, E16V/N52H/N57Y/Q100R/V110D/H115R/H195R/C198R V110D/H115R/Y152C/K156M/F172S/C198R, N52S/E90A/H115R, N30D/K42E, N52S/H115R, N30D/K42E/N52S/H115R/C198R/R221I, N30D/K42E/K30E/N52S/N52S/H115R/F172S/N194D, N52S/H115R/F120S/I143V/C198R, N52S/H115R/F172S/C198R, N52H/N57Y/Q100P/C198R, N52H/N57Y/Q100P/H2S19/N1/N19/N19/N19/N195/N195/F/N115/Q100P/F172S/C198R, N52H/N57Y/Q100P/H115R, N52H/N57Y/Q100P/H115R/C198R, N52H/Q100R/C198R, N52H/Q100R/H115R/F172S, N52H/Q100R/F172/H115R/F172S/C198R, N52H/N57Y/Q100R/F172S/C198R, N52A/N57F/Q100S, N52A/N57H/Q100S, N52A/N57Y/Q100A, N52D/N57A/Q100A, N52D/Q100H, N52G, N52G, N52G, N52G, N52G, N52G, N52G, N50/Q100A, N52M/N57H/Q100S, N52M/N57W/Q100P, N52Q/N57F, N52Q/N57S/Q100A, N52R/N57L/Q100A, N52R/N57Y/Q100P, N52R/N57Y/Q100S, N52S/N57A/Q100A, N52S/N57H/Q100E, N52S/N57L/Q100S, N52S/N57M/Q100S, N52S/N57Y/Q100S, N52S/N57Y/Q100M, N52S/N57Y/Q100V, N52T/N57H/Q100S, N52T/N100S Q100A, N52T/N57Y/Q100A, N52V/N57L/Q100A, N52H/N57Y/Q100K, N52K/N57Y/Q100R, N52L/N57H/Q100R, N52R/N57F/Q100N, N52R/N57F/Q100P, N52R/N57F, N52R/N57F N52R/N57F/Q100T, N52R/N57H/Q100K, N52R/N57L/Q100S, N52R/N57W/Q100K, N52R/N57W, N52R/N57Y/Q100R, N52C/N57E/Q100S, N52G/N57P/Q100D, N52G Q100G, N52G/N57V, N52L/N57V, N52P/N57P, N52P/N57S/Q100G, N52S/N57L/Q100G, N52T/N57K/Q100P, N52V/N57T/Q100L, N57Q/Q100P или R26S/N52H/N57/T137A/C198R.

В некоторых из любых предлагаемых воплощений одна или несколько модификаций аминокислот N52H/Q100R. В некоторых из любых предлагаемых воплощений вариантный полипептид ICOSL имеет

последовательность, представленную в SEQ ID NO: 567.

В некоторых из любых предлагаемых воплощений одна или несколько модификаций аминокислот представляют собой N52H/N57Y/Q100R. В некоторых из любых предлагаемых воплощений вариантный полипептид ICOSL включает последовательность, представленную в SEQ ID NO: 565.

В некоторых из любых предлагаемых воплощений одна или несколько модификаций аминокислот представляют собой N52L/N57H/Q100R. В некоторых из любых предлагаемых воплощений вариантный полипептид ICOSL включает последовательность, представленную в SEQ ID NO: 761.

В некоторых из любых предлагаемых воплощений одна или несколько аминокислотных модификаций представляет собой N52D. В некоторых из любых предлагаемых воплощений вариантный полипептид ICOSL включает последовательность, представленную в SEQ ID NO: 548.

В некоторых из любых предлагаемых воплощений одна или несколько модификаций аминокислот представляют собой N52H/N57Y/Q100P. В некоторых из любых предлагаемых воплощений вариантный полипептид ICOSL включает последовательность, представленную в SEQ ID NO: 570.

В некоторых из предлагаемых воплощений одна или несколько модификаций аминокислот выбраны из F120S/Y152H/N201S, E111del, Y33del, N168Q/N207Q, N84Q/N207Q, N155Q/N207Q, N119Q/N168Q, N119Q/N207Q, N119Q/N155Q, N84Q/N119Q, N84Q/N155Q/N168Q, N84Q/N168Q/N207Q, N84Q/N155H/N207Q, N155Q/N168Q/N207Q, N119Q N155Q/N168Q, NQ9/NQ9/NQ9/NQ9/N155H/N207Q, N84Q/N119Q/N155Q, N84Q/N119Q/N155Q/N168Q, N84Q/N155Q/N168Q/N207Q, N84Q/N119Q/N155Q/N207Q, N84Q/N119Q/N155Q/N168Q/N207Q или F138L/L203P.

В некоторых из любых таких воплощений одна или несколько модификаций аминокислот выбраны из C198R, D158G, E16V, E90A, F120S, F138L, F172S, H115R, H115X, I143T, I143V, I224V, K156M, K42E, K92R, L102R, L203, L208P, N194D, N30D, N52A, N52D, N52G, N52H, N52K, N52L, N52M, N52Q, N52R, N52S, N52T, N52Y, N57F, N57H, N57K, N57L, N57M, N57P, N57S, N57V, N57, Q100A, Q100D, Q100E, Q100K, Q100M, Q100P, Q100R, Q100S, Q100T, Q133H, R221I, R75Q, S54A, S54P, T113E, T225A, V110D, V122A, Y146C, Y152C, A117T, A91V, AE88D, C140del, C198R, D158G, D77G, D90K, E117G, E135K, E16V, E81A, E88D, E90A, F120I, F120S, F138L, F172S, F27C, F92Y, G72R, H115R, H115T, H115T, H125, I143T, I143V, I154F, I218N, I218T, I224V, K156M, K169E, K36G, K42E, K89R, K92R, K93R, L102R, L161P, L166Q, L173S, L203F, L203P, L20P, L70P, L708, L708, L708, L708, L80P, L96I, L98F, M10I, M10V, N115Q, N119Q, N122S, N144D, N155X, N168Q, N168X, N178S, N194D, N207Q, N207X, N227K, N25S, N30D, N525, NA 7F, N57H, N57L, N57M, N57S, N57V, N57W, N57Y, N63S, N84Q, Q100G, Q100N, Q100V, R221G, S109G, S109N, S114T, S121G, S126R, S126T, S130G, S192F, S132F S212G, S25G, S54A, S54P, S99G, T113E, T120S, T130A, T139S, T190A, T199S, T225A, T41I, V107I, V110A, V110D, V11E, V122A, V122M, Y152, Y152, Y152, Y152, Y152.

В некоторых из предлагаемых воплощений одна или несколько модификаций аминокислот выбраны из N52S, N52H, N52D, N52H/N57Y/Q100P, N52S/Y146C/Y152C, N52H/C198R, N52H/C198R/T225A, N52H/K92R, N57Y, N52S/C198R, N52S/T113E, S54A, N52D/S54P, N52K/L208P, N52H/I143T, N52S/R75Q/L203P, N52S/D158G, N52D/Q133H, N52H/N57Y/Q100R/V122A, N52H/N57Y/Q100R/F172S, N52H/N57Y/Q100R, N52S/N194D, N52H/N57Y/Q100R/L102R/V110D/H115R/C198R, N52S/E90A, N52S/F120S/I143V/I224V, N52H/N57Y/Q100R/F172S/C198R, N52H/N57Y/Q100R/H115R/F172S/C198R, N52Y/N57Y/Q100P/F172S, E16V/N52H/N57Y/Q100R/V110D/H115R/Y152C/K156M/F172S/C198R, N52S/H115R/F120S/I143V/C198R, N52H/N57Y/Q100P/C198R, N52H/N57Y/Q100P/H115R/F172S/C198R, N52H/N57Y/Q100P/F172S/C198R, N52H/N57Y/Q100P/H115R, N52H/N57Y/Q100P/H115R/C198R, N52H/Q100R/C198R, N52H/Q100R/H115X/F172S/C198R, N52H/Q100R/H115R/F172S/C198R, N52H/N57Y/Q100R/H115R/F172S/C198R, N52H/N57Y/Q100R/H115R/F172S, N52H/N57Y/Q100R/H115R/F172S/C198R, Q100R, N52Y/F138L/L203P, N57Y/Q100R/C198R, N57Y/F138L/L203P, N57Y/Q100P, Q100R/F138L, N52H/N57Y/Q100R/H115R, N52H/N57Y/Q100R/F172S, N52H/N57Y/Q100R/H115R/F172S/I224V, N52H/N57Y/Q100R/H115R/F172S, N52H/N57Y/Q100R/H115R/C198R, N52H/N57Y/Q100R/F172S/C198R, N52H/N57Y/Q100R/H115R/F172S/C198R, N52H/N57Y/Q100R/H115R/I143V/F172S/C198R, N52H/N57Y/Q100R/L102R, H115R/F172S/C198R, N52H/N57Y/Q100R/H115R F172S/N194D, N52H/N57Y/H115R/F172S/C198R, N52H/N57Y/Q100R/H115R/C198R, N52H/N57Y/H115R, N52H/Q100R/H115R/I143T F172S, N52H/N57Y/Q100P/H115R/F172S, E16V/N52H/N57Y/Q100R/V110D/H115R/C198R, N52S/E90A/H115R, N30D/K42E/N52S/H115R/C198R/R221I, N30D/K42E/N52S/H115R/C198R, N30D/K42E/N52S/H115R/F172S/N194D, N30D/K42E/N52S/H115R, N52S/E90A/H115R, N30D/K42E/N52S/H115R, N52A/N57H/Q100S, N52A/N57Y/Q100A, N52D/Q100S, N52G/Q100A, N52M/N57H/Q100S, N52M/N57W/Q100P, N52Q/N57S/Q100A, N52R/N57L/Q100A, N52S/N57H/Q100E, N52S/N57L/Q100S, N52S/N57M/Q100S, N52S/N57Y/Q100M, N52T/N57H/Q100S, N52R/N57F/Q100P, N52R/N57F/Q100T, N52R/N57W/Q100K, N52R/N57W, N52G/N57P/Q100D, N52G/N57V/Q100G, N52G/N57V, N52L/N57V, N52S/N57L/Q100G or N52T/N57K/Q100P; or N52S, N52H, N52D, N52Y/N57Y/F138L/L203P, N52H/N57Y/Q100P, N52S/Y146C/Y152C, N52H/C198R, N52H/C140del/T225A, N52H/C198R/T225A, N52H/K92R, N52H/S99G, N57Y, N57Y/Q100P, N52S/S130G/Y152C, N52S/Y152C,

N52S/C198R, N52Y/N57Y/Y152C, N52Y/N57Y/H129P/C198R, N52H/L161P/C198R, N52S/T113E, S54A, N52D/S54P, N52K/L208P, N52S/Y152H, N52H/I143T, N52S/L80P, N52S/D158G, N52D/Q133H, L70Q/A91G/N144D, L70Q/A91G/E117G/I118V/T120S/T130A, L70R/A91G/I118V/T120S/T130A/T199S, L70Q/E81A/A91G/I118V/T120S/I127T/ T130A, N63S/L70Q/A91G/S114T/I118V/T120S/T130A, T41I/A91G, E88D/K89R/D90K/A91G/F92Y/K93R/N122S/N178S, E88D/K89R/D90K/A91G/F92Y/K93R, AE88D/K89R/D90K/A91G/F92Y/K93R, K36G/L40M, N52H/N57Y/Q100R/V122A, N52H/N57Y/Q100R/F172S, N52H/N57Y/Q100R, N52S/F120S/N227K, N52S/N194D, N52S/F120S, N52S/G72R, N52S/A71T/A117T/T190A/C198R, N52H/N57Y/Q100R/V107I/V110D/S132F/I154F/C198R/R221G, E16V/N52H/N57Y/Q100R/V110D/H115R/Y152C/K156M/C198R, N52H/N57Y/Q100R/V110D/C198R, V11E/N30D/N52H/N57Y/H94E/L96I/L98F/N194D/V210A/I218T, N52S/H94E/L96I/V122M, N52H/N57Y/H94E/L96I/F120I/S126T/W153R/I218N, M10V/S18R/N30D/N52S/S126R/T139S/L203F, S25G/N30D/N52S/F120S/N227K, N52H/N57Y/Q100R/V110D/F172S/C198R, N52H/N57Y/V110A/C198R/R221I, S25G/F27C/N52H/N57Y/Q100R/V110D/E135K/L173S/C198R, N52H/N57Y/V110A/C198R/R221I, M10I/S13G/N52H/N57Y/D77G/V110A/H129P/I143V/F172S/V193M,C198R, N52H/N57Y/Q100R/L102R/V110D/H115R/C198R, N52H/N57Y/Q100R/V110D/N144D/F172S/C198R, N52S/H94E/L98F/Q100R, N52S/E90A, N52S/F120S/I143V/I224V, N52H/N57Y/Q100R/F172S/C198R, N52H/N57Y/Q100R/H115R/ F172S/C198R, N52Y/N57Y/Q100P/F172S, E16V/N52H/N57Y/Q100R/V110D/H115R/Y152C/K156M/F172S/C198R, N52S/H115R/F120S/I143V/C198R, N52H/N57Y/Q100P/C198R, N52H/N57Y/Q100P/H115R/F172S/C198R, N52H/N57Y/Q100P/F172S/C198R, N52H/N57Y/Q100P/H115R, N52H/N57Y/Q100P/H115R/C198R, N52H/Q100R/C198R, N52H/Q100R/H115R/F172S, N52H/Q100R/H115X/F172S/C198R, N52H/Q100R/H115R/F172S/C198R, N52H/N57Y/Q100R/F172S/C198R, N52H/N57Y/Q100R/H115R/F172S/C198R, N52H/N57Y/Q100R/H115R/F172S, N52H/N57Y/Q100R/H115R/F172S/C198R, N52S/H94E/L96I/S109N/L166Q/, N52H/N57Y/Q100R/C198R, N52H/N57Y/L74Q/V110D/S192G, N52H/Q100R, N52H/S121G/C198R, A20V/N52H/N57Y/Q100R/S109G, N52H/N57Y/Q100P/C198R, N52H/N57Y/Q100R/V110D/C198R/S212G, L70Q/A91G/I118A/T120S/T130A/K169E, Q100R, N52Y/F138L/L203P, N57Y/Q100R/C198R, N57Y/F138L/L203P, N52H, N57Y, N57Y/Q100P, N52H/N57Y/Q100R/H115R, N52H/N57Y/Q100R/F172S, N52H/N57Y/Q100R/H115R/F172S/I224V, N52H/N57Y/Q100R/H115R/F172S, N52H/N57Y/Q100R/H115R/C198R, N52H/N57Y/Q100R/F172S/C198R, N52H/N57Y/Q100R/H115R/F172S/C198R, N52H/N57Y/Q100R/H115R/I143V/F172S/C198R, N52H/N57Y/Q100R/L102R H115R/F172S/C198R, N52H/N57Y/Q100R/H115R F172S/N194D, N52H/N57Y/H115R/F172S/C198R, N52H/N57Y/Q100R/H115R/C198R, N52H/N57Y/H115R, N52H/Q100R/H115R/I143T F172S, N52H/N57Y/Q100P/H115R/F172S, E16V/N52H/N57Y/Q100R/V110D/H115R/C198R, N30D/K42E/N52S/H115R/C198R R221I, N52S/E90A/H115R, N30D/K42E/N52S/H115R, N52S/H115R/F172S/C198R, N119Q, N207Q, N52Q/N207X, N168X/N207X, N52Q/N168Q, N84Q/N207Q, N119Q N155X, N52Q/N119Q, N52Q/N84Q/N207Q, N119Q/N155Q/N168Q, N52H/N84Q/N119Q, N52Q/N84Q/N155X/N168X, N52A/N57F/Q100S, N52A/N57H/Q100S, N52A/N57Y/Q100A, N52D/N57A/Q100A, N52D/Q100S, N52G/Q100A, N52H/Q100A, N52M/N57H/Q100S, N52M/N57W/Q100P, N52Q/N57F, N52Q/N57S/Q100A, N52R/N57L/Q100A, N52R/N57Y/Q100P, N52R/N57Y/Q100S, N52S/N57A/Q100A, N52S/N57H/Q100E, N52S/N57L/Q100S, N52S/N57M/Q100S, N52S/N57Y/Q100S, N52S/N57Y/Q100M, N52S/N57Y/Q100V, N52T/N57H/Q100S, N52T/N57H/Q100A, N52T/N57Y/Q100A, N52V/N57L/Q100A, N52H/N57Y/Q100K, N52K/N57Y/Q100R, N52L/N57H/Q100R, N52R/N57F/Q100N, N52R/N57F/Q100P, N52R/N57F/Q100R, N52R/N57F/Q100T, N52R/N57L/Q100S, N52R/N57W/Q100K, N52R/N57W, N52G/N57V, N52L/N57V, N52S/N57L/Q100G или N52T/N57K/Q100P. В некоторых из любых предлагаемых воплощений вариантный полипептид ICOSL проявляет повышенное связывание с эктодоменом ICOS или CD28 по сравнению со связыванием референсного полипептида ICOSL с тем же эктодоменом.

В некоторых из предлагаемых воплощений одна или несколько модификаций аминокислот выбраны из C198R, D158G, E16V, E90A, F120S, F138L, F172S, H115R, I143V, I224V, K156M, K42E, K92R, L102R, L203P, L208P, N194D, N30D, N52A, N52D, N52G, N52H, N52K, N52L, N52M, N52Q, N52R, N52S, N52T, N52Y, N57F, N57H, N57L, N57M, N57S, N57V, N57W, N57Y, Q100A, Q100, Q100K, Q100M, Q100P, Q100R, Q100S, Q133H, S212G, S54A, S54P, T113E, V110D, V122A, Y146C, Y152C или T225A.

В некоторых примерах одну или несколько модификаций аминокислот выбирают из N52A/N57Y/Q100A, N52D/Q100S, N52G/Q100A, N52M/N57H/Q100S, N52M/N57W/Q100P, N52Q/N57S/Q100A, N52R/N57L/Q100A, N52S/N57H/Q100E, N52S/N57L/Q100S, N52S/N57M/Q100S, N52S/N57Y/Q100M, N52T/N57H/Q100S, N52R/N57F/Q100P, N52R/N57F/Q100T, N52R/N57W/Q100K, N52R/N57W, N52G/N57V, N52L/N57V, N52S/N57L/Q100G, N52T/N57K/Q100P, N52S, N52H, N52D, N52Y/N57Y/F138L/L203P, N52H/N57Y/Q100P, N52S/Y146C/Y152C, N52H/C198R, N52H/C198R/T225A, N52H/K92R, N57Y, N52S/C198R, N52S/T113E, S54A, N52D/S54P, N52K/L208P, N52H/I143T, N52S/D158G, N52D/Q133H, N52H/N57Y/Q100R/V110D/C198R/S212G, N52H/N57Y/Q100R/V122A, N52H/N57Y/Q100R/F172S, N52H/N57Y/Q100R, N52S/N194D,

N52H/N57Y/Q100R/L102R/V110D/H115R/C198R, N52S/E90A, N52S/F120S/I143V/I224V, N52H/N57Y/Q100R/F172S/C198R, N52H/N57Y/Q100R/H115R/F172S/C198R, N52Y/N57Y/Q100P/F172S, E16V/N52H/N57Y/Q100R/V110D/H115R/Y152C/K156M/F172S/C198R, N52S/H115R/F120S/I143V/C198R, N52H/N57Y/Q100P/C198R, N52H/N57Y/Q100P/H115R/F172S/C198R, N52H/N57Y/Q100P/F172S/C198R, N52H/N57Y/Q100P/H115R, N52H/N57Y/Q100P/H115R/C198R, N52H/Q100R/C198R, N52H/Q100R/H115R/F172S, N52H/Q100R/H115X/F172S/C198R, N52H/Q100R/H115R/F172S/C198R, N52H/N57Y/Q100R/H115R/F172S/C198R, N52H/N57Y/Q100R/H115R/F172S/C198R, Q100R, N52Y/F138L/L203P, N57Y/Q100R/C198R, N57Y/F138L/L203P, N52H, N57Y, N57Y/Q100P, Q100R/F138L, N52H/N57Y/Q100R/H115R, N52H/N57Y/Q100R/F172S, N52H/N57Y/Q100R/H115R/F172S/I224V, N52H/N57Y/Q100R/H115R/F172S, N52H/N57Y/Q100R/H115R/C198R, N52H/N57Y/Q100R/F172S/C198R, N52H/N57Y/Q100R/H115R/F172S/C198R, N52H/N57Y/Q100R/H115R/F172S/C198R, N52H/N57Y/Q100R/H115R/I143V/F172S/C198R, N52H/N57Y/Q100R/L102R H115R/F172S/C198R, N52H/N57Y/Q100R/H115R F172S/N194D, N52H/N57Y/H115R/F172S/C198R, N52H/N57Y/Q100R/H115R/C198R, N52H/N57Y/H115R, N52H/Q100R/H115R/I143T/F172S, N52H/N57Y/Q100P/H115R/F172S, E16V/N52H/N57Y/Q100R/V110D/H115R/C198R, N52S/E90A/H115R, N52S/E90A/H115R или N30D/K42E/N52S/H115R. В некоторых из любых предлагаемых воплощений вариантный полипептид ICOSL проявляет повышенное связывание с эктодоменами ICOS и CD28 по сравнению со связыванием референсного полипептида ICOSL с теми же эктодоменами.

В некоторых из любых предлагаемых воплощений вариантный полипептид ICOSL включает последовательность аминокислот, представленную в любой из SEQ ID NO: 546-599, 734-781, 783, 786, 788, 792, 796, 798, 800, 802, 804, 806, 808, 811, 813, 815, 817, 818, 820, 822, 824, 826, 827, 829, 831, 833, 834, 836, 838, 840-843, 845, 847, 848, 850-853, 855, 857, 907, 910 или последовательность аминокислот, которая имеет, по меньшей мере, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98 или 99% идентичности последовательности с любой из SEQ ID NO: 546-599, 734-781, 783, 786, 788, 792, 796, 798, 800, 802, 804, 806, 808, 811, 813, 815, 817, 818, 820, 822, 824, 826, 827, 829, 831, 833, 834, 836, 838, 840-843, 845, 847, 848, 850-853, 855, 857, 907, 910. В некоторых из любых предлагаемых воплощений вариантный полипептид ICOSL состоит из аминокислотной последовательности, представленной в любой из SEQ ID NO: 546-599, 734-781, 783, 786, 788, 792, 796, 798, 800, 802, 804, 806, 808, 811, 813, 815, 817, 818, 820, 822, 824, 826, 827, 829, 831, 833, 834, 836, 838, 840-843, 845, 847, 848, 850-853, 855, 857, 907, 910 или последовательности аминокислот, которая имеет, по меньшей мере, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98 или 99% идентичности последовательности с любой из SEQ ID NO: 546-599, 734-781, 783, 786, 788, 792, 796, 798, 800, 802, 804, 806, 808, 811, 813, 815, 817, 818, 820, 822, 824, 826, 827, 829, 831, 833, 834, 836, 838, 840-843, 845, 847, 848, 850-853, 855, 857, 907, 910.

В некоторых из предлагаемых воплощений варианта полипептида лиганда ICOS (ICOSL), содержащего домен IgV или его специфически связывающий фрагмент, домен IgC или его специфически связывающий фрагмент, или оба, вариант вариантного полипептида ICOSL содержит одну или несколько аминокислот модификации в референсном полипептиде ICOSL или его специфическом связывающем фрагменте, соответствующие аминокислотным модификациям, выбраны из N52A, N52C, N52D, N52G, N52K, N52L, N52M, N52R, N52T, N52V, N57A, N57E, N57F, N57H, N57K, N57L, N57M, N57P, N57Q, N57S, N57T, N57V, N57W, Q100A, Q100D, Q100G, Q100L, Q100M, Q100N, Q100R, Q100S, Q100T или Q100V относительно SEQ ID NO: 32. В некоторых из предлагаемых воплощений одна или несколько модификаций аминокислот выбраны из N52A/N57F/Q100S, N52A/N57H/Q100S, N52A/N57Y/Q100A, N52D/N57A/Q100A, N52D/Q100S, N52G/Q100A, N52H/Q100A, N52M/N57H/Q100S, N52M/N57W/Q100P, N52Q/N57F, N52Q/N57S/Q100A, N52R/N57L/Q100A, N52R/N57Y/Q100P, N52R/N57Y/Q100S, N52S/Q100A, N52S/N57H/Q100E, N52S/N57L/Q100S, N52S/N57M/Q100S, N52S/N57Y/Q100S, N52S/N57Y/Q100M, N52S/N57Y/Q100V, N52T/N57H/Q100S, N52T/N57H, N52T/N57Y/Q100A, N52V/N57L/Q100A, N52H/N57Y/Q100K, N52K/N57Y/Q100R, N52L/N57H/Q100R, N52R/N57F/Q100N, N52R/N57F/Q100P, N52R/N57F/Q100R/N57F/Q100T, N52R/N57H/Q100K, N52R/N57L/Q100S, N52R/N57W/Q100K, N52R/N57W, N52R/N57Y/Q100R, N52C/N57E/Q100S, N52G/N57P/Q100D, N52G/N57V, N52G/N57V, N52L/N57V, N52P/N57P, N52P/N57S/Q100G, N52S/N57L/Q100G, N52T/N57K/Q100P, N52V/N57T/Q100L или N57Q/Q100P.

В некоторых из любых предлагаемых воплощений референсный полипептид ICOSL представляет собой ICOSL млекопитающего или его специфический связывающий фрагмент. В некоторых примерах референсный полипептид ICOSL представляет собой человеческий ICOSL или его специфический связывающий фрагмент.

В некоторых из любых предлагаемых воплощений референсный полипептид ICOSL содержит (i) аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO: 32, (ii) аминокислотную последовательность, которая имеет, по меньшей мере, 95% идентичности последовательности с SEQ ID NO: 32; или (iii) часть (i) или (ii), содержащую домен IgV или домен IgC или их специфически связывающие фрагменты, или и то, и другое. В некоторых из любых предлагаемых воплощений специфический связывающий фрагмент домена IgV или домена IgC имеет длину, по меньшей мере, 50, 60, 70, 80, 90, 100, 110

или более аминокислот; или фрагмент специфического связывания домена IgV имеет длину, которая составляет, по меньшей мере, 80% длины домена IgV, заданного аминокислотами 19-129 из SEQ ID NO: 5, и/или фрагмент специфического связывания домена IgC включает длину, которая составляет, по меньшей мере, 80% длины домена IgC, заданного аминокислотами 141-227 из SEQ ID NO: 5. В некоторых из любых предлагаемых воплощений вариантный полипептид ICOSL содержит домен IgV или его конкретный фрагмент и домен IgC или его конкретный фрагмент.

В некоторых из любых предлагаемых воплощений вариантный полипептид ICOSL включает последовательность аминокислот, указанную в любой из SEQ ID NO: 638-685, или последовательность аминокислот, которая проявляет, по меньшей мере, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98 или 99% идентичности последовательностей с любым из SEQ ID NO: 638-685. В некоторых из любых предлагаемых воплощений вариантный полипептид ICOSL состоит из аминокислотной последовательности, представленной в любой из SEQ ID NO: 638-685, или последовательности аминокислот, которая проявляет, по меньшей мере, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98 или 99% идентичности последовательности с любой из SEQ ID NO: 638-685.

В некоторых из любых предлагаемых воплощений вариантный полипептид ICOSL содержит домен IgV или его специфически связывающий фрагмент. В некоторых из любых предлагаемых воплощений вариантный полипептид ICOSL включает последовательность аминокислот, указанную в любой из SEQ ID NO: 686-781, или последовательность аминокислот, которая проявляет, по меньшей мере, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98 или 99% идентичности последовательности с любой из SEQ ID NO: 686-781. В некоторых из любых предлагаемых воплощений вариантный полипептид ICOSL состоит из аминокислотной последовательности, представленной в любой из SEQ ID NO: 686-781, или аминокислотной последовательности, которая демонстрирует, по меньшей мере, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98 или 99% идентичности последовательности с любой из SEQ ID NO: 686-781.

В некоторых из любых предлагаемых воплощений домен IgV или его специфический связывающий фрагмент является единственной частью ICOSL вариантного полипептида ICOSL. В некоторых примерах домен IgC или его специфический связывающий фрагмент является единственной частью ICOSL вариантного полипептида ICOSL.

В некоторых из любых предлагаемых воплощений вариантный полипептид ICOSL демонстрирует измененное связывание с эктодоменом ICOS или CD28 по сравнению со связыванием референсного полипептида ICOSL с тем же эктодоменом. В некоторых аспектах вариантный полипептид ICOSL проявляет повышенное связывание с эктодоменом(ами) ICOS или CD28 по сравнению со связыванием референсного полипептида ICOSL с тем(теми) же эктодоменом(ами). В некоторых примерах связывание увеличивается более чем в 1,2 раза, в 1,5 раза, в 2 раза, в 3 раза, в 4 раза, в 5 раз, в 6 раз, в 7 раз, в 8 раз, в 9 раз, в 10 раз, в 20 раз, в 40 раз, в 50 раз или в 60 раз.

В некоторых из любых таких воплощений ICOS представляет собой ICOS человека. В некоторых из любых предлагаемых воплощений CD28 представляет собой CD28 человека.

В некоторых из любых предлагаемых воплощений вариантный полипептид ICOSL проявляет пониженное связывание с эктодоменом CTLA-4 по сравнению со связыванием референсного полипептида ICOSL для того же эктодомена. В некоторых примерах связывание увеличивается более чем в 1,2 раза, в 1,5 раза, в 2 раза, в 3 раза, в 4 раза, в 5 раз, в 6 раз, в 7 раз, в 8 раз, в 9 раз, в 10 раз, в 20 раз, в 40 раз, в 50 раз или в 60 раз. В некоторых из любых предлагаемых воплощений CTLA-4 представляет собой CTLA-4 человека.

В некоторых из любых предлагаемых воплощений измененное (повышенное или пониженное) связывание представляет собой измененную (увеличенную или уменьшенную) аффинность связывания. В некоторых из любых таких воплощений вариантный полипептид ICOSL содержит до 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19 или 20 аминокислотных модификаций, необязательно аминокислотных замен, вставок и/или делеций. В некоторых случаях вариантный полипептид ICOSL демонстрирует идентичность последовательности, по меньшей мере, или, по меньшей мере, около 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98 или 99% относительно референсного полипептида ICOSL.

В некоторых из любых предлагаемых воплощений вариантный полипептид ICOSL представляет собой растворимый белок. В некоторых из любых предлагаемых воплощений вариантный полипептид ICOSL лишен трансмембранного домена и внутриклеточного сигнального домена; и/или, при экспрессии из клетки, вариантный полипептид ICOSL не экспрессируется на поверхности клетки.

В некоторых из любых предлагаемых воплощений вариантный полипептид ICOSL дополнительно включает трансмембранный домен. В некоторых случаях трансмембранный домен включает аминокислотную последовательность, представленную в виде остатков 257-277 последовательности SEQ ID NO: 5, или ее функциональный вариант, который демонстрирует, по меньшей мере, 85% идентичности последовательности с остатками 257-277 последовательности SEQ ID NO: 5. В некоторых из любых предлагаемых воплощений вариантный полипептид ICOSL дополнительно включает цитоплазматический сигнальный домен, связанный с трансмембранным доменом. В некоторых случаях цитоплазматический сигнальный домен включает аминокислотную последовательность, представленную в виде остатков 278-302 SEQ ID NO: 5, или ее функциональный вариант, который демонстрирует, по меньшей мере, 85%

идентичности последовательности с остатками 278-302 SEQ ID NO: 5.

В некоторых из любых предлагаемых воплощений вариантный полипептид ICOSL является дегликозилированным или частично дегликозилированным по сравнению с референсной последовательностью ICOSL.

В данном документе представлен иммуномодулирующий белок, содержащий любой из предложенных вариантных полипептидов ICOSL и фрагмент, увеличивающий период полужизни. В некоторых из любых предлагаемых воплощений, фрагмент, увеличивающий период полужизни, включает домен мультимеризации, альбумин, альбумин-связывающий полипептид, Pro/Ala/Ser (PAS), С-концевой пептид (СТР) бета-субъединицы хорионического гонадотропина человека, полиэтиленгликоль (PEG), длинные неструктурированные гидрофильные последовательности аминокислот (XTEN), гидроксиэтилкрахмал (HES), альбумин-связывающая малая молекула или их комбинацию. В некоторых случаях фрагмент, увеличивающий период полужизни, представляет собой или содержит Pro/Ala/Ser (PAS), а вариантный полипептид ICOSL является PAS-илированным. В некоторых из любых предлагаемых воплощений, увеличивающий период полужизни фрагмент включает последовательность, представленную в SEQ ID NO: 904.

В некоторых из любых предлагаемых воплощений, фрагмент, увеличивающий период полужизни, представляет собой или содержит домен мультимеризации. В некоторых случаях домен мультимеризации выбран из Fc-области иммуноглобулина, лейциновой молнии, изолейциновой молнии или цинкового пальца. В некоторых из любых предлагаемых воплощений вариантный полипептид ICOSL напрямую или опосредованно связан через линкер с доменом мультимеризации.

В некоторых из любых предлагаемых воплощений иммуномодулирующий белок представляет собой мультимер, содержащий первый вариантный полипептид ICOSL, связанный с первым доменом мультимеризации, и второй вариантный полипептид ICOSL, связанный со вторым доменом мультимеризации, где первый и второй домены мультимеризации взаимодействуют с образованием мультимера, включающим первый и второй вариантные полипептиды ICOSL. В некоторых случаях мультимер представляет собой димер.

В некоторых из любых предлагаемых воплощений первый вариантный полипептид ICOSL и второй вариантный полипептид ICOSL являются одинаковыми. В некоторых из любых предлагаемых воплощений димер представляет собой гомодимер. В некоторых случаях димер является гетеродимером.

В некоторых из любых предлагаемых воплощений домен мультимеризации представляет собой или содержит Fc-область иммуноглобулина. В некоторых из любых предлагаемых воплощений Fc-область представляет собой белок иммуноглобулина G1 (IgG1) или иммуноглобулина G2 (IgG2). В некоторых примерах белок иммуноглобулина является человеческим и/или Fc-область является человеческой. В некоторых из любых предлагаемых воплощений Fc-область содержит аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO: 227, или ее вариант, который демонстрирует, по меньшей мере, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98 или 99% идентичности последовательности с SEQ ID NO: 227. В некоторых аспектах Fc-область включает аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO: 226, или ее вариант, который демонстрирует, по меньшей мере, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98 или 99% идентичности последовательности с SEQ ID NO: 226. В некоторых из любых предлагаемых воплощений Fc-область проявляет одну или несколько эффекторных функций. В некоторых из любых предлагаемых воплощений Fc-область проявляет одну или несколько сниженных эффекторных функций по сравнению с областью Fc дикого типа, необязательно, где человеческий Fc дикого типа представляет собой человеческий IgG1.

В некоторых из любых предлагаемых воплощений одна или несколько эффекторных функций выбраны из числа антителозависимой клеточной цитотоксичности (ADCC), комплемент-зависимой цитотоксичности, запрограммированной гибели клеток и клеточного фагоцитоза. В некоторых из любых предлагаемых воплощений Fc-область представляет собой вариант Fc-области, содержащей одну или несколько аминокислотных замен по сравнению с Fc-областью дикого типа.

В некоторых из предлагаемых примеров одна или несколько аминокислотных замен вариантной Fc-области выбраны из N297G, E233P/L234V/L235A/G236del/S267K или L234A/L235E/G237A, где остаток пронумерован в соответствии с индексом EU по Kabat. В некоторых из любых предлагаемых воплощений вариант Fc-области дополнительно включает аминокислотную замену C220S, где остатки пронумерованы в соответствии с индексом EU по Kabat. В некоторых аспектах Fc-область включает последовательность аминокислотной последовательности, представленную в любой из SEQ ID NO: 476-478, или аминокислотную последовательность, которая проявляет, по меньшей мере, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 99% или более идентичности последовательностям с любой из SEQ ID NO: 476-478 и содержат аминокислотные замены. В некоторых из любых предлагаемых воплощений Fc-область содержит K447del, где остаток пронумерован в соответствии с индексом EC по Kabat.

В некоторых из любых предлагаемых воплощений Fc-область включает последовательность аминокислотной последовательности, представленную в любой из SEQ ID NO: 632-634, или аминокислотную последовательность, которая демонстрирует, по меньшей мере, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 99% или более идентичности последовательностям любой из SEQ ID NO: 632-634 и содержит аминокислотные замены.

В некоторых из любых предлагаемых воплощений Fc-область включает последовательность аминокислотной последовательности, изложенной в SEQ ID NO: 474 или 637, или аминокислотную последовательность, которая демонстрирует, по меньшей мере, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 99% или более идентичности последовательности с SEQ ID NO: 474 или 637 и содержит аминокислотные замены.

В некоторых из любых предлагаемых воплощений Fc-область включает аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO: 478 или SEQ ID NO: 634. В некоторых из любых предлагаемых воплощений Fc-область включает аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO: 477. В некоторых из любых предлагаемых воплощений Fc-область включает аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO: 633. В некоторых из любых предлагаемых воплощений Fc-область включает аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO: 474. В некоторых из любых предлагаемых воплощений Fc-область включает аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO: 637.

В данном документе представлен иммуномодулирующий белок, содержащий (а) вариантный полипептид ICOSL, содержащий одну или несколько модификаций аминокислот в домене суперсемейства иммуноглобулинов (IgSF) референсного полипептида ICOSL, где вариантный полипептид ICOSL демонстрирует измененное связывание с эктодоменом(ами) ICOS или CD28 по сравнению со связыванием референсного полипептида ICOSL для этого же эктодомена(ов); и (b) вариантная Fc-область, содержащая аминокислотные замены, выбранные из N297G/K447del, E233P/L234V/L235A/G236del/S267K/K447del или L234A/L235E/G237A/K447del по сравнению с человеческим IgG1 дикого типа, где остатки пронумерованы в соответствии с индексом EU по Kabat. В некоторых случаях иммуномодулирующий белок представляет собой димер. В некоторых из любых предлагаемых воплощений вариант Fc-области дополнительно включает аминокислотную замену C220S, где остатки пронумерованы в соответствии с индексом EU по Kabat. В некоторых примерах Fc-область включает последовательность аминокислотной последовательности, представленную в любой из SEQ ID NO: 632-634, или аминокислотную последовательность, которая проявляет, по меньшей мере, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 99% или более идентичности последовательностям с любой из SEQ ID NO: 476-478 и содержат аминокислотные замены. В некоторых из любых предлагаемых воплощений Fc-область включает последовательность аминокислотной последовательности, изложенной в SEQ ID NO: 474 или 637, или аминокислотную последовательность, которая демонстрирует, по меньшей мере, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 99% или более идентичности последовательности с SEQ ID NO: 474 или 637 и содержит аминокислотные замены.

В некоторых из любых предлагаемых воплощений вариантный полипептид ICOSL связан, прямо или опосредованно, через линкер, с вариантной Fc-областью. В некоторых примерах линкер содержит от 1 до 10 аминокислот. В некоторых из любых предлагаемых воплощений линкер выбран из AAA, G4S (SEQ ID NO: 636), (G4S) 2 (SEQ ID NO: 229) или линкера GSGGGGS (SEQ ID NO: 635). В некоторых из любых предлагаемых воплощений линкер представляет собой (G4S)3 (SEQ ID NO: 228).

В некоторых из любых предлагаемых воплощений линкер представляет собой AAA. В некоторых из любых предлагаемых воплощений линкер представляет собой G4S (SEQ ID NO: 636). В некоторых из любых предлагаемых воплощений линкер представляет собой (G4S) 2 (SEQ ID NO: 229). В некоторых из любых предлагаемых воплощений линкер представляет собой линкер GSGGGGS (SEQ ID NO: 635).

В некоторых из любых предусмотренных воплощений гибридного белка, например, вариантного гибридного белка ICOSL-Fc, вариантный полипептид ICOSL представляет собой или содержит домен IgV. В некоторых из любых предлагаемых воплощений вариантный полипептид ICOSL содержит аминокислотные модификации N52H/Q100R. В некоторых из любых предлагаемых воплощений вариантный полипептид ICOSL имеет последовательность, представленную в SEQ ID NO: 567. В некоторых из любых предлагаемых воплощений вариантный полипептид ICOSL включает аминокислотные модификации N52H/N57Y/Q100R. В некоторых из любых предлагаемых воплощений вариантный полипептид ICOSL имеет последовательность, представленную в SEQ ID NO: 565. В некоторых из любых предлагаемых воплощений вариантный полипептид ICOSL включает аминокислотные модификации N52L/N57H/Q100R. В некоторых из любых предлагаемых воплощений вариантный полипептид ICOSL имеет последовательность, представленную в SEQ ID NO: 761. В некоторых из любых предлагаемых воплощений вариантный полипептид ICOSL содержит модификации аминокислот N52H/N57Y/Q100P. В некоторых из любых предлагаемых воплощений вариантный полипептид ICOSL имеет последовательность, представленную в SEQ ID NO: 570. В некоторых из любых предлагаемых воплощений вариантный полипептид ICOSL включает аминокислотную модификацию N52D. В некоторых из любых предлагаемых воплощений полипептид имеет последовательность, представленную в SEQ ID NO: 548.

В некоторых из любых предлагаемых воплощений представлен вариантный гибридный белок ICOSL-Fc, который имеет аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO: 928. В некоторых из любых предлагаемых воплощений представлен вариантный гибридный белок ICOSL-Fc, который имеет аминокислотную последовательность, которая имеет, по меньшей мере, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 99% или более идентичности последовательности с последовательностью, указанной в SEQ ID NO: 928.

В конкретных воплощениях предлагаются иммуномодулирующие белки, такие как гибридные бел-

ки, например, варианты гибридные белки ICOSL-Fc, связывающие CD28 и ICOS. В некоторых воплощениях, вариантный гибридный белок ICOSL-Fc проявляет повышенную аффинность связывания с CD28 и/или ICOS по сравнению с гибридным белком ICOSL-Fc человека дикого типа, например, содержащий часть ICOSL IgV, указанный в SEQ ID NO: 545, связанную через линкер, например, представленный в SEQ ID NO: 229, с Fc-областью. В таком примере Fc-область представляет собой инертный или безэффорный Fc, содержащий мутации L234A, L235E и L235E в Fc человеческого IgG1, например, представленный в SEQ ID NO: 637.

В данном документе представлен иммуномодулирующий белок, содержащий любой из вариантов полипептидов ICOSL, связанных со вторым полипептидом, содержащим домен суперсемейства иммуноглобулинов (IgSF). В некоторых случаях домен IgSF является модифицированным по аффинности и демонстрирует измененное связывание с одним или несколькими его когнатными партнерами по связыванию по сравнению с немодифицированным доменом или доменом IgSF дикого типа. В некоторых из любых предлагаемых воплощений домен IgSF проявляет повышенное связывание с одним или несколькими его когнатными связывающими партнерами по сравнению с немодифицированным доменом или доменом IgSF дикого типа.

В некоторых из любых предлагаемых воплощений вариантный полипептид ICOSL представляет собой первый вариантный полипептид ICOSL, а домен IgSF второго полипептида представляет собой домен IgSF из второго вариантного полипептида ICOSL, представленного в настоящем документе, где первый и второй вариант ICOSL являются одинаковыми или разными.

В некоторых из любых предлагаемых воплощений вариантный полипептид ICOSL способен специфически связываться с CD28 или ICOS, а домен IgSF второго полипептида способен связываться с партнером по связыванию, отличным от одного, специфически связанного с вариантным полипептидом ICOSL. В некоторых из любых предлагаемых воплощений домен IgSF относится к представителю семейства B7.

В некоторых из любых предлагаемых воплощений домен IgSF представляет собой локализирующий в опухоли фрагмент, который связывается с лигандом, экспрессируемым на опухоли, или представляет собой локализирующий в воспалении фрагмент, который связывается с лигандом, экспрессируемым на клетке или ткани воспалительной среды. В некоторых случаях лиганд представляет собой B7H6. В некоторых примерах домен IgSF представляет собой NKp30.

В некоторых из любых предлагаемых воплощений домен IgSF второго полипептида представляет собой или содержит домен IgV. В некоторых из любых предлагаемых воплощений домен IgSF второго полипептида представляет собой вариант молекулы NKp30, содержащий L30V/A60V/S64P/S86G. В некоторых из любых предлагаемых воплощений домен IgSF второго полипептида имеет последовательность, представленную в SEQ ID NO: 504.

В некоторых из любых предлагаемых воплощений домен IgSF представляет собой или содержит домен IgV. В некоторых случаях вариантный полипептид ICOSL представляет собой или содержит домен IgV.

В некоторых из любых предлагаемых воплощений вариантный полипептид ICOSL представляет собой или содержит домен IgV. В некоторых из любых предлагаемых воплощений вариантный полипептид ICOSL содержит аминокислотные модификации N52H/Q100R. В некоторых из любых предлагаемых воплощений вариантный полипептид ICOSL имеет последовательность, представленную в SEQ ID NO: 567. В некоторых из любых предлагаемых воплощений вариантный полипептид ICOSL включает аминокислотные модификации N52H/N57Y/Q100R. В некоторых из любых предлагаемых воплощений вариантный полипептид ICOSL имеет последовательность, представленную в SEQ ID NO: 565. В некоторых из любых предлагаемых воплощений вариантный полипептид ICOSL включает аминокислотные модификации N52L/N57H/Q100R. В некоторых из любых предлагаемых воплощений вариантный полипептид ICOSL имеет последовательность, представленную в SEQ ID NO: 761. В некоторых из любых предлагаемых воплощений вариантный полипептид ICOSL содержит модификации аминокислот N52H/N57Y/Q100P. В некоторых из любых предлагаемых воплощений вариантный полипептид ICOSL имеет последовательность, представленную в SEQ ID NO: 570. В некоторых из любых предлагаемых воплощений вариантный полипептид ICOSL включает аминокислотную модификацию N52D. В некоторых из любых предлагаемых воплощений полипептид имеет последовательность, представленную в SEQ ID NO: 548.

В некоторых из любых предлагаемых воплощений иммуномодулирующий белок содержит домен мультимеризации, связанный с одним или обоими из вариантов полипептида ICOSL или второго полипептида, содержащего домен IgSF. В некоторых случаях мультимеризационный домен представляет собой Fc-домен или его вариант с пониженной эффорной функцией.

В некоторых из любых предлагаемых воплощений иммуномодулирующий белок является димерным. В некоторых случаях иммуномодулирующий белок является гомодимерным. В некоторых аспектах иммуномодулирующий белок является гетеродимерным.

В настоящем документе представлен конъюгат, содержащий любой из предлагаемых вариантных полипептидов ICOSL или любой из предоставленного иммуномодулирующего белка и гетерологического

фрагмента. В некоторых случаях вариантный полипептид ICOSL прямо или опосредованно связан через линкер с гетерологичным фрагментом. В некоторых из любых предлагаемых воплощений нацеливающий фрагмент представляет собой белок, пептид, нуклеиновую кислоту, низкомолекулярное вещество или наночастицу. В некоторых примерах целевой фрагмент представляет собой белок или пептид. В некоторых из любых предлагаемых воплощений конъюгат представляет собой гибридный белок.

Предоставлен гибридный белок, содержащий любой из предлагаемых вариантных полипептидов ICOSL или любой из предлагаемых иммуномодулирующего белка и гетерологичного фрагмента. В некоторых случаях фрагмент представляет собой нацеливающий фрагмент, который специфически связывается с молекулой на поверхности клетки. В некоторых примерах нацеливающий фрагмент специфически связывается с молекулой на поверхности иммунной клетки. В некоторых из любых предлагаемых воплощений иммунная клетка представляет собой антигенпрезентирующую клетку или лимфоцит. В некоторых случаях нацеливающий фрагмент представляет собой локализирующий опухоль фрагмент, который связывается с молекулой на поверхности опухоли.

В некоторых из предлагаемых воплощений нацеливающий фрагмент связывается с молекулой HER1/EGFR, HER2/ERBB2, CD20, CD25 (рецептор IL-2R α), CD33, CD52, CD133, CD206, CEA, CEACAM1, CEACAM3, CEACAM5, CEACAM6, раковый антиген 125 (CA125), альфа-фетопротеина (AFP), Льюис Y, TAG72, каприн-1, мезотелина, рецептора PDGF (PDGFR; такого как PDGF-R α), PD-1, PD-L1, CTLA-4, рецептора IL-2, фактора роста эндотелия сосудов (VEGF), CD30, EpCAM, EphA2, глипикана-3, gpA33, муцинов, CAIX, PSMA, фолат-связывающего белка, ганглиозидов (такие как GD2, GD3, GM1 и GM2), рецептора VEGF (VEGFR), VEGFR2, VEGF-A, интегрин α V β 3, интегрин α 5 β 1, ERBB3, MET, IGF1R, EPHA3, TRAILR1, TRAILR2, RANKL, FAP, тенасцина, AFP, комплекса BCR, CD3, CD18, CD44, CTL, CTL-4, gp72, HLA-DR 10 β , антигена HLA-DR, IgE, MUC-1, nuC242, антигена PEM, металлопротеиназ, рецептора эфрина, лигандов эфрина, рецептора HGF, CXCR4, рецептора бомбезина, антигена SK-1, Vcr-ab1, RET, MET, TRKB, TIE2, ALK, ROS, EML4-ALK, ROS1, BRAFV600E, SRC, c-KIT, mTOR, TSC1, TSC2, BTK, KIT, BRCA, CDK 4/6, JAK1, JAK2, BRAF, FLT-3, MEK1, MEK2, SMO или B7-H6 (NCR3LG1). В некоторых аспектах нацеливающий фрагмент связывается с PD-L1.

В некоторых из любых предлагаемых воплощений нацеливающий фрагмент представляет собой антитело или антигенсвязывающий фрагмент. В некоторых из предлагаемых воплощений антитело выбрано из цетуксимаба, панитумумаба, залутумумаба, нимотузумаба, трастузумаба, адотрастумумаба, эмтансина, тозитумумаба (Vectra®), ритуксимаба (Rituxan, Mabthera), Ибритумомаб тиуксетана (Zevalin), дализумаба (Zenarax), гемтузумаба (Mylotarg), алемтузумаба, фрагмента Fab CEA-скана, моноклонального антитела OC125, ab75705, B7.3, бевацизумаба (Avastin®), афатиниба, акситиниба, бозутиниба, кабозантиниба, церитиниба, кризотиниба, дабрафениба, дасатиниба, динутуксимаба (Unituxin™), эрлотиниба, эверолимуса, ибрутиниба, иматиниба, лапатиниба, ленватиниба, нилотиниба, олапариба, оларатумаба (Lartruvo™), палбоциклиба, пазопаниба, пертузумаба (Perjeta®), рамукирумаба (Cytamza®), регорафениба, руксолитиниба, сорафениба, сунитиниба, темсиролимуса, траметиниба, вандетаниба, вемурафениба, висмодегиба, базиликсимаба, ипилимумаба, ниволумаба, пембролизумаба, MPDL3280A, пидилизумаба (CT-011), AMP-224, MSB001078C или MEDI4736, BMS-935559, LY3300054, атезолизумаба, авелумаба или дурвалумаба или представляет собой их антигенсвязывающий фрагмент.

В некоторых из любых предлагаемых воплощений вариантный полипептид ICOSL прямо или опосредованно связан через линкер с N-концом тяжелой и/или легкой цепи антитела или антигенсвязывающего фрагмента. В некоторых случаях вариантный полипептид ICOSL прямо или опосредованно связан через линкер с C-концом тяжелой и/или легкой цепи антитела или антигенсвязывающего фрагмента.

В некоторых из любых предлагаемых воплощений конъюгат является двухвалентным, четырехвалентным, шестивалентным или восьмивалентным. В некоторых из любых предлагаемых воплощений гетерологичный фрагмент представляет собой или содержит метку для обнаружения или очистки вариантного полипептида ICOSL.

В данном документе представлен одновалентный гибридный белок, содержащий вариантный полипептид ICOSL, содержащий одну или несколько модификаций аминокислот в домене суперсемейства иммуноглобулинов (IgSF) референсного полипептида ICOSL, где вариантный полипептид ICOSL демонстрирует измененное связывание с эктодоменом(ами) ICOS или CD28 по сравнению со связыванием референсного полипептида ICOSL с тем же эктодоменом(ами); и метку для обнаружения или очистки вариантного полипептида ICOSL. В некоторых из любого из предлагаемых воплощений метка для обнаружения или очистки выбрана из полигистидиновой (His) метки, FLAG-метки, Мус-метки или метки из флуоресцентного белка.

В некоторых из любых предлагаемых воплощений вариантный полипептид ICOSL содержит одну или несколько аминокислотных модификаций в положении, соответствующем положению (положениям), выбранному из 10, 11, 13, 16, 18, 20, 25, 27, 30, 33, 37, 38, 42, 43, 47, 52, 54, 57, 61, 62, 67, 71, 72, 74, 75, 77, 78, 80, 84, 89, 90, 92, 93, 94, 96, 97, 98, 99, 100, 102, 103, 107, 109, 110, 111, 113, 115, 116, 117, 119, 120, 121, 122, 126, 129, 130, 132, 133, 135, 138, 139, 140, 142, 143, 144, 146, 148, 151, 152, 153, 154, 155, 156, 158, 161, 164, 166, 168, 172, 173, 175, 190, 192, 193, 194, 198, 201, 203, 207, 208, 210, 212, 217, 218,

220, 221, 224, 225 или 227 относительно SEQ ID NO: 32. В некоторых из любых предлагаемых воплощений вариантный полипептид ICOSL содержит одну или несколько аминокислотных модификаций в положении, соответствующем положению (положениям), выбранному из 10, 11, 13, 16, 18, 20, 25, 26, 27, 30, 33, 37, 38, 42, 43, 47, 52, 54, 57, 61, 62, 67, 71, 72, 74, 75, 77, 78, 80, 84, 89, 90, 92, 93, 94, 96, 97, 98, 99, 100, 102, 103, 107, 109, 110, 111, 113, 115, 116, 117, 119, 120, 121, 122, 126, 129, 130, 132, 133, 135, 137, 138, 139, 140, 142, 143, 144, 146, 151, 152, 153, 154, 155, 156, 158, 161, 164, 166, 168, 172, 173, 175, 190, 192, 193, 194, 198, 201, 203, 207, 208, 210, 212, 217, 218, 220, 221, 224, 225 или 227 относительно SEQ ID NO: 32.

В некоторых случаях одна или несколько модификаций аминокислот выбраны из M10V, M10I, V11E, S13G, E16V, S18R, A20V, S25G, F27S, F27C, N30D, Y33del, Q37R, K42E, T43A, Y47H, N52A, N52C, N52D, N52G, N52H, N52K, N52L, N52M, N52Q, N52R, N52S, N52T, N52V, N52Y, N52K, S54A, S54P, N57A, N57D, N57E, N57F, N57H, N57K, N57L, N57M, N57P, N57Q, N57S, N57T, N57V, N57Y, N57W, N57X, R61C, R61S, Y62F, L67P, A71T, G72R, L74Q, R75Q, D77G, F78L, L80P, N84Q, E90A, K92R, F93L, H94E, H94D, L96F, L96I, L98F, S99G, Q100A, Q100D, Q100E, Q100G, Q100K, Q100L, Q100M, Q100N, Q100P, Q100R, Q100S, Q100T, Q100V, L102R, G103E, V107A, V107I, S109G, S109N, V110D, V110I, V110J, H115R, H115Q, V116A, A117T, N119Q, F120I, S121G, V122A, V122M, F120S, S126T, S126R, H129P, S130G, S132F, Q133H, E135K, F138L, T139S, I143, T39S, I403, Y146C, V151A, Y152C, Y152H, W153R, I154F, N155H, N155Q, K156M, D158G, L161P, L161M, L166Q, N168Q, F172S, L173S, M175T, T190A, T190B, T190C, T190D, T190E, T190F, T190G, T190H, T190I, T190J, T190K, T190L, T190M, T190N, T190O, T190P, T190Q, T190R, T190S, T190T, T190U, T190V, T190W, T190X, T190Y, T190Z, L203P, L203F, N207Q, L208P, V210A, S212G, D217V, I218T, I218N, E220G, R221G, R221I, I224V, T225A, N227K или их консервативной аминокислотной замены. В некоторых случаях одна или несколько аминокислотных модификаций выбираются из M10V, M10I, V11E, S13G, E16V, S18R, A20T, A20V, S25G, R26S, F27C, F27S, N30D, Y33del, Q37R, T38P, K42E, T43A, Y47H, N52A, N52C, N52D, N52G, N52H, N52K, N52L, N52M, N52P, N52Q, N52R, N52S, N52T, N52V, N52Y, S54A, S54F, S54P, N57A, N57D, N57E, N57F, N57H, N57I, N57J, N57K, N57L, N57M, N57P, N57Q, N57S, N57T, N57V, N57W, N57X, N57Y, R61C, R61S, Y62F, L67P, A71T, G72R, L74Q, R75Q, D77G, F78L, L80P, N84Q, D89G, E90A, K92R, F92R, H94D, H94E, L96F, L96I, V97A, L98F, S99G, Q100A, Q100D, Q100E, Q100G, Q100K, Q100L, Q100M, Q100N, Q100P, Q100R, Q100S, Q100T, Q100V, L102R, G103E, V107A, V107I, V107J, V107K, V107L, V107M, V107N, V107O, V107P, V107Q, V107R, V107S, V107T, V107U, V107V, V107W, V107X, V107Y, V107Z, S109G, S109N, V110A, V110D, V110E, V110F, V110G, V110H, V110I, V110J, V110K, V110L, V110M, V110N, V110O, V110P, V110Q, V110R, V110S, V110T, V110U, V110V, V110W, V110X, V110Y, V110Z, E111del, T113E, H115Q, H115R, V116A, A117T, N119Q, F120I, F120S, S121G, V122A, V122M, S126R, S126T, H129P, T1F1, S3G130B, S2G5, T139S, C140del, C140D, S142F, I143T, I143V, N144D, Y146C, V151A, Y152C, Y152H, W153R, I154F, N155H, N155Q, K156M, D158G, L161M, L161N, L161O, L161P, L161Q, L161R, L161S, M16L, T190A, T190B, T190C, T190D, T190E, T190F, T190G, T190H, T190I, T190J, T190K, T190L, T190M, T190N, T190O, T190P, T190Q, T190R, T190S, T190T, T190U, T190V, T190W, T190X, T190Y, T190Z, L203P, L203F, N207Q, L208P, V210A, S212G, D217G, D217V, I218N, I218, R220, I22, R220, T225S, N227K или их консервативной аминокислотной замены.

В некоторых из любых предлагаемых воплощений референсный полипептид ICOSL содержит (i) аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO: 32, (ii) аминокислотную последовательность, которая имеет, по меньшей мере, 95% идентичности последовательности с SEQ ID NO: 32; или (iii) часть (i) или (ii), содержащую домен IgV или домен IgC или их специфически связывающие фрагменты, или и то, и другое.

В некоторых из любых предлагаемых воплощений референсный полипептид ICOSL включает аминокислотную последовательность, представленную в любой из SEQ ID NO: 196, 545, 600-605 и 623-628. В некоторых аспектах референсный полипептид ICOSL состоит из аминокислотной последовательности, представленной в любой из SEQ ID NO: 32, 196, 545, 600-605 и 623-628.

Предлагается молекула (молекулы) нуклеиновой кислоты, кодирующая любой из предлагаемых вариантных полипептидов ICOSL, иммуномодулирующих белков или гибридных белков. В некоторых случаях молекула (молекулы) нуклеиновой кислоты является синтетической нуклеиновой кислотой. В некоторых примерах молекула (молекулы) нуклеиновой кислоты представляет собой кДНК.

Предлагается вектор, содержащий любую из предлагаемых молекул нуклеиновой кислоты. В некоторых случаях вектор является экспрессирующим вектором. В некоторых из любых предлагаемых воплощений вектор представляет собой экспрессирующий вектор млекопитающего или вирусный вектор.

Предлагается клетка, содержащая любой из предлагаемых векторов. В некоторых случаях клетка является клеткой млекопитающего. В некоторых из любых предлагаемых воплощений клетка представляет собой клетку яичника китайского хомячка (CHO) или ее производное.

Предлагается способ получения иммуномодулирующего белка, содержащего любой из вариантных полипептидов ICOSL, включающий введение любой из предлагаемых молекул нуклеиновой кислоты или векторов в клетку-хозяина в условиях для экспрессии белка в клетке. В некоторых примерах клетка-хозяин представляет собой клетку млекопитающего. В некоторых случаях клетка млекопитающего представляет собой клетку яичника китайского хомяка или ее производное. В некоторых из любых предлагаемых воплощений способ дополнительно включает выделение или очистку белка из клетки.

Предлагается белок, полученный любым из предлагаемых способов.

Предлагается композиция, содержащая белок, содержащий любой из предлагаемых вариантных полипептидов ICOSL или иммуномодулирующих белков, где, по меньшей мере, 95, 96, 97, 98, 99% отдельных последовательностей белка или иммуномодулирующего белка в композиции имеют одинаковую

длину последовательности, необязательно, где композиция представляет собой фармацевтическую композицию, содержащую фармацевтически приемлемый носитель. В некоторых из любых предлагаемых воплощений белок или иммуномодулирующий белок очищают из клеток яичника китайского хомяка или их производного.

Предлагается полинуклеотид, содержащий нуклеиновую кислоту, кодирующую вариантный полипептид ICOSL, содержащий предлагаемый трансмембранный домен, и одну или несколько нуклеиновых кислот, кодирующих одну или несколько цепей рекомбинантного антигенного рецептора. В некоторых случаях рекомбинантный рецептор антигена представляет собой химерный антигенный рецептор (CAR) или сконструированный Т-клеточный рецептор (TCR). В некоторых из любых предлагаемых воплощений каждая из нуклеиновых кислот, кодирующих вариантный полипептид ICOSL, и одной или нескольких нуклеиновых кислот, кодирующих одну или несколько цепей рекомбинантного рецептора, отделена нуклеиновой кислотой, кодирующей саморасщепляющийся пептид или пептид, который вызывает прорыв рибосомы.

В некоторых примерах полинуклеотид содержит нуклеиновую кислоту, кодирующую вариантный полипептид ICOSL, нуклеиновую кислоту, кодирующую саморасщепляющийся пептид или пептид, который вызывает прорыв рибосомы, и нуклеиновую кислоту, кодирующую CAR. В некоторых примерах полинуклеотид включает нуклеиновую кислоту, кодирующую вариантный полипептид ICOSL, нуклеиновую кислоту, кодирующую первый саморасщепляющийся пептид или пептид, который вызывает прорыв рибосомы, нуклеиновую кислоту, кодирующую одну сконструированную цепь TCR-альфа или сконструированную цепь TCR-бета, нуклеиновую кислоту, кодирующую второй саморасщепляющийся пептид или пептид, который вызывает прорыв рибосомы, и нуклеиновую кислоту, кодирующую другую сконструированную цепь TCR-альфа или сконструированную цепь TCR-бета. В некоторых аспектах кодированный первый и второй саморасщепляющиеся пептиды являются одинаковыми. В некоторых из любых предлагаемых воплощений саморасщепляющийся пептид или пептид, который вызывает прорыв рибосомы, представляет собой T2A, P2A, E2A или F2A.

Предлагается вектор, содержащий любой из предлагаемых полинуклеотидов. В некоторых случаях вектор является вирусным вектором. В некоторых из любых предлагаемых воплощений вирусный вектор представляет собой ретровирусный вектор или лентивирусный вектор.

Предлагается сконструированная клетка, содержащая любой из предлагаемых полинуклеотидов или векторов. Также предлагается сконструированная клетка, содержащая любой из предлагаемых вариантов полипептидов ICOSL, иммуномодулирующих белков или гибридных белков.

Предлагается сконструированная клетка, содержащая любую из предлагаемых нуклеотидных молекул или векторов. В некоторых случаях нуклеиновая кислота, кодирующая вариантный полипептид ICOSL, иммуномодулирующий белок или гибридный белок, кодирует сигнальный пептид. В некоторых из любых предлагаемых воплощений вариантный полипептид ICOSL, иммуномодулирующего белка или гибридного белка не содержит трансмембранный домен и/или не экспрессируется на поверхности клетки. В некоторых из любых предлагаемых воплощений вариантный полипептид ICOSL, иммуномодулирующий белок или гибридный белок секретируется из сконструированной клетки. В некоторых аспектах сконструированная клетка содержит вариантный полипептид ICOSL, содержащий трансмембранный домен. В некоторых аспектах вариантный полипептид ICOSL экспрессируется на поверхности клетки.

В некоторых из любых предлагаемых воплощений клетка представляет собой иммунную клетку. В некоторых случаях иммунная клетка представляет собой антигенпрезентирующую клетку (APC) или лимфоцит. В некоторых примерах сконструированная ячейка является первичной клеткой. В некоторых случаях клетка является клеткой млекопитающего. В некоторых случаях клетка является клеткой человека. В некоторых из любых предлагаемых воплощений лимфоцит представляет собой Т-клетку. В некоторых примерах сконструированная ячейка является APC, а APC является искусственной APC.

В некоторых из любых предлагаемых воплощений сконструированная клетка дополнительно включает химерный антигенный рецептор (CAR) или сконструированный Т-клеточный рецептор.

Предлагается инфекционный агент, содержащий нуклеотидную молекулу, кодирующую предлагаемый вариантный полипептид ICOSL или предлагаемый иммуномодулирующий белок, предлагаемый гибридный белок. В некоторых случаях кодируемый вариантный полипептид ICOSL, иммуномодулирующий белок или гибридный белок не содержит трансмембранный домен и/или не экспрессируется на поверхности клетки, в которой он экспрессируется. В некоторых из любых предлагаемых воплощений кодируемый вариантный полипептид ICOSL, иммуномодулирующий белок или гибридный белок секретируется из инфекционного агента, когда он экспрессируется. В некоторых случаях кодированный вариантный полипептид ICOSL включает трансмембранный домен.

В некоторых из любых предлагаемых воплощений кодированный вариантный полипептид ICOSL экспрессируется на поверхности клетки, в которой он экспрессируется. В некоторых случаях инфекционным агентом является бактерия или вирус. В некоторых из любых предлагаемых воплощений вирус представляет собой онколитический вирус. В некоторых примерах онколитический вирус представляет собой аденовирусы, адено-ассоциированные вирусы, вирусы герпеса, вирус простого герпеса, вирус желудочно-кишечного тракта, реовирус, вирус Ньюкаслской болезни, парвовирус, вирус кори, вирус вези-

кулярного стоматита (VSV), вирус Коксаки или вирус осповакцины.

В некоторых из любых предлагаемых воплощений вирус специфически воздействует на дендритные клетки (DC) и/или является тропным по отношению к дендритным клеткам. В некоторых случаях вирус представляет собой лентивирусный вектор, который псевдотипируется с помощью модифицированного продукта оболочки вируса Синдбис. В некоторых из любых предлагаемых воплощений инфекционный агент дополнительно включает нуклеотидную молекулу, кодирующую дополнительный генный продукт, который приводит к гибели клетки-мишени или который может увеличивать или усиливать иммунный ответ. В некоторых из любых предлагаемых воплощений дополнительный генный продукт выбирают из противоопухолевого агента, антиметастатического агента, антиангиогенного агента, иммуномодулирующей молекулы, ингибитора иммунной контрольной точки, антитела, цитокина, фактора роста, антигена, продукта цитотоксического гена, продукта проапоптотического гена, продукта антиапоптотического гена, гена деградации клеточной матрицы, гена регенерации тканей или перепрограммирования соматических клеток человека в плюрипотентные.

Предлагается фармацевтическая композиция, содержащая любой из вариантных полипептидов ICOSL, иммуномодулирующих белков, конъюгатов или гибридных белков или любые из предлагаемых сконструированных клеток или инфекционных агентов. В некоторых из любых предлагаемых воплощений фармацевтическая композиция содержит фармацевтически приемлемый наполнитель. В некоторых из любых предлагаемых воплощений фармацевтическая композиция является стерильной.

В некоторых из любых предлагаемых воплощений предлагается изделие, содержащее фармацевтическую композицию во флаконе. В некоторых случаях флакон запечатан.

Предлагается набор, содержащий любую из предлагаемых композиций и инструкции по применению. Также предлагается набор, содержащий любое из предлагаемых изделий и инструкции по применению.

Предлагается способ модулирования иммунного ответа у объекта, включающий введение фармацевтической композиции объекту. Также предлагается способ модулирования иммунного ответа у объекта, включающий введение сконструированных клеток. В некоторых случаях сконструированные клетки являются аутологичными для объекта. В некоторых из любых предлагаемых воплощений сконструированные клетки являются аллогенными для объекта.

В некоторых из любых предлагаемых воплощений модулирующий иммунный ответ лечит заболевание или состояние у объекта. В некоторых аспектах иммунный ответ повышен.

В некоторых из любых предлагаемых воплощений объекту вводят иммуномодулирующий белок или конъюгат, содержащий вариантный полипептид ICOSL, связанный с функциональным фрагментом, локализирующим в опухоли. В некоторых случаях функциональный фрагмент, локализирующий в опухоли, представляет собой или включает связывающую молекулу, которая распознает опухолевый антиген. В некоторых из любых предлагаемых воплощений связывающая молекула включает антитело или его антигенсвязывающий фрагмент или включает домен IgSF дикога типа или его вариант. В некоторых из любых предлагаемых воплощений иммуномодулирующий белок или конъюгат или гибридный белок вводят объекту. В некоторых из любых предлагаемых воплощений объекту вводят вариантный полипептид ICOSL, который представляет собой трансмембранный иммуномодулирующий белок. В некоторых случаях сконструированную клетку, содержащую вариантный полипептид ICOSL, который представляет собой трансмембранный иммуномодулирующий белок, вводят объекту. В некоторых из любых предлагаемых воплощений заболевание или состояние представляет собой опухоль или рак. В некоторых примерах заболевание или состояние выбраны из меланомы, рака легкого, рака мочевого пузыря, гемобластозов, рака печени, рака мозга, рака почки, рака молочной железы, рака поджелудочной железы, колоректального рака, рака селезенки, рака предстательной железы, рака яичек, рака яичников, рака матки, рака желудка, мышечно-скелетного рака, рака головы и шеи, рака желудочно-кишечного тракта, герминогенного рака или эндокринного и нейроэндокринного рака. В некоторых из любых предлагаемых воплощений иммунный ответ снижается.

В некоторых из любых предлагаемых воплощений изобретения вариантный полипептид ICOSL или иммуномодулирующий белок, который растворим, вводят объекту. В некоторых из любых предлагаемых воплощений растворимый иммуномодулирующий белок представляет собой иммуномодулирующий Fc-гибридный белок. В некоторых из любых предлагаемых воплощений объекту вводят предлагаемый вариантный полипептид ICOSL, иммуномодулирующего белка или гибридного белка. В некоторых из любых предлагаемых воплощений изобретения сконструированная клетка, содержащая секретируемый вариантный полипептид ICOSL, вводится объекту. В некоторых из любых предлагаемых воплощений предлагаемая сконструированная клетка вводится объекту. В некоторых из любых предлагаемых воплощений инфекционный агент, кодирующий вариантный полипептид ICOSL, который является секретируемым иммуномодулирующим белком, вводят объекту, необязательно в условиях, в которых инфекционный агент инфицирует опухолевую клетку или иммунную клетку, и секретируемый иммуномодулирующий белок секретируется из зараженной клетки. В некоторых из любых предлагаемых воплощений заболевание или состояние представляет собой воспалительное или аутоиммунное заболевание или состояние. В некоторых примерах заболевание или состояние представляют собой васкулит, ассоциированный с анти-

нейтрофильными цитоплазматическими антителами (ANCA), васкулит, аутоиммунное заболевание кожи, трансплантацию, ревматическую болезнь, воспалительное желудочно-кишечное заболевание, воспалительное заболевание глаз, воспалительное неврологическое заболевание, воспалительное заболевание легкого, воспалительное эндокринное заболевание или аутоиммунное гематологическое заболевание. В некоторых случаях болезнь или состояние выбраны из воспалительного заболевания кишечника, трансплантации, болезни Крона, язвенного колита, рассеянного склероза, астмы, ревматоидного артрита или псориаза.

Краткое описание чертежей

На фиг. 1 показаны результаты импеданса, отражающие цитотоксическую активность клеток, сконструированных с помощью анти-CD19-химерного антигенного рецептора (CAR) самого по себе, или с примерными трансмембранными иммуномодулирующими T1P (CD80-T1P или ICOSL-T1P) или соответствующим трансмембранным белком CD80 или ICOSL дикого типа после совместного культивирования с целевыми антигенэкспрессирующими клетками. Импеданс оценивали с использованием анализатора клеток Asea Real-Time Cell Analyzer (RTCA), который измеряет изменения импеданса в культуральной среде 96-луночного микроэлектронного планшета (E-plate).

На фиг. 2A показано, что первичные Т-клетки эффективно трансдуцируются вирусами, кодирующими как CAR, так и T1P-белки. Первичные Т-клетки человека активировали 48 ч с помощью анти-CD3 плюс анти-CD28 гранул и затем трансдуцировали с помощью лентивируса, кодирующего анти-CD19 CAR с репортером BFP, плюс с помощью второго лентивируса кодирующего ICOSL T1P с репортером GFP. На графике FACS показана экспрессия BFP по оси y и экспрессия GFP по оси x и указан процент Т-клеток, которые попадают в каждый квадрант. Результаты показывают, что культуры включают только клетки, трансдуцированные CAR (верхний левый квадрант), только клетки, трансдуцированные T1P (нижний правый квадрант), клетки, трансдуцированные обоими вирусами (верхний правый квадрант), и клетки, которые не были ничем трансдуцированы (слева внизу). На фиг. 2B, T1P, экспрессированные на CAR-T-клетках, обеспечивают совместную стимуляцию CAR-T-клеток. Клетки CAR-T с котрансдукцией T1P или без нее были помечены Cell-Trace Far Red и инкубированы с клеточной линией CD19 + NALM6 для взаимодействия с CAR. Пролиферацию оценивали по проценту CAR-экспрессирующих клеток, которые имели разбавленный флуоресцентный краситель. Клетки, трансдуцированные мутантными T1P, показали увеличение пролиферации CAR + Т-клеток по сравнению с теми, у которых нет T1P или теми, которые трансдуцированы ICOSL дикого типа. Клетки, трансдуцированные пустым контролем, которые утратили экспрессию CAR, в этом анализе не пролиферировали.

На фиг. 3A-3B с помощью высвобождения цитокинов показана костимулирующая способность ICOSL дикого типа (WT) или варианта ICOSL при коиммобилизации с анти-CD3. 10 нМ анти-CD3 мокрым способом наносили на лунки 96-луночных полистирольных культуральных планшетов с плоским дном с 40 нМ (стрелки) или 10 нМ ICOSL WT или вариантного ICOSL. Добавляли 100000 очищенных CD4+ и CD8+ (пан) Т-клеток и надосадочную жидкость собирали через 72 часа для анализа высвобождения цитокинов с помощью ELISA. фиг. 3B демонстрирует уровень белка IL-17, секретируемых пан Т-клетками. Графики являются типичными ответами IFN-гамма и IL-17 на костимуляцию пан Т-клеток.

Фиг. 4A-4B демонстрируют посредством пролиферации костимулирующую способность ICOSL дикого типа (WT) или варианта ICOSL при коиммобилизации с анти-CD3. CFSE-меченые пан Т-клетки инкубировали в планшетах, покрытых анти-CD3 и ICOSL, как описано выше, в течение 72 ч. Клетки собирали, промывали, окрашивали флуоресцентно конъюгированными анти-CD4 или анти-CD8 антителами и анализировали с помощью проточной цитометрии. Ворота и вольтажи цитометра устанавливали с использованием нестимулированных контрольных CFSE-меченых Т-клеток. Пролиферацию определяли по разбавлению CFSE относительно контроля. Фиг. 4A демонстрирует проценты от общего количества пролиферирующих (стрелки), CD4+ (сплошной столбец) и CD8+ клеток (штрихованный столбец) Т-клеток после костимуляции 40 нМ ICOSL. Фиг. 4B демонстрирует процент пролиферации всех пан Т-клеток после костимуляции 10 нМ ICOSL. Графики представляют типичный пролиферативный ответ на костимуляцию пан-Т-клеток.

На фиг. 5 изображена функция кандидата ICOSL vIgD в реакции смешанных лимфоцитов человека (MLR). Варианты ICOSL и их мутации перечислены на оси x, а также ICOSL дикого типа, отрицательные контрольные группы PDL2-Fc и человеческий IgG, а также положительная контрольная молекула CTLA-Ig белатацепт. Линия по графику представляет базовое количество IFN-гамма, обнаруженное в надосадочных жидкостях культур отрицательного контроля. Для каждого кандидатного варианта ICOSL или контрольного ICOSL были протестированы три различных концентрации, при этом стрелки, указывают на самую высокую концентрацию белка в культурах при 40 нМ. Большинство кандидатов вариантов ICOSL демонстрируют превосходную антагонистическую активность во всех трех протестированных концентрациях по сравнению с белатацептом, что отражается в меньшей концентрации IFN-гамма в этих культурах.

На фиг. 6A-6D показано ингибирование растворимыми ICOSL Fc-гибридными белками ответов В- и Т-клеток в анализе совместной культивирования В-Т-клеток. На фиг. 6A показано ингибирование растворимыми ICOSL Fc-гибридными белками, пролиферации В-клеток, управляемой Т-клетками. Очищен-

ные CD4+ Т-клетки и В-клетки от одного донора метили CFSE и совместно инкубировали в соотношении 1:1 в присутствии или в отсутствие указанных митогенов с или без указанных ICOSL Fc-гибридных белков. Клетки стимулировали энтеротоксином В стафилококка (SEB) при 100 нг/мл, митогеном фитоллакки (PWM) в дозе 1 мг/мл или и тем, и другим. ICOSL Fc-гибридные белки включали при конечной концентрации 40 нМ, и культуры инкубировали в течение 7 дней и подвергали анализу FACS. Количество поделившихся В-клеток определяли по количеству клеток в культурах, которые имели разбавленный CFSE. Все ICOSL Fc-гибридные белки тестировали, за исключением белка дикого типа, на предмет пролиферации редуцированных В-клеток. Фиг. 6B-D показывают, что ICOSL Fc-гибридные белки ингибируют продуцирование цитокинов Т-клеток в совместных В-Т культурах. Надосадочные жидкости из описанных выше культур собирали на 7-й день и анализировали на содержание цитокинов с использованием LEGENDplex Human Th Cytokine Panel (Biolegend). Выработка Т-клетками IL-5 (фиг. 6B), IL-13 (фиг. 6C) и IL-21 (фиг. 6D) ослабляется при включении ICOSL Fc-гибридных белков.

На фиг. 7A-7F изображены различные конечные точки в мышинной модели реакции трансплантат против хозяина (GVHD), где человеческие PBMC-клетки были адоптивно перенесены в иммунодефицитных хозяев, NSG-мышей. Фиг. 7A показаны кривые выживаемости обработанных животных. Агрессивное течение болезни и последующую смертность наблюдали у животных с контрольным физраствором, при этом наблюдали одинаковую выживаемость у животных, получавших ICOSL-Fc дикого типа, а также вариантный ICOSL N52H/I143T. Вариант N52H/N57Y/Q100P имел улучшенные показатели выживаемости, сравнимые с клиническим эталоном белатацептом. На фиг. 7B показаны аналогичные тенденции в потере массы тела с вариантом ICOSL N52H/N57Y/Q100P, демонстрирующим аналогичное поддержание массы, как у животных, обработанных белатацептом, хотя все остальные группы испытывали быструю потерю массы. Фиг. 7C демонстрирует клинические баллы по стандартизованному индексу активности (DAI) заболевания GVHD, опять демонстрируя более низкие баллы у животных, получавших вариантный ICOSL N52H/N57Y/Q100P, что сопоставимо с клиническим эталоном белатацептом, в то время как другие группы животных получали более высокие баллы DAI. На фиг. 7D показано проточное цитометрическое измерение CD4 и CD8 в крови у экспериментальных животных, проведенное на 14-й день. Процент клеток CD8 между экспериментальными группами был в основном одинаковым, однако животные, обработанные вариантом ICOSL N52H/N57Y/Q100P и белатацептом, имели более низкий процент CD4-клеток по сравнению с другими экспериментальными группами.

На фиг. 7E показаны кривые выживаемости из аналогичного эксперимента, в котором тестируются дополнительные варианты молекулы ICOSL. На фиг. 7F показаны клинические баллы из аналогичного эксперимента, в котором тестируются дополнительные варианты молекулы ICOSL.

На фиг. 8 показана костимулирующая активность, придаваемая указанной вариантной стековой молекулой vIgD C-L, где C представляет собой костимулирующий домен ICOSL, а L представляет собой локализирующий домен NKp30. В этом анализе клетки-мишени K562, экспрессирующие локализованный на поверхности белок B7-H6, культивировали в присутствии анти-CD3 с человеческими Т-клетками, а активацию Т-клеток оценивали по уровням IFN-гамма в надосадочных жидкостях культуры. Анти-CD3 отдельно или нестековые варианты молекулы Fc не индуцируют активацию Т-клеток. Аналогичным образом, клетки, культивируемые только с локализирующим доменом NKp30 дикого типа или только костимулирующим доменом ICOSL дикого типа, как Fc-гибридные белки, не приводили к активации Т-клеток. Стековый домен, содержащий версию дикого типа как костимулирующего домена, так и локализирующего домена, индуцировал измеряемый IFN-гамма при наиболее высокой концентрации, однако, вариантный локализирующий костимулирующий стек индуцировал более чем в два раза высокие уровни IFN-гамма при максимальной концентрации, и уровни IFN-гамма, которые все еще наблюдались по мере того, как концентрацию титровали вниз.

На фиг. 9 подытожены изменения толщины ушей у мышей в стандартной модели гиперчувствительности замедленного типа (DTH). Животные, обработанные PBS, сенсibilизированные овальбумином и затем получившие провокационную пробу на ухе одним и тем же белком, показали самый высокий уровень измеренного отека уха. У мышей, получавших клинический контроль абатацепт, отек уха после теста на ухе незначительно уменьшился. Все пять групп обработки ICOSL продемонстрировали равное или улучшенное снижение припухлости уха по сравнению с абатацептом.

На фиг. 10A-10C показаны различные примерные конфигурации вариантного домена IgSF (vIgD), конъюгированного с антителом (V-Mab). На фиг. 10A показаны различные конфигурации, в которых vIgD непосредственно или опосредованно связан с N-и/или C-концом легкой цепи антитела. На фиг. 10B показаны различные конфигурации, в которых vIgD непосредственно или опосредованно связан с N-и/или C-концом легкой цепи антитела. На фиг. 10C показаны итоговые конфигурации V-Mab, когда легкая цепь по фиг. 10A и тяжелая цепь по фиг. 10B коэкспрессируются в клетке.

На фиг. 11A-11B продемонстрирована специфичность V-Mab для когнатных партнеров по связыванию. Анализы связывания проводили на клетках Expi293, временно трансфицированных ДНК для поверхностной экспрессии HER2, CD28, CTLA-4 или ICOS человека на клетках млекопитающих. 200000 трансфицированных клеток инкубировали с 100000 пМ-100 пМ родительских антител (C1) или различных V-Mab (C2-9). Несвязанное антитело удаляли, связанное антитело детектировали с помощью флуо-

ресцентно конъюгированного антитела против IgG человека, и клетки анализировали с помощью проточной цитометрии на предмет MFI и процента положительных значений на основании Fc-контролей. Фиг. 11А демонстрирует связывание трансфектантов V-Mab с HER2 на уровнях, сходных с родительским антителом. Связывание с клетками, трансфицированными пустым контролем, наблюдалось со всеми V-Mab, но не с WT ICOSL, из-за низких уровней эндогенной экспрессии HER2 на родительских клетках Expi293. Фиг. 11В демонстрирует, что связывание родительского домена IgSF (N52H/N57Y/Q100P) с его когнатными партнерами поддерживается или увеличивается (C2, C3, C4, C5, C6, C8, C9) с помощью V-Mab.

Фиг. 12 демонстрируется костимулирующая и пролиферативная способность V-Mab при коиммобилизации с анти-CD3. 10 нМ анти-CD3 покрывали мокрым способом лунки 96-луночных культуральных полистирольных планшетов с плоским дном с 30 нМ-3 нМ родительского антитела, V-Mab или Fc-контроля. CFSE-меченые Т-клетки добавляли в течение 72 ч. Секрецию IFN-гамма измеряли с помощью ELISA и общую пролиферацию Т-клеток измеряли с помощью проточного цитометрического анализа CFSE-разведения. Секреция IFN-гамма и пролиферация домена IgSF (N52H/N57Y/Q100P) выше, чем WT ICOSL. V-Mab демонстрируют повышенную цитокиновую и пролиферативную костимулирующую способность по сравнению с родительским IgSF.

На фиг. 13А-13С показаны различные форматы предлагаемых вариантов молекул домена IgSF. Фиг. 13А демонстрирует растворимые молекулы, включая: (1) вариантный домен IgSF (vIgD), слитый с цепью Fc; (2) стековая молекула, содержащая первый вариантный домен IgSF (первый vIgD) и второй домен IgSF, такой, как второй вариантный домен IgSF (второй vIgD); (3) молекула IgSF, нацеленная на опухоль, содержащая первый вариантный домен IgSF (vIgD) и домен IgSF, который нацелен на опухолевый антиген, такой как домен IgSF NkP30; и (4) вариантный домен IgSF (vIgD), связанный с антителом (V-Mab). Фиг. 13В продемонстрирован трансмембранный иммуномодулирующий белок (TIP), содержащий вариантный домен IgSF (vIgD), например вариантный ICOSL, экспрессируемый на поверхности клетки. В примерном воплощении когнатный партнер связывания трансмембранного связанного vIgD представляет собой костимулирующий рецептор, например CD28, а TIP, содержащий vIgD (например, ICOSL vIgD), выступает в качестве антагониста по отношению к костимулирующему рецептору, так что TIP индуцирует положительный сигнал в клетке, экспрессирующей костимулирующий рецептор. Фиг. 13С демонстрирует секретируемый иммуномодулирующий белок (SIP), в котором вариантный домен IgSF (vIgD), например, вариантный ICOSL, секретируется из клетки, такой как первая Т-клетка (например, CAR Т-клетки). В примерном воплощении когнатный партнер связывания секретируемого vIgD представляет собой активирующий рецептор, например CD28, который может быть экспрессирован в первой клетке (например, Т-клетке, такой как CAR Т-клетка) и/или во второй клетке (например, Т-клетке, либо эндогенной, либо сконструированной, такой как CAR Т-клетка). При связывании SIP с его когнатным партнером связывания блокируется сигнализация через активирующий рецептор. Во всех случаях vIgD может быть только V-доменом (IgV), комбинацией V-домена (IgV) и C-домена (IgC), включая весь внеклеточный домен (ECD) или любую комбинацию Ig-доменов представителя суперсемейства IgSF.

Фиг. 14 продемонстрирована примерная схема активности вариантного домена IgSF (vIgD), слитого с Fc (vIgD-Fc), в котором vIgD является вариантом домена IgSF из ICOSL. Как показано, растворимый vIgD из ICOSL взаимодействует со своими когнатными партнерами по связыванию для блокирования взаимодействий CD80 (B7-1)/CD86 (B7-2) или ICOSL с CD28 или ICOS соответственно, тем самым блокируя костимуляцию с помощью костимулирующих рецепторов CD28 и/или ICOS.

Фиг. 15 показана примерная схема стековой молекулы для локализации вариантного домена IgSF (vIgD) в опухолевой клетке. В этом формате стековая молекула включает первый вариантный домен IgSF (первый vIgD) и второй домен IgSF (например, второй vIgD), в котором второй домен IgSF (например, второй vIgD) представляет собой домен IgSF, нацеленный на опухоль, который связывается с опухолевым антигеном. Примерный домен IgSF, нацеленный на опухоль, представляет собой домен IgSF NkP30, который связывается с опухолевым антигеном B7-H6. На этом изображении vIgD является вариантом домена IgSF из ICOSL. Как показано, связывание домена IgSF, нацеленного на опухоль, на поверхности опухолевой клетки локализует первый vIgD на поверхности опухолевых клеток, где он может взаимодействовать с одним или несколькими его когнатными партнерами по связыванию (например, CD28 или ICOS), экспрессированными на поверхности соседней иммунной клетки (например, Т-клетки) для стимуляции костимулирующего рецептора.

Фиг. 16А показаны различные примерные конфигурации стековой молекулы, содержащей первый вариантный домен IgSF (первый vIgD), например, вариантный ICOSL, и второй домен IgSF, такой как второй вариантный домен IgSF (второй vIgD). Как показано, первый vIgD и второй домен IgSF независимо связаны, прямо или опосредованно, с N- или C-концом Fc-области. Для получения гомодимерной молекулы Fc, Fc-область является областью, которая способна формировать гомодимер с соответствующей Fc-областью при совместной экспрессии отдельных Fc-областей в клетке. Для генерации гетеродимерной молекулы Fc, индивидуальные Fc-области содержат мутации (например, мутации типа "выступ-во-впадину" в домене CH3), так что образование гетеродимера предпочтительнее по сравнению с образованием гомодимера, когда отдельные Fc-области совместно экспрессируются в клетке.

На фиг. 16B показаны различные примерные конфигурации стековой молекулы, содержащей первый вариантный домен IgSF (первый vIgD), второй домен IgSF, такой как второй вариантный домен IgSF (второй vIgD) и третий домен IgSF, такой как третий вариантный домен IgSF (третий vIgD). Как показано, первый vIgD и второй IgSF и третий IgSF домены независимо связаны, прямо или опосредованно, с N- или C-концом Fc-области. Для получения гомодимерной молекулы Fc, Fc-область является областью, которая способна формировать гомодимер с соответствующей Fc-областью при совместной экспрессии отдельных Fc-областей в клетке.

На фиг. 17 показана примерная схема активности вариантного домена IgSF (vIgD), конъюгированного с антителом (V-Mab), в котором антитело (например, антитело против HER2) связывается с антигеном на поверхности опухолевой клетки. На этом изображении vIgD является вариантом домена IgSF из ICOSL. Как показано, связывание антитела с поверхностью опухолевой клетки локализует vIgD на поверхности опухолевых клеток, где он может взаимодействовать с одним или несколькими его когнатными партнерами связывания, экспрессируемыми на поверхности соседней иммунной клетки (например, Т-клетки) для оказания агонистического воздействия на рецепторную сигнализацию. В иллюстративном воплощении, как показано, вариантный домен IgSF (vIgD) является вариантом домена IgSF из ICOSL. Связывание ICOSL vIgD с костимулирующими рецепторами CD28 или ICOS обеспечивает агонистический или костимулирующий сигнал.

Фиг. 18 изображает транскрипционную сигнатуру первичных Т-клеток человека при инкубации с 10 нМ анти-CD3 с 40 нМ контрольного белка Fc, ICOSL-Fc дикого типа, CD80-Fc дикого типа, с обоими этими белками или вариантными ICOSL-Fc-гибридными белками с указанными мутациями. Общую РНК из образцов получали из собранных клеток и переносили РНК на "Nanostring", а чип "Cancer Immune" использовали для количественного определения транскриптов 750 генов в каждом образце. Измененные транскрипты включают те, уровень которых выше или ниже диагональной линии, включая отмеченные транскрипты.

На фиг. 19 показаны уровни транскриптов примерных транскриптов при инкубации, как описано на фиг. 18 в указанные моменты времени в присутствии различных иммуномодулирующих белков.

На фиг. 20A-20B показана VmAb-опосредованная пролиферация Т-клеток при совместном культивировании с мишенями, экспрессирующими HER2. Меченые CFSE пан Т-клетки активировали с помощью искусственных клеток-мишеней, полученных из клеток K562, презентующих анти-CD3 одноцепочечные Fv (ОКТ3) и HER2 на поверхности клетки, в присутствии VmAb или контрольных белков. Пролиферацию измеряли с помощью проточного цитометрического анализа по разведению CFSE в окрашенных CD4 + (левая панель) или окрашенных CD8 + (правая панель) Т-клетках. На фиг. 20A клетки K562 титровали и покрывали с Т-клетками в соотношении эффектор:мишень (Е:Т) от 40 до 1280:1. VmAb, родительский домен IgSF или WT ICOSL добавляли при 1000 пМ. На фиг. 20B, клетки K562 добавляли к Т-клеткам для соотношения Е:Т 160: 1. VmAb или контрольные белки титровали и добавляли при температуре от 3000 до 37 пМ.

На фиг. 21 показаны исследования пролиферации Т-клеток, трансдуцированных различными трансмембранными иммуномодулирующими белками (TIP), содержащими домен IgSF, и примерными рекомбинантными E6-специфическими TCR в первичных Т-клетках человека.

Фиг. 22A-22G демонстрируют SEC-анализ протеолиза в молекулах Fc-гибридов с вариантными ICOSL, содержащих мутации N52H/N57Y/Q100R/F172S, полученные в различных референсных последовательностях, таких как белки Fc-гибридов с укороченным ICOSL ECD, Fc-гибридов с отдельным доменом IgV ICOSL, и/или Fc-гибридов с вариантными ICOSL с мутациями в N207G/L208G относительно референсной последовательности внеклеточного домена (ECD) ICOSL, приведенной в SEQ ID NO: 32. Молекулы экспрессировали с использованием клеток, полученных из ExpiCHO-S.

На фиг. 23A-23B представлена пролиферация человеческих CD4 и CD8 Т-клеток, стимулированных клетками K652, экспрессирующими варианты TIP ICOSL, содержащие ECD, включающий аффинномодифицированный IgSF с аминокислотными мутациями, соответствующими N52H/N57Y/Q100P (SEQ ID NO: 288), N52H/N57Y/Q100R (SEQ ID NO: 283) и E16V/N52H/N57Y/Q100R/V110D/H115R/Y152C/K156M/C198R (SEQ ID NO: 300).

Фиг. 24A демонстрирует связывание V-mAb с HER2 и CD28. Фиг. 24B-24F демонстрируют результаты костимуляции VmAb Т-клеток с использованием системы трансфицированных клеток на основе клеток Jurkat с люциферазным репортером промотора IL-2, показывающие, что V-mAb обеспечивали значительный костимулирующий сигнал в присутствии клеток HER2 + K562/ОКТ3.

На фиг. 25A-25D изображено связывание стековых Fc-гибридных молекул с клетками, экспрессирующими когнатных партнеров по связыванию B7H6 (фиг. 25A), ICOS (фиг. 25B), CD28 (фиг. 25C) и CTLA-4 (фиг. 25D).

На фиг. 26A-26B представлены исследования биологической активности для образцов протестированных стековых белков ICOSL/NKp30.

На фиг. 27 изображена пролиферация, индуцированная стековыми белками ICOSL/NKp30, измененная с помощью проточной цитометрии при разведении CFSE на окрашенных CD4 + или CD8 + Т-клетках.

На фиг. 28 показаны противоопухолевые эффекты комбинации протестированного стекового белка ICOSL/NKp30 и mAb mPD-1.

На фиг. 29A-29E показана противовоспалительная активность профилактической дозы примерной молекулы Fc-гибрида с ICOSL IgV в модели коллаген-индуцированного артрита (CIA), включая средний суммарный балл лапы (фиг. 29A), детектируемый СII IgG (фиг. 29B) уровни сывороточных цитокинов (фиг. 29C), CD44 + активированные Т-клетки или TFH-клетки (фиг. 29D) и фракция В-клеток в дренирующем лимфатическом узле (фиг. 29E).

На фиг. 30A-30D показана противовоспалительная активность при введении дозы с замедленным высвобождением примерной молекулы гибрида Fc с ICOSL IgV в модели коллаген-индуцированного артрита (CIA), включая средний суммарный балл лапы (фиг. 30A) и уровни цитокинов в сыворотке (фиг. 30C-30D).

На фиг. 31A-31D показаны противовоспалительная активность замедленного дозирования примерной молекулы гибрида Fc с ICOSL IgV в модели экспериментального аутоиммунного энцефаломиелита (EAE), включая балл EAE (фиг. 31A), проточный цитометрический анализ Т-клеток пахового лимфатического узла (фиг. 31C) и провоспалительные цитокины (фиг. 31D).

На фиг. 32A-32B изображен балл выживаемости и DAI у мышей с болезнью трансплантат против хозяина (GvHD), получавших различные дозы (20, 100 или 500 мкг) молекулы вариантного ICOSL IgV-Fc.

На фиг. 33A-33F показаны результаты анализа проточной цитометрии соотношения "трансплантат против хозяина" (GvHD) клеток человека/клеток мыши в собранной крови (фиг. 33A) или общего количества Т-клеток (фиг. 33B) в конце исследования и оценка клеток ICOS+ CD4+ или CD8+ (фиг. 33C-33D) или клеток CD28 + CD4+ или CD8+ (фиг. 33E-33F) из мышей с болезнью "трансплантат против хозяина" (GvHD), получавших различные дозы (20, 100 или 500 мкг) вариантной молекулы ICOSL IgV-Fc.

На фиг. 34A-34B изображена экспрессия маркеров активации или истощения Т-клеток у мышей с болезнью "трансплантат против хозяина" (GvHD), получавших различные дозы (20, 100 или 500 мкг) вариантной молекулы ICOSL IgV-Fc.

На фиг. 34C показано отношение Т-эффекторных клеток (Teff) к Т-регуляторным клеткам (Treg) у мышей с болезнью "трансплантат против хозяина" (GvHD), которых лечили различными дозами (20, 100 или 500 мкг) вариантной молекулы ICOSL IgV-Fc.

На фиг. 35A-35D изображены сывороточные провоспалительные цитокины от мышей "трансплантат против хозяина" (GvHD), которых лечили различными дозами (20, 100 или 500 мкг) вариантной молекулы ICOSL IgV-Fc. На фиг. 35E изображено экспонирование в сыворотке вариантного ICOSL IgV-Fc (N52H/N57Y/Q100R) в модели GVHD по сравнению с нормальными мышами.

На фиг. 36A показаны результаты DAI, а на фиг. 36B показаны результаты гистологии обработки примерного вариантного ICOSL IgV-Fc по индексу активности болезни (DAI), рассчитанному по массе тела и баллам стула в модели индуцированного колита CD4 + CD45RBhigh.

Подробное описание

Предлагаемое в данном документе является иммуномодулирующими белками, которые представляют собой или включают варианты или мутанты лиганда ICOS (ICOSL) или их специфические связывающие фрагменты, которые обладают активностью связываться, по меньшей мере, с одним когнатным партнером связывания целевого лиганда (также называемым контрструктурным белком). В некоторых воплощениях варианты полипептиды ICOSL содержат одну или несколько аминокислотных модификаций (например, аминокислотные замены, делеции или добавления) по сравнению с референсным (например, немодифицированным полипептидом) ICOSL или полипептидом ICOSL дикого типа. В некоторых воплощениях одна или несколько аминокислотных модификаций (например, аминокислотные замены, делеции или добавления) находятся в домене суперсемейства иммуноглобулинов (IgSF) (например, IgV) референсного (например, немодифицированного) полипептида ICOSL или полипептида ICOSL дикого типа. В некоторых воплощениях вариантный полипептид ICOSL демонстрирует измененную, например, повышенную или пониженную, связывающую активность или аффинность, по меньшей мере, по отношению к одному когнатному связывающему партнеру, такому как, по меньшей мере, один из ICOS, CD28 или CTLA-4. В некоторых воплощениях иммуномодулирующие белки являются растворимыми. В некоторых воплощениях иммуномодулирующими белками являются трансмембранные иммуномодулирующие белки, способные экспрессироваться на поверхности клеток. В некоторых воплощениях в данном документе также представлены один или несколько других иммуномодулирующих белков, которые представляют собой конъюгаты или гибридные белки, содержащие вариантный полипептид ICOSL, представленный в данном документе, и один или несколько других фрагментов или полипептидов.

В некоторых воплощениях варианты полипептиды ICOSL и иммуномодулирующие белки модулируют иммунный ответ, например, увеличенный или уменьшенный иммунный ответ. В некоторых воплощениях варианты полипептиды ICOSL и иммуномодулирующие белки, представленные в данном документе, могут быть использованы для лечения заболеваний или состояний, которые связаны с дисрегулируемым иммунным ответом.

В некоторых воплощениях предлагаемые варианты полипептиды ICOSL модулируют активацию

Т-клеток посредством взаимодействия с костимулирующими сигнальными молекулами. В общем, антигенспецифическая Т-клеточная активация требует двух различных сигналов. Первый сигнал обеспечивается взаимодействием Т-клеточного рецептора (TCR) с антигенами, ассоциированными с главными комплексами гистосовместимости (МНС), присутствующими на антигенпрезентирующих клетках (АРС). Второй сигнал является костимулирующим для вовлечения TCR и необходим для предотвращения апоптоза или анергии Т-клеток.

В некоторых воплощениях в нормальных физиологических условиях опосредованный Т-клетками иммунный ответ инициируется распознаванием антигена Т-клеточным рецептором (TCR) и регулируется балансом костимулирующих и ингибирующих сигналов (т.е. иммунных чекпойнт-рецепторов). Иммунная система опирается на иммунные чекпойнт-рецепторы для того, чтобы предотвратить аутоиммунитет (то есть, аутоотолерантность) и защитить ткани от чрезмерного повреждения во время иммунного ответа, например, во время атаки на патогенную инфекцию. В некоторых случаях, однако, эти иммуномодулирующие белки могут быть дисрегулированы при заболеваниях и состояниях, включая опухоли, в качестве механизмаклонения от иммунной системы.

В некоторых воплощениях, среди известных Т-клеточных костимулирующих рецепторов представлен CD28, который является Т-клеточным рецептором для костимулирующих лигандов B7-1 (CD80) и B7-2 (CD86), оба из которых присутствуют на APC. Эти же лиганды могут также связываться с ингибирующим Т-клеточным рецептором CTLA4 (цитотоксический Т-лимфоцитарный белок 4) с большей аффинностью, чем с CD28; связывание с CTLA-4 действует для понижающей модуляции иммунного ответа. ICOS (индуцируемый костимулятор) является еще одним Т-клеточным костимулирующим рецептором, который связывается с лигандом ICOS (ICOSL) на APC. В некоторых случаях также известно, что CD28 и CTLA-4 взаимодействуют с ICOSL в сайте связывания, который перекрывается со связыванием ICOSL с Т-клеточным костимулирующим рецептором ICOS (Yao et al. (2011) *Immunity*, 34:729-740). Хотя CD28 и ICOS относятся к активирующим рецепторам семейства CD28, которые имеют некоторые общие внутриклеточные сигнальные мотивы, костимулирующие эффекты между CD28 и ICOS различаются. Например, CD28 экспрессируется как на неактивированных, так и на активированных Т-клетках, и его сигнальный путь важен для продуцирования IL-2 и последующей эффекторной функции Т-клеток. ICOS обычно не экспрессируется на поверхности Т-клеток до момента активации Т-клеток, а передача сигналов через ICOS на активированных Т-клетках поддерживает специализированную дифференцировку подмножества Т-клеток. Таким образом, в некоторых случаях костимуляция CD28 и ICOS дает перекрывающиеся и дополнительные эффекты.

В некоторых аспектах Т-клетки экспрессируют костимуляторные молекулы CD28 и ICOS, которые взаимодействуют с CD80/CD86 и ICOSL, соответственно, на антигенпрезентирующих клетках (АРС). В лимфоидных органах профессиональные APC (то есть дендритные клетки, макрофаги и В-клетки) экспрессируют CD80, CD86 и ICOSL и вовлекают CD28+/ICOS+ Т-клетки. В некоторых воплощениях активированные Т-клетки могут затем дифференцироваться в эффекторные клетки, такие как CD8 + цитотоксические Т-клетки (CTL), IL-17A/F-секретирующие CD4+ Th17 клетки или CD4+ фолликулярные хелперные клетки (TFH). Экспрессирующие TFH CD40L вовлекают В-клетки в лимфоидные фолликулы и выделяют цитокины (например, IL-21), индуцируя дифференцировку В-клеток в плазматические клетки, секретирующие антитела (Ab). Плазматические клетки могут продуцировать повреждающие ткани антитела, например, антитела против ревматоидного фактора (RF) и цитруллинированных пептидов (АСРА) у людей, и анти-коллагеновые (СII) антитела у мышей, которые могут образовывать иммунные комплексы и отложения в суставах и других тканях. ICOSL также может быть экспрессирован на непрофессиональных APC, что приводит к активации Т-клеток в нелимфоидных тканях и дальнейшему повреждению тканей и суставов.

В некоторых аспектах CD4+ Th1-, Th9- и Th17-клетки участвуют в качестве ключевых факторов развития рассеянного склероза (MS) путем усиления воспаления в ЦНС как при рассеянном склерозе, так и при экспериментальном аутоиммунном энцефаломиелите и фолликулярные CD4+ ICOS+ CXCR5+ Т-хелперы увеличиваются в РВМС при ремиттирующем и коррелирующем с прогрессированием заболевания при вторично прогрессирующем MS. В некоторых воплощениях значительно повышена экспрессия гена ICOS в клетках спинномозговой жидкости, при вторичном прогрессирующем MS, и наблюдается повышенный процент общих моноцитов и моноцитов, экспрессирующих ICOSL. ICOSL также экспрессируется на непрофессиональных APC, что приводит к активации Т-клеток в нелимфоидных тканях и дальнейшему повреждению тканей.

Среди предлагаемых вариантных полипептидов ICOSL находятся полипептиды, которые при модификации одной или несколькими аминокислотными модификациями домена IgSF референсного полипептида ICOSL проявляют повышенную аффинность связывания с CD28 и/или ICOS. В некоторых случаях общее увеличение связывания с ICOS в предлагаемых вариантах меньше, чем увеличение связывания с CD28, поскольку ICOSL дикого типа уже демонстрирует существенно более высокую аффинность связывания с ICOS, чем с CD28. Также предлагаются различные форматы предлагаемых вариантных полипептидов. Как показано в данном документе, альтернативные форматы могут облегчать манипулирование иммунным ответом и, следовательно, терапевтическое применение. Например, в данном докумен-

те показано, что доставка усиленных белков ICOSL в растворимых форматах противодействует активации Т-клеток путем ингибирования передачи сигналов CD28 и/или ICOS. В других примерах привязывание различных молекул ICOSL к поверхности облегчает активацию Т-клеток, обеспечивая костимуляторный сигнал. Предусмотрены различные стратегии привязывания для локализации доставки костимулирующего сигнала Т-клеток, включая, без ограничения указанным, прямое нанесение покрытия на пластик, использование другого вариантного домена IgSF для локализации на белке-мишени, связанном с пластиной или экспрессируемом на клеточной поверхности, или слияние вариантного белка ICOSL с опухолеспецифическим моноклональным антителом.

В некоторых воплощениях модуляция иммунной сигнализации, достигаемая предлагаемыми вариантными полипептидами ICOSL и иммуномодулирующими полипептидами, предлагает преимущества для лечения воспалительных и аутоиммунных расстройств и других заболеваний и состояний по сравнению с другими способами лечения. Однако в некоторых случаях, однако, терапии для вмешательства и изменения костимулирующих эффектов обоих рецепторов ограничены требованиями пространственной ориентации, а также ограничениями по размеру, налагаемыми границами иммунологического синапса. В некоторых аспектах существующие терапевтические лекарственные средства, в том числе антитела, могут быть не способны взаимодействовать одновременно с несколькими целевыми белками, участвующими в модулировании этих взаимодействий. Кроме того, в некоторых случаях существующие терапевтические лекарственные средства могут обладать способностью к антагонизму, но не к агонизму в отношении иммунного ответа. Кроме того, фармакокинетические различия между лекарственными средствами, которые независимо нацелены на один или другой из этих двух рецепторов, могут создавать трудности в правильном поддержании желаемой концентрации в крови таких комбинаций лекарств на протяжении всего курса лечения.

В некоторых воплощениях предлагаемые вариантные полипептиды ICOSL или иммуномодулирующие белки модулируют (например, увеличивают или уменьшают) иммунологическую активность, вызванную костимулирующими рецепторами CD28 или ICOS. Таким образом, в некоторых воплощениях предоставленные полипептиды преодолевают эти ограничения, предоставляя вариантный ICOSL (индукционный костимулирующий лиганд) с измененными (например, увеличенными или уменьшенными) аффинностями связывания как с CD28, так и с ICOS, а в некоторых случаях CTLA-4, тем самым оказывая агонистическое или антагонистическое воздействие на комплементарные эффекты костимуляции рецепторами. Также предлагаются способы создания и применения этих вариантов ICOSL.

В некоторых аспектах предоставленные молекулы также могут быть более эффективными, чем другие растворимые терапевтические белковые агенты. Например, было показано, что абатацепт (CTLA-4-Fc) препятствует костимуляции Т-клеток, ослабляя реакции Т-клеток в условиях аутоиммунного заболевания, например, для лечения ревматоидного артрита, псориатического артрита и ювенильного идиопатического артрита, и белатацепта, вариантной молекулы CTLA-4-Fc, для отторжения трансплантата. Эти белки CTLA-4-Fc, однако, связываются с CD80 и CD86 и препятствуют тому, чтобы эти костимулирующие лиганды вовлекались и включались только CD28. Представленные в данном документе вариантные полипептиды ICOSL в некоторых случаях проявляют аффинность связывания и повышенную активность как для CD28, так и для ICOS.

Кроме того, способность форматировать вариантные полипептиды в различных конфигурациях, чтобы, в зависимости от контекста, действовать на иммунный ответ антагонистически или агонистически, обеспечивает гибкость в терапевтических применениях, основанную на одинаковом увеличении связывания и активности вариантного ICOSL для партнеров по связыванию. В некоторых воплощениях конкретный формат может быть выбран для искомого терапевтического применения. В некоторых примерах, как описано, иммуномодулирующий полипептид, содержащий вариантный полипептид ICOSL, предлагается в формате, например, в виде Fc-гибридного белка, для того, чтобы оказывать антагонистическое воздействие или блокировать активность его когнатного партнера связывания, например, CD28. В некоторых воплощениях блокирование или ингибирование костимулирующей передачи сигналов через CD28 или ICOS может быть полезным для подавления иммунного ответа, что может быть полезно при лечении воспалительных или аутоиммунных нарушений (например, рассеянного склероза или воспаления головного мозга) или при трансплантации органов. В качестве примера, привязывание вариантных белков ICOSL к поверхности может доставлять локализованный костимулирующий сигнал, который в некоторых аспектах может использоваться для нацеливания на опухолевую ткань для доставки локализованной костимуляции в инфильтрирующие опухоль Т-клетки. В большинстве первичных опухолей отсутствует экспрессия костимулирующих молекул, таких как CD80, CD86 или ICOSL, и, таким образом, противоопухолевые ответы Т-клеток могут быть скомпрометированы отсутствием костимуляции (Yu et al. (1998) *Int. Immunol.* 10:791-797). Путем локализации костимулирующих доменов в опухолевых клетках с использованием локализуемого опухоль фрагмента, такого как Nkp30, локализованного в опухолевых клетках V7H6 или опухолеспецифического антитела, ответы Т-клеток могут быть усилены в отсутствие экспрессируемых опухолью костимулирующих белков.

Все публикации, в том числе патенты, патентные заявки, научные статьи и базы данных, упомянутые в данном описании, включены в настоящее описание ссылкой в полном объеме для всех целей в той

же степени, как если бы каждая отдельная публикация, включая патент, патентную заявку, научную статью или базу данных, была специально и индивидуально указана для включения в качестве ссылки. Если определение, изложенное в данном документе, противоречит или иным образом противоречит определению, изложенному в патентах, заявках, опубликованных заявках и других публикациях, которые включены в настоящее описание посредством ссылки, определение, изложенное в настоящем документе, превагирует над определением, которое включено в данный документ ссылкой.

Используемые в данном документе заголовки разделов предназначены только для организационных целей и не должны истолковываться как ограничивающие описанный объект изобретения.

I. Определения

Если не указано иное, все термины данной области, обозначения и другие технические и научные термины или терминология, используемые в данном документе, имеют тот же смысл, который обычно понимается специалистом в данной области, к которой относится заявленный объект изобретения. В некоторых случаях, термины с общепризнанно понимаемыми значениями определяются в данном документе для ясности и/или в качестве быстрой справки, и включение таких определений в данном документе не должно обязательно толковаться как представляющую существенное отличие от того что обычно понимается в данной области.

Термины, используемые в данном описании, определяются следующим образом, если иное не ограничено в конкретных случаях. При использовании в описании и прилагаемой формуле изобретения, слова, имеющие значение в форме единственного числа, включают множественное число, если контекст явно не указывает иное. Если не указано иное, все технические и научные термины, акронимы и аббревиатуры, используемые в данном документе, имеют то же значение, которое обычно понимается специалистом в данной области техники, к которому относится изобретение. Если не указано иное, аббревиатуры и символы для химических и биохимических названий соответствуют номенклатуре IUPAC-IUB. Если не указано иное, все числовые диапазоны включают значения, определяющие диапазон, и все целочисленные значения между ними.

Термин "с модифицированной аффинностью", используемый в контексте домена суперсемейства иммуноглобулинов, означает домен суперсемейства иммуноглобулинов млекопитающих (IgSF), имеющий измененную аминокислотную последовательность (относительно соответствующего родительского или немодифицированного домена IgSF дикого типа), благодаря которой он имеет повышенную или пониженную аффинность или авидность связывания, по меньшей мере, по отношению к одному из его когнатных партнеров связывания (в ином случае "контрструктур") по сравнению с родительским контрольным доменом IgSF дикого типа или немодифицированным (т.е. без модифицированной аффинности) контрольным доменом IgSF. В этом контексте включен аффинный модифицированный домен ICOSL IgSF. В некоторых воплощениях домен IgSF с модифицированной аффинностью может содержать 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30 или более аминокислотных различий, таких как аминокислотные замены, в референсном (например, немодифицированном) доменом IgSF дикого типа. Увеличение или уменьшение аффинности или авидности связывания можно определить с использованием хорошо известных анализов связывания, таких как проточная цитометрия. Larsen et al., *American Journal of Transplantation*, Vol 5: 443-453 (2005). См. Также Linsley et al., *Immunity*, Vol. 1: 793-801 (1994). Увеличение аффинности или авидности связывания белка или с его когнатным партнером(ами) является значением, по меньшей мере, на 10% большим, чем в случае контрольного значения домена IgSF дикого типа, а в некоторых воплощениях, по меньшей мере, на 20, 30, 40, 50, 100, 200, 300, 500, 1000, 5000 или 10000% больше, чем контрольное значение домена IgSF дикого типа. Снижение аффинности или авидности связывания белка, по меньшей мере, с одним из его когнатных партнеров связывания представляет собой значение не больше чем 90% от контроля, но не менее 10% контрольного значения домена IgSF дикого типа и в некоторых воплощениях не более 80, 70, 60, 50, 40, 30 или 20%, но не менее 10% от контрольного значения домена IgSF дикого типа. Белок с модифицированной аффинностью изменен в первичной аминокислотной последовательности заменой, добавлением или делецией аминокислотных остатков. Термин "домен IgSF с модифицированной аффинностью" не следует истолковывать как наложение какого-либо условия для какой-либо конкретной исходной композиции или способа, с помощью которого был создан домен с модифицированной аффинностью IgSF. Таким образом, аффинность модифицированных доменов IgSF по настоящему изобретению не ограничено доменами IgF дикого типа, которые затем трансформируются в домен IgSF с модифицированной аффинностью любым конкретным процессом модификации аффинности. Полипептид домена IgSF с модифицированной аффинностью, может, например, быть получен на основании информации о последовательности домена IgSF млекопитающего дикого типа, затем смоделирован *in silico* для связывания с его когнатным партнером связывания и, наконец, рекомбинантно или химически синтезирован так, чтобы получить композицию домена IgSF с модифицированной аффинностью объекта изобретения. В одном альтернативном примере домен IgSF с модифицированной аффинностью может быть создан путем сайто-направленного мутагенеза домена IgSF дикого типа. Таким образом, домен IgSF с модифицированной аффинностью обозначает продукт и не обязательно продукт, полученный любым данным способом. Могут быть использованы различные способы, включая рекомбинантные способы, химический синтез или

их комбинации.

Используемый в данном документе термин "аллогенный" означает клетку или ткань, которые удаляют из одного организма, а затем вводят или адоптивно переносят в генетически непохожий организм одного и того же вида. В некоторых воплощениях изобретения вид является мышью или человеком.

Термин "аутологичный", используемый в данном документе, означает клетку или ткань, которые удаляются из того же организма, в который они позже вводятся или адоптивно переносятся. Аутологичная клетка или ткань могут быть изменены, например, методами рекомбинантных ДНК, так что они уже не идентичны генетически нативной клетке или нативной ткани, которые удаляются из организма. Например, нативная аутологичная Т-клетка может быть генетически модифицирована методами рекомбинантных ДНК, чтобы стать аутологичной сконструированной клеткой, экспрессирующей трансмембранный иммуномодулирующий белок и/или химерный антигенный рецептор (CAR), который в некоторых случаях включает конструирование Т-клетки или TIL (инфильтрирующего опухоли лимфоцита). Затем сконструированные клетки вводят в пациента, из которого была выделена нативная Т-клетка. В некоторых воплощениях организм является человеком или мышью.

Термины "аффинность связывания" и "авидность связывания", используемые в данном описании, означает специфическую аффинность связывания и специфическую авидность связывания, соответственно, белка с его контрструктурой при определенных условиях связывания. В биохимической кинетике авидность относится к накопленной силе множественной аффинности отдельных нековалентных связывающих взаимодействий, таких как между ICOSL и ее контрструктурами ICOS и/или CD28. Таким образом, авидность отличается от аффинности, которая описывает силу одного взаимодействия. Увеличение или затухание аффинности связывания варианта ICOSL, содержащего аффинный модифицированный домен ICOSL IgSF, с его контрструктурой определяют относительно аффинности связывания немодифицированного ICOSL, такого как немодифицированный ICOSL, содержащий домен IgSF нативного или дикого типа, такого как домен IgV. Способы определения аффинности или авидности связывания известны в данной области техники. Например, см., Larsen et al., American Journal of Transplantation, Vol 5: 443-453 (2005). В некоторых воплощениях вариант ICOSL по изобретению (то есть белок ICOSL, содержащий домен IgSF с модифицированной аффинностью) специфически связывается с CD28 и/или ICOS, измеренным проточной цитометрией с аффинностью связывания, которая дает значение средней интенсивности флуоресценции (MFI), по меньшей мере, 10, 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90 или на 100% больше, чем контроль ICOSL дикого типа в анализе связывания, как описано в примере 6.

Термин "биологический период полужизни" относится к количеству времени, которое требуется для вещества, такого как иммуномодулирующий полипептид, содержащего вариант ICOSL по настоящему изобретению, потерять половину своей фармакологической или физиологической активности или концентрации. На биологический период полужизни может влиять выделение, экскреция, деградация (например, ферментативная) вещества или поглощение и концентрирование в определенных органах или тканях организма. В некоторых воплощениях биологический период полужизни можно оценить, определив время, необходимое для того, чтобы концентрация в плазме крови достигла половины своего уровня стационарного состояния ("период полужизни в плазме"). Конъюгаты, которые могут быть использованы для дериватизации и увеличения биологического периода полужизни полипептидов по изобретению, известны в данной области и включают, без ограничения указанным, полиэтиленгликоль (PEG), гидроксипропилкрахмал (HES), XTEN (удлиненные рекомбинантные пептиды, WO 2013130683), альбумин сыворотки человека (HSA), альбумин бычьей сыворотки (BSA), липиды (ацилирование) и поли-Pro-Ala-Ser (PAS), полиглутаминовую кислоту (глутамилирование).

Используемый в данном документе термин "химерный антигенный рецептор" или "CAR" относится к искусственному (то есть изготовленному человеком) трансмембранному белку, экспрессируемому в клетке млекопитающего, который включает, по меньшей мере, эктодомен, трансмембранный домен и эндодомен. Необязательно, белок CAR включает "спейсер", который ковалентно связывает эктодомен с трансмембранным доменом. Спейсер часто представляет собой полипептид, связывающий эктодомен с трансмембранным доменом посредством пептидных связей. CAR обычно экспрессируется в лимфоците млекопитающих. В некоторых воплощениях CAR экспрессируется в клетке млекопитающего, такой как Т-клетка или инфильтрирующий опухоль лимфоцит (TIL). CAR, экспрессируемый на Т-клетках, упоминается в данном документе как "CAR Т-клетка" или "CAR-T." В некоторых воплощениях CAR-T представляет собой хелперную Т-клетку, цитотоксическую Т-клетку, Т-клетку естественного киллера, Т-клетку памяти, регуляторную Т-клетку или гамма-дельта-Т-клетку. При использовании в клинической практике, например, при адоптивном переносе клеток, CAR-T с антигенсвязывающей специфичностью к опухоли пациента обычно конструируется для экспрессии на нативной Т-клетке, полученной из пациента. Сконструированная Т-клетка, экспрессирующая CAR, затем вводится обратно пациенту. Таким образом, CAR-T часто является аутологичной CAR-T, хотя аллогенные CAR-T включены в объем изобретения. Эктодомен CAR включает антигенсвязывающую область, такую как антитело или его антигенсвязывающий фрагмент (например, scFv), который специфически связывается в физиологических условиях с антигеном, таким как опухолеспецифический антиген. При специфическом связывании биохимическая цепь событий (т.е. сигнальная трансдукция) приводит к модуляции иммунологической активности CAR-

Т. Так, например, при специфическом связывании антигенсвязывающей области CAR-T с его антигеном может приводить к изменениям иммунологической активности Т-клеток, что отражается на изменениях цитотоксичности, пролиферации или продукции цитокинов. Передача сигнала при активации CAR достигается в некоторых воплощениях CD3-дзета цепью ("CD3-z"), которая участвует в трансдукции сигнала в нативных Т-клетках млекопитающего. CAR-T могут дополнительно содержать несколько доменов сигнализации, таких как CD28, 41BB или OX40, для дальнейшей модуляции иммуномодулирующего ответа Т-клетки. CD3-z включает консервативный мотив, известный как мотив активации на основе тирозина на основе иммунорецептора (ITAM), который участвует в трансдукции сигнала Т-клеточного рецептора.

Термин "совокупно" или "совокупный", когда используется в отношении выработки цитокинов, вызванной наличием двух или более вариантов ICOSL по изобретению в анализе *in vitro*, означает общий уровень экспрессии цитокинов независимо от выработки цитокинов, индуцированной индивидуальным вариантом ICOSL. В некоторых воплощениях анализируемый цитокин представляет собой IFN-гамма в анализе первичной Т-клетки *in vitro*, такой как описанный в примере 6 и Примере 7.

Термины "когнатный партнер связывания" или "контрструктура" в отношении полипептида, например, в отношении домена IgSF варианта ICOSL, относится, по меньшей мере, к одной молекуле (обычно к нативному белку млекопитающего), с которой референсный полипептид связывается в определенных условиях связывания. В некоторых аспектах вариант ICOSL, содержащий домен IgSF с модифицированной аффинностью, специфически связывается с контрструктурой соответствующего нативного ICOSL или ICOSL дикого типа, но с повышенной или аттенуированной аффинностью. Вид лиганда, распознаваемый и специфически связывающийся с его родственным рецептором в условиях специфического связывания, является примером контрструктуры или когнатного партнера связывания этого рецептора. "Когнатный партнер связывания клеточной поверхности" является когнатным партнером связывания, экспрессированным на поверхности клеток млекопитающих. "Молекулярное соединение клеточной поверхности" является когнатным партнером связывания лигандов иммунологического синапса (IS), экспрессируемым на клетках и клетками, такими как клетки млекопитающих, образующие иммунологический синапс.

При использовании в данном описании, термин "конъюгат", "конъюгация" или его грамматические варианты относятся к присоединению или соединению вместе двух или более соединений, что приводит к образованию другого соединения, с помощью любых соединений или связывающих способов, известных в данной области техники. Он также может относиться к соединению, которое образуется путем объединения или соединения двух или более соединений. Например, вариант полипептид ICOSL, прямо или опосредованно связанный с одним или несколькими химическими группами или полипептидом, является примерным конъюгатом. Такие конъюгаты включают гибридные белки, продуцируемые химическими конъюгатами, и те, которые получены любыми другими способами.

Используемый в данном документе термин "конкурентное связывание" означает, что белок способен специфически связываться, по меньшей мере, с двумя когнатными партнерами связывания, но что специфическое связывание одного когнатного партнера связывания ингибирует, например, предотвращает или исключает одновременное связывание второго когнатного партнера связывания. Таким образом, в некоторых случаях белок может одновременно связывать два когнатных партнера связывания. Как правило, конкурентные связывающие содержат тот же или перекрывающий сайт связывания для специфического связывания, но это не является обязательным требованием. В некоторых воплощениях конкурентное связывание вызывает измеримое ингибирование (частичное или полное) специфического связывания белка с одним его когнатным партнером связывания из-за специфического связывания второго когнатного партнера связывания. Известно множество способов количественного определения конкурентного связывания, таких как анализ ELISA (твердофазный иммуноферментный анализ).

Используемый в данном документе термин "консервативная аминокислотная замена" означает аминокислотную замену, в которой аминокислотный остаток замещен другим аминокислотным остатком, имеющим группу R боковой цепи с аналогичными химическими свойствами (например, зарядом или гидрофобностью). Примеры групп аминокислот с боковыми цепями с аналогичными химическими свойствами включают: 1) алифатические боковые цепи: глицин, аланин, валин, лейцин и изолейцин; 2) алифатические-гидроксильные боковые цепи: серин и треонин; 3) амидсодержащие боковые цепи: аспарагин и глутамин; 4) ароматические боковые цепи: фенилаланин, тирозин и триптофан; 5) основные боковые цепи: лизин, аргинин и гистидин; 6) кислотные боковые цепи: аспарагиновая кислота и глутаминовая кислота; и 7) серосодержащие боковые цепи: цистеин и метионин. Консервативными группами замещения аминокислот являются: валин-лейцин-изолейцин, фенилаланин-тирозин, лизин-аргинин, аланин-валин, глутамат-аспартат и аспарагин-глутамин.

Термин "соответствующий" по отношению к положениям белка, такой как изложение того, что положения нуклеотидов или аминокислот "соответствуют" нуклеотидным или аминокислотным положениям в раскрытой последовательности, как указано в списке последовательностей, относится к нуклеотидным или аминокислотным положениям, идентифицированным при совмещении с раскрытой последовательностью, основанной на выравнивании структурной последовательности или с использованием стан-

дартного алгоритма выравнивания, такого как алгоритм GAP. Например, соответствующие остатки могут быть определены путем выравнивания референсной последовательности с последовательностью, указанной в SEQ ID NO: 32 (домен ECD) или указанной в SEQ ID NO: 196 или 545 (домен IgV) методами структурного выравнивания, как описано в данном документе. Выравнивая последовательности, специалист в данной области может идентифицировать соответствующие остатки, например, используя консервативные и идентичные аминокислотные остатки в качестве направляющих.

Термины "уменьшать" или "аттенуировать" "или подавлять", используемые в данном документе, означают уменьшение на статистически значимую величину. Снижение может составлять не менее 10, 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90 или 100% контрольного значения, например, ненулевого контрольного значения.

Термин "пониженный" или "уменьшенный", используемый в данном документе в контексте понижения иммунологической активности лимфоцитов млекопитающих, означает увеличение одной или нескольких активностей лимфоцитов, по сравнению с контролем, таким как необработанный контроль или контроль, в котором обработку с использованием немодифицированного или неизмененного контроля применяли в тех же условиях. Пониженная активность может относиться к одному или нескольким из числа ингибирования клеточного цикла, пониженной выживаемости клеток, уменьшенной пролиферации клеток, уменьшенной выработки цитокинов или сниженной цитотоксичности Т-клеток, например, в статистически значимом количестве. В некоторых воплощениях ссылка на пониженную иммунологическую активность означает уменьшение выработки интерферона-гамма (IFN-гамма) по сравнению с отсутствием обработки, например, в статистически значимом количестве. В некоторых воплощениях иммунологическая активность может быть оценена в анализе реакции смешанных лимфоцитов (MLR). Способы проведения MLR-анализов известны в данной области. Wang et al., *Cancer Immunol Res.* 2014 Sep; 2(9):846-56. Способы оценки активности лимфоцитов известны в данной области, включая любой анализ, как описано в данном документе. В некоторых воплощениях улучшение может представлять собой понижение, по меньшей мере, на 5, 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 60, 70, 80, 90 или 100% по сравнению с контрольным значением, таким как необработанное контрольное значение или ненулевое контрольное значение.

Термины "производные" или "дериواتизированные" относятся к модификации белка путем ковалентного связывания его, прямо или опосредованно, с композицией, с тем, чтобы изменить такие характеристики, как биологический период полужизни, биодоступность, иммуногенность, растворимость, токсичность, эффективность или эффективность при хранении или усилении его терапевтического эффекта. Производные иммуномодулирующих полипептидов по изобретению входят в объем изобретения и могут быть получены, например, путем гликозилирования, пегилирования, липидации или Fc-слияния.

Используемый в данном документе термин "домен" (обычно последовательность из трех или более, обычно 5 или 7 или более аминокислот, например от 10 до 200 аминокислотных остатков) относится к части молекулы, такой как белок или кодирующая нуклеиновая кислота, который структурно и/или функционально отличен от других частей молекулы и является идентифицированным. Например, домены включают те части полипептидной цепи, которые могут образовывать независимо сложную структуру внутри белка, состоящую из одного или нескольких структурных мотивов и/или распознаваемых в силу функциональной активности, такой как связывающая активность. Белок может иметь один или несколько отдельных доменов. Например, домен может быть идентифицирован, определен или выделен с помощью гомологии первичной последовательности или структуры со связанными представителями семейства, например с помощью гомологии к мотивам. В другом примере домен может быть выделен по своей функции, такой как способность взаимодействовать с биомолекулой, такой как когнатный партнер связывания. Домен независимо может проявлять биологическую функцию или активность, так что домен независимо или слитый с другой молекулой может выполнять активность, такую как, например, связывание. Домен может представлять собой линейную аминокислотную последовательность или нелинейную аминокислотную последовательность. Многие полипептиды содержат множество доменов. Такие домены известны и могут быть идентифицированы специалистами в данной области техники. В качестве примера в данном документе приведены определения, но понятно, что специалистам в данной области техники известно, что они идентифицируют определенные домены по названию. При необходимости для идентификации доменов можно использовать соответствующее программное обеспечение.

Термин "эктодомен", используемый в данном документе, относится к области мембранного белка, такого как трансмембранный белок, которая лежит за пределами везикулярной мембраны. Эктодомены часто включают связывающие домены, которые специфически связываются с лигандами или клеточными рецепторами поверхности, например, через связывающий домен, который специфически связывается с лигандом или рецептором поверхности клетки. Эктодомен клеточного трансмембранного белка попеременно называют внеклеточным доменом.

Термины "эффективное количество" или "терапевтически эффективное количество" относятся к количеству и/или концентрации терапевтической композиции по настоящему изобретению, в том числе композиции белка или клеточной композиции, которые при введении *ex vivo* (при контакте с клеткой от пациента) или *in vivo* (путем введения пациенту) либо самостоятельно (то есть, как монотерапия), либо в

сочетании с дополнительными терапевтическими агентами приводит к статистически значимому снижению прогресса заболевания, например, путем улучшения или устранения симптомов и/или причины заболевания. Эффективным количеством может быть количество, которое уменьшает или уменьшает, по меньшей мере, один симптом или биологический ответ или эффект, связанный с заболеванием или расстройством, предотвращает прогрессирование заболевания или расстройства или улучшает физическое функционирование пациента. В случае клеточной терапии эффективное количество представляет собой эффективную дозу или количество клеток, вводимых пациенту с помощью адоптивной клеточной терапии. В некоторых воплощениях пациент является млекопитающим, таким как примат, не являющийся человеком, или человеком.

Используемый в данном документе термин "эндодомен" относится к области, обнаруженной в некоторых мембранных белках, таких как трансмембранные белки, которые простираются во внутреннее пространство, определяемое поверхностной мембраной клетки. В клетках млекопитающих эндодомен представляет собой цитоплазматическую область мембранного белка. В клетках эндодомен взаимодействует с внутриклеточными компонентами и может играть роль в трансдукции сигнала и, следовательно, в некоторых случаях может быть внутриклеточным сигнальным доменом. Эндодомен клеточного трансмембранного белка попеременно называют цитоплазматическим доменом, который в некоторых случаях может быть цитоплазматическим сигнальным доменом.

Термин "усиленный" или "увеличенный", используемый в данном документе в контексте повышения иммунологической активности лимфоцитов млекопитающих, означает увеличение одной или нескольких активностей лимфоцитов, по сравнению с контролем, таким как необработанный контроль или контроль, в котором обработку с использованием немодифицированного или неизмененного контроля применяли в тех же условиях. Повышенная активность может быть одной или более из числа увеличения выживаемости клеток, пролиферации клеток, продуцирования цитокинов или цитотоксичности Т-клеток, таких как статистически значимое количество. В некоторых воплощениях ссылка на повышенную иммунологическую активность означает увеличение выработки интерферона гамма (IFN-гамма), например, статистически значимого количества. В некоторых воплощениях иммунологическая активность может быть оценена в анализе реакции смешанных лимфоцитов (MLR). Способы проведения MLR-анализов известны в данной области. Wang et al., *Cancer Immunol Res.* 2014 Sep; 2(9):846-56. Способы оценки активности лимфоцитов известны в данной области, включая любой анализ, как описано в данном документе. В некоторых воплощениях повышение может быть увеличением, по меньшей мере, на 10, 20, 30, 40, 50, 75, 100, 200, 300, 400 или 500% больше, чем ненулевое контрольное значение.

Используемый в данном документе термин "сконструированная клетка" относится к клетке млекопитающего, которая была генетически модифицирована путем вмешательства человека, например, методами рекомбинантных ДНК или вирусной трансдукцией. В некоторых воплощениях клетка представляет собой иммунную клетку, такую как лимфоцит (например, Т-клетка, В-клетка, НК-клетка) или антиген-презентирующая клетка (например, дендритная клетка). Клетка может быть первичной клеткой из пациента или может быть клеточной линией. В некоторых воплощениях сконструированная клетка по изобретению содержит вариантный ICOSL, представленный в данном документе. В некоторых воплощениях вариантный ICOSL представляет собой трансмембранный иммуномодулирующий белок (далее называемый "TIP"), который экспрессируется на сконструированной клетке. В некоторых воплощениях TIP содержит внеклеточный домен или его часть, содержащую домен IgV, связанный с трансмембранным доменом (например, трансмембранным доменом ICOSL), и, необязательно, внутриклеточный сигнальный домен. В некоторых случаях TIP отформатирован как гибридный рецептор, содержащий гетерологичный цитоплазматический сигнальный домен или эндодомен. В некоторых воплощениях, сконструированная клетка способна экспрессировать и секретировать в иммуномодулирующий белок, как описано в данном документе. Среди предлагаемого сконструированные клетки также являются клетками, дополнительно содержащими сконструированный Т-клеточный рецептор (TCR) или химерный антигенный рецептор (CAR).

Используемый в данном документе термин "сконструированная Т-клетка" относится к Т-клетке, такой как хелперная Т-клетка, цитотоксическая Т-клетка (в качестве варианта цитотоксический Т-лимфоцит или CTL), Т-клетка натурального киллера, регуляторная Т-клетка, Т-клетка памяти или гамма-дельта-Т-клетка, которая была генетически модифицирована путем вмешательства человека, например, методами рекомбинантных ДНК. Сконструированная Т-клетка включает трансмембранный иммуномодулирующий белок (TIP) или секретлируемый иммуномодулирующий белок (SIP) вариантного ICOSL по настоящему изобретению, который экспрессируется на Т-клетке и сконструирован для модуляции иммунологической активности самой сконструированной Т-клетки или клетки млекопитающего, с которой специфически связывается вариантный ICOSL, экспрессируемый на Т-клетке. Сконструированная Т-клетка может содержать вариантный ICOSL секретлируемого иммуномодулирующего белка (SIP) по настоящему изобретению, который экспрессируется и/или секретруется Т-клеткой и сконструирован для модуляции иммунологической активности самой сконструированной Т-клетки, или клетки млекопитающего, с которой вариантный ICOSL при секреции Т-клеткой специфически связывается.

Термин "сконструированный Т-клеточный рецептор" или "сконструированный TCR" относится к Т-

клеточному рецептору (TCR), сконструированному для специфического связывания с искомой аффинностью к главному комплексу гистосовместимости (МНС)/пептидному целевому антигену, который выбран, клонирован, и/или впоследствии вводится в популяцию Т-клеток, часто используемых для адоптивной иммунотерапии. В отличие от сконструированных TCR, CAR сконструированы таким образом, чтобы связывать целевые антигены МНС-независимым образом.

Используемый в данном документе термин "экспрессированный на" используется в данном документе в отношении белка, экспрессируемого на поверхности клетки, такой как клетка млекопитающего. Таким образом, белок экспрессируется в виде мембранного белка. В некоторых воплощениях экспрессированный белок представляет собой трансмембранный белок. В некоторых воплощениях белок конъюгирован с низкомолекулярной группой, такой как лекарственное средство или детектируемая метка. Белки, экспрессируемые на поверхности клетки, могут включать белки клеточной поверхности, такие как рецепторы клеточной поверхности, которые экспрессируются на клетках млекопитающих.

Термин "фрагмент, увеличивающий период полужизни" относится к остатку гибридного полипептида или химического конъюгата, который увеличивает период полужизни белка, циркулирующего в сыворотке крови млекопитающих по сравнению с периодом полужизни белка, который не конъюгирован с функциональным фрагментом. В некоторых воплощениях период полужизни увеличивается более чем в 1,2 раза, в 1,5 раза, в 2,0 раза, в 3,0 раза, в 4 раза, в 5,0 раз или в 6,0 раз. В некоторых воплощениях период полужизни продлевается более чем на 6 ч, более 12 ч, более 24 ч, более 48 ч, более 72 ч, более 96 ч или более чем на 1 неделю после введения *in vivo* по сравнению с белком без фрагмента, увеличивающего период полужизни. Период полужизни относится к количеству времени, которое требуется для того, чтобы белок потерял половину своей концентрации, количества или активности. Период полужизни можно определить, например, с помощью анализа ELISA или анализа активности. Примерные фрагменты, удлиняющие период полужизни, включают домен Fc, домен мультимеризации, полиэтиленгликоль (PEG), гидроксипропилкрахмал (HES), XTEN (удлиненные рекомбинантные пептиды, см. WO2013130683), человеческий сывороточный альбумин (HSA), бычий сывороточный альбумин (BSA), липиды (ацилирование), поли-Pro-Ala-Ser (PAS) и полиглутаминовую кислоту (глутамилирование).

Используемый в данном документе термин "иммунологический синапс" или "иммунный синапс" означает интерфейс между клеткой млекопитающего, которая экспрессирует МНС I (основной комплекс гистосовместимости) или МНС II, такой как антигенпрезентирующая клетка или опухолевая клетка, и лимфоцит млекопитающих, такой как эффекторная Т-клетка или клетка натурального киллера (NK).

Fc (фрагментированная кристаллизуемая) область или домен молекулы иммуноглобулина (также называемый полипептидом Fc) в значительной степени соответствует константной области тяжелой цепи иммуноглобулина и отвечает за различные функции, включая эффекторную функцию(и) антитела. Область Fc включает часть или весь шарнирный домен молекулы иммуноглобулина плюс домен CH2 и CH3. Fc-домен может образовывать димер двух полипептидных цепей, соединенных одной или несколькими дисульфидными связями. В некоторых воплощениях Fc представляет собой вариант Fc, который проявляет пониженную (например, пониженную более чем на 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90% или более) активность для облегчения эффекторной функции. В некоторых воплощениях ссылка на аминокислотные замены в области Fc представляет собой систему нумерации EU, если не описывается со ссылкой на конкретный SEQ ID NO. Нумерация EU известна и соответствует последней обновленной научной карте IMGT (IMGT®, международная информационная система ImMunoGeneTics® http://www.imgt.org/IMGTScientificChart/Numbering/Hu_IGHGnber.html (создана: 17 мая 2001 г., последнее обновление: 10 января 2013 г.) и индексе EU, представленному в Kabat, Kabat, E.A. et al. Sequences of Proteins of Immunological interest. 5th ed. US Department of Health and Human Services, NIH publication No. 91-3242 (1991).

Гибридный Fc иммуноглобулина ("Fc-гибрид"), такой как иммуномодулирующий Fc-гибридный белок, представляет собой молекулу, содержащую один или несколько полипептидов (или одну или несколько малых молекул), функционально связанных с Fc-областью иммуноглобулина. Fc-гибрид может включать, например, Fc-область антитела (что облегчает эффекторные функции и фармакокинетику) и вариант ICOSL. Область Fc иммуноглобулина может быть связана опосредованно или непосредственно с одним или несколькими вариантами ICOSL или с небольшими молекулами (партнерами по слиянию). Различные линкеры известны в данной области техники и могут быть использованы для связывания Fc с партнером по слиянию для получения Fc-гибрида. Fc-гибриды идентичных видов можно димеризовать с образованием гомодимеров Fc-гибридов или с использованием неидентичных видов с образованием гетеродимеров Fc-гибридов. В некоторых воплощениях Fc представляет собой Fc млекопитающего, такой как мышинный или человеческий Fc.

Термин "клетка-хозяин" относится к клетке, которая может быть использована для экспрессии белка, кодируемого рекомбинантным экспрессирующим вектором. Клетка-хозяин может быть прокариотическим организмом, например, *E. coli*, или она может представлять собой эукариотический организм, например, одноклеточный эукариотический организм (например, дрожжи или другой гриб), растительную клетку (например, растительную клетку табака или томата), клетку животного (например, клетку человека, клетку обезьяны, клетку хомяка, клетку крысы, клетку мыши или клетку насекомого) или гиб-

ридому. Примеры клеток-хозяев включают клетки яичника китайского хомячка (CHO) или их производные, такие как Vегgie CHO и родственные клеточные линии, которые растут в бессывороточной среде или линия CHO DX-B11, которая дефицитна по DHFR. В некоторых воплощениях клетка-хозяин представляет собой клетку млекопитающего (например, клетку человека, клетку обезьяны, клетку хомяка, клетку крысы, клетку мыши или клетку насекомого).

Термин "иммуноглобулин" (сокращенно "Ig"), при использовании в данном документе, относится к иммуноглобулиновому белку млекопитающих, включающему любой и пяти классов антитела: IgA (который включает подклассы IgA1 и IgA2), IgD, IgE, IgG (который включает подклассы IgG1, IgG2, IgG3 и IgG4) и IgM. Термин также включает иммуноглобулины, которые являются менее чем полноразмерными, будь то полностью или частично синтетическими (например, рекомбинантный или химический синтез) или природными, такими как антигенсвязывающий фрагмент (Fab), варибельный фрагмент (Fv), содержащий VH и VL, одноцепочечный варибельный фрагмент (scFv), содержащий VH и VL, соединенные вместе в одной цепи, а также фрагменты V-областей других антител, такие как Fab', F(ab)₂, F(ab')₂, dsFv, полипептидные фрагменты Fc и Fd.

Биспецифические антитела, гомоспецифические и гетеробиспецифические, включены в значение термина.

Используемый в данном документе термин "суперсемейство иммуноглобулинов" или "IgSF" означает группу белков клеточной поверхности и растворимых белков, которые участвуют в процессах распознавания, связывания или адгезии клеток. Молекулы классифицируются как представители этого надсемейства, на основании общих структурных особенностей с иммуноглобулинами (т.е. антителами); все они обладают областью, известной как домен иммуноглобулина или складка. Представители IgSF включают рецепторы антигена клеточной поверхности, корецепторы и костимулирующие молекулы иммунной системы, молекулы, участвующие в представлении антигена лимфоцитам, молекулы клеточной адгезии, некоторые рецепторы цитокинов и внутриклеточные белки мышц. Они обычно связаны с ролями в иммунной системе. Белки в иммунологическом синапсе часто являются представителями IgSF. IgSF также можно разделить на "подсемейства" на основании общих свойств, таких как функции. Такие подсемейства обычно включают от 4 до 30 представителей IgSF.

Термины "домен IgSF" или "иммуноглобулиновый домен" или "домен Ig", используемый в данном документе, относится к структурному домену белков IgSF. Домены Ig названы в честь молекул иммуноглобулинов. Они содержат около 70-110 аминокислот и классифицируются в зависимости от их размера и функции. Домены Ig обладают характерной Ig-складкой, которая имеет сэндвич-подобную структуру, образованную двумя листами антипараллельных бета-цепей. Взаимодействия между гидрофобными аминокислотами на внутренней стороне сэндвича и высококонсервативными дисульфидными связями, образованными между остатками цистеина в цепях B и F, стабилизируют Ig-складку. Один конец домена Ig имеет секцию, называемую областью определения комплементарности, которая важна для специфичности антител к их лигандам. Ig-подобные домены могут быть классифицированы (в классы) как: IgV, IgC1, IgC2 или IgI. Большинство доменов Ig являются либо варибельными (IgV), либо константными (IgC). Домены IgV с 9 бета-цепями обычно больше, чем домены IgC с 7 бета-цепями. Домены Ig некоторых представителей IgSF напоминают домены IgV по аминокислотной последовательности, но по размеру сходны с доменами IgC. Они называются доменами IgC2, тогда как стандартные домены IgC называются доменами IgC1. Цепи T-клеточного рецептора (TCR) содержат два домена Ig во внеклеточной части; один домен IgV на N-конце и один домен IgC1, рядом с клеточной мембраной. ICOSL включает два домена Ig: IgV и IgC.

Используемый в данном документе термин "виды IgSF" означает совокупность белков-представителей IgSF с идентичной или по существу идентичной первичной аминокислотной последовательностью. Каждый представитель суперсемейства иммуноглобулинов млекопитающих (IgSF) определяет уникальную идентичность всех видов IgSF, которые принадлежат этому представителю IgSF. Таким образом, каждый представитель семейства IgSF уникален среди других представителей семейства IgSF, и, соответственно, каждый вид конкретного представителя семейства IgSF уникален среди видов другого представителя семейства IgSF. Тем не менее, изменение между молекулами одного и того же вида IgSF может происходить из-за различий в посттрансляционной модификации, таких как гликозилирование, фосфорилирование, убиквитинирование, нитрозилирование, метилирование, ацетилирование и липидация. Кроме того, незначительные различия в последовательности в пределах одного вида IgSF из-за полиморфизма генов представляют собой еще одну форму вариации в пределах одного вида IgSF, и укороченные формы видов IgSF дикого типа из-за, например, протеолитического расщепления. "Вид IgSF клеточной поверхности" представляет собой вид IgSF, экспрессируемый на поверхности клетки, как правило, клетки млекопитающих.

Термин "иммунологическая активность", используемый в данном описании в контексте лимфоцитов млекопитающих, таких как T-клетки, относится к одному или более из числа выживаемости клеток, пролиферации клеток, выработки цитокинов (например, интерферона-гамма) или активности T-клеточной цитотоксичности. В некоторых случаях иммунологическая активность может означать клеточную экспрессию цитокинов, таких как хемокины или интерлейкины. Анализы для определения уси-

ления или подавления иммунологической активности включают реакции MLR (реакция смешанных лимфоцитов), измеряющие уровни интерферона-гамма-цитокинов в культуральных надосадочных жидкостях (Wang et al., *Cancer Immunol Res.* 2014, Sep: 2 (9): 846-56), Анализ стимуляции Т-клеток SEB (стафилококковым энтеротоксином В) (Wang et al., *Cancer Immunol Res.* 2014, Sep: 2 (9): 846-56) и анализ стимуляции Т-клеток с помощью анти-CD3 (Li and Kurlander, *J Transl Med.* 2010: 8: 104). Поскольку активация Т-клеток связана с секрецией цитокина IFN-гамма, определение уровней IFN-гамма в культуральных надосадочных жидкостях из этих анализов Т-клеток человека *in vitro* может быть проанализировано с использованием коммерческих наборов ELISA (Wu et al., *Immunol Lett* 2008 Apr 15, 117 (1): 57-62). Индукция иммунного ответа приводит к увеличению иммунологической активности по сравнению с покоящимися лимфоцитами. Иммуномодулирующий белок, такой как вариантный полипептид ICOSL, содержащий домен IgSF с модифицированной аффинностью, как предусмотрено в данном документе, может в некоторых воплощениях увеличивать или в альтернативных вариантах уменьшать экспрессию IFN-гамма (интерферона-гамма) в первичном анализе Т-клеток относительно представителя IgSF дикого типа или контроля домена IgSF. Специалисты признают, что формат первичного анализа Т-клеток, используемый для определения увеличения экспрессии IFN-гамма, будет отличаться от формата, используемого для анализа уменьшения экспрессии IFN-гамма. При анализе способности иммуномодулирующего белка или домена IgSF с модифицированной аффинностью по изобретению уменьшать экспрессию IFN-гамма в первичном анализе Т-клеток может быть использован анализ реакции смешанных лимфоцитов (MLR), как описано в примере 6. Удобно, если растворимая форма модифицированного по аффинности домена IgSF по изобретению могла быть использована для определения его способности оказывать антогонистичное воздействие и, таким образом, к уменьшению экспрессии IFN-гамма в MLR, как описано в примере 6. В ином случае при анализе способности иммуномодулирующего белка или домена IgSF с модифицированной аффинностью изобретения увеличивать экспрессию IFN-гамма в анализе первичных Т-клеток может быть использован анализ коиммобилизации. В анализе коиммобилизации сигнал Т-клеточного рецептора, представленный в некоторых воплощениях анти-CD3-антителом, используется в сочетании с коиммобилизованным аффинным модифицированным доменом IgSF, таким как вариантный ICOSL, для определения способности увеличивать IFN-гамма по сравнению с контрольным доменом IgSF дикого типа. Способы исследования иммунологической активности сконструированных клеток, в том числе для оценки активности трансмембранного иммуномодулирующего белка-варианта ICOSL, известны в данной области и включают, без ограничения перечисленным, способность приводить к размножению Т-клеток после стимуляции антигенами, поддерживать размножение Т-клеток в отсутствие повторной стимуляции и противоопухолевые активности в соответствующих животных моделях. Анализы также включают анализы для оценки цитотоксичности, включая стандартный анализ высвобождения ⁵¹Cr (см., например, Milone et al., (2009) *Molecular Therapy* 17: 1453-1464) или проточные анализы цитотоксичности или анализ цитотоксичности на основе импеданса (Peper et al. (2014) *Journal of Immunological Methods*, 405:192-198).

Термин "иммуномодулирующий полипептид" или "иммуномодулирующий белок" представляет собой полипептид или белковую молекулу, которые модулируют иммунологическую активность. Под "модуляцией" или "модулировать" иммунный ответ подразумевается, что иммунологическая активность либо увеличивается, либо уменьшается. Иммуномодулирующим белком может быть одиночная полипептидная цепь или мультимер (димеры или мультимеры более высокого порядка), по меньшей мере, две полипептидные цепи, ковалентно связанные между собой, например, дисульфидными связями между цепями. Таким образом, мономерные, димерные и мультимерные полипептиды более высокого порядка находятся в пределах указанного термина. Мультимерные полипептиды могут быть гомомультимерными (идентичных полипептидных цепей) или гетеромультимерными (из неидентичных полипептидных цепей). Иммуномодулирующий белок по изобретению включает вариантный ICOSL.

Используемый в данном документе термин "увеличение" означает увеличение на статистически значимое количество. Увеличение может составлять не менее 5, 10, 20, 30, 40, 50, 75, 100% или более ненулевой контрольной величины.

Термин "изоформа" ICOSL (индуцируемый костимулирующий лиганд; CD275) является одним из множества природных полипептидов ICOSL, которые отличаются по аминокислотной последовательности. Изоформы могут быть продуктом вариантов сплайсинга транскрипта РНК, экспрессируемого одним геном, или продуктом экспрессии генов с высоким сходством, но отличающихся, дающих функционально подобный белок, как, например, может происходить при дубликации генов. Используемый в данном документе термин "изоформа" ICOSL также относится к продукту различных аллелей гена ICOSL (например, ICOSLG).

Используемый в данном документе термин "лимфоцит" означает любой из трех подтипов лейкоцитов в иммунной системе млекопитающих. К ним относятся натуральные клетки-киллеры (NK-клетки) (которые функционируют в клеточно-опосредованном, цитотоксическом врожденном иммунитете), Т-клетки (для клеточно-опосредованного, цитотоксического адаптивного иммунитета) и В-клетки (для гуморального, адаптивного иммунитета, управляемого антителами). Т-клетки включают: хелперные Т-клетки, цитотоксические Т-клетки, Т-клетки натуральные киллеры, Т-клетки памяти, регуляторные Т-

клетки или гамма-дельта Т-клетки. Врожденные лимфоидные клетки (ILC) также включены в определение лимфоцитов.

Термины "млекопитающее" или "пациент" специфически включают ссылку, по меньшей мере, на одного животного из числа: человека, шимпанзе, макаки-резуса, яванского макака, собаки, кошки, мыши или крысы.

Используемый в данном документе термин "мембранный белок" означает белок, который в физиологических условиях непосредственно или опосредованно прикрепляется к липидному бислою. Липидный бислой, который образует мембрану, может быть биологической мембраной, например, эукариотической клеточной мембраной (например, из млекопитающего) или искусственной мембраной (т.е. изготовленной человеком), например, такой, которая обнаруживается на липосоме. Присоединение мембранного белка к липидному бислою может быть осуществлено путем ковалентной фиксации или путем нековалентных взаимодействий, таких как гидрофобные или электростатические взаимодействия. Мембранный белок может быть интегральным мембранным белком или белком периферической мембраны. Мембранные белки, являющиеся белками периферических мембран, нековалентно присоединены к липидному бислою или нековалентно присоединены к интегральному мембранному белку. Белок периферической мембраны образует временное прикрепление к липидному бислою, так что в диапазоне физиологических условий у млекопитающего белок периферической мембраны может ассоциироваться и/или диссоциироваться от липидного бислоя. В отличие от белков периферической мембраны, интегральные мембранные белки образуют по существу постоянную связь с липидным бислоем мембраны, так что в диапазоне условий, которые являются физиологическими у млекопитающих, интегральные мембранные белки не диссоциируются от их прикрепления к липидному бислою. Мембранный белок может образовывать прикрепление к мембране посредством одного слоя липидного бислоя (монотопный) или прикрепляться через оба слоя мембраны (политопный). Интегральный мембранный белок, который взаимодействует только с одним липидным бислоем, представляет собой "интегральный монотопный белок". Интегральный мембранный белок, который взаимодействует с обоими липидными бислоями, представляет собой "интегральный политопный белок", альтернативно называемый в данном документе "трансмембранным белком".

Термины "модулирующий" или "модулировать", используемый в данном описании в контексте иммунного ответа, например, иммунного ответа млекопитающего, относятся к любому изменению, например, к увеличению или уменьшению, существующих или потенциальных иммунных реакций, которые происходят в результате введения иммуномодулирующего полипептида, включающего вариантный ICOSL по настоящему изобретению, или в результате введения сконструированных клеток, экспрессирующих иммуномодулирующий белок, такой как вариант трансмембранного иммуномодулирующего белка ICOSL по настоящему изобретению. Таким образом, он относится к изменению, такому как увеличение или уменьшение иммунного ответа по сравнению с иммунным ответом, который возникает или присутствует в отсутствие введения иммуномодулирующего белка, включающего вариантный ICOSL или клеток, экспрессирующих такой иммуномодулирующий полипептид. Такая модуляция включает любую индукцию, активацию, подавление или изменение степени или величины иммунологической активности иммунной клетки. Иммунные клетки включают В-клетки, Т-клетки, НК-клетки (натуральные киллеры), NK Т-клетки, профессиональные антигенпрезентирующие клетки (APC) и непрофессиональные антигенпрезентирующие клетки и воспалительные клетки (нейтрофилы, макрофаги, моноциты, эозинофилы и базофилы). Модуляция включает любые изменения, связанные с существующим иммунным ответом, развивающийся иммунный ответ, потенциальный иммунный ответ или способность индуцировать, регулировать, влиять или реагировать на иммунный ответ. Модуляция включает любое изменение экспрессии и/или функции генов, белков и/или других молекул в иммунных клетках как части иммунного ответа. Модуляция иммунного ответа или модуляция иммунологической активности включает, например, следующее: элиминацию, делецию или секвестрование иммунных клеток; индукцию образования иммунных клеток, которые могут модулировать функциональную способность других клеток, таких как аутореактивные лимфоциты, антигенпрезентирующие клетки или воспалительные клетки; индукцию нечувствительного состояния в иммунных клетках (т.е. анергию); усиление или подавление активности или функции иммунных клеток, включая, без ограничения указанным, изменение структуры белков, экспрессируемых этими клетками. Примеры включают измененную выработку и/или секрецию определенных классов молекул, таких как цитокины, хемокины, перфорины, гранзимы, факторы роста, факторы транскрипции, киназы, костимулирующие молекулы или другие клеточные поверхностные рецепторы или любую комбинацию этих модуляторных событий. Модуляция может быть оценена, например, путем изменения экспрессии IFN-гамма (интерферона гамма) по сравнению с контрольным ICOSL дикого типа в анализе первичных Т-клеток (см. Zhao and Ji, *Exp Cell Res.* 2016 Jan1; 340 (1) 132-138). Модуляция может быть оценена, например, путем изменения иммунологической активности сконструированных клеток, таких как изменение цитотоксической активности сконструированных клеток или изменение секреции цитокинов сконструированных клеток по сравнению с клетками, сконструированными с трансмембранным белком ICOSL дикого типа.

Используемый в данном документе термин "молекулярные виды" означает совокупность белков с

идентичной или по существу идентичной первичной аминокислотной последовательностью. Каждый представитель суперсемейства иммуноглобулинов млекопитающих (IgSF) определяет набор идентичных или по существу идентичных молекулярных видов. Так, например, ICOSL человека является членом IgSF, и каждая молекула ICOSL человека представляет собой молекулярный вид ICOS. Изменение между молекулами, которые принадлежат к одним и тем же молекулярным видам, может происходить из-за различий в посттрансляционной модификации, таких как гликозилирование, фосфорилирование, убиквитинирование, нитрозилирование, метилирование, ацетилирование и липидация. Кроме того, незначительные различия в последовательности в пределах одного молекулярного вида вследствие полиморфизма генов представляют собой другую форму вариации внутри одного молекулярного вида, как в случае усеченных форм дикого типа отдельного молекулярного вида вследствие, например, протеолитического расщепления. "Молекулярный вид клеточной поверхности" представляет собой молекулярный вид, экспрессируемый на поверхности клетки млекопитающего. Два или более различных видов белка, каждый из которых присутствует исключительно на одной или исключительно другой (но не на обеих) из двух клеток млекопитающих, образующих IS, упоминаются как находящиеся в "цис" или "цис-конфигурации" между собой. Два разных вида белка, первый из которых исключительно присутствует на одной из двух клеток млекопитающих, образующих IS, а второй из которых присутствует исключительно на второй из двух клеток млекопитающих, образующих IS, как говорят, находятся в "транс" или "транс-конфигурации". Два разных вида белка, каждый из которых присутствует на обеих клетках млекопитающих, образующих IS, находятся как в цис-, так и в транс-конфигурациях на этих клетках.

Термин "домен мультимеризации" относится к аминокислотной последовательности, которая способствует стабильному взаимодействию молекулы полипептида с одним или несколько дополнительными полипептидными молекулами, каждая из которых включает комплементарный домен мультимеризации (например, первый домен мультимеризации и второй домен мультимеризации), который может быть одинаковым или отличающимся доменом мультимеризации. Взаимодействия между комплементарными доменами мультимеризации, например, взаимодействие между первым доменом мультимеризации и вторым доменом мультимеризации, образует стабильное белок-белковое взаимодействие для получения мультимера молекулы полипептида с дополнительной молекулой полипептида. В некоторых случаях домен мультимеризации является одним и тем же и взаимодействует сам с собой, образуя стабильное межбелковое взаимодействие между двумя полипептидными цепями. Как правило, полипептид присоединяется прямо или опосредованно к домену мультимеризации. Типичные домены мультимеризации включают последовательности иммуноглобулина или их части, лейциновые молнии, гидрофобные области, гидрофильные области и домены белок-белкового взаимодействия. Например, домен мультимеризации может быть константной областью или доменом иммуноглобулина, таким как, например, домен Fc или его части из IgG, включая подтипы IgG1, IgG2, IgG3 или IgG4, IgA, IgE, IgD и IgM и их модифицированные формы.

Термины "нуклеиновая кислота" и "полинуклеотид" взаимозаменяемы для обозначения полимера нуклеотидных остатков (например, дезоксирибонуклеотидов или рибонуклеотидов) в одно- или двухцепочечной форме. Если не указано иное, термины охватывают нуклеиновые кислоты, содержащие известные аналоги природных нуклеотидов и которые имеют с ними сходные связывающие свойства и метаболизируются аналогично естественным нуклеотидам. Если не указано иное, конкретная нуклеотидную последовательность также неявно охватывает ее консервативно модифицированные варианты (например, замены вырожденных кодонов) и комплементарные нуклеотидные последовательности, а также явно указанную последовательность ("референсную последовательность"). В частности, вырожденные замены кодонов могут быть получены путем генерации последовательностей, в которых третье положение одного или нескольких выбранных (или всех) кодонов замещено остатками смешанного основания и/или дезоксиинозина. Термин нуклеиновая кислота или полинуклеотид включает кДНК или мРНК, кодируемую геном.

Используемый в данном документе термин "неконкурентное связывание" означает способность белка специфически связываться одновременно, по меньшей мере, с двумя когнатными партнерами связывания. Таким образом, белок способен связываться, по меньшей мере, с двумя разными когнатными партнерами связывания одновременно, хотя взаимодействие связывания не обязательно должно быть одной и той же продолжительности, так что в некоторых случаях белок специфически связан только с одним из когнатных партнеров связывания. В некоторых воплощениях связывание происходит в определенных условиях связывания. В некоторых воплощениях одновременное связывание таково, что связывание одного родственного партнера-связывания существенно не ингибирует одновременное связывание со вторым когнатным партнером связывания. В некоторых воплощениях неконкурентное связывание означает, что связывание второго когнатного партнера связывания с его сайтом связывания на белке не вытесняет связывание первого когнатного партнера связывания с его сайтом связывания на белке. Способы оценки неконкурентного связывания хорошо известны в данной области, например, способ, описанный в Perez de La Lastra et al., *Immunology*, 1999 Apr; 96(4): 663-670. В некоторых случаях в неконкурентных взаимодействиях первый когнатный партнер связывания специфически связывается с участком связывания, который не перекрывается с сайтом взаимодействия второго когнатного партнера связыва-

ния, так что связывание второго когнатного партнера связывания напрямую не мешает связыванию первого когнатного партнера связывания. Таким образом, любое влияние на связывание когнатного партнера связывания посредством связывания второго когнатного партнера связывания оказывается через механизм, отличный от прямого вмешательства в связывание с первым когнатным партнером связывания. Например, в контексте фермент-субстратных взаимодействий неконкурентный ингибитор связывается с сайтом, отличным от активного сайта фермента. Неконкурентное связывание включает в себя неконкурентоспособные связывающие взаимодействия, в которых второй когнатный партнер связывания специфически связывается с сайтом взаимодействия, который не перекрывается со связыванием первого когнатного партнера, но связывается только со вторым участком взаимодействия, который занимает первый когнатный партнер связывания.

Термин "фармацевтическая композиция" относится к композиции, подходящей для фармацевтического применения у объекта млекопитающего, часто человека. Фармацевтическая композиция обычно включает эффективное количество активного агента (например, иммуномодулирующего белка, включающего вариантный ICOSL, или сконструированных клеток, экспрессирующих трансмембранный иммуномодулирующий белок-вариантный ICOSL по настоящему изобретению) и носителя, эксципиента или разбавителя. Носитель, эксципиент или разбавитель обычно представляют собой фармацевтически приемлемый носитель, эксципиент или разбавитель, соответственно.

Термины "полипептид" и "белок" используются в данном документе взаимозаменяемо и относятся к молекулярной цепи двух или более аминокислот, связанных через пептидные связи. Термины не относятся к определенной длине продукта. Таким образом, "пептиды" и "олигопептиды" включены в определение полипептида. Термины включают посттрансляционные модификации полипептида, например гликозилирование, ацетилирование, фосфорилирование и тому подобное. Термины также включают молекулы, в которые включены один или несколько аминокислотных аналогов или неканонические или неестественные аминокислоты, которые могут быть синтезированы или экспрессированы рекомбинантно с использованием известных методов белковой инженерии. Кроме того, белки могут быть дериватизованы.

Используемый в данном документе термин "первичный анализ Т-клеток" относится к анализу *in vitro* для измерения экспрессии интерферона-гамма ("IFN-гамма"). В данной области известно множество таких анализов первичных Т-клеток, как описано в примере 7. В предпочтительном воплощении используемый анализ представляет собой анализ коиммобилизации с анти-CD3. В этом анализе первичные Т-клетки стимулируются анти-CD3, иммобилизованными с помощью дополнительных рекомбинантных белков или без них. Культуральные надсадочные жидкости собирают по временным точкам, обычно через 24-72 часа. В другом воплощении используемым анализом является MLR. В этом анализе первичные Т-клетки стимулируются аллогенным APC. Культуральные надсадочные жидкости собирают по временным точкам, обычно через 24-72 часа. Уровни человеческого IFN-гамма измеряют в культуральных надсадочных жидкостях стандартными методами ELISA. Коммерческие наборы доступны от поставщиков, и анализ проводится в соответствии с рекомендацией производителя.

Термин "очищенный" в применении к нуклеиновым кислотам, таким как, те, которые кодируют иммуномодулирующие белки по настоящему изобретению, как правило, означает нуклеиновую кислоту или полипептид, который по существу свободен от других компонентов, определенных с помощью аналитических методов, хорошо известных в данной области техники (например, очищенный полипептид или полинуклеотид образует дискретную полосу в электрофоретическом геле, хроматографическом элюате и/или среде, подвергнутой центрифугированию в градиенте плотности). Например, нуклеиновая кислота или полипептид, который дает по существу одну полосу в электрофоретическом геле, является "очищенной". Очищенная нуклеиновая кислота или белок является очищенной, по меньшей мере, около на 50%, обычно, по меньшей мере, на около 75, 80, 85, 90, 95, 96, 99% или более очищенной (например, в процентах по массе или на молярной основе).

Термин "рекомбинантный" указывает на то, что материал (например, нуклеиновая кислота или полипептид) искусственно (т.е. не природным образом) изменен путем вмешательства человека. Изменение может быть выполнено на материале внутри или, при его удалении из его естественного окружения или состояния. Например, "рекомбинантная нуклеиновая кислота" представляет собой рекомбинантную нуклеиновую кислоту, которая производится рекомбинированием нуклеиновых кислот, например, во время клонирования, модификации аффинности, перетасовкой ДНК или другими хорошо известными молекулярно-биологическими процедурами. "Рекомбинантная молекула ДНК" состоит из сегментов ДНК, соединенных вместе с помощью таких молекулярно-биологических методов. Используемый в данном документе термин "рекомбинантный белок" или "рекомбинантный полипептид" относится к молекуле белка, которая экспрессируется с использованием молекулы рекомбинантной ДНК. "Рекомбинантная клетка-хозяин" представляет собой клетку, которая включает и/или экспрессирует рекомбинантную нуклеиновую кислоту или которая в противном случае изменена генной инженерией, например, путем введения в клетку молекулы нуклеиновой кислоты, кодирующей рекомбинантный белок, такой как трансмембранный иммуномодулирующий белок, предлагаемый в данном документе. Сигналы контроля транскрипции у эукариот включают элементы "промотор" и "энхансер". Промоторы и энхансеры состоят из коротких массивов последовательностей ДНК, которые специфически взаимодействуют с клеточными белками,

участвующими в транскрипции. Элементы промотора и энхансера были выделены из различных источников эукариот, включая гены в клетках дрожжей, насекомых и млекопитающих и вирусах (аналогичные контрольные элементы, т.е. промоторы, также обнаружены у прокариот). Выбор конкретного промотора и энхансера зависит от того, какой тип клетки следует использовать для экспрессии интересующего белка. Термины "в функциональной комбинации", "функциональным образом" и "функционально связанные", используемые в данном документе, относятся к связыванию нуклеотидных последовательностей таким образом или в такой ориентации, что образуется нуклеотидная молекула, способная направлять транскрипцию данного гена и/или синтез молекулы искомого белка.

Термин "рекомбинантный экспрессирующий вектор", при использовании в данном документе, относится к молекуле ДНК, содержащей требуемую кодирующую последовательность и соответствующую нуклеотидную последовательность, необходимую для экспрессии функционально связанной кодирующей последовательности в конкретной клетке-хозяине. Нуклеотидные последовательности, необходимые для экспрессии в прокариотах, включают промотор, необязательно последовательность оператора, сайт связывания рибосом и, возможно, другие последовательности. Известно, что эукариотические клетки используют промоторы, энхансеры, сигналы терминации и полиаденилирования. Секреторную сигнальную пептидную последовательность также необязательно можно кодировать рекомбинантным экспрессирующим вектором, функционально связанным с кодирующей последовательностью рекомбинантного белка, такой как рекомбинантный гибридный белок, так что экспрессируемый гибридный белок может быть секретирован рекомбинантной клеткой-хозяином, для облегчения выделения гибридного белка из клетки, если это необходимо. Термин включает вектор как самовоспроизводящую нуклеотидную структуру, и вектор, включенный в геном клетки-хозяина, в которую он был введен. Среди векторов есть вирусные векторы, такие как лентивирусные векторы.

Термин "селективность" относится к предпочтению испытываемого белка или полипептида специфически связываться с одним субстратом, таким как один когнатный партнер связывания, по сравнению со специфическим связыванием с другим субстратом, таким как другой когнатный партнер связывания целевого белка. Селективность может быть отражена как отношение активности связывания (например, аффинности связывания) испытываемого белка и первого субстрата, такого как первый когнатный партнер связывания (например, Kd1) и активность связывания (например, аффинность связывания) того же испытываемого белка со вторым когнатным партнером связывания (например, Kd2).

Используемый в данном документе термин "идентичность последовательности" относится к идентичности последовательности между генами или белками на уровне нуклеотидов или аминокислот, соответственно. "Идентификация последовательности" является мерой идентичности между белками на уровне аминокислот и мерой идентичности между нуклеиновыми кислотами на уровне нуклеотидов. Идентификация последовательности белка может быть определена путем сравнения аминокислотной последовательности в данном положении в каждой последовательности, когда последовательности выровнены. Точно так же идентичность нуклеотидной последовательности может быть определена путем сравнения нуклеотидной последовательности в заданном положении в каждой последовательности, когда последовательности выровнены. Способы выравнивания последовательностей для сравнения хорошо известны в данной области, такие способы включают GAP, BESTFIT, BLAST, FASTA и TFASTA. Алгоритм BLAST вычисляет процент идентичности последовательности и выполняет статистический анализ сходства между двумя последовательностями. Программное обеспечение для выполнения BLAST-анализа доступно на веб-сайте Национального центра биотехнологической информации (NCBI).

Термин "растворимый", используемый в данном документе в отношении белков, означает, что белок не является мембранным белком. В общем, растворимый белок включает только внеклеточный домен рецептора семейства IgSF или его часть, содержащую домен IgSF или домены или их специфически связывающие фрагменты, но не включает трансмембранный домен и/или не способен экспрессироваться на поверхности клетки. В некоторых случаях растворимость белка может быть улучшена путем связывания или прикрепления, прямо или опосредованно через линкер, с доменом Fc, что в некоторых случаях также может улучшить стабильность и/или период полужизни белка. В некоторых аспектах растворимый белок представляет собой Fc-гибридный белок.

Термин "виды", при использовании в данном документе в отношении полипептидов или нуклеиновых кислот означает ансамбль молекул с идентичными или по существу идентичными последовательностями. Изменение между молекулами, которые принадлежат к одному и тому же молекулярному виду, может происходить из-за различий в посттрансляционной модификации, такой как гликозилирование, фосфорилирование, убиквитинирование, нитрозилирование, метилирование, ацетилирование и липидация. Слегка укороченные последовательности, которые отличаются (или кодируют отличие) от полноразмерных видов на аминоконце или карбоксиконце не более чем на 1, 2 или 3 аминокислотных остатка, считаются одним видом. Такие микрогетерогенности являются общей чертой изготовленных белков.

Термин "специфический связывающий фрагмент", используемый в данном документе в отношении полноразмерного полипептида ICOSL дикого типа млекопитающих или его домена IgV или IgC, означает полипептид, имеющий подпоследовательность с доменом IgV и/или IgC и который специфически связывается *in vitro* и/или *in vivo* с ICOS млекопитающих и/или CD28 млекопитающих, таким как челове-

ский или мышинный ICOS или CD28. В некоторых воплощениях специфический связывающий фрагмент ICOSL IgV или ICOSL IgC составляет, по меньшей мере, 60, 70, 75, 80, 85, 90, 95, 96, 97, 98 или 99% длины последовательности полноразмерной последовательности дикого типа. Специфический связывающий фрагмент может быть изменен в последовательности с образованием варианта ICOSL по изобретению.

Используемый в данном документе термин "специфически связывается" означает способность белка в условиях специфического связывания связываться с белком-мишенью, так что его аффинность или avidность, по меньшей мере, в 10 раз больше, но необязательно 50, 100, 250 или 500 или даже, по меньшей мере, в 1000 раз больше, чем средняя аффинность или avidность одного и того же белка, к набору случайных пептидов или полипептидов с достаточным статистическим размером. Конкретно связывающийся белок не обязательно должен связываться исключительно с одной молекулой-мишенью, но может специфически связываться с молекулой, не являющейся мишенью, из-за сходства структурной конформации между мишенью и не-мишенью (например, паралогами или ортологами). Специалисты поймут, что возможно специфическое связывание с молекулой, имеющей ту же функцию у разных видов животных (то есть ортологом), или с нецелевой молекулой, имеющей по существу подобный эпитоп, что и молекула-мишень (например, паралогом) и не это не понижает специфичность связывания, которая определяется относительно статистически достоверного набора уникальных не-мишеней (например, случайных полипептидов). Таким образом, полипептид по изобретению может специфически связываться с более чем одним отдельным видом молекулы-мишени из-за перекрестной реактивности. Для определения специфического связывания между двумя белками можно использовать твердофазные иммуноанализы ELSA или измерения Biacore. Как правило, взаимодействия между двумя связывающимися белками имеют константы диссоциации (Kd) менее 1×10^{-5} М и часто до 1×10^{-12} М. В некоторых аспектах настоящего раскрытия взаимодействия между двумя связывающимися белками имеют константы диссоциации 1×10^{-6} М, 1×10^{-7} М, 1×10^{-8} М, 1×10^{-9} М, 1×10^{-10} М или 1×10^{-11} М.

Термины "экспрессирует на поверхности" или "поверхностная экспрессия" применительно к клетке млекопитающего, экспрессирующей полипептид, означает, что полипептид экспрессируется в виде мембранного белка. В некоторых воплощениях мембранный белок представляет собой трансмембранный белок.

Используемый в данном документе термин "синтетический" применительно, например, к синтетической молекуле нуклеиновой кислоты или синтетическому гену или синтетическому пептиду относится к молекуле нуклеиновой кислоты или молекуле полипептида, которая образуется рекомбинантными способами и/или способами химического синтеза.

Термин "нацеливающий фрагмент", используемый в данном описании, относится к композиции, которая является ковалентно или нековалентно присоединенной к, или физически инкапсулирующей полипептид, содержащий вариантный ICOSL по настоящему изобретению. В некоторых воплощениях нацеливающий фрагмент обладает специфической аффинностью связывания с молекулой-мишенью, такой как молекула-мишень, экспрессируемая в клетке. Как правило, молекула-мишень локализуется в определенной ткани или клеточном типе. Нацеливающие функциональные группы включают: антитела, антигенсвязывающий фрагмент (Fab), варибельный фрагмент (Fv), содержащий VH и VL, одноцепочечный варибельный фрагмент (scFv), содержащий VH и VL, соединенные вместе в одной цепи, а также другие фрагменты V-области антитела, такие как Fab', F(ab)2, F(ab')2, dsFv-диателло, нанотела, растворимые рецепторы, рецепторные лиганды, аффинные зрелые рецепторы или лиганды, а также низкомолекулярные композиции (<500 дальтон) (например, специфические связывающие рецепторные композиции). Нацеливающие функциональные группы также могут быть присоединены ковалентно или нековалентно к липидной мембране липосом, которые инкапсулируют полипептид по настоящему изобретению.

Используемый в данном документе термин "трансмембранный белок" означает мембранный белок, который по существу или полностью пронизывает липидный бислой, например, липидные бислои, обнаруженные в биологической мембране, например, в клетке млекопитающего, или в искусственной конструкции, такой как липосома. Трансмембранный белок включает трансмембранный домен ("трансмембранный домен"), посредством которого он интегрирован в липидный бислой и с помощью которого интеграция является термодинамически устойчивой в физиологических условиях. Трансмембранные домены обычно прогнозируются по их аминокислотной последовательности любым из коммерчески доступных программных приложений для биоинформатики из-за их повышенной гидрофобности по сравнению с областями белка, которые взаимодействуют с водными средами (например, цитозолем, внеклеточной жидкостью). Трансмембранный домен часто представляет собой гидрофобную альфа-спираль, которая заполняет мембрану. Трансмембранный белок может проходить через оба слоя липидного бислоя один или несколько раз. Трансмембранный белок включает предоставленные трансмембранные иммуномодулирующие белки, описанные в данном документе. В дополнение к трансмембранному домену трансмембранный иммуномодулирующий белок по изобретению дополнительно включает эктодомен и, в некоторых воплощениях, эндодомен.

Термины "лечить", "лечение" или "терапия" заболевания или расстройства, используемые в данном документе, означает замедление, прекращение или обращение прогрессирования заболевания или рас-

стройства, о чем свидетельствует убывание, прекращение или устранение либо клинических либо диагностических симптомов, путем введения терапевтической композиции (например, содержащей иммуномодулирующий белок или сконструированные клетки) по изобретению либо отдельно, либо в комбинации с другим соединением, как описано в данном документе. "Лечить", "лечение" или "терапия" также означает снижение тяжести симптомов при остром или хроническом заболевании или расстройстве или снижение частоты рецидивов, как, например, в случае рецидивирующего или ремиссионного аутоиммунного заболевания, или уменьшение воспаления в случае воспалительного аспекта аутоиммунного заболевания. При использовании в данном документе в контексте ракового заболевания, термины "лечение" или "ингибировать" или "ингибирование" рака относится, по меньшей мере, к одному из числа: статистически значимого снижения скорости роста опухоли, прекращению роста опухоли или уменьшению размера, массы, метаболической активности или объема опухоли, что измеряется стандартными критериями, такими как, без ограничения указанным, критерии оценки ответа для солидных опухолей (RECIST) или статистически значимое увеличение выживаемости без прогрессирования (PFS) или общая выживаемость (OS). "Предотвращать", "профилактика" или "предотвращение" заболевания или расстройства, используемое в контексте настоящего изобретения, относится к введению иммуномодулирующего полипептида или сконструированных клеток, по изобретению, либо отдельно, либо в комбинации с другим соединением для предотвращения возникновения или начала заболевания или расстройства или некоторых или всех симптомов заболевания или расстройства или для уменьшения вероятности возникновения заболевания или расстройства.

Термин "опухоль-специфический антиген" или "TSA", при использовании в данном документе, относится к антигену, который присутствует, в основном, в опухолевых клетках объекта млекопитающего, но обычно не обнаруживается в нормальных клетках испытуемого млекопитающего. Опухоль-специфичный антиген не обязательно должен быть эксклюзивным для опухолевых клеток, но процент клеток конкретного млекопитающего, у которых опухоль-специфичный антиген достаточно высок, или уровни опухоль-специфичного антигена на поверхности опухоли достаточно высоки, так что антиген может быть использован в качестве мишени противоопухолевой терапии и обеспечивать профилактику или лечение млекопитающего от воздействия опухоли. В некоторых воплощениях в случайном статистическом образце клеток млекопитающего с опухолью, по меньшей мере, 50% клеток, имеющих TSA, являются раковыми. В других воплощениях, по меньшей мере, 60, 70, 80, 85, 90, 95 или 99% клеток, содержащих TSA, являются раковыми.

Термин "вариантный" (также "модифицированный" или мутант"), используемый по отношению к вариантному ICOSL, означает ICOSL, например, ICOSL млекопитающих (например, человека или мыши), созданный путем вмешательства человека. Вариантный ICOSL представляет собой полипептид, имеющий измененную аминокислотную последовательность, относительно референсного (немодифицированного) ICOSL или ICOSL дикого типа. Вариантный ICOSL представляет собой полипептид, который отличается от референсного ICOSL, последовательности изоформы ICOSL дикого типа одной или несколькими модификациями, такими как одна или несколько аминокислотных замен, делеций, добавлений или их комбинаций. Для целей настоящего изобретения вариантный ICOSL содержит, по меньшей мере, один домен с модифицированной аффинностью, в результате чего одно или несколько аминокислотных отличий встречаются в домене IgSF (например, домене IgV). Вариантный ICOSL может содержать 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30 или более аминокислотных различий, таких как аминокислотные замены. Вариантный полипептид ICOSL обычно имеет, по меньшей мере, 50, 60, 70, 80, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 99% или более идентичности последовательности относительно соответствующего референсного (например, немодифицированного ICOSL) или ICOSL дикого типа, такой как последовательность SEQ ID NO: 5, ее зрелой последовательности или ее части, содержащей внеклеточный домен или ее домен IgSF. В некоторых воплощениях вариантный полипептид ICOSL имеет, по меньшей мере, 50, 60, 70, 80, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 99% или более идентичности последовательности для соответствующего референсного (например, немодифицированного ICOSL) или ICOSL дикого типа, содержащей последовательность, представленную в SEQ ID NO: 32 или SEQ ID NO: 196 или 545. Неприродные аминокислоты, а также природные аминокислоты включены в объем допустимых замен или добавлений. Вариантный ICOSL не ограничивается каким-либо конкретным способом получения и включает, например, химический синтез *de novo*, методы рекомбинантной ДНК *de novo* или их комбинации. Вариант ICOSL по изобретению специфически связывается с CD28, ICOS и/или CTLA-4 млекопитающих. В некоторых воплощениях измененная аминокислотная последовательность приводит к изменению (то есть увеличению или уменьшению) аффинности или avidности связывания с ICOS и/или CD28 по сравнению с белком ICOSL дикого типа. Увеличение или уменьшение аффинности или avidности связывания можно определить с использованием хорошо известных анализов связывания, таких как проточная цитометрия. Larsen et al., *American Journal of Transplantation*, Vol 5: 443-453 (2005). См. Также Linsley et al., *Immunity*, Vol. 1(9): 793-801 (1994). Увеличение аффинности или avidности связывания вариантного ICOSL с ICOS и/или CD28 имеет значение, по меньшей мере, на 5% больше, чем значение референсного (например, немодифицированного) ICOSL или ICOSL дикого типа, и в некоторых воплощениях, по меньшей мере,

на 10, 15, 20, 30, 40, 50, на 100% больше контрольного значения референсного (например, немодифицированного) ICOSL или ICOSL дикого типа. Уменьшение аффинности или avidности связывания ICOSL с ICOS и/или CD28 составляет значение не более 95% от контрольных значений для дикого типа, а в некоторых воплощениях не более 80, 70, 60, 50, 40, 30, 20, 10, 5% или отсутствие обнаруживаемой аффинности или avidности связывания контрольных значений ICOS и/или CD28 дикого типа. Вариантный ICOSL изменяется в первичной аминокислотной последовательности путем замещения, добавления или делеции аминокислотных остатков. Термин "вариантный" в контексте вариантного ICOSL не может быть истолкован как наложение какого-либо условия для какой-либо конкретной исходной композиции или способа, с помощью которого создается вариантный ICOSL. Вариантный ICOSL может, например, быть получен, начиная с информации о последовательности референсного ICOSL или ICOSL дикого типа млекопитающего, затем смоделирован *in silico* для связывания с ICOS и/или CD28 и, наконец, рекомбинантно или химически синтезирован так, чтобы получить вариантный ICOSL по настоящему изобретению. В одном альтернативном примере вариантный ICOSL может быть создан путем сайт-направленного мутагенеза референсного (например, немодифицированного) ICOSL или ICOSL дикого типа. Таким образом, вариантный ICOSL обозначает композицию, а не продукт, полученный любым способом. Могут быть использованы различные способы, включая рекомбинантные способы, химический синтез или их комбинации.

Используемый в данном документе термин "дикий тип" или "естественный" или "нативный" в связи с биологическими материалами, такими как нуклеотидные молекулы, белки, представители IgSF, клетки-хозяева и тому подобное, относится к тем биологическим материалам, которые обнаруживаются в природе и не модифицированы вмешательством человека.

II. Вариантные полипептиды ICOSL

В данном документе, предлагаются варианты полипептиды ICOSL, которые демонстрируют измененную (увеличенную или уменьшенную) активность связывания или аффинность к одному или нескольким из когнатных партнеров связывания ICOSL. В некоторых воплощениях когнатный партнер связывания ICOSL представляет собой один или несколько из числа CD28, ICOS или CTLA-4. В некоторых воплощениях вариантный полипептид ICOSL включает одну или несколько аминокислотных модификаций, таких как одна или несколько замен (в качестве варианта "мутаций" или "замещений"), делеций или добавлений в домене (IgD) иммуноглобулинового суперсемейства (IgSF) по отношению к полипептиду ICOSL дикого типа или немодифицированному полипептиду ICOSL или к части ICOSL дикого типа или немодифицированного ICOSL, содержащей домен суперсемейства иммуноглобулинов (IgSF) или его специфический связывающий фрагмент. Таким образом, предоставленный вариантный полипептид ICOSL представляет собой или включает вариантный IgD (далее именуемый "vIgD"), в котором в IgD имеют место одна или несколько аминокислотных модификаций (например, замен).

В некоторых воплощениях IgD включает домен IgV или домен IgC (например, IgC2) или специфический связывающий фрагмент домена IgV или домена IgC (например, IgC2), или их комбинации. В некоторых воплощениях IgD может представлять собой только IgV, комбинацию IgV и IgC, включая весь внеклеточный домен (ECD), или любую комбинацию Ig-доменов ICOSL. В табл. 2 приведены примерные остатки, которые соответствуют областям IgV или IgC в ICOSL. В некоторых воплощениях вариантный полипептид ICOSL включает домен IgV или домен IgC или их специфические связывающие фрагменты, в которых в домене IgV или IgC или его специфическом связывающем фрагменте, по меньшей мере, имеет место одна аминокислотная модификация (например, замена). В некоторых воплощениях в силу измененной связывающей активности или аффинности домен IgV или домен IgC является доменом IgSF с модифицированной аффинностью.

В некоторых воплощениях вариант модифицирован в еще одном домене IgSF относительно последовательности референсного (например, немодифицированного) ICOSL. В некоторых воплощениях последовательность референсного (например, немодифицированного) ICOSL представляет собой ICOSL дикого типа. В некоторых воплощениях референсный (например, немодифицированный) ICOSL или ICOSL дикого типа имеет последовательность нативного ICOSL или его ортолога. В некоторых воплощениях референсный (например, немодифицированный) ICOSL или ICOSL дикого типа представляет собой или включает внеклеточный домен (ECD) ICOSL или его часть, содержащую один или несколько доменов IgSF (см. табл. 2). В некоторых воплощениях внеклеточный домен полипептида референсного (например, немодифицированного) ICOSL или полипептида ICOSL дикого типа включает домен IgV и домен IgC или домены. Однако вариантный полипептид ICOSL не должен включать как домен IgV, так и домен или домены IgC. В некоторых воплощениях вариантный полипептид ICOSL включает или состоит в основном из домена IgV или его специфического связывающего фрагмента. В некоторых воплощениях вариантный полипептид ICOSL включает или состоит в основном из домена IgC или его специфических связывающих фрагментов. В некоторых воплощениях вариантный ICOSL является растворимым и не имеет трансмембранного домена. В некоторых воплощениях вариантный ICOSL дополнительно включает трансмембранный домен, а в некоторых случаях также и цитоплазматический домен.

В некоторых воплощениях последовательность референсного (например, немодифицированного) ICOSL или ICOSL дикого типа представляет собой последовательность ICOSL млекопитающего. В неко-

торых воплощениях последовательность последовательность референсного (например, немодифицированного) ICOSL или ICOSL дикого типа может представлять собой ICOSL млекопитающего, которым является, без ограничения указанным, человек, мышь, яваский макак или крыса. В некоторых воплощениях последовательность референсного (например, немодифицированного) ICOSL или ICOSL дикого типа является человеческой.

В некоторых воплощениях последовательность референсного (например, немодифицированного) ICOSL или ICOSL дикого типа имеет (i) аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO: 5 или его зрелую форму, утратившую сигнальную последовательность, (ii) аминокислотную последовательность, которая имеет, по меньшей мере, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 99% и более идентичности последовательности с SEQ ID NO: 5 или ее зрелой формой или (iii) представляет собой часть (i) или (ii), содержащую домен IgV или IgC или их специфические связывающие фрагменты.

В некоторых воплощениях последовательность референсного (например, немодифицированного) ICOSL или ICOSL дикого типа представляет собой или включает внеклеточный домен ICOSL или его часть. В некоторых воплощениях последовательность референсного ICOSL или ICOSL дикого типа включает аминокислотную последовательность, указанную в SEQ ID NO: 32, или ее ортолог.

DTQKEVDRAMVGSDELVLSACPEGSRFDLNDVYVYVWQTSESKTVVYHNPQNSS

LENVDSRYRNRALMSPAGMLRGDFSLRLFNVTPQDEQKFHCLVLSQSLGFQEVLSVEVT

LHVAANFSPVVSAPHSPSQDELFTFTCTSSINGYPRPNVYWINKTDNSLLDQALQNDTVF

LNMRGLYDVVSVLRIARTPSVNIGCCIEENVLLQQNLTVGSGTNDIGERDKITENPVSTG

EKNAAT (SEQ ID NO:32)

В некоторых случаях последовательность референсного (например, немодифицированного) ICOSL или ICOSL дикого типа может включать (i) аминокислотную последовательность, указанную в SEQ ID NO: 32, (ii) аминокислотную последовательность, которая имеет, по меньшей мере, около 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 99% идентичности с последовательностью SEQ ID NO: 32 или (iii) является специфическим связывающим фрагментом последовательности (i) или (ii), содержащей домен IgV или домен IgC.

В некоторых воплощениях референсный полипептид ICOSL содержит укороченный внеклеточный домен, содержащий укорочение С-конца относительно референсной последовательности внеклеточного домена ICOSL, представленную в SEQ ID NO: 32. В некоторых воплощениях С-концевое укорочение составляет составляет, по меньшей мере, 10, по меньшей мере, 20, по меньшей мере, 30, по меньшей мере, 40, по меньшей мере, 50, по меньшей мере, 60, по меньшей мере, 70, по меньшей мере, 80, по меньшей мере, 90, по меньшей мере, 100, по меньшей мере, 125 аминокислотных остатков. В некоторых воплощениях С-концевое укорочение имеет, по меньшей мере, 1, по меньшей мере, 5, по меньшей мере, 10, по меньшей мере, 15, по меньшей мере, 20, по меньшей мере, 25, по меньшей мере, 30, по меньшей мере, 35 аминокислотных остатков. В некоторых воплощениях полипептид ICOSL, содержащий С-концевое укорочение, не содержит, за пределами С-концевой точки укорочения, смежные аминокислотные остатки ICOSL дикого типа. Следовательно, среди предлагаемых референсных последовательностей ICOSL имеются такие, которые короче полного внеклеточного домена ICOSL дикого типа, например изложенного в SEQ ID NO: 32. В некоторых воплощениях полипептид ICOSL, содержащий укорочение С-конца, не содержит или не слит с аминокислотными остатками домена ICOSL за пределами внеклеточного домена.

В некоторых воплощениях референсный полипептид ICOSL изменен, например, мутированный или делеционный, в одном или нескольких сайтах расщепления протеазой. Как обнаружено в данной работе, полипептид ICOSL дикого типа содержит сайт расщепления протеазой, который в некоторых случаях приводит к расщеплению белка при экспрессии в клетках, например, клетках яичника китайского хомяка, в результате чего получается неоднородный продукт нескольких видов, в том числе видов различной длины или размеров. Например, расщепление полипептида ICOSL может происходить в сайте расщепления протеазы LQQN/LT между остатками 207 и 208 SEQ ID NO: 32 ("/" обозначает потенциальный сайт расщепления). В некоторых воплощениях референсный полипептид ICOSL изменен или в нем отсутствует сайт расщепления протеазой, обозначенный как аминокислоты 204-209 в SEQ ID NO: 32. В некоторых воплощениях укороченный полипептид ICOSL является более устойчивым к расщеплению протеазой по сравнению с полипептидом ICOSL дикого типа или не укороченным. Примерный укороченный полипептид ICOSL с укорочением ECD, в которых отсутствует весь сайт расщепления LQQN/LT или его часть (укороченные варианты обозначены как #2, #3, #4, #5, #6, #7 или #8), представлены в SEQ ID NO: 600-606. Укороченный вариант #2:

DTQKEVDRAMVGSDELVLSACPEGSRFDLNDVYVYVWQTSESKTVVYHNPQNSS

LENVDSRYRNRALMSPAGMLRGDFSLRLFNVTPQDEQKFHCLVLSQSLGFQEVLSVEVT

LHVAANFSPVVSAPHSPSQDELFTFTCTSSINGYPRPNVYWINKTDNSLLDQALQNDTVF

LNMRGLYDVVSVLRIARTPSVNIGCCIEENVLLQQNL (SEQ ID NO: 600)

Укороченный вариант #3:

DTQEKEVRAMVGSDELSCACPEGSRFDLNDVYVYWQTSEKTVVTYHIPQNSS
 LENVDSRYRNRALMSPAGMLRGDFSLRLFNVTPQDEQKFHCLVLSQSLGFQEVLSVEVT
 LHVAANFVSPVVSAPHSPSQDELFTFTCTSINGYPRPNVYWINKTDNSLLDQALQNDTVF
 LNMRLGYDVVSVLRIARTPSVNIGCCIEENVLLQQNLTVGSQ (SEQ ID NO: 601)

Укороченный вариант #4:

DTQEKEVRAMVGSDELSCACPEGSRFDLNDVYVYWQTSEKTVVTYHIPQNSS
 LENVDSRYRNRALMSPAGMLRGDFSLRLFNVTPQDEQKFHCLVLSQSLGFQEVLSVEVT
 LHVAANFVSPVVSAPHSPSQDELFTFTCTSINGYPRPNVYWINKTDNSLLDQALQNDTVF
 LNMRLGYDVVSVLRIARTPSVNIGCCIEENVLLQQN (SEQ ID NO: 602)

Укороченный вариант #5:

DTQEKEVRAMVGSDELSCACPEGSRFDLNDVYVYWQTSEKTVVTYHIPQNSS
 LENVDSRYRNRALMSPAGMLRGDFSLRLFNVTPQDEQKFHCLVLSQSLGFQEVLSVEVT
 LHVAANFVSPVVSAPHSPSQDELFTFTCTSINGYPRPNVYWINKTDNSLLDQALQNDTVF
 LNMRLGYDVVSVLRIARTPSVNIGCCIEENVLLQQ (SEQ ID NO: 603)

Укороченный вариант #6:

DTQEKEVRAMVGSDELSCACPEGSRFDLNDVYVYWQTSEKTVVTYHIPQNSS
 LENVDSRYRNRALMSPAGMLRGDFSLRLFNVTPQDEQKFHCLVLSQSLGFQEVLSVEVT
 LHVAANFVSPVVSAPHSPSQDELFTFTCTSINGYPRPNVYWINKTDNSLLDQALQNDTVF
 LNMRLGYDVVSVLRIARTPSVNIGCCIEENVLL (SEQ ID NO: 604)

Укороченный вариант #7:

DTQEKEVRAMVGSDELSCACPEGSRFDLNDVYVYWQTSEKTVVTYHIPQNSS
 LENVDSRYRNRALMSPAGMLRGDFSLRLFNVTPQDEQKFHCLVLSQSLGFQEVLSVEVT
 LHVAANFVSPVVSAPHSPSQDELFTFTCTSINGYPRPNVYWINKTDNSLLDQALQNDTVF
 LNMRLGYDVVSVLRIARTPSVNIGCCIE (SEQ ID NO: 605)

Укороченный вариант #8:

DTQEKEVRAMVGSDELSCACPEGSRFDLNDVYVYWQTSEKTVVTYHIPQNSS
 LENVDSRYRNRALMSPAGMLRGDFSLRLFNVTPQDEQKFHCLVLSQSLGFQEVLSVEVT
 LHVAANFVSPVVSAPHSPSQDELFTFTCTSINGYPRPNVYWINKTDNSLLDQALQNDTVF
 LNMRLGYDVVSVLRIARTPSVNIGCCIEENVLLQQNL (SEQ ID NO: 606)

В некоторых воплощениях референсный полипептид ICOSL изменен в одной или нескольких аминокислотах, соответствующих аминокислотам 204-209, относительно SEQ ID NO: 32. В некоторых воплощениях вариантный полипептид ICOSL имеет одну или несколько аминокислотных модификаций, например, замен в референсном ICOSL или его специфическом связывающем фрагменте, соответствующих положению(ям) 207 и/или 208, относительно нумерации SEQ ID NO: 32. В некоторых воплощениях вариантный полипептид ICOSL имеет еще одну или несколько аминокислотных модификаций, например, замен, выбранных из N207A, N207G, L208G, или их консервативных аминокислотных модификаций, например, замен. В некоторых воплощениях одна или несколько аминокислотных модификаций, например, замен, представляют собой N207A/L208G или N207G/L208G. В некоторых воплощениях полноразмерные референсные ECD или укороченные референсные ECD вариантного полипептида ICOSL модифицированы так, чтобы содержать одну или несколько модификаций аминокислот, например замен, выбранных из N207A, N207G, L208G или консервативной модификации аминокислот. Примерные полноразмерные или укороченные референсные ECD с одной или несколькими модификациями приведены в SEQ ID NO: 607-628. Примерные референсные последовательности, содержащие мутации в сайте расщепления N207 и/или L208 относительно положений, приведенных в SEQ ID NO: 32, изложены в SEQ ID NO: 624-628. В некоторых случаях предоставленные модификации могут снижать расщепление протеазой полипептида ICOSL, такое как расщепление, которое может происходить в сайте расщепления протеазой LQQN/LT.

В некоторых воплощениях комбинации вышеупомянутых стратегий укорочения и модификации могут использоваться в референсной последовательности ICOSL ECD. В некоторых воплощениях модификации, например замены, сделаны в укороченном референсном полипептиде ICOSL, таком как примерная эталонная последовательность ICOSL, приведенная в SEQ ID NO: 600-606. Примерные последовательности вариантных ICOSL с модификациями в потенциальных сайтах расщепления протеаз N207 и/или L208 приведены в SEQ ID NO: 607-628. В некоторых воплощениях вариантный полипептид ICOSL проявляет пониженное расщепление протеазой по сравнению с полипептидом ICOSL дикого типа, таким как содержащий последовательность ECD, представленную в SEQ ID NO: 32.

В некоторых воплощениях эталонный (например, немодифицированный) полипептид ICOSL или полипептид ICOSL дикого типа содержит домен IgV или домен IgC или их специфический связывающий фрагмент. В некоторых воплощениях референсный полипептид ICOSL, содержащий домен IgV, содер-

жит аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO: 196 (соответствует аминокислотным остаткам 19-129 в SEQ ID NO: 5), или ее ортолог.

DTQEKEVRAMVGSDELSCACPEGSRFDLNDVYVYVWQTSESKTVVYHIPQNSS

LENVDSRYRNRALMSPAGMLRGDFSLRLFNVTVPQDEQKFHCLVLSQSLGFQEVLSVE

(SEQ ID NO:196)

В некоторых воплощениях референсный полипептид ICOSL, содержащий домен IgV, содержит, по меньшей мере, аминокислоты 1-112, 1-113, 1-114, 1-115, 1-116, 1-117, 1-118, 1-119, 1-120, 1-121, 1-122, относительно представленной в SEQ ID NO: 32. В некоторых воплощениях референсный полипептид ICOSL, содержащий домен IgV, содержит аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO: 545 (соответствует аминокислотным остаткам 19-140 в SEQ ID NO: 5), или ее ортолог. В некоторых воплощениях домен IgV является единственным доменом IgSF референсного полипептида ICOSL.

DTQEKEVRAMVGSDELSCACPEGSRFDLNDVYVYVWQTSESKTVVYHIPQNSS

LENVDSRYRNRALMSPAGMLRGDFSLRLFNVTVPQDEQKFHCLVLSQSLGFQEVLSVEVT

LHVAANFSV (SEQ ID NO: 545)

В некоторых воплощениях домен IgV эталонного (например, немодифицированного) полипептида ICOSL или полипептида ICOSL дикого типа может содержать (i) последовательность аминокислот, указанную в SEQ ID NO: 196 или 545, (ii) последовательность аминокислот которая имеет, по меньшей мере, приблизительно 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 99% идентичности последовательности SEQ ID NO: 196 или 545, или (iii) специфический связывающий фрагмент последовательности аминокислот, указанных в SEQ ID NO: 196 или 545, или специфический связывающий фрагмент последовательности (i) или (ii). В некоторых воплощениях эталонный (например, немодифицированный) домен IgV способен связывать один или несколько когнатных белков, связывающих ICOSL, таких как один или несколько из числа CD28, ICOS или CTLA-4.

В некоторых воплощениях домен IgC референсного (например, немодифицированного) полипептида ICOSL или полипептида ICOSL дикого типа содержит аминокислотную последовательность, представленную в виде остатков 141-227 SEQ ID NO: 5, или ее ортолог. Например, домен IgC полипептида ICOSL дикого типа или немодифицированного полипептида ICOSL может включать (i) аминокислотную последовательность, содержащую остатки 141-227 в SEQ ID NO: 5, (ii) аминокислотную последовательность, которая имеет, по меньшей мере, около 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 99% идентичности последовательности к остаткам 141-227 в SEQ ID NO: 5 или (iii) (i) или (ii). В некоторых воплощениях референсный домен IgV способен связывать один или несколько родственных ICOSL связывающих белков.

В некоторых воплощениях референсный (например, немодифицированный) полипептид ICOSL или полипептид ICOSL дикого типа содержит специфический связывающий фрагмент ICOSL, такой как специфический связывающий фрагмент домена IgV или домена IgC. В некоторых вариантах конкретный связывающий фрагмент может связывать CD28, ICOS и/или CTLA4. В некоторых воплощениях специфический связывающий фрагмент может иметь аминокислотную длину, по меньшей мере, 50 аминокислот, например, по меньшей мере, 60, 70, 80, 90, 100 или 110 аминокислот. В некоторых воплощениях специфический связывающий фрагмент домена IgV включает аминокислотную последовательность, которая составляет, по меньшей мере, около 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 99% длины домена IgV, представленного как аминокислоты 19-129 в SEQ ID NO: 5. В некоторых воплощениях специфический связывающий фрагмент домена IgC включает аминокислотную последовательность, которая составляет, по меньшей мере, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 99% длины домена IgC, представленного как аминокислоты 141-227 в SEQ ID NO: 5.

В некоторых воплощениях вариантный полипептид ICOSL включает домен ECD, укороченный домен ECD или его часть, содержащую один или большее количество IgSF доменов с модифицированной аффинностью. В некоторых воплощениях варианты полипептиды ICOSL могут содержать домен IgV или домен IgC, в котором один или несколько доменов IgSF (IgV или IgC) или специфический связывающий фрагмент домена IgV или специфический связывающий фрагмент домена IgC включает одну или несколько аминокислотных модификаций (например, замен). В некоторых воплощениях варианты полипептиды ICOSL могут содержать домен IgV и домен IgC или специфический связывающий фрагмент домена IgV и специфический связывающий фрагмент домена IgC. В некоторых воплощениях вариантный полипептид ICOSL включает полноразмерный домен IgV. В некоторых воплощениях вариантный полипептид ICOSL включает полноразмерный домен IgC. В некоторых воплощениях вариантный полипептид ICOSL включает специфический связывающий фрагмент домена IgV. В некоторых воплощениях вариантный полипептид ICOSL включает специфический связывающий фрагмент домена IgC. В некоторых воплощениях вариантный полипептид ICOSL включает полноразмерный домен IgV и полноразмерный домен IgC. В некоторых воплощениях вариантный полипептид ICOSL включает полноразмерный домен IgV и специфический связывающий фрагмент домена IgC. В некоторых воплощениях вариантный полипептид ICOSL включает специфический связывающий фрагмент домена IgV и полноразмерный домен IgC. В некоторых воплощениях вариантный полипептид ICOSL включает специфический

связывающий фрагмент домена IgV и специфический связывающий фрагмент домена IgC.

В любом из таких воплощений, модификация одной или нескольких аминокислот (например, замены) вариантных полипептидов ICOSL может быть расположена в любом одном или нескольких из полипептидных доменов ICOSL. Например, в некоторых воплощениях одна или несколько аминокислотных замен находятся во внеклеточном домене (ECD) вариантного полипептида ICOSL, такого как представленный в SEQ ID NO: 32. В некоторых воплощениях одна или несколько аминокислотных замен расположены в домене IgV или специфическом связывающем фрагменте домена IgV. В некоторых воплощениях одна или несколько аминокислотных модификаций (например, замены) расположены в домене IgC или специфическом связывающем фрагменте домена IgC.

В целом, каждый из различных атрибутов полипептидов раскрыт отдельно ниже (например, растворимые, секретлируемые и мембраносвязанные полипептиды, аффинность ICOSL к CD28, ICOS и CTLA-4, количество вариаций в полипептидной цепи, количество связанных полипептидных цепей, количество и характер изменений аминокислот на один вариантный ICOSL и т. д.). Однако, как будет ясно специалисту в данной области, любой конкретный полипептид может включать комбинацию этих независимых атрибутов.

Понятно, что ссылка на аминокислоты, в том числе на конкретную последовательность, представленную как SEQ ID NO, используемую для описания доменной организации домена IgSF, предназначена для иллюстративных целей и не предназначена для ограничения объема предлагаемых воплощений. Понятно, что полипептиды и описание их доменов теоретически получены на основании анализа гомологии и выравнивания с аналогичными молекулами. Таким образом, точный локус может варьировать и не обязательно является одинаковым для каждого белка. Следовательно, специфический домен IgSF, такой как специфический домен IgV или домен IgC, может быть на несколько аминокислот (одну, две, три или четыре) длиннее или короче.

Кроме того, различные воплощения изобретения, как обсуждается ниже, часто предоставляются в пределах значения определенного термина, как описано выше. Поэтому воплощения, описанные в конкретном определении, должны интерпретироваться как включаемые посредством ссылки, когда определенный термин используется при обсуждении различных аспектов и атрибутов, описанных в данном документе. Таким образом, заголовки, порядок представления различных аспектов и воплощений и отдельное раскрытие каждого независимого атрибута не являются ограничением объема настоящего раскрытия.

А. Примерные модификации.

В данном документе предлагаются вариантные полипептиды ICOSL, содержащие, по меньшей мере, один аффинной модифицированный домен IgSF (например, IgV или IgC) или их специфический связывающий фрагмент в домене IgSF, содержащемся в референсном (например, немодифицированном) полипептиде ICOSL или полипептиде ICOSL дикого типа таким образом, что вариантный полипептид ICOSL проявляет измененную (увеличенную или уменьшенную) связывающую активность или аффинность к одному или нескольким лигандам, ICOS, CD28 или CTLA-4, относительно референсного (например, немодифицированного) полипептида ICOSL или полипептида ICOSL дикого типа. В некоторых воплощениях вариантный полипептид ICOSL имеет аффинность связывания с CD28, ICOS и/или CTLA-4, которая отличается от контрольной последовательности референсного (например, немодифицированного) полипептида ICOSL или полипептида ICOSL дикого типа, что определено, например, твердофазным иммуноферментным анализом ELISA, проточной цитометрией или анализом Biacore. В некоторых воплощениях вариантный полипептид ICOSL имеет повышенную аффинность связывания с CD28, ICOS и/или CTLA-4. В некоторых воплощениях вариантный полипептид ICOSL имеет уменьшенную аффинность связывания с CD28, ICOS и/или CTLA-4 относительно референсного (немодифицированного) полипептида ICOSL дикого типа или полипептида ICOSL дикого типа. CD28, ICOS и/или CTLA-4 могут представлять собой белок млекопитающих, такой как белок человека или белок мыши.

Аффинность связывания для каждого из когнатных партнеров связывания является независимой; то есть в некоторых воплощениях вариантный полипептид ICOSL имеет повышенную аффинность связывания с одним, двумя или тремя из CD28, ICOS и/или CTLA-4 и уменьшенную аффинность связывания с одним, двумя или тремя из CD28, ICOS, и CTLA-4, относительно референсного (например, немодифицированного) полипептида ICOSL или полипептида ICOSL дикого типа.

В некоторых воплощениях вариантный полипептид ICOSL обладает повышенной аффинностью связывания с CD28, относительно референсного (например, немодифицированного) полипептида ICOSL или полипептида ICOSL дикого типа. В некоторых воплощениях вариантный полипептид ICOSL обладает повышенной аффинностью связывания с ICOS, относительно референсного (например, немодифицированного) полипептида ICOSL или полипептида ICOSL дикого типа. В некоторых воплощениях вариантный полипептид ICOSL обладает повышенной аффинностью связывания с CTLA-4, относительно референсного (например, немодифицированного) полипептида ICOSL или полипептида ICOSL дикого типа. В некоторых воплощениях вариантный полипептид ICOSL обладает пониженной аффинностью связывания с CD28, относительно референсного (например, немодифицированного) полипептида ICOSL или полипептида ICOSL дикого типа. В некоторых воплощениях вариантный полипептид ICOSL обладает пониженной аффинностью связывания с ICOS, относительно референсного (например, немодифициро-

пептида ICOSL дикого типа, по меньшей мере, на около 5, например, по меньшей мере, на около 10, 15, 20, 25, 35 или 50% для CD28, ICOS и/или CTLA-4. В некоторых воплощениях увеличение аффинности связывания относительного референсного (например, немодифицированного) полипептида ICOSL или полипептида ICOSL дикого типа составляет более чем в 1,2 раза, в 1,5 раза, в 2 раза, в 3 раза, в 4 раза, в 5 раз, в 6 раз, 7 раз, 8 раз, 9 раз, 10 раз, 20 раз, 30 раз 40 раз или 50 раз. В таких примерах референсный (например, немодифицированный) полипептид ICOSL или полипептид ICOSL дикого типа имеет такую же последовательность, что и вариантный полипептид ICOSL, за исключением того, что он не включает одну или несколько аминокислотных модификаций (например, замен).

В некоторых воплощениях вариантный полипептид ICOSL с уменьшенной или сниженной аффинностью связывания с CD28, ICOS, и/или CTLA-4 будет иметь снижение аффинности связывания относительно контрольного референсного (например, немодифицированного) полипептида ICOSL или полипептида ICOSL дикого типа, по меньшей мере, на 5, например, по меньшей мере, на около 10, 15, 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90% или более для CD28, ICOS и/или CTLA-4. В некоторых воплощениях уменьшенные аффинности связывания относительного референсного (например, немодифицированного) полипептида ICOSL или полипептида ICOSL дикого типа составляет более чем в 1,2 раза, в 1,5 раза, в 2 раза, в 3 раза, в 4 раза, в 5 раз, в 6 раз, 7 раз, 8 раз, 9 раз, 10 раз, 20 раз, 30 раз 40 раз или 50 раз. В таких примерах референсный (например, немодифицированный) полипептид ICOSL или полипептид ICOSL дикого типа имеет такую же последовательность, что и вариантный полипептид ICOSL, за исключением того, что он не включает одну или несколько аминокислотных модификаций (например, замен).

В некоторых воплощениях, равновесная константа диссоциации (K_d) любого из вышеприведенных воплощений, для CD28, ICOS и/или CTLA-4 может составлять меньше, чем 1×10^{-5} М, 1×10^{-6} М, 1×10^{-7} М, 1×10^{-8} М, 1×10^{-9} М, 1×10^{-10} М, или 1×10^{-11} М, или 1×10^{-12} М.

В некоторых воплощениях вариантный полипептид ICOSL имеет повышенную или большую аффинность связывания с CD28. В некоторых воплощениях вариантный полипептид ICOSL с повышенной или большей аффинностью связывания с CD28 будет иметь увеличение аффинности связывания по отношению к референсному (например, немодифицированному) полипептиду ICOSL или полипептиду ICOSL дикого типа, по меньшей мере, примерно на 25%, например, по меньшей мере, около 30%, 40%, 50% или 60% для CD28. В некоторых воплощениях вариантный полипептид ICOSL с повышенной или большей аффинностью связывания с CD28 имеет равновесную константу диссоциации (K_d) менее 200 пМ, 300 пМ, 400 пМ, 500 пМ или 600 мкМ для CD28. В некоторых воплощениях вариантный полипептид специфически связывается с эктодоменом одного из ICOS, CD28 или CTLA4 с повышенной селективностью по сравнению с референсным (например, немодифицированным) полипептидом ICOSL или полипептидом ICOSL дикого типа. В некоторых воплощениях повышенная селективность в отношении CD28. В некоторых воплощениях повышенная селективность включает большее соотношение связывания вариантного полипептида ICOSL с одним когнатным партнером связывания, выбранным из ICOS, CD28 и CTLA4, относительно другого когнатного партнера связывания по сравнению с соотношением связывания референсного (например, немодифицированного) полипептида ICOSL или полипептида ICOSL дикого типа с одним когнатным партнером связывания относительно другого когнатного партнера связывания. В некоторых воплощениях отношение выше, по меньшей мере, или, по меньшей мере, около в 1,5 раза, в 2,0 раза, в 3,0 раза, в 4,0 раза, в 5 раз, в 10 раз, в 15 раз, в 20 раз, в 30 раз, 40 раз, 50 раз или более.

Референсный (например, немодифицированный) полипептид ICOSL или полипептид ICOSL дикого типа не обязательно должен использоваться в качестве исходной композиции для получения описанных в данном документе вариантов полипептидов ICOSL. Поэтому применение термина "модификация", например, "замещение", не означает, что настоящие воплощения ограничены конкретным способом получения вариантных полипептидов ICOSL. Вариантные полипептиды ICOSL могут быть получены, например, путем пептидного синтеза *de novo* и, следовательно, необязательно требуют модификации, такой как "замещение", в смысле изменения кодона для кодирования модификации, например замещения. Этот принцип также распространяется на термины "добавление" и "делеция" аминокислотного остатка, которые также не подразумевают конкретного способа осуществления. Средства, с помощью которых разрабатываются или создаются вариантные полипептиды ICOSL, не ограничены каким-либо конкретным способом. В некоторых воплощениях, однако, нуклеиновая кислота, кодирующая референсный (например, немодифицированный) полипептид ICOSL или полипептид ICOSL дикого типа, подвергается мутагенезу из генетического материала референсного (например, немодифицированного) полипептида ICOSL или полипептида ICOSL дикого типа и подвергается скринингу для поиска искомой специфической аффинности связывания и/или индукции экспрессии IFN-гамма или другой функциональной активности. В некоторых воплощениях вариантный полипептид ICOSL синтезируется *de novo* с использованием последовательностей белков или нуклеиновых кислот, доступных в любом количестве из общедоступных баз данных, а затем подвергается скринингу. Национальный центр информации по биотехнологии предоставляет такую информацию, и его веб-сайт является общедоступным через Интернет, как и база данных UniProtKB, обсуждаемая ранее.

Если не указано иное, как указано в настоящем описании, аминокислотная модификация(и) обозна-

чена номером положения аминокислоты, соответствующей нумерации положений референсной последовательности ECD, указанной в SEQ ID NO: 32. Способность определения соответствующего положения модификации находится в пределах компетенции специалиста в данной области, например, определения аминокислотной замены в полипептиде ICOSL, включая его часть, содержащую домен IgSF (например, IgV), например, путем выравнивания референсной последовательности (например, SEQ ID NO: 196, 545, 600-628) с SEQ ID NO: 32. При перечислении модификаций во всем этом описании, аминокислотное положение указывается посередине с соответствующей референсной (например, немодифицированной или дикого типа) аминокислотой, указанной перед номером, и идентифицированной аминокислотной заменой, указанной после номера. Если модификация является делецией в данном положении, то указывается "del", а если модификация является вставкой в данном положении, то указывается "ins". В некоторых случаях вставка указана с аминокислотным положением, указанным в середине, с соответствующей референсной аминокислотой, указанной до и после номера, и идентифицированной вариантной аминокислотной вставкой, указанной после немодифицированной (например, дикого типа) аминокислоты.

В некоторых воплощениях вариантный полипептид ICOSL имеет одну или несколько аминокислотных модификаций, например, замен в референсной (например, немодифицированной) последовательности ICOSL или последовательности ICOSL дикого типа. Одна или несколько аминокислотных модификаций, например, замен, может иметь место в эктодомене (внеклеточном домене) референсной (например, немодифицированной) последовательности ICOSL или последовательности ICOSL дикого типа. В некоторых воплощениях одна или несколько аминокислотных модификаций, например, замен, может иметь место в домене IgV или его специфическом связывающем фрагменте. В некоторых воплощениях одна или несколько аминокислотных модификаций, например, замен, может иметь место в домене IgC или его специфическом связывающем фрагменте. В некоторых воплощениях вариантный полипептид ICOSL могут иметь место некоторые из одной или нескольких аминокислотных модификаций, например, замен, в домене IgV или его специфическом связывающем фрагменте, и могут иметь место некоторые из одной или нескольких аминокислотных модификаций, например, замен, в IgC домен или его специфическом связывающем фрагменте.

В некоторых воплощениях вариантный полипептид ICOSL имеет до 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19 или 20 аминокислотных модификаций, например, замен. Модификация, например, замена, может иметь место в домене IgV или в домене IgC. В некоторых воплощениях вариантный полипептид ICOSL имеет вплоть до 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, или 20 аминокислотных замен в домене IgV или его специфическом связывающем фрагменте. В некоторых воплощениях вариантный полипептид ICOSL имеет вплоть до 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, или 20 аминокислотных замен в домене IgC или его специфическом связывающем фрагменте. В некоторых воплощениях вариантный полипептид ICOSL идентичен, по меньшей мере, на 85, 86, 86, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, или 99% с референсной (например, немодифицированной) последовательностью ICOSL или последовательностью ICOSL дикого типа или его специфического связывающего фрагмента, таких как аминокислотная последовательность SEQ ID NO: 32, 196 или 545.

В некоторых воплощениях вариантный полипептид ICOSL имеет одну или более аминокислотную модификацию, например, замену в референсном ICOSL или специфическом связывающем фрагменте в соответствующем положении(ях) 10, 11, 13, 16, 18, 20, 25, 27, 30, 33, 37, 42, 43, 47, 52, 54, 57, 61, 62, 67, 71, 72, 74, 77, 78, 75, 80, 84, 89, 90, 92, 93, 94, 96, 97, 98, 99, 100, 102, 103, 107, 109, 110, 111, 113, 115, 116, 117, 119, 120, 121, 122, 126, 129, 130, 132, 133, 135, 138, 139, 140, 142, 143, 144, 146, 151, 152, 153, 154, 155, 156, 158, 161, 166, 168, 172, 173, 175, 190, 192, 193, 194, 198, 201, 203, 207, 208, 210, 212, 217, 218, 220, 221, 224, 225 или 227 относительно нумерации SEQ ID NO: 32. В некоторых воплощениях вариантный полипептид ICOSL имеет одну или более аминокислотную модификацию, например, замену в референсном ICOSL или специфическом связывающем фрагменте в соответствующем положении(ях) 10, 11, 13, 16, 18, 20, 25, 26, 27, 30, 33, 37, 38, 42, 43, 47, 52, 54, 57, 61, 62, 67, 71, 72, 74, 75, 77, 78, 80, 84, 89, 90, 92, 93, 94, 96, 97, 98, 99, 100, 102, 103, 107, 109, 110, 111, 113, 115, 116, 117, 119, 120, 121, 122, 126, 129, 130, 132, 133, 135, 137, 138, 139, 140, 142, 143, 144, 146, 151, 152, 153, 154, 155, 156, 158, 161, 164, 166, 168, 172, 173, 175, 190, 192, 193, 194, 198, 201, 203, 207, 208, 210, 212, 217, 218, 220, 221, 224, 225 или 227 относительно нумерации SEQ ID NO: 32.

В некоторых воплощениях такие варианты полипептиды ICOSL проявляют измененную аффинность связывания с одним или несколькими из числа CD28, ICOS и/или CTLA-4 относительно референсного (например, немодифицированного) полипептида ICOSL или полипептида ICOSL дикого типа. Например, в некоторых воплощениях вариантный полипептид ICOSL проявляет повышенную аффинность связывания с CD28, ICOS и/или CTLA-4 по сравнению с референсным (например, немодифицированным) или полипептидом ICOSL дикого типа. В некоторых воплощениях вариантный полипептид ICOSL проявляет пониженную аффинность связывания с CD28, ICOS или CTLA-4 по сравнению с референсным (например, немодифицированным) или полипептидом ICOSL дикого типа.

В некоторых воплощениях вариантный полипептид ICOSL имеет еще одну или несколько аминокислотных модификаций, например, замен, выбранных из M10V, M10I, V11E, S13G, E16V, S18R, A20V, S25G, F27S, F27C, N30D, Y33del, Q37R, K42E, Y47H, T43A, N52A, N52C, N52D, N52G, N52H, N52L,

N52K, N52M, N52P, N52Q, N52R, N52S, N52T, N52V, N52Y, S54A, S54P, N57A, N57E, N57F, N57H, N57K, N57L, N57M, N57P, N57Q, N57S, N57T, N57V, N57W, N57Y, R61S, R61C, Y62F, L67P, A71T, G72R, L74Q, R75Q, D77G, F78L, L80P, N84Q, D89G, E90A, K92R, F93L, H94E, H94D, L96F, L96I, V97A, L98F, S99G, Q100A, Q100D, Q100E, Q100G, Q100K, Q100L, Q100M, Q100N, Q100R, Q100P, Q100S, Q100T, Q100V, L102R, G103E, V107A, V107I, S109G, S109N, V110D, V110N, V110A, E111del, T113E, H115R, H115Q, V116A, A117T, N119Q, F120I, F120S, S121G, V122A, V122M, S126T, S126R, H129P, S130G, S132F, Q133H, E135K, F138L, T139S, C140D, C140del, S142F, I143V, I143T, N144D, Y146C, V151A, Y152C, Y152H, W153R, I154F, N155H, N155Q, K156M, D158G, L161P, L161M, L166Q, N168Q, F172S, L173S, M175T, T190S, T190A, S192G, V193M, N194D, C198R, N201S, L203P, L203F, N207Q, L208P, V210A, S212G, D217V, I218T, I218N, E220G, R221G, R221I, I224V, T225A, N227K или их консервативных аминокислотных модификаций, например, замен. В некоторых воплощениях вариантный полипептид ICOSL имеет еще одну или несколько аминокислотных модификаций, например, замен, выбранных из M10V, M10I, V11E, S13G, E16V, S18R, A20T, A20V, S25G, R26S, F27C, F27S, N30D, Y33del, Q37R, T38P, K42E, T43A, Y47H, N52A, N52C, N52D, N52G, N52H, N52K, N52L, N52M, N52P, N52Q, N52R, N52S, N52T, N52V, N52Y, S54A, S54F, S54P, N57A, N57D, N57E, N57F, N57H, N57K, N57L, N57M, N57P, N57Q, N57S, N57T, N57V, N57W, N57Y, R61C, R61S, Y62F, L67P, A71T, G72R, L74Q, R75Q, D77G, F78L, L80P, N84Q, D89G, E90A, K92R, F93L, H94D, H94E, L96F, L96I, V97A, L98F, S99G, Q100A, Q100D, Q100E, Q100G, Q100K, Q100L, Q100M, Q100N, Q100P, Q100R, Q100S, Q100T, Q100V, L102R, G103E, V107A, V107I, S109G, S109N, V110A, V110D, V110N, E111del, T113E, H115Q, H115R, V116A, A117T, N119Q, F120I, F120S, S121G, V122A, V122M, S126R, S126T, H129P, S130G, S132F, Q133H, E135K, T137A, F138L, T139S, C140del, C140D, S142F, I143T, I143V, N144D, Y146C, V151A, Y152C, Y152H, W153R, I154F, N155H, N155Q, K156M, D158G, L161M, L161P, Q164L, L166Q, N168Q, F172S, L173S, M175T, T190A, T190S, S192G, V193A, V193M, N194D, C198R, N201S, L203F, L203P, N207Q, L208P, V210A, S212G, D217G, D217V, I218N, I218T, E220G, R221G, R221I, R221K, I224V, T225A, T225S, N227K или их консервативных аминокислотных модификаций, например, замен.

Консервативная аминокислотная модификация, например замена, представляет собой любую аминокислоту, которая попадает в тот же класс аминокислот, что и замещенные аминокислоты, но отлична от референсной (например, немодифицированной) аминокислоты или аминокислоты дикого типа. Классами аминокислот являются алифатические (глицин, аланин, валин, лейцин и изолейцин), гидроксильные или серосодержащие (серин, цистеин, треонин и метионин), циклические (пролин), ароматические (фенилаланин, тирозин, триптофан) основные (гистидин, лизин и аргинин) и кислые/амид (аспарат, глутамат, аспарагин и глутамин).

В некоторых воплощениях вариантный полипептид ICOSL имеет еще одну или несколько аминокислотных модификаций, например, замен, выбранных из числа NM10V, M10I, V11E, S13G, E16V, S18R, A20V, S25G, F27S, F27C, N30D, Y33del, Q37R, K42E, T43A, Y47H, N52A, N52C, N52D, N52G, N52H, N52K, N52L, N52M, N52P, N52Q, N52R, N52S, N52T, N52V, N52Y, S54A, S54F, S54P, N57A, N57D, N57E, N57F, N57H, N57K, N57L, N57M, N57P, N57Q, N57S, N57T, N57V, N57W, N57Y, R61S, R61C, Y62F, L67P, A71T, G72R, L74Q, R75Q, D77G, F78L, L80P, N84Q, D89G, E90A, K92R, F93L, H94E, H94D, L96F, L96I, V97A, L98F, S99G, Q100A, Q100D, Q100E, Q100G, Q100K, Q100L, Q100M, Q100N, Q100R, Q100P, Q100S, Q100T, Q100V, G103E, L102R, V107A, V107I, S109G, S109N, V110D, V110N, V110A, E111del, T113E, H115R, H115Q, V116A, A117T, N119Q, F120I, F120S, S121G, V122A, V122M, S126T, S126R, H129P, S130G, S132F, Q133H, E135K, F138L, T139S, C140D, C140del, S142F, I143V, I143T, N144D, Y146C, V151A, Y152C, Y152H, W153R, I154F, N155H, N155Q, K156M, D158G, L161P, L161M, L166Q, N168Q, F172S, L173S, M175T, T190A, T190S, S192G, V193M, N194D, C198R, N201S, L203P, L203F, N207Q, L208P, V210A, S212G, D217V, I218T, I218N, E220G, R221G, R221I, I224V, T225A или N227K. В некоторых воплощениях вариантный полипептид ICOSL имеет еще одну или несколько аминокислотных модификаций, например, замен, выбранных из M10V, M10I, V11E, S13G, E16V, S18R, A20T, A20V, S25G, R26S, F27C, F27S, N30D, Y33del, Q37R, T38P, K42E, T43A, Y47H, N52A, N52C, N52D, N52G, N52H, N52K, N52L, N52M, N52P, N52Q, N52R, N52S, N52T, N52V, N52Y, S54A, S54F, S54P, N57A, N57D, N57E, N57F, N57H, N57K, N57L, N57M, N57P, N57Q, N57S, N57T, N57V, N57W, N57Y, R61C, R61S, Y62F, L67P, A71T, G72R, L74Q, R75Q, D77G, F78L, L80P, N84Q, D89G, E90A, K92R, F93L, H94D, H94E, L96F, L96I, V97A, L98F, S99G, Q100A, Q100D, Q100E, Q100G, Q100K, Q100L, Q100M, Q100N, Q100P, Q100R, Q100S, Q100T, Q100V, L102R, G103E, V107A, V107I, S109G, S109N, V110A, V110D, V110N, E111del, T113E, H115Q, H115R, V116A, A117T, N119Q, F120I, F120S, S121G, V122A, V122M, S126R, S126T, H129P, S130G, S132F, Q133H, E135K, T137A, F138L, T139S, C140del, C140D, S142F, I143T, I143V, N144D, Y146C, V151A, Y152C, Y152H, W153R, I154F, N155H, N155Q, K165M, D158G, L161M, L161P, Q164L, L166Q, N168Q, F172S, L173S, M175T, T190A, T190S, S192G, V193A, V193M, N194D, C198R, N201S, L203F, L203P, N207Q, L208P, V210A, S212G, D217G, D217V, I218N, I218T, E220G, R221G, R221I, R221K, I224V, T225A, T225S, N227K или их консервативных аминокислотных модификаций, например, замен.

В некоторых воплощениях одна или несколько аминокислотных модификаций, например, замен, выбрана из N52Y/N57Y/F138L/L203P, N52H/N57Y/Q100P, N52S/Y146C/Y152C, N52H/C198R,

N52H/C140D/T225A, N52H/C198R/T225A, N52H/K92R, N52H/S99G, N57Y/Q100P, N52S/G103E,
 N52S/S130G/Y152C, N52S/Y152C, N52S/C198R, N52Y/N57Y/Y152C, N52Y/N57Y/H129P/C198R,
 N52H/L161P/C198R, N52S/T113E, N52D/S54P, N52K/L208P, N52S/Y152H, N52D/V151A, N52H/I143T,
 N52S/L80P, F120S/Y152H/N201S, N52S/R75Q/L203P, N52S/D158G, N52D/Q133H,
 N52S/N57Y/H94D/L96F/L98F/Q100R, N52S/N57Y/H94D/L96F/L98F/Q100R/G103E/F120S,
 N52H/F78L/Q100R, N52H/N57Y/Q100R/V110D, N52H/N57Y/R75Q/Q100R/V110D, N52H/N57Y/Q100R,
 N52H/N57Y/L74Q/Q100R/V110D, N52H/Q100R, N52H/S121G, A20V/N52H/N57Y/Q100R/S109G,
 N52H/N57Y/Q100P, N52H/N57Y/R61S/Q100R/V110D/L173S, N52H/N57Y/Q100R/V122A,
 N52H/N57Y/Q100R/F172S, N52H/N57Y, N52S/F120S, N52S/V97A, N52S/G72R, N52S/A71T/A117T,
 N52S/E220G, Y47H/N52S/V107A/F120S, N52H/N57Y/Q100R/V110D/S132F/M175T,
 E16V/N52H/N57Y/Q100R/V110D/H115R/Y152C/K156M/C198R,
 Q37R/N52H/N57Y/Q100R/V110N/S142F/C198R/D217V/R221G, N52H/N57Y/Q100R/V110D/C198R,
 N52H/N57Y/Q100R/V110D/V116A/L161M/F172S/S192G/C198R, F27S/N52H/N57Y/V110N,
 N52S/H94E/L96I/S109N/L166Q, S18R/N52S/F93L/I143V/R221G, A20T/N52D/Y146C/Q164L,
 V11E/N30D/N52H/N57Y/H94E/L96I/L98F/N194D/V210A/I218T, N52S/H94E/L96I/V122M,
 N52H/N57Y/H94E/L96I/F120I/S126T/W153R/I218N, M10V/S18R/N30D/N52S/S126R/T139S/L203F,
 S25G/N30D/N52S/F120S/N227K, N30D/N52S/L67P/Q100K/D217G/R221K/T225S,
 N52H/N57Y/Q100R/V110D/A117T/T190S/C198R, N52H/N57Y/Q100R/V110D/F172S/C198R,
 S25G/F27C/N52H/N57Y/Q100R/V110D/E135K/L173S/C198R, N52H/N57Y/V110A/C198R/R221I,
 M10I/S13G/N52H/N57Y/D77G/V110A/H129P/I143V/F172S/V193M, C198R,
 N52H/N57Y/R61C/Y62F/Q100R/V110N/F120S/C198R, N52H/N57Y/Q100R/V110D/H115R/C198R,
 N52H/N57Y/Q100R/V110D/N144D/F172S/C198R, N52S/H94E/L98F/Q100R, N52S/E90A,
 N30D/K42E/N52S, N52S/F120S/I143V/I224V, N52H/N57Y/Q100R/V110D/C198R/S212G,
 N52H/N57Y/Q100R/C198R, N52S/N194D, N52H/N57Y/Q100R/L102R/V110D/H115R/C198R, N52S/S54P,
 T38P/N52S/N57D, N52H/C140del/T225A, N52H/F78L/Q100R/C198R, N52H/N57Y/R75Q/Q100P/V110D,
 N52H/N57Y/L74Q/V110D/S192G, N52H/S121G/C198R, N52S/F120S/N227K,
 N52S/A71T/A117T/T190A/C198R, T43A/N52H/N57Y/L74Q/D89G/V110D/F172S,
 N52H/N57Y/Q100R/V110D/S132F/M175T, N52H/N57Y/Q100R/V107I/V110D/I154F/C198R/R221G, Q100R,
 F138L/L203P, N57Y/F138L/L203P, N57Y/Q100R/C198R, N57Y/F138L/L203P, Q100R/F138L, L203P,
 N52H/N57Y/Q100R/H115R/C198R, N52H/N57Y/Q100R/F172S/C198R,
 N52H/N57Y/Q100R/H115R/F172S/C198R, N52H/N57Y/Q100R/H115R/I143V/F172S/C198R,
 N52H/N57Y/Q100R/L102R/H115R/F172S/C198R, N52H/V122A/F172S/C198R,
 N52H/N57Y/Q100R/H115R/F172S/N194D, N52H/N57Y/H115R/F172S/C198R,
 N52H/N57Y/Q100R/H115R/C198R, N52H/N57Y/H115R, N52H/N57Y/Q100R/H115R,
 N52H/N57Y/Q100R/H115R/F172S/I224V, N52H/N57Y/Q100R/H115R/F172S, N52H/N57Y/Q100R/F172S,
 N52H/Q100R/H115R/I143T/F172S, N52H/N57Y/Q100P/H115R/F172S, N52Y/N57Y/Q100P/F172S,
 E16V/N52H/N57Y/Q100R/V110D/H115R/C198R,
 E16V/N52H/N57Y/Q100R/V110D/H115R/Y152C/K156M/F172S/C198R, N52S/E90A/H115R, N30D/K42E
 N52S/H115R, N30D/K42E/N52S/H115R/C198R/R221I, N30D/K42E/N52S/H115R/C198R,
 N30D/K42E/N52S/H115R/F172S/N194D, N52S/H115R/F120S/I143V/C198R, N52S/H115R/F172S/C198R,
 N52H/N57Y/Q100P/C198R, N52H/N57Y/Q100P H115R/F172S/C198R, N52H/N57Y/Q100P/F172S/C198R,
 N52H/N57Y/Q100P/H115R, N52H/N57Y/Q100P/H115R/C198R, N52H/Q100R/C198R,
 N52H/Q100R/H115R/F172S, N52H/Q100R/F172S/C198R, N52H/Q100R/H115Q/F172S/C198R,
 N52H/N57Y/Q100R/F172S/C198R, N52Q/N207Q, N168Q/N207Q, N52Q/N168Q, N84Q/N207Q,
 N155Q/N207Q, N119Q/N168Q, N119Q/N207Q, N119Q/N155Q, N52Q/N84Q, N52Q/N119Q, N84Q/N119Q,
 N52Q/N84Q/N168Q, N52Q/N84Q/N207Q, N84Q/N155Q/N168Q, N84Q/N168Q/N207Q,
 N84Q/N155H/N207Q, N155Q/N168Q/N207Q, N119Q/N155Q/N168Q, N119Q/N168Q/N207Q,
 N84Q/N119Q/N207Q, N119Q/N155H/N207Q, N84Q/N119Q/N155Q, N52Q/N119Q/N155Q,
 N52H/N84Q/N119Q, N52H/N84Q, N52H/N84Q/N168Q, N52H/N84Q/N207Q, N52H/N84Q/N168Q/N207Q,
 N52Q/N84Q/N155Q, N52Q/N84Q/N168Q, N52Q/N84Q/N155Q/N168Q, N52Q/N84Q/N119Q/N168Q,
 N84Q/N119Q/N155Q/N168Q, N84Q/N155Q/N168Q/N207Q, N84Q/N119Q/N155Q/N207Q,
 N52Q/N84Q/N119Q/N207Q, N52Q/N84Q/N119Q/N155Q, N52Q/N84Q/N119Q/N155Q/N207Q,
 N84Q/N119Q/N155Q/N168Q/N207Q, N52A/N57F/Q100S, N52A/N57H/Q100S, N52A/N57Y/Q100A,
 N52D/N57A/Q100A, N52D/Q100S, N52G/Q100A, N52H/Q100A, N52M/N57H/Q100S, N52M/N57W/Q100P,
 N52Q/N57F, N52Q/N57S/Q100A, N52R/N57L/Q100A, N52R/N57Y/Q100P, N52R/N57Y/Q100S,
 N52S/N57A/Q100A, N52S/N57H/Q100E, N52S/N57L/Q100S, N52S/N57M/Q100S, N52S/N57Y/Q100S,
 N52S/N57Y/Q100M, N52S/N57Y/Q100V, N52T/N57H/Q100S, N52T/N57H/Q100A, N52T/N57Y/Q100A,
 N52V/N57L/Q100A, N52H/N57Y/Q100K, N52K/N57Y/Q100R, N52L/N57H/Q100R, N52R/N57F/Q100N,
 N52R/N57F/Q100P, N52R/N57F/Q100R, N52R/N57F/Q100T, N52R/N57H/Q100K, N52R/N57L/Q100S,
 N52R/N57W/Q100K, N52R/N57W, N52R/N57Y/Q100R, N52C/N57E/Q100S, N52G/N57P/Q100D,
 N52G/N57V/Q100G, N52G/N57V, N52L/N57V, N52P/N57P, N52P/N57S/Q100G, N52S/N57L/Q100G,
 N52T/N57K/Q100P, N52V/N57T/Q100L или N57Q/Q100P.

В некоторых воплощениях, одну или несколько модификаций выбирают из N52Y/N57Y/F138L/L203P, N52H/N57Y/Q100P, N52S/Y146C/Y152C, N52H/C198R, N52H/C140D/T225A, N52H/C198R/T225A, N52H/K92R, N52H/S99G, N57Y/Q100P, N52S/S130G/Y152C, N52S/Y152C, N52S/C198R, N52Y/N57Y/Y152C, N52Y/N57Y/H129P/C198R, N52H/L161P/C198R, N52S/T113E, N52D/S54P, N52K/L208P, N52S/Y152H, N52D/V151A, N52H/I143T, N52S/L80P, F120S/Y152H/N201S, N52S/R75Q/L203P, N52S/D158G, N52D/Q133H, N52S/N57Y/H94D/L96F/L98F/Q100R, N52S/N57Y/H94D/L96F/L98F/Q100R/G103E/F120S, N52S/G103E, N52H/F78L/Q100R, N52H/N57Y/Q100R/V110D, N52H/N57Y/R75Q/Q100R/V110D, N52H/N57Y/Q100R, N52H/N57Y/L74Q/Q100R/V110D, N52H/Q100R, N52H/S121G, A20V/N52H/N57Y/Q100R/S109G, N52H/N57Y/R61S/Q100R/V110D/L173S, N52H/N57Y/Q100R/V122A, N52H/N57Y/Q100R/F172S, N52H/N57Y, N52S/F120S, N52S/V97A, N52S/G72R, N52S/A71T/A117T, N52S/E220G, Y47H/N52S/V107A/F120S, N52H/N57Y/Q100R/V110D/S132F/M175T, E16V/N52H/N57Y/Q100R/V110D/H115R/Y152C/K156M/C198R, Q37R/N52H/N57Y/Q100R/V110N/S142F/C198R/D217V/R221G, N52H/N57Y/Q100R/V110D/C198R, N52H/N57Y/Q100R/V110D/V116A/L161M/F172S/S192G/C198R, F27S/N52H/N57Y/V110N, N52S/H94E/L96I/S109N/L166Q, S18R/N52S/F93L/I143V/R221G, A20T/N52D/Y146C/Q164L, V11E/N30D/N52H/N57Y/H94E/L96I/L98F/N194D/V210A/I218T, N52S/H94E/L96I/V122M, N52H/N57Y/H94E/L96I/F120I/S126T/W153R/I218N, M10V/S18R/N30D/N52S/S126R/T139S/L203F, S25G/N30D/N52S/F120S/N227K, N30D/N52S/L67P/Q100K/D217G/R221K/T225S, N52H/N57Y/Q100R/V110D/A117T/T190S/C198R, N52H/N57Y/Q100R/V110D/F172S/C198R, S25G/F27C/N52H/N57Y/Q100R/V110D/E135K/L173S/C198R, N52H/N57Y/V110A/C198R/R221I, M10I/S13G/N52H/N57Y/D77G/V110A/H129P/I143V/F172S/V193M, C198R, N52H/N57Y/R61C/Y62F/Q100R/V110N/F120S/C198R, N52H/N57Y/Q100R/V110D/H115R/C198R, N52H/N57Y/Q100R/V110D/N144D/F172S/C198R, N52S/H94E/L98F/Q100R, N52S/E90A, N30D/K42E/N52S, N52S/F120S/I143V/I224V, N52H/N57Y/Q100R/V110D/C198R/S212G, N52H/N57Y/Q100R/C198R, N52S/N194D, N52H/N57Y/Q100R/L102R/V110D/H115R/C198R, N52H/N57Y/Q100R/V110D/C198R/S212G, N52H/N57Y/Q100R/C198R, N52S/N194D, N52H/N57Y/Q100R/L102R/V110D/H115R/C198R, N52S/S54P, T38P/N52S/N57D, N52H/C140del/T225A, N52H/F78L/Q100R/C198R, N52H/N57Y/R75Q/Q100P/V110D, N52H/N57Y/L74Q/V110D/S192G, N52H/S121G/C198R, N52S/F120S/N227K, N52S/A71T/A117T/T190A/C198R, T43A/N52H/N57Y/L74Q/D89G/V110D/F172S, N52H/N57Y/Q100R/V110D/S132F/M175T, N52H/N57Y/Q100R/V107I/V110D/I154F/C198R/R221G, N52Q/N207Q, N168Q/N207Q, N52Q/N168Q, N84Q/N207Q, N155Q/N207Q, N119Q/N168Q, N119Q/N207Q, N119Q/N155Q, N52Q/N84Q, N52Q/N119Q, N84Q/N119Q, N52Q/N84Q/N168Q, N52Q/N84Q/N207Q, N84Q/N155Q/N168Q, N84Q/N168Q/N207Q, N84Q/N155H/N207Q, N155Q/N168Q/N207Q, N119Q N155Q/N168Q, N119Q/N168Q/N207Q, N84Q/N119Q/N207Q, N119Q/N155H/N207Q, N84Q/N119Q/N155Q, N52Q/N119Q/N155Q, N52H/N84Q/N119Q, N52H/N84Q, N52H/N84Q/N168Q/N207Q, N52Q/N84Q/N155Q/N168Q, N52Q/N84Q/N119Q/N168Q, N84Q/N119Q/N155Q/N168Q, N84Q/N155Q/N168Q/N207Q, N84Q/N119Q/N155Q/N207Q, N52Q/N84Q/N119Q/N207Q, N52Q/N84Q/N119Q/N155Q, N52Q/N84Q/N119Q/N155Q/N207Q, N84Q/N119Q/N155Q/N168Q/N207Q, F138L/L203P, N52Y/F138L/L203P, N57Y/Q100R/C198R, N57Y/F138L/L203P, Q100R/F138L, N52H/N57Y/Q100R/H115R/C198R, N52H/N57Y/Q100R/F172S/C198R, N52H/N57Y/Q100R/H115R/F172S/C198R, N52H/N57Y/Q100R/H115R/I143V/F172S/C198R, N52H/N57Y/Q100R/L102R/H115R/F172S/C198R, N52H/V122A/F172S/C198R, N52H/N57Y/Q100R/H115R/F172S/N194D, N52H/N57Y/H115R/F172S/C198R, N52H/N57Y/H115R, N52H/N57Y/Q100R/H115R, N52H/N57Y/Q100R/H115R/F172S/I224V, N52H/N57Y/Q100R/H115R/F172S, N52H/N57Y/Q100R/F172S, N52H/Q100R/H115R/I143T/F172S, N52H/N57Y/Q100P/H115R/F172S, N52Y/N57Y/Q100P/F172S, E16V/N52H/N57Y/Q100R/V110D/H115R/C198R, E16V/N52H/N57Y/Q100R/V110D/H115R/Y152C/K156M/F172S/C198R, N52S/E90A/H115R, N30D/K42E N52S/H115R, N30D/K42E/N52S/H115R/C198R/R221I, N30D/K42E/N52S/H115R/C198R, N30D/K42E/N52S/H115R/F172S/N194D, N52S/H115R/F120S/I143V/C198R, N52S/H115R/F172S/C198R, N52H/N57Y/Q100P/C198R, N52H/N57Y/Q100P/H115R/F172S/C198R, N52H/N57Y/Q100P/F172S/C198R, N52H/N57Y/Q100P/H115R, N52H/N57Y/Q100P/H115R/C198R, N52H/Q100R/C198R, N52H/Q100R/H115R/F172S, N52H/Q100R/F172S/C198R, N52H/Q100R/H115R/F172S/C198R, N52H/N57Y/Q100R/F172S/C198R, N52A/N57F/Q100S, N52A/N57H/Q100S, N52A/N57Y/Q100A, N52D/N57A/Q100A, N52D/Q100S, N52G/Q100A, N52H/Q100A, N52M/N57H/Q100S, N52M/N57W/Q100P, N52Q/N57F, N52Q/N57S/Q100A, N52R/N57L/Q100A, N52R/N57Y/Q100P, N52R/N57Y/Q100S, N52S/N57A/Q100A, N52S/N57H/Q100E, N52S/N57L/Q100S, N52S/N57M/Q100S, N52S/N57Y/Q100S, N52S/N57Y/Q100M, N52S/N57Y/Q100V, N52T/N57H/Q100S, N52T/N57H/Q100A, N52T/N57Y/Q100A, N52V/N57L/Q100A, N52H/N57Y/Q100K, N52K/N57Y/Q100R, N52L/N57H/Q100R, N52R/N57F/Q100N, N52R/N57F/Q100P, N52R/N57F/Q100R, N52R/N57F/Q100T, N52R/N57H/Q100K, N52R/N57L/Q100S, N52R/N57W/Q100K, N52R/N57W, N52R/N57Y/Q100R, N52C/N57E/Q100S, N52G/N57P/Q100D,

N52G/N57V/Q100G, N52G/N57V, N52L/N57V, N52P/N57P, N52P/N57S/Q100G, N52S/N57L/Q100G, N52T/N57K/Q100P, N52V/N57T/Q100L, N57Q/Q100P, S54F/V193A или R26S/N52H/N57Y/V110D/T137A/C198R.

В некоторых воплощениях вариантный полипептид ICOSL включает любую из мутаций, перечисленных в табл. 1. В табл. 1 также приведены примерные последовательности со ссылкой на SEQ ID NO для внеклеточного домена (ECD) или домена IgV референсного (например, немодифицированного) ICOSL или ICOSL дикого типа примерных вариантных полипептидов ICOSL. Как видно, точный локус или остатки, соответствующие данному домену, могут варьировать, например, в зависимости от способов, используемых для идентификации или классификации домена. Кроме того, в некоторых случаях соседние N- и/или C-концевые аминокислоты данного домена (например, IgV) также могут быть включены в последовательность вариантного полипептида IgSF, например, чтобы обеспечить правильное сворачивание домена при его экспрессии. Таким образом, понятно, что иллюстративные примеры SEQ ID NO в табл. 1 не следует рассматривать как ограничение. Например, конкретный домен, такой как домен ECD вариантного полипептида ICOSL может быть на несколько аминокислот длиннее или короче, в частности на 1-10, например на 1, 2, 3, 4, 5, 6 или 7 аминокислот длиннее или короче, чем аминокислотная последовательность, указанная в соответствующей SEQ ID NO.

В некоторых воплощениях вариантный полипептид ICOSL включает любую из мутаций, перечисленных в табл. 1. В некоторых примерах мутации сделаны в референсном ICOSL, содержащем аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO: 32, референсном ICOSL, который содержит домен IgV ICOSL, указанный в SEQ ID NO: 196 или 545, или референсном ICOSL, который является укороченным и/или модифицированным, содержащий последовательность аминокислот, указанную в любой из SEQ ID NO: 600-628. В некоторых воплощениях вариантный полипептид ICOSL включает любую из последовательностей внеклеточного домена (ECD), перечисленных в табл. 1 (то есть любую из SEQ ID NO: 109-142, 239, 280-325, 364-381, 387-424, 427-433, 435-470, 638-685). В некоторых воплощениях вариантный полипептид ICOSL включает полипептидную последовательность, которая имеет, по меньшей мере, 90% идентичности, по меньшей мере, 91% идентичности, по меньшей мере, 92% идентичности, по меньшей мере, 93% идентичности, по меньшей мере, 94% идентичности, по меньшей мере, 95% идентичности, такие как, по меньшей мере, 96% идентичности, 97% идентичности, 98% идентичности или 99% идентичности с любой из последовательностей внеклеточного домена (ECD), перечисленных в табл. 1 (то есть любой из SEQ ID NO: 109-142, 239, 280-325, 364-381, 387-424, 427-433, 435-470, 638-685) и включает аминокислотную модификацию(ии), например, замену(ы), не присутствующую в референсном (например, немодифицированном) ICOSL или ICOSL дикого типа. В некоторых воплощениях вариантный полипептид ICOSL включает специфический связывающий фрагмент любой из последовательностей внеклеточного домена (ECD), перечисленных в табл. 1 (то есть любой из SEQ ID NO: 109-142, 239, 280-325, 364-381, 387-424, 427-433, 435-470, 638-685) и включает аминокислотную модификацию(ии), например замену(ы), не присутствующую в референсном (например, немодифицированном) ICOSL или ICOSL дикого типа.

В некоторых воплощениях вариантный полипептид ICOSL включает любую из последовательностей внеклеточного домена (ECD), перечисленных в табл. 1 (то есть любую из SEQ ID NO: 109-142, 239, 280-325, 364-381, 387-424, 427-433, 435-470, 638-685, 905, 908). В некоторых воплощениях вариантный полипептид ICOSL включает полипептидную последовательность, которая имеет, по меньшей мере, 90% идентичности, по меньшей мере, 91% идентичности, по меньшей мере, 92% идентичности, по меньшей мере, 93% идентичности, по меньшей мере, 94% идентичности, по меньшей мере, 95% идентичности, такие как, по меньшей мере, 96% идентичности, 97% идентичности, 98% идентичности или 99% идентичности с любой из последовательностей внеклеточного домена (ECD), перечисленных в табл. 1 (то есть любой из SEQ ID NO: 109-142, 239, 280-325, 364-381, 387-424, 427-433, 435-470, 638-685, 905, 908) и включает аминокислотную модификацию(ии), например, замену(ы), не присутствующую в референсном (например, немодифицированном) ICOSL или ICOSL дикого типа. В некоторых воплощениях вариантный полипептид ICOSL включает специфический связывающий фрагмент любой из последовательностей внеклеточного домена (ECD), перечисленных в табл. 1 (то есть любой из SEQ ID NO: 109-142, 239, 280-325, 364-381, 387-424, 427-433, 435-470, 638-685, 905, 908) и включает аминокислотную модификацию(ии), например замену(ы), не присутствующую в референсном (например, немодифицированном) ICOSL или ICOSL дикого типа.

В некоторых воплощениях вариантный полипептид ICOSL включает любую из последовательностей IgV, перечисленных в табл. 1 (то есть любую из SEQ ID NO: 197-199, 201-208, 210, 212, 240, 326-340, 382-386, 425-426, 434, 546-599, 686-857). В некоторых воплощениях вариантный полипептид ICOSL включает полипептидную последовательность, которая имеет, по меньшей мере, 90% идентичности, по меньшей мере, 91% идентичности, по меньшей мере, 92% идентичности, по меньшей мере, 93% идентичности, по меньшей мере, 94% идентичности, по меньшей мере, 95% идентичности, такие как, по меньшей мере, 96% идентичности, 97% идентичности, 98% идентичности или 99% идентичности с любой из последовательностей IgV, перечисленных в табл. 1 (то есть любой из SEQ ID NO: 197-199, 201-208, 210, 212, 240, 326-340, 382-386, 425-426, 434, 546-599, 686-857) и включает аминокислотную моди-

фикацию(ии), например, замену(ы), не присутствующую в референсном (например, немодифицированном) ICOSL или ICOSL дикого типа. В некоторых воплощениях вариантный полипептид ICOSL включает специфический связывающий фрагмент любой из последовательностей IgV, перечисленных в табл. 1 (то есть в любой из SEQ ID NO: 197-199, 201-208, 210, 212, 240, 326-340, 382-386, 425-426, 434, 546-599, 686-857) и включает аминокислотную замену(ы), не присутствующую в референсном (например, немодифицированном) ICOSL или ICOSL дикого типа.

В некоторых воплощениях вариантный полипептид ICOSL включает любую из последовательностей IgV, перечисленных в табл. 1 (то есть любую из SEQ ID NO: 197-199, 201-208, 210, 212, 240, 326-340, 382-386, 425-426, 434, 546-599, 686-857, 906-907, 909-910). В некоторых воплощениях вариантный полипептид ICOSL включает полипептидную последовательность, которая имеет, по меньшей мере, 90% идентичности, по меньшей мере, 91% идентичности, по меньшей мере, 92% идентичности, по меньшей мере, 93% идентичности, по меньшей мере, 94% идентичности, по меньшей мере, 95% идентичности, такие как, по меньшей мере, 96% идентичности, 97% идентичности, 98% идентичности или 99% идентичности с любой из последовательностей IgV, перечисленных в табл. 1 (то есть любой из SEQ ID NO: 197-199, 201-208, 210, 212, 240, 326-340, 382-386, 425-426, 434, 546-599, 686-857, 906-907, 909-910) и включает аминокислотную модификацию(ии), например, замену(ы), не присутствующую в референсном (например, немодифицированном) ICOSL или ICOSL дикого типа. В некоторых воплощениях вариантный полипептид ICOSL включает специфический связывающий фрагмент любой из последовательностей IgV, перечисленных в табл. 1 (то есть в любой из SEQ ID NO: 197-199, 201-208, 210, 212, 240, 326-340, 382-386, 425-426, 434, 546-599, 686-857, 906-907, 909-910) и включает аминокислотную замену(ы), не присутствующую в референсном (например, немодифицированном) ICOSL или ICOSL дикого типа.

Мутации, обозначенные буквой "X", указывают на то, что обозначенное положение включает Q или остаток дикого типа, указанный в соответствующем положении SEQ ID NO: 32.

Таблица 1
Примерные варианты полипептиды ICOSL

Мутация(и)	ECD SEQ ID NO	IgV SEQ ID NO
Дикий тип	32	196, 545
N52S	109	197, 546
N52H	110	198, 547
N52D	111	199, 548
N52Y/N57Y/F138L/L203P	112	782, 783
N52H/N57Y/Q100P	113	201, 549
N52S/Y146C/Y152C	114	197, 546
N52H/C198R	115	198, 547
N52H/C140D/T225A	116	198, 547
N52H/C198R/T225A	117	198, 547
N52H/K92R	118	202, 550
N52H/S99G	119	203, 551
N52Y	120	204, 552
N57Y	121	205, 553
N57Y/Q100P	122	206, 554
N52S/S130G/Y152C	123	197, 546
N52S/Y152C	124	197, 546
N52S/C198R	125	197, 546
N52Y/N57Y/Y152C	126	782, 783
N52Y/N57Y/H129P/C198R	127	782, 783
N52H/L161P/C198R	128	198, 547
N52S/T113E	129	197, 555
S54A	130	207, 556
N52D/S54P	131	208, 557
N52K/L208P	132	785, 786

N52S/Y152H	133	197, 546
N52D/V151A	134	199, 548
N52H/I143T	135	198, 547
N52S/L80P	136	210, 558
F120S/Y152H/N201S	137	196, 545
N52S/R75Q/L203P	138	787, 788
N52S/D158G	139	197, 546
N52D/Q133H	140	199, 548
N52S/N57Y/H94D/L96F/L98F/Q100R	141	212, 559
N52S/N57Y/H94D/L96F/L98F/Q100R/G103E/F120S	142	789, 560
N52S/G103E	239	240, 561
N52H/F78L/Q100R	280	326, 562
N52H/N57Y/Q100R/V110D	281	327, 563
N52H/N57Y/R75Q/Q100R/V110D	282	328, 564
N52H/N57Y/Q100R	283	329, 565
N52H/N57Y/L74Q/Q100R/V110D	284	330, 566
N52H/Q100R	285	331, 567
N52H/S121G	286	198, 568
A20V/N52H/N57Y/Q100R/S109G	287	332, 569
N52H/N57Y/Q100P	288	333, 570
N52H/N57Y/R61S/Q100R/V110D/L173S	289	791, 792
N52H/N57Y/Q100R/V122A	290	329, 571
N52H/N57Y/Q100R/F172S	291	329, 565
N52H/N57Y	292	334, 572
N52S/F120S	293	197, 573
N52S/V97A	294	335, 574
N52S/G72R	295	336, 575
N52S/A71T/A117T	296	793, 576
N52S/E220G	297	197, 546
Y47H/N52S/V107A/F120S	298	794, 577
N52H/N57Y/Q100R/V110D/S132F/M175T	299	327, 563
E16V/N52H/N57Y/Q100R/V110D/H115R/Y152C/K156M/C198R	300	795, 796
Q37R/N52H/N57Y/Q100R/V110N/S142F/C198R/D217V/R221G	301	797, 798
N52H/N57Y/Q100R/V110D/C198R	302	327, 563
N52H/N57Y/Q100R/V110D/V116A/L161M/F172S/S192G/C198R	303	799, 800
F27S/N52H/N57Y/V110N	304	337, 578
N52S/H94E/L96I/S109N/L166Q	305	801, 802
S18R/N52S/F93L/I143V/R221G	306	803, 804
A20T/N52D/Y146C/Q164L	307	805, 806
V11E/N30D/N52H/N57Y/H94E/L96I/L98F/N194D/V210A/I218T	308	807, 808
N52S/H94E/L96I/V122M	309	809, 579
N52H/N57Y/H94E/L96I/F120I/S126T/W153R/I218N	310	810, 811
M10V/S18R/N30D/N52S/S126R/T139S/L203F	311	812, 813
S25G/N30D/N52S/F120S/N227K	312	814, 815
N30D/N52S/L67P/Q100K/D217G/R221K/T225S	313	816, 817

N52H/N57Y/Q100R/V110D/A117T/T190S/C198R	314	327, 818
N52H/N57Y/Q100R/V110D/F172S/C198R	315	327, 563
S25G/F27C/N52H/N57Y/Q100R/V110D/E135K/L173S/C198R	316	819, 820
N52H/N57Y/V110A/C198R/R221I	317	821, 822
M10I/S13G/N52H/N57Y/D77G/V110A/H129P/I143V/F172S/V193M/C198R	318	823, 824
N52H/N57Y/R61C/Y62F/Q100R/V110N/F120S/C198R	319	825, 826
N52H/N57Y/Q100R/V110D/H115R/C198R	320	327, 827
N52H/N57Y/Q100R/V110D/N144D/F172S/C198R	321	327, 563
N52S/H94E/L98F/Q100R	322	338, 580
N52S/E90A	323	339, 581
N30D/K42E/N52S	324	340, 582
N52S/F120S/I143V/I224V	325	197, 573
N52H/N57Y/Q100R/V110D/C198R/S212G	364	828, 829
N52H/N57Y/Q100R/C198R	365	329, 565
N52S/N194D	366	197, 546
N52H/N57Y/Q100R/L102R/V110D/H115R/C198R	367	830, 831
N52S/S54P	368	382, 583
T38P/N52S/N57D	369	383, 584
E111del	370	384, 585
Y33del	371	385, 586
N52H/C140del/T225A	372	198, 547
N52H/F78L/Q100R/C198R	373	326, 562
N52H/N57Y/R75Q/Q100P/V110D	374	386, 587
N52H/N57Y/L74Q/V110D/S192G	375	832, 833
N52H/S121G/C198R	376	198, 568
N52S/F120S/N227K	377	197, 573
N52S/A71T/A117T/T190A/C198R	378	793, 576
T43A/N52H/N57Y/L74Q/D89G/V110D/F172S	379	790, 834
N52H/N57Y/Q100R/V110D/S132F/M175T	380	327, 563
N52H/N57Y/Q100R/V107I/V110D/I154F/C198R/R221G	381	835, 836
N84Q	387	425, 588
N119Q	388	196, 842
N168Q	389	196, 545
N207Q	390	196, 545
N52Q/N207X	391	837, 838
N168X/N207X	392	196, 545
N52Q/N168Q	393	837, 838
N84Q/N207Q	394	425, 840
N155Q/N207Q	395	196, 545
N119Q/N168Q	396	196, 842
N119Q/N207Q	397	196, 842
N119Q/N155X	398	196, 842
N52Q/N84Q	399	426, 590
N52Q/N119Q	400	837, 591
N84Q/N119Q	401	425, 592

N52Q/N84Q/N168Q	402	426, 590
N52Q/N84Q/N207Q	403	426, 590
N84Q/N155Q/N168Q	404	425, 588
N84Q/N168Q/N207Q	405	425, 588
N84Q/N155H/N207Q	406	425, 588
N155Q/N168Q/N207Q	407	196, 545
N119Q N155Q/N168Q	408	196, 842
N119Q/N168Q/N207Q	409	196, 842
N84Q/N119Q/N207Q	410	425, 592
N119Q/N155H/N207Q	411	196, 842
N84Q/N119Q/N155Q	412	425, 592
N52Q/N119Q/N155Q	413	837, 591
N52H/N84Q/N119Q	414	839, 593
N52H/N84Q/N168X/N207X	415	839, 841
N52Q/N84Q/N155X/N168X	416	426, 590
N52Q/N84Q/N119Q/N168Q	417	426, 843
N84Q/N119Q/N155Q/N168Q	418	425, 592
N84Q/N155Q/N168Q/N207Q	419	425, 588
N84Q/N119Q/N155Q/N207Q	420	425, 592
N52Q/N84Q/N119Q/N207Q	421	426, 843
N52Q/N84Q/N119Q/N155Q	422	426, 843
N52Q/N84Q/N119Q/N155Q/N207Q	423	426, 843
N84Q/N119Q/N155Q/N168Q/N207Q	424	425, 592
Q100R	427	434, 594
F138L/L203P	428	196, 545
N52Y/F138L/L203P	429	204, 552
N57Y/Q100R/C198R	430	844, 845
N57Y/F138L/L203P	431	205, 553
Q100R/F138L	432	846, 847
L203P	433	196, 545
N52H/N57Y/Q100R/H115R/C198R	435	329, 596
N52H/N57Y/Q100R/F172S/C198R	436	329, 565
N52H/N57Y/Q100R/H115R/F172S/C198R	437	329, 596
N52H/N57Y/Q100R/H115R/I143V/F172S/C198R	438	329, 596
N52H/N57Y/Q100R/L102R/H115R/F172S/C198R	439	849, 850
N52H/V122A/F172S/C198R	440	198, 851
N52H/N57Y/Q100R/H115R/F172S/N194D	441	329, 596
N52H/N57Y/H115R/F172S/C198R	442	334, 595
N52H/N57Y/Q100R/H115R/C198R	443	329, 596
N52H/N57Y/H115R	444	334, 595
N52H/N57Y/Q100R/H115R	445	329, 596
N52H/N57Y/Q100R/H115R/F172S/I224V	446	329, 596
N52H/N57Y/Q100R/H115R/F172S	447	329, 596
N52H/N57Y/Q100R/F172S	448	329, 565
N52H/Q100R/H115R/I143T/F172S	449	331, 852

N52H/N57Y/Q100P/H115R/F172S	450	333, 853
N52Y/N57Y/Q100P/F172S	451	854, 855
E16V/N52H/N57Y/Q100R/V110D/H115R/C198R	452	795, 796
E16V/N52H/N57Y/Q100R/V110D/H115R/Y152C/K156M/F172S/C198R	453	795, 796
N52S/E90A/H115R	454	339, 597
N30D/K42E/N52S/H115R	455	856, 598
N30D/K42E/N52S/H115R/C198R/R221I	456	856, 598
N30D/K42E/N52S/H115R/C198R	457	856, 598
N30D/K42E/N52S/H115R/F172S/N194D	458	856, 598
N52S/H115R/F120S/I143V/C198R	459	197, 857
N52S/H115R/F172S/C198R	460	197, 853
N52H/N57Y/Q100P/C198R	461	333, 570
N52H/N57Y/Q100P/H115R/F172S/C198R	462	333, 599
N52H/N57Y/Q100P/F172S/C198R	463	333, 570
N52H/N57Y/Q100P/H115R	464	333, 599
N52H/N57Y/Q100P/H115R/C198R	465	333, 599
N52H/Q100R/C198R	466	331, 567
N52H/Q100R/H115R/F172S	467	331, 852
N52H/Q100R/H115X/F172S/C198R	468	331, 848
N52H/Q100R/H115R/F172S/C198R	469	331, 852
N52H/N57Y/Q100R/F172S/C198R	470	329, 565
N52A/N57F/Q100S	638	686, 734
N52A/N57H/Q100S	639	687, 735
N52A/N57Y/Q100A	640	688, 736
N52D/N57A/Q100A	641	689, 737
N52D/Q100S	642	690, 738
N52G/Q100A	643	691, 739
N52H/Q100A	644	692, 740
N52M/N57H/Q100S	645	693, 741
N52M/N57W/Q100P	646	694, 742
N52Q/N57F	647	695, 743
N52Q/N57S/Q100A	648	696, 744
N52R/N57L/Q100A	649	697, 745
N52R/N57Y/Q100P	650	698, 746
N52R/N57Y/Q100S	651	699, 747
N52S/N57A/Q100A	652	700, 748
N52S/N57H/Q100E	653	701, 749
N52S/N57L/Q100S	654	702, 750
N52S/N57M/Q100S	655	703, 751
N52S/N57Y/Q100S	656	704, 752
N52S/N57Y/Q100M	657	705, 753
N52S/N57Y/Q100V	658	706, 754
N52T/N57H/Q100S	659	707, 755
N52T/N57H/Q100A	660	708, 756
N52T/N57Y/Q100A	661	709, 757

N52V/N57L/Q100A	662	710, 758
N52H/N57Y/Q100K	663	711, 759
N52K/N57Y/Q100R	664	712, 760
N52L/N57H/Q100R	665	713, 761
N52R/N57F/Q100N	666	714, 762
N52R/N57F/Q100P	667	715, 763
N52R/N57F/Q100R	668	716, 764
N52R/N57F/Q100T	669	717, 765
N52R/N57H/Q100K	670	718, 766
N52R/N57L/Q100S	671	719, 767
N52R/N57W/Q100K	672	720, 768
N52R/N57W	673	721, 769
N52R/N57Y/Q100R	674	722, 770
N52C/N57E/Q100S	675	723, 771
N52G/N57P/Q100D	676	724, 772
N52G/N57V/Q100G	677	725, 773
N52G/N57V	678	726, 774
N52L/N57V	679	727, 775
N52P/N57P	680	728, 776
N52P/N57S/Q100G	681	729, 777
N52S/N57L/Q100G	682	730, 778
N52T/N57K/Q100P	683	731, 779
N52V/N57T/Q100L	684	732, 780
N57Q/Q100P	685	733, 781
S54F/V193A	905	906, 907
R26S/N52H/N57Y/V110D/T137A/C198R	908	909, 910

В некоторых воплощениях вариантный полипептид ICOSL проявляет повышенную аффинность к эктодомену CD28 по сравнению с референсным (например, немодифицированным) полипептидом ICOSL или полипептидом ICOSL дикого типа, например, содержащим последовательность, представленную в SEQ ID NO: 32, 196 или 545. В некоторых воплощениях вариантный полипептид ICOSL проявляет повышенную аффинность к эктодомену ICOS по сравнению с референсным (например, немодифицированным) полипептидом ICOSL или полипептидом ICOSL дикого типа, например, содержащим последовательность, представленную в SEQ ID NO: 32, 196 или 545. В некоторых воплощениях вариантный полипептид ICOSL проявляет повышенную аффинность к эктодомену CD28 и эктодомену ICOS по сравнению с референсным (например, немодифицированным) полипептидом ICOSL или полипептидом ICOSL дикого типа, например, содержащим последовательность, представленную в SEQ ID NO: 32, 196 или 545.

В некоторых воплощениях вариантный полипептид ICOSL имеет одну или более аминокислотную модификацию, например, замену, соответствующую положению(ям) 52, 54 или 57. В некоторых воплощениях вариантный полипептид ICOSL имеет одну или несколько аминокислотных модификаций, например замену, выбранную из N52H, N52D, N52Q, N52S, N52Y, N52K, S54A, S54P или N57Y или консервативную аминокислотную модификацию, например, замену. В некоторых воплощениях вариантный полипептид ICOSL имеет одну или несколько аминокислотных модификаций, например замену, выбранную из N52H, N52D, N52S, N52K или N57Y или консервативную аминокислотную модификацию, например замену.

В некоторых воплощениях вариантный полипептид ICOSL может содержать одну или несколько дополнительных аминокислотных модификаций, например, замену в дополнение к аминокислотной модификации, например, замену в положении, соответствующем положению 52, 54 или 57. В некоторых воплощениях одна или несколько аминокислотных модификаций, например замена, находятся в положении, соответствующем 10, 11, 13, 16, 18, 20, 25, 27, 30, 37, 42, 43, 47, 52, 54, 57, 61, 62, 67, 71, 72, 74, 75, 77, 78, 80, 84, 89, 90, 92, 93, 94, 96, 97, 98, 99, 100, 102, 103, 107, 109, 110, 113, 115, 116, 117, 119, 120, 121, 122, 126, 129, 130, 132, 133, 135, 138, 139, 140, 142, 143, 144, 146, 151, 152, 153, 154, 155, 156, 158, 161, 166, 168, 172, 173, 175, 190, 192, 193, 194, 198, 201, 203, 207, 208, 210, 212, 217, 221, 224, 225 или 227. В некоторых воплощениях одна или несколько аминокислотных модификаций, например замена, находятся в положении, соответствующем 10, 11, 13, 16, 18, 20, 25, 26, 27, 30, 33, 37, 38, 42, 43, 47, 52, 54, 57, 61, 62, 67, 71, 72, 74, 75, 77, 78, 80, 84, 89, 90, 92, 93, 94, 96, 97, 98, 99, 100, 102, 103, 107, 109, 110, 111, 113, 115, 116, 117, 119, 120, 121, 122, 126, 129, 130, 132, 133, 135, 137, 138, 139, 140, 142, 143, 144, 146, 151, 152, 153, 154, 155, 156, 158, 161, 164, 166, 168, 172, 173, 175, 190, 192, 193, 194, 198, 201, 203, 207, 208, 210, 212, 217, 218, 220, 221, 224, 225 или 227 относительно SEQ ID NO: 32.

В некоторых воплощениях вариантный ICOSL включает одну или несколько аминокислотных модификаций, например замену, выбранных из M10V, M10I, V11E, S13G, E16V, S18R, A20V, S25G, F27S, F27C, N30D, Y33del, Q37R, K42E, T43A, Y47H, N52H, N52D, N52S, N52Y, N52K, N52Q, S54A, S54P, N57D, N57Y, R61S, R61C, Y62F, L67P, A71T, G72R, L74Q, R75Q, D77G, F78L, L80P, N84Q, D89G, E90A, K92R, F93L, H94E, H94D, L96F, L96I, V97A, L98F, S99G, Q100R, Q100K, Q100P, L102R, G103E, V107A,

V107I, S109G, S109N, V110D, V110N, V110A, E111del, T113E, H115R, H115Q, V116A, A117T, N119Q, F120I, F120S, S121G, V122A, V122M, S126T, S126R, H129P, S130G, S132F, Q133H, E135K, F138L, T139S, C140del, S142F, I143V, I143T, N144D, Y146C, V151A, Y152C, Y152H, W153R, I154F, K156M, D158G, L161P, L161M, L166Q, N168Q, F172S, L173S, M175T, T190A, T190S, S192G, V193M, N194D, C198R, N201S, L203P, L203F, N207Q, L208P, V210A, S212G, D217V, I218T, I218N, E220G, R221G, R221I, I224V, T225A, N227K или их консервативных аминокислотных замен. В некоторых воплощениях вариантный ICOSL включает одну или несколько аминокислотных модификаций, например замену, выбранных из M10V, M10I, V11E, S13G, E16V, S18R, A20T, A20V, S25G, R26S, F27C, F27S, N30D, Y33del, Q37R, T38P, K42E, T43A, Y47H, N52A, N52C, N52D, N52G, N52H, N52K, N52L, N52M, N52P, N52Q, N52R, N52S, N52T, N52V, N52Y, S54A, S54F, S54P, N57A, N57D, N57E, N57F, N57H, N57K, N57L, N57M, N57P, N57Q, N57S, N57T, N57V, N57W, N57Y, R61C, R61S, Y62F, L67P, A71T, G72R, L74Q, R75Q, D77G, F78L, L80P, N84Q, D89G, E90A, K92R, F93L, H94D, H94E, L96F, L96I, V97A, L98F, S99G, Q100A, Q100D, Q100E, Q100G, Q100K, Q100L, Q100M, Q100N, Q100P, Q100R, Q100S, Q100T, Q100V, L102R, G103E, V107A, V107I, S109G, S109N, V110A, V110D, V110N, E111del, T113E, H115Q, H115R, V116A, A117T, N119Q, F120I, F120S, S121G, V122A, V122M, S126R, S126T, H129P, S130G, S132F, Q133H, E135K, T137A, F138L, T139S, C140del, C140D, S142F, I143T, I143V, N144D, Y146C, V151A, Y152C, Y152H, W153R, I154F, N155H, N155Q, K156M, D158G, L161M, L161P, Q164L, L166Q, N168Q, F172S, L173S, M175T, T190A, T190S, S192G, V193A, V193M, N194D, C198R, N201S, L203F, L203P, N207Q, L208P, V210A, S212G, D217G, D217V, I218N, I218T, E220G, R221G, R221I, R221K, I224V, T225A, T225S, N227K или их консервативных аминокислотных замен.

В некоторых воплощениях любого из вариантных полипептидов ICOSL, описанных выше, вариантный полипептид ICOSL дополнительно включает одну или несколько аминокислотных делеций, соответствующих положению 140 из SEQ ID NO: 32.

В некоторых воплощениях вариантный полипептид ICOSL имеет еще одну или несколько аминокислотных модификаций, например, замен, выбранных из числа N52Y/N57Y/F138L/L203P, N52H/N57Y/Q100P, N52S/Y146C/Y152C, N52H/C198R, N52H/C140del/T225A, N52H/C198R/T225A, N52H/K92R, N57Y/Q100P, N52S/C198R, N52Y/N57Y/Y152C, N52Y/N57Y/H129P/C198R, N52H/L161P/C198R, N52S/T113E, N52S/S54P, N52K/L208P, N52S/Y152H, N52H/I143T, N52S/R75Q/L203P, N52S/D158G, N52D/Q133H, N52H/N57Y/Q100R/V110D/C198R/S212G, N52H/N57Y/Q100R/C198R, N52S/N194D, N52H/N57Y/Q100R/L102R/V110D/H115R/C198R, N52S/S54P, T38P/N52S/N57D, N52H/C140del/T225A, N52H/F78L/Q100R/C198R, N52H/N57Y/R75Q/Q100P/V110D, N52H/N57Y/L74Q/V110D/S192G, N52H/S121G/C198R, N52S/F120S/N227K, N52S/A71T/A117T/T190A/C198R, T43A/N52H/N57Y/L74Q/D89G/V110D/F172S, N52H/N57Y/Q100R/V110D/S132F/M175T, N52H/N57Y/Q100R/V107I/V110D/I154F/C198R/R221G, N52Q/N207Q, N52Q/N168Q, N52Q/N84Q, N52Q/N119Q, N52Q/N84Q/N168Q, N52Q/N84Q/N207Q, N52Q/N119Q/N155Q, N52H/N84Q/N119Q, N52H/N84Q, N52H/N84Q/N168Q, N52H/N84Q/N207Q, N52H/N84Q/N168Q/N207Q, N52Q/N84Q/N155Q, N52Q/N84Q/N168Q, N52Q/N84Q/N119Q/N168Q, N52Q/N84Q/N119Q/N207Q, N52Q/N84Q/N119Q/N155Q, N52Q/N84Q/N119Q/N155Q/N207Q, N52Y/F138L/L203P, N57Y/Q100R/C198R, N57Y/F138L/L203P, N52H/N57Y/Q100R/H115R/C198R, N52H/N57Y/Q100R/F172S/C198R, N52H/N57Y/Q100R/H115R/F172S/C198R, N52H/N57Y/Q100R/H115R/I143V/F172S/C198R, N52H/N57Y/Q100R/L102R/H115R/F172S/C198R, N52H/V122A/F172S/C198R, N52H/N57Y/Q100R/H115R/F172S/N194D, N52H/N57Y/H115R/F172S/C198R, N52H/N57Y/Q100R/H115R/C198R, N52H/N57Y/H115R, N52H/N57Y/Q100R/H115R, N52H/N57Y/Q100R/H115R/F172S/I224V, N52H/N57Y/Q100R/H115R/F172S, N52H/N57Y/Q100R/F172S, N52H/Q100R/H115R/I143T/F172S, N52H/N57Y/Q100P/H115R/F172S, N52Y/N57Y/Q100P/F172S, E16V/N52H/N57Y/Q100R/V110D/H115R/C198R, E16V/N52H/N57Y/Q100R/V110D/H115R/Y152C/K156M/F172S/C198R, N52S/E90A/H115R, N30D/K42E/N52S/H115R, N30D/K42E/N52S/H115R/C198R/R221I, N30D/K42E/N52S/H115R/C198R, N30D/K42E/N52S/H115R/F172S/N194D, N52S/H115R/F120S/I143V/C198R, N52S/H115R/F172S/C198R, N52H/N57Y/Q100P/C198R, N52H/N57Y/Q100P H115R/F172S/C198R, N52H/N57Y/Q100P/F172S/C198R, N52H/N57Y/Q100P/H115R, N52H/N57Y/Q100P/H115R/C198R, N52H/Q100R/C198R, N52H/Q100R/H115R/F172S, N52H/Q100R/F172S/C198R, N52H/Q100R/H115R/F172S/C198R или N52H/N57Y/Q100R/F172S/C198R.

В некоторых воплощениях вариантный полипептид ICOSL имеет одну или более аминокислотную модификацию, например, замену в референсном ICOSL или специфическом связывающем фрагменте в соответствующем положении(ях) 52, 57 или 100 относительно нумерации SEQ ID NO: 32. В некоторых воплощениях вариантный полипептид ICOSL имеет одну или несколько аминокислотных модификаций, например, замен, выбранных из N52A, N52C, N52D, N52G, N52H, N52L, N52K, N52M, N52P, N52Q, N52R, N52S, N52T, N52V, N52Y, N57A, N57E, N57F, N57H, N57K, N57L, N57M, N57P, N57Q, N57S, N57T, N57V, N57W, N57Y, Q100A, Q100D, Q100E, Q100G, Q100K, Q100L, Q100M, Q100N, Q100R, Q100P, Q100S, Q100T или Q100V. В некоторых воплощениях одна или несколько аминокислотных мо-

дификаций, например, замен, выбрана из N52Y/N57Y/F138L/L203P, N52H/N57Y/Q100P, N52S/Y146C/Y152C, N52H/C198R, N52H/C140D/T225A, N52H/C198R/T225A, N52H/K92R, N52H/S99G, N57Y/Q100P, N52S/S130G/Y152C, N52S/Y152C, N52S/C198R, N52Y/N57Y/Y152C, N52Y/N57Y/H129P/C198R, N52H/L161P/C198R, N52S/T113E, N52D/S54P, N52K/L208P, N52S/Y152H, N52D/V151A, N52H/I143T, N52S/L80P, N52S/R75Q/L203P, N52S/D158G, N52D/Q133H, N52S/N57Y/H94D/L96F/L98F/Q100R, N52S/N57Y/H94D/L96F/L98F/Q100R/G103E/F120S, N52H/F78L/Q100R, N52H/N57Y/Q100R/V110D, N52H/N57Y/R75Q/Q100R/V110D, N52H/N57Y/Q100R, N52H/N57Y/L74Q/Q100R/V110D, N52H/Q100R, N52H/S121G, A20V/N52H/N57Y/Q100R/S109G, N52H/N57Y/R61S/Q100R/V110D/L173S, N52H/N57Y/Q100R/V122A, N52H/N57Y/Q100R/F172S, N52H/N57Y, N52S/F120S, N52S/V97A, N52S/G72R, N52S/A71T/A117T, N52S/E220G, Y47H/N52S/V107A/F120S, N52H/N57Y/Q100R/V110D/S132F/M175T, E16V/N52H/N57Y/Q100R/V110D/H115R/Y152C/K156M/C198R, Q37R/N52H/N57Y/Q100R/V110N/S142F/C198R/D217V/R221G, N52H/N57Y/Q100R/V110D/C198R, N52H/N57Y/Q100R/V110D/V116A/L161M/F172S/S192G/C198R, F27S/N52H/N57Y/V110N, N52S/H94E/L96I/S109N/L166Q, S18R/N52S/F93L/I143V/R221G, A20T/N52D/Y146C/Q164L, V11E/N30D/N52H/N57Y/H94E/L96I/L98F/N194D/V210A/I218T, N52S/H94E/L96I/V122M, N52H/N57Y/H94E/L96I/F120I/S126T/W153R/I218N, M10V/S18R/N30D/N52S/S126R/T139S/L203F, S25G/N30D/N52S/F120S/N227K, N30D/N52S/L67P/Q100K/D217G/R221K/T225S, N52H/N57Y/Q100R/V110D/A117T/T190S/C198R, N52H/N57Y/Q100R/V110D/F172S/C198R, S25G/F27C/N52H/N57Y/Q100R/V110D/E135K/L173S/C198R, N52H/N57Y/V110A/C198R/R221I, M10I/S13G/N52H/N57Y/D77G/V110A/H129P/I143V/F172S/V193M, C198R, N52H/N57Y/R61C/Y62F/Q100R/V110N/F120S/C198R, N52H/N57Y/Q100R/V110D/H115R/C198R, N52H/N57Y/Q100R/V110D/N144D/F172S/C198R, N52S/H94E/L98F/Q100R, N52S/E90A, N30D/K42E/N52S, N52S/F120S/I143V/I224V, N52H/N57Y/Q100R/V110D/C198R/S212G, N52H/N57Y/Q100R/C198R, N52S/N194D, N52H/N57Y/Q100R/L102R/V110D/H115R/C198R, N52H/N57Y/Q100R/V110D/C198R/S212G, N52H/N57Y/Q100R/C198R, N52S/N194D, N52H/N57Y/Q100R/L102R/V110D/H115R/C198R, N52S/S54P, T38P/N52S/N57D, N52H/C140del/T225A, N52H/F78L/Q100R/C198R, N52H/N57Y/R75Q/Q100P/V110D, N52H/N57Y/L74Q/V110D/S192G, N52H/S121G/C198R, N52S/F120S/N227K, N52S/A71T/A117T/T190A/C198R, T43A/N52H/N57Y/L74Q/D89G/V110D/F172S, N52H/N57Y/Q100R/V110D/S132F/M175T, N52D, N52H/N57Y/Q100R/V107I/V110D/I154F/C198R/R221G, N52Q/N207Q, N168Q/N207Q, N52Q/N168Q, N52Q/N84Q, N52Q/N119Q, N52Q/N84Q/N168Q, N52Q/N84Q/N207Q, N52Q/N119Q/N155Q, N52H/N84Q/N119Q, N52H/N84Q, N52H/N84Q/N168Q/N207Q, N52Q/N84Q/N155Q/N168Q, N52Q/N84Q/N119Q/N168Q, N52Q/N84Q/N119Q/N207Q, N52Q/N84Q/N119Q/N207Q, N52Q/N84Q/N119Q/N155Q, N52Q/N84Q/N119Q/N155Q/N207Q, N52Y/F138L/L203P, N57Y/Q100R/C198R, N57Y/F138L/L203P, Q100R/F138L, N52H/N57Y/Q100R/H115R/C198R, N52H/N57Y/Q100R/F172S/C198R, N52H/N57Y/Q100R/H115R/F172S/C198R, N52H/N57Y/Q100R/H115R/I143V/F172S/C198R, N52H/N57Y/Q100R/L102R/H115R/F172S/C198R, N52H/V122A/F172S/C198R, N52H/N57Y/Q100R/H115R/F172S/N194D, N52H/N57Y/H115R/F172S/C198R, N52H/N57Y/Q100R/H115R/C198R, N52H/N57Y/H115R, N52H/N57Y/Q100R/H115R, N52H/N57Y/Q100R/H115R/F172S/I224V, N52H/N57Y/Q100R/H115R/F172S, N52H/N57Y/Q100R/F172S, N52H/Q100R/H115R/I143T/F172S, N52H/N57Y/Q100P/H115R/F172S, N52Y/N57Y/Q100P/F172S, E16V/N52H/N57Y/Q100R/V110D/H115R/C198R, E16V/N52H/N57Y/Q100R/V110D/H115R/Y152C/K156M/F172S/C198R, N52S/E90A/H115R, N30D/K42E N52S/H115R, N30D/K42E/N52S/H115R/C198R/R221I, N30D/K42E/N52S/H115R/C198R, N30D/K42E/N52S/H115R/F172S/N194D, N52S/H115R/F120S/I143V/C198R, N52S/H115R/F172S/C198R, N52H/N57Y/Q100P/C198R, N52H/N57Y/Q100P H115R/F172S/C198R, N52H/N57Y/Q100P/F172S/C198R, N52H/N57Y/Q100P/H115R, N52H/N57Y/Q100P/H115R/C198R, N52H/Q100R/C198R, N52H/Q100R/H115R/F172S, N52H/Q100R/F172S/C198R, N52H/Q100R/H115R/F172S/C198R, N52H/N57Y/Q100R/F172S/C198R, N52A/N57F/Q100S, N52A/N57H/Q100S, N52A/N57Y/Q100A, N52D/N57A/Q100A, N52D/Q100S, N52G/Q100A, N52H/Q100A, N52M/N57H/Q100S, N52M/N57W/Q100P, N52Q/N57F, N52Q/N57S/Q100A, N52R/N57L/Q100A, N52R/N57Y/Q100P, N52R/N57Y/Q100S, N52S/N57A/Q100A, N52S/N57H/Q100E, N52S/N57L/Q100S, N52S/N57M/Q100S, N52S/N57Y/Q100S, N52S/N57Y/Q100M, N52S/N57Y/Q100V, N52T/N57H/Q100S, N52T/N57H/Q100A, N52T/N57Y/Q100A, N52V/N57L/Q100A, N52H/N57Y/Q100K, N52K/N57Y/Q100R, N52L/N57H/Q100R, N52R/N57F/Q100N, N52R/N57F/Q100P, N52R/N57F/Q100R, N52R/N57F/Q100T, N52R/N57H/Q100K, N52R/N57L/Q100S, N52R/N57W/Q100K, N52R/N57W, N52R/N57Y/Q100R, N52C/N57E/Q100S, N52G/N57P/Q100D, N52G/N57V/Q100G, N52G/N57V, N52L/N57V, N52P/N57P, N52P/N57S/Q100G, N52S/N57L/Q100G, N52T/N57K/Q100P, N52V/N57T/Q100L или N57Q/Q100P.

В некоторых воплощениях, одну или несколько модификаций выбирают из N52Y/N57Y/F138L/L203P, N52H/N57Y/Q100P, N52S/Y146C/Y152C, N52H/C198R, N52H/C140D/T225A, N52H/C198R/T225A, N52H/K92R, N52H/S99G, N57Y/Q100P, N52S/S130G/Y152C, N52S/Y152C,

N52S/C198R, N52Y/N57Y/Y152C, N52Y/N57Y/H129P/C198R, N52H/L161P/C198R, N52S/T113E,
 N52D/S54P, N52K/L208P, N52S/Y152H, N52D/V151A, N52H/I143T, N52S/L80P, F120S/Y152H/N201S,
 N52S/R75Q/L203P, N52S/D158G, N52D/Q133H, N52S/N57Y/H94D/L96F/L98F/Q100R,
 N52S/N57Y/H94D/L96F/L98F/Q100R/G103E/F120S, N52S/G103E, N52H/F78L/Q100R,
 N52H/N57Y/Q100R/V110D, N52H/N57Y/R75Q/Q100R/V110D, N52H/N57Y/Q100R,
 N52H/N57Y/L74Q/Q100R/V110D, N52H/Q100R, N52H/S121G, A20V/N52H/N57Y/Q100R/S109G,
 N52H/N57Y/R61S/Q100R/V110D/L173S, N52H/N57Y/Q100R/V122A, N52H/N57Y/Q100R/F172S,
 N52H/N57Y, N52S/F120S, N52S/V97A, N52S/G72R, N52S/A71T/A117T, N52S/E220G,
 Y47H/N52S/V107A/F120S, N52H/N57Y/Q100R/V110D/S132F/M175T,
 E16V/N52H/N57Y/Q100R/V110D/H115R/Y152C/K156M/C198R,
 Q37R/N52H/N57Y/Q100R/V110N/S142F/C198R/D217V/R221G, N52H/N57Y/Q100R/V110D/C198R,
 N52H/N57Y/Q100R/V110D/V116A/L161M/F172S/S192G/C198R, F27S/N52H/N57Y/V110N,
 N52S/H94E/L96I/S109N/L166Q, S18R/N52S/F93L/I143V/R221G, A20T/N52D/Y146C/Q164L,
 V11E/N30D/N52H/N57Y/H94E/L96I/L98F/N194D/V210A/I218T, N52S/H94E/L96I/V122M,
 N52H/N57Y/H94E/L96I/F120I/S126T/W153R/I218N, M10V/S18R/N30D/N52S/S126R/T139S/L203F,
 S25G/N30D/N52S/F120S/N227K, N30D/N52S/L67P/Q100K/D217G/R221K/T225S,
 N52H/N57Y/Q100R/V110D/A117T/T190S/C198R, N52H/N57Y/Q100R/V110D/F172S/C198R,
 S25G/F27C/N52H/N57Y/Q100R/V110D/E135K/L173S/C198R, N52H/N57Y/V110A/C198R/R221I,
 M10I/S13G/N52H/N57Y/D77G/V110A/H129P/I143V/F172S/V193M,C198R,
 N52H/N57Y/R61C/Y62F/Q100R/V110N/F120S/C198R, N52H/N57Y/Q100R/V110D/H115R/C198R,
 N52H/N57Y/Q100R/V110D/N144D/F172S/C198R, N52S/H94E/L98F/Q100R, N52S/E90A,
 N30D/K42E/N52S, N52S/F120S/I143V/I224V, N52H/N57Y/Q100R/V110D/C198R/S212G,
 N52H/N57Y/Q100R/C198R, N52S/N194D, N52H/N57Y/Q100R/L102R/V110D/H115R/C198R,
 N52H/N57Y/Q100R/V110D/C198R/S212G, N52H/N57Y/Q100R/C198R, N52S/N194D,
 N52H/N57Y/Q100R/L102R/V110D/H115R/C198R, N52S/S54P, T38P/N52S/N57D, N52H/C140del/T225A,
 N52H/F78L/Q100R/C198R, N52H/N57Y/R75Q/Q100P/V110D, N52H/N57Y/L74Q/V110D/S192G,
 N52H/S121G/C198R, N52S/F120S/N227K, N52S/A71T/A117T/T190A/C198R,
 T43A/N52H/N57Y/L74Q/D89G/V110D/F172S, N52H/N57Y/Q100R/V110D/S132F/M175T,
 N52H/N57Y/Q100R/V107I/V110D/I154F/C198R/R221G, N52Q/N207Q, N52Q/N168Q, N52Q/N84Q,
 N52Q/N119Q, N52Q/N84Q/N168Q, N52Q/N84Q/N207Q, N52Q/N119Q/N155Q, N52H/N84Q/N119Q,
 N52H/N84Q, N52H/N84Q/N168Q/N207Q, N52Q/N84Q/N155Q/N168Q, N52Q/N84Q/N119Q/N168Q,
 N52Q/N84Q/N119Q/N207Q, N52Q/N84Q/N119Q/N155Q, N52Q/N84Q/N119Q/N155Q/N207Q,
 N52Y/F138L/L203P, N57Y/Q100R/C198R, N57Y/F138L/L203P, Q100R/F138L,
 N52H/N57Y/Q100R/H115R/C198R, N52H/N57Y/Q100R/F172S/C198R,
 N52H/N57Y/Q100R/H115R/F172S/C198R, N52H/N57Y/Q100R/H115R/I143V/F172S/C198R,
 N52H/N57Y/Q100R/L102R/H115R/F172S/C198R, N52H/V122A/F172S/C198R,
 N52H/N57Y/Q100R/H115R/F172S/N194D, N52H/N57Y/H115R/F172S/C198R, N52H/N57Y/H115R,
 N52H/N57Y/Q100R/H115R, N52H/N57Y/Q100R/H115R/F172S/I224V, N52H/N57Y/Q100R/H115R/F172S,
 N52H/N57Y/Q100R/F172S, N52H/Q100R/H115R/I143T/F172S, N52H/N57Y/Q100P/H115R/F172S,
 N52Y/N57Y/Q100P/F172S, E16V/N52H/N57Y/Q100R/V110D/H115R/C198R,
 E16V/N52H/N57Y/Q100R/V110D/H115R/Y152C/K156M/F172S/C198R, N52S/E90A/H115R, N30D/K42E
 N52S/H115R, N30D/K42E/N52S/H115R/C198R/R221I, N30D/K42E/N52S/H115R/C198R,
 N30D/K42E/N52S/H115R/F172S/N194D, N52S/H115R/F120S/I143V/C198R, N52S/H115R/F172S/C198R,
 N52H/N57Y/Q100P/C198R, N52H/N57Y/Q100P/H115R/F172S/C198R, N52H/N57Y/Q100P/F172S/C198R,
 N52H/N57Y/Q100P/H115R, N52H/N57Y/Q100P/H115R/C198R, N52H/Q100R/C198R,
 N52H/Q100R/H115R/F172S, N52H/Q100R/F172S/C198R, N52H/Q100R/H115R/F172S/C198R,
 N52H/N57Y/Q100R/F172S/C198R, N52A/N57F/Q100S, N52A/N57H/Q100S, N52A/N57Y/Q100A,
 N52D/N57A/Q100A, N52D/Q100S, N52G/Q100A, N52H/Q100A, N52M/N57H/Q100S, N52M/N57W/Q100P,
 N52Q/N57F, N52Q/N57S/Q100A, N52R/N57L/Q100A, N52R/N57Y/Q100P, N52R/N57Y/Q100S,
 N52S/N57A/Q100A, N52S/N57H/Q100E, N52S/N57L/Q100S, N52S/N57M/Q100S, N52S/N57Y/Q100S,
 N52S/N57Y/Q100M, N52S/N57Y/Q100V, N52T/N57H/Q100S, N52T/N57H/Q100A, N52T/N57Y/Q100A,
 N52V/N57L/Q100A, N52H/N57Y/Q100K, N52K/N57Y/Q100R, N52L/N57H/Q100R, N52R/N57F/Q100N,
 N52R/N57F/Q100P, N52R/N57F/Q100R, N52R/N57F/Q100T, N52R/N57H/Q100K, N52R/N57L/Q100S,
 N52R/N57W/Q100K, N52R/N57W, N52R/N57Y/Q100R, N52C/N57E/Q100S, N52G/N57P/Q100D,
 N52G/N57V/Q100G, N52G/N57V, N52L/N57V, N52P/N57P, N52P/N57S/Q100G, N52S/N57L/Q100G,
 N52T/N57K/Q100P, N52V/N57T/Q100L, N57Q/Q100P или R26S/N52H/N57Y/V110D/T137A/C198R.

В некоторых воплощениях вариантный полипептид ICOSL имеет одну или несколько аминокислотных модификаций, например, замен, выбранных из N52A, N52C, N52D, N52G, N52K, N52L, N52M, N52R, N52T, N52V, N57A, N57E, N57F, N57H, N57K, N57L, N57M, N57P, N57Q, N57S, N57T, N57V, N57W, Q100A, Q100D, Q100G, Q100L, Q100M, Q100N, Q100R, Q100S, Q100T или Q100V относительно SEQ ID NO: 32. В некоторых воплощениях, одну или несколько модификаций выбирают из N52A/N57F/Q100S, N52A/N57H/Q100S, N52A/N57Y/Q100A, N52D/N57A/Q100A, N52D/Q100S,

N52G/Q100A, N52H/Q100A, N52M/N57H/Q100S, N52M/N57W/Q100P, N52Q/N57F, N52Q/N57S/Q100A, N52R/N57L/Q100A, N52R/N57Y/Q100P, N52R/N57Y/Q100S, N52S/N57A/Q100A, N52S/N57H/Q100E, N52S/N57L/Q100S, N52S/N57M/Q100S, N52S/N57Y/Q100S, N52S/N57Y/Q100M, N52S/N57Y/Q100V, N52T/N57H/Q100S, N52T/N57H/Q100A, N52T/N57Y/Q100A, N52V/N57L/Q100A, N52H/N57Y/Q100K, N52K/N57Y/Q100R, N52L/N57H/Q100R, N52R/N57F/Q100N, N52R/N57F/Q100P, N52R/N57F/Q100R, N52R/N57F/Q100T, N52R/N57H/Q100K, N52R/N57L/Q100S, N52R/N57W/Q100K, N52R/N57W, N52R/N57Y/Q100R, N52C/N57E/Q100S, N52G/N57P/Q100D, N52G/N57V/Q100G, N52G/N57V, N52L/N57V, N52P/N57P, N52P/N57S/Q100G, N52S/N57L/Q100G, N52T/N57K/Q100P, N52V/N57T/Q100L или N57Q/Q100P.

В некоторых воплощениях вариантный полипептид ICOSL имеет одну или несколько аминокислотных модификаций, например, замену, выбранных из N52H/N57Y/Q100R/C198R, N52H/N57Y/Q100R/V122A, N52H/N57Y/Q100R/F172S, N52Y/N57Y/F138L/L203P, V11E/N30D/N52H/N57Y/H94E/L96I/L98F/N194D/V210A/I218T, N52H/N57Y/Q100R, N52H/Q100R, N52H/N57Y/Q100R/V110D/C198/RS212G, N52H/N57Y/Q100R/L102R/V110D/H115R/C198R, E16V/N52H/N57Y/Q100R/V110D/H115R/V152C/K156M/C198R, N30D/K42E/N52S, N52S/F120S/I143V/I224V, N52S/E90A, N52H/N57Y/V110A/C198R/R221I, N52H/N57Y/Q100P или N52S/N194D.

В некоторых воплощениях вариантный полипептид ICOSL имеет одну или несколько аминокислотных модификаций, например, замен, выбранных из N52H/N57Y/Q100R/F172S, N52H/Q100R или N52H/N57Y/Q100R/C198R. В некоторых воплощениях вариантный полипептид ICOSL имеет одну или несколько аминокислотных модификаций, например, замен, выбранных из E16V/N52H/N57Y/Q100R/V110D/H115R/Y152C/K156M/C198R, N52H/N57Y/Q100R и N52H/N57Y/Q100P.

В некоторых воплощениях вариантный полипептид ICOSL имеет одну или несколько аминокислотных модификаций, например, замен, выбранных из N52H/N57Y/F138L/L203P, N52H/N57Y/Q100P, N52H/K92R, N52H/C140del/T225A, N52H/C198R/T225A, N52H/K92R, N57Y/Q100P, N52Y/N57Y/H129P/C198R, N52H/L161P/C198R, N52K/L208P или N52H/I143T.

В некоторых воплощениях, одну или несколько модификаций выбирают из F120S/Y152H/N201S, E111del, Y33del, N168Q/N207Q, N84Q/N207Q, N155Q/N207Q, N119Q/N168Q, N119Q/N207Q, N119Q/N155Q, N84Q/N119Q, N84Q/N155Q/N168Q, N84Q/N168Q/N207Q, N84Q/N155H/N207Q, N155Q/N168Q/N207Q, N119Q N155Q/N168Q, N119Q/N168Q/N207Q, N84Q/N119Q/N207Q, N119Q/N155H/N207Q, N84Q/N119Q/N155Q, N84Q/N119Q/N155Q/N168Q, N84Q/N155Q/N168Q/N207Q, N84Q/N119Q/N155Q/N207Q, N84Q/N119Q/N155Q/N168Q/N207Q или F138L/L203P.

В некоторых воплощениях вариантный полипептид ICOSL проявляет повышенную аффинность связывания при связывании с одним из эктодоменов CD28 или ICOS и проявляет пониженную аффинность связывания при связывании с другими эктодоменами из CD28 или ICOS по сравнению с референсным (например, немодифицированным) полипептидом ICOSL или полипептидом ICOSL дикого типа, например, включающим последовательность, представленную в SEQ ID NO: 32, 196 или 545.

В некоторых воплощениях вариантный полипептид ICOSL проявляет повышенную аффинность связывания с ICOS. В некоторых воплощениях одна или несколько аминокислотных замен находится в положении, соответствующем 16, 30, 42, 52, 54, 57, 75, 90, 92, 100, 102, 110, 113, 115, 120, 122, 133, 138, 143, 146, 152, 156, 158, 172, 194, 198, 203, 208, 221, 224 или 225. В некоторых воплощениях вариантный ICOSL включает одну или несколько аминокислотных замен, выбранных из C198R, D158G, E16V, E90A, F120S, F138L, F172S, H115R, H115X, I143T, I143V, I224V, K156M, K42E, K92R, L102R, L203P, L208P, N194D, N30D, N52A, N52D, N52G, N52H, N52K, N52L, N52M, N52Q, N52R, N52S, N52T, N52Y, N57F, N57H, N57K, N57L, N57M, N57P, N57S, N57V, N57W, N57Y, Q100A, Q100D, Q100E, Q100K, Q100M, Q100P, Q100R, Q100S, Q100T, Q133H, R221I, R75Q, S54A, S54P, T113E, T225A, V110D, V122A, Y146C, Y152C или их консервативных аминокислотных замен. В некоторых воплощениях вариантный полипептид ICOSL имеет одну или несколько аминокислотных замен, выбранных из N52S, N52H, N52D, N52H/N57Y/Q100P, N52S/Y146C/Y152C, N52H/C198R, N52H/C198R/T225A, N52H/K92R, N57Y, N52S/C198R, N52S/T113E, S54A, N52D/S54P, N52K/L208P, N52H/I143T, N52S/R75Q/L203P, N52S/D158G, N52D/Q133H, N52H/N57Y/Q100R/V122A, N52H/N57Y/Q100R/F172S, N52H/N57Y/Q100R, N52S/N194D, N52H/N57Y/Q100R/L102R/V110D/H115R/C198R, N52S/E90A, N52S/F120S/I143V/I224V, N52H/N57Y/Q100R/F172S/C198R, N52H/N57Y/Q100R/H115R/F172S/C198R, N52Y/N57Y/Q100P/F172S, E16V/N52H/N57Y/Q100R/V110D/H115R/Y152C/K156M/F172S/C198R, N52S/H115R/F120S/I143V/C198R, N52H/N57Y/Q100P/C198R, N52H/N57Y/Q100P/H115R/F172S/C198R, N52H/N57Y/Q100P/F172S/C198R, N52H/N57Y/Q100P/H115R, N52H/N57Y/Q100P/H115R/C198R, N52H/Q100R/C198R, N52H/Q100R/H115X/F172S/C198R, N52H/Q100R/H115R/F172S/C198R, N52H/N57Y/Q100R/H115R/F172S/C198R, N52H/N57Y/Q100R/H115R/F172S/C198R, Q100R, N52Y/F138L/L203P, N57Y/Q100R/C198R, N57Y/F138L/L203P, N57Y/Q100P, Q100R/F138L, N52H/N57Y/Q100R/H115R, N52H/N57Y/Q100R/F172S, N52H/N57Y/Q100R/H115R/F172S/I224V, N52H/N57Y/Q100R/H115R/F172S,

N52H/N57Y/Q100R/H115R/C198R, N52H/N57Y/Q100R/F172S/C198R,
 N52H/N57Y/Q100R/H115R/F172S/C198R, N52H/N57Y/Q100R/H115R/I143V/F172S/C198R,
 N52H/N57Y/Q100R/L102R, H115R/F172S/C198R, N52H/N57Y/Q100R/H115R F172S/N194D,
 N52H/N57Y/H115R/F172S/C198R, N52H/N57Y/Q100R/H115R/C198R, N52H/N57Y/H115R,
 N52H/Q100R/H115R/I143T F172S, N52H/N57Y/Q100P/H115R/F172S,
 E16V/N52H/N57Y/Q100R/V110D/H115R/C198R, N52S/E90A/H115R,
 N30D/K42E/N52S/H115R/C198R/R221I, N30D/K42E/N52S/H115R/C198R,
 N30D/K42E/N52S/H115R/F172S/N194D, N30D/K42E/N52S/H115R, N52S/E90A/H115R,
 N30D/K42E/N52S/H115R, N52A/N57H/Q100S, N52A/N57Y/Q100A, N52D/Q100S, N52G/Q100A,
 N52M/N57H/Q100S, N52M/N57W/Q100P, N52Q/N57S/Q100A, N52R/N57L/Q100A, N52S/N57H/Q100E,
 N52S/N57L/Q100S, N52S/N57M/Q100S, N52S/N57Y/Q100M, N52T/N57H/Q100S, N52R/N57F/Q100P,
 N52R/N57F/Q100T, N52R/N57W/Q100K, N52R/N57W, N52G/N57P/Q100D, N52G/N57V/Q100G,
 N52G/N57V, N52L/N57V, N52S/N57L/Q100G или N52T/N57K/Q100P.

В некоторых воплощениях вариантный полипептид ICOSL проявляет повышенную аффинность связывания с ICOS и проявляет пониженную аффинностью связывания с CD28. В некоторых воплощениях одна или несколько дополнительных аминокислотных замен находятся в положении, соответствующем 52, 57, 80 100, 130, 152, 161 или 198. В некоторых воплощениях вариантный ICOSL включает одну или несколько аминокислотных замен, выбранных из N52S, N52H, N52Y, N52H, N57Y, L80P, Q100P Q100R, Q100K, V110D, S130G, Y152C, L161P, L161M, C198R, R221G или их консервативных аминокислотных замен. В некоторых воплощениях вариантный полипептид ICOSL имеет одну или несколько аминокислотных замен, выбранных из N57Y/Q100P, N52S/S130G/Y152C, N52S/Y152C, N52Y/N57Y/Y152C, N52H/L161P/C198R, N52H/L161P/C198R, N52S/L80P, A20V/N52H/N57Y/Q100R/S109G, N52H/N57Y/R61S/Q100R/V110D/L173S, N52H/N57Y/Q100R/V107I/V110D/S132F/I154F/C198R/R221G, Q37R/N52H/N57Y/Q100R/V110N/S142F/C198R/D217V/R221G, N52H/N57Y/Q100R/V110D/C198R, F27S/N52H/N57Y/V110N, S18R/N52S/F93L/I143V/R221G, A20T/N52D/Y146C/Q164L, N52H/N57Y/H94E/L96I/F120I/S126T/W153R/I218N, N52H/N57Y/Q100R/V110D/F172S/C198R, S25G/F27C/N52H/N57Y/Q100R/V110D/E135K/L173S/C198R, M10I/S13G/N52H/N57Y/D77G/V110A/H129P/I143V/F172S/V193M/C198R.

В некоторых воплощениях вариантный полипептид ICOSL проявляет повышенную аффинность связывания с CD28. В некоторых воплощениях одна или несколько аминокислотных замен находится в положении, соответствующем 10, 11, 13, 16, 18, 20, 25, 27, 30, 36, 40, 41, 42, 52, 54, 57, 63, 70, 71, 72, 74, 77, 80, 81, 84, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94, 96, 98, 99, 100, 102, 107, 109, 110, 113, 114, 115, 117, 118, 119, 120, 121, 122, 126, 127, 129, 130, 132, 133, 135, 138, 139, 140, 143, 144, 146, 152, 153, 154, 155, 156, 158, 161, 166, 168, 169, 172, 173, 178, 190, 192, 193, 194, 198, 199, 201, 203, 207, 208, 209, 212, 218, 221, 224, 225 или 227.

В некоторых воплощениях вариантный ICOSL включает одну или несколько аминокислотных замен, выбранных из A117T, A20V, A71T, A91G, A91G, AE88D, C140del, C198R, D158G, D77G, D90K, E117G, E135K, E16V, E81A, E88D, E90A, F120I, F120S, F138L, F172S, F27C, F92Y, G72R, H115R, H115X, H129P, H94E, I118V, I127T, I143T, I143V, I154F, I218N, I218T, I224V, K156M, K169E, K36G, K42E, K89R, K92R, K93R, L102R, L161P, L166Q, L173S, L203F, L203P, L208P, L209P, L40M, L70Q, L70R, L74Q, L80P, L96I, L98F, M10I, M10V, N115Q, N119Q, N122S, N144D, N155X, N168Q, N168X, N178S, N194D, N207Q, N207X, N227K, N25S, N30D, N52A, N52D, N52G, N52H, N52K, N52L, N52M, N52Q, N52R, N52S, N52T, N52V, N52Y, N57A, N57F, N57H, N57L, N57M, N57S, N57V, N57W, N57Y, N63S, N84Q, Q100A, Q100E, Q100G, Q100K, Q100M, Q100N, Q100P, Q100R, Q100S, Q100T, Q100V, Q133H, R221G, R221I, S109G, S109N, S114T, S121G, S126R, S126T, S130G, S132F, S13G, S18R, S192G, S212G, S25G, S54A, S54P, S99G, T113E, T120S, T130A, T139S, T190A, T199S, T225A, T41I, V107I, V110A, V110D, V11E, V122A, V122M, V193M, V210A, W153R, Y146C, Y152C, Y152H или их консервативных аминокислотных замен. В некоторых воплощениях вариантный полипептид ICOSL имеет одну или несколько аминокислотных замен, выбранных из N52S, N52H, N52D, N52Y/N57Y/F138L/L203P, N52H/N57Y/Q100P, N52S/Y146C/Y152C, N52H/C198R, N52H/C140del/T225A, N52H/C198R/T225A, N52H/K92R, N52H/S99G, N57Y, N57Y/Q100P, N52S/S130G/Y152C, N52S/Y152C, N52S/C198R, N52Y/N57Y/Y152C, N52Y/N57Y/H129P/C198R, N52H/L161P/C198R, N52S/T113E, S54A, N52D/S54P, N52K/L208P, N52S/Y152H, N52H/I143T, N52S/L80P, N52S/D158G, N52D/Q133H, L70Q/A91G/N144D, L70Q/A91G/E117G/I118V/T120S/T130A, L70R/A91G/I118V/T120S/T130A/T199S, L70Q/E81A/A91G/I118V/T120S/I127T/ T130A, N63S/L70Q/A91G/S114T/I118V/T120S/T130A, T41I/A91G, E88D/K89R/D90K/A91G/F92Y/K93R/N122S/N178S, E88D/K89R/D90K/A91G/F92Y/K93R, AE88D/K89R/D90K/A91G/F92Y/K93R, K36G/L40M, N52H/N57Y/Q100R/V122A, N52H/N57Y/Q100R/F172S, N52H/N57Y/Q100R, N52S/F120S/N227K, N52S/N194D, N52S/F120S, N52S/G72R, N52S/A71T/A117T/T190A/C198R, N52H/N57Y/Q100R/V107I/V110D/S132F/I154F/C198R/R221G, E16V/N52H/N57Y/Q100R/V110D/H115R/Y152C/K156M/C198R, N52H/N57Y/Q100R/V110D/C198R,

V11E/N30D/N52H/N57Y/H94E/L96I/L98F/N194D/V210A/I218T, N52S/H94E/L96I/V122M,
 N52H/N57Y/H94E/L96I/F120I/S126T/W153R/I218N, M10V/S18R/N30D/N52S/S126R/T139S/L203F,
 S25G/N30D/N52S/F120S/N227K, N52H/N57Y/Q100R/V110D/F172S/C198R,
 S25G/F27C/N52H/N57Y/Q100R/V110D/E135K/L173S/C198R, N52H/N57Y/V110A/C198R/R221I,
 M10I/S13G/N52H/N57Y/D77G/V110A/H129P/I143V/F172S/V193M,C198R,
 N52H/N57Y/Q100R/L102R/V110D/H115R/C198R, N52H/N57Y/Q100R/V110D/N144D/F172S/C198R,
 N52S/H94E/L98F/Q100R, N52S/E90A, N52S/F120S/I143V/I224V, N52H/N57Y/Q100R/F172S/C198R,
 N52H/N57Y/Q100R/H115R/ F172S/C198R, N52Y/N57Y/Q100P/F172S,
 E16V/N52H/N57Y/Q100R/V110D/H115R/Y152C/K156M/F172S/C198R, N52S/H115R/F120S/I143V/C198R,
 N52H/N57Y/Q100P/C198R, N52H/N57Y/Q100P/H115R/F172S/C198R, N52H/N57Y/Q100P/F172S/C198R,
 N52H/N57Y/Q100P/H115R, N52H/N57Y/Q100P/H115R/C198R, N52H/Q100R/C198R,
 N52H/Q100R/H115R/F172S, N52H/Q100R/H115X/F172S/C198R, N52H/Q100R/H115R/F172S/C198R,
 N52H/N57Y/Q100R/F172S/C198R, N52H/N57Y/Q100R/H115R/F172S/C198R,
 N52H/N57Y/Q100R/H115R/F172S,
 N52S/H94E/L96I/S109N/L166Q/, N52H/N57Y/Q100R/C198R, N52H/N57Y/L74Q/V110D/S192G,
 N52H/Q100R, N52H/S121G/C198R, A20V/N52H/N57Y/Q100R/S109G, N52H/N57Y/Q100P/C198R,
 N52H/N57Y/Q100R/V110D/C198R/S212G, L70Q/A91G/I118A/T120S/T130A/K169E, Q100R,
 N52Y/F138L/L203P, N57Y/Q100R/C198R, N57Y/F138L/L203P, N52H, N57Y, N57Y/Q100P,
 N52H/N57Y/Q100R/H115R, N52H/N57Y/Q100R/F172S, N52H/N57Y/Q100R/H115R/F172S/I224V,
 N52H/N57Y/Q100R/H115R/F172S, N52H/N57Y/Q100R/H115R/C198R, N52H/N57Y/Q100R/F172S/C198R,
 N52H/N57Y/Q100R/H115R/F172S/C198R, N52H/N57Y/Q100R/H115R/I143V/F172S/C198R,
 N52H/N57Y/Q100R/L102R H115R/F172S/C198R, N52H/N57Y/Q100R/H115R F172S/N194D,
 N52H/N57Y/H115R/F172S/C198R, N52H/N57Y/Q100R/H115R/C198R, N52H/N57Y/H115R,
 N52H/Q100R/H115R/I143T F172S, N52H/N57Y/Q100P/H115R/F172S,
 E16V/N52H/N57Y/Q100R/V110D/H115R/C198R, N30D/K42E/N52S/H115R/C198R R221I,
 N52S/E90A/H115R, N30D/K42E/N52S/H115R, N52S/H115R/F172S/C198R, N119Q, N207Q, N52Q/N207X,
 N168X/N207X, N52Q/N168Q, N84Q/N207Q, N119Q N155X, N52Q/N119Q, N52Q/N84Q/N207Q,
 N119Q/N155Q/N168Q, N52H/N84Q/N119Q, N52Q/N84Q/N155X/N168X, N52A/N57F/Q100S,
 N52A/N57H/Q100S, N52A/N57Y/Q100A, N52D/N57A/Q100A, N52D/Q100S, N52G/Q100A, N52H/Q100A,
 N52M/N57H/Q100S, N52M/N57W/Q100P, N52Q/N57F, N52Q/N57S/Q100A, N52R/N57L/Q100A,
 N52R/N57Y/Q100P, N52R/N57Y/Q100S, N52S/N57A/Q100A, N52S/N57H/Q100E, N52S/N57L/Q100S,
 N52S/N57M/Q100S, N52S/N57Y/Q100S, N52S/N57Y/Q100M, N52S/N57Y/Q100V, N52T/N57H/Q100S,
 N52T/N57H/Q100A, N52T/N57Y/Q100A, N52V/N57L/Q100A, N52H/N57Y/Q100K, N52K/N57Y/Q100R,
 N52L/N57H/Q100R, N52R/N57F/Q100N, N52R/N57F/Q100P, N52R/N57F/Q100R, N52R/N57F/Q100T,
 N52R/N57L/Q100S, N52R/N57W/Q100K, N52R/N57W, N52G/N57V, N52L/N57V, N52S/N57L/Q100G или
 N52T/N57K/Q100P.

В некоторых воплощениях вариантный полипептид ICOSL проявляет повышенную аффинность связывания с CD28 и проявляет пониженную аффинность связывания с ICOS. В некоторых воплощениях одна или несколько аминокислотных замен находится в положении, соответствующем 52, 75 или 203. В некоторых воплощениях вариантный ICOSL включает одну или несколько аминокислотных замен, выбранных из N52S, R75Q, L203F или L203P. В некоторых воплощениях вариантный полипептид ICOSL имеет аминокислотные замены N52S/R75Q/L203P.

В некоторых воплощениях вариантный полипептид ICOSL имеет одну или более аминокислотную модификацию, например, замену в референсном ICOSL или специфическом связывающем фрагменте в соответствующем положении(ях) 16, 30, 42, 52, 57, 90, 100, 102, 110, 115, 120, 122, 138, 143, 152, 156, 172, 194, 198, 203, 221 или 224 относительно нумерации SEQ ID NO: 32. В некоторых воплощениях вариантный полипептид ICOSL имеет одну или несколько аминокислотных модификаций, например, замен, выбранных из E16V, N30D, K42E, N52H, N52Y, N52S, N57Y, E90A, Q100R, Q100P, L102R, V110D, H115R, F120S, V122A, F138L, I143V, I143T, H152C, K156M, F172S, N194D, C198R, L203P, R221I или I224V. В некоторых воплощениях вариантный полипептид ICOSL имеет одну или более аминокислотную модификацию, например, замену в референсном ICOSL или специфическом связывающем фрагменте в соответствующем положении(ях) 115, 172 или 198 относительно нумерации SEQ ID NO: 32. В некоторых воплощениях вариантный полипептид ICOSL имеет одну или несколько аминокислотных модификаций, например, замен, выбранных из H115R, F172S или C198R. В некоторых воплощениях одна или несколько аминокислотных модификаций, например, замен, представляют собой N52H/N57Y/Q100R/H115R/C198R, N52H/N57Y/Q100R/F172S/C198R, N52H/N57Y/Q100R/H115R/F172S/C198R, N52H/N57Y/Q100R/H115R/I143V/F172S/C198R, N52H/N57Y/Q100R/L102R/H115R/F172S/C198R, N52H/V122A/F172S/C198R, N52H/N57Y/Q100R/H115R/F172S/N194D, N52H/N57Y/H115R/F172S/C198R, N52H/N57Y/Q100R/H115R/C198R, N52H/N57Y/H115R, N52H/N57Y/Q100R/H115R, N52H/N57Y/Q100R/H115R/I143T/F172S, N52H/N57Y/Q100R/H115R/F172S, N52H/N57Y/Q100R/F172S, N52H/Q100R/H115R/I143T/F172S, N52H/N57Y/Q100P/H115R/F172S, N52Y/N57Y/Q100P/F172S,

E16V/N52H/N57Y/Q100R/V110D/H115R/C198R,
 E16V/N52H/N57Y/Q100R/V110D/H115R/Y152C/K156M/F172S/C198R, N52S/E90A/H115R, N30D/K42E
 N52S/H115R, N30D/K42E/N52S/H115R/C198R/R221I, N30D/K42E/N52S/H115R/C198R,
 N30D/K42E/N52S/H115R/F172S/N194D, N52S/H115R/F120S/I143V/C198R, N52S/H115R/F172S/C198R,
 N52H/N57Y/Q100P/C198R, N52H/N57Y/Q100P H115R/F172S/C198R, N52H/N57Y/Q100P/F172S/C198R,
 N52H/N57Y/Q100P/H115R, N52H/N57Y/Q100P/H115R/C198R, N52H/Q100R/C198R,
 N52H/Q100R/H115R/F172S, N52H/Q100R/F172S/C198R, N52H/Q100R/H115R/F172S/C198R или
 N52H/N57Y/Q100R/F172S/C198R. В некоторых воплощениях варианты полипептиды ICOSL демонстрируют потенциально повышенную растворимость белка или повышенную экспрессию белка ("мутации растворимости") относительно референсного (например, немодифицированного) полипептида ICOSL или полипептида ICOSL дикого типа.

В некоторых воплощениях вариантный полипептид ICOSL включает любую из последовательностей внеклеточного домена (ECD), представленную в SEQ ID NO: 435-470. В некоторых воплощениях вариантный полипептид ICOSL включает полипептидную последовательность, которая имеет, по меньшей мере, 90% идентичности, по меньшей мере, 91% идентичности, по меньшей мере, 92% идентичности, по меньшей мере, 93% идентичности, по меньшей мере, 94% идентичности, по меньшей мере, 95% идентичности, такие как, по меньшей мере, 96% идентичности, 97% идентичности, 98% идентичности или 99% идентичности с любым из внеклеточных доменов (ECD), предлагаемых в SEQ ID NO: 435-470, и включает аминокислотную модификацию(ии), например, замену(ы) отсутствующую в референсном (например, немодифицированном) полипептиде ICOSL или полипептиде ICOSL дикого типа. В некоторых воплощениях вариантный полипептид ICOSL включает специфический связывающий фрагмент любой из последовательностей внеклеточного домена (ECD), предлагаемых в SEQ ID NO: 435-470, и включает аминокислотную модификацию(ии), например, замену(ы) отсутствующую в референсном (например, немодифицированном) полипептиде ICOSL или полипептиде ICOSL дикого типа.

В некоторых воплощениях вариантный полипептид ICOSL проявляет повышенную аффинность связывания с CD28 и проявляет пониженную аффинность связывания с ICOS. В некоторых воплощениях одна или несколько аминокислотных замен находится в положении, соответствующем 16, 30, 42, 52, 54, 57, 90, 92, 100, 102, 110, 113, 115, 120, 122, 133, 138, 143, 146, 152, 156, 158, 172, 194, 198, 203, 208, 212, 224 или 225. В некоторых воплощениях вариантный ICOSL включает одну или несколько аминокислотных замен, выбранных из C198R, D158G, E16V, E90A, F120S, F138L, F172S, H115R, I143V, I224V, K156M, K42E, K92R, L102R, L203P, L208P, N194D, N30D, N52A, N52D, N52G, N52H, N52K, N52L, N52M, N52Q, N52R, N52S, N52T, N52Y, N57F, N57H, N57L, N57M, N57S, N57V, N57W, N57Y, Q100A, Q100E, Q100G, Q100K, Q100M, Q100P, Q100R, Q100S, Q133H, S212G, S54A, S54P, T113E, T225A, V110D, V122A, Y146C, Y152C или их консервативных аминокислотных замен. В некоторых воплощениях вариантный полипептид ICOSL имеет одну или несколько аминокислотных замен, выбранных из N52A/N57Y/Q100A, N52D/Q100S, N52G/Q100A, N52M/N57H/Q100S, N52M/N57W/Q100P, N52Q/N57S/Q100A, N52R/N57L/Q100A, N52S/N57H/Q100E, N52S/N57L/Q100S, N52S/N57M/Q100S, N52S/N57Y/Q100M, N52T/N57H/Q100S, N52R/N57F/Q100P, N52R/N57F/Q100T, N52R/N57W/Q100K, N52R/N57W, N52G/N57V, N52L/N57V, N52S/N57L/Q100G, N52T/N57K/Q100P, N52S, N52H, N52D, N52Y/N57Y/F138L/L203P, N52H/N57Y/Q100P, N52S/Y146C/Y152C, N52H/C198R, N52H/C198R/T225A, N52H/K92R, N57Y, N52S/C198R, N52S/T113E, S54A, N52D/S54P, N52K/L208P, N52H/I143T, N52S/D158G, N52D/Q133H, N52H/N57Y/Q100R/V110D/C198R/S212G, N52H/N57Y/Q100R/V122A, N52H/N57Y/Q100R/F172S, N52H/N57Y/Q100R, N52S/N194D, N52H/N57Y/Q100R/L102R/V110D/H115R/C198R, N52S/E90A, N52S/F120S/I143V/I224V, N52H/N57Y/Q100R/F172S/C198R, N52H/N57Y/Q100R/H115R/F172S/C198R, N52Y/N57Y/Q100P/F172S, E16V/N52H/N57Y/Q100R/V110D/H115R/Y152C/K156M/F172S/C198R, N52S/H115R/F120S/I143V/C198R, N52H/N57Y/Q100P/C198R, N52H/N57Y/Q100P/H115R/F172S/C198R, N52H/N57Y/Q100P/F172S/C198R, N52H/N57Y/Q100P/H115R, N52H/N57Y/Q100P/H115R/C198R, N52H/Q100R/C198R, N52H/Q100R/H115R/F172S, N52H/Q100R/H115X/F172S/C198R, N52H/Q100R/H115R/F172S/C198R, N52H/N57Y/Q100R/H115R/F172S/C198R, N52H/N57Y/Q100R/H115R/F172S/C198R, Q100R, N52Y/F138L/L203P, N57Y/Q100R/C198R, N57Y/F138L/L203P, N52H, N57Y, N57Y/Q100P, Q100R/F138L, N52H/N57Y/Q100R/H115R, N52H/N57Y/Q100R/F172S, N52H/N57Y/Q100R/H115R/F172S/I224V, N52H/N57Y/Q100R/H115R/F172S, N52H/N57Y/Q100R/H115R/C198R, N52H/N57Y/Q100R/F172S/C198R, N52H/N57Y/Q100R/H115R/F172S/C198R, N52H/N57Y/Q100R/H115R/I143V/F172S/C198R, N52H/N57Y/Q100R/L102R H115R/F172S/C198R, N52H/N57Y/Q100R/H115R F172S/N194D, N52H/N57Y/H115R/F172S/C198R, N52H/N57Y/Q100R/H115R/C198R, N52H/N57Y/H115R, N52H/Q100R/H115R/F172S, E16V/N52H/N57Y/Q100R/V110D/H115R/C198R, N52S/E90A/H115R, N52S/E90A/H115R, N30D/K42E/N52S/H115R.

В некоторых воплощениях вариантный полипептид ICOSL имеет одну или более аминокислотную модификацию, например, замену в референсном ICOSL или специфическом связывающем фрагменте в

соответствующем положении(ях) 52, 57, 100, 138, 198 или 203 относительно нумерации SEQ ID NO: 32. В некоторых воплощениях вариантный полипептид ICOSL имеет одну или несколько аминокислотных модификаций, например, замен, выбранных из N52H, N52Y, N57Y, Q100R, Q100P, F138L, C198R или L203P. В некоторых воплощениях одна или несколько аминокислотных модификаций, например, замен, представляют собой Q100R, F138L/L203P, N52Y/F138L/L203P, N57Y/Q100R/C198R, N57Y/F138L/L203P, N52H, N57Y, N57Y/Q100P, Q100R/F138L, или L203P.

В некоторых воплощениях вариантный полипептид ICOSL включает любую из последовательностей внеклеточного домена (ECD), предлагаемых в SEQ ID NO: 427-433. В некоторых воплощениях вариантный полипептид ICOSL включает полипептидную последовательность, которая имеет, по меньшей мере, 90% идентичности, по меньшей мере, 91% идентичности, по меньшей мере, 92% идентичности, по меньшей мере, 93% идентичности, по меньшей мере, 94% идентичности, по меньшей мере, 95% идентичности, такие как, по меньшей мере, 96% идентичности, 97% идентичности, 98% идентичности или 99% идентичности с любым из внеклеточных доменов (ECD), предлагаемых в SEQ ID NO: 435-470, и включает аминокислотную модификацию(ии), например, замену(ы) отсутствующую в референсном (например, немодифицированном) полипептиде ICOSL или полипептиде ICOSL дикого типа. В некоторых воплощениях вариантный полипептид ICOSL включает специфический связывающий фрагмент любой из последовательностей внеклеточного домена (ECD), предлагаемых в SEQ ID NO: 427-433, и включает аминокислотную модификацию(ии), например, замену(ы) отсутствующую в референсном (например, немодифицированном) полипептиде ICOSL или полипептиде ICOSL дикого типа. В некоторых воплощениях вариантный полипептид ICOSL включает последовательность IgV, представленную в SEQ ID NO: 434. В некоторых воплощениях вариантный полипептид ICOSL включает полипептидную последовательность, которая имеет, по меньшей мере, 90% идентичности, по меньшей мере, 91% идентичности, по меньшей мере, 92% идентичности, по меньшей мере, 93% идентичности, по меньшей мере, 94% идентичности, по меньшей мере, 95% идентичности, например, по меньшей мере, 96% идентичности, 97% идентичности, 98% идентичности или 99% идентичности с последовательностью IgV, представленной в SEQ ID NO: 434, и включает аминокислотную модификацию(ии), например, замену(ы), отсутствующую в референсном (например, немодифицированном) полипептиде ICOSL или полипептиде ICOSL дикого типа. В некоторых воплощениях вариантный полипептид ICOSL включает специфический связывающий фрагмент последовательности IgV, представленный в SEQ ID NO: 434, и включает аминокислотную замену(ы), не присутствующую в референсном (например, немодифицированном) полипептиде ICOSL или полипептиде ICOSL дикого типа.

В некоторых воплощениях вариантный полипептид ICOSL имеет одну или более аминокислотную модификацию, например, замену в референсном ICOSL или специфическом связывающем фрагменте в соответствующем положении(ях) 52, 84, 91, 119, 155, 168, 207 относительно нумерации SEQ ID NO: 32. В некоторых воплощениях вариантный полипептид ICOSL имеет одну или несколько аминокислотных модификаций, например, замен, выбранных из A91S, N52H, N52Q, N84Q, N119Q, N155H, N155Q, N168Q, N207Q. В некоторых воплощениях одна или несколько аминокислотных модификаций, например, замен, представляют собой N84Q, N119Q, N168Q, N207Q, N52Q, N52Q/N207Q, N168Q/N207Q, N52Q/N168Q, N84Q/N207Q, N155Q/N207Q, N119Q/N168Q, N119Q/N207Q, N119Q/N155Q, N52Q/N84Q, N52Q/N119Q, N84Q/N119Q, N52Q/N84Q/N168Q, N52Q/N84Q/N207Q, N84Q/N155Q/N168Q, N84Q/N168Q/N207Q, N84Q/N155H/N207Q, N155Q/N168Q/N207Q, N119Q N155Q/N168Q, N119Q/N168Q/N207Q, N84Q/N119Q/N207Q, N119Q/N155H/N207Q, N84Q/N119Q/N155Q, N52Q/N119Q/N155Q, N52H/N84Q/N119Q, N52H/N84Q, N52H/N84Q/N168Q, N52H/N84Q/N207Q, N52H/N84Q/N168Q/N207Q, N52Q/N84Q/N155Q, N52Q/N84Q/N168Q, N52Q/N84Q/N155Q/N168Q, N52Q/N84Q/N119Q/N168Q, N84Q/N119Q/N155Q/N168Q, N84Q/N155Q/N168Q/N207Q, N84Q/N119Q/N155Q/N207Q, N52Q/N84Q/N119Q/N207Q, N52Q/N84Q/N119Q/N155Q, N52Q/N84Q/N119Q/N155Q/N207Q, N84Q/N119Q/N155Q/N168Q/N207Q or A91S/N119Q/N168Q/N207Q. В некоторых воплощениях вариантыные полипептиды ICOSL проявляют потенциально сниженное гликозилирование относительно референсного (например, немодифицированного) полипептида ICOSL или полипептида ICOSL дикого типа.

В некоторых воплощениях вариантный полипептид ICOSL включает любой из последовательностей внеклеточного домена (ECD) представлены в SEQ ID NO: 387-424, 427-433, 435-470. В некоторых воплощениях вариантный полипептид ICOSL включает полипептидную последовательность, которая имеет, по меньшей мере, 90% идентичности, по меньшей мере, 91% идентичности, по меньшей мере, 92% идентичности, по меньшей мере, 93% идентичности, по меньшей мере, 94% идентичности, по меньшей мере, 95% идентичности, такие как, по меньшей мере, 96% идентичности, 97% идентичности, 98% идентичности или 99% идентичности с любым из внеклеточных доменов (ECD), предлагаемых в SEQ ID NO: 435-470, и включает аминокислотную модификацию(ии), например, замену(ы) отсутствующую в референсном (например, немодифицированном) полипептиде ICOSL или полипептиде ICOSL дикого типа. В некоторых воплощениях вариантный полипептид ICOSL включает специфический связывающий фрагмент любой из последовательностей внеклеточного домена (ECD), предлагаемых в SEQ ID NO: 387-424, 427-433, 435-470, и включает аминокислотную модификацию(ии), например, замену(ы)

отсутствующую в референсном (например, немодифицированном) полипептиде ICOSL или полипептиде ICOSL дикого типа. В некоторых воплощениях вариантный полипептид ICOSL включает любую из последовательностей IgV, предлагаемых в SEQ ID NO: 425-426. В некоторых воплощениях вариантный полипептид ICOSL включает полипептидную последовательность, которая имеет, по меньшей мере, 90% идентичности, по меньшей мере, 91% идентичности, по меньшей мере, 92% идентичности, по меньшей мере, 93% идентичности, по меньшей мере, 94% идентичности, по меньшей мере, 95% идентичности, например, по меньшей мере, 96% идентичности, 97% идентичности, 98% идентичности или 99% идентичности с последовательностью IgV, представленной в SEQ ID NO: 425-426, и включает аминокислотную модификацию(ии), например, замену(ы), отсутствующую в референсном (например, немодифицированном) полипептиде ICOSL или полипептиде ICOSL дикого типа. В некоторых воплощениях вариантный полипептид ICOSL включает специфический связывающий фрагмент последовательностей IgV, предлагаемых в SEQ ID NO: 425-426, и включает аминокислотную замену(ы), не присутствующую в референсном (например, немодифицированном) полипептиде ICOSL или полипептиде ICOSL дикого типа.

III. Форматы вариантных полипептидов

Иммуномодуляторный полипептид, содержащий вариантный ICOSL, представленный в данном документе, может быть задан в формате различных форм, в том числе и в виде растворимого белка, мембранного связанного белка, секреторируемого белка, конъюгата или гибрида или для экспрессии сконструированной клеткой с помощью инфекционного агента, как описано в других местах в данном документе. В некоторых аспектах как иммуномодулирующие полипептиды, содержащие один или несколько видов ICOSL, так и иммуномодулирующие полипептиды, содержащие несколько доменов IgSF, могут быть отформатированы различными способами.

В некоторых воплощениях конкретный формат может быть выбран для искомого терапевтического применения. В некоторых случаях иммуномодулирующий полипептид, содержащий вариантный полипептид ICOSL, предоставляется в формате для того, чтобы оказывать антагонистическое воздействие или блокировать активность его когнатного партнера связывания, например, CD28. В некоторых воплощениях антагонизм CD28 может быть полезен для лечения воспаления или аутоиммунитета. В некоторых случаях иммуномодулирующий полипептид, содержащий вариантный полипептид ICOSL, предоставляется в форме для агонистического воздействия или стимуляции активности его когнатного партнера связывания, например, CD28. В некоторых воплощениях агонизм CD28 может быть полезен для лечения онкологических заболеваний. Специалист в данной области может легко определить активность конкретного формата, например, для антагонизма или агонизма одного или нескольких конкретных когнатных партнеров связывания. Примерные способы оценки таких видов активности приведены в данном документе, в том числе в примерах.

В некоторых воплощениях, растворимый иммуномодулирующий полипептид, такие как вариантный ICOSL, содержащий vIgD, может быть инкапсулирован в липосоме, которая сама по себе может быть конъюгирована с любым из или с любой комбинацией предлагаемых конъюгатов (например, нацеливающим функциональным фрагментом). В некоторых воплощениях растворимые или мембранные иммуномодулирующие полипептиды по изобретению дегликозилируются. В более конкретных воплощениях последовательность вариантного ICOSL является дегликозилированной. В еще более конкретных воплощениях IgG и/или IgC (например, IgC2) домен или домены варианта ICOSL дегликозилированы.

Неограничивающие примеры предлагаемых форматов описаны на фиг. 13A-13C и дополнительно описано ниже.

A. Растворимые полипептиды.

В некоторых аспектах предлагаются иммуномодулирующие полипептиды, содержащие vIgD из ICOSL. В некоторых воплощениях изобретения иммуномодулирующий белок, содержащий вариантный полипептид ICOSL представляет собой растворимый белок. Специалистам будет понятно, что клеточные поверхностные белки обычно имеют внутриклеточный, трансмембранный и внеклеточный домен (ECD) и что растворимая форма таких белков может быть получена с использованием внеклеточного домена или его иммунологически активной подпоследовательности. Таким образом, в некоторых воплощениях иммуномодулирующий белок, содержащий вариантный полипептид ICOSL, не имеет трансмембранного домена или части трансмембранного домена. В некоторых воплощениях иммуномодулирующий белок, содержащий вариантный ICOSL, не имеет внутриклеточного (цитоплазматического) домена или части внутриклеточного домена. В некоторых воплощениях иммуномодулирующий белок, содержащий вариантный полипептид ICOSL, включает только часть vIgD, содержащую домен ECD, или его часть, содержащую домен IgV и/или IgC (например, IgC2) или домены или их специфические связывающие фрагменты, содержащие аминокислотную модификацию(ии).

В некоторых воплощениях иммуномодулирующий полипептид, содержащий вариантный ICOSL, может включать один или несколько вариантных полипептидов ICOSL. В некоторых аспектах один или несколько дополнительных доменов IgSF, таких как один или несколько дополнительных vIgD, могут быть связаны с vIgD ICOSL, как предлагается в настоящем документе. В некоторых аспектах как иммуномодулирующие полипептиды, содержащие один или несколько видов ICOSL, так и иммуномодулирующие полипептиды, содержащие несколько доменов IgSF, могут быть отформатированы различными

способами, например, описанными в подразделе С в Разделе III.

В некоторых воплощениях иммуномодулирующий полипептид, содержащий вариантный ICOSL, может включать один или несколько вариантных полипептидов ICOSL согласно изобретению. В некоторых воплощениях полипептид по изобретению будет содержать точно 1, 2, 3, 4, 5 вариантных последовательностей ICOSL. В некоторых воплощениях, по меньшей мере, две из вариантных последовательностей ICOSL являются идентичными вариантными последовательностями ICOSL.

В некоторых воплощениях предлагаемое представляет собой иммуномодулирующий полипептид, который включает две или более vIgD-последовательности ICOSL. Множество вариантных полипептидов ICOSL в пределах полипептидной цепи могут быть идентичными (то есть одинаковыми) между собой или могут быть не идентичными (то есть различными видами) вариантными последовательностями ICOSL. В дополнение к воплощениям с одной полипептидной цепью, в некоторых воплощениях два, три, четыре или более полипептидов по изобретению могут быть ковалентно или нековалентно прикреплены друг к другу. Таким образом, в данном документе предлагаются мономерные, димерные и более высокопорядка (например, 3, 4, 5 или более) мультимерные белки. Например, в некоторых воплощениях точно два полипептида по изобретению могут быть ковалентно или нековалентно прикреплены друг к другу с образованием димера. В некоторых воплощениях присоединение осуществляют посредством межцепочечных дисульфидных связей. Композиции, содержащие два или более полипептида по изобретению, могут иметь идентичные виды или, по существу, идентичные виды полипептида (например, гомодимеры) или не идентичные виды полипептидов (например, гетеродимеры). Композиция, имеющая множество связанных полипептидов по изобретению, может, как отмечено выше, иметь один или несколько идентичных или не идентичных вариантных полипептидов ICOSL по изобретению в каждой полипептидной цепи.

В некоторых аспектах один или несколько дополнительных доменов IgSF, таких как один или несколько дополнительных vIgD, могут быть связаны с vIgD из ICOSL, как указано в данном документе (далее называемый "стек" или "стековый" иммуномодулирующий белок). В некоторых воплощениях модульный формат предлагаемых иммуномодулирующих белков обеспечивает гибкость при разработке или получении иммуномодулирующих белков для модуляции активности множественных контрструктур (множественных когнатных партнеров связывания). В некоторых воплощениях такие "стековые" молекулы могут быть представлены в растворимом формате или, в некоторых случаях, могут быть представлены в виде связанных с мембраной или секретируемых белков.

В некоторых воплощениях иммуномодулирующие белки могут содержать любой из вариантных полипептидов ICOSL, предлагаемых в данном документе, который связан, прямо или опосредованно, с одним или несколькими другим доменом суперсемейства иммуноглобулинов (IgSF) ("стековая" конструкция иммуномодулирующего белка и также называется "иммуномодулирующий белок II типа"). В некоторых аспектах это может создать уникальные многодоменные иммуномодулирующие белки, которые связывают два или более таких, например, три или более, когнатных партнеров связывания, тем самым обеспечивая мультитаргетную модуляцию иммунного синапса.

В некоторых воплощениях иммуномодулирующий белок включает комбинацию ("комбинацию не дикого типа") и/или компоновку ("компоновку не дикого типа" или "пермутацию не дикого типа") домена вариантного ICOSL с одной или несколькими последовательностями других модифицированных по аффинности и/или не модифицированных по аффинности доменов IgSF другого представителя семейства IgSF (например, представителя семейства IgSF млекопитающих), которые не встречаются в представителях семейства IgSF дикого типа. В некоторых воплощениях иммуномодулирующий белок включает 2, 3, 4, 5 или 6 доменов суперсемейства иммуноглобулина (IgSF), где, по меньшей мере, один из доменов IgSF является вариантным ICOSL IgSF доменом (vIgD ICOSL) в соответствии с предоставленным описанием.

В некоторых воплощениях, последовательности дополнительных доменов IgSF могут быть модифицированным доменом IgSF, который включает одну или несколько аминокислотных модификаций, например, замен, по сравнению с референсным (например, немодифицированным) доменом IgSF или доменом IgSF дикого типа. В некоторых воплощениях домен IgSF может быть с немодифицированной аффинностью (например, дикого типа) или с модифицированной аффинностью. В некоторых воплощениях референсный (например, немодифицированный) домен IgSF или домен IgSF дикого типа может происходить из мыши, крысы, яванского макака или человека или их комбинаций. В некоторых воплощениях дополнительные домены IgSF могут быть доменом IgSF представителя семейства IgSF, описанного в табл. 2. В некоторых воплощениях дополнительный домен IgSF может быть доменом IgSF с модифицированной аффинностью, содержащим одну или несколько аминокислотных модификаций, например замен, по сравнению с доменом IgSF, содержащимся в представителе семейства IgSF, описанном в табл. 2.

В некоторых воплощениях дополнительный домен IgSF является доменом IgSF с модифицированной или немодифицированной аффинностью содержащийся в представителе семейства IgSF, выбранном из семейства сигнал-регулирующего белка (SIRP), семейства белков, подобных иницирующему рецептору на миелоидных клетках (TREM1), семейства молекул клеточной адгезии связанный с карциноэмбриональным антигеном (CEACAM), семейства Ig-подобного лектина, связывающего сialовую кислоту

(SIGLEC), семейства бутирофилина, семейства B7, семейства CD28, семейства белков, содержащих V-set и иммуноглобулиновый домен (VSIG), семейства V-set трансмембранного домена (VSTM), семейства главного комплекса гистосовместимости (MHC), семейства молекул активации лимфоцитарного сигнала (SLAM), лейкоцитарного иммуноглобулиноподобного рецептора (LIR), семейства нектинов (Nec), семейства нектиноподобных белков (NECL), семейства белков, родственных рецептору полиовируса (PVR), семейства рецептора запуска естественной цитотоксичности (NCR), семейства Т-клеточного иммуноглобулина и муцина (TIM) или семейства иммуноглобулиноподобных рецепторов клеток-киллеров (KIR). В некоторых воплощениях дополнительные домены IgSF независимо получены из белка IgSF, выбранного из группы, состоящей из CD80(B7-1), CD86(B7-2), CD274 (PD-L1, B7-H1), PDCD1LG2(PD-L2, CD273), ICOSLG(B7RP1, CD275, ICOSL, B7-H2), CD276(B7-H3), VTCN1(B7-H4), CD28, CTLA4, PDCDI(PD-1), ICOS, BTLA(CD272), CD4, CD8A(CD8-alpha), CD8B(CD8-beta), LAG3, HAVCR2(TIM-3), CEACAM1, TIGIT, PVR(CD155), PVRL2(CD112), CD226, CD2, CD160, CD200, CD200R1(CD200R) и NCR3 (NKp30).

В первом столбце табл. 2 указано название и, необязательно, название некоторых возможных синонимов для данного конкретного представителя IgSF. Второй столбец включает идентификатор белка в базе данных UniProtKB, публичной базе данных, доступной через Интернет на uniprot.org или, в некоторых случаях, номер GenBank. Universal Protein Resource (UniProt) - это комплексный ресурс для белковых последовательностей и аннотирующих данных. Базы данных UniProt включают UniProt Knowledgebase (UniProtKB). UniProt представляет собой сотрудничество между Европейским институтом биоинформатики (EMBL-EBI), Швейцарским институтом биоинформатики SIB и Protein Information Resource (PIR) и поддерживается главным образом грантом Национальных институтов здоровья США (NIH). GenBank - это база данных генетических последовательностей NIH, аннотированная коллекция всех общедоступных последовательностей ДНК (Nucleic Acids Research, 2013 Jan; 41 (D1): D36-42). Третий столбец включает область, в которой расположен указанный домен IgSF. Область указана как диапазон, где домен расположен между остатками, определяющими диапазон. Столбец 3 также указывает класс домена IgSF для указанной области IgSF. Столбец 4 описывает область, в которой расположены указанные дополнительные домены (сигнальный пептид, S, внеклеточный домен, E, трансмембранный домен, T; цитоплазматический домен, C). Понятно, что описание доменов может варьировать в зависимости от способов, используемых для идентификации или классификации домена, и может быть идентифицировано по-разному из разных источников. Описание остатков, соответствующих домену в табл. 2, представлено только для примера и может быть на несколько аминокислот (например, одну, две, три или четыре) длиннее или короче. Столбец 5 указывает для некоторых из перечисленных представителей IgSF, некоторые из их когнатных партнеров связывания клеточной поверхности.

Таблица 2

Представители IgSF согласно настоящему изобретению

Представитель IgSF (Синонимы)	Идентификационный номер белка NCBI/ Идентификатор белка UniProtKB	Область IgSF & Класс Домена	Другие домены	Когнатные партнеры связывания клеточной поверхности	Аминокислотная последовательность представителя IgSF (SEQ ID NO)		
					Прекурсор (зрелые остатки)	Зрелый	ECD
CD80 (B7-1)	NP_005182.1 P33681	35-135, 35-138 или 35-141, 37-138 IgV, 145-230 или 154-232 IgC	S: 1-34, E: 35-242, T: 243-263, C: 264-288	CD28, CTLA4, PD-L1	SEQ ID NO: 1 (35-288)	SEQ ID NO: 253	SEQ ID NO: 28
CD86 (B7-2)	P42081.2	33-131 IgV, 150-225 IgC2	S: 1-23, E: 24-247, T: 248-268, C: 269-329	CD28, CTLA4	SEQ ID NO: 2 (24-329)	SEQ ID NO: 254	SEQ ID NO: 29

CD274 (PD-L1, B7-H1)	Q9NZQ7.1	24-130, 19-127, IgV, 133-225 IgC2	S: 1-18, E: 19-238, T: 239-259, C: 260-290	PD-1, B7-1	SEQ ID NO: 3 (19-290)	SEQ ID NO: 255	SEQ ID NO: 30
PDCD1 LG2 (PD-L2, CD273)	Q9BQ51.2	21-118 IgV, 122-203 IgC2	S: 1-19, E: 20-220, T: 221-241, C: 242-273	PD-1, RGMb	SEQ ID NO: 4 (20-273)	SEQ ID NO: 256	SEQ ID NO: 31
ICOSLG (B7RP1, CD275, ICOSL, B7-H2)	O75144.2	19-129 IgV, 141-227 IgC2	S: 1-18, E: 19-256, T: 257-277, C: 278-302	ICOS, CD28, CTLA4	SEQ ID NO: 5 (19-302)	SEQ ID NO: 257	SEQ ID NO: 32
CD276 (B7-H3)	Q5ZPR3.1	29-139 IgV, 145-238 IgC2, 243-357 IgV2, 367-453, 363-456 IgC2	S: 1-28, E: 29-466, T: 467-487, C: 488-534		SEQ ID NO: 6 (29-534)	SEQ ID NO: 258	SEQ ID NO: 33
VTCN1 (B7-H4)	Q7Z7D3.1	35-146 IgV, 153-241 IgV	S: 1-24, E: 25-259, T: 260-280, C: 281-282		SEQ ID NO: 7 (25-282)	SEQ ID NO: 259	SEQ ID NO: 34
CD28	P10747.1	28-137 IgV	S: 1-18, E: 19-152, T: 153-179, C: 180-220	B7-1, B7-2, B7RP1	SEQ ID NO: 8 (19-220)	SEQ ID NO: 260	SEQ ID NO: 35
CTLA4	AAL07473 .IP16410.3	39-152 IgV, 39-140 IgV	S: 1-35, E: 36-161, T: 162-182, C: 183-223	B7-1, B7-2, B7RP1	SEQ ID NO: 9 (36-223)	SEQ ID NO: 261	SEQ ID NO: 36
PDCD1 (PD-1)	Q15116.3	35-145 IgV	S: 1-20, E: 21-170, T: 171-191, C: 192-288	PD-L1, PD-L2	SEQ ID NO: 10 (21-288)	SEQ ID NO: 262	SEQ ID NO: 37
ICOS	Q9Y6W8.1	30-132 IgV	S: 1-20, E: 21-140, T: 141-161, C: 162-199	B7RP1	SEQ ID NO: 11 (21-199)	SEQ ID NO: 263	SEQ ID NO: 38
BTLA (CD272)	Q7Z6A9.3	31-132 IgV	S: 1-30, E: 31-157, T: 158-178, C: 179-289	HVEM	SEQ ID NO: 12 (31-289)	SEQ ID NO: 264	SEQ ID NO: 39
CD4	P01730.1	26-125 IgV, 126-203 IgC2, 204-317 IgC2, 317-389, 318-374 IgC2	S: 1-25, E: 26-396, T: 397-418, C: 419-458	МНС класс II	SEQ ID NO: 13 (26-458)	SEQ ID NO: 265	SEQ ID NO: 40
CD8A (CD8-альфа)	P01732.1	22-135 IgV	S: 1-21, E: 22-182, T: 183-203, C: 204-235	МНС класс I	SEQ ID NO: 14 (22-235)	SEQ ID NO: 266	SEQ ID NO: 41

CD8B (CD8- бета)	P10966.1	22-132 IgV	S: 1-21, E: 22- 170, T: 171-191, C: 192- 210	МНС класс I	SEQ ID NO: 15 (22-210)	SEQ ID NO: 267	SEQ ID NO: 42
LAG3	P18627.5	37-167 IgV, 168-252 IgC2, 265-343 IgC2, 349- 419 IgC2	S: 1-28, E: 29- 450, T: 451-471, C: 472- 525	МНС класс II	SEQ ID NO: 16 (29-525)	SEQ ID NO: 268	SEQ ID NO: 43
HAVCR 2 (TIM-3)	Q8TDQ0.3	22-124 IgV	S: 1-21, E: 22- 202, T: 203-223, C: 224- 301	СЕАСАМ-1, фосфатидил серин, Галектин-9, HMGB1	SEQ ID NO: 17 (22-301)	SEQ ID NO: 269	SEQ ID NO: 44
СЕАСА M1	P13688.2	35-142 IgV, 145-232 IgC2, 237- 317 IgC2, 323-413 IgC2	S: 1-34, E: 35- 428, T: 429-452, C: 453- 526	TIM-3	SEQ ID NO: 18 (35-526)	SEQ ID NO: 270	SEQ ID NO: 45
TIGIT	Q495A1.1	22-124 IgV	S: 1-21, E: 22- 141, T: 142-162, C: 163- 244	CD155, CD112	SEQ ID NO: 19 (22-244)	SEQ ID NO: 271	SEQ ID NO: 46
PVR (CD155)	P15151.2	24-139 IgV, 145-237 IgC2, 244- 328 IgC2	S: 1-20, E: 21- 343, T: 344-367, C: 368- 417	TIGIT, CD226, CD96, полиовирус	SEQ ID NO: 20 (21-417)	SEQ ID NO: 272	SEQ ID NO: 47
PVRL2 (CD112)	Q92692.1	32-156 IgV, 162-256 IgC2, 261- 345 IgC2	S: 1-31, E: 32- 360, T: 361-381, C: 382- 538	TIGIT, CD226, CD112R	SEQ ID NO: 21 (32-538)	SEQ ID NO: 273	SEQ ID NO: 48
CD226	Q15762.2	19-126 IgC2, 135- 239 IgC2	S: 1-18, E: 19- 254, T: 255-275, C: 276- 336	CD155, CD112	SEQ ID NO: 22 (19-336)	SEQ ID NO: 274	SEQ ID NO: 49
CD2	P06729.2	25-128 IgV, 129-209 IgC2	S: 1-24, E: 25- 209, T: 210-235, C: 236- 351	CD58	SEQ ID NO: 23 (25-351)	SEQ ID NO: 275	SEQ ID NO: 50
CD160	O95971.1	27-122 IgV	S: 1-26 E: 27-122	HVEM, семейство белков МНС	SEQ ID NO: 24 (27-159)	SEQ ID NO: 276	SEQ ID NO: 51
CD200	P41217.4	31-141 IgV, 142-232 IgC2	S: 1-30, E: 31- 232, T: 233-259, C: 260- 278	CD200R	SEQ ID NO: 25 (31-278)	SEQ ID NO: 277	SEQ ID NO: 52
CD200R 1 (CD200 R)	Q8TD46.2	53-139 IgV, 140-228 IgC2	S: 1-28, E: 29- 243, T: 244-264, C: 265- 325	CD200	SEQ ID NO: 26 (29-325)	SEQ ID NO: 278	SEQ ID NO: 53
NCR3 (NKp30)	O14931.1	19-126 IgC- like	S: 1-18, E: 19- 135, T: 136-156, C: 157- 201	B7-H6	SEQ ID NO: 27 (19-201)	SEQ ID NO: 279	SEQ ID NO: 54

VSIG8	Q5VU13	22-141 IgV1 146-257 IgV2	S: 1-21 E: 22-263 T: 264- 284 C: 285- 414	VISTA	SEQ ID NO: 341 (22-414)	SEQ ID NO: 342	SEQ ID NO: 343
-------	--------	--------------------------------	--	-------	-------------------------------	-------------------	-------------------

В некоторых воплощениях настоящего изобретения предлагаемые иммуномодулирующие белки, в дополнении к вариантному полипептиду ICOSL, также содержат, по меньшей мере, 2, 3, 4, 5 или 6 дополнительных доменов суперсемейства иммуноглобулинов (IgSF), такие как домен IgD из представителя семейства IgSF, указанного в табл. 2.

В некоторых воплощениях предлагаемый иммуномодулирующий белок содержит, по меньшей мере, один дополнительный домен IgSF (например, второй домен IgSF). В некоторых воплощениях предлагаемый иммуномодулирующий белок содержит, по меньшей мере, два дополнительных домена IgSF (например, второй и третий домен IgSF). В некоторых воплощениях предлагаемый иммуномодулирующий белок содержит, по меньшей мере, три дополнительных домена IgSF (например, второй, третий и четвертый). В некоторых воплощениях предлагаемый иммуномодулирующий белок содержит, по меньшей мере, четыре дополнительных домена IgSF (например, второй, третий, четвертый и пятый). В некоторых воплощениях предлагаемый иммуномодулирующий белок содержит, по меньшей мере, пять дополнительных доменов IgSF (например, второй, третий, четвертый, пятый и шестой). В некоторых воплощениях предлагаемый иммуномодулирующий белок содержит, по меньшей мере, шесть дополнительных доменов IgSF (например, второй, третий, четвертый, пятый, шестой и седьмой). В некоторых воплощениях каждый из доменов IgSF в иммуномодулирующем белке различен. В некоторых воплощениях, по меньшей мере, один из дополнительных доменов IgSF является таким же, как, по меньшей мере, один другой домен IgSF в иммуномодулирующем белке. В некоторых воплощениях каждый из доменов IgSF происходит из или получен из другого представителя семейства IgSF. В некоторых воплощениях, по меньшей мере, два из доменов IgSF происходят из одного и того же члена семейства IgSF или происходят от него.

В некоторых воплощениях дополнительный домен IgSF содержит домен или домены IgV или домен или домены IgC (например, IgC2), или специфический фрагмент связывания домена IgV или специфический фрагмент связывания домена или доменов IgC (например, IgC2). В некоторых воплощениях дополнительный домен IgSF представляет собой или содержит полноразмерный домен IgV. В некоторых воплощениях дополнительный домен IgSF представляет собой или содержит полноразмерный домен или домены IgC (например, IgC2). В некоторых воплощениях дополнительный домен IgSF представляет собой или содержит специфический связывающий фрагмент домена IgV. В некоторых воплощениях дополнительный домен IgSF представляет собой или содержит специфический связывающий фрагмент домена или доменов IgC (например, IgC2). В некоторых воплощениях иммуномодулирующий белок содержит, по меньшей мере, два дополнительных домена IgSF от одного (того же) представителя IgSF. Например, в некоторых аспектах иммуномодулирующий белок содержит ECD или его часть члена IgSF, содержащего полноразмерный домен IgV и полноразмерный домен IgC (например, IgC2) или домены или их специфические связывающие фрагменты.

В некоторых воплощениях предоставленные иммуномодулирующие белки содержат, по меньшей мере, один дополнительный домен IgSF (например, второй домен IgSF, или, в некоторых случаях, также третий домен IgSF), в котором, по меньшей мере, один дополнительный, например, второй или третий домен IgSF представляет собой домен IgSF, указанный в референсном (например, немодифицированном) домене IgSF или домене IgSF дикого типа или специфического связывающего фрагмента, содержащегося в аминокислотной последовательности, указанной в любой из SEQ ID NO: 1-27 и 341. В некоторых воплощениях референсный (например, немодифицированный) домен IgSF или домен IgSF дикого типа представляет собой домен IgV или домен IgC, такой как домен IgC1 или IgC2.

В некоторых воплощениях настоящего изобретения, предусмотренные иммуномодулирующие белки, в дополнении к вариантному полипептиду ICOSL, также включают, по меньшей мере, один дополнительный домен IgSF (например, или в некоторых случаях, также третий домен IgSF с модифицированной аффинностью и т.д.), в котором, по меньшей мере, один дополнительный домен IgSF представляет собой vIgD, который включает одну или несколько аминокислотных модификаций (например, замен, делеций или мутаций) по сравнению с доменом IgSF в референсном (например, немодифицированной) домене IgSF или IgSF дикого типа, таком как домен IgSF в представителе семейства IgSF, представленном в табл. 2. В некоторых воплощениях дополнительный, например, второй или третий домен IgSF с модифицированной аффинностью включает, по меньшей мере, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 99% или более идентичности последовательности с референсным (например, немодифицированным) доменом IgSF или доменом IgSF дикого типа или его фрагментом специфического связывания, содержащимся в аминокислотной последовательности, указанной в любой из SEQ ID NO: 1-27 и 341. В некоторых воплощениях референсный (например, немодифицированный) домен IgSF или домен IgSF дикого типа представляет собой домен IgV или домен IgC, такой как домен IgC1 или IgC2. В некоторых воплощениях дополнительный, например, второй или третий домен IgSF представляет собой аффинномодифицированный домен IgV и/или домен IgC. В некоторых воплощениях один или несколько допол-

нительных доменов IgSF представляет собой аффинно-модифицированный домен IgSF, который содержит домен или домены IgV и/или домен или домены IgC (например, IgC2), или специфический связывающий фрагмент домена IgV и/или специфический связывающий фрагмент домена или доменов IgC (например, IgC2), в котором домен IgV и/или IgC содержит аминокислотную(ые) модификацию(ии) (например, замену(ы)). В некоторых воплощениях один или несколько дополнительных аффинно-модифицированных доменов IgSF содержат домен IgV, содержащий аминокислотную(ые) модификацию(ии) (например, замену(ы)). В некоторых воплощениях один или несколько дополнительных аффинно-модифицированных доменов IgSF включают в себя домены IgSF, присутствующие в ECD, или часть ECD соответствующего представителя референсного семейства IgSF, такие как полноразмерный домен IgV и полноразмерный домен или домены IgC (например, IgC2) или их специфически связывающие фрагменты, в которых один или оба из IgV и IgC содержат аминокислотную(ые) модификацию(ии) (например, замену(ы)). В некоторых воплощениях специфический домен или каждый из конкретных доменов (например, дополнительный, например, второй или третий домен IgSF) полипептида вариантного домена IgSF может быть на несколько аминокислот длиннее или короче, например 1-10, например 1, 2, 3, 4, 5, 6 или 7 аминокислот длиннее или короче, чем последовательность аминокислот, указанная в соответствующей SEQ ID NO.

В некоторых воплощениях предоставленный иммуномодулирующий белок содержит, по меньшей мере, один дополнительный (например, второй или, в некоторых случаях, также третий домен IgSF и т.д.) или второй домен IgSF, который представляет собой vIgD, который содержит одну или несколько аминокислотных замен по сравнению с доменом IgSF (например, IgV) референсного (например, немодифицированного) домена IgSF или домена IgSF дикого типа, отличного от ICOSL.

В некоторых воплощениях дополнительный или второй домен IgSF включает одну или несколько аминокислотных замен по сравнению с доменом референсного (например, немодифицированного) домена IgSF или домена IgSF дикого типа, таким как домен IgSF в представителе семейства IgSF, указанном в табл. 2. В некоторых воплощениях дополнительный, например, второй или третий домен IgSF с модифицированной аффинностью включает, по меньшей мере, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 99% или более идентичности последовательности с референсным (например, немодифицированным) доменом IgSF или доменом IgSF дикого типа или его фрагментом специфического связывания, содержащемся в аминокислотной последовательности, указанной в любой из SEQ ID NO: 1-27. В некоторых воплощениях референсный (например, немодифицированный) домен IgSF или домен IgSF дикого типа представляет собой домен IgV или домен IgC, такой как домен IgC1 или IgC2. В некоторых воплощениях дополнительный или второй домен IgSF представляет собой домен IgV или IgC с модифицированной аффинностью. В таблицах 3-5 представлены примерные полипептиды, содержащие один или несколько доменов с модифицированной аффинностью IgSF, которые могут быть использованы в стековых конструкциях, предлагаемых в данном документе.

В некоторых воплощениях один или несколько дополнительных доменов IgSF (например, второй IgSF) является доменом IgSF (например, IgV) другого представителя семейства IgSF, который связывается или распознает опухолевый антиген. В таких воплощениях представитель семейства IgSF служит в качестве функциональной составляющей, локализуемой в опухоли, тем самым доставляя vIgD ICOSL в непосредственную близость от иммунных клеток в микроокружении опухоли. В некоторых воплощениях дополнительный домен IgSF (например, второй IgSF) представляет собой домен IgSF Nkp30, который связывает или распознает B7-H6, экспрессируемый в опухолевой клетке. В некоторых воплощениях, по меньшей мере, один дополнительный (например, второй) домен IgSF, например Nkp30, представляет собой vIgD, который включает одну или несколько аминокислотных модификаций (например, замены, делеции или добавления). В некоторых воплощениях одна или несколько аминокислотных модификаций увеличивают аффинность и/или селективность связывания с B7-H6 по сравнению с немодифицированным доменом IgSF, например, Nkp30, например, по меньшей мере, или, по меньшей мере, около в 1,2 раза, в 1,5 раза, 2-в 3 раза, в 4 раза, в 5 раз, в 6 раз, в 7 раз, в 8 раз, в 9 раз, в 10 раз, в 20 раз, в 30 раз в 40 раз или в 50 раз.

Таблица 3
Примерные варианты полипептиды CD80

Мутация(и)	ECD SEQ ID NO	IgV SEQ ID NO
Дикий тип	28	152
L70Q/A91G	55	153
L70Q/A91G/T130A	56	
L70Q/A91G/I118A/T120S/T130A	57	
V4M/L70Q/A91G/T120S/T130A	58	154
L70Q/A91G/T120S/T130A	59	
V20L/L70Q/A91S/T120S/T130A	60	155
S44P/L70Q/A91G/T130A	61	156
L70Q/A91G/E117G/T120S/T130A	62	
A91G/T120S/T130A	63	157
L70R/A91G/T120S/T130A	64	158
L70Q/E81A/A91G/T120S/I127T/T130A	65	159
L70Q/Y87N/A91G/T130A	66	160
T28S/L70Q/A91G/E95K/T120S/T130A	67	161
N63S/L70Q/A91G/T120S/T130A	68	162
K36E/I67T/L70Q/A91G/T120S/T130A/N152T	69	163
E52G/L70Q/A91G/T120S/T130A	70	164
K37E/F59S/L70Q/A91G/T120S/T130A	71	165
A91G/S103P	72	
K89E/T130A	73	166
A91G	74	
D60V/A91G/T120S/T130A	75	167
K54M/A91G/T120S	76	168
M38T/L70Q/E77G/A91G/T120S/T130A/N152T	77	169
R29H/E52G/L70R/E88G/A91G/T130A	78	170
Y31H/T41G/L70Q/A91G/T120S/T130A	79	171
V68A/T110A	80	172
S66H/D90G/T110A/F116L	81	173
R29H/E52G/T120S/T130A	82	174
A91G/L102S	83	
I67T/L70Q/A91G/T120S	84	175
L70Q/A91G/T110A/T120S/T130A	85	
M38V/T41D/M43I/W50G/D76G/V83A/K89E/T120S/T130A	86	176
V22A/L70Q/S121P	87	177
A12V/S15F/Y31H/T41G/T130A/P137L/N152T	88	178
I67F/L70R/E88G/A91G/T120S/T130A	89	179
E24G/L25P/L70Q/T120S	90	180
A91G/F92L/F108L/T120S	91	181
R29D/Y31L/Q33H/K36G/M38I/T41A/M43R/M47T/E81V/L85R/K89N/A91T/F92P/K93V/R94L/I118T/N149S	92	182
R29D/Y31L/Q33H/K36G/M38I/T41A/M43R/M47T/E81V/L85R/K89N/A91T/F92P/K93V/R94L/N144S/N149S	93	
R29D/Y31L/Q33H/K36G/M38I/T41A/M42T/M43R/M47T/E81V/L85R/K89N/A91T/F92P/K93V/R94L/L148S/N149S	94	183
E24G/R29D/Y31L/Q33H/K36G/M38I/T41A/M43R/M47T/F59L/E81	95	184

V/L85R/K89N/A91T/F92P/K93V/R94L/H96R/N149S/C182S		
R29D/Y31L/Q33H/K36G/M38I/T41A/M43R/M47T/E81V/L85R/K89N/A91T/F92P/K93V/R94L/N149S	96	
R29V/M43Q/E81R/L85I/K89R/D90L/A91E/F92N/K93Q/R94G	97	185
T41I/A91G	98	186
K89R/D90K/A91G/F92Y/K93R/N122S/N177S	99	187
K89R/D90K/A91G/F92Y/K93R	100	
K36G/K37Q/M38I/F59L/E81V/L85R/K89N/A91T/F92P/K93V/R94L/E99G/T130A/N149S	101	188
E88D/K89R/D90K/A91G/F92Y/K93R	102	189, 543
K36G/K37Q/M38I/L40M	103	190
K36G	104	191
R29H/Y31H/T41G/Y87N/E88G/K89E/D90N/A91G/P109S	105	192
A12T/H18L/M43V/F59L/E77K/P109S/I118T	106	193
R29V/Y31F/K36G/M38L/M43Q/E81R/V83I/L85I/K89R/D90L/A91E/F92N/K93Q/R94G	107	194
V68M/L70P/L72P/K86E	108	195
L70Q/A91G/N144D	508	
L70Q/A91G/I118A/T120S/T130A/K169E	509	
V4M/L70Q/A91G/I118V/T120S/T130A/K169E	510	
L70Q/A91G/I118V/T120S/T130A/K169E	511	
L70Q/A91G/I118V/T120S/T130A	512	
V20L/L70Q/A91S/I118V/T120S/T130A	513	
L70Q/A91G/E117G/I118V/T120S/T130A	514	
A91G/I118V/T120S/T130A	515	
L70R/A91G/I118V/T120S/T130A/T199S	516	
L70Q/E81A/A91G/I118V/T120S/I127T/T130A	517	
T28S/L70Q/A91G/E95K/I118V/T120S/I126V/T130A/K169E	518	
N63S/L70Q/A91G/S114T/I118V/T120S/T130A	519	
K36E/I67T/L70Q/A91G/I118V/T120S/T130A/N152T	520	
E52G/L70Q/A91G/D107N/I118V/T120S/T130A/K169E	521	
K37E/F59S/L70Q/A91G/I118V/T120S/T130A/K185E	522	
D60V/A91G/I118V/T120S/T130AK169E	523	
K54M/L70Q/A91G/Y164H/T120S	524	
M38T/L70Q/E77G/A91G/I118V/T120S/T130A/N152T	525	
Y31H/T41G/M43L/L70Q/A91G/I118V/T120S/I126V/T130A	526	
LS656H/D90G/T110A/F116L	527	
R29H/E52G/D90N/I118V/T120S/T130A	528	
R29H/E52G/D90N/I118V/T120S/T130A	529	
I67T/L70Q/A91G/I118V/T120S	530	
L70Q/A91G/T110A/I118V/T120S/T130A	531	
M38V/T41D/M43I/W50G/D76G/V83A/K89E/I118V/T120S/I126V/T130A	532	
A12V/S15F/Y31H/M38L/T41G/M43L/D90N/T130A/P137L/N149D/N152T	533	
I67F/L70R/E88G/A91G/I118V/T120S/T130A	534	
E24G/L25P/L70Q/A91G/I118V/T120S/N152T	535	
A91G/F92L/F108L/I118V/T120S	536	
E88D/K89R/D90K/A91G/F92Y/K93R/N122S/N177S	537	
K36G/K37Q/M38I/L40M/F59L/E81V/L85R/K89N/A91T/F92P/K93V/R94L/E99G/T130A/N149S	539	
K36G/L40M	540	542, 544

Таблица 4

Примерные варианты полипептиды НКр30

Мутация(и)	ECD SEQ ID NO	IgC-подобный домен		IgV-подобный домен	
		SEQ NO	ID	SEQ NO	ID
Дикий тип	54	214		929	
L30V/A60V/S64P/S86G	143	215		504	
L30V	144	216		930	
A60V	145	217		931	
S64P	146	218		932	
S86G	147	219		933	

Таблица 5
Примерные варианты полипептиды CD86

Мутация(и)	ECD SEQ ID NO	IgV SEQ ID NO
Дикий тип	29	220
Q35H/H90L/Q102H	148	221
Q35H	149	222
H90L	150	223
Q102H	151	224

Количество таких доменов IgSF с немодифицированной или модифицированной аффинностью, присутствующих в "стековой" конструкции иммуномодулирующего белка (будь то комбинации дикого типа или компоновки не дикого типа) составляет, по меньшей мере, 2, 3, 4 или 5 и в некоторых воплощениях точно 2, 3, 4 или 5 доменов IgSF (при этом определение количества доменов IgSF с модифицированной аффинностью игнорирует любые их фракционные последовательности неспецифического связывания и/или по существу иммунологически неактивные фракционные последовательности).

В некоторых воплощениях стекового иммуномодулирующего белка, представленного в данном описании, число доменов IgSF составляет, по меньшей мере, 2, где количество IgSF доменов с модифицированной или немодифицированной аффинностью независимо друг от друга составляет по меньшей мере: 0, 1, 2, 3, 4, 5 или 6. Таким образом, количество доменов с модифицированной аффинностью IgSF и количество доменов IgSF с немодифицированной аффинностью, соответственно (домен IgSF модифицированной аффинностью: домен IgSF немодифицированной аффинностью), может составлять точно или не менее: 2:0 (с модифицированной аффинностью дикого типа), 0:2, 2:1, 1:2, 2:2, 2:3, 3:2, 2:4, 4:2, 1:1, 1:3, 3:1, 1:4, 4:1, 1:5 или 5:1.

В некоторых воплощениях стекового иммуномодулирующего белка, по меньшей мере, два из числа доменов с немодифицированной и/или модифицированной аффинностью идентичны доменам IgSF.

В некоторых воплощениях стековый иммуномодулирующий белок, представленный в данном документе, включает, по меньшей мере, два домена IgSF с модифицированной и/или немодифицированной аффинностью из одного представителя IgSF, но в компоновке не дикого типа (в качестве варианта "пермутации"). Одним иллюстративным примером компоновки или пермутации не дикого типа является иммуномодуляторный белок, включающим порядок не дикого типа аффинности последовательностей домена IgSF с модифицированной и/или немодифицированной аффинностью относительно тех, которые обнаруживаются в ICOSL дикого типа, чьи последовательности домена IgSF служили источником вариантных доменов IgSF, предлагаемых в настоящем документе. Таким образом, в одном примере иммуномодулирующий белок может содержать проксимальный IgV и IgC, дистальный к трансмембранному домену, хотя и в форме с немодифицированной аффинностью и/или модифицированной аффинностью. Присутствие в иммуномодулирующем белке, представленном в данном документе, как комбинаций недикого типа, так и компоновок недикого типа доменов IgSF с немодифицированной и/или модифицированной аффинностью также входит в объем представленного объекта изобретения.

В некоторых воплощениях стекового иммуномодулирующего белка, домены IgSF с немодифицированной и/или модифицированной аффинностью являются неидентичными (то есть, разными) доменами IgSF. Неидентичные модифицированные по аффинности домены IgSF специфически связывают в специфических условиях связывания с различными когнатными партнерами по связыванию и являются "неидентичными" независимо от того, являются ли референсные (например, немодифицированные) домены IgSF или домены IgSF дикого типа, из которых они были сконструированы, одинаковыми. Так, например, комбинация недикого типа, по меньшей мере, двух неидентичных доменов IgSF в иммуномодулирующем белке может включать, по меньшей мере, одну последовательность домена IgSF, чье происхождение уникально для одного ICOSL, и, по меньшей мере, одну последовательность второго IgSF, чье происхождение уникально для другого представителя семейства IgSF, который не является ICOSL, где домены IgSF иммуномодулирующего белка находятся в форме с немодифицированной и/или модифицированной аффинностью. Однако в альтернативных воплощениях два неидентичных домена IgSF происходят из одной и той же последовательности доменов IgSF, но, по меньшей мере, один из них с модифицированной аффинностью, так что они специфически связывают различные когнатные партнеры связывания.

Множество доменов IgSF с немодифицированной и/или модифицированной аффинностью в полипептидной цепи стекового иммуномодулирующего белка не должно быть обязательно ковалентно связано непосредственно между собой. В некоторых воплощениях промежуточный интервал одного или нескольких аминокислотных остатков опосредованно ковалентно связывает домены IgSF с немодифицированной аффинностью и/или домены IgSF с модифицированной аффинностью между собой. Связь может осуществляться через от N-концевые остатки с C-концевыми остатками.

В некоторых воплощениях, связь может быть выполнена с помощью боковых цепей аминокислотных остатков, которые не расположены на N-конце или C-конце домена IgSF с модифицированной и/или немодифицированной аффинностью. Таким образом, связи могут быть осуществлены через концевые

или внутренние аминокислотные остатки или их комбинации.

В некоторых воплощениях два или более доменов IgSF, в том числе vIgD из ICOSL и один или более дополнительных доменов IgSF (например, второй или третий вариантный домен IgSF) от другого представителя семейства IgSF, ковалентно или нековалентно связаны между собой. В некоторых воплощениях два или более домена IgSF связаны прямо или опосредованно, например, через линкер. В некоторых воплощениях промежуточный участок из одного или нескольких аминокислотных остатков опосредованно ковалентно связывает домены IgSF между собой. Связь может осуществляться через от N-концевые остатки с C-концевыми остатками. В некоторых воплощениях связь может быть осуществлена через боковые цепи аминокислотных остатков, которые не расположены на N-конце или C-конце домена(ов) IgSF. Таким образом, связи могут быть осуществлены через концевые или внутренние аминокислотные остатки или их комбинации.

В некоторых воплощениях иммуномодулирующий белок содержит, по меньшей мере, два домена IgSF, каждый из которых прямо или опосредованно связан через линкер. В некоторых воплощениях иммуномодулирующий белок содержит, по меньшей мере, три иммуномодулирующих белка, каждый из которых связан прямо или опосредованно через линкер. Различные конфигурации показаны на фиг. 16A и 16B.

В некоторых воплощениях один или более "пептидных линкеров" связывают vIgD из ICOSL и дополнительный домен IgSF (например, второй или третий вариантный домен IgSF). В некоторых воплощениях пептидный линкер может быть одним аминокислотным остатком или иметь большую длину. В некоторых воплощениях пептидный линкер имеет, по меньшей мере, один аминокислотный остаток, но не более 20, 19, 18, 17, 16, 15, 14, 13, 12, 11, 10, 9, 8, 7, 6, 5, 4, 3, 2 или 1 аминокислотного остатка. В некоторых воплощениях линкер представляет собой гибкий линкер. В некоторых воплощениях линкер представляет собой (в однобуквенном аминокислотном коде): GGGGS ("4GS"; SEQ ID NO: 636) или мультимеры линкера 4GS, такие как повторы 2, 3, 4 или 5 линкеров 4GS. В некоторых воплощениях пептидный линкер представляет собой (GGGGS)₂ или (GGGGS)₃, как указано в SEQ ID NO: 229 и 228, соответственно. В некоторых воплощениях линкер также может включать ряд остатков аланина отдельно или в дополнение к другому пептидному линкеру (такому как линкер 4GS или его мультимер). В некоторых воплощениях количество аланиновых остатков в каждой серии составляет: 2, 3, 4, 5 или 6 аланинов. В некоторых воплощениях линкер представляет собой жесткий линкер. Например, линкер представляет собой α -спиральный линкер. В некоторых воплощениях линкер представляет собой (в однобуквенном аминокислотном коде): EAAAK или мультимеры линкера EAAAK, такие как повторы 2, 3, 4 или 5 линкеров EAAAK, как указано в SEQ ID NO: 629 (1xEAAAK), SEQ ID NO: 630 (3xEAAAK) или SEQ ID NO: 631 (5xEAAAK). В некоторых воплощениях линкер может дополнительно включать аминокислоты, введенные путем клонирования и/или из сайта рестрикции, например, линкер может включать аминокислоты GS (в однобуквенном аминокислотном коде), которые введены с использованием сайта рестрикции BAMHI. В некоторых воплощениях линкер (в однобуквенном аминокислотном коде) представляет собой GSGGGGS (SEQ ID NO: 635). В некоторых примерах линкер представляет собой 2xGGGGS, за которым следуют три аланина (GGGGSGGGGSAAA; SEQ ID NO: 230).

В некоторых воплощениях домены IgSF с модифицированной и/или немодифицированной аффинностью связываются "пептидными линкерами дикого типа", вставленными на N-конце и/или C-конце вторых доменов IgSF с модифицированной и/или немодифицированной аффинностью. В некоторых воплощениях присутствует лидерный пептидный линкер, вставленный на N-конце первого домена IgSF и/или первая трейлерная последовательность, вставленная на C-конце первого домена IgSF с модифицированной и/или немодифицированной аффинностью. В некоторых воплощениях присутствует второй лидерный пептидный линкер, вставленный на N-конец второго домена IgSF и/или вторая трейлерная последовательность, вставленная на C-конце второго домена IgSF с модифицированной и/или немодифицированной аффинностью. Если первый и второй домены IgSF с модифицированной и/или немодифицированной аффинностью получены из одного и того же родительского белка и связаны в одной и той же ориентации, то пептидные линкеры дикого типа между первым и вторым доменами IgSF с модифицированной и/или немодифицированной аффинностью не дублируются. Например, когда первый трейлерный пептидный линкер дикого типа и второй лидерный пептидный линкер дикого типа являются одинаковыми, иммуномодулирующий белок II типа не включает ни первый трейлерный пептидный линкер дикого типа, ни второй лидерный пептидный линкер дикого типа.

В некоторых воплощениях иммуномодулирующие белки II типа включают первый лидерный пептидный линкер дикого типа, вставленный на N-конце первого домена IgSF с модифицированной и/или немодифицированной аффинностью, в котором первый лидерный пептидный линкер дикого типа включает, по меньшей мере, 5 (например, по меньшей мере, около любое количество из 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15 или более) последовательных аминокислот из промежуточной последовательности в белке дикого типа из которых первый домен IgSF с модифицированной и/или немодифицированной аффинностью получен между родительским доменом IgSF и непосредственно предшествующим доменом (таким как сигнальный пептид или домен IgSF). В некоторых воплощениях первый лидерный пептидный линкер дикого типа включает всю промежуточную последовательность в белке дикого типа, из которой получа-

ют первый домен IgSF с модифицированной и/или немодифицированной аффинностью между родительским доменом IgSF и непосредственно предшествующим доменом (таким как сигнальный пептид или домен IgSF).

В некоторых воплощениях иммуномодулирующих белки II типа дополнительно включает первый трейлерный пептидный линкер дикого типа, вставленный на С-конце первого домена IgSF с модифицированной и/или немодифицированной аффинностью, в котором первый трейлерный пептидный линкер дикого типа включает, по меньшей мере, 5 (например, по меньшей мере, около любое количество из 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15 или более) последовательных аминокислот из промежуточной последовательности в белке дикого типа, из которого получают первый домен IgSF с модифицированной и/или немодифицированной аффинностью между родительским доменом IgSF и непосредственно следующим доменом (таким как домен IgSF или трансмембранный домен). В некоторых воплощениях первый трейлерный пептидный линкер дикого типа включает всю промежуточную последовательность в белке дикого типа, из которой происходит первый домен IgSF с модифицированной и/или немодифицированной аффинностью между родительским доменом IgSF и непосредственно следующим доменом (например, доменом IgSF или трансмембранным доменом).

В некоторых воплощениях иммуномодулирующий белок II типа дополнительно включает второй лидерный пептидный линкер дикого типа, вставленный на N-конце второго домена IgSF с модифицированной и/или немодифицированной аффинностью, в котором второй лидерный пептидный линкер дикого типа включает, по меньшей мере, 5 (например, по меньшей мере, около любое количество из 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15 или более) последовательных аминокислот из промежуточной последовательности белка дикого типа из которой получают второй домен IgSF с модифицированной и/или немодифицированной аффинностью между родительским доменом IgSF и непосредственно предшествующим доменом (таким как сигнальный пептид или домен IgSF). В некоторых воплощениях второй лидерный пептидный линкер дикого типа включает всю промежуточную последовательность в белке дикого типа, из которой получен второй домен IgSF с модифицированной и/или немодифицированной аффинностью, между родительским доменом IgSF и непосредственно предшествующим доменом (таким как сигнальный пептид или домен IgSF).

В некоторых воплощениях иммуномодулирующий белок II типа дополнительно включает второй продольный пептидный линкер дикого типа, вставленный в С-конце второе домена IgSF с модифицированной и/или немодифицированной аффинностью, в котором второй пептидный линкер дикого типа включает, по меньшей мере, 5 (например, по меньшей мере, любое количество из около 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15 или более) последовательных аминокислот из промежуточной последовательности в белке дикого типа, из которого получают второй домен IgSF с модифицированной и/или немодифицированной аффинностью между родительским доменом IgSF и непосредственно следующим доменом (таким как домен IgSF или трансмембранный домен). В некоторых воплощениях второй конечный пептидный линкер дикого типа включает всю промежуточную последовательность в белке дикого типа, из которой получен второй домен IgSF с модифицированной и/или немодифицированной аффинностью между родительским доменом IgSF и непосредственно следующим доменом (например, доменом IgSF или трансмембранным доменом).

Пример лидерной последовательности и трейлерной последовательности для белка типа II, содержащего домен CD80 IgSF, представлен в SEQ ID NO: 231 и SEQ ID NO: 232. Пример лидерной последовательности и трейлерной последовательности для белка типа II, содержащего домен ICOSL IgSF, представлен в SEQ ID NO: 233 и 234. Примеры лидерной последовательности и трейлерной последовательности для белка типа II, содержащего домен CD86 IgSF, изложены в любой из SEQ ID NO: 236-238. Пример линкерной последовательности дикого типа для белка типа II, содержащего домен IgGF NKp30, представлен в SEQ ID NO: 235.

1. Моновалентные.

В данном документе представлены иммуномодулирующие белки, содержащие вариантный полипептид ICOSL, которые являются моновалентными. В некоторых воплощениях вариантный полипептид ICOSL моновалентного иммуномодулирующего белка прямо или опосредованно связан с другим фрагментом. В некоторых воплощениях дополнительная часть представляет собой белок, пептид, небольшую молекулу или нуклеиновую кислоту. В некоторых воплощениях одновалентный иммуномодулирующий белок представляет собой гибридный белок.

В некоторых воплощениях фрагмент представляет собой молекулу, продлевающую период полужизни. Примеры таких молекул, продлевающих период полужизни, включают, без ограничения указанным, альбумин, альбумин-связывающий полипептид, Pro/Ala/Ser (PAS), С-концевой пептид (СТР) бета-субъединицы хорионического гонадотропина человека, полиэтиленгликоль (PEG), длинные неструктурированные гидрофильные последовательности аминокислот (XTEN), гидроксипропилкрахмал (HES), альбумин-связывающая малая молекула или их комбинацию.

В некоторых воплощениях иммуномодулирующий полипептид, содержащий вариант ICOSL, может включать конформационно неупорядоченные полипептидные последовательности, состоящие из аминокислот Pro, Ala и Ser (см., например, WO2008/155134; SEQ ID NO: 904). В некоторых случаях аминокис-

лотный повтор включает, по меньшей мере, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30 или более аминокислотных остатков, где каждый повтор включает остаток(ки) Ala, Ser и Pro. Таким образом, в данном документе представлен иммуномодулирующий белок, представляющий собой PAS-илированный белок, в котором вариантный полипептид ICOSL прямо или опосредованно связан через линкер с Pro/Ala/Ser (PAS). В некоторых воплощениях может использоваться одна или несколько дополнительных линкерных структур.

В некоторых воплощениях фрагмент облегчает обнаружение или очистку вариантного полипептида ICOSL. В некоторых случаях иммуномодулирующий полипептид содержит метку или слитый домен, например, метка аффинности или очистки, прямо или опосредованно связанная с N- и/или с-концом полипептида ICOSL. Известны различные подходящие полипептидные метки и/или гибридные домены, которые включают, без ограничения указанным, полигистидиновую (His) метку, FLAG-метку (SEQ ID NO: 865), Мус-метку и метку на основе флуоресцентного белка (например, EGFP, указанные в SEQ ID NO: 858, 859 или 896). В некоторых случаях иммуномодулирующий полипептид, включающий вариант ICOSL, содержит, по меньшей мере, шесть остатков гистидина (изложенных в SEQ ID NO: 864). В некоторых случаях иммуномодулирующий полипептид, включающий вариант ICOSL, дополнительно включает различные комбинации фрагментов. Например, иммуномодулирующий полипептид, включающий вариант ICOSL, дополнительно включает одну или несколько полигистидиновых меток и FLAG-меток.

В некоторых воплощениях полипептид ICOSL связан с модифицированной константной областью тяжелой цепи иммуноглобулина (Fc), которая остается в моновалентной форме, такой как представлена в SEQ ID NO: 472.

2. Бивалентные.

В некоторых воплощениях иммуномодулирующий белок, содержащий вариант ICOSL, является мультимерным, таким как бивалентный. В некоторых аспектах иммуномодулирующий белок прямо или опосредованно связан через линкер с доменом мультимеризации. В некоторых аспектах домен мультимеризации увеличивает период полужизни молекулы.

Взаимодействие двух или более вариантных полипептидов ICOSL может быть облегчено за счет их связи, прямо или опосредованно, с любым фрагментом или другим полипептидом, которые сами способны взаимодействовать с образованием стабильной структуры. Например, отдельные кодируемые варианты полипептидных цепей ICOSL могут быть соединены путем мультимеризации, при этом мультимеризация полипептидов опосредуется мультимеризационным доменом. Как правило, домен мультимеризации обеспечивает формирование стабильного межбелкового взаимодействия между первым вариантным полипептидом ICOSL и вторым вариантным полипептидом ICOSL. Гомо- или гетеромультимерные полипептиды могут быть получены при коэкспрессии отдельных вариантных полипептидов ICOSL. Первый и второй вариантные полипептиды ICOSL могут быть одинаковыми или разными.

В некоторых воплощениях домен мультимеризации включает любой, способный образовывать стабильное белок-белковое взаимодействие. Домены мультимеризации могут взаимодействовать через последовательность иммуноглобулина (например, Fc-домен; см., например, International Patent Pub. No. WO 93/10151 и WO 2005/063816 US; U.S. публ. No. 2006/0024298; U.S. Пат. США № 5457035); лейциновую молнию (например, из ядерных трансформирующих белков fos и jun или протоонкогена c-myc или из белка общего контроля азота (GCN4)) (см., например, Busch and Sassone-Corsi (1990) Trends Genetics, 6: 36-40; Gentz et al., (1989) Science, 243: 1695-1699); гидрофобную область; гидрофильную область; или свободный тиол, который образует межмолекулярную дисульфидную связь между химерными молекулами гомо- или гетеромультимера. Кроме того, домен мультимеризации может включать аминокислотную последовательность, содержащую выпуклость, комплементарную аминокислотной последовательности, содержащей углубление, как описано, например, в пат. США США № 5731168; международных патентных публ. No. WO 98/50431 и WO 2005/063816; Ridgway et al. (1996) Protein Engineering, 9:617-621. Такая область мультимеризации может быть сконструирована таким образом, что стерические взаимодействия не только способствовали стабильному взаимодействию, но также способствовали образованию гетеродимеров вместо гомодимеров из смеси химерных мономеров. Обычно выступы конструируют путем замены небольших аминокислотных боковых цепей на границе первого полипептида более крупными боковыми цепями (например, тирозином или триптофаном). Компенсаторные полости идентичного или похожего размера с крупной боковой цепью создают в области контакта второго полипептида путем замены аминокислотных боковых цепей на боковые цепи меньшего размера (например, аланин или треонин). Примерные домены мультимеризации описаны ниже.

Вариантный полипептид ICOSL может быть присоединен где угодно, но обычно через его N- или C-конец, к N- или C-концу домена мультимеризации с образованием химерного полипептида. Связь может быть прямой или опосредованной с помощью линкера. Кроме того, химерный полипептид может представлять собой гибридный белок или может быть образован путем химической связи, такой как ковалентные или нековалентные взаимодействия. Например, при получении химерного полипептида, содержащего домен мультимеризации, нуклеиновая кислота, кодирующая весь или часть вариантного полипептида ICOSL, может быть функционально связана с нуклеиновой кислотой, кодирующей последовательность домена мультимеризации, прямо, опосредованно или необязательно, через линкерный домен.

В некоторых случаях конструкция кодирует химерный белок, где С-конец вариантного полипептида ICOSL соединен с N-концом домена мультимеризации. В некоторых случаях конструкция кодирует химерный белок, где N-конец вариантного полипептида ICOSL соединен с N-или С-концом домена мультимеризации.

Полипептидный мультимер содержит два химерных белка, созданных путем прямого или опосредованного связывания двух одинаковых или разных вариантных полипептидов ICOSL прямо или опосредованно с доменом мультимеризации. В некоторых примерах, где домен мультимеризации представляет собой полипептид, гибридный ген, кодирующий вариантный полипептид ICOSL и домен мультимеризации, вставляется в соответствующий экспрессирующий вектор. Полученный химерный или гибридный белок может экспрессироваться в клетках-хозяевах, трансформированных рекомбинантным экспрессирующим вектором, и может собираться в мультимеры, где домены мультимеризации взаимодействуют с образованием мультимерных полипептидов. Химерная связь доменов мультимеризации вариантных полипептидов ICOSL может быть осуществлена с использованием гетеробифункциональных линкеров.

Полученные в результате химерные полипептиды, такие как гибридные белки и образованные из них мультимеры, могут быть очищены любым подходящим способом, таким как, например, аффинная хроматография на колонках с протеином А или протеином G. Если две молекулы нуклеиновой кислоты, кодирующие разные полипептиды, трансформируются в клетки, происходит образование гомо- и гетеродимеров. Условия для экспрессии можно регулировать так, чтобы образование гетеродимера было предпочтительным по сравнению с образованием гомодимера.

Иммуноглобулиновый домен.

В некоторых воплощениях иммуномодулирующий белок содержит вариантный полипептид ICOSL, присоединенный к Fc-области иммуноглобулина (приводящий к "иммуномодулирующий Fc-гибрид", такой как "вариантный гибрид ICOSL-Fc", также называемый гибридом ICOSL vIgD-Fc). В некоторых воплощениях вариантный гибрид ICOSL-Fc также содержит один или несколько дополнительных доменов IgSF, таких как один или несколько дополнительных vIgD, связанных с vIgD ICOSL. В некоторых воплощениях присоединение вариантного полипептида ICOSL или дополнительного домена IgSF происходит на N-конце Fc. В некоторых воплощениях присоединение вариантного ICOSL или дополнительного полипептида домена IgSF происходит на С-конце Fc. В некоторых воплощениях два или более вариантных полипептида ICOSL или дополнительных вариантных IgSF-домена (одинаковых или разных) независимо присоединены на N-конце и на С-конце.

В некоторых воплощениях Fc является мышинным или человеческим Fc. В некоторых воплощениях Fc представляет собой области Fc из IgG1, IgG2, IgG3 или IgG4 млекопитающих или человека. В некоторых воплощениях Fc получают из IgG1, такого как IgG1 человека. В некоторых воплощениях Fc включает аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO: 226, или аминокислотную последовательность, которая имеет, по меньшей мере, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 99% или более идентичности последовательности с SEQ ID NO: 226.

В некоторых воплощениях Fc-область включает более одной модификации для изменения (например, уменьшения) одной или нескольких из ее нормальных функций. В целом, Fc-область отвечает за эффекторные функции, такие как комплементарно-зависимая цитотоксичность (CDC) и антителозависимая клеточная цитотоксичность (ADCC), в дополнение к антигенсвязывающей способности, которая является основной функцией иммуноглобулинов. Кроме того, последовательность FcRn, присутствующая в области Fc, играет роль регулирования уровня IgG в сыворотке путем увеличения периода полужизни *in vivo* путем конъюгации с рецептором FcRn *in vivo*. В некоторых воплощениях такие функции могут быть уменьшены или изменены в Fc для применения с предлагаемыми Fc-гибридными белками.

В некоторых воплощениях одна или несколько аминокислотных модификаций могут быть введены в Fc-область вариантного гибрида ICOSL-Fc, представленного в данном описании, тем самым формируя вариантную Fc-область. В некоторых воплощениях вариантная Fc-область уменьшает эффекторную функцию. Существует много примеров изменений или мутаций в последовательностях Fc, которые могут изменять эффекторную функцию. Например, WO 2000/42072, WO2006/019447, WO2012/125850, WO2015/107026, US2016/0017041 и Shields et al. J Biol. Chem. 9(2): 6591-6604 (2001) описывают примеры варианты Fc с улучшенным или уменьшенным связыванием с FcR. Содержание этих публикаций конкретно включено в данный документ ссылкой.

В некоторых воплощениях настоящего изобретения предлагаемые вариантные гибриды ICOSL-Fc содержат Fc-область, которая проявляет пониженные эффекторные функции (также называемой инертной Fc или Fc без эффекторной функции), что делает их желательным кандидатом для приложений, в которых период полужизни вариантного гибрида ICOSL -Fc *in vivo* является важным, а некоторые эффекторные функции (такие как CDC и ADCC) не нужны или вредны. Анализы цитотоксичности *in vitro* и/или *in vivo* могут проводиться для подтверждения сокращения/истощения активности CDC и/или ADCC. Например, анализы связывания Fc-рецептора (FcR) могут быть проведены для того, чтобы гарантировать, что вариантный ICOSL- Fc гибрид утратил способность связывания с FcγR (следовательно, вероятно, не имеет активности ADCC), но сохраняет способность связывания FcRn. Первичные клетки,

опосредующие ADCC, NK-клетки, экспрессируют только FcγRIII, тогда как моноциты экспрессируют FcγRI, FcγRII и FcγRIII. Экспрессия FcR на гематопоетических клетках приведена в табл. 3 на стр. 464 Ravetch and Kinet, *Annu. Rev. Immunol.* 9:457-492 (1991). Неограничивающие примеры анализов *in vitro* для оценки активности ADCC представляющей интерес молекулы описаны в патенте Пат. США № 5500362 (см., например, Hellstrom, I. et al. *Proc. Nat'l Acad. Sci. USA* 83: 7059-7063 (1986) и Hellstrom, I et al., *Proc. Nat'l Acad. Sci. USA* 82:1499-1502 (1985); U.S. Пат. США № 5821337 (см. Bruggemann, M. et al., *J. Exp. Med.* 166: 1351-1361 (1987)). Альтернативно, могут быть использованы способы нерадиоактивного анализа (см., например, нерадиоактивный анализ цитотоксичности АСТП™ для проточной цитометрии (CellTechnology, Inc. Маунтин-Вью, Калифорния; и CytoTox 96™ нерадиоактивный анализ цитотоксичности (Promega, Мэдисон, Висконсин). Полезные эффекторские клетки для таких анализов включают мононуклеарные клетки периферической крови (ПВМС) и клетки-натуральные киллеры (NK). В ином случае или дополнительно активность ADCC представляющей интерес молекулы может быть оценена *in vivo*, например, в модели на животных, такой как описанная в Clynes et al. *Proc. Nat'l Acad. Sci. USA* 95:652-656 (1998). Анализы связывания C1q также могут быть проведены для подтверждения того, что гибридный вариантный ICOSL-Fc не может связывать C1q и, следовательно, не обладает активностью CDC. См., например, ELISA для определения связывания C1q и C3c в WO 2006/029879 и WO 2005/100402. Для оценки активации комплемента может быть проведен анализ CDC (см., например, Gazzano-Santoro et al., *J. Immunol. Methods* 202:163 (1996); Cragg, M. S. et al., *Blood* 101:1045-1052 (2003); b Cragg, M. S. and M. J. Glennie, *Blood* 103:2738-2743 (2004)). Связывание FcRn и определение клирена/полужизни *in vivo* также могут быть выполнены с использованием способов, известных в данной области (см., например, Petkova, SB et al., *Immunol.* 18(12): 1759-1769 (2006)).

Вариантные гибриды ICOSL-Fc с пониженной эффекторной функцией включают те, у которых заменен один или несколько остатков в области Fc из числа 238, 265, 269, 270, 297, 327 и 329 по нумерации EU (Пат. США США № 6737056). Такие Fc-мутанты включают Fc-мутанты с заменами в двух или более положениях аминокислот из числа 265, 269, 270, 297 и 327 по нумерации EU, включая так называемый "DANA" Fc-мутант с заменой остатков 265 и 297 на аланин (Пат. США США № 7323281).

В некоторых воплощениях Fc-область вариантных ICOSL-Fc гибридов имеет Fc область, в которой любая одна или несколько из аминокислот в положениях 234, 235, 236, 237, 238, 239, 270, 297, 298, 325, и 329 (обозначенные по нумерации EU) заменены различными аминокислотами по сравнению с нативной Fc-областью. Такие изменения Fc-области не ограничиваются описанными выше изменениями и включают, например, такие изменения, как дегликозилированные цепи (N297A и N297Q), IgG1-N297G, IgG1-L234A/L235A, IgG1-L234A/L235E/G237A, IgG1-A325A/A330S/P331S, IgG1-C226S/C229S, IgG1-C226S/C229S/E233P/L234V/L235A, IgG1-E233P/L234V/L235A/G236del/S267K, IgG1-L234F/L235E/P331S, IgG1-S267E/L328F, IgG2-V234A/G237A, IgG2-H268Q/V309L/A330S/A331S, IgG4-L235A/G237A/E318A и IgG4-L236E, описанные в WO 2008/092117; аминокислотные вставки в положениях 233, 234, 235 и 237 (обозначены по нумерации EU); и изменения в сайтах, описанных в WO 2000/042072.

Описаны некоторые варианты Fc с повышенным или пониженным связыванием с FcR. (См., например, патенты США США No. 6,737,056; WO 2004/056312, WO2006/019447 и Shields et al., *J. Biol. Chem.* 9(2): 6591-6604 (2001).)

В некоторых воплощениях изобретения, предложен вариант синтеза ICOSL -Fc, включающий вариантную Fc-область, содержащую одну или несколько аминокислотных замен, которые увеличивают период полужизни и/или улучшение связывания с неонатальным рецептором Fc (FcRn). Антитела с повышенным периодом полужизни и улучшенным связыванием с FcRn описаны в US2005/0014934A1 (Hinton et al.) или WO2015107026. Эти антитела содержат Fc-область с одной или несколькими заменами, которые улучшают связывание Fc-области с FcRn. Такие варианты Fc включают те, которые имеют замены в одном или нескольких остатках области Fc: 238, 256, 265, 272, 286, 303, 305, 307, 311, 312, 317, 340, 356, 360, 362, 376, 378, 380, 382, 413, 424 или 434 в соответствии с нумерацией EU, например, замена остатка 434 в Fc-области (Пат. США США №7371826).

В некоторых воплощениях Fc-область вариантного гибрида ICOSL-Fc содержит одну или несколько аминокислотных замен E356D и M358L по нумерации EU. В некоторых воплощениях Fc-область вариантного гибрида ICOSL-Fc содержит одну или несколько аминокислотных замен C220S, C226S и/или C229S по нумерации EU. В некоторых воплощениях Fc-область вариантного гибрида ICOSL включает одну или несколько аминокислотных замен R292C и V302C. См. также Duncan & Winter, *Nature* 322: 738-40 (1988); Пат. США США № 5648260; Пат. США CIF № 5624821; и WO 94/29351, касающейся других примеров вариантов Fc-области.

В некоторых воплощениях Fc IgG1 дикого типа может представлять собой Fc, представленный в SEQ ID NO: 226, имеющий аллотип, содержащий остатки Glu (E) и Met (M) в положениях 356 и 358 по нумерации EU (например, аллотип f), В других воплощениях Fc IgG1 дикого типа содержит аминокислоты аллотипа G1m1 человека, такие как остатки, содержащие Asp (D) и Leu (L) в положениях 356 и 358, например, как указано в SEQ ID NO: 927. Таким образом, в некоторых случаях представленный в данном

документе Fc может содержать аминокислотные замены E356D и M358L для восстановления остатков аллотипа G1 m1 (например, альфа-аллотипа). В некоторых аспектах Fc дикого типа модифицируют одной или несколькими аминокислотными заменами, чтобы уменьшить эффекторную активность или сделать Fc инертным для эффекторной функции Fc. Типичные мутации с потерей эффекторной функции или инертные мутации включают мутации, описанные в данном документе. Среди мутаций с потерей эффекторной функции, которые могут быть включены в Fc конструкций, предлагаемых в настоящем документе, предлагаются L234A, L235E и G237A по нумерации EU. В некоторых воплощениях Fc дикого типа дополнительно модифицируется удалением одного или нескольких остатков цистеина, например заменой остатков цистеина на остаток серина в положении 220 (C220S) по нумерации EU. Примерные инертные Fc-области, имеющие пониженную эффекторную функцию, приведены в SEQ ID NO: 633 или 477 и SEQ ID NO: 474 или 637, которые основаны на аллотипах, указанных в SEQ ID NO: 226 или SEQ ID NO: 927, соответственно. В некоторых воплощениях Fc-область, используемая в конструкции, предоставленной в настоящем документе, может дополнительно не иметь С-концевой остаток лизина.

В некоторых воплощениях в Fc-область вносятся изменения, которые приводят к уменьшению связывания C1q и/или комплемент-зависимой цитотоксичности (CDC), например, как описано в Пат. США США № 6194551, WO 99/51642 и Idusogie et al., J. Immunol. 164: 4178-4184 (2000).

В некоторых воплощениях изобретения, предлагается гибридный вариант ICOSL-Fc, включающий вариант Fc-область, содержащий одну или несколько аминокислотных модификаций, где вариантная Fc-область является производным IgG1, такого как IgG1 человека. В некоторых воплощениях вариантная Fc-область получена из аминокислотной последовательности, представленной в SEQ ID NO: 226. В некоторых воплощениях Fc проявляет пониженную эффекторную функцию. В некоторых воплощениях Fc включает, по меньшей мере, одну аминокислотную замену, которая представляет собой N82G по нумерации SEQ ID NO: 226 (что соответствует N297G в соответствии с нумерацией EU). В некоторых воплощениях Fc дополнительно включает, по меньшей мере, одну аминокислотную замену, которая представляет собой R77C или V87C по нумерации SEQ ID NO: 226 (соответствующих R292C или V302C в соответствии с нумерацией EU). В некоторых воплощениях вариант Fc-области дополнительно включает модификацию аминокислоты C5S по нумерации SEQ ID NO: 226 (что соответствует C220S в соответствии с нумерацией EU). Например, в некоторых воплощениях вариант Fc-области включает следующие модификации аминокислот: V297G и одну или несколько из следующих модификаций аминокислот C220S, R292C или V302C по нумерации EU (соответствует N82G и одной или нескольким из следующих аминокислотных модификаций C5S, R77C или V87C относительно SEQ ID NO: 226), например Fc-область включает последовательность, представленную в SEQ ID NO: 476. В некоторых воплощениях вариант Fc-области включает одну или несколько аминокислотных модификаций C220S, L234A, L235E или G237A, например, Fc-область включает последовательность, представленную в SEQ ID NO: 477. В некоторых воплощениях вариант Fc-области включает одну или несколько аминокислотных модификаций C220S, E233P, L234V, L235A, G236del or S267K, например, Fc-область включает последовательность, представленную в SEQ ID NO: 478. В некоторых воплощениях вариант Fc-области включает одну или несколько аминокислотных модификаций C220S, L234A, L235E, G237A, E356D или M358L, например, Fc-область включает последовательность, представленную в SEQ ID NO: 474.

В некоторых воплощениях в Fc-области отсутствует С-концевой лизин, соответствующий положению 232 референсной (например, немодифицированной) Fc или Fc дикого типа, представленной в SEQ ID NO: 56 (соответствует K447del по нумерации EU). В некоторых воплощениях, поскольку С-концевой лизин может быть дифференцированно удален во время биосинтеза, удаление С-концевого остатка лизина приводит к более гомогенному продукту, при экспрессии белка в клетках. В некоторых аспектах такая Fc-область может дополнительно включать одну или несколько дополнительных модификаций, например, аминокислотные замены, такие как любые из описанных. Пример такой Fc-области приведен в SEQ ID NO: 632, 633, 634 или 637.

В некоторых воплощениях предложен вариантный гибридный ICOSL-Fc, содержащий вариант Fc-область, в которой вариант Fc включает аминокислотную последовательность, представленную в любой из SEQ ID NO: 474, 476, 477, 478 или 507 или аминокислотную последовательность, которая имеет, по меньшей мере, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 99% или более идентичности последовательности с любой из SEQ ID NO: 474, 476, 477, 478 или 507. В некоторых воплощениях Fc проявляет пониженную эффекторную функцию.

В некоторых воплощениях Fc является производным от IgG2, такого как IgG2 человека. В некоторых воплощениях Fc включает аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO: 227, или аминокислотную последовательность, которая имеет, по меньшей мере, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 99% или более идентичности последовательности с SEQ ID NO: 227.

В некоторых воплощениях Fc включает аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO: 505 или аминокислотную последовательность, которая обладает по меньшей мере, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 99% или более идентичности последовательности с SEQ ID NO: 505. В некоторых воплощениях Fc IgG4 представляет собой стабилизированную Fc, в котором домен CH3 человеческого IgG4 замещен доменом CH3 человеческого IgG1 и который проявляет ингибирован-

ное образование агрегатов, антитело, в котором домены CH3 и CH2 человеческого IgG4 замещены доменами CH3 и CH2 человеческого IgG1 соответственно или антитело, в котором аргинин в положении 409, указанный по индексу EU, предложенном Kabat et al. человеческого IgG4 замещен лизином, и которое проявляет ингибированное образование агрегатов (см., например, патенты США No. 6159477). В некоторых воплощениях Fc представляет собой IgG4, содержащий мутацию S228P, которая, как было показано, предотвращает рекомбинацию между терапевтическим антителом и эндогенным IgG4 путем обмена Fab-плеча (см., например, Labrijin et al. (2009) *Nat. Biotechnol.*, 27(8)767-71.) В некоторых воплощениях Fc включает аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO: 506, или аминокислотную последовательность, которая имеет, по меньшей мере, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 99% или более идентичности последовательности с SEQ ID NO: 506.

В некоторых воплощениях вариантный полипептид ICOSL непосредственно связана с последовательностью Fc. В некоторых воплощениях вариантный полипептид ICOSL опосредованно связан с последовательностью Fc, например, через линкер. В некоторых воплощениях один или несколько "пептидных линкеров" связывают вариантный полипептид ICOSL и домен Fc. В некоторых воплощениях пептидный линкер может быть одним аминокислотным остатком или иметь большую длину. В некоторых воплощениях пептидный линкер имеет, по меньшей мере, один аминокислотный остаток, но не более 20, 19, 18, 17, 16, 15, 14, 13, 12, 11, 10, 9, 8, 7, 6, 5, 4, 3, 2 или 1 аминокислотного остатка. В некоторых воплощениях линкер представляет собой три аланина (AAA). В некоторых воплощениях линкер представляет собой (в однобуквенном аминокислотном коде): GGGGS ("4GS"; SEQ ID NO: 636) или мультимеры 4GS-линкера, такие как повторы 2, 3, 4, 5 или линкеры 6 4GS, такие как указанные в SEQ ID NO: 229 (2xGGGGS) или SEQ ID NO: 228 (3xGGGGS). В некоторых воплощениях линкер представляет собой жесткий линкер. Например, линкер представляет собой α -спиральный линкер. В некоторых воплощениях линкер представляет собой (в однобуквенном аминокислотном коде): EAAAK или мультимеры линкера EAAAK, такие как повторы 2, 3, 4 или 5 линкеров 4GS, как указано в SEQ ID NO: 629 (EAAAK) или SEQ ID NO: 630 (3xEAAAK) или SEQ ID NO: 631 (5xEAAAK). В некоторых воплощениях линкеры начинаются с одного или нескольких блоков EAAAK и могут быть удлинены путем добавления последовательностей A, AA, AAA, AAAA, EAAAA и EAAAK. В некоторых воплощениях линкер может дополнительно включать аминокислоты, введенные путем клонирования и/или из сайта рестрикции, например, линкер может включать аминокислоты GS (в однобуквенном аминокислотном коде), которые введены с использованием сайта рестрикции BAMHI. В некоторых воплощениях линкер (в однобуквенном аминокислотном коде) представляет собой GSGGGGS (SEQ ID NO: 635). В некоторых примерах линкер представляет собой 2xGGGGS, за которым следуют три аланина (GGGGS GGGGS AAA; SEQ ID NO: 230).

В некоторых воплощениях вариантный гибридный белок ICOSL-Fc представляет собой димер, образованный двумя вариантными полипептидами ICOSL-Fc, связанными с доменом Fc. В некоторых конкретных воплощениях идентичные или по существу идентичные виды (с учетом 3 или меньшего количества различий в аминокислотных последовательностях на N-конце или C-конце) вариантных гибридных полипептидов ICOSL-Fc будут димеризоваться с созданием гомодимера. В некоторых воплощениях димер является гомодимером, в котором два вариантных полипептида ICOSL-Fc являются одинаковыми. В ином случае, различные разновидности гибридных полипептидов ICOSL-Fc можно димеризовать, чтобы получить гетеродимер. Таким образом, в некоторых воплощениях димер представляет собой гетеродимер, в котором два вариантных полипептида ICOSL-Fc различны.

В некоторых воплощениях представлен вариантный гибридный белок ICOSL-Fc, содержащий вариантный полипептид ICOSL, который включает одну или несколько аминокислотных модификаций в референсном ICOSL, как описано в разделе II, который прямо или опосредованно связан с Fc-областью. В некоторых случаях C-конец вариантного полипептида ICOSL присоединен к N-концу Fc-области. В некоторых воплощениях вариант ICOSL гибрида ICOSL-Fc содержит одну или несколько аминокислотных модификаций в аминокислотной последовательности референсного домена IgV, указанного в SEQ ID NO: 545. В конкретных случаях такой иммуномодулирующий белок содержит вариантный полипептид ICOSL, содержащий домен IgV, такой как домен IgV, представленный в любом из SEQ ID NO: 197-199, 201-208, 210, 212, 240, 326-340, 382-386, 425-426, 434, 546-599, 686-857, 906-907, 909-910 или домен IgV, который имеет, по меньшей мере, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 99% к любому из SEQ ID NO: 197-199, 201-208, 210, 212, 240, 326-340, 382-386, 425-426, 434, 546-599, 686-857, 906-907, 909-910 и содержит одну или несколько аминокислотных модификаций, соответствующей SEQ ID NO. В некоторых воплощениях вариантный полипептид ICOSL имеет домен IgSF (например, домен IgV), который проявляет повышенную аффинность связывания с CD28 или ICOS, такой как любая из модификаций аминокислот, описанных в настоящем документе. В некоторых воплощениях вариантный полипептид ICOSL имеет домен IgSF (например, домен IgV), содержащий одну или более аминокислотных модификаций, например, замену в референсном ICOSL или специфическом связывающем фрагменте в соответствующем положении(ях) 52, 57 или 100 относительно нумерации SEQ ID NO: 32. В некоторых воплощениях вариантный полипептид ICOSL имеет одну или несколько аминокислотных модификаций, например, замен, выбранных из N52A, N52C, N52D, N52G, N52H, N52L, N52K, N52M, N52P, N52Q, N52R, N52S, N52T, N52V, N52Y, N57A, N57E, N57F, N57H, N57K, N57L, N57M, N57P, N57Q, N57S, N57T,

N57V, N57W, N57Y, Q100A, Q100D, Q100E, Q100G, Q100K, Q100L, Q100M, Q100N, Q100R, Q100P, Q100S, Q100T или Q100V. Примеры таких вариантных молекул включают любые, как описано в настоящем документе. В некоторых воплощениях вариантный полипептид ICOSL содержит аминокислотные модификации N52H/N57Y/Q100R (например, является или включает домен IgV, указанный в SEQ ID NO: 565). В некоторых воплощениях вариантный полипептид ICOSL содержит аминокислотные модификации N52D (например, является или включает домен IgV, указанный в SEQ ID NO: 548). В некоторых воплощениях вариантный полипептид ICOSL содержит аминокислотные модификации N52H/Q100R (например, является или включает домен IgV, указанный в SEQ ID NO: 567). В некоторых воплощениях вариантный полипептид ICOSL содержит аминокислотные модификации N52L/N57H/Q100R (например, является или включает домен IgV, указанный в SEQ ID NO: 761). В некоторых воплощениях вариантный полипептид ICOSL содержит аминокислотные модификации N52H/N57Y/Q100P (например, является или включает домен IgV, указанный в SEQ ID NO: 570).

В конкретных воплощениях таких гибридных белков ICOSL-Fc, полипептид Fc представляет собой вариант Fc-области человеческого IgG1, который проявляет пониженные эффекторные функции, такие как любые из описанных. В некоторых воплощениях Fc-область представляет собой человеческий IgG1, который содержит аминокислотные модификации N297G, E233P/L234V/L235A/G236del/S267K или L234A/L235E/G237A, где остаток пронумерован в соответствии с индексом EU по Kabat. В некоторых воплощениях вариантная Fc-область из IgG1 дополнительно включает аминокислотную замену C220S, где остатки пронумерованы в соответствии с индексом EU по Kabat. В некоторых воплощениях Fc-область содержит K447del, где остаток пронумерован в соответствии с индексом EU по Kabat. В некоторых аспектах Fc-область включает последовательность аминокислотной последовательности, представленную в любой из SEQ ID NO: 474, 476, 477, 478, 633 или 637, или аминокислотную последовательность, которая проявляет, по меньшей мере, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 99% или более идентичности последовательностям с любой из SEQ ID NO: 474, 476, 477, 478, 633 или 637 и содержат аминокислотные замены соответствующего SEQ ID NO. Связь между вариантным полипептидом ICOSL IgSF (например, IgV) и Fc может осуществляться через пептидный линкер, такой как любой из описанных. В некоторых воплощениях линкер представляет собой GGGGS ("4GS"; SEQ ID NO: 636), SEQ ID NO: 229 (2xGGGGS) или SEQ ID NO: 228 (3xGGGGS). В конкретных примерах С-конец вариантного полипептида ICOSL присоединен к N-концу Fc-области, так что порядок компонентов представляет собой вариантный ICOSL-линкер-Fc.

В некоторых воплощениях предлагается вариантный гибридный белок ICOSL-Fc, например, вариантный ICOSL-линкер-Fc, содержащий вариантный домен ICVL IgV, указанный в SEQ ID NO: 565, линкер, указанный в SEQ ID NO: 636, и полипептид Fc, указанный в SEQ ID NO: 637. В некоторых воплощениях предлагается вариантный гибридный белок ICOSL-Fc, например, вариантный ICOSL-линкер-Fc, содержащий вариантный домен ICVL IgV, указанный в SEQ ID NO: 565, линкер, указанный в SEQ ID NO: 636, и полипептид Fc, указанный в SEQ ID NO: 474. В некоторых воплощениях предлагается вариантный гибридный белок ICOSL-Fc, например, вариантный ICOSL-линкер-Fc, содержащий вариантный домен ICVL IgV, указанный в SEQ ID NO: 565, линкер, указанный в SEQ ID NO: 636, и полипептид Fc, указанный в SEQ ID NO: 477. В некоторых воплощениях предлагается вариантный гибридный белок ICOSL-Fc, например, вариантный ICOSL-линкер-Fc, содержащий вариантный домен ICVL IgV, указанный в SEQ ID NO: 565, линкер, указанный в SEQ ID NO: 636, и полипептид Fc, указанный в SEQ ID NO: 633.

В некоторых воплощениях предлагается вариантный гибридный белок ICOSL-Fc, например, вариантный ICOSL-линкер-Fc, содержащий вариантный домен ICVL IgV, указанный в SEQ ID NO: 565, линкер, указанный в SEQ ID NO: 229, и полипептид Fc, указанный в SEQ ID NO: 637. В некоторых воплощениях предлагается вариантный гибридный белок ICOSL-Fc, например, вариантный ICOSL-линкер-Fc, содержащий вариантный домен ICVL IgV, указанный в SEQ ID NO: 565, линкер, указанный в SEQ ID NO: 229, и полипептид Fc, указанный в SEQ ID NO: 474. В некоторых воплощениях предлагается вариантный гибридный белок ICOSL-Fc, например, вариантный ICOSL-линкер-Fc, содержащий вариантный домен ICVL IgV, указанный в SEQ ID NO: 565, линкер, указанный в SEQ ID NO: 229, и полипептид Fc, указанный в SEQ ID NO: 477. В некоторых воплощениях предлагается вариантный гибридный белок ICOSL-Fc, например, вариантный ICOSL-линкер-Fc, содержащий вариантный домен ICVL IgV, указанный в SEQ ID NO: 565, линкер, указанный в SEQ ID NO: 229, и полипептид Fc, указанный в SEQ ID NO: 633.

В некоторых воплощениях предлагается вариантный гибридный белок ICOSL-Fc, например, вариантный ICOSL-линкер-Fc, содержащий вариантный домен ICVL IgV, указанный в SEQ ID NO: 565, линкер, указанный в SEQ ID NO: 228, и полипептид Fc, указанный в SEQ ID NO: 637. В некоторых воплощениях предлагается вариантный гибридный белок ICOSL-Fc, например, вариантный ICOSL-линкер-Fc, содержащий вариантный домен ICVL IgV, указанный в SEQ ID NO: 565, линкер, указанный в SEQ ID NO: 228, и полипептид Fc, указанный в SEQ ID NO: 474. В некоторых воплощениях предлагается вариантный гибридный белок ICOSL-Fc, например, вариантный ICOSL-линкер-Fc, содержащий вариантный домен ICVL IgV, указанный в SEQ ID NO: 565, линкер, указанный в SEQ ID NO: 228, и полипептид Fc,

указанный в SEQ ID NO: 477. В некоторых воплощениях предлагается вариантный гибридный белок ICOSL-Fc, например, вариантный ICOSL-линкер-Fc, содержащий вариантный домен ICVL IgV, указанный в SEQ ID NO: 565, линкер, указанный в SEQ ID NO: 228, и полипептид Fc, указанный в SEQ ID NO: 633.

В некоторых воплощениях предлагается вариантный гибридный белок ICOSL IgSF Fc, который имеет аминокислотную последовательность, указанную в SEQ ID NO: 928, или аминокислотную последовательность, которая имеет, по меньшей мере, 85, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 99% от SEQ ID NO: 928. В некоторых воплощениях вариантный гибридный белок ICOSL IgSF Fc связывается с CD28 и ICOS, например, с повышенной аффинностью связывания по сравнению с референсным гибридным белком (дикого типа) ICOSL-Fc. В некоторых воплощениях вариантный гибридный ICOSL IgSF Fc проявляет пониженную эффекторную функцию Fc по сравнению с гибридом с Fc IgG1 человека дикого типа.

В некоторых воплощениях предлагается иммуномодулирующий белок с мультидоменным стеком, в котором два или более домена IgSF, в том числе vIgD из ICOSL и один или более дополнительных доменов IgSF (например, второй вариантный домен IgSF) из другого представителя семейства IgSF, связаны или присоединены к Fc с образованием гибрида Fc, который при экспрессии в клетке, может, в некоторых аспектах, продуцировать иммуномодулирующий белок с димерным мультидоменным стеком. Таким образом, также предлагаются димерные мультидоменные иммуномодулирующие белки.

В некоторых воплощениях вариантный полипептид ICOSL и одного или более дополнительных доменов IgSF независимо связаны, прямо или опосредованно, с N- или C-концом Fc-области. В некоторых воплощениях вариантный полипептид ICOSL и, по меньшей мере, один или более дополнительных доменов IgSF связаны прямо или опосредованно, и один из вариантных ICOSL или один из одного или более дополнительных доменов IgSF также прямо или опосредованно связаны с N- или C-концом Fc-области. В некоторых воплощениях N- или C-конец Fc-области связан с вариантным полипептидом ICOSL или одним или несколькими дополнительными доменами IgSF, а другой N- или C-конец Fc-области связан с другим вариантным ICOSL или другим из одного или нескольких дополнительных доменов IgSF. В некоторых воплощениях связь с Fc осуществляется через пептидный линкер, например пептидный линкер, такой как описано выше. В некоторых воплощениях связь между вариантным ICOSL и вторым доменом IgSF осуществляется через пептидный линкер, например пептидный линкер, такой как описанный выше. В некоторых воплощениях связь между вариантным ICOSL и одним или несколькими дополнительными доменами IgSF осуществляется через пептидный линкер, например пептидный линкер, такой как описанный выше. В некоторых воплощениях vIgD ICOSL, один или несколько дополнительных доменов IgSF и домен Fc могут быть связаны между собой в любой из многочисленных конфигураций, как показано на фиг. 16A и 16B. В некоторых воплощениях вариантный гибридный ICOSL-Fc может дополнительно содержать сигнальный пептид, такой как примерный сигнальный пептид, который содержится в последовательности аминокислот, представленной в SEQ ID NO: 59 или 225. Примерные конфигурации описаны в примерах.

В некоторых воплощениях изобретения стековый иммуномодулирующий белок представляет собой димер, образованный двумя иммуномодулирующими гибридными полипептидами Fc. Также предлагаются молекулы нуклеиновых кислот, кодирующие любой из стековых иммуномодулирующих белков. В некоторых воплощениях димерный многодоменный стековый иммуномодулирующий белок может быть получен в клетках путем экспрессии или, в некоторых случаях, совместной экспрессии иммуномодулирующих Fc-гибридных полипептидов, таких как описанные ниже.

В некоторых воплощениях димерный многодоменный стековый иммуномодулирующий белок является двухвалентным для каждой субъединицы Fc, одновалентным для каждой субъединицы, или двухвалентным для одной субъединицы и четырехвалентным для другой.

В некоторых воплощениях димерный многодоменный стековый иммуномодулирующий белок представляет собой гомодимерный многодоменный стековый Fc-белок. В некоторых воплощениях димерный многодоменный стековый иммуномодулирующий белок включает первый стековый иммуномодулирующий гибридный полипептид Fc и второй стековый иммуномодулирующий гибридный полипептид Fc, в котором первый и второй полипептиды являются одинаковыми. В некоторых воплощениях Fc-часть полипептида может представлять собой любой Fc, описанный выше.

В некоторых воплощениях мультидоменная стековая молекула включает первый полипептид Fc, содержащий вариантный ICOSL и второй домен IgSF, и второй полипептид Fc, содержащий вариантный ICOSL и второй домен IgSF. В некоторых воплощениях мультидоменная стековая молекула включает первый полипептид Fc, содержащий вариантный ICOSL и второй домен IgSF, и третий домен IgSF, и второй гибридный полипептид Fc, содержащий вариантный ICOSL и второй домен IgSF и третий домен IgSF. В некоторых воплощениях Fc-часть первого и/или второго гибридного полипептида может представлять собой любой Fc, как описано выше. В некоторых воплощениях Fc-часть или область первого и второго гибридных полипептидов являются одинаковыми.

В некоторых воплощениях предлагается иммуномодулирующий белок, который представляет собой мультидоменный стек ICOSL-NKp30, содержащий любой из вариантных полипептидов ICOSL и один или несколько доменов IgF из NKp30, например, NKp30 дикого типа или немодифицированного

NKp30, такого как домен IgV, указанный в SEQ ID NO: 929, или ECD или его связывающая часть, указанную в SEQ ID NO: 215, или его связывающая часть. В некоторых воплощениях предлагается иммуномодулирующий белок, содержащий любой вариантный полипептид ICOSL и один или несколько доменов IgSF варианта NKp30, содержащего одну или несколько аминокислотных модификаций в последовательности дикого типа или немодифицированной последовательности, представленной в SEQ ID NO: 215 или 929. В некоторых воплощениях одна или несколько модификаций аминокислот (например, замен) включают одну или несколько из L30V, A60V, S64P, S86G, таких как 1, 2, 3 или 4 таких аминокислотных модификаций. В некоторых аспектах вариант NKp30 мультидоменных стековых полипептидов представляет собой или включает вариантный домен IgV, такой как вариантный домен IgV, указанный в любом из SEQ ID NO: 504, 930, 931, 932 или 933, или IgV домен, который имеет, по меньшей мере, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 99% с любой из SEQ ID NO: 504, 930, 931, 932 или 933 и содержит одну или несколько аминокислотных модификаций соответствующей SEQ ID NO. В некоторых аспектах вариантный полипептид NKp30 мультидоменных стековых полипептидов представляет собой или включает вариант домена ECD, такой как вариант ECD, представленный в любой из SEQ ID NO: 215, 216, 217, 218 или 219, или домен ECD который имеет, по меньшей мере, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 99% с любой из SEQ ID NO: 215, 216, 217, 218 или 219 и содержит одну или несколько аминокислотных модификаций соответствующей SEQ ID NO.

В любом из таких воплощений мультидоменного стека ICOSL-NKp30, вариантный полипептид ICOSL может включать любой, описанный в разделе II, содержащий вариантный домен IgSF (например, IgV или ECD), такой как включение любой из аминокислотных модификаций, указанных в табл. 1. В некоторых случаях такой иммуномодулирующий белок содержит вариантный полипептид ICOSL, содержащий домен ECD, такой как домен ECD, указанный в любом из SEQ ID NO: 09-142, 239, 280-325, 364-381, 387-424, 427-433, 435-470, 638-685, 905, 908, или ECD-домен, который имеет, по меньшей мере, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 99% к любому из SEQ ID NO: 109-142, 239, 280-325, 364-381, 387-424, 427-433, 435-470, 638-685, 905, 908 и содержит одну или несколько аминокислотных модификаций соответствующей SEQ ID NO. В конкретных случаях такой иммуномодулирующий белок содержит вариантный полипептид ICOSL, содержащий домен IgV, такой как домен IgV, представленный в любом из SEQ ID NO: 197-199, 201-208, 210, 212, 240, 326-340, 382-386, 425-426, 434, 546-599, 686-857, 906-907, 909-910 или домен IgV, который имеет, по меньшей мере, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 99% к любому из SEQ ID NO: 197-199, 201-208, 210, 212, 240, 326-340, 382-386, 425-426, 434, 546-599, 686-857, 906-907, 909-910 и содержит одну или несколько аминокислотных модификаций, соответствующей SEQ ID NO. В некоторых воплощениях вариантный полипептид ICOSL имеет домен IgSF (например, домен IgV), который проявляет повышенную аффинность связывания с CD28 или ICOS, как описано где-либо в данном документе. В некоторых воплощениях вариантный полипептид ICOSL имеет домен IgSF (например, домен IgV), содержащий одну или более аминокислотную модификацию, например, замену в референсном ICOSL или специфическом связывающем фрагменте в соответствующем положении(ях) 52, 57 или 100 относительно нумерации SEQ ID NO: 32. В некоторых воплощениях вариантный полипептид ICOSL имеет одну или несколько аминокислотных модификаций, например, замен, выбранных из N52A, N52C, N52D, N52G, N52H, N52L, N52K, N52M, N52P, N52Q, N52R, N52S, N52T, N52V, N52Y, N57A, N57E, N57F, N57H, N57K, N57L, N57M, N57P, N57Q, N57S, N57T, N57V, N57W, N57Y, Q100A, Q100D, Q100E, Q100G, Q100K, Q100L, Q100M, Q100N, Q100R, Q100P, Q100S, Q100T или Q100V. Примеры таких вариантных молекул включают любые, как описано в настоящем документе. В некоторых воплощениях вариантный полипептид ICOSL содержит модификации аминокислот N52D (например, представляет собой или включен в домен IgV, указанный в SEQ ID NO: 548), N52H/Q100R (например, представляет собой или включен в домен IgV, указанный в SEQ ID NO: 567), N52H/N57Y/Q100R (например, представляет собой или включен в домен IgV, указанный в SEQ ID NO: 565), или N52L/N57H/Q100R (например, представляет собой или включен в домен IgV, указанный в SEQ ID NO: 761).

В некоторых воплощениях предоставленные иммуномодулирующие белки с множеством доменов, такие как иммуномодулирующий белок с множеством доменов ICOSL-NKp30, слиты с полипептидом Fc. В конкретных воплощениях полипептид Fc представляет собой вариант Fc-области человеческого IgG1, который проявляет пониженные эффекторные функции, такие как любые из описанных. В некоторых воплощениях Fc-область представляет собой человеческий IgG1, который содержит аминокислотные модификации N297G, E233P/L234V/L235A/G236del/S267K или L234A/L235E/G237A, где остаток пронумерован в соответствии с индексом EU по Kabat. В некоторых воплощениях вариантная Fc-область из IgG1 дополнительно включает аминокислотную замену C220S, где остатки пронумерованы в соответствии с индексом EU по Kabat. В некоторых воплощениях Fc-область содержит K447del, где остаток пронумерован в соответствии с индексом EU по Kabat. В некоторых аспектах Fc-область включает последовательность аминокислотной последовательности, представленную в любой из SEQ ID NO: 474, 476, 477, 478, 633 или 637, или аминокислотную последовательность, которая проявляет, по меньшей мере, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 99% или более идентичности последовательностям с любой из SEQ ID NO: 474, 476, 477, 478, 633 или 637 и содержат аминокислотные замены соответствующего SEQ ID NO.

Пример таких конфигураций представлен на фиг. 16A-16B и описан в данном документе. В некоторых воплощениях любой из предлагаемых иммуномодулирующих полипептидов ICOSL-NKp30 может содержать две копии полипептида, имеющего структуру: вариантный ICOSL IgSF (например, IgV, такой как представлен в SEQ ID NO: 548, 565, 567 или 761) - линкер 1 - вариантный NKp30 IgSF (например, IgV, такой как представлен в SEQ ID NO: 504) - линкер 2 - Fc. В некоторых воплощениях любой из предлагаемых иммуномодулирующих полипептидов ICOSL-NKp30 может содержать две копии полипептида, имеющего структуру: вариантный ICOSL IgSF (например, IgV, такой как представлен в SEQ ID NO: 548, 565, 567 или 761) - линкер 1 - вариантный NKp30 IgSF (например, IgV, такой как указано в SEQ ID NO: 504) - линкер 1 - вариантный NKp30 IgSF (например, IgV, такой как представлен в SEQ ID NO: 504) - линкер 2 - Fc. В некоторых воплощениях линкер 1 и линкер 2 представляют собой пептидные линкеры, такие как любые описанные. В некоторых воплощениях линкер 1 и линкер 2 являются одинаковыми. В некоторых воплощениях линкер 1 и линкер 2 являются разными. В некоторых воплощениях линкер 1 представляет собой 3х GGGGS (SEQ ID NO: 228). В некоторых воплощениях линкер 2 представляет собой GSGGGS (SEQ ID NO: 635).

Типичные мультидоменные стеки ICOSL-NKp30 имеют последовательность аминокислот, указанную в любой из SEQ ID NO: 912, 914, 916, 918, 920, 922, 924 или 926, или последовательность аминокислот, которая имеет, по меньшей мере, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 99% для любой из SEQ ID NOS: 912, 914, 916, 918, 920, 922, 924 или 926.

В некоторых воплощениях любой из предлагаемых иммуномодулирующих белков мультидоменного стека ICOSL-NKp30 связывается с ICOS и/или CD28 и связывается с B7-H6. В некоторых воплощениях иммуномодулирующие белки ICOSL-NKp30 обеспечивают связывающую молекулу, способную локализоваться в опухоли, рядом с иммунной клеткой, которая экспрессирует ICOS и/или CD28 (например, Т-клетку). В некоторых воплощениях такие иммуномодулирующие белки ICOSL-NKp30 могут использоваться для усиления иммунного ответа путем вовлечения костимулирующих рецепторов ICOS и/или CD28 в Т-клетках в микроокружении опухоли. В некоторых случаях такие мультидоменные стековые иммуномодулирующие белки ICOSL-NKp30 или их фармацевтические композиции можно использовать для лечения опухоли или рака.

В некоторых воплощениях мультидоменная стековая молекула является гетеродимерной и содержит два различных полипептида Fc-гибрида, например первый и второй полипептид Fc, где, по меньшей мере, один представляет собой полипептид Fc-гибрида, содержащий, по меньшей мере, один вариантный полипептид ICOSL, и/или, по меньшей мере, один полипептид Fc содержит второй домен IgSF (например, второй вариант домена IgSF). В некоторых воплощениях первый или второй полипептид Fc-гибрида дополнительно включает третий домен IgSF (например, третий вариантный домен IgSF). В некоторых воплощениях мультидоменная стековая молекула включает первый полипептид Fc-гибрида, содержащий вариантный ICOSL и второй полипептид Fc-гибрида, содержащий домен IgSF, в котором, в некоторых случаях, первый или второй полипептид Fc-гибрида дополнительно включает третий домен IgSF. В некоторых воплощениях мультидоменная стековая молекула включает первый полипептид Fc, содержащий вариантный ICOSL, второй домен IgSF, и в некоторых случаях третий домен IgSF, и второй полипептид Fc-гибрида, который не связан либо с полипептидом вариантного ICOSL или дополнительного домена IgSF. В некоторых воплощениях Fc-часть или область первого и второго гибридных полипептидов являются одинаковыми. В некоторых воплощениях Fc-часть или область первого и второго гибридных полипептидов являются одинаковыми. В некоторых воплощениях многодоменная стековая молекула включает первый полипептид Fc, содержащий 1, 2, 3, 4 или больше вариантных полипептидов ICOSL и/или 1, 2, 3, 4 или больше дополнительных доменов IgSF, где общее количество доменов IgSF в первом стековом полипептиде Fc больше, чем 2, 3, 4, 5, 6 или более. В одном примере такого воплощения второй стековый полипептид Fc включает 1, 2, 3, 4 или более вариантных полипептидов ICOSL и/или 1, 2, 3, 4 или более вторых доменов IgSF, где общее количество доменов IgSF во втором стековом полипептиде Fc больше 2, 3, 4, 5, 6 или более. В другом примере такого воплощения второй полипептид Fc-гибрида не связан ни с вариантным полипептидом ICOSL, ни с дополнительным доменом IgSF.

В некоторых воплощениях гетеродимерная стековая молекула включает первый стековый иммуномодулирующий гибридный полипептид Fc и второй стековый иммуномодулирующий гибридный полипептид Fc, в котором первый и второй полипептиды различны. В некоторых воплощениях стековая гетеродимерная молекула включает первый полипептид Fc-гибрида, содержащий Fc-область и первый вариантный полипептид ICOSL и/или второй домен IgSF (например, второй вариантный домен IgSF) и второй полипептид Fc-гибрида, содержащий отличный от первого вариантный полипептид ICOSL или второй домен IgSF. В некоторых воплощениях молекула гетеродимерная стековая молекула содержит первый полипептид Fc-гибрида, содержащий Fc-область и первый вариантный полипептид ICOSL и/или второй домен IgSF (например, второй вариантный домен IgSF), и второй полипептид Fc-гибрида, содержащий как первый вариантный полипептид ICOSL и второй домен IgSF (например, второй вариантный домен IgSF), но в ориентации или конфигурации отличной, от первой Fc-области. В некоторых воплощениях первый или второй полипептид Fc-гибрида дополнительно включает третий домен IgSF (например, третий вариантный домен IgSF).

В некоторых воплощениях домен Fc одного или обоих из первого и второго стековых иммуномодулирующих гибридных полипептидов Fc включает модификацию (например, замену) таким образом, что интерфейс молекулы Fc модифицируется для облегчения и/или содействия гетеродимеризации. В некоторых воплощениях модификации включают введение выступов (выпуклостей) в первый полипептид Fc и полостей (отверстий) во второй полипептид Fc, так чтобы выступы устанавливались в полости для содействия комплексообразованию первого и второго Fc-содержащих полипептидов. Аминокислоты, предназначенные для замены и/или модификации для создания выступов или полостей в полипептиде, обычно являются аминокислотами интерфейса, которые взаимодействуют или контактируют с одной или несколькими аминокислотами в интерфейсе второго полипептида.

В некоторых воплощениях аминокислотную последовательность добавляют перед последовательностью Fc для конструкций, в которых последовательность Fc является N-концевой частью последовательности. В некоторых случаях последовательность аминокислот HMSSVSAQ (SEQ ID NO: 475) добавляют непосредственно перед последовательностью Fc для конструкций, в которых последовательность Fc является N-концевой частью последовательности. В некоторых воплощениях гетеродимерная стековая молекула содержит первый полипептид Fc-гибрида, содержащий Fc-область (выступ) и первый вариантный полипептид ICOSL и/или второй домен IgSF (например, второй вариант домена IgSF), и второй полипептид Fc-гибрида, содержащий Fc-область (углубление) и промежуточную последовательность HMSSVSAQ (SEQ ID NO: 475), добавленную непосредственно перед обеими Fc-областями первого и второго полипептида Fc-гибрида.

В некоторых воплощениях первый полипептид, который модифицирован так, чтобы содержать выпуклость (отверстие) аминокислот включающих замену нативной или исходной аминокислоты на аминокислоту, которая имеет, по меньшей мере, одну боковую цепь, которая выступает из интерфейса первого полипептида и поэтому размещается в компенсационной полости (отверстии) в соседнем интерфейсе второго полипептида. Чаще всего замещающая аминокислота представляет собой такую, которая имеет больший объем боковой цепи, чем исходный аминокислотный остаток. Специалист в данной области знает, как определить и/или оценить свойства аминокислотных остатков, чтобы идентифицировать те, которые являются идеальными аминокислотами для замены с тем, чтобы создать выступ. В некоторых воплощениях замещающие остатки для образования выступов представляют собой встречающиеся в природе аминокислотные остатки и включают, например, аргинин (R), фенилаланин (F), тирозин (Y) или триптофан (W). В некоторых примерах исходный остаток, идентифицированный для замещения, представляет собой аминокислотный остаток, который имеет небольшую боковую цепь, такую как, например, аланин, аспарагин, аспарагиновая кислота, глицин, серин, треонин или валин.

В некоторых воплощениях второй полипептид, который модифицирован для того, чтобы содержать полость (отверстие), является полипептидом, который включает замену нативной или исходной аминокислоты на аминокислоту, которая имеет, по меньшей мере, одну боковую цепь, которая утоплена в интерфейсе второго полипептида и, таким образом, способна уместить соответствующий выступ интерфейса первого полипептида. Чаще всего замещающая аминокислота представляет собой ту, которая имеет меньший объем боковой цепи, чем исходный аминокислотный остаток. Специалист в данной области знает, как определить и/или оценить свойства аминокислотных остатков, чтобы идентифицировать те, которые являются идеальными заменами остатков для образования полости. Как правило, замещающие остатки для образования полости представляют собой встречающиеся в природе аминокислоты и включают, например, аланин (A), серин (S), треонин (T) и валин (V). В некоторых примерах исходная аминокислота, идентифицированная для замещения, представляет собой аминокислоту, которая имеет большую боковую цепь, такую как, например, тирозин, аргинин, фенилаланин или триптофан.

Интерфейс CH3 IgG1 человека, например, включает шестнадцать остатков в каждом домене, расположенном на четырех антипараллельных β -цепях, которые создают углубление 1090 Å² с каждой поверхности (см., например, Deisenhofer et al. (1981) *Biochemistry*, 20:2361-2370; Miller et al., (1990) *J Mol. Biol.*, 216, 965-973; Ridgway et al., (1996) *Prot. Engin.*, 9: 617-621; U.S. Пат. США No. 5,731,168). Модификации домена CH3 для создания выступов или полостей описаны, например, в Пат. США США № 5731168; Международных патентных заявках WO 98/50431 и WO 2005/063816; и Ridgway et al., (1996) *Prot. Engin.*, 9: 617-621. В некоторых примерах модификации домена CH3 для создания выступов или полостей обычно ориентированы на остатки, расположенные на двух центральных антипараллельных β -цепях. Цель состоит в том, чтобы свести к минимуму риск того, чтобы создающиеся выступы, могли быть размещены путем выпячивания в окружающий растворитель, и не размещены в компенсаторную полость в домене партнера CH3.

В некоторых воплощениях гетеродимерная молекула включает мутацию T366W в домене CH3 из "цепи с выступом" цепи и мутации T366S, L368A, Y407V в домене CH3 "цепи с полостью". В некоторых случаях также может быть использован дополнительный межцепочечный дисульфидный мостик между доменами CH3 (Merchant, A. M., et al., *Nature Biotech.* 16 (1998) 677-681), например, путем введения мутации Y349C в домен CH3 цепи "выступа" или "отверстия" и мутации E356C или мутации S354C в домен CH3 другой цепи. В некоторых воплощениях гетеродимерная молекула включает мутации S354C,

T366W в одной из двух доменов CH3 и мутации Y349C, T366S, L368A, Y407V в другом из двух доменов CH3. В некоторых воплощениях гетеродимерная молекула включает мутации E356C, T366W в одной из двух доменов CH3 и мутации Y349C, T366S, L368A, Y407V в другом из двух доменов CH3. В некоторых воплощениях гетеродимерная молекула включает мутации Y349C, T366W в одном из двух доменов CH3 и мутации E356C, T366S, L368A, Y407V в другом из двух доменов CH3. В некоторых воплощениях гетеродимерная молекула включает мутации Y349C, T366W в одной из двух доменов CH3 и мутации S354C, T366S, L368A, Y407V в другом из двух доменов CH3. Примеры других технологий "выступ-во-впадину" известны в данной области техники, например, как описано в EP 1 870 459 A1.

В некоторых воплощениях Fc-области гетеродимерной молекулы могут дополнительно включать одну или более других мутаций Fc, например, любые описанные выше. В некоторых воплощениях молекула гетеродимера включает Fc-область с мутацией, которая уменьшает эффекторную функцию.

В некоторых воплощениях вариантный Fc, содержащий модификации выступа(выпуклость) или полости(отверстие) в CH3, может быть присоединен к стековому иммуномодулирующему полипептиду в любом месте, но обычно через его N-или C-конец, к N- или C-концу первого и/или второго стекового иммуномодулирующего полипептида, например, для образования гибридного полипептида. Связь может быть прямой или опосредованной с помощью линкера. Как правило, молекула с выступом и отверствием генерируется путем совместной экспрессии первого стекового иммуномодулирующего полипептида, связанного с вариантным Fc, содержащим модификацию(ии) выступ на CH3, со вторым стековым иммуномодулирующим полипептидом, связанным с вариантом Fc, содержащим модификацию(ии) полости на CH3.

Кроме того, предлагаемое представляет собой нуклеотидную молекулу, кодирующую вариантный гибридный белок ICOSL-Fc. В некоторых воплощениях для получения гибридного белка Fc нуклеотидную молекулу, кодирующую гибридный белок ICOSL-Fc, встраивают в соответствующий экспрессирующий вектор. Полученный в результате вариантный гибридный белок ICOSL-Fc может быть экспрессирован в клетках-хозяевах, трансформированных экспрессией, где сборка между доменами Fc происходит посредством межцепочечных дисульфидных связей, формирующихся между Fc-фрагментами, с получением димера, такого как двухвалентные, вариантные гибридные белки ICOSL-Fc.

Полученные гибридные белки Fc могут быть легко очищены с помощью аффинной хроматографии на колонках с протеином А или протеином G. Для получения гетеродимеров могут потребоваться дополнительные стадии очистки. Например, когда две нуклеиновые кислоты, кодирующие различные варианты полипептиды ICOSL, трансформируются в клетки, образование гетеродимеров должно быть достигнуто биохимически, поскольку варианты молекулы ICOSL, несущие Fc-домен, будут также экспрессироваться как дисульфидные гомодимеры. Таким образом, гомодимеры могут быть восстановлены в условиях, благоприятствующих разрушению межцепочечных дисульфидов, но не влияют на внутрицепочечные дисульфиды. В некоторых случаях различные мономеры ICOSL-Fc смешивают в эквимольных количествах и окисляют с образованием смеси гомо- и гетеродимеров. Компоненты этой смеси разделяют хроматографическими методами. В ином случае, на образование этого типа гетеродимера может быть оказано влияние с помощью генной инженерии и экспрессии гибридных молекул Fc, которые содержат вариантный полипептид ICOSL с использованием описанных ниже способов "выступ-во-впадине".

В. Конъюгаты и гибриды вариантных полипептидов и иммуномодулирующих белков.

В некоторых воплощениях настоящего изобретения варианты полипептиды, представленные в данном документе, которые представляют собой иммуномодулирующие белки, содержащие варианты домена Ig семейства IgSF (vIgD), могут быть конъюгированы с или слиты прямо или опосредованно с фрагментом, таким как эффекторный фрагмент, такой как другой белок, прямо или опосредованно, с образованием конъюгата ("конъюгат IgSF"). В некоторых воплощениях вариантный иммуномодулирующий белок ICOSL предоставляется в виде конъюгата, в котором имеет место прямое или опосредованное связывание ICOSL с нацеливающим агентом или функциональным фрагментом, например, с антителом или другими связывающими молекулами, которые специфически связываются с лигандом, например, антигеном, например, для нацеливания или локализации vIgD в конкретной среде или клетке, например, при введении объекту. В некоторых воплощениях нацеливающий агент, например антитело или другая связывающая молекула, связывается с опухолевым антигеном, тем самым локализуя вариантный ICOSL, содержащий vIgD, в микроокружении опухоли, например, для модуляции активности инфильтративных опухолей лимфоцитов (TIL), специфичных для микроокружения опухоли. В некоторых воплощениях соединение может быть ковалентным или нековалентным, например, посредством нековалентного взаимодействия биотина-стрептавидина. В некоторых воплощениях конъюгат представляет собой гибридный белок вариантного полипептида ICOSL, связанный напрямую или через линкер с другим белком или полипептидным фрагментом.

В некоторых воплощениях гибридный белок представляет собой вариантный гибридный ICOSL-Fc, в котором любые два или более из вышеупомянутых вариантных полипептидов могут быть присоединены к Fc.

В некоторых воплощениях конъюгат IgSF, такой как гибридный белок, содержит ECD дикого типа

(полноразмерный или укороченный) или вариантный полипептид ICOSL. В некоторых воплощениях дополнительный домен IgSF содержит домен или домены IgV или домен или домены IgC (например, IgC2), или специфический фрагмент связывания домена IgV или специфический фрагмент связывания домена или доменов IgC (например, IgC2). В некоторых воплощениях конъюгат IgSF, такой как гибридный белок, содержит домен IgV ICOSL, как указано в SEQ ID NO: 196 или 545.

В некоторых воплощениях фрагмент может быть нацеливающим фрагментом, низкомолекулярным лекарственным средством (неполипептидным лекарственным средством с молярной массой менее 500 дальтон), токсином, цитостатическим агентом, цитотоксическим агентом, иммунодепрессантом, радиоактивным агентом, пригодным для диагностических целей, ионом радиоактивного металла в терапевтических целях, ферментом, активирующим пролекарство, агентом, который увеличивает биологический период полужизни или диагностическим или детектируемым агентом.

В некоторых воплощениях эффекторный фрагмент представляет собой терапевтический агент, такой как противоопухолевый терапевтический агент, который является либо цитотоксическим, цитостатическим, либо иным образом обеспечивает некоторое терапевтическое преимущество. В некоторых воплощениях эффекторная часть представляет собой нацеливающий фрагмент или агент, такой как агент, который нацелен на антиген клеточной поверхности, например антиген на поверхности опухолевой клетки. В некоторых воплощениях эффекторная часть представляет собой метку, которая может генерировать детектируемый сигнал, прямо или опосредованно. В некоторых воплощениях эффекторная часть представляет собой токсин. В некоторых воплощениях эффекторная часть представляет собой белок, пептид, нуклеиновую кислоту, малую молекулу или наночастицу.

В некоторых воплощениях, 1, 2, 3, 4, 5 или более эффекторных фрагментов, которые могут быть одинаковыми или различными, конъюгированы, связаны или слиты с вариантным полипептидом или белком с образованием конъюгата IgSF. В некоторых воплощениях такие эффекторные фрагменты могут быть присоединены к вариантному полипептиду или иммуномодулирующему белку с использованием различных способов молекулярно-биологической или химической конъюгации и связывания, известных в данной области и описанных ниже. В некоторых воплощениях линкеры, такие как пептидные линкеры, расщепляемые линкеры, нерасщепляемые линкеры или линкеры, которые помогают в реакции конъюгации, могут быть использованы для связывания или конъюгации эффекторных фрагментов с вариантным полипептидом или иммуномодулирующим белком.

В некоторых воплощениях конъюгат IgSF включает следующие компоненты: (белок или полипептид), (L)q и (эффекторный фрагмент)n, в котором белок или полипептид представляет собой любой из описанных вариантных полипептидов или иммуномодулирующих белков, способных связывать один или несколько когнатных контрструктурных лигандов, как описано; L представляет собой линкер для связывания белка или полипептида с фрагментом; m равно, по меньшей мере, 1; q равно 0 или более; и полученный конъюгат IgGF связывается с одним или несколькими контрструктурными лигандами. В конкретных воплощениях m составляет от 1 до 4, а q равно от 0 до 8. В некоторых воплощениях линкер представляет собой пептид. В некоторых воплощениях эффекторный фрагмент представляет собой белок или полипептид.

В некоторых воплощениях предлагается конъюгат IgSF, содержащий вариантный полипептид или иммуномодулирующий белок, обеспеченный в данном документе, конъюгированный с направляющим агентом, который связывается с молекулой клеточной поверхности, например, для направленной доставки вариантного полипептида или иммуномодулирующего белка к специфической клетке. В некоторых воплощениях нацеливающий агент представляет собой молекулу(ы), которая обладает способностью локализоваться и связываться с молекулой, присутствующей в нормальной клетке/ткани и/или опухолевой клетке/опухолью у объекта. Другими словами, конъюгаты IgSF, содержащие нацеливающий агент, могут связываться с лигандом (прямо или опосредованно), который присутствует в клетке, такой как опухолевая клетка. Нацеливающие агенты по изобретению включают антитела, полипептиды, пептиды, аптамеры, другие лиганды или любую их комбинацию, которые могут связывать компонент клетки-мишени или молекулы.

В некоторых воплощениях нацеливающий агент связывает клетку(и) опухоли или может связываться в непосредственной близости от опухолевой клетки(ок) (например, опухолевой сосудистой системы или опухолевого микроокружения) после введения объекту. Нацеливающий агент может связываться с рецептором или лигандом на поверхности раковой клетки. В другом аспекте изобретения выбран нацеливающий агент, который специфичен для нераковых или ткани. Например, нацеливающий агент может быть специфичным для молекулы, обычно присутствующей на конкретной клетке или ткани. Кроме того, в некоторых воплощениях одна и та же молекула может присутствовать на нормальных и раковых клетках. Известны различные клеточные компоненты и молекулы. Например, если целевой агент специфичен для EGFR, полученный конъюгат IgSF может быть нацелен на раковые клетки, экспрессирующие EGFR, а также на нормальные эпидермальные клетки кожи, экспрессирующие EGFR. Поэтому в некоторых воплощениях конъюгат IgSF по изобретению может функционировать с помощью двух отдельных механизмов (нацеленных на раковые и незлокачественные клетки).

В различных аспектах настоящего изобретения, раскрытый в настоящем описании конъюгат IgSF

по настоящему изобретению включает нацеливающий агент, который может связывать/нацеливать на клеточный компонент, такой как опухолевый антиген, бактериальный антиген, вирусный антиген, антиген микоплазмы, антиген гриба, прионный антиген, антиген из паразита. В некоторых аспектах клеточный компонент, антиген или молекула могут быть использованы для обозначения искомой мишени для нацеливающего агента. Например, в различных воплощениях нацеливающий агент специфичен или связывается с компонентом, который включает, но не ограничивается ими, рецептор эпидермального фактора роста (EGFR, ErbB-1, HER1), ErbB-2 (HER2/neu), ErbB-3/HER3, ErbB-4/HER4, семейство лигандов EGFR; семейство инсулиноподобных рецепторов фактора роста (IGFR), IGF-связывающие белки (IGFBP), семейство лигандов IGFR; семейство рецепторов фактора роста тромбоцитов (PDGFR), семейство лигандов PDGFR; семейство рецепторов фактора роста фибробластов (FGFR), семейство лигандов FGFR, семейство рецепторов фактора роста эндотелиальных сосудов (VEGFR), семейство VEGF; семейство рецепторов HGF; семейство TRK-рецепторов; семейство рецепторов эфрина (EPH); семейство рецепторов AXL; семейство рецепторов лейкоцитарной тирозинкиназы (LTK); семейство рецепторов TIE, ангиопоэтин 1,2; семейство рецепторов-сирот, подобных рецепторной тирозинкиназе (ROR), например ROR1; CD171 (L1CAM); B7-H6 (NCR3LG1); PD-L1, антиген гликозилирования опухолей, например sTn или Tn, такой как sTn Ag MUC1; LHR (LHCGR); фосфатидилсерин, семейство рецепторов доменного диска (DDR); семейство RET-рецепторов; семейство рецепторов KLG; семейство рецепторов RYK; семейство рецепторов MuSK; рецепторы трансформирующего фактора роста- α (TGF- α), TGF- β ; рецепторы цитокинов, рецепторы класса I (семейство гематопозтина) и семейства II (интерферон/IL-10), суперсемейство рецепторов некроза опухолей (TNF) (TNFRSF), семейство рецепторов смерти; антигены рака яичка (CT), специфические для линии антигены, дифференцирующие антигены, альфа-актинин-4, ARTC1, область кластеров точки останова-продукты слияния Абелсона (Bcr-abl), B-RAF, каспаза-5 (CASP-5) каспаза-8 (CASP-8), β -катенин (CTNNA1), цикл клеточного деления 27 (CDC27), циклинзависимая киназа 4 (CDK4), CDKN2A, COA-I, гибридный белок dek-can, EFTUD-2, фактор элонгации 2 (ELF2), гибридный белок, содержащий вариантный ген Ets 6/острый миелоидный лейкоз 1 ген ETS (ETC6-AML1), фибронектин (FN), например экстрадомен А (EDA) фибронектина, GPNMB, гибридный белок, включающий липидный рецептор низкой плотности/GDP-L фукоза: гибридный белок β -D галактоза 2- α -L фукозилтрансферазу (LDLR/FUT), HLA-A2 замена аргинина на изолейцин в остатке 170 α -спирали α 2-домена в гене HLA-A2 (HLA-A * 201-R170I), HLA-A1 1, мутированный белок теплового шока 70-2 (HSP70-2M), K1AA0205, MART2, убиквитарный для меланомы, мутированный 1, 2, 3 (MUM-1, 2, 3), простатическая кислая фосфатаза (PAP), нео-PAP, миозин класса I, NFYC, OGT, OS-9, гибридный белок pml-RAR-альфа, PRDX5, PTPRK, K-ras (KRAS2), N-ras (NRAS), HRAS, RBAF600, SIRT2, SNRPD1, SYT-SSX1 или -SSX2, триозофосфатизомераза, BAGE, BAGK-1, BAGE-2,3, 4,5, GAGE-1,2,3,4,5,6,7,8, GnT-V (аберрантная N-ацетилглюкозилтрансфераза V, MGAT5), HERV-K-MEL, KK-LC, KM- H-1, LAGE, LAGE-I, CTL-распознаваемый антиген при меланоме (CAMEL), MAGE-A1 (MAGE-I), MAGE-A2, MAGE-A3, MAGE-A4, MAGE-A5, MAGE-A6, MAGE-A8, MAGE-A9, MAGE-A10, MAGE-A11, MAGE-A12, MAGE-3, MAGE-B1, MAGE-B2, MAGE-B5, MAGE-B6, MAGE-C1, MAGE-C2, муцин 1 (MUC1), MART-1/мелан-А (MLANA), gp100, gp100/Pmel17 (SILV), тирозиназа (TYR), TRP-I, HAGE, NA-88, NY-ESO-I, NY-ESO-1/LAGE-2, SAGE, Spl7, SS X-1,2,3,4, TRP2-INT2, карцино-эмбриональный антиген (CEA), калликреин 4, маммаглобин-А, OAI, антиген предстательной железы (PSA), TRP-1/gp75, TRP-2, адипофилин, индуцируемый интерфероном белок в меланоме 2 (AIM-2), BING-4, CPSF, циклин D1, молекула адгезии эпителиальных клеток (Eр-CAM), EphA3, фактор роста фибробластов-5 (FGF-5), гликопротеин 250 (gp250), EGFR (ERBB1), HER-2/neu (ERBB2), цепь α 2 рецептора интерлейкина-13 (IL13R α 2), рецептор IL-6, кишечная карбоксиэстераза (iCE), альфа-фетобетон (AFP), M-CSF, mdm-2, MUC1, p53 (TP53), PBF, PRAME, PSMA, RAGE-I, RNF43, RU2AS, SOX10, STEAP1, сурвивин (BIRC5), обратную транскриптазу теломеры человека (hTERT), теломеразу, ген опухоли Вильямса (WT1) SYCP1, BRDT, SPANX, XAGE, ADAM2, PAGE-5, LIPI, CTAGE-I, CSAGE, MMA1, CAGE, BORIS, HOM-TES-85, AF15q14, HCA661, LDHC, MORC, SGY-I, SPO1 1, TPX1, NY-SAR-35, FTHL17, NXF2, TDRD1, TEX15, FATE, TPTE, идиотипы иммуноглобулина, белок Vence-Jones, рецепторы эстрогенов (ER), андрогенные рецепторы (AR), CD40, CD30, CD20, CD19, CD33, опухолевый антиген 72-4 (CA 72-4), опухолевый антиген 15-3 (CA 15-3), опухолевый антиген 27-29 (CA 27-29), опухолевый антиген 125 (CA 125), опухолевый антиген 19-9 (CA 19-9), хорионический гонадотропин β -человека, β -2 микроглобулин, антиген плоскоклеточной карциномы, нейроспецифическую энolahузу, белок теплового шока gp96, GM2, сарграмостим, STLA-4, 707 аланин-пролин (707-AP), антиген аденокарциномы, распознаваемый Т-клетками 4 (APT-4), карциноэмбриональный антигенный пептид 1 (CAP-1), кальций-активированный хлоридный канал-2 (CLCA2), циклофилин В (Сур-В), перстневидноклеточная опухоль человека-2 (HST-2), белки вируса папилломы человека (HPV) (HPV-E6, HPV-E7, основные или малые капсидные антигены, другие), белки вируса Эпштейна-Барр (EBV) (латентные мембранные белки EBV-LMP1, LMP2; другие), белки вируса гепатита В или С и белки HIV.

В некоторых воплощениях нацеливающий агент является специфическим или связывается с компонентом, который включает, без ограничения указанным, HER1/EGFR, HER2/ERBB2, CD20, CD25 (ре-

цептор IL-2R α), CD33, CD52, CD133, CD206, CEA, CEACAM1, CEACAM3, CEACAM5, CEACAM6, раковый антиген 125 (CA125), альфа-фетопротеина (AFP), Льюис Y, TAG72, каприн-1, мезотелина, рецептора PDGF (PDGFR; такого как PDGF-R α), PD-1, PD-L1, CTLA-4, рецептора IL-2, фактора роста эндотелия сосудов (VEGF), CD30, EphCAM, EphA2, глипикана-3, gpA33, муцинов, CAIX, PSMA, фолат-связывающего белка, ганглиозидов (такие как GD2, GD3, GM1 и GM2), рецептора VEGF (VEGFR), VEGFR2, VEGF-A, интегрина α V β 3, интегрина α 5 β 1, ERBB3, MET, IGF1R, EphA3, TRAILR1, TRAILR2, RANKL, FAP, тенасцина, AFP, комплекса BCR, CD3, CD18, CD44, CTL, CTL-4, gp72, HLA-DR 10 β , антигена HLA-DR, IgE, MUC-1, nuC242, антигена PEM, металлопротеиназ, рецептора эфрина, лигандов эфрина, рецептора HGF, CXCR4, CXCR4, рецептора бомбезина, антигена SK-1, Bcr- abl, RET, MET, TRKB, TIE2, ALK, ROS, EML4-ALK, ROS1, BRAFV600E, SRC, c-KIT, mTOR, TSC1, TSC2, BTK, KIT, BRCA, CDK 4/6, JAK1, JAK2, BRAF, FLT-3, MEK1, MEK2, SMO или B7-H6 (NCR3LG1).

В некоторых воплощениях, конъюгат IgSF, через его нацеливающий агент, связывается клеточный компонент опухолевой клетки, опухолевой сосудистой системы или опухолевого микроокружения, способствуя тем самым уничтожению клеток-мишеней с помощью модуляции иммунного ответа, (например, путем активации ко-стимулирующих молекул или ингибирования отрицательных регуляторных молекул активации иммунных клеток), ингибирования сигналов выживаемости (например, фактор роста или антагонистов цитокинов или антагонистов гормонов), активации сигналов смерти и/или иммуноопосредованной цитотоксичности, например, через антителозависимую клеточную цитотоксичность. Такие конъюгаты IgSF могут функционировать с помощью нескольких механизмов для предотвращения, уменьшения или устранения опухолевых клеток, например, для облегчения доставки конъюгированных эффекторных фрагментов в опухолевую мишень, например, посредством рецептор-опосредованного эндоцитоза конъюгата IgSF; или такие конъюгаты могут рекрутировать, связывать и/или активировать иммунные клетки (например, NK-клетки, моноциты/макрофаги, дендритные клетки, Т-клетки, В-клетки). Более того, в некоторых случаях один или несколько из вышеперечисленных путей могут действовать при введении одного или нескольких конъюгатов IgSF по изобретению.

В некоторых воплощениях конъюгат IgSF, через нацеливающий агент, будет локализован на, например, связываться с, клеточным компонентом опухолевой клетки, опухолевой сосудистой системы или опухолевого микроокружения, модулируя тем самым клетки иммунной реакции в непосредственной близости от опухоли. В некоторых воплощениях нацеливающий агент облегчает доставку конъюгированного IgSF (например, vIgD) в опухолевую мишень, например, для того, чтобы взаимодействовать со своим когнатным партнером связывания для изменения сигнализации иммунных клеток (например, NK-клеток, моноцитов/макрофагов, дендритных клеток, Т-клеток, В-клеток), несущих когнатный партнер связывания. В некоторых воплощениях локализованная доставка оказывает агонистическое воздействие или стимулирует костимулирующий рецептор.

В некоторых воплощениях нацеливающий агент представляет собой иммуноглобулин. Используемый в данном документе термин "иммуноглобулин" включает природные или искусственные моно- или поливалентные антитела, включая, без ограничения указанным, поликлональные, моноклональные, мультиспецифические, человеческие, гуманизированные или химерные антитела, одноцепочечные антитела, Fab-фрагменты, F(ab')-фрагменты, фрагменты, полученные библиотекой экспрессии Fab, одноцепочечные Fv (scFv); анти-идиотипические (анти-Id) антитела (включая, например, антитела против Id к антителам по изобретению) и эпитоп-связывающие фрагменты любого из вышеуказанных. Термин "антитело", используемый в данном описании, относится к молекулам иммуноглобулинов и иммунологически активным частям молекул иммуноглобулина, то есть к молекулам, которые содержат сайт связывания антигена, который специфически связывается с антигеном. Молекулы иммуноглобулина по изобретению могут быть любого типа (например, IgG, IgE, IgM, IgD, IgA и IgY), класса (например, IgG1, IgG2, IgG3, IgG4, IgA1 и IgA2) или подкласса молекулы иммуноглобулина.

В некоторых воплощениях конъюгат IgSF, через его антительный нацеливающий фрагмент, будет связывать клеточный компонент опухолевой клетки, опухолевой сосудистой системы или опухолевого микроокружения, способствуя тем самым апоптозу клеток-мишеней с помощью модуляции иммунного ответа (например, путем активации костимулирующих молекул или ингибирования отрицательных регуляторных молекул активацией иммунных клеток), ингибированию сигналов выживаемости (например, антагонистов рецепторов факторов роста или цитокинов или гормонов), активацию сигналов смерти и/или иммуноопосредованной цитотоксичности, такой как антителозависимая клеточная цитотоксичность. Такие конъюгаты IgSF могут функционировать с помощью нескольких механизмов для предотвращения, уменьшения или устранения опухолевых клеток, например, для облегчения доставки конъюгированных эффекторных фрагментов в опухолевую мишень, например, посредством рецептор-опосредованного эндоцитоза конъюгата IgSF; или такие конъюгаты могут рекрутировать, связывать и/или активировать иммунные клетки (например, NK-клетки, моноциты/макрофаги, дендритные клетки, Т-клетки, В-клетки).

В некоторых воплощениях конъюгат IgSF, через его антительный нацеливающий фрагмент, будет связывать клеточный компонент опухолевой клетки, опухолевой сосудистой системы или опухолевого

микроокружения, тем самым модулируя иммунный ответ (например, путем активации костимулирующих молекул или ингибирования молекул отрицательной регуляции активации иммунных клеток). В некоторых воплощениях такие конъюгаты могут распознавать, связывать и/или модулировать (например, ингибировать или активировать) иммунные клетки (например, NK-клетки, моноциты/макрофаги, дендритные клетки, Т-клетки, В-клетки).

Антительные нацеливающие фрагменты по изобретению включают фрагменты антител, которые включают, без ограничения указанным, Fab, Fab' и F(ab')₂, Fd, одноцепочечные Fv (ScFv), одноцепочечные антитела, дисульфидсвязанные Fv (sdFv) и фрагменты, содержащие либо домен VL, либо VH. Антигенсвязывающие фрагменты антител, включая одноцепочечные антитела, могут содержать вариабельную область(и) самостоятельно или в комбинации со всей или частью следующих областей: шарнирной областью, доменами CH1, CH2 и CH3. Также в изобретение включены антигенсвязывающие фрагменты, которые также включают любую комбинацию вариабельной области(ей) с шарнирной областью, доменами CH1, CH2 и CH3. Также в изобретение включены фрагменты Fc, гибридные белки антиген-Fc и конъюгаты Fc-нацеливающий фрагмент или гибридные продукты (Fc-пептид, Fc-аптамер). Антитела, нацеливающие фрагменты по изобретению, могут быть любого животного происхождения, включая птиц и млекопитающих. В одном аспекте антительные нацеливающие фрагменты, происходят из человека, представителей подсемейства мышинных (например, мыши и крысы), осла, овцы, кролика, козы, морской свинки, верблюда, лошади или курицы. Кроме того, такие антитела могут быть гуманизированными вариантами антител животных. Антитела, нацеливающие фрагменты по изобретению, могут быть моноспецифическими, биспецифическими, триспецифическими или обладать большей мультиспецифичностью.

В различных воплощениях антитело/нацеливающий фрагмент рекрутирует, связывается и/или активирует иммунные клетки (например, NK-клетки, моноциты/макрофаги, дендритные клетки) с помощью взаимодействий между Fc (антителами) и рецепторами Fc (на иммунных клетках) и через конъюгированные варианты полипептиды или иммуномодулирующие белки, представленные в данном документе. В некоторых воплощениях антитело/нацеливающий фрагмент распознает или связывает опухолевой агент через и локализует в опухолевой клетке конъюгированные варианты полипептиды или иммуномодулирующие белки, представленные в данном документе, для облегчения модуляции иммунных клеток в окрестности опухоли.

Примеры антител, которые могут быть включены в конъюгаты IgSF включают, без ограничения указанным, антитела, такие как цетуксимаб (IMC-C225; Erbitux®), трастузумаб (Herceptin®), ритуксимаб (Rituxan®; MabThera®), бевацизумаб (Avastin®), алемтузумаб (Campath®, Campath-1H®, Mabcampath®), пертузумаб (Perjeta®), панитумумаб (ABX-EGF, Vectibix®), ранибизумаб (Lucentis®), ибритумомаб, ибритумомаб тиуксетан, (Zevalin®), тоситумомаб, йод I131 тоситумомаб (BEXXAR®), катумаксомаб (Removab®), динутуксимаб (Unituxin™), гемтузумаб, гемтузумаб озогамидин (Mylotarg®), абатацепт (CTLA4-Ig, Orencia®), белатацепт (L104EA29YIg, LEA29Y, LEA), ипилимумаб (MDX-010, MDX-101), тремелимумаб (тицилимумаб, CP-675,206), PRS-010, PRS-050, афлиберцепт (VEGF Trap, AVE005), волоциксимаб (M200), F200, MORAb-009, SS1P (CAT-5001), циксутумумаб (IMC-A12), матузумаб (EMD72000), нимотузумаб (h-R3), залутумумаб (HuMax-EGFR), нецитумумаб IMC-11F8, mAb806/ch806, Sym004, mAb-425, панорекс α (17-1A) (мышинное моноклональное антитело); панорекс α (17-1A) (химерное мышинное моноклональное антитело); IDEC-Y2B8 (мышинное, анти-CD20 моноклональное антитело); BEC2 (анти-идиотипическое моноклональное антитело, имитирующий эпитоп GD) (с BCG); оларатумаб (Lartruvo™); онколим (моноклональное антитело Lum-1); SMART MI95 Ab, гуманизированный 13 I LYM-I (Oncolym), оварекс (B43.13, анти-идиотипическое мышинное моноклональное антитело); MDX-210 (гуманизированное биспецифическое антитело против FLER-2); моноклональное антитело 3622W94 MAb, которое связывается с антигенами панкарциномы EGP40 (17-1A) на аденокарциномах; Анти-VEGF, зенапакс (SMART Anti-Tac (рецептор IL-2), SMART MI95 Ab, гуманизированное Ab, гуманизированное); Рамучирумаб (Сугамза®); MDX-210 (гуманизированное биспецифическое антитело против рецептора EGF); NovoMAb-G2 (специфичное для панкреатиномы антитело); TNT (химерное моноклональное антитело-гистонозные антигены); TNT (химерное моноклональное антитело-гистонозные антигены); Gliomab-H (моноклональные-гуманизированные антитела); GNI-250 Mab; EMD-72000 (антагонист химерного EGF); LymphoCide (гуманизированное антитело LL2); и MDX-260, предназначенные для GD-2, ANA Ab, SMART IDIO Ab, SMART ABL 364 Ab или ImmuRAIT-CEA. Как проиллюстрировано вышеизложенным перечнем, принято получать антитела к определенному целевому эпитопу.

В некоторых воплощениях антитело или антигенсвязывающий фрагмент предлагаемых конъюгатов, включая гибридные молекулы, представляет собой цетуксимаб, панитумумаб, залутумумаб, нимотузумаб, трастузумаб, адотрастузумаб, эмтансин, тозитумумаб (Веххаг®), ритуксимаб (Rituxan, Mabthera), ибритумомаб тиуксетан (Zevalin), даклизумаб (Zenapax), гемтузумаб (Mylotarg), алемтузумаб, CEA-скан Fab-фрагмент, моноклональное антитело OC125, ab75705, B72.3, бевацизумаб (Avastin®), афатиниб, акситиниб, босутиниб, кабозантиниб, церитиниб, кризотиниб, дабрафениб, дазатиниб, динутуксимаб

(Unituxin™), эрлотиниб, эверолимус, ибрутиниб, иматиниб, лапатиниб, ленватиниб, нилотиниб, олапариб, оларатумаб (Lartruvo™), палбоциклиб, пазопаниб, пертузумаб (Perjeta®), рамукирумаб (Сугамза®), регорафениб, руксолитиниб, сорафениб, сунитиниб, темсиролимус, траметиниб, вандетаниб, вемурафениб, висмодегиб, базиликсимаб, ипилимумаб, ниволумаб, пембролизумаб, MPDL3280A, пидилизумаб (CT-011), AMP-224, MSB001078C или MEDI4736, BMS-935559, LY3300054, атезолизумаб, авелумаб или дурвалумаб или является его антигенсвязывающим фрагментом.

В некоторых воплощениях антитела против PD-L1 или их антигенсвязывающие фрагменты могут быть включены в конъюгаты IgSF. Примеры антител PD-L1, которые могут быть включены в конъюгаты IgSF, включают, без ограничения указанным, антитела, такие как BMS-936559, 12A4, LY3300054, атезолизумаб (Tecentriq®), авелумаб (Bavencio®), дурвалумаб (Imfinzi®). См., например, WO2007/005874, WO2017/034916, WO2010/077634, WO2013/079174, WO2011/066389, эти источники включены в ссылкой во всей полноте. В некоторых воплощениях vIgD прямо или опосредованно связан с N- или C-концом легкой и/или тяжелой цепи антитела против PD-L1. В некоторых воплощениях антитело против PD-L1 представляет собой BMS-936559, LY3300054, атезолизумаб, авелумаб или дурвалумаб. Примерные легкая цепь и тяжелая цепь атезолизумаба антитела против PD-L1 приведены в SEQ ID NO: 866 и 867, соответственно. Типичные конъюгаты IgSF, которые включают антитело против PD-L1 атезолизумаб, приведены в SEQ ID NO: 868-895.

В некоторых воплощениях изобретения антительный нацеливающий фрагмент представляет собой полноразмерное антитело или его антигенсвязывающий фрагмент, содержащий домен Fc. В некоторых воплощениях вариантный полипептид или иммуномодулирующий белок конъюгируют с Fc-частью антительного нацеливающего фрагмента, например, конъюгацией с N-концом Fc-части антитела.

В некоторых воплощениях vIgD связана, прямо или опосредованно, к N- или C-концом легкой и/или тяжелой цепи антитела. В некоторых воплощениях связь может осуществляться через пептидный линкер, такой как любой описанный выше. В некоторых воплощениях линкер может дополнительно включать аминокислоты, введенные путем клонирования и/или из сайта рестрикции. В некоторых воплощениях линкер может включать дополнительные аминокислоты на каждом конце, введенные сайтом рестрикции. Например, линкер может включать дополнительные аминокислоты, такие как SA (в однобуквенном аминокислотном коде), которые вводятся с использованием сайта рестрикции AFEI. Могут быть построены различные конфигурации. На фиг. 10A-10C изображены примерные конфигурации. В некоторых воплощениях конъюгат антитела может быть получен путем совместной экспрессии тяжелой и легкой цепи антитела в клетке.

В одном аспекте настоящего изобретения нацеливающий агент представляет собой молекулу-аптамер. Например, в некоторых воплощениях аптамер состоит из нуклеиновых кислот, которые действуют как нацеливающий агент. В различных воплощениях конъюгат IgSF по изобретению включает аптамер, который специфичен для молекулы в опухолевой клетке, опухолевой сосудистой сети и/или микроокружении опухоли. В некоторых воплощениях сам аптамер может содержать биологически активную последовательность в дополнение к целевому модулю (последовательности), где биологически активная последовательность может индуцировать иммунный ответ на клетку-мишень. Другими словами, такая молекула аптамера является агентом двойного назначения. В некоторых воплощениях конъюгат IgSF по изобретению включает конъюгацию аптамера с антителом, где аптамер и антитело специфичны для связывания с отдельными молекулами на опухолевой клетке, опухолевой сосудистой сети, микроокружении опухоли и/или иммунных клетках.

Термин "аптамер" включает ДНК, РНК или пептиды, которые выбираются на основе специфических связывающих свойств к конкретной молекуле. Например, аптамер(ы) может быть выбран для связывания определенного гена или продукта гена в опухолевой клетке, опухолевой сосудистой сети, микроокружении опухоли и/или иммунной клетке, как раскрыто в данном документе, где селекцию осуществляют способами, известными в данной области и знакомыми специалисту в данной области техники.

В некоторых аспектах настоящего изобретения нацеливающий агент представляет собой пептид. Например, варианты полипептиды или иммуномодулирующие белки, представленные в данном документе, могут быть конъюгированы с пептидом, который может связываться с компонентом раковых или опухолевых клеток. Следовательно, такие конъюгаты IgSF по изобретению включают агенты, нацеленные на пептид, которые связываются с клеточным компонентом опухолевой клетки, опухолевой сосудистой сети и/или компонентом микроокружения опухоли. В некоторых воплощениях пептиды нацеливающего агента могут быть антагонистом или агонистом интегрина. Интегрины, которые включают альфа- и бета-субъединицу, включают многочисленные типы, хорошо известные специалисту в данной области техники.

В одном воплощении нацеливающий агент представляет собой Vvβ3. Интегрин Vvβ3 экспрессируется на множестве клеток и, как было показано, опосредует несколько биологически важных процессов, включая адгезию остеокластов к костному матриксу, миграцию клеток гладких мышц сосудов и ангиогенез. Подходящие молекулы-мишени для интегринов включают RGD-пептиды или пептидомиметики, а также не-RGD-пептиды или пептидомиметики (см., например, США Пат. США No. 5777071 и 5780426)

для других интегринов, таких как V4.βi (VLA-4), V4-P7 (см., например, патенты США США № 6366519; Chang et al., *Bioorganic & Medicinal Chem Lett*, 12: 159-163 (2002); Lin et al., *Bioorganic & Medicinal Chem Lett*, 12: 133-136 (2002)) и тому подобное.

В некоторых воплощениях предлагается конъюгат IgSF, включающий вариантный полипептид или иммуномодулирующий белок, обеспеченный в данном документе, конъюгированный с терапевтическим агентом. В некоторых воплощениях терапевтический агент включает, например, дауномицин, доксорубин, метотрексат и виндезин (Rowland et al., *Cancer Immunol. Immunother.* 21:183-187, 1986). В некоторых воплощениях терапевтический агент обладает внутриклеточной активностью. В некоторых воплощениях конъюгат IgSF интернализуется, и терапевтический агент представляет собой цитотоксин, который блокирует белковый синтез клетки, что приводит к гибели клеток. В некоторых воплощениях терапевтический агент представляет собой цитотоксин, содержащий полипептид, обладающий активностью, дезактивирующей рибосому, включая, например, гелонин, буганин, сапорин, рицин, цепь рицина А, бридин, дифтерийный токсин, рестриктоцин, экссутоксин А *Pseudomonas* и их варианты. В некоторых воплощениях, где терапевтический агент представляет собой цитотоксин, содержащий полипептид, обладающий активностью, дезактивирующей рибосому, конъюгат IgSF необходимо интернализировать при связывании с клеткой-мишенью, чтобы белок был цитотоксичным по отношению к клеткам.

В некоторых воплощениях, предлагается конъюгат IgSF, содержащий вариантный полипептид или иммуномодулирующий белок, предлагаемый в данном документе, конъюгированный с токсином. В некоторых воплощениях токсин включает, например, бактериальные токсины, такие как дифтерийный токсин, растительные токсины, такие как рицин, низкомолекулярные токсины, такие как гелданамицин (Mandler et al., *J.Nat. Cancer Inst.* 92(19): 1573-1581 (2000); Mandler et al., *Bioorganic & Med. Chem. Letters* 10:1025- 1028 (2000); Mandler et al., *Bioconjugate Chem.* 13:786-791 (2002)), maytansinoids (EP 1391213; Liu et al., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 93: 8618-8623 (1996)) и калихеамицин (Lode et al., *Cancer Res.* 58:2928 (1998); Hinman et al., *Cancer Res.* 53: 3336-3342 (1993)). Токсины могут оказывать свои цитотоксические и цитостатические эффекты с помощью механизмов, включая связывание тубулина, связывание ДНК или ингибирование топоизомеразы.

В некоторых воплощениях предлагается конъюгат IgSF, содержащий вариантный полипептид или иммуномодулирующий белок, предлагаемый в данном документе, конъюгированный с меткой, которая может генерировать детектируемый сигнал, непосредственно или опосредованно. Эти конъюгаты IgSF могут использоваться для исследований или диагностических применений, например, для выявления рака *in vivo*. Метка предпочтительно способна производить, прямо или опосредованно, детектируемый сигнал. Например, метка может быть радионепрозрачной или радиоизотопом, таким как ³H, ¹⁴C, ³²P, ³⁵S, ¹²³I, ¹²⁵I, ¹³¹I; флуоресцентным (флуорофорным) или хемилюминесцентным (хромофорным) соединением, такое как изотиоцианат флуоресцеин, родамин или люциферин; ферментом, таким как щелочная фосфатаза, β-галактозидаза или пероксидаза хрена; визуализирующим агентом; или ионом металла. В некоторых воплощениях метка представляет собой радиоактивный атом для скинтиграфических исследований, например ⁹⁹Tc или ¹²³I, или спиновую метку для визуализации с помощью ядерного магнитного резонанса (ЯМР) (также известную как магнитно-резонансная томография, МРТ), такую как цирконий-89, йод-123, йод-131, индий-111, фтор-19, углерод-13, азот-15, кислород-17, гадолиний, марганец или железо. Цирконий-89 может быть введен в комплекс с различными металлическими хелатирующими агентами и конъюгирован с антителами, например, для ПЕТ-визуализации (WO 2011/056983). В некоторых воплощениях конъюгат IgSF детектируется косвенно. Например, вторичное антитело, специфичное для конъюгата IgSF и содержащее детектируемую метку, может быть использовано для детекции конъюгата IgSF.

Конъюгаты IgSF могут быть получены с использованием любых способов, известных в данной области техники. См., например, WO 2009/067800, WO 2011/133886 и публикация патентной заявки США № 2014322129, полностью включенная в настоящий документ ссылкой.

Вариантные полипептиды или иммуномодулирующие белки конъюгата IgSF могут быть "присоединены к" эффекторному фрагменту с помощью любых средств, с помощью которых варианты полипептиды или иммуномодулирующие белки могут быть ассоциированы с, или связаны с эффекторным фрагментом. Например, варианты полипептиды или иммуномодулирующие белки конъюгата IgSF могут быть присоединены к эффекторному фрагменту с помощью химических или рекомбинантных средств. Химические средства для получения гибридов или конъюгатов известны в данной области и могут быть использованы для получения конъюгата IgSF. Способ, используемый для конъюгации вариантов полипептидов или иммуномодулирующих белков и эффекторного фрагмента, должен быть способен связывать варианты полипептиды или иммуномодулирующие белки с эффекторным фрагментом, не мешая способности вариантов полипептидов или иммуномодулирующих белков связываться с их одним или более контрструктурных лигандов.

Вариантные полипептиды или иммуномодулирующие белки конъюгата IgSF могут быть связаны опосредованно с эффекторным фрагментом. Например, варианты полипептиды или иммуномодулирующие белки конъюгата IgSF могут быть непосредственно связаны с липосомой, содержащей эффек-

торный фрагмент одного из нескольких типов. Эффекторный фрагмент(ы) и/или варианты полипептиды или иммуномодулирующие белки также могут быть связаны с твердой поверхностью.

В некоторых воплощениях варианты полипептиды или иммуномодулирующие белки конъюгата IgSF и эффекторный фрагмент оба являются белками и могут быть конъюгированы с использованием методов, хорошо известных в данной области. Существует несколько сотен сшивающих агентов, которые могут конъюгировать два белка. (См., например, "Chemistry of Protein Conjugation and Crosslinking," 1991, Shans Wong, CRC Press, Ann Arbor). Сшивающий агент обычно выбирают на основе реакционноспособных функциональных групп, доступных или вставленных на варианты полипептиды или иммуномодулирующие белки и/или эффекторный фрагмент. Кроме того, если нет реакционноспособных групп, может быть использован фотоактивируемый сшивающий агент. В некоторых случаях желательным может быть включение спейсера между вариантами полипептидами или иммуномодулирующими белками и эффекторным фрагментом. Сшивающие агенты, известные в данной области, включают гомобифункциональные агенты: глутаровый альдегид, диметиладипимидат и бис (диазобензидин) и гетеробифункциональные агенты: m Малеймидобензоил-N-гидроксисукцинимид и Сульфо-m Малеймидобензоил-N-гидроксисукцинимид.

В некоторых воплощениях вариантный полипептид или иммуномодулирующие белки конъюгата IgSF может быть сконструирован с конкретными остатками для химического присоединения эффекторного фрагмента. Специфические остатки, используемые для химического присоединения молекулы, известные в данной области, включают лизин и цистеин. Сшивающий агент выбирают на основе реакционноспособных функциональных групп, вставленных в варианты полипептиды или иммуномодулирующие белки, и доступные на эффекторном фрагменте.

Конъюгат IgSF также может быть получен с использованием методик рекомбинантной ДНК. В этом случае последовательность ДНК, кодирующая варианты полипептиды или иммуномодулирующие белки, слита с последовательностью ДНК, кодирующей эффекторную часть, в результате чего образуется молекула гибридной ДНК. Гибридную последовательность ДНК трансфицируют в клетку-хозяин, которая экспрессирует гибридный белок. Гибридный белок может быть выделен из культуры клеток и очищен с использованием методов, известных в данной области.

Примеры присоединения эффекторного фрагмента, который представляет собой метку, к вариантным полипептидам или иммуномодулирующим белкам включают способы, описанные в Hunter, et al., Nature 144: 945 (1962); David et al., Biochemistry 13: 1014 (1974); Pain et al., J. Immunol. Meth. 40:219 (1981); Nygren, J. Histochem. and Cytochem. 30:407 (1982); Wensel and Meares, Radioimmunoimaging and Radioimmunotherapy, Elsevier, N.Y. (1983); and Colcher et al., "Use Of Monoclonal Antibodies as Radiopharmaceuticals For The Localization Of Human Carcinoma Xenografts In Athymic Mice", Meth. Enzymol., 121:802-16 (1986).

Радиоактивные или другие метки могут быть включены в конъюгат известными способами. Например, пептид может быть получен биосинтезом или может быть синтезирован химическим аминокислотным синтезом с помощью подходящих аминокислотных предшественников, с включением, например, фтора-19 вместо водорода. Метки, такие как ^{99}Tc или ^{123}I , ^{186}Re , ^{188}Re и ^{111}In , могут быть присоединены через остаток цистеина в пептиде. Иттрий-90 может быть прикреплен через остаток лизина. Способ "IODOGEN" (Fraker et al. (1978) Biochem. Biophys. Res. Commun. 80:49-57 (1978)) можно использовать для включения йода-123. "Monoclonal Antibodies in Immunoscintigraphy" (Chatal, CRC Press 1989) подробно описывает другие способы.

Конъюгаты вариантных полипептидов или иммуномодулирующих белков и цитотоксического агента могут быть получены с использованием различных бифункциональных связывающих белки агентов, таких как N-сукцинимидил-3-(2-пиридилдитио)пропионат (SPDP), сукцинимидил-4-(N-малеймидометил) циклогексан-1-карбоксилат (SMCC), имиотиолан (ИТ), бифункциональные производные имидоэфиров (таких как диметиладипимидат HCl), активные сложные эфиры (такие как дисукцинимидил суберат), альдегиды (такие как глутаровый альдегид), бис-азидосоединения (такие как бис (п-азидобензоил) гександиамин), производные бис-диазония (такие как бис-(п-диазонийбензоил)-этилендиамин), диизоцианаты (такие как толуол-2,6-диизоцианат) и бис-активные соединения фтора (такие как 1,5-дифтор-2,4-динитробензол). Например, иммунотоксин ридин может быть получен, как описано у Vitetta et al. (1987) Science, 238:1098. Меченная углеродом-14 1-п-изотиоцианатобензил-3-метилдиэтилентриаминпентауксусная кислота (MX-DTPA) представляет собой типичный хелатирующий агент для конъюгации радионуклеотида с антителом. См., например, WO94/11026. Линкер может быть "расщепляемым линкером", облегчающим высвобождение цитотоксического лекарственного средства в клетке. Например, может быть использован кислотно-лабильный линкер, линкер, чувствительный к пептидазе, фотоллабильный линкер, диметиловый линкер или дисульфидсодержащий линкер (Chari et al., Patent No. 5,208,020).

Конъюгаты IgSF по настоящему изобретению явно рассматривают, без ограничения указанным, конъюгаты лекарственных средств, приготовленных с помощью перекрестно-связывающих реагентов: Bmps, EMCS, GMBS, HBVS, LC-SMCC, MBS, MPBH, SBAP, SIA, SIAB, SMCC, SMPB, SMPH, сульфо-EMCS, сульфо-GMBS, сульфо-KMUS, сульфо-MBS, сульфо-SIAB, сульфо-SMCC и сульфо-SMPB и

SVSB (сукцинимидил-(4-винилсульфон)бензоат), которые являются коммерчески доступными (например, у Pierce Biotechnology, Inc., Рокфорд, Иллинойс, США). См. стр. 467-498, 2003-2004 Applications Handbook and Catalog.

С. Трансмембранные и секретлируемые иммуномодулирующие белки и сконструированные клетки.

В данном документе предлагаются сконструированы клетки, которые экспрессируют иммуномодулирующие варианты полипептиды ICOSL (в качестве варианта "сконструированные клетки"). В некоторых воплощениях вариантный полипептид ICOSL экспрессируется в клетке, такой как иммунная клетка (например, Т-клетка или клетка, представляющая антиген), в связанной с мембраной форме, тем самым обеспечивая трансмембранный иммуномодулирующий белок (далее также называемый "TIP"). В некоторых аспектах вариантный полипептид ICOSL экспрессируется в клетке, такой как иммунная клетка (например, Т-клетка или клетка, представляющая антиген), в секретлируемой форме, чтобы таким образом продуцировать секретлируемую или растворимую форму вариантного полипептида ICOSL (далее также называемого "SIP"), например, когда клетки вводят объекту. В некоторых аспектах SIP может оказывать антагонистическое воздействие на когнатного партнера связывания в окружающей среде (например, в микроокружение опухоли), в котором он секретруется.

1. Трансмембранные иммуномодулирующие белки.

В некоторых воплощениях иммуномодулирующий полипептид, содержащий вариантный ICOSL может быть мембраносвязанным белком. Как описано более подробно ниже, иммуномодулирующий полипептид может представлять собой трансмембранный иммуномодулирующий полипептид, содержащий вариантный ICOSL, в котором содержится: эктодомен, содержащий, по меньшей мере, один домен IgSF с модифицированной аффинностью (IgV или IgC), трансмембранный домен и, необязательно, цитоплазматический домен. В некоторых воплощениях трансмембранный иммуномодулирующий белок может быть экспрессирован на поверхности иммунной клетки, такой как клетка млекопитающего, в том числе на поверхности лимфоцита (например, Т-клетки или NK-клетки) или антигенпрезентирующей клетки. В некоторых воплощениях трансмембранный иммуномодулирующий белок экспрессируется на поверхности Т-клетки млекопитающего, включая такие Т-клетки, как: Т-хелперная клетка, цитотоксическая Т-клетка (альтернативно цитотоксический Т- лимфоцит или ЦТЛ), Т-клетка натурального киллера, регуляторная Т-клетка, Т-клетка памяти или гамма-дельта Т-клетка. В некоторых воплощениях клетка млекопитающего представляет собой антигенпрезентирующую клетку (APC). Обычно, но не исключительно, эктодомен (в качестве варианта "внеклеточный домен") включает одну или несколько вариаций аминокислот (например, аминокислотных замен) варианта ICOSL по изобретению. Так, например, в некоторых воплощениях трансмембранный белок будет содержать эктодомен, который включает одну или несколько аминокислотных замен в варианном ICOSL по изобретению.

В некоторых воплощениях сконструированные клетки экспрессируют варианты полипептиды ICOSL, которые являются трансмембранными иммуномодулирующими полипептидами (TIPS), которые могут представлять собой мембранный белок, такой как трансмембранный белок. В типичных воплощениях эктодомен мембранного белка включает внеклеточный домен или его домен IgSF вариантного ICOSL, представленного в данном документе, в котором содержится одна или несколько аминокислотных замен, по меньшей мере, в одном домене IgSF, как описано. Трансмембранные иммуномодулирующие белки, представленные в данном документе, дополнительно содержат трансмембранный домен, связанный с эктодоменом. В некоторых воплощениях трансмембранный домен приводит к кодированному белку для экспрессии на поверхности клетки. В некоторых воплощениях трансмембранный домен связан непосредственно с эктодоменом. В некоторых воплощениях трансмембранный домен связывается опосредованно с эктодоменом через один или несколько линкеров или спейсеров. В некоторых воплощениях трансмембранный домен включает преимущественно гидрофобные аминокислотные остатки, такие как лейцин и валин.

В некоторых воплощениях может быть использован полноразмерный трансмембранный якорный домен, чтобы гарантировать, что TIP будут экспрессированы на поверхности сконструированной клетки, такой как сконструированная Т-клетка. Удобно, что этот домен может быть из конкретного нативного белка, который является модифицированным по аффинности (например, CD80 или ICOSL или другого нативного белка IgSF), и который просто сливается с последовательностью первого мембранного проксимального домена аналогично природному белку IgSF (например, CD80 или ICOSL). В некоторых воплощениях трансмембранный иммуномодулирующий белок включает трансмембранный домен соответствующего референсного (например, немодифицированного) представителя IgSF или представителя IgSF дикого типа, такого как трансмембранный домен, содержащийся в аминокислотной последовательности, указанные в SEQ ID NO: 5 (табл. 2). В некоторых воплощениях связанная с мембраной форма включает трансмембранный домен соответствующего полипептида референсного (например, немодифицированного) пептида или пептида дикого типа, такого как соответствующие остатки 257-277 из SEQ ID NO: 5.

В некоторых воплощениях трансмембранный домен является ненативным трансмембранным доменом, который не является трансмембранным доменом нативного ICOSL. В некоторых воплощениях трансмембранный домен получают из трансмембранного домена из другого полипептида-представителя семейства ICOSL, который является мембранным или представляет собой трансмембранный белок. В

некоторых воплощениях может быть использован трансмембранный якорный домен из другого белка на Т-клетках. В некоторых воплощениях трансмембранный домен получен из CD8. В некоторых воплощениях трансмембранный домен может дополнительно содержать внеклеточную часть CD8, которая служит в качестве спейсерного домена. Примерный трансмембранный домен, полученный из CD8, представлен в SEQ ID NO: 246 или 483 или их части, содержащей трансмембранный домен CD8. В некоторых воплощениях трансмембранный домен представляет собой синтетический трансмембранный домен.

В некоторых воплощениях трансмембранный иммуномодулирующий белок дополнительно включает эндодомен, такой как цитоплазматический сигнальный домен, связанный с трансмембранным доменом. В некоторых воплощениях цитоплазматический сигнальный домен индуцирует клеточную сигнализацию. В некоторых воплощениях эндодомен трансмембранного иммуномодулирующего белка включает цитоплазматический домен соответствующего референсного (например, немодифицированного) пептида или пептида дикого типа, такого как цитоплазматический домен, содержащийся в аминокислотной последовательности, представленной в SEQ ID NO: 5 (см. табл. 2).

В некоторых воплощениях предлагаемый трансмембранный иммуномодулирующий белок, который является или включает вариантный ICOSL включающий аминокислотную последовательность, которая имеет, по меньшей мере, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98 или 99% последовательности SEQ ID NO: 257 и включает эктодомен, содержащий, по меньшей мере, один аффинномодифицированный домен ICOSL IgSF, как описано, и трансмембранный домен. В некоторых воплощениях трансмембранный иммуномодулирующий белок включает любую одну или несколько аминокислотных замен в домене IgSF (например, домен IgV), как описано, включая любые, указанные в табл. 1. В некоторых воплощениях трансмембранный иммуномодулирующий белок может дополнительно содержать цитоплазматический домен, как описано. В некоторых воплощениях трансмембранный иммуномодулирующий белок может дополнительно включать сигнальный пептид. В некоторых воплощениях сигнальный пептид представляет собой нативный сигнальный пептид из представителя IgSF дикого типа, такой как содержащийся в аминокислотной последовательности, указанной в SEQ ID NO: 5 (см., например, табл. 2).

В некоторых воплощениях предлагаемое представляет собой трансмембранные иммуномодулирующие белки, содержащие аминокислотные замены E16V/N52H/N57Y/Q100R/V110D/H115R/Y152C/K156M/C198R, N52H/N57Y/Q100R или N52H/N57Y/Q100P. В некоторых воплощениях предоставленный трансмембранный иммуномодулирующий белок представляет собой или включает вариантный ICOSL, включающий аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO: 257, но в которой содержатся аминокислотные замены E16V/N52H/N57Y/Q100R/V110D/H115R/Y152C/K156M/C198R, N52H/N57Y/Q100R или N52H/N57Y/Q100P в соответствующих положениях в SEQ ID NO: 257 или в аминокислотной последовательности, которая имеет, по меньшей мере, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98 или 99% идентичности с последовательностью SEQ ID NO: 257 и включает аминокислотные замены E16V/N52H/N57Y/Q100R/V110D/H115R/Y152C/K156M/C198R, N52H/N57Y/Q100R или N52H/N57Y/Q100P.

В некоторых воплощениях предлагаемое представляет собой трансмембранные иммуномодулирующие белки, содержащие аминокислотную последовательность, указанную в SEQ ID NO: 496 или 497 (каждая из которых включает аминокислотную замену N52D), SEQ ID NO: 498 или 499 (каждая из которых включает аминокислотные замены N52H/N57Y/Q100P), SEQ ID NO: 500 или 501 (каждый из которых включает аминокислотные замены E16V/N52H/N57Y/Q100R/V110D/H115R/Y152C/K156M/C198R) или SEQ ID NO: 502 или 503 (каждый из которых включает аминокислотные замены N52H/N57Y/Q100R) или аминокислотную последовательность, которая имеет, по меньшей мере, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98 или 99% идентичности последовательности к любой из SEQ ID NO: 495-503 и которая включает указанные аминокислотные замены. В некоторых воплощениях при экспрессии в сконструированной клетке, такие трансмембранные иммуномодулирующие белки экспрессируются на поверхности клетки.

Настоящее изобретение также относится к молекуле нуклеиновой кислоты, кодирующей такие трансмембранные иммуномодулирующие белки. В некоторых воплощениях нуклеотидная молекула, кодирующая трансмембранный иммуномодулирующий белок, включает нуклеотидную последовательность, которая кодирует аминокислотную последовательность, которая имеет, по меньшей мере, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98 или 99% идентичности с последовательностью SEQ ID NO: 257 и включает эктодомен, содержащий, по меньшей мере, один домен IgSF с модифицированной аффинностью, как описано, трансмембранный домен и, необязательно, цитоплазматический домен. В некоторых воплощениях нуклеотидная молекула может дополнительно содержать последовательность нуклеотидов, кодирующую сигнальный пептид. В некоторых воплощениях сигнальный пептид представляет собой нативный сигнальный пептид соответствующего представителя IgSF дикого типа (см., например, табл. 2).

Примерный трансмембранный иммуномодулирующий белок представляет собой ICOSL TIP, включающий i) аминокислотную последовательность, указанную в SEQ ID NO: 383 или ii) аминокислотную

последовательность, которая обладает, по меньшей мере, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98 или 99% идентичностью с SEQ ID NO: 243 и которая включает домен с модифицированной аффинностью, содержащийся в SEQ ID NO: 243, или аминокислотные замены в нем. Также предусматривается i) последовательность нуклеотидов, предлагаемых в SEQ ID NO: 384, ii) последовательность, которая имеет, по меньшей мере, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98% или 99% последовательности SEQ ID NO: 244 и которая кодирует TTP, который включает домен с модифицированной аффинностью SEQ ID NO: 243 или iii) последовательность i) или ii) с вырожденными кодонами.

В некоторых воплощениях предлагаются трансмембранные иммуномодулирующие белки, связанные с CAR, в которых эндодомен трансмембранного иммуномодулирующего белка включает цитоплазматический сигнальный домен, который включает, по меньшей мере, один ITAM (иммунорецепторный тирозиновый активирующий мотив)-содержащий сигнальный домен. ITAM является консервативным мотивом, обнаруженным в ряде белковых доменов сигнализации, участвующих в сигнальной трансдукции иммунных клеток, в том числе в CD3-дзета-цепи ("CD3-z"), участвующей в трансдукции сигнала T-клеточного рецептора. В некоторых воплощениях эндодомен включает сигнальный домен CD3-дзета. В некоторых воплощениях сигнальный домен CD3-дзета включает аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO: 387, или аминокислотную последовательность, которая имеет, по меньшей мере, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98 или 99% идентичности с SEQ ID NO: 387 и сохраняет сигнальную активность для T-клеток. В некоторых воплощениях эндодомен трансмембранного иммуномодулирующего белка, связанного с CAR, может дополнительно содержать костимулирующий сигнальный домен для дальнейшей модуляции иммуномодулирующих ответов T-клетки. В некоторых воплощениях костимулирующий сигнальный домен является CD28, ICOS, 41BB или OX40. В некоторых воплощениях костимулирующий сигнальный домен является производным от CD28 или 4-1BB и включает аминокислотную последовательность, указанную в любом из SEQ ID NO: 484-487, или аминокислотную последовательность, которая имеет, по меньшей мере, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98 или 99% идентичности с SEQ ID NO: 484-487 и сохраняет костимулирующую сигнальную активность T-клеток. В некоторых воплощениях предоставленные связанные с CAR трансмембранные иммуномодулирующие белки имеют признаки CAR для стимуляции передачи T-клеток при связывании домена IgSF с модифицированной аффинностью с когнатным связывающим партнером или контрструктурой. В некоторых воплощениях специфическое связывание домена с модифицированной аффинностью IgSF с его контрструктурой может приводить к изменениям в иммунологической активности T-клеток, что отражается в изменениях цитотоксичности, пролиферации или выработки цитокинов.

В некоторых воплощениях трансмембранный иммуномодулирующий белок не включает эндодомен, способный опосредовать цитоплазматическую сигнализацию. В некоторых воплощениях трансмембранный иммуномодулирующий белок утратил механизм трансдукции сигнала полипептида дикого типа или немодифицированного полипептида и, следовательно, сам по себе не индуцирует клеточную сигнализацию. В некоторых воплощениях трансмембранный иммуномодулирующий белок не имеет внутриклеточного (цитоплазматического) домена или части внутриклеточного домена соответствующего референсного (например, немодифицированного) полипептида или полипептида дикого типа, такого как цитоплазматический сигнальный домен, содержащийся в аминокислотной последовательности, указанной в SEQ ID NO: 5 (см. табл. 2). В некоторых воплощениях трансмембранный иммуномодулирующий белок не включает ITIM (иммунорецепторный тирозиновый ингибирующий мотив), такой как содержащийся в некоторых ингибирующих рецепторах, включая ингибирующие рецепторы семейства IgSF (например, PD-1 или TIGIT). Таким образом, в некоторых воплощениях трансмембранный иммуномодулирующий белок включает только эктодомен и трансмембранный домен, например, любой из описанных.

2. Секретируемые иммуномодулирующие белки и сконструированные клетки.

В некоторых воплощениях вариантный иммуномодулирующий полипептид ICOSL, содержащий одну или несколько аминокислотных мутаций, как описано в настоящем документе, является секретируемым, например, при экспрессии из клетки. Такой вариантный иммуностимулирующий белок ICOSL не включает трансмембранного домена. В некоторых воплощениях вариантный иммуномодулирующий белок ICOSL не конъюгирован с фрагментом для удлинения периода полужизни (таким как домен Fc или домен мультимеризации). В некоторых воплощениях вариантный иммуномодулирующий белок ICOSL включает сигнальный пептид, например сигнальный пептид антитела или другую эффективную сигнальную последовательность для получения доменов вне клетки. Когда иммуномодулирующий белок включает сигнальный пептид и экспрессируется сконструированной клеткой, сигнальный пептид вызывает секрецию иммуномодулирующего белка сконструированной клеткой. Как правило, сигнальный пептид или часть сигнального пептида отщепляется от иммуномодулирующего белка при секреции. Иммуномодулирующий белок можно кодировать нуклеиновой кислотой (которая может быть частью экспрессирующего вектора). В некоторых воплощениях иммуномодулирующий белок экспрессируется и секретируется клеткой (такой как иммунная клетка, например первичная иммунная клетка).

Таким образом, в некоторых воплощениях, предлагаются вариантные иммуномодулирующие белки ICOSL, которые дополнительно содержат сигнальный пептид. В некоторых воплощениях, предлагаемое в данном документе, представляет собой нуклеотидную молекулу, кодирующую вариантный иммуномо-

дулирующий белок ICOSL, функционально связанный с последовательностью секреции, кодирующей сигнальный пептид.

Сигнальный пептид представляет собой последовательность на N-конце иммуномодулирующего белка, которая дает сигнал о секреции иммуномодулирующего белка из клетки. В некоторых воплощениях сигнальный пептид имеет длину от около 5 до около 40 аминокислот (например, от около 5 до около 7, от около 7 до около 10, от около 10 до около 15, от около 15 до около 20, от около 20 до около 25, или от около 25 до около 30, от около 30 до около 35 или от около 35 до около 40 аминокислот).

В некоторых воплощениях, сигнальный пептид представляет собой нативный сигнальный пептид из соответствующего ICOSL дикого типа (табл. 6). В некоторых воплощениях сигнальный пептид является ненативным сигнальным пептидом. Например, в некоторых воплощениях ненативный сигнальный пептид является мутантным нативным сигнальным пептидом из соответствующего ICOSL дикого типа и может включать одну или несколько (таких как 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, или 10, или более) замен, вставок или делеций. В некоторых воплощениях ненативный сигнальный пептид представляет собой сигнальный пептид или мутант представителя семейства из того же семейства IgSF, что и представитель семейства IgSF дикого типа. В некоторых воплощениях ненативный сигнальный пептид является сигнальным пептидом или мутантом из представителя семейства IgSF из другого семейства IgSF, чем представитель семейства IgSF дикого типа. В некоторых воплощениях сигнальный пептид представляет собой сигнальный пептид или его мутант не из семейства белков IgSF, такой как сигнальный пептид из иммуноглобулина (такого как тяжелая цепь IgG или легкая цепь IgG-каппа), цитокина (такой как интерлейкин-2 (IL-2) или CD33), сывороточного альбумина (например, HSA или альбумина), сигнальной последовательности предшественника азурицидина человека, люциферазы, трипсиногена (например, химотрипсиногена или трипсиногена) или другого сигнального пептида, способного эффективно секретировать белок из клетки. Примерные сигнальные пептиды включают любые, описанные в табл. 6.

Таблица 6
Примерные сигнальные пептиды

SEQ ID NO.	Сигнальный Пептид	Последовательность пептида
SEQ ID NO: 346	сигнальный пептид HSA	MKWVTFISLLFLFSSAYS
SEQ ID NO: 347	Ig легкая цепь каппа	MDMRAPAGIFGFLLVLPGYRS
SEQ ID NO: 348	Сигнальная последовательность пребелка азурицидина человека	MTRLTVLALLAGLLASSRA
SEQ ID NO: 349	сигнальный пептид тяжелой цепи IgG	MELGLSWIFLLAILKGVQC
SEQ ID NO: 350	сигнальный пептид тяжелой цепи IgG	MELGLRWVFLVAILEGVQC
SEQ ID NO: 351	сигнальный пептид тяжелой цепи IgG	MKHLWFFLLLVAAPRWVLS
SEQ ID NO: 352	сигнальный пептид тяжелой цепи IgG	MDWTWRILFLVAAATGAHS
SEQ ID NO: 353	сигнальный пептид тяжелой цепи IgG	MDWTWRFLFVVAATGVQS
SEQ ID NO: 354	сигнальный пептид тяжелой цепи IgG	MEFGLSWLFLVAILKGVQC
SEQ ID NO: 355	сигнальный пептид тяжелой цепи IgG	MEFGLSWVFLVALFRGVQC
SEQ ID NO: 356	сигнальный пептид тяжелой цепи IgG	MDLLHKNMKHLWFFLLLVAA PRWVLS
SEQ ID NO: 357	сигнальная последовательность легкой цепи каппа IgG	MDMRVPAQLLGLLLWLSGAR C
SEQ ID NO: 358	сигнальная последовательность легкой цепи каппа IgG	MKYLLPTAAAGLLLLAAQPAM A
SEQ ID NO: 359	Люцифераза <i>Gaussia</i>	MGVKVLFALICIAVAEA
SEQ ID NO: 360	Альбумин человека	MKWVTFISLLFLFSSAYS
SEQ ID NO: 361	химотрипсиноген человека	MAFLWLLSCWALLGTTFG
SEQ ID NO: 362	интерлейкин-2 человека	MQLLSICIALALV
SEQ ID NO: 363	Трипсиноген-2 человека	MNLLLILTFVAAAVA

В некоторых воплощениях секретируемого вариантного иммуномодулирующего белка ICOSL, иммуномодулирующий белок включает сигнальный пептид при экспрессии, и сигнальный пептид (или его часть) отщепляются от иммуномодулирующего белка после секреции.

В некоторых воплощениях сконструированные клетки экспрессируют варианты полипептиды ICOSL, которые секретируются из клетки. В некоторых воплощениях такой вариантный полипептид

ICOSL кодируется нуклеотидной молекулой, кодирующей иммуномодулирующий белок, под функциональным контролем сигнальной последовательности для секреции. В некоторых воплощениях кодируемый иммуномодулирующий белок секретируется при экспрессии из клетки. В некоторых воплощениях иммуномодулирующий белок, кодируемый нуклеотидной молекулой, не включает трансмембранный домен. В некоторых воплощениях иммуномодулирующий белок, кодируемый нуклеотидной молекулой, не включает фрагмент для увеличения периода полужизни (такой как домен Fc или домен мультимеризации). В некоторых воплощениях иммуномодулирующий белок, кодируемый нуклеотидной молекулой, включает сигнальный пептид. В некоторых воплощениях нуклеиновая кислота по изобретению дополнительно включает нуклеотидную последовательность, которая кодирует секреторный или сигнальный пептид, функционально связанный с нуклеиновой кислотой, кодирующей иммуномодулирующий белок, тем самым позволяя секрецию иммуномодулирующего белка.

3. Клетки и сконструированные клетки.

В данном документе предлагаются сконструированные клетки, экспрессирующие любой из предлагаемых иммуномодулирующих полипептидов. В некоторых воплощениях сконструированные клетки экспрессируют на своей поверхности любой из предлагаемых трансмембранных иммуномодулирующих полипептидов. В некоторых воплощениях сконструированные клетки экспрессируют и способны или могут секретировать иммуномодулирующий белок из клеток в условиях, подходящих для секреции белка. В некоторых воплощениях трансмембранный иммуномодулирующий белок экспрессируется на лимфоците, таком как инфильтрирующий опухоль лимфоцит (TIL), T-клетка или NK-клетка, или на миелоидной клетке. В некоторых воплощениях сконструированные клетки представляют собой антигенпрезентирующие клетки (APC). В некоторых воплощениях сконструированные клетки представляют собой модифицированные T-клетки млекопитающих или сконструированные антигенпрезентирующие клетки млекопитающих (APC). В некоторых воплощениях сконструированные T-клетки или APC представляют собой человеческие или мышинные клетки.

В некоторых воплощениях сконструированные T-клетки включают, без ограничения перечисленным, хелперную T-клетку, цитотоксическую T-клетку (в качестве варианта цитотоксический T-лимфоцит или CTL), T-клетку естественного киллера, регуляторную T-клетку, T-клетку памяти, или гамма-дельта-T-клетку. В некоторых воплощениях сконструированные T-клетки являются CD4⁺ или CD8⁺. В дополнение к сигналу МНС, сконструированные T-клетки также нуждаются в костимулирующем сигнале, который в некоторых воплощениях обеспечивается вариантным трансмембранным иммуномодулирующим полипептидом ICOSL, экспрессированным в мембраносвязанной форме, как обсуждалось ранее.

В некоторых воплощениях сконструированные APC включают, например, APC, экспрессирующие МНС II, такие как макрофаги, В-клетки и дендритные клетки, и искусственные APC (aAPC), включая как клеточные, так и бесклеточные (например, биodeградируемые полимерные микрочастицы) aAPC. Искусственные APC (aAPC) - это синтетические версии APC, которые могут действовать аналогично APC, поскольку они презентуют антигены T-клеткам, и активируют их. Презентацию антигена осуществляет МНС (класс I или класс II). В некоторых аспектах в сконструированных APC, таких как aAPC, антиген, который загружается в МНС, в некоторых воплощениях представляет собой опухолеспецифический антиген или опухолесодержащий антиген. Антиген, загруженный в МНС, распознается T-клеточным рецептором (TCR) T-клетки, который в некоторых случаях может экспрессировать ICOS, CD28 или другую молекулу, распознанную вариантными полипептидами ICOSL, представленными в данном документе. Материалы, которые могут быть использованы для разработки aAPC, включают: поли (гликолевую кислоту), поли (молочно-ко-гликолевую кислоту), оксид железа, липосомы, липидные бислои, сефарозу и полистирол.

В некоторых воплощениях клеточная aAPC может быть сконструирована так, чтобы содержать агонист TIR и TCR, который используется в адоптивной клеточной терапии. В некоторых воплощениях клеточная aAPC может быть сконструирована так, чтобы содержать агонист TIR и TCR, который используется для экспансии ex vivo человеческих T-клеток, например, перед введением, например, для повторной интродукции в организм пациента. В некоторых аспектах aAPC может включать экспрессию, по меньшей мере, одного клона анти-CD3 антитела, например, такого как, например, ОКТ3 и/или UCHL1. В некоторых аспектах aAPC могут быть инактивированы (например, облучены). В некоторых воплощениях TIR может включать любой вариантный домен IgSF, который проявляет аффинность связывания к когнатному связывающему партнеру на T-клетке.

В некоторых воплощениях изобретения иммуномодулирующий белок, представленный в данном документе, такой как трансмембранный иммуномодулирующий белок или секретлируемый иммуномодулирующий белок, коэкспрессирован или сконструирован в клетке, которая экспрессирует антигенсвязывающий рецептор, такой как рекомбинантный рецептор, такой как химерный антигенный рецептор (CAR) или T-клеточный рецептор (TCR). В некоторых воплощениях сконструированная клетка, такая как сконструированная T-клетка, распознает искомым антиген, связанный со раковой опухолью, воспалительными и аутоиммунными нарушениями, или вирусной инфекцией. В конкретных воплощениях антигенсвязывающий рецептор включает антигенсвязывающий фрагмент, который специфически связывает опухолеспецифический антиген или опухоль-ассоциированный антиген. В некоторых воплощениях

сконструированная Т-клетка представляет собой Т-клетку с CAR (химерным антигенным рецептором), которая включает антигенсвязывающий домен (например, scFv), который специфически связывается с антигеном, таким как опухолеспецифический антиген или опухольассоциированный антиген. В некоторых воплощениях антигенсвязывающий домен (например, scFv) является специфичным к конкретному антигену, например, CD19. Примером CAR является анти-CD19 CAR, такой как CAR, содержащий анти-CD19 scFv, представленный в SEQ ID NO: 482 или SEQ ID NO: 245. В некоторых воплощениях белок TIR экспрессируется в сконструированной клетке Т-клеточного рецептора или в сконструированной клетке с химерным антигенным рецептором. В таких воплощениях сконструированная клетка совместно экспрессирует TIR и CAR или TCR. В некоторых воплощениях белок SIP экспрессируется в сконструированной клетке Т-клеточного рецептора или в сконструированной клетке с химерным антигенным рецептором. В таких воплощениях сконструированная клетка совместно экспрессирует SIP и CAR или TCR.

Химерные антигенные рецепторы (CAR) представляют собой рекомбинантные рецепторы, которые включают антигенсвязывающий домен (эктодомен), трансмембранный домен и внутриклеточную сигнальную область (эндодомен), которая способна индуцировать или опосредовать сигнал активации для Т-клетки после связывания антигена. В некоторых примерах CAR-экспрессирующие клетки сконструированы для экспрессии внеклеточного одноцепочечного переменного фрагмента (scFv) со специфичностью к конкретному опухолевому антигену, связанному с внутриклеточной сигнальной частью, содержащей активирующий домен и, в некоторых случаях, костимулирующий домен. Костимулирующий домен может быть получен, например, из CD28, OX-40, 4-1BB/CD137 или индуцибельного Т-клеточного костимулятора (ICOS). Активирующий домен может быть получен, например, из CD3, такого как дзета CD3, эпсилон, дельта, гамма или тому подобное. В некоторых воплощениях изобретения CAR имеет два, три, четыре или более костимулирующих домена. CAR scFv может быть предназначен для направленного воздействия на антиген, экспрессируемый в клетке, связанной с заболеванием или состоянием, например, опухолевый антиген, такой как, например, CD19, который представляет собой трансмембранный белок, экспрессируемый клетками в линии В-клеток, включая все нормальные В-клетки и В-клеточные злокачественные новообразования, включая, без ограничения указанным, NHL, CLL и не-Т-клеточные ALL. Пример терапии и конструкций с CAR + Т-клетками описан в Патентных публикациях США No. 2013/0287748, 2014/0227237, 2014/0099309 и 2014/0050708, и эти источники включены ссылкой во всей полноте.

В некоторых аспектах антигенсвязывающий домен представляет собой антитело или его антигенсвязывающий фрагмент, такой как одноцепочечный фрагмент (scFv). В некоторых воплощениях антиген экспрессируется в опухолевой или раковой. Примером антигена является CD19. Примером CAR является CAR против CD19, такой как CAR, содержащий scFv против CD19, представленный в SEQ ID NO: 245. В некоторых воплощениях CAR дополнительно включает спейсер, трансмембранный домен и внутриклеточный сигнальный домен или область, содержащую сигнальный домен ITAM, такой как сигнальный домен CD3дзета. В некоторых воплощениях CAR дополнительно включает костимулирующий сигнальный домен.

В некоторых воплощениях CAR дополнительно включает спейсер или шарнир, трансмембранный домен и внутриклеточный домен сигнализации (эндодомен), содержащий сигнальный домен ITAM, например, сигнальный домен CD3-дзета. В некоторых воплощениях CAR дополнительно включает костимулирующий сигнальный домен. Костимулирующий домен может быть получен, например, из CD28, OX-40, 4-1BB/CD137 или индуцибельного Т-клеточного костимулятора (ICOS). В некоторых воплощениях изобретения CAR имеет два, три, четыре или более костимулирующих домена. CAR scFv может быть предназначен для направленного воздействия на антиген, экспрессируемый в клетке, связанной с заболеванием или состоянием, например, опухолевый антиген, такой как, например, CD19, который представляет собой трансмембранный белок, экспрессируемый клетками в линии В-клеток, включая все нормальные В-клетки и В-клеточные злокачественные новообразования, включая, без ограничения указанным, NHL, CLL и не-Т-клеточные ALL. Пример терапии и конструкций с CAR + Т-клетками описан в Патентных публикациях США No. 2013/0287748, 2014/0227237, 2014/0099309 и 2014/0050708, и эти источники включены ссылкой во всей полноте. В некоторых воплощениях спейсер или шарнир присутствует между антигенсвязывающим доменом и трансмембранным доменом, например, между антигенсвязывающим доменом и плазматической мембраной, когда он экспрессируется в клетке. В некоторых воплощениях спейсер или шарнир получают из подкласса IgG (такого как IgG1 и IgG4, IgD или CD8 (см., например, Qin et al. (2017) *J. Hematol. Oncol.*, 10:68). В некоторых воплощениях спейсер или шарнир получают из IgG1.

В некоторых воплощениях спейсер и трансмембранный домен являются шарниром и трансмембранным доменом, которые получены из CD8, например, как указано в SEQ ID NO: 246, 483 или 897 или аминокислотной последовательности, которая имеет по меньшей мере, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 99% или более идентичности последовательности с SEQ ID NO: 246, 483 или 897. В некоторых воплощениях эндодомен включает сигнальный домен CD3-дзета. В некоторых воплощениях сигнальный домен CD3-дзета включает аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO: 243, или аминокислотную последовательность, которая имеет, по меньшей мере, 85, 86, 87, 88, 89,

90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98 или 99% идентичности с SEQ ID NO: 247 и сохраняет сигнальную активность для Т-клеток. В некоторых воплощениях эндодомен CAR может дополнительно содержать костимулирующий сигнальный домен или область для дальнейшей модуляции иммуномодулирующих ответов Т-клетки. В некоторых воплощениях костимулирующий сигнальный домен является или включает костимулирующую область или происходит из костимулирующей области CD28, ICOS, 41BB или OX40. В некоторых воплощениях костимулирующий сигнальный домен является производным от CD28 или 4-1BB и включает аминокислотную последовательность, указанную в любом из SEQ ID NO: 484-487, или аминокислотную последовательность, которая имеет, по меньшей мере, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98 или 99% идентичности с SEQ ID NO: 484-487 и сохраняет костимулирующую сигнальную активность Т-клеток.

В данном документе представлен полинуклеотид, кодирующий полипептид ICOSL и кодирующий один или несколько белков, таких как рекомбинантный антигенный рецептор (например, химерный антигенный рецептор (CAR) или сконструированный Т-клеточный рецептор (TCR)), маркер и один или несколько саморасщепляющихся пептидов. В некоторых воплощениях конструкция, кодирующая CAR, дополнительно кодирует второй белок, такой как маркер, например, детектируемый белок, отделенный от CAR саморасщепляющейся пептидной последовательностью. В некоторых примерах нуклеиновая кислота, кодирующая вариантный полипептид ICOSL, отделена от одной или нескольких последовательностей, которые представляют собой нуклеиновую кислоту, кодирующую белок, где белок кодирует рекомбинантный антигенный рецептор (например, CAR или TCR), маркер, цитокин или хемокин. Любая из нуклеотидных последовательностей может находиться в векторе, таком как вирусный вектор. В некоторых примерах вирусный вектор представляет собой лентивирусный вектор или ретровирусный вектор.

В некоторых вариантах воплощения саморасщепляющаяся пептидная последовательность представляет собой саморасщепляющийся пептид F2A, T2A, E2A или P2A. Типичные последовательности саморасщепляющегося пептида T2A представлены в любой из SEQ ID NO: 250, 488, 860-862 или последовательности аминокислот, которая демонстрирует, по меньшей мере, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98 или 99% или более идентичности последовательностей с любой из SEQ ID NO: 250, 488, 860-862. В некоторых воплощениях T2A кодируется последовательностью нуклеотидов, представленной в SEQ ID NO: 249, или последовательностью, которая демонстрирует, по меньшей мере, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98 или 99% или более идентичности последовательности с любой из SEQ ID NO: 249. Примерная последовательность саморасщепляющегося пептида P2A представлена в SEQ ID NO: 863 или последовательности аминокислот, которая демонстрирует, по меньшей мере, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98 или 99% или более идентичности последовательности с SEQ ID NO: 863. В некоторых случаях нуклеотидная конструкция, которая кодирует более одного саморасщепляющегося пептида P2A (такого как P2A1 и P2A2), в которой каждая нуклеотидная последовательность P2A1 и P2A2 кодирует P2A, представленный в SEQ ID NO: 863, то нуклеотидные последовательности могут отличаться, чтобы избежать рекомбинации между последовательностями.

В некоторых воплощениях маркер представляет собой детектируемый белок, такой как флуоресцентный белок, например зеленый флуоресцентный белок (GFP) или синий флуоресцентный белок (BFP). Примерные последовательности маркера на основе флуоресцентного белка приведены в SEQ ID NO: 489, 858, 859, 903 или последовательности аминокислот, которая демонстрирует, по меньшей мере, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98 или 99% или более идентичности последовательности с SEQ ID NO: 489, 858, 859, 903.

В некоторых воплощениях CAR является анти-CD19 CAR, который имеет аминокислотную последовательность, указанную в любой из SEQ ID NO: 479, 490, 491, 492, 898, 899, 901 или 902, или последовательность аминокислот, которая демонстрирует, по меньшей мере, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98 или 99% или более идентичности последовательностей с любой из SEQ ID NO: 479, 490, 491, 492, 898, 899, 901 или 902. В некоторых воплощениях CAR кодируется последовательностью нуклеотидов, представленной в SEQ ID NO: 248 или 900, или последовательностью аминокислот, которая демонстрирует, по меньшей мере, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98 или 99% или более идентичности последовательностей с любой из SEQ ID NO: 248 или 900.

В другом воплощении сконструированная Т-клетка обладает TCR, включая рекомбинантный или сконструированный TCR. В некоторых воплощениях TCR может быть нативным TCR. Специалисты в данной области техники поймут, что в основном нативные рецепторы Т-клеток млекопитающих содержат альфа- и бета-цепь (или гамма и дельта-цепь), участвующие в специфическом распознавании и связывании антигена. В некоторых воплощениях TCR представляет собой сконструированный TCR. В некоторых воплощениях TCR сконструированной Т-клетки специфически связывается с ассоциированным с опухолью или опухолеспецифическим антигеном, представленным APC.

В некоторых воплощениях иммуномодулирующие полипептиды, такие как трансмембранные иммуномодулирующие полипептиды или секретируемые иммуномодулирующие полипептиды, могут быть включены в сконструированные клетки, такие как сконструированные Т-клетки или сконструированные APC, с помощью различных стратегий, таких как те, которые используются для рекомбинантных клеточных хозяев. В данной области техники известно множество способов введения ДНК-конструкций в первич-

ные Т-клетки. В некоторых воплощениях используют вирусную трансдукцию или плазмидную электропорацию. В типичных воплощениях нуклеотидная молекула, кодирующая иммуномодулирующий белок или экспрессирующий вектор, включают сигнальный пептид, который локализует экспрессируемые трансмембранные иммуномодулирующие белки в клеточной мембране или для секреции. В некоторых воплощениях нуклеиновая кислота, кодирующая трансмембранные иммуномодулирующие белки по изобретению, субклонирована в вирусный вектор, такой как ретровирусный вектор, который позволяет экспрессироваться в клетке-хозяине млекопитающего. Экспрессирующий вектор можно вводить в клетку-хозяина млекопитающего, и в условиях культивирования клеток-хозяев иммуномодулирующий белок экспрессируется на поверхности или секретруется.

В типичном примере первичные Т-клетки могут быть очищены *ex vivo* (CD4-клетки или CD8-клетки или те, и другие) и стимулироваться протоколом активации, состоящим из различных агонистов TCR/CD28, например, с помощью гранул, покрытых анти-CD3/анти-CD28. После 2 или 3-дневного процесса активации рекомбинантный экспрессирующий вектор, содержащий иммуномодулирующий полипептид, можно стабильно вводить в первичные Т-клетки с помощью стандартных в данной области лентивирусных или ретровирусных протоколов трансдукции или стратегии плазмидной электропорации. Клетки могут отслеживаться по экспрессии иммуномодулирующего полипептида, например, с помощью проточной цитометрии с использованием антител против эпитопной метки или антител, которые перекрестно реагируют с нативной родительской молекулой и полипептидами, включающими вариантный ICOSL. Т-клетки, которые экспрессируют иммуномодулирующий полипептид, могут быть обогащены путем сортировки с антителами против эпитопной метки или могут быть обогащены по высокой или низкой экспрессии в зависимости от применения.

При экспрессии иммуномодулирующего полипептида сконструированные Т-клетки могут быть проанализированы по соответствующей функции с помощью различных средств. Коэкспрессия сконструированных CAR или TCR может быть подтверждена для того, чтобы показать, что эта часть сконструированной Т-клетки существенно не повлияла на экспрессию иммуномодулирующего белка. После подтверждения, для оценки функции сконструированных Т-клеток можно использовать стандартные анализы цитотоксичности, пролиферации или выработки цитокинов *in vitro* (например, экспрессии IFN-гамма). Типичными стандартными конечными точками являются процент лизиса опухолевой линии, пролиферация сконструированной Т-клетки или экспрессия белка IFN-гамма в культуральных надосадочных жидкостях. Может быть выбрана сконструированная конструкция, которая приводит к статистически значимому увеличению лизиса опухолевой линии, увеличению пролиферации сконструированной Т-клетки или увеличению экспрессии IFN-гамма по сравнению с контрольной конструкцией. Кроме того, несконструированные клетки, такие как нативные первичные или эндогенные Т-клетки, также могут быть включены в один и тот же анализ *in vitro* для измерения способности иммуномодулирующей полипептидной конструкции, экспрессированной в сконструированных клетках, таких как сконструированные Т-клетки, модулировать активность, в том числе, в некоторых случаях, модулировать активацию и генерацию эффекторной функции у нативных Т-клеток-"свидетелей". Повышенная экспрессия маркеров активации, таких как CD69, CD44 или CD62L, может контролироваться на эндогенных Т-клетках, а увеличенные пролиферация и/или выработка цитокинов могут указывать на искомую активность T_H1, экспрессированных на сконструированных Т-клетках.

В некоторых воплощениях аналогичные анализы могут использоваться для сравнения функции сконструированных Т-клеток, содержащих CAR или TCR отдельно, с теми, которые содержат CAR или TCR и конструкцию T_H1. Как правило, эти анализы *in vitro* проводят путем рассеивания вместе в культуре различных соотношений сконструированных Т-клеток и "опухолевой" клеточной линии, содержащей когнатный CAR или TCR антиген. Стандартными конечными точками являются процент лизиса опухолевой линии, пролиферация сконструированных Т-клеток, или продуцирование IFN-гамма в культуральных надосадочных жидкостях. Может быть выбран сконструированный иммуномодулирующий белок, который дает статистически значимое увеличение лизиса опухолевой линии, увеличение пролиферации сконструированной Т-клетки или увеличение продуцирования IFN-гамма по сравнению с одной и той же конструкцией TCR или CAR отдельно.

Сконструированные человеческие Т-клетки могут быть проанализированы у мышей с ослабленным иммунитетом, таких как линия NSG, которая утратила мышинные Т-, NK- и В-клетки. Сконструированные человеческие Т-клетки, в которых CAR или TCR связывают контрструктуру-мишень на ксенотрансплантате и коэкспрессируются с T_H1 с доменом IgSF с модифицированной аффинностью, могут быть адоптивно перенесены *in vivo* в разных количествах и соотношениях клеток по сравнению с ксенотрансплантатом. Например, приживление опухолевых линий CD19+ лейкоза, содержащих вектор люциферазы/GFP, можно контролировать с помощью билюминесценции или *ex vivo* с помощью проточной цитометрии. В обычном воплощении ксенотрансплантат вводят в мышиную модель, а затем через несколько дней - сконструированные Т-клетки. Сконструированные Т-клетки, содержащие иммуномодулирующий белок, могут быть проанализированы на предмет увеличения выживаемости, клиренса опухоли или количества размноженных сконструированных Т-клеток по сравнению с сконструированными Т-клетками, содержащими только CAR или TCR. Как и в анализе *in vitro*, эндогенные, нативные (т.е. не-

сконструированные) человеческие Т-клетки могут быть ко-адоптивно перенесены для поиска успешного распространения эпитопа в этой популяции, что приводит к лучшей выживаемости или клиренсу опухоли.

D. Инфекционные агенты, экспрессирующие варианты полипептиды и иммуномодулирующие белки.

Также предлагаемое представляет собой инфекционные агенты, которые содержат нуклеиновые кислоты, кодирующие любой из вариантов полипептидов, таких как полипептиды ICOSL vIgD, в том числе секретируемые или трансмембранные иммуномодулирующие белки, описанные в настоящей заявке. В некоторых воплощениях такие инфекционные агенты могут доставлять нуклеиновые кислоты, кодирующие описанные в данном документе варианты иммуномодулирующие полипептиды, такие как полипептиды ICOSL vIgD, в клетку-мишень у объекта, например иммунную клетку и/или антигенпрезентирующую клетку (APC) или опухолевую клетку в объекте. Также предусмотрены нуклеиновые кислоты, содержащиеся в таких инфекционных агентах, и/или нуклеиновые кислоты для получения или модификации таких инфекционных агентов, такие как векторы и/или плазмиды, и композиции, содержащие такие инфекционные агенты. В некоторых воплощениях вариантный полипептид ICOSL экспрессируется в инфекционном агенте (например, вирусном или бактериальном агенте), который при введении объекту способен инфицировать клетку *in vivo*, такую как иммунная клетка (например, Т-клетка или антигенпрезентирующая клетка) или опухоль, для доставки или экспрессии вариантного полипептида в виде T_H1 или S_H1 в клетке.

В некоторых воплощениях инфекционный агент представляет собой микроорганизм или микроб. В некоторых воплощениях инфекционный агент представляет собой вирус или бактерию. В некоторых воплощениях инфекционный агент представляет собой вирус. В некоторых воплощениях инфекционный агент представляет собой бактерию. В некоторых воплощениях такие инфекционные агенты могут доставлять нуклеотидные последовательности, кодирующие любой из вариантов полипептидов, таких как полипептиды ICOSL vIgD, включая описанные в данном документе секретируемые или трансмембранные иммуномодулирующие белки. Таким образом, в некоторых воплощениях клетка в объекте, которая инфицирована или контактирует с инфекционными агентами, может быть сделана экспрессирующей на поверхности клетки или секретирующей варианты иммуномодулирующие полипептиды. В некоторых воплощениях инфекционный агент может также доставлять одно или несколько других терапевтических средств или нуклеиновых кислот, кодирующих другие терапевтические средства, в клетку и/или в среде внутри объекта. В некоторых воплощениях другие терапевтические средства, которые могут быть доставлены инфекционными агентами, включают цитокины или другие иммуномодулирующие молекулы.

В некоторых воплощениях инфекционный агент, например, вирус или бактерии, включает нуклеотидные последовательности, которые кодируют любые из вариантов полипептидов, таких как полипептиды ICOSL vIgD, в том числе секретируемых или трансмембранных иммуномодулирующих белков, описанных в данном документе, и в силу контакта и/или инфекции клетки у объекта, клетка экспрессирует варианты полипептиды, такие как полипептиды ICOSL vIgD, включая секретируемые или трансмембранные иммуномодулирующие белки, кодируемые нуклеотидными последовательностями, содержащимися в инфекционном агенте. В некоторых воплощениях инфекционный агент может вводиться объекту. В некоторых воплощениях инфекционный агент может быть введен в клетки из объекта *ex vivo*.

В некоторых воплощениях настоящего изобретения варианты полипептиды, такие как полипептиды ICOSL vIgD, в том числе трансмембранные иммуномодулирующие белки, экспрессируемые в клетке, инфицированной инфекционным агентом, является трансмембранным белком и является экспрессируемым на поверхности клетки. В некоторых воплощениях варианты полипептиды, такие как полипептиды ICOSL vIgD, включая секретируемые иммуномодулирующие белки, экспрессируемые клеткой, инфицированной инфекционным агентом, экспрессируются и секретируются из клетки. Трансмембранный иммуномодулирующий белок или секретируемый иммуномодулирующий белок может быть любым описанным в данном документе.

В некоторых воплощениях настоящего изобретения клетки в объекте, которые нацелены на инфекционный агент включает опухолевую клетку, иммунную клетку и/или антигенпрезентирующую клетку (APC). В некоторых воплощениях инфекционный агент нацелен на клетку в микроокружении опухоли (TME). В некоторых воплощениях инфекционный агент доставляет нуклеиновые кислоты, кодирующие варианты полипептиды, такие как полипептиды ICOSL vIgD, включая секретируемые или трансмембранные иммуномодулирующие белки, в соответствующую клетку (например, APC, такую как клетка, которая презентует комплекс пептид/МНС на своей клеточной поверхности, такой как дендритная клетка) или ткань (например, лимфоидная ткань), которая модулирует иммунный ответ/или специфический клеточно-опосредованный иммунный ответ, например, CD4 и/или CD8 Т-клеточный ответ, где CD8 Т-клеточный ответ может включать цитотоксический Т-клеточный ответ (CTL). В некоторых воплощениях инфекционный агент нацелен на APC, такую как дендритная клетка (DC). В некоторых воплощениях нуклеотидная молекула, доставленная описанными в данном документе инфекционными агентами, включает соответствующие нуклеотидные последовательности, необходимые для экспрессии функционально связанных последовательностей, кодирующих варианты иммуномодулирующие полипептиды, в конкретной клетке-мишени, например регуляторные элементы, такие как промоторы.

В некоторых воплощениях, инфекционный агент, который включает нуклеотидные последовательности, кодирующие иммуномодулирующие полипептиды может также содержать нуклеотидные последовательности, которые кодируют один или несколько дополнительных генных продуктов, например, цитокин, ферменты, конвертирующие пролекарства, цитотоксины и/или детектируемые генные продукты. Например, в некоторых воплощениях инфекционный агент представляет собой онколитический вирус, и вирус может включать нуклеотидные последовательности, кодирующие дополнительные терапевтические генные продукты (см., например, Kirn et al., (2009) *Nat Rev Cancer* 9: 64-71; Garcia -Aragoncillo et al., (2010) *Curr Opin Mol Ther* 12: 403-411, см. Пат. США No. 7,588,767, 7,588,771, 7,662,398 и 7,754,221 и Пат. США публ. США No. 2007/0202572, 2007/0212727, 2010/0062016, 2009/0098529, 2009/0053244, 2009/0155287, 2009/0117034, 2010/0233078, 2009/0162288, 2010/0196325, 2009/0136917 и 2011/0064650. В некоторых воплощениях дополнительный генный продукт может быть продуктом терапевтического гена, который может привести к гибели клетки-мишени (например, опухолевой клетки) или генными продуктами, которые могут усиливать или стимулировать или регулировать иммунный ответ (например, цитокином). Примеры генных продуктов также включают противоопухолевый агент, антиметастатический агент, антиангиогенный агент, иммуномодулирующую молекулу, ингибитор иммунного checkpoints, антитело, цитокин, фактор роста, антиген, продукт цитотоксического гена, продукт апоптотического гена, продукт антиапоптотического гена, ген деградации клеточной матрицы, гены для регенерации тканей и перепрограммирования соматических клеток человека в плюрипотентность и другие гены, описанные в данном документе или известные специалисту в данной области. В некоторых воплощениях дополнительный генный продукт представляет собой гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор (GM-CSF).

1. Вирусы.

В некоторых воплощениях инфекционный агент представляет собой вирус. В некоторых воплощениях инфекционный агент представляет собой онколитический вирус или вирус, который нацелен на конкретные клетки, например иммунные клетки. В некоторых воплощениях инфекционный агент нацелен на опухолевую клетку и/или раковую клетку у объекта. В некоторых воплощениях инфекционный агент нацелен на иммунную клетку или антигенпрезентирующую клетку (APC).

В некоторых воплощениях инфекционный агент представляет собой онколитический вирус. Онколитические вирусы - это вирусы, которые накапливаются в опухолевых клетках и реплицируются в опухолевых клетках. В силу репликации в опухолевых клетках и необязательной доставки нуклеиновых кислот, кодирующих варианты полипептиды ICOSL или иммуномодулирующие полипептиды, описанные в данном документе, опухолевые клетки лизируются, и опухоль сжимается и может быть устранена. Онколитические вирусы также могут иметь широкий диапазон хозяев и типов клеток. Например, онколитические вирусы могут накапливаться в иммунопривилегированных клетках или иммунопривилегированных тканях, включая опухоли и/или метастазы, а также включая раневые ткани и клетки, что позволяет доставку и экспрессию нуклеиновых кислот, кодирующих варианты иммуномодулирующие полипептиды, описанные в данном документе, в широком диапазоне типов клеток. Онколитические вирусы могут также реплицироваться специфическим для опухолевых клеток образом, что приводит к лизису опухолевых клеток и эффективной регрессии опухоли.

Примерные онколитические вирусы включают аденовирусы, адено-ассоциированные вирусы, вирусы герпеса, вирус простого герпеса, вирус везикулярного стоматита, реовирус, вирус болезни Ньюкасла, парвовирус, вирус кори, вирус везикулярного стоматита (VSV), вирус Коксаки и вирус осповакцины. В некоторых воплощениях онколитические вирусы могут специфически колонизировать солидные опухоли, не заражая другие органы, и могут быть использованы в качестве инфекционного агента для доставки нуклеиновых кислот, кодирующих варианты иммуномодулирующие полипептиды, описанные в данном документе, в такие солидные опухоли.

Онколитической вирусы для применения в доставке нуклеиновых кислот, кодирующие варианты полипептиды ICOSL или иммуномодулирующие полипептиды, описанные в данном документе, могут быть любыми из тех, которые известны специалисту в данной области и включают, например, вирус везикулярного стоматита, см., например, патенты США No. 7,731,974, 7,153,510, 6,653,103 и Пат. США публ. No. 2010/0178684, 2010/0172877, 2010/0113567, 2007/0098743, 20050260601, 20050220818 и пат. ЕП No. 1385466, 1606411 и 1520175; вирус простого герпеса, см., например, патенты США No. 7 897 146, 7 731 952, 7 550 296, 7 537 924, 6 723 316, 6 428 968 и патенты США публ. Nos., 2014/0154216, 2011/0177032, 2011/0158948, 2010/0092515, 2009/0274728, 2009/0285860, 2009/0215147, 2009/0010889, 2007/0110720, 2006/0039894, 2004/0009604, 2004/00066094 Международная пат. публ. № WO 2007/052029, WO 1999/038955; ретровирусы, см., например, патенты США No. 6 689 871, 6 635 472, 5 851 529, 5 716 826, 5 716 613 и патент США публ. № 20110212530; вирусы осповакцины, см., например, 2016/0339066, и аденоассоциированные вирусы, см., например, патенты США No. 8 007 780, 7 968 340, 7 943 374, 7 906 111, 7 927 585, 7 811 814, 7 662 627, 7 241 447, 7 238 526, 7 172 893, 7 033 826, 7 001 765, 6 897 045 и 6 632 670.

Онколитические вирусы также включают вирусы, которые были генетически изменены для ослабления их вирулентности, для улучшения их профиля безопасности, повышения их специфичности к опу-

холи, а также были оснащены дополнительными генами, например цитотоксинами, цитокинами, ферментами, конвертирующими пролекарства, для улучшения общей эффективности вирусов (см., например, Kirn et al., (2009) *Nat Rev Cancer* 9: 64-71; Garcia-Aragoncillo et al., (2010) *Curr Opin Mol Ther* 12: 403-411, см. Пат. США No. 7,588,767, 7,588,771, 7,662,398 и 7,754,221 и Пат. США публ. США No. 2007/0202572, 2007/0212727, 2010/0062016, 2009/0098529, 2009/0053244, 2009/0155287, 2009/0117034, 2010/0233078, 2009/0162288, 2010/0196325, 2009/0136917 и 2011/0064650). В некоторых воплощениях онколитические вирусы могут быть теми, которые были модифицированы так, чтобы они выборочно реплицировались в раковых клетках и, таким образом, являлись онколитическими. Например, онколитический вирус представляет собой аденовирус, который был спроектирован так, чтобы иметь модифицированный тропизм для лечения опухолей, а также в качестве векторов для генной терапии. Примерами таких вирусов являются ONYX-015, H101 и Ad5ΔCR (Hallden and Portella (2012) *Expert Opin Ther Targets*, 16: 945-58) и TNFerade (McLoughlin et al. (2005) *Ann. Surg. Oncol*, 12:825-30) или условно-репликативный аденовирус Oncorine®.

В некоторых воплощениях инфекционный агент представляет собой модифицированный вирус простого герпеса. В некоторых воплощениях инфекционный агент представляет собой модифицированную версию Talimogene laherparepvec (также известную как T-Vec, Imlygic или OncoVex GM-CSF), которая модифицирована, чтобы включать нуклеиновые кислоты, кодирующие любой из вариантов полипептидов ICOSL или иммуномодулирующих полипептидов, описанных в данном документе. В некоторых воплощениях инфекционный агент представляет собой модифицированный вирус простого герпеса, который описан, например, в WO 2007/052029, WO 1999/038955, US 2004/0063094, US 2014/0154216 или их вариантах.

В некоторых воплощениях инфекционный агент представляет собой вирус, который нацелен на конкретный тип клеток у объекта, которому вводят вирус, например, вирус, который нацелен на иммунные клетки или антигенпрезентирующие клетки (APC). Дендритные клетки (DC) являются важными APC для иницирования и контроля иммунных реакций. DC могут захватывать и обрабатывать антигены, мигрировать с периферии в лимфоидный орган и представлять антигены в покоящиеся T-клетки в манере, ограниченной по основному комплексу гистосовместимости (MHC). В некоторых воплощениях инфекционный агент представляет собой вирус, который специфически может нацеливать DC для доставки нуклеиновых кислот, кодирующих вариантный полипептид ICOSL или иммуномодулирующие полипептиды для экспрессии в DC. В некоторых воплощениях вирус представляет собой лентивирус или его вариант или производное, такой как лентивирусный вектор, дефицитный по интеграции. В некоторых воплощениях вирус представляет собой лентивирус, который псевдотипирован для эффективного связывания и продуктивного заражения клеток, экспрессирующих клеточный маркер, специфичный для дендритных клеток не-интегрин, захватывающий молекулу межклеточной адгезии-3 (DC-SIGN), таких как DC. В некоторых воплощениях вирус представляет собой лентивирус, псевдотипированный гликопротеином E2 вируса Синдбис или его модифицированной формой, такой как описанная в публикации WO 2013/149167. В некоторых воплощениях вирус допускает доставку и экспрессию представляющей интерес последовательности (например, нуклеиновой кислоты, кодирующей любой из вариантных полипептидов ICOSL или иммуномодулирующих полипептидов, описанных в данном документе) в DC. В некоторых воплощениях вирус включает последовательности, которые описаны в WO 2008/011636, US 2011/0064763, Tareen et al. (2014) *Mol. Ther.*, 22:575-587, или их варианты. Образцом, обладающим тропизмом к дендритным клеткам векторной платформы, является ZVex™.

1. Бактерии.

В некоторых воплощениях инфекционный агент представляет собой бактерию. Например, в некоторых воплощениях бактерии могут доставлять нуклеиновые кислоты, кодирующие любой из вариантных иммуномодулирующих полипептидов, описанных в данном документе, например, вариантный полипептид ICOSL или иммуномодулирующий полипептид, в клетку-мишень у объекта, такую как опухолевая клетка, иммунная клетка, антигенпрезентирующая клетка и/или фагоцитирующая клетка. В некоторых воплощениях бактерия может быть предпочтительно нацелена на конкретную среду внутри объекта, такую как микроокружение опухоли (TME), для экспрессии и/или секреции вариантных иммуномодулирующих полипептидов и/или для поражения определенных клеток в среде для экспрессии вариантных иммуномодулирующих полипептидов.

В некоторых воплощениях эта бактерия доставляет нуклеиновые кислоты в клетки с помощью бактериального-опосредованного переноса плазмидной ДНК в клетки млекопитающих (также называемый как "бактофекцией"). Например, в некоторых воплощениях доставка генетического материала достигается путем ввода всей бактерии в клетки-мишени. В некоторых воплощениях спонтанный или индуцированный бактериальный лизис может привести к высвобождению плазмиды для последующей экспрессии в эукариотических клетках. В некоторых воплощениях бактерия может доставлять нуклеиновые кислоты в нефагоцитирующие клетки млекопитающих (например, опухолевые клетки) и/или в фагоцитирующие клетки, например, определенные иммунные клетки и/или APC. В некоторых воплощениях нуклеиновые кислоты, доставленные бактерией, могут быть перенесены в ядро клетки объекта для экспрессии. В не-

которых воплощениях нуклеиновые кислоты также включают соответствующие нуклеотидные последовательности, необходимые для экспрессии функционально связанных последовательностей, кодирующих варианты иммуномодулирующие полипептиды в конкретной клетке-хозяине, например регуляторные элементы, такие как промоторы или энхансеры. В некоторых воплощениях инфекционный агент, который представляет собой бактерию, может доставлять нуклеиновые кислоты, кодирующие иммуномодулирующие белки, в форме РНК, такой как предварительно обработанная трансляционно-компетентная РНК, доставляемая в цитоплазму клетки-мишени для трансляции машинерией клетки-мишени.

В некоторых воплощениях эта бактерия способна к репликации и лизису клеток-мишеней, например, опухолевых клеток. В некоторых воплощениях бактерия может содержать и/или высвобождать нуклеотидные последовательности и/или продукты гена в цитоплазму клеток-мишеней, тем самым убивая клетку-мишень, например опухолевую клетку. В некоторых воплощениях инфекционный агент представляет собой бактерию, которая может специфически реплицироваться в конкретной среде у объекта, например, в микроокружении опухоли (ТМЕ). Например, в некоторых воплощениях бактерии могут реплицироваться специфически в анаэробных или гипоксических микросредах. В некоторых воплощениях условия или факторы, присутствующие в конкретных средах, например, аспарат, серин, цитрат, рибоза или галактоза, продуцируемые клетками в ТМЕ, могут действовать как хемоаттрактанты для привлечения бактерии к среде. В некоторых воплощениях бактерия может экспрессировать и/или секретировать иммуномодулирующие белки, описанные в данном документе в окружающей среде, например ТМЕ.

В некоторых воплощениях инфекционный агент является бактерией, которая принадлежит к *Listeria sp.*, *Bifidobacterium sp.*, *an Escherichia sp.*, *a Clostridium sp.*, *a Salmonella sp.*, *a Shigella sp.*, *a Vibrio sp.* или *Yersinia sp.* В некоторых воплощениях бактерии выбраны из одной или нескольких из числа *Listeria monocytogenes*, *Salmonella typhimurium*, *Salmonella choleraesuis*, *Escherichia coli*, *Vibrio cholera*, *Clostridium perfringens*, *Clostridium butyricum*, *Clostridium novyi*, *Clostridium acetobutylicum*, *Bifidobacterium infantis*, *Bifidobacterium longum* и *Bifidobacterium adolescentis*. В некоторых воплощениях бактерия представляет собой сконструированную бактерию. В некоторых воплощениях бактерия представляет собой сконструированную бактерию, такую как бактерии, описанные, например, в Seow and Wood (2009), *Molecular Therapy* 17 (5): 767-777; Baban et al. (2010) *Bioengineered Bugs* 1:6, 385-394; Patyar et al. (2010) *J Biomed Sci* 17:21; Tangney et al. (2010) *Bioengineered Bugs* 1:4, 284-287; van Pijkeren et al. (2010) *Hum Gene Ther.* 21 (4): 405-416; WO 2012/149364; WO 2014/198002; US 9103831; US 9453227; US 2014/0186401; US 2004/0146488; US 2011/0293705; US 2015/0359909 и EP 3020816. Бактерия может быть модифицирована для доставки нуклеотидных последовательностей, кодирующих любой из вариантов иммуномодулирующих полипептидов, конъюгатов и/или гибридов, предлагаемых в данном документе, и/или для экспрессии таких вариантов иммуномодулирующих полипептидов в объекте.

IV. Нуклеиновые кислоты, векторы и способы получения полипептидов или клеток

Предлагаемое в данном документе представляет собой выделенные или рекомбинантные нуклеиновые кислоты, совместно именуемые как "нуклеиновые кислоты", которые кодируют любой из различных предусмотренных воплощениями вариантов полипептидов ICOSL или иммуномодулирующих полипептидов, предлагаемых в данном документе. В некоторых воплощениях нуклеиновые кислоты, представленные в данном документе, включая все описанные ниже, пригодны для рекомбинантного продуцирования (например, экспрессии) вариантов полипептидов ICOSL или иммуномодулирующих полипептидов, предлагаемых в данном документе. В некоторых воплощениях нуклеиновые кислоты, представленные в данном документе, включая все описанные ниже, полезны для экспрессии вариантов полипептидов ICOSL или иммуномодулирующих полипептидов, предлагаемых в данном документе в клетках, например, в сконструированных клетках, например, иммунных клетках или клетках инфекционного агента. Нуклеиновые кислоты, представленные в данном документе, могут быть в форме РНК или в форме ДНК и включать мРНК, кРНК, рекомбинантную или синтетическую РНК и ДНК и кДНК. Нуклеиновые кислоты по изобретению представляют собой, как правило, молекулы ДНК и обычно двухцепочечные молекулы ДНК. Тем не менее также предлагаются одноцепочечная ДНК, одноцепочечная РНК, двухцепочечная РНК и гибридные ДНК/РНК нуклеиновые кислоты или их комбинации, включающие любую из нуклеотидных последовательностей по изобретению.

Кроме того, предлагаемое в данном документе представляют собой рекомбинантные экспрессирующие векторы и рекомбинантные клетки-хозяева, используемые при получении вариантов полипептидов ICOSL или иммуномодулирующих полипептидов, приведенных в данном документе.

Предлагаемое в данном документе также представляют собой сконструированные клетки, такие как сконструированные иммунные клетки, содержащие любую из предлагаемых нуклеотидных молекул или любой из вариантов полипептидов ICOSL или иммуномодулирующих полипептидов, например, любой из трансмембранных иммуномодулирующих полипептидов или секретлируемых иммуномодулирующих полипептидов.

Кроме того, предлагаемое в данном документе, представляет собой инфекционные агенты, такие как бактериальные или вирусные клетки, содержащие любую из предусмотренных нуклеотидных молекул или любой из вариантов полипептидов ICOSL или иммуномодулирующих полипептидов, таких как любой из трансмембранных иммуномодулирующих полипептидов или секретлируемых иммуномодули-

рующих полипептидов.

В любом из указанных выше предлагаемых воплощениях, нуклеиновые кислоты, кодирующие варианты полипептиды или иммуномодулирующие полипептиды, приведенные в данном документе, могут быть введены в клетки с использованием методов рекомбинантных ДНК и клонирования. Для этого получают рекомбинантную молекулу ДНК, кодирующую иммуномодулирующий полипептид. Способы получения таких молекул ДНК хорошо известны в данной области. Например, последовательности, кодирующие пептиды, могут быть вырезаны из ДНК с использованием подходящих рестрикционных ферментов. В ином случае, молекулу ДНК можно синтезировать с использованием методов химического синтеза, таких как фосфорамидитный способ. Кроме того, можно использовать комбинацию этих методов. В некоторых случаях рекомбинантная или синтетическая нуклеиновая кислота может быть получена посредством полимеразной цепной реакции (ПЦР). В некоторых воплощениях может быть сгенерирована вставка ДНК, кодирующая один или несколько вариантов полипептидов ICOSL, содержащих, по меньшей мере, один домен с модифицированной аффинностью IgSF, и в некоторых воплощениях сигнальный пептид, трансмембранный домен и/или эндодомен в соответствии с предоставленным описанием. Эта ДНК-вставка может быть клонирована в соответствующий вектор трансдукции/трансфекции Т-клеток, как известно специалистам в данной области. Также представлены векторы, содержащие нуклеотидные молекулы.

В некоторых воплощениях экспрессирующие векторы способны экспрессировать трансмембранные иммуномодулирующие белки в соответствующей клетке в условиях, подходящих для экспрессии белка. В некоторых аспектах нуклеотидная молекула или экспрессирующий вектор включает молекулу ДНК, которая кодирует иммуномодулирующий белок, функционально связанный с соответствующими последовательностями контроля экспрессии. Способы влияния на эту функциональную связь, как до, так и после молекулы ДНК, вставленной в вектор, хорошо известны. Контрольные последовательности экспрессии включают промоторы, активаторы, энхансеры, операторы, сайты рибосомного связывания, сигналы запуска, сигналы остановки, кэп-сигналы, сигналы полиаденилирования и другие сигналы, связанные с контролем транскрипции или трансляции.

В некоторых воплощениях экспрессия иммуномодулирующего белка контролируется промотором или энхансером для того, чтобы контролировать или регулировать экспрессию. Промотор функционально связан с частью молекулы нуклеиновой кислоты, кодирующей вариантный полипептид или иммуномодулирующий белок. В некоторых воплощениях промотор представляет собой конститутивно активный промотор (такой как тканеспецифический конститутивно активный промотор или другой конститутивный промотор). В некоторых воплощениях промотор представляет собой индуцибельный промотор, который может реагировать на индуцирующий агент (такой как сигнал активации Т-клеток).

В некоторых воплощениях конститутивный промотор функционально связан с нуклеотидной молекулой, кодирующей вариантный полипептид или иммуномодулирующий белок. Типичные конститутивные промоторы включают промотор вакуолизирующего вируса обезьян 40 (SV40), промотор цитомегаловируса (CMV), промотор убиквитина С (UbC) и промотор EF-1 альфа (EF1a). В некоторых воплощениях конститутивный промотор специфичен к тканям. Например, в некоторых воплощениях промотор допускает конститутивную экспрессию иммуномодулирующего белка в определенных тканях, таких как иммунные клетки, лимфоциты или Т-клетки. Примерные тканеспецифические промоторы описанные в патенте США № 5998205, включают, например, фетопротейн, DF3, тирозиназу, СЕА, белок поверхностно-активного вещества и промоторы ErbB2.

В некоторых воплощениях, индуцируемый промотор функционально связан с нуклеотидной молекулой, кодирующей вариантный полипептид или иммуномодулирующий белок, таким образом, что экспрессия нуклеиновой кислоты является управляемой путем контроля наличия или отсутствия соответствующего индуктора транскрипции. Например, промотор может быть регулируемой промоторной системой и системой экспрессии транскрипционных факторов, такой как опубликованные системы, регулируемые тетрациклином, или другие регулируемые системы (см., например, опубликованную Международную заявку РСТ No. № WO 01/30843), чтобы обеспечить регулируемую экспрессию кодированного полипептида. Типичной регулируемой промоторной системой является система Tet-On (и Tet-Off), доступная, например, у Clontech (Пало-Альто, Калифорния). Эта промоторная система позволяет регулировать экспрессию трансгена, контролируемого производными тетрациклина или тетрациклина, такими как доксициклин. Известны другие регулируемые промоторные системы (см., например, опубликованную заявку США № 2002-0168714, озаглавленную "Регулирование экспрессии генов с использованием одноцепочечных, мономерных, зависимых от лиганда полипептидных переключателей", которая описывает переключатели генов, которые содержат домены, связывающие лиганды, и домены, регулирующие транскрипцию, такие как гормональные рецепторы).

В некоторых воплощениях промотор является респонсивным для элемента, который является респонсивным по отношению к сигналам активации Т-клеток. Исключительно в качестве примера в некоторых воплощениях сконструированная Т-клетка включает экспрессирующий вектор, кодирующий иммуномодулирующий белок, и промотор, функционально связанный с контрольной экспрессией иммуномодулирующего белка. Сконструированную Т-клетку можно активировать, например, посредством переда-

чи через Т-клеточный рецептор (TCR) или химерный антигенный рецептор (CAR) и тем самым инициируя экспрессию и секрецию иммуномодулирующего белка через респонсивный промотор.

В некоторых воплощениях индуцируемый промотор функционально связан с нуклеотидной молекулой, кодирующей иммуномодулирующий белок таким образом, чтобы иммуномодулирующий белок экспрессировался в ответ на ядерный фактор активированных Т-клеток (NFAT) или ядерный фактор, энхансер легких цепей каппа активированных В-клеток (NF-κB). Например, в некоторых воплощениях индуцируемый промотор включает сайт связывания для NFAT или NF-κB. Например, в некоторых воплощениях промотор представляет собой промотор NFAT или NF-κB или его функциональную вариацию. Таким образом, в некоторых воплощениях нуклеиновые кислоты позволяют контролировать экспрессию иммуномодулирующего белка, одновременно уменьшая или устраняя токсичность иммуномодулирующего белка. В частности, сконструированные иммунные клетки, содержащие нуклеиновые кислоты по изобретению, экспрессируют и секретируют иммуномодулирующий белок только тогда, когда клетка (например, Т-клеточный рецептор (TCR) или химерный антигенный рецептор (CAR), экспрессируемый клеткой) специфически стимулируется антигеном и/или клеткой (например, сигнальный путь кальция в клетке), неспецифически стимулируется, например, форболмиристатацетатом (PMA)/иономицином.

Соответственно, экспрессия и, в некоторых случаях, секреция иммуномодулирующего белка может контролироваться только тогда, когда и где это необходимо (например, в присутствии возбудителя инфекционных заболеваний, в раковой опухоли или в опухолевом участке), что позволяет уменьшить или избежать нежелательных иммуномодулирующих белковых взаимодействий.

В некоторых воплощениях нуклеиновая кислота, кодирующая, описанный в данном документе иммуномодулирующий белок, включает подходящую нуклеотидную последовательность, которая кодирует промотор NFAT, промотор NF-κB, или его функциональный вариант. Используемый в данном документе "промотор NFAT" означает один или несколько чувствительных к NFAT элементов, связанных с минимальным промотором. "Промотор NF-κB" относится к одному или нескольким чувствительным к NF-κB элементам, связанным с минимальным промотором. В некоторых воплощениях минимальный промотор гена представляет собой минимальный промотор IL-2 человека или промотор CMV. Респонсивные элементы NFAT могут включать, например, респонсивные элементы NFAT1, NFAT2, NFAT3 и/или NFAT4. Промотор NFAT, промотор NF-κB или его функциональный вариант, может включать любое количество связывающих мотивов, например, по меньшей мере, два, по меньшей мере, три, по меньшей мере, четыре, по меньшей мере, пять, или, по меньшей мере, шесть, по меньшей мере, семь, по меньшей мере, восемь, по меньшей мере, девять, по меньшей мере, десять, по меньшей мере, одиннадцать или вплоть до двенадцати мотивов связывания.

Полученный рекомбинантный экспрессирующий вектор, имеющий молекулу ДНК, используются для трансформации соответствующего хозяина. Эта трансформация может быть выполнена с использованием способов, хорошо известных в данной области техники. В некоторых воплощениях нуклеиновая кислота, представленная в данном документе, дополнительно включает нуклеотидную последовательность, которая кодирует секреторный или сигнальный пептид, функционально связанный с нуклеиновой кислотой, кодирующей иммуномодулирующий полипептид, так что результирующий растворимый иммуномодулирующий полипептид извлекают из культуральной среды, клетки-хозяина или периплазмы клетки-хозяина. В других воплощениях соответствующие сигналы контроля экспрессии выбирают так, чтобы обеспечить экспрессию иммуномодулирующего полипептида на мембране. Кроме того, коммерчески доступные наборы, а также подрядные производственные компании также могут быть использованы для создания сконструированных клеток или рекомбинантных клеток-хозяев, предлагаемых в данном документе.

В некоторых воплощениях полученный экспрессирующий вектор, несущий молекулу ДНК, используется для трансформации, такой как трансдукция, соответствующей клетки. Введение может быть выполнено с использованием способов, хорошо известных в данной области. Примерные способы включают те, которые переносят нуклеиновые кислоты, кодирующие рецепторы, в том числе с помощью вирусов, например, ретровирусов или лентивирусов, трансдукции, транспозонов и электропорации. В некоторых воплощениях, экспрессирующий вектор представляет собой вирусный вектор. В некоторых воплощениях нуклеиновая кислота переносится в клетки с помощью лентивирусных или ретровирусных методов трансдукции.

Любой из большого числа общедоступных и хорошо известных клеток-хозяев млекопитающих, в том числе Т-клеток или APC млекопитающих, могут быть использованы при получении полипептидов или сконструированных клеток. Выбор клетки зависит от ряда факторов, признанных в данной области. К ним относятся, например, совместимость с выбранным экспрессирующим вектором, токсичность пептидов, кодируемых молекулой ДНК, скорость трансформации, легкость извлечения пептидов, характеристики экспрессии, биологическая безопасность и затраты. Баланс этих факторов должен быть принят с пониманием того, что не все клетки могут быть одинаково эффективными для экспрессии конкретной последовательности ДНК.

В некоторых воплощениях, клетки-хозяева могут представлять собой различные эукариотические клетки, например, клетки дрожжей, или с клетки млекопитающих, таких как клетки яичника китайского хомячка (CHO) или клетки HEK293. В некоторых воплощениях клетка-хозяин представляет собой суспензионную клетку, и полипептид сконструирован или продуцируется в культивируемой суспензии, такой как в культивируемая суспензия клеток CHO, например, клеток CHO-S. В некоторых примерах клеточная линия представляет собой клеточную линию CHO, которая дефицитна по DHFR (DHFR-), такую как DG44 и DUXB11. В некоторых воплощениях в клетке наблюдается дефицит глутаминсинтазы (GS), например, в клетках CHO-S, в клетках CHOK1 SV и в клетках CHOZN((R)) GS-/- . В некоторых воплощениях клетки CHO, такие как клетки суспензии CHO, могут быть клетками CHO-S-2H2, клетками CHO-S-clone 14 или клетками ExpiCHO-S.

В некоторых воплощениях экспрессия предлагаемых полипептидов ICOSL из клеток CHO приводит к более гомогенной композиции продуцируемых белков. В некоторых воплощениях предлагаемые полипептиды ICOSL приводят к более гомогенному продукту, когда белки экспрессируются из клеток CHO по сравнению с полипептидами ICOSL, содержащими полную референсную последовательность ECD и/или содержащими сайт расщепления протеазой (например, LQQN/LT). В некоторых воплощениях, по меньшей мере, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98 или 99% композиции продуцируемых белков, содержат вариантный полипептид ICOSL, полученный в данной работе, который имеет ту же самую длину в аминокислотах или тот же размер. Методы оценки однородности размера включают высокоэффективную жидкостную хроматографию (ВЭЖХ), эксклюзионную хроматографию по размеру, SDS-PAGE или секвенирование.

В некоторых воплощениях клетки-хозяева также могут быть прокариотическими клетками, такими как *E.coli*. Трансформированный рекомбинантный хозяин культивируется в условиях экспрессии полипептидов и затем очищается с получением растворимого белка. Рекомбинантные клетки-хозяева можно культивировать в обычных условиях ферментации, так чтобы экспрессировались искомые полипептиды. Такие условия ферментации хорошо известны в данной области. Наконец, представленные в данном документе полипептиды могут быть выделены и очищены из культур рекомбинантных клеток любым из ряда способов, хорошо известных в данной области, включая осаждение сульфатом аммония или этанолом, экстракцию кислотой, анионную или катионообменную хроматографию, фосфоцеллюлозную хроматографию, хроматографию с гидрофобным взаимодействием, аффинную хроматографию. Стадии повторного сворачивания белка можно использовать по желанию при завершении конфигурации зрелого белка. Наконец, высокоэффективная жидкостная хроматография (ВЭЖХ) может быть использована на заключительных стадиях очистки.

В некоторых воплощениях клетка является иммунной клеткой, такой, как любая из описанных выше в связи с получением сконструированных клеток. В некоторых воплощениях такие сконструированные клетки являются первичными клетками. В некоторых воплощениях сконструированные клетки являются аутологичными для объекта. В некотором воплощении сконструированные клетки являются аллогенными для объекта. В некоторых воплощениях сконструированные клетки получают из объекта, например, лейкоферезом, и трансформируют *ex vivo* для экспрессии иммуномодулирующего полипептида, например трансмембранного иммуномодулирующего полипептида или секретируемого иммуномодулирующего полипептида.

Кроме того, предлагаемое представляет собой нуклеиновые кислоты, кодирующие любой из вариантных иммуномодулирующих полипептидов, содержащихся в инфекционных агентах, описанных в данном документе. В некоторых воплощениях инфекционные агенты доставляют нуклеиновые кислоты в клетку объекта и/или делают возможной экспрессию кодированных вариантных полипептидов в клетке. Также предлагаются нуклеиновые кислоты, которые используются для получения, производства или модификации таких инфекционных агентов. Например, в некоторых воплощениях представлены векторы и/или плазмиды, которые содержат нуклеиновые кислоты, кодирующие варианты иммуномодулирующие полипептиды, для образования инфекционных агентов, доставку в клетки у объекта и/или экспрессию вариантных иммуномодулирующих полипептидов в клетках объекта.

В некоторых воплощениях предлагаемые нуклеиновые кислоты представляют собой рекомбинантные вирусные или бактериальные векторы, содержащие нуклеотидные последовательности, кодирующие варианты иммуномодулирующие полипептиды. В некоторых воплощениях рекомбинантные векторы могут быть использованы для получения инфекционного агента, который включает нуклеотидные последовательности, кодирующие варианты иммуномодулирующие полипептиды и/или доставляемые в клетку-мишень у объекта для экспрессии клеткой-мишенью. В некоторых воплощениях рекомбинантный вектор представляет собой экспрессирующий вектор. В некоторых воплощениях рекомбинантный вектор включает соответствующие последовательности, необходимые для генерации и/или продуцирования инфекционного агента и экспрессии в клетке-мишени.

В некоторых воплощениях рекомбинантный вектор представляет собой плазмиду или космиду. Плазмиды и космиды, кодирующие вариативные иммуномодулирующие полипептиды, описанные в данном документе, легко конструируют с использованием стандартных методов, хорошо известных в данной области. Для получения инфекционного агента вектор или геном могут быть сконструированы в

форме плазмиды, которая затем может быть трансфицирована в упаковочную или продуцирующую клеточную линию бактерию-хозяина. Рекомбинантные векторы могут быть получены с использованием любого из рекомбинантных методов, известных в данной области. В некоторых воплощениях векторы могут включать прокариотическую точку начала репликации и/или ген, чья экспрессия придает детектируемый или селективируемый маркер, такой как лекарственное средство для размножения и/или отбора в прокариотических системах.

В некоторых воплощениях рекомбинантный вектор представляет собой вирусный вектор. Иллюстративные рекомбинантные вирусные векторы включают геном лентивирусного вектора, геном поксвирусного вектора, геном вектора вируса осповакцины, геном аденовирусного вектора, геном вектора на основе аденоассоциированного вируса, геном герпесвирусного вектора и геном альфа-вирусного вектора. Вирусные векторы могут быть живыми, ослабленными, вектором с зависимой от условий репликацией или репликативно-дефицитным вектором, непатогенным (дефектным), репликативно-компетентным вектором и/или модифицированным для экспрессии гетерологичного гена, например, вариантных иммуномодулирующих полипептидов, предлагаемых в данном документе. Векторы для получения вирусов также могут быть модифицированы для изменения ослабления вируса, которое включает любой способ увеличения или уменьшения транскрипционной или трансляционной нагрузки.

Примерные вирусные векторы, которые могут быть использованы, включают модифицированные вирусные векторы вируса осповакцины (см., например, Guerra et al., 80:985-98 (2006); Tartaglia et al., *AIDS Research and Human Retroviruses* 8: 1445-47 (1992); Gheradi et al., *J. Gen. Virol.* 86:2925-36 (2005); Mayr et al., *Infection* 3:6-14 (1975); Hu et al., *J. Virol.* 75: 10300-308 (2001); Пат. США № 5 698 530, 6 998 252, 5 443 964, 7 247 615 и 7 368 116); аденовирусный вектор или векторы на основе аденовирусассоциированного вируса (см., например, Molin et al., *J. Virol.* 72:8358-61 (1998); Narumi et al., *Am J. Respir. Cell Mol. Biol.* 19:936-41 (1998); Mercier et al., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 101:6188-93 (2004); Пат. США № 6 143 290; 6 596 535; 6 855 317; 6 936 257; 7 125 717; 7 378 087; 7 550 296); ретровирусные векторы, включая те, которые основаны на вирусе лейкоза мышей (MuLV), вирусе лейкоза гиббонов (GaLV), экотропных ретровирусах, вирусе иммунодефицита обезьян (SIV), вирусе иммунодефицита человека (HIV) и комбинациях (см., например, Buchscher et al., *J. Virol.* 66:2731-39 (1992); Johann et al., *J. Virol.* 66: 1635-40 (1992); Sommerfelt et al., *Virology* 176:58-59 (1990); Wilson et al., *J. Virol.* 63:2374-78 (1989); Miller et al., *J. Virol.* 65:2220-24 (1991); Miller et al., *Mol. Cell Biol.* 10:4239 (1990); Kolberg, *NIH Res.* 4:43 1992; Cornetta et al., *Hum. Gene Ther.* 2: 215 (1991)); лентивирусные векторы, включая те, которые основаны на вирусе иммунодефицита человека (HIV-1), вирусе иммунодефицита кошек (FIV), вирусе инфекционной анемии лошадей, вирусе иммунодефицита обезьян (SIV) и вирусе Маеди/Висна (см., например, Pfeifer et al., *Annu. Rev. Genomics Hum. Genet.* 2: 177-211 (2001); Zufferey et al., *J. Virol.* 72: 9873, 1998; Miyoshi et al., *J. Virol.* 72:8150, 1998; Philpott and Thrasher, *Human Gene Therapy* 18:483, 2007; Engelman et al., *J. Virol.* 69: 2729, 1995; Nightingale et al., *Mol. Therapy*, 13: 1121, 2006; Brown et al., *J. Virol.* 73:9011 (1999); WO 2009/076524; WO 2012/141984; WO 2016/011083; McWilliams et al., *J. Virol.* 77: 11150, 2003; Powell et al., *J. Virol.* 70:5288, 1996) или любые их варианты и/или векторы, которые могут быть использованы для получения любого из описанных выше вирусов. В некоторых воплощениях рекомбинантный вектор может включать регуляторные последовательности, такие как промоторные или энхансерные последовательности, которые могут регулировать экспрессию вирусного генома, например, в случае РНК-вирусов, в упаковочной клеточной линии (см., например, пат. США № 5 385 839 и 5 168 062).

В некоторых воплощениях рекомбинантный вектор представляет собой экспрессирующий вектор, например, экспрессирующий вектор, который позволяет экспрессию кодируемого генного продукта при доставке в клетку-мишень, например, клетку в объекте, например, опухолевую клетку, иммунную клетку и/или APC. В некоторых воплощениях рекомбинантные экспрессирующие векторы, содержащиеся в инфекционном агенте, способны экспрессировать иммуномодулирующие белки в клетке-мишени у объекта в условиях, подходящих для экспрессии белка.

В некоторых аспектах нуклеиновые кислоты или экспрессирующий вектор включают нуклеотидную последовательность, которая кодирует иммуномодулирующий белок, функционально связанный с соответствующими последовательностями, контролирующими экспрессию. Способы воздействия на эту функциональную связь, либо до, либо после нуклеотидной последовательности, кодирующей иммуномодулирующий белок, вставленной в вектор, хорошо известны. Контрольные последовательности экспрессии включают промоторы, активаторы, энхансеры, операторы, сайты рибосомного связывания, сигналы запуска, сигналы остановки, кэп-сигналы, сигналы полиаденилирования и другие сигналы, связанные с контролем транскрипции или трансляции. Промотор может быть функционально связан с частью нуклеотидных последовательностей, кодирующей иммуномодулирующий белок. В некоторых воплощениях промотор представляет собой конститутивно активный промотор в клетке-мишени (такой как тканеспецифический конститутивно активный промотор или другой конститутивный промотор). Например, рекомбинантный экспрессирующий вектор может также включать регуляторные элементы транскрипции, специфичные для лимфоидной ткани (TRE), такой как TRE, специфичные для В-лимфоцитов, Т-лимфоцитов или дендритных клеток. TRE, специфические для лимфоидной ткани, известны в данной области (см., например, Thompson et al., *Mol. Cell Biol.* 12:1043-53 (1992); Todd et al., *J. Exp. Med.*

177:1663-74 (1993); Penix et al., J. Exp. Med. 178:1483-96 (1993)). В некоторых воплощениях промотор представляет собой индуцибельный промотор, который может реагировать на индуцирующий агент (такой как сигнал активации Т-клеток). В некоторых воплощениях нуклеиновые кислоты, доставленные в клетку-мишень объекта, например, опухолевую клетку, иммунную клетку и/или APC, могут быть функционально связаны с любым из регуляторных элементов, описанных выше.

В некоторых воплощениях вектор представляет собой бактериальный вектор, например, бактериальную плазмиду или космиду. В некоторых воплощениях бактериальный вектор доставляется в клетку-мишень, например опухолевую клетку, иммунные клетки и/или APC, посредством опосредованной бактериями передачи плазмидной ДНК в клетки млекопитающих (также называемой "бактофекцией"). В некоторых воплощениях доставленный бактериальный вектор также включает соответствующие последовательности контроля экспрессии для экспрессии в клетках-мишенях, такие как промоторная последовательность и/или энхансерные последовательности, или любые регуляторные или контрольные последовательности, описанные выше. В некоторых воплощениях бактериальный вектор включает соответствующие последовательности для контроля экспрессии для экспрессии и/или секреции кодированных вариантных полипептидов в инфекционном агенте, например бактерии.

В некоторых воплощениях полипептиды, представленные в данном документе, также могут быть получены синтетическими способами. Твердофазный синтез является предпочтительным методом получения индивидуальных пептидов, поскольку он является наиболее экономичным способом получения небольших пептидов. Например, хорошо известные методы твердофазного синтеза включают использование защитных групп, линкеров и твердофазных носителей, а также специфические условия реакции защиты и снятия защиты, условия расщепления линкера, использование поглотителей и другие аспекты твердофазного пептидного синтеза. Затем пептиды могут быть собраны в полипептиды, как указано в данном документе.

V. Способы оценки иммунной модуляции активности вариантных полипептидов ICOSL и иммуномодулирующих белков

В некоторых воплощениях вариантные полипептиды ICOSL, представленные в данном документе (например, полноразмерные и/или специфические связывающие фрагменты или конъюгаты, стекковые конструкции или их гибриды), демонстрируют иммуномодулирующую активность - модулируют активацию Т-клеток. В некоторых воплощениях полипептиды ICOSL модулируют экспрессию IFN-гамма в первичном анализе Т-клеток относительно контрольного референсного (например, немодифицированного) ICOSL или ICOSL дикого типа. В некоторых случаях модуляция экспрессии IFN-гамма может увеличивать или уменьшать экспрессию IFN-гамма по сравнению с контролем. Анализы для определения специфического связывания и экспрессии IFN-гамма хорошо известны в данной области и включают реакции MLR (реакции смешанных лимфоцитов), в которых измеряются уровни интерферона-гамма-цитокинин в культуральных надосадочных жидкостях (Wang et al., Cancer Immunol Res. 2014, Sep: 2 (9): 846-56), Анализ стимуляции Т-клеток SEB (стафилококковым энтеротоксином В) (Wang et al., Cancer Immunol Res. 2014, Sep: 2 (9): 846-56) и анализ стимуляции Т-клеток с помощью анти-CD3 (Li and Kurlander, J Transl Med. 2010: 8: 104).

В некоторых воплощениях вариантный полипептид ICOSL может в некоторых воплощениях увеличить или, в альтернативных воплощениях, снизить экспрессию IFN-гамма (интерферона-гамма) в первичном Т-клеточном анализе относительно контрольного ICOSL дикого типа. В некоторых воплощениях предлагаемых полипептидов, содержащих последовательность растворимого ICOSL, полипептид может увеличивать экспрессию IFN-гамма, а в альтернативных вариантах уменьшать экспрессию IFN-гамма в первичном анализе Т-клеток относительно контрольного ICOSL дикого типа. В некоторых воплощениях предлагаемых полипептидов, включающих последовательности множества вариантных ICOSL, полипептид может увеличивать экспрессию IFN-гамма и в альтернативных вариантах уменьшать экспрессию IFN-гамма в первичном анализе Т-клеток по сравнению с контрольным ICOSL дикого типа.

Специалистам будет понятно, что формат анализа первичных Т-клеток, используемый для определения увеличения экспрессии IFN-гамма, может отличаться от используемого для анализа снижения экспрессии IFN-гамма. При анализе способности вариантного ICOSL уменьшать экспрессию IFN-гамма в первичном анализе Т-клеток может быть использован анализ реакции смешанных лимфоцитов (MLR), как описано в примере 6. В некоторых случаях растворимую форму варианта ICOSL можно использовать для определения способности варианта ICOSL оказывать антагонистическое воздействие и тем самым уменьшать экспрессию IFN-гамма в MLR, как описано в примере 6.

В качестве альтернативы, при тестировании способности вариантного ICOSL повышать экспрессию IFN-гамма в анализе первичных Т-клеток, может быть использован анализ коиммобилизации, описанный в примере 6. В анализе коиммобилизации сигнал TCR, представленный в некоторых воплощениях анти-CD3 антителом, используется в сочетании с совместно иммобилизованным вариантным ICOSL для определения способности увеличивать экспрессию IFN-гамма по сравнению с контрольным ICOSL. В некоторых случаях растворимая форма вариантного ICOSL, которая мультимеризуется до степени, обеспечивающей мультвалентное связывание, может быть использована для определения способности вариантного ICOSL оказывать агонистическое воздействие и, таким образом, увеличивать экспрессию IFN-гамма в

MLR, как описано в примере 6.

В некоторых воплощениях при анализе способности вариантного ICOSL модулировать увеличение или уменьшение экспрессии IFN-гамма можно использовать Т-клеточный репортерный анализ. В некоторых воплощениях Т-клетка представляет собой Т-клеточную линию Jurkat или происходит от Т-клеточных линий Jurkat. В репортерных анализах линию репортерных клеток (например, репортерную клетку Jurkat) также получают для сверхэкспрессии ингибиторного рецептора, который является когнатным партнером связывания вариантного полипептида домена IgSF. В некоторых воплощениях репортерные Т-клетки также содержат репортерную конструкцию, содержащую индуцибельный промотор, чувствительный к активации Т-клеток, функционально связанный с репортером. В некоторых воплощениях репортер представляет собой флуоресцентный или люминесцентный репортер. В некоторых воплощениях репортером является люцифераза. В некоторых воплощениях промотор реагирует на передачу сигналов CD3. В некоторых воплощениях промотор представляет собой промотор NFAT. В некоторых воплощениях промотор реагирует на костимулирующую передачу сигналов, например, по сигнальному пути CD28. В некоторых воплощениях промотор представляет собой промотор IL-2.

В некоторых аспектах репортерного анализа репортерная клеточная линия стимулируется, например, путем совместной инкубации с антигенпрезентирующими клетками (APC), экспрессирующими лиганд дикого типа ингибирующего рецептора, например, ICOSL. В некоторых воплощениях APC являются искусственными APC. Искусственные APC хорошо известны специалистам в данной области. В некоторых воплощениях искусственные APC получают из одной или нескольких клеточных линий млекопитающих, таких как клетки K562, CHO или 293.

В некоторых воплощениях репортерные клетки Jurkat совместно инкубируют с искусственными APC, сверхэкспрессирующими ингибирующий лиганд, в присутствии молекулы вариантного домена IgSF или иммуномодулирующего белка, например, вариантного полипептида ICOSL или иммуномодулирующего белка. В некоторых воплощениях мониторинг репортерной экспрессии осуществляют, например, путем определения люминесценции или флуоресценции клеток. В некоторых воплощениях нормальные взаимодействия между ингибирующим рецептором и лигандом приводят к подавлению или уменьшению сигнала репортера, например по сравнению с контролем, например, репортерной экспрессии при совместной инкубации контрольных Т-клеток и APC, в которых отсутствует ингибирующее взаимодействие рецептора и лиганда, например, в случае APC, которые не сверхэкспрессируют ICOSL. В некоторых воплощениях вариантный полипептид ICOSL или иммуномодулирующий белок, предлагаемый в настоящем документе, противодействует взаимодействию, например когда он представлен в растворимой форме в качестве вариантного ICOSL-Fc или когда экспрессируется из APC в виде секретлируемого иммуномодулирующего белка, что приводит к увеличению сигнала репортера по сравнению с отсутствием вариантного полипептида ICOSL или иммуномодулирующего белка. В некоторых случаях определенные форматы вариантного полипептида ICOSL или иммуномодулирующего белка, представленные в настоящем документе, могут обеспечивать активность агониста, тем самым уменьшая репортерную экспрессию по сравнению с отсутствием вариантного полипептида ICOSL или иммуномодулирующего белка.

Применение надлежащих контролей известно специалистам в данной области, однако, в вышеупомянутых воплощениях контроль, как правило, включает применение референсного ICOSL, такого как, например, изоформы дикого типа нативного ICOSL из того же вида млекопитающих, что и вид, из которого был получен или разработан вариантный ICOSL. Независимо от того, увеличена или уменьшена аффинность связывания с одним или обоими из числа ICOS и CD28, вариантный ICOSL в некоторых воплощениях увеличит экспрессию IFN-гамма и в альтернативных вариантах уменьшит экспрессию IFN-гамма в первичном анализе Т-клеток по сравнению с контрольным ICOSL дикого типа.

В некоторых воплощениях вариантный ICOSL увеличивает экспрессию IFN-гамма (т.е. экспрессию белка) относительно контрольного референсного (например, немодифицированного) ICOSL или ICOSL дикого типа, по меньшей мере, на 5, 10, 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90% или выше. В других воплощениях вариантный ICOSL уменьшает экспрессию IFN-гамма (т.е. экспрессию белка) относительно контрольного ICOSL дикого типа или немодифицированного ICOSL, по меньшей мере, на 5, 10, 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90% или выше. В некоторых воплощениях контрольный ICOSL дикого типа представляет собой мышинный ICOSL, такой как обычно используется для вариантного ICOSL, измененного по последовательности из последовательности мышинной последовательности ICOSL дикого типа. В некоторых воплощениях контрольный ICOSL дикого типа представляет собой ICOSL человека, такой как обычно используется для вариантного ICOSL, измененного в последовательности относительно последовательности ICOSL человека дикого типа, такой как последовательность ICOSL, содержащая аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 32 или SEQ ID NO: 196 или 545.

VI. Фармацевтические составы

В данном документе предлагаются композиции, содержащие любой из вариантных полипептидов ICOSL, иммуномодулирующих белков, конъюгатов, сконструированных клеток или инфекционных агентов, описанных в данном документе. Фармацевтическая композиция может дополнительно содержать фармацевтически приемлемый эксципиент. Например, фармацевтическая композиция может содержать один или несколько эксципиентов для модификации, поддержания или сохранения, например, pH, осмолярности, вязкости, прозрачности, цвета, изотоничности, запаха, стерильности, стабильности, скорости растворения или высвобождения, адсорбции или проникновения композиции. В некоторых аспектах квалифицированный специалист понимает, что фармацевтическая композиция, содержащая клетки, может отличаться от фармацевтической композиции, содержащей белок.

В некоторых воплощениях фармацевтическая композиция представляет собой твердое вещество, например, в виде порошка, капсулы, или таблетки. Например, компоненты фармацевтической композиции могут быть лиофилизированы. В некоторых воплощениях твердая фармацевтическая композиция восстанавливается или растворяется в жидкости перед введением.

В некоторых воплощениях фармацевтическая композиция представляет собой жидкость, например с вариантными полипептидами ICOSL, растворенными в водном растворе (например, в физиологическом растворе или растворе Рингера). В некоторых воплощениях pH фармацевтической композиции составляет от около 4,0 до около 8,5 (например, от около 4,0 до около 5,0, от около 4,5 до около 5,5, от около 5,0 до около 6,0, от около 5,5 до около 6,5, 6,0 и около 7,0, от около 6,5 до около 7,5, от около 7,0 до около 8,0 или от около 7,5 до около 8,5).

В некоторых воплощениях изобретения фармацевтическая композиция включает фармацевтически приемлемый наполнитель, например, наполнитель, связующее, покрытие, консервант, смазывающее вещество, вкусовое вещество, подсластитель, красящий агент, растворитель, буферный агент, хелатирующий агент или стабилизатор. Примеры фармацевтически приемлемых наполнителей включают целлюлозу, двухосновный фосфат кальция, карбонат кальция, микрокристаллическую целлюлозу, сахарозу, лактозу, глюкозу, маннит, сорбит, мальтол, прежелатинизированный крахмал, кукурузный крахмал или картофельный крахмал. Примеры фармацевтически приемлемых связующих включают поливинилпирролидон, крахмал, лактозу, ксилит, сорбит, мальтит, желатин, сахарозу, полиэтиленгликоль, метилцеллюлозу или целлюлозу. Примеры фармацевтически приемлемых покрытий включают гидроксипропилметилцеллюлозу (HPMC), шеллак, кукурузный белок зеин или желатин. Примеры фармацевтически приемлемых разрыхлителей включают поливинилпирролидон, карбоксиметилцеллюлозу или гликолят крахмала натрия. Примеры фармацевтически приемлемых смазывающих веществ включают полиэтиленгликоль, стеарат магния или стеариновую кислоту. Примеры фармацевтически приемлемых консервантов включают метилпарабен, этилпарабен, пропилпарабен, бензойную кислоту или сорбиновую кислоту. Примеры фармацевтически приемлемых подсластителей включают сахарозу, сахарин, аспартам или сорбит. Примеры фармацевтически приемлемых буферных агентов включают карбонаты, цитраты, глюконаты, ацетаты, фосфаты или тартраты.

В некоторых воплощениях фармацевтическая композиция дополнительно включает средство для контролируемого или замедленного высвобождения продукта, такого как инъеклируемые микросферы, биоразрушаемые частицы, полимерные соединения (полимолочная кислота, полигликолевая кислота), гранулы или липосомы.

В некоторых воплощениях фармацевтическая композиция является стерильной. Стерилизацию можно осуществлять путем фильтрации через стерильные фильтрующие мембраны или радиацией. Если композиция лиофилизирована, стерилизация с использованием этого способа может проводиться либо до, либо после лиофилизации и восстановления. Композиция для парентерального введения может храниться в лиофилизированной форме или в растворе. Кроме того, парентеральные композиции обычно помещают в контейнер, имеющий стерильный порт доступа, например, мешок для внутривенного раствора или флакон, имеющий пробку, прокалываемую иглой для подкожных инъекций.

В некоторых воплощениях предлагаемое представляет собой фармацевтические композиции, содержащие трансмембранные иммуномодулирующие белки, в том числе сконструированные клетки, экспрессирующие такие трансмембранные иммуномодулирующие белки. В некоторых воплощениях фармацевтические композиции и составы включают один или несколько необязательных фармацевтически приемлемых носителей или эксципиентов. Такие композиции могут включать буферы, например, нейтральный буферный физиологический раствор, фосфатно-солевой буферный раствор и т.п.; углеводы, такие как глюкоза, манноза, сахароза или декстраны, маннит; белки; полипептиды или аминокислоты, такие как глицин; антиоксиданты; хелатирующие агенты, такие как EDTA или глутатион; адьюванты (например, гидроксид алюминия); и консерванты. Композиции по настоящему изобретению предпочтительно составлены для внутривенного введения.

В некоторых воплощениях изобретения фармацевтическая композиция включает инфекционные агенты, содержащие нуклеотидные последовательности, кодирующие иммуномодулирующее вариантные полипептиды. В некоторых воплощениях фармацевтическая композиция включает дозу инфекционных агентов, подходящих для введения объекту, которому необходимо лечение. В некоторых воплоще-

ниях фармацевтическая композиция включает инфекционный агент, который является вирусом, в количестве одной или нескольких доз, от около 1×10^5 до около 1×10^{12} бляшкообразующих единиц (БОЕ), $1 \times 10^6 \times 10^{10}$ БОЕ или $1 \times 10^7 \times 10^{10}$ БОЕ, в каждом случае включительно, например, по меньшей мере, или, по меньшей мере, около или около 1×10^6 , 1×10^7 , 1×10^8 , 1×10^9 , 2×10^9 , 3×10^9 , 4×10^9 , 5×10^9 БОЕ или около 1×10^{10} БОЕ. В некоторых воплощениях фармацевтическая композиция может содержать концентрацию вируса от или от около 10^5 до около 10^{10} БОЕ/мл, например, от 5×10^6 до 5×10^9 или от 1×10^7 до 1×10^9 БОЕ/мл, например, по меньшей мере, или, по меньшей мере, около или около 10^6 БОЕ/мл, 10^7 БОЕ/мл, 10^8 БОЕ/мл или 10^9 БОЕ/мл. В некоторых воплощениях фармацевтическая композиция включает инфекционный агент, который представляет собой бактерию, в количестве единичной или множественной дозы, от, от около 1×10^3 до около 1×10^9 колониеобразующих единиц (КОЕ), 1×10^4 и 1×10^9 КОЕ, или 1×10^5 и 1×10^7 КОЕ, в каждом случае включительно, например, по меньшей мере, или, по меньшей мере, около или около 1×10^4 , 1×10^5 , 1×10^6 , 1×10^7 , 1×10^8 или 1×10^9 КОЕ. В некоторых воплощениях фармацевтическая композиция может включать бактерии в концентрации от или от около 10^3 до около 10^8 КОЕ/мл, например, от 5×10^5 до 5×10^7 или от 1×10^6 до 1×10^7 КОЕ/мл, например, по меньшей мере, или, по меньшей мере, около или около 10^5 КОЕ/мл, 10^6 КОЕ/мл, 10^7 КОЕ/мл или 10^8 КОЕ/мл.

Такая композиция может, например, быть в форме, подходящей для внутривенного вливания. Фармацевтически приемлемый носитель может представлять собой фармацевтически приемлемый материал, композицию или носитель, который участвует в переносе или транспортировке интересующих клеток из одной ткани, органа или части тела в другую ткань, орган или часть тела. Например, носитель может быть жидким или твердым наполнителем, разбавителем, эксципиентом, растворителем или инкапсулирующим материалом или их комбинацией. Каждый компонент носителя должен быть "фармацевтически приемлемым", поскольку он должен быть совместим с другими ингредиентами композиции. Он также должен быть подходящим для контакта с любой тканью, органом или частью тела, с которой он может столкнуться, что означает, что он не должен нести риск токсичности, раздражения, аллергической реакции, иммуногенности или любого другого осложнения, которое чрезмерно перевешивает его терапевтическую выгоду.

В некоторых воплощениях фармацевтическую композицию вводят объекту. Как правило, дозы и пути введения фармацевтической композиции определяются в соответствии с размером и состоянием объекта, в соответствии со стандартной фармацевтической практикой. Для любой композиции терапевтически эффективную дозу можно оценить первоначально либо в анализах на клеточных культурах, либо на моделях животных, таких как мыши, крысы, кролики, собаки, свиньи или обезьяны. Животную модель также можно использовать для определения подходящего диапазона концентраций и пути введения. Такая информация может затем использоваться для определения полезных доз и путей введения людям. Точная дозировка будет определяться в свете факторов, связанных с объектом, нуждающимся в лечении. Дозировка и введение корректируются для обеспечения достаточных уровней активного соединения или для поддержания желаемого эффекта. Факторы, которые могут быть приняты во внимание, включают серьезность болезненного состояния, общее состояние здоровья объекта, возраст, массу и пол объекта, время и частоту введения, комбинацию (комбинации) лекарственных средств, чувствительность к реакции и реакцию к терапии.

Фармацевтические композиции длительного действия можно вводить каждые 3-4 дня, каждую неделю или раз в две недели в зависимости от периода полужизни и скорости выведения конкретного состава. Частота дозирования будет зависеть от фармакокинетических параметров молекулы в используемой композиции. Как правило, композицию вводят до тех пор, пока не будет достигнута дозировка, которая достигает желаемого эффекта. Поэтому композицию можно вводить в виде одной дозы или в виде нескольких доз (в одинаковых или разных концентрациях/дозировках) с течением времени или в виде непрерывной инфузии. Дальнейшее уточнение соответствующей дозировки производится регулярно. Подходящие дозы могут быть определены путем использования соответствующих данных доза-ответ. Можно отслеживать ряд биомаркеров или физиологических маркеров для терапевтического эффекта, включая активацию или пролиферацию Т-клеток, синтез или выработку цитокинов (например, выработку TNF- α , IFN- γ , IL-2), индукцию различных маркеров активации (например, CD25, рецептор IL-2), воспаления, набухания или болезненности суставов, уровень С-реактивного белка в сыворотке, продуцирования антител против коллагена и/или Т-зависимого ответа на антитела.

В некоторых воплощениях фармацевтическую композицию вводят объекту любым путем, в том числе перорально, трансдермально, путем ингаляции, внутривенно, внутриартериально, внутримышечно, непосредственно применяют на участок раны, применяют к хирургическому участку, внутривнутрибрюшинно, суппозиториумом, подкожно, внутрикожно, чрескожно, путем распыления, внутривнутриплеврально, внутривнутрижелудочково, внутрисуставно, внутривнутриглазно или внутривнутрипозвоночно.

В некоторых воплощениях изобретения доза фармацевтической композиции представляет собой разовую дозу или повторяющуюся дозу. В некоторых воплощениях дозы вводят объекту один раз в день, два раза в день, три раза в день или четыре или более раз в день. В некоторых воплощениях в течение недели вводят около 1 или более (например, около 2 или более, около 3 или более, около 4 или более,

около 5 или более, около 6 или более или около 7 или более) доз. В некоторых воплощениях множественные дозы вводятся в течение дней, недель, месяцев или лет. В некоторых воплощениях курс лечения составляет около 1 или более доз (например, около 2 или более, около 3 или более доз, около 4 или более доз, около 5 или более доз, около 7 или более доз, около 10 или больше доз, около 15 или более доз, около 25 или более доз, около 40 или более доз, около 50 или более доз или около 100 или более доз).

В некоторых воплощениях вводимая доза фармацевтической композиции составляет около 1 мкг белка на кг массы тела объекта или более (например, около 2 мкг белка на кг при условии массы тела объекта или более, около 5 мкг белка на кг массы тела объекта или более, около 10 мкг белка на кг массы тела объекта или более, около 25 мкг белка на кг массы тела объекта или более, около 50 мкг белка на кг массы тела объекта или более, около 100 мкг белка на кг массы тела объекта тела или более, около 250 мкг белка на кг массы тела объекта или более, около 500 мкг белка на кг массы тела объекта тела или более, около 1 мг белка на кг массы тела объекта или более, около 2 мг белка на кг массы тела объекта или более, или около 5 мг белка на кг массы тела объекта или более).

В некоторых воплощениях вводится терапевтическое количество клеточной композиции. Как правило, точное количество композиций по настоящему изобретению, подлежащих введению, может быть определено врачом с учетом индивидуальных различий в возрасте, массе, размере опухоли, степени заражения или метастазирования и состояния пациента (объекта). Как правило, можно утверждать, что фармацевтическая композиция, содержащая сконструированные клетки, например, Т-клетки, как описано в данном описании, можно вводить в дозировке от 10^4 до 10^9 клеток/кг массы тела, например, от 10^5 до 10^6 клеток/кг массы тела, включая все целочисленные значения в пределах этих диапазонов. Композиции сконструированных клеток, такие как композиции Т-клеток, также могут вводиться несколько раз в этих дозах. Клетки можно вводить с использованием методов инфузии, которые широко известны в иммунотерапии (см., например, Rosenberg et al., *New Eng. J. of Med.* 319: 1676, 1988). Оптимальная дозировка и режим лечения для конкретного пациента может быть легко определен специалистом в данной области медицины путем мониторинга у пациента признаков заболевания и соответствующей коррекции лечения.

Известно множество способов определения того, позволяет ли введение терапевтической композиции по изобретению достаточно модулировать иммунологическую активность путем элиминации, секвестрации или инактивации иммунных клеток, опосредующих или способных опосредовать нежелательный иммунный ответ; индуцирования, образования или включения иммунных клеток, которые опосредуют или способны опосредовать защитный иммунный ответ; изменения физических или функциональных свойств иммунных клеток; или сочетания этих эффектов. Примеры измерений модуляции иммунологической активности включают, без ограничения указанным, исследование наличия или отсутствия популяций иммунных клеток (с использованием проточной цитометрии, иммуногистохимии, гистологии, электронной микроскопии, полимеразной цепной реакции (ПЦР)); измерение функциональной способности иммунных клеток, включая способность или устойчивость к пролиферации или делению в ответ на сигнал (например, с использованием анализов пролиферации Т-клеток и перспан-анализа на основе включения 3Н-тимидина после стимуляции анти-CD3 антителом, антителом Т-клеточного рецептора, анти-CD28 антителом, ионофорами кальция, РМА (форбол-12-миристат-13-ацетатом), антигенпрезентирующими клетками, загруженными пептидом или белковым антигеном; анализов пролиферации В-клеток); измерение способности убивать или лизировать другие клетки (такие как анализы цитотоксичных Т-клеток); измерения цитокинов, хемокинов, молекул клеточной поверхности, антител и других продуктов клеток (например, проточной цитометрией, иммуноферментными анализами, связанными с ферментами, анализом вестерн-блоттинга, анализом белковых микрочипов, анализом иммунопреципитации); измерение биохимических маркеров активации иммунных клеток или сигнальных путей в иммунных клетках (например, анализ Вестерн-блоттингом и иммунопреципитационный анализ фосфорилирования тирозина, серина или треонина, расщепление полипептида, образование или диссоциация белковых комплексов, анализ белковой матрицы, транскрипция ДНК, профилирование с помощью ДНК-эреев или субтрактивная гибридизация); измерение гибели клеток из-за апоптоза, некроза или других механизмов (например, окрашивание аннексином V, анализы TUNEL, гель-электрофорез для измерения ДНК-лестницы, гистология, флуорогенные анализы каспазы, вестерн-блот-анализ субстратов каспазы); измерение генов, белков и других молекул, продуцируемых иммунными клетками (например, анализ нозерн-блоттингом, полимеразной цепной реакцией, на ДНК-микроэреех, белковых микроэреех, двухмерным гель-электрофорезом, анализ вестерн-блоттингом, твердофазным иммуноферментным анализом, проточной цитометрией); и измерение клинических симптомов или результатов, таких как улучшение аутоиммунных, нейродегенеративных и других заболеваний, включающих собственные белки или собственные полипептиды (клинические оценки, требования к применению дополнительных способов лечения, функциональный статус, визуализационные исследования), например, путем измерения частоты рецидивов или тяжести заболевания (с использованием клинических показателей, известных обычному квалифицированному специалисту) в случае рассеянного склероза, измерения уровня глюкозы в крови при диабете I типа или воспаления суставов в случае ревматоидного артрита.

VII. Готовые изделия и наборы

Кроме того, предлагаемое в данном документе представляет собой готовые изделия, содержащие фармацевтические композиции, описанные в данном документе, в соответствующей упаковке. Подходящая упаковка для композиций (таких как офтальмические композиции), описанных в данном документе, известна в данной области и включает, например, флаконы (например, герметичные флаконы), сосуды, ампулы, бутылки, банки, гибкую упаковку (например, герметичные майларовые или пластиковые пакеты), и тому подобное. Эти готовые изделия могут дополнительно стерилизоваться и/или запечатываться.

Кроме того, представлены наборы, содержащие фармацевтические композиции (или готовые изделия), описанные в данном документе, которые могут дополнительно содержать инструкцию(и) о способах применения композиции, такие как используемые описанные в данном документе. Наборы, описанные в данном документе, могут также включать другие материалы, желательные с коммерческой и пользающей точек зрения, включая другие буферы, разбавители, фильтры, иглы, шприцы и вкладыши для упаковки с инструкциями для выполнения любых способов, описанных в данном документе.

VIII. Терапевтические применения

Фармацевтические композиции, описанные в данном документе (в том числе фармацевтическая композиция, содержащая варианты полипептиды ICOSL, иммуномодулирующие протеины, конъюгаты, сконструированные клетки и инфекционные агенты, описанные в данном описании) могут быть использованы в различных терапевтических применениях, таких, как лечение заболевания. Например, в некоторых воплощениях фармацевтическая композиция используется для лечения воспалительных или аутоиммунных заболеваний, рака, трансплантации органов, вирусных инфекций и/или бактериальных инфекций у млекопитающих. Фармацевтическая композиция может модулировать (например, увеличивать или уменьшать) иммунный ответ для лечения заболевания.

Такие способы и применения включают терапевтические способы и применения, например, включающие введение молекул или сконструированных клеток или композиций, содержащих их, объекту, имеющему заболевание, состояние или расстройство. В некоторых описанных случаях, заболевание или расстройство представляет собой аутоиммунное или воспалительное заболевание или расстройство. В некоторых описанных случаях, заболевание или расстройство представляет собой опухоль или рак. В некоторых воплощениях молекулу или сконструированную клетку вводят в эффективном количестве для эффективного лечения заболевания или расстройства. Применение включает использование молекул, содержащих вариантный полипептид ICOSL, иммуномодулирующий белок, конъюгат, сконструированные клетки и инфекционные агенты, в таких способах и подходах лечения, а также при приготовлении лекарственного средства для осуществления таких подходов лечения. В некоторых воплощениях способы осуществляются путем введения вариантного полипептида ICOSL, иммуномодулирующего белка, конъюгата, сконструированной клетки и инфекционного агента или композиций, содержащих их, объекту, имеющему или у которого подозревается заболевание или состояние. В некоторых воплощениях способы, таким образом, лечат заболевание или состояние или расстройство у объекта.

В некоторых воплощениях предлагаемые способы применимы для терапевтического введения вариантных полипептидов ICOSL, иммуномодулирующих белков, конъюгатов, сконструированных клеток и инфекционных агентов, описанных в данном документе. В пределах уровня квалифицированного специалиста, с учетом предоставленного раскрытия, выбирать формат для указания в зависимости от типа модуляции иммунного ответа, например увеличения или уменьшения желаемого.

В некоторых воплощениях вводится фармацевтическая композиция, предлагаемая в данном описании, стимулирующая иммунный ответ, которая может быть полезна, например, при лечении рака, вирусных или бактериальных инфекций. В некоторых воплощениях фармацевтическая композиция включает вариантный полипептид ICOSL в формате, который проявляет агонистическую активность к его когнатному связывающему партнеру CD28 или ICOS и/или который стимулирует или инициирует костимулирующую сигнализацию через CD28 или ICOS. Типичные форматы полипептида ICOSL для применения в таких терапевтических применениях включают, например, иммуномодулирующий белок или "стековый" вариантный полипептид ICOSL и домен IgSF или его вариант, который связывается с опухолевым антигеном (например, Nkp30 или вариантом с модифицированной аффинностью) (также называемый "доменом IgSF, локализирующим в опухоли"), конъюгатом, содержащим вариантный полипептид ICOSL, связанный с нацеливающим на опухоль фрагментом (также называемым фрагментом, локализирующим в опухоли), сконструированную клетку, экспрессирующую трансмембранный иммуномодулирующий белок или инфекционный агент, включающий нуклеотидную молекулу, кодирующую трансмембранный иммуномодулирующий белок, например, для экспрессии трансмембранного иммуномодулирующего белка в инфицированной клетке (например, опухолевой клетке или APC, например дендритной клетке).

Фармацевтические композиции, включающие сконструированные клетки и способы, описанные в данном документе, могут быть использованы в приложениях адоптивного переноса клеток. В некоторых воплощениях клеточные композиции, содержащие сконструированные клетки, могут быть использованы в связанных способах, например, для модуляции иммунологической активности в иммунотерапевтическом подходе для лечения, например, рака млекопитающих или в других воплощениях для лечения аутоиммунных расстройств. Используемые способы обычно включают способ контакта T1P по настоящему

изобретению с клеткой млекопитающего в условиях, которые разрешают специфическое связывание домена IgSF с модифицированной аффинностью и модуляцию иммунологической активности клетки млекопитающего. В некоторых воплощениях иммунные клетки (такие как инфильтрирующие опухоли лимфоциты (TIL), Т-клетки (включая CD8 + или CD4 + Т-клетки) или APC) сконструированы для экспрессии в виде мембранного белка и/или в виде растворимого полипептида ICOSL, иммуномодулирующего белка или конъюгата, как описано в данном документе. Затем сконструированные клетки могут контактировать с клеткой млекопитающего, такой как APC, второй лимфоцит или опухолевая клетка, в которой желательна модуляция иммунологической активности и в условиях, которые разрешают специфическое связывание домена IgSF с модифицированной аффинностью с контрструктурой на клетка млекопитающего, так что иммунологическая активность может модулироваться в клетке млекопитающего. Клетки могут контактировать *in vivo* или *ex vivo*.

В некоторых воплощениях сконструированные клетки являются аутологичными клетками. В других воплощениях клетки являются аллогенными. В некоторых воплощениях клетки представляют собой аутологичные модифицированные клетки, повторно вводимые в организм млекопитающего, из которого он был выделен. В некоторых воплощениях клетки представляют собой аллогенные сконструированные клетки, введенные в млекопитающее. В некоторых воплощениях клетки собирают из крови или опухоли пациента, конструируют для экспрессии полипептида (такого как вариантный полипептид ICOSL, иммуномодулирующий белок или конъюгат, как описано в данном документе), размножают в системе культивирования *in vitro* (например, посредством стимуляции клетки) и повторно вводят пациенту для опосредования разрушению опухоли. В некоторых воплощениях способы проводят с помощью адоптивного переноса клеток, в которой клетки, экспрессирующие TIR (например, Т-клетки), вводятся обратно пациенту. В некоторых воплощениях способы по изобретению используются для лечения пациентов-млекопитающих от рака, такого как лимфома, лимфоидный лейкоз, миелоидный лейкоз, рак шейки матки, нейробластома или множественная миелома.

В некоторых воплощениях фармацевтическая композиция может быть использована для ингибирования роста раковых клеток у млекопитающих (например, раковых клеток человека). Способ лечения рака может включать введение эффективного количества любой из описанных в данном документе фармацевтических композиций объекту с раком. Эффективное количество фармацевтической композиции можно вводить для ингибирования, остановки или обратного прогрессирования рака.

Рак, который можно лечить с помощью фармацевтических композиций и способов лечения, описанных в данном документе, включает, без ограничения указанным, меланому, рак мочевого пузыря, гематологические раки (лейкоз, лимфому, миелому), рак печени, рак мозга, рак почек, рак молочной железы, рак поджелудочной железы (аденокарцинома), колоректальный рак, рак легкого (мелкоклеточный рак легкого и немелкоклеточный рак легкого), рак селезенки, рак тимуса или клеток крови (то есть лейкокемия), рак предстательной железы, яичек рак, рак яичников, рак матки, рак желудка, мышечно-скелетный рак, рак головы и шеи, рак желудочно-кишечного тракта, рак зародышевых клеток или эндокринный и нейроэндокринный рак. В некоторых воплощениях рак представляет собой саркому Юинга. В некоторых воплощениях рак выбирают из меланомы, рака легкого, рака мочевого пузыря и гематологического рака. В некоторых воплощениях рак представляет собой лимфому, лимфоидный лейкоз, миелоидный лейкоз, рак шейки матки, нейробластому или множественную миелому.

Раковые клетки человека можно обрабатывать *in vivo* или *ex vivo*. При обработке *ex vivo* пациента-человека, ткань или жидкости, содержащие раковые клетки, обрабатываются вне организма, а затем ткань или жидкости снова вводятся обратно в пациента. В некоторых воплощениях рак лечится у пациента-человека *in vivo* путем введения терапевтической композиции пациенту.

В некоторых воплощениях фармацевтическую композицию вводят в виде монотерапии (т.е. в виде единственного агента) или в виде комбинированной терапии (то есть в сочетании с одним или несколькими дополнительными противоопухолевыми агентами, такими как химиотерапевтическое лекарственное средство, противоопухолевая вакцина или ингибитор иммунной контрольной точки. В некоторых воплощениях фармацевтическая композиция также может вводиться с лучевой терапией.

В некоторых воплощениях фармацевтическую композицию вводят в виде монотерапии (т.е. в виде единственного агента) или в виде комбинированной терапии (то есть в сочетании с одним или несколькими дополнительными противоопухолевыми агентами, такими как химиотерапевтическое лекарственное средство, противоопухолевая вакцина или ингибитор иммунной контрольной точки. В некоторых воплощениях фармацевтическая композиция также может вводиться с лучевой терапией. В некоторых аспектах ингибитор иммунной контрольной точки блокирует взаимодействия PD-1 с PD-L1 и/или PD-L2. В некоторых случаях ингибитор иммунной контрольной точки представляет собой антитело или его антигенсвязывающий фрагмент, который специфически связывает PD-1, PD-L1 или PD-L2. В некоторых случаях ингибитор иммунной контрольной точки представляет собой антитело против PD-1, такое как ниволумаб или пембролизумаб или его антигенсвязывающий фрагмент. В некоторых случаях ингибитор иммунной контрольной точки блокирует или является антагонистом CTLA-4, таким как антители против CTLA-4 или его антигенсвязывающий фрагмент. В некоторых аспектах настоящего изобретения ингибитор иммунной контрольной точки представляет собой тремелидумаб или ипилидумаб.

В некоторых воплощениях фармацевтическая композиция подавляет иммунный ответ, что может быть полезно при лечении воспалительных или аутоиммунных расстройств или трансплантации органов. В некоторых воплощениях фармацевтическая композиция включает вариантный полипептид ICOSL в формате, который проявляет антагонистическую активность к его когнатному партнеру связывания CD28 или ICOS и/или который блокирует или ингибирует костимулирующую сигнализацию через CD28 или ICOS. Иллюстративные форматы полипептида ICOSL для использования в таких терапевтических применениях включают, например, вариантный полипептид ICOSL, который является растворимым (например, гибридный белок IFOSL-Fc), иммуномодулирующий белок или "стек" вариантного полипептида ICOSL и другого IgSF, включая его растворимые формы, которые представляют собой Fc-гибриды, сконструированную клетку, экспрессирующую секретиремый иммуномодулирующий белок, или инфекционный агент, содержащий нуклеотидную молекулу, кодирующую секретиремый иммуномодулирующий белок, например, для экспрессии и секреции секретиремого иммуномодулирующего белка в инфицированной клетке (например, опухолевой клетке или APC, например дендритной клетке).

В некоторых воплощениях воспалительное или аутоиммунное заболевание представляет собой васкулит, ассоциированный с антинейтрофильными цитоплазматическими антителами (ANCA), васкулит, аутоиммунные заболевания кожи, трансплантацию, болезнь ревматической, воспалительное желудочно-кишечные заболевания, воспалительное заболевание глаз, воспалительные неврологическое болезнь, воспалительное заболевание легких, воспалительное эндокринное заболевание или аутоиммунное гематологическое заболевание.

В некоторых воплощениях воспалительные и аутоиммунные расстройства, которые можно лечить с помощью фармацевтической композиции, описанной в данном документе, представляют собой болезнь Аддисона, аллергии, гнездную алопецию, болезнь Альцгеймера, васкулит, ассоциированный с антинейтрофильными цитоплазматическими антителами (ANCA), анкилозирующий спондилит, антифосфолипидный синдром (синдром Хьюза), астму, атеросклероз, ревматоидный артрит, аутоиммунную гемолитическую анемию, аутоиммунный гепатит, аутоиммунный синдром внутреннего уха, аутоиммунный лимфопролиферативный синдром, аутоиммунный миокардит, аутоиммунный оофорит, аутоиммунный орхит, азоосперию, болезнь Бехчета, болезнь Бергера, буллезный пемфигоид, кардиомиопатию, сердечно-сосудистые заболевания, целиакию-спру/глутеновую энтеропатию, синдром хронической усталостной иммунной дисфункции (CFIDS), хронический идиопатический полиневрит, хроническую воспалительную демиелинизацию, сочетание синдрома Гийена-Барре с миозитом (CIDP), хроническая рецидивирующую полинейропатию (синдром Гийена-Барре), синдром Чарга Стросса (CSS), рубцовый пемфигоид, болезнь холодовых агглютининов (CAD), COPD (хроническую обструктивную болезнь легких), синдром CREST, болезнь Крона, дерматит, герпетиформ, дерматомиозит, диабет, дискоидную волчанку, экзему, буллезный эпидермоз, существенную смешанную криоглобулинемию, синдром Эвана, экзофтальм, фибромиалгию, синдром Гудпасчера, Болезнь Грейвса, тиреоидит Хасимото, идиопатический фиброз легких, идиопатическую тромбоцитопеническую пурпуру (ITP), нефропатию IgA, иммунопролиферативное заболевание или расстройство, воспалительное заболевание кишечника (IBD), интерстициальную болезнь легких, ювенильный артрит, ювенильный идиопатический артрит (JIA), болезнь Kawasaki, мигренический синдром Ламберт-Итона, красный плоский лишай, волчаночный нефрит, лимфоцитарный липофизит, болезнь Меньера, синдром Миллера-Фишера/острую диссеминированную энцефаломиелорадикулопатию, смешанную болезнь соединительной ткани, рассеянный склероз (MS), мышечный ревматизм, миалгический энцефаломиелит (ME), миастению, воспаление глаз, листовидную пузырчатку, обыкновенную пузырчатку, злокачественную анемию, нодозный полиартериит, полихондрию, полигландулярные синдромы (синдром Витакера), ревматическую полимиалгию, полимиозит, первичную агаммаглобулинемию, первичный билиарный цирроз/аутоиммунную холангиопатию, псориаз, псориатический артрит, феномен Рейно, синдром Рейтера/реактивный артрит, рестеноз, ревматическую лихорадку, ревматическое заболевание, саркоидоз, синдром Шмидта, склеродермию, синдром Сьоргена, синдром жесткого человека, системную красную волчанку (SLE), системную склеродермию, артерит Такаоусу, височный артериит/гигантский клеточный артериит, тиреоидит, диабет I типа, язвенный колит, увеит, васкулит, витилиго, интерстициальное заболевание кишечника или гранулематоз Вегенера. В некоторых воплощениях воспалительное или аутоиммунное заболевание выбрано из интерстициального заболевания кишечника, трансплантации, болезни Крона, язвенного колита, рассеянного склероза, астмы, ревматоидного артрита и псориаза.

В некоторых воплощениях воспалительное или аутоиммунное расстройство представляет собой хроническое аутоиммунное заболевание. В некоторых воплощениях воспалительное или аутоиммунное расстройство представляет собой синдром Шегрена (pSS) или системную красную волчанку (SLE). В некоторых воплощениях воспалительное или аутоиммунное расстройство представляет собой воспалительное заболевание кишечника (IBD). В некоторых примерах воспалительное или аутоиммунное заболевание представляет собой болезнь Крона. В некоторых воплощениях воспалительное или аутоиммунное расстройство представляет собой заболевание или расстройство, связанное с IBD, например интерстициальная болезнь легких (ILD). В некоторых воплощениях воспалительное или аутоиммунное расстройство представляет собой псориатический артрит или ревматоидный артрит. В некоторых воплоще-

ниях фармацевтической композиция вводится для того, чтобы модулировать аутоиммунное состояние. Например, подавление иммунного ответа может быть полезным в способах ингибирования отторжения трансплантата ткани, клетки или органа от донора реципиентом. Соответственно, в некоторых воплощениях фармацевтические композиции, описанные в данном документе, используются для ограничения или предотвращения связанных с трансплантатом или связанных с трансплантацией заболеваний или расстройств, таких как болезнь трансплантат против хозяина (GVHD). В некоторых воплощениях фармацевтические композиции используются для подавления аутоиммунного отторжения трансплантированного или привитого костного мозга, органов, кожи, мышц, нейронов, островков или паренхиматозных клеток.

В некоторых воплощениях фармацевтическая композиция, предоставленная в настоящем документе, такая как вариантный Fc-гибридный белок ICOSL IgSF (например, IgV), предоставленный в настоящем документе, используется для лечения псориатического артрита (PsA). В некоторых случаях PsA поражает один или несколько суставов, таких как пальцы рук, ног, рук или ног, включая локти, запястья, кисти рук и ступни или крестцово-подвздошное сочленение. В некоторых случаях PsA является слабым и/или поражает четыре или менее суставов. В некоторых случаях PsA является умеренным и/или затрагивает четыре или более суставов. В некоторых случаях у объекта с PsA может наблюдаться боль, скованность или воспаление в позвоночнике или шее или в еще одном суставе.

В некоторых воплощениях фармацевтическая композиция, предоставленная в настоящем документе, такая как вариантный Fc-гибридный белок ICOSL IgSF (например, IgV), предоставленный в настоящем документе, используется для лечения ревматоидного артрита (RA). В некоторых случаях RA влияет на суставы, выстилку суставов и/или несуставные структуры в организме (например, на кожу, глаза, легкие, сердце, почки, слюнные железы, нервную ткань, костный мозг или кровеносные сосуды). В некоторых воплощениях RA или симптомы RA являются хроническими.

В некоторых воплощениях фармацевтическая композиция, предоставленная в настоящем документе, такая как вариантный Fc-гибридный белок ICOSL IgSF (например, IgV), предоставленный в настоящем документе, используется для лечения GVHD. В некоторых воплощениях GVHD является острой GVHD (aGVHD). В некоторых случаях aGVHD возникает после аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (HSCT) и/или реакции донорных иммунных клеток против тканей хозяина. В некоторых случаях aGVHD проявляется в коже, печени или желудочно-кишечном тракте.

В некоторых воплощениях фармацевтическая композиция, предоставленная в настоящем документе, такая как вариантный Fc-гибридный белок ICOSL IgSF (например, IgV), предоставленный в настоящем документе, используется для лечения аутоиммунного состояния, ассоциированного с органом трансплантом. В некоторых случаях лечение аутоиммунного состояния, связанного с трансплантацией органа, может продлить выживаемость хозяина и трансплантированного органа. В некоторых воплощениях лечение аутоиммунного состояния, связанного с трансплантацией органа, включает профилактику или ингибирование или предотвращение отторжения трансплантата объектом, который является реципиентом органного трансплантата.

В некоторых воплощениях фармацевтическая композиция, предоставленная в настоящем документе, такая как вариантный Fc-гибридный белок ICOSL IgSF (например, IgV), предоставленный в настоящем документе, используется для лечения воспалительной болезни кишечника (IBD). В некоторых воплощениях фармацевтическая композиция, предоставленная в настоящем документе, такая как вариантный Fc-гибридный белок ICOSL IgSF (например, IgV), предоставленный в настоящем документе, используется для лечения болезни Крона. В некоторых воплощениях болезнь Крона может включать подтип из колита Крона, энтерита Крона, илеита Крона или энтероколита Крона.

В некоторых воплощениях фармацевтическая композиция, предоставленная в настоящем документе, такая как вариантный Fc-гибридный белок ICOSL IgSF (например, IgV), предоставленный в настоящем документе, используется для лечения системной красной волчанки (SLE). В некоторых воплощениях фармацевтическая композиция, предоставленная в настоящем документе, такая как вариантный Fc-гибридный белок ICOSL IgSF (например, IgV), предоставленный в настоящем документе, используется для лечения синдрома Шегрена.

IX. Примерные воплощения

Среди предлагаемых воплощений.

1. Полипептид вариантного лиганда ICOS (ICOSL), включающий одну или несколько модификаций аминокислот в домене суперсемейства иммуноглобулинов (IgSF) референсного полипептида ICOSL, где референсный полипептид ICOSL представляет собой укороченный внеклеточный домен, содержащий непрерывную последовательность аминокислот, содержащую аминокислоты 1-112 и C-концевое укорочение, по меньшей мере, 25 аминокислот относительно последовательности внеклеточного домена ICOSL, представленного в SEQ ID NO: 32.

2. Вариантный полипептид ICOSL по воплощению 1, где вариантный полипептид ICOSL проявляет усиленное связывание с эктодоменом(ами) ICOS или CD28 по сравнению со связыванием референсного полипептида ICOSL с тем же эктодоменом(ами).

3. Вариантный полипептид ICOSL по воплощению 1 или воплощению 2, где вариантный полипептид ICOSL проявляет измененное связывание с эктодоменом(ами) ICOS или CD28 по сравнению со свя-

зыванием референсного полипептида ICOSL с тем же эктодоменом(ами).

4. Вариантный полипептид ICOSL по любому из воплощений 1-3, где С-концевое укорочение составляет, по меньшей мере, 30, по меньшей мере, 40, по меньшей мере, 50, по меньшей мере, 60, по меньшей мере, 70, по меньшей мере, 80, по меньшей мере, 90, по меньшей мере, 100, по меньшей мере, 125 аминокислотных остатков.

5. Вариантный полипептид ICOSL по любому из воплощений 1-4, где референсный полипептид ICOSL изменен или отсутствует сайт расщепления протеазой, представленный в виде аминокислот 204-209 из SEQ ID NO: 32.

6. Вариантный полипептид ICOSL по любому из воплощений 1-5, где референсный полипептид ICOSL включает аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO: 545.

7. Вариантный полипептид ICOSL по любому из воплощений 1-5, где референсный полипептид ICOSL состоит из аминокислотной последовательности, представленной в SEQ ID NO: 545.

8. Вариантный полипептид лиганда ICOSL (ICOSL), содержащий одну или несколько модификаций аминокислот в референсном полипептиде ICOSL, где референсный полипептид ICOSL состоит из аминокислотной последовательности, представленной в SEQ ID NO: 545.

9. Вариантный полипептид лиганда ICOS (ICOSL), содержащий одну или несколько модификаций аминокислот в домене суперсемейства иммуноглобулинов (IgSF) референсного полипептида ICOSL, где референсный полипептид ICOSL изменен в одной или нескольких аминокислотах, соответствующих аминокислотам 204-209 относительно SEQ ID NO: 32.

10. Вариантный полипептид ICOSL по воплощению 8 или воплощению 9, где вариантный полипептид ICOSL проявляет измененное связывание с одним или несколькими его партнерами по связыванию по сравнению со связыванием референсного полипептида ICOSL с одним или несколькими связывающими партнерами.

11. Вариантный полипептид ICOSL по воплощению 8 или воплощению 9, где вариантный полипептид ICOSL проявляет повышенное связывание с одним или несколькими его партнерами по связыванию по сравнению со связыванием референсного полипептида ICOSL с одним или несколькими связывающими партнерами.

12. Вариантный полипептид ICOSL по любому из воплощений 9-11, где изменение включает делецию одной или нескольких смежных аминокислот, соответствующих аминокислотам 204-209 относительно SEQ ID NO: 32.

13. Вариантный полипептид ICOSL по любому из воплощений 1-6 и 9-12, где референсный полипептид ICOSL включает аминокислотную последовательность, представленную в любой из SEQ ID NO: 600-605.

14. Вариантный полипептид ICOSL по любому из воплощений 1-6 и 9-12, где референсный полипептид ICOSL включает аминокислотную последовательность, представленную в любой из SEQ ID NO: 600-605.

15. Вариантный полипептид ICOSL по любому из воплощений 1-6 и 9-14, где изменение включает, по меньшей мере, одну аминокислотную замену в одном или обоих положениях 207 и 208, соответствующих положениям, изложенным в SEQ ID NO: 32.

16. Вариантный полипептид ICOSL по воплощению 15, где, по меньшей мере, одна аминокислотная замена представляет собой N207A, N207G или L208G или их консервативную аминокислотную замену.

17. Вариантный полипептид ICOSL по любому из воплощений 9-16, где референсный полипептид ICOSL включает аминокислотную последовательность, представленную в любой из SEQ ID NO: 623-628.

18. Вариантный полипептид ICOSL по любому из воплощений 9-17, где референсный полипептид ICOSL состоит из аминокислотной последовательности, представленной в любой из SEQ ID NO: 623-628.

19. Вариантный полипептид ICOSL по любому из воплощений 5-7 и 9-18, где вариантный полипептид ICOSL проявляет пониженное протеолитическое расщепление при экспрессии из клетки, необязательно по сравнению с полноразмерным внеклеточным доменом вариантного полипептида ICOSL при экспрессии из той же самой клетки.

20. Вариантный полипептид ICOSL по воплощению 19, где клетка представляет собой клетку млекопитающего.

21. Вариантный полипептид ICOSL по воплощению 19 или воплощению 20, где клетка представляет собой клеточную линию яичника китайского хомячка (CHO) или ее производное.

22. Вариантный полипептид ICOSL по любому из воплощений 1-21, где аминокислотная модификация представляет собой аминокислотную замену, вставку или делецию.

23. Вариант любого из воплощений 1-22, в котором одна или несколько аминокислотных модификаций находятся в положении, соответствующем положению(положениям), выбранному из 10, 11, 13, 16, 18, 20, 25, 26, 27, 30, 33, 37, 38, 42, 43, 47, 52, 54, 57, 61, 62, 67, 71, 72, 74, 75, 77, 78, 80, 84, 89, 90, 92, 93, 94, 96, 97, 98, 99, 100, 102, 103, 107, 109, 110, 111, 113, 115, 116, 117, 119, 120, 121, 122, 126, 129, 130, 132, 133, 135, 137, 138, 139, 140, 142, 143, 144, 146, 151, 152, 153, 154, 155, 156, 158, 161, 164, 166, 168, 172, 173, 175, 190, 192, 193, 194, 198, 201, 203, 207, 208, 210, 212, 217, 218, 220, 221, 224, 225 или 227 относи-

тельно SEQ ID NO: 32.

24. Вариант любого из воплощений 1-23, в котором одну или несколько модификаций аминокислот выбирают из M10V, M10I, V11E, S13G, E16V, S18R, A20T, A20V, S25G, R26S, F27C, F27S, N30D, Y33del, Q37R, T38P, K42E, T43A, Y47H, N52A, N52C, N52D, N52G, N52H, N52K, N52L, N52M, N52P, N52Q, N52R, N52S, N52T, N52V, N52Y, S54A, S54F, S54P, N57A, N57D, N57F, N57H, N57K, N57L, N57M, N57P, N57Q, N57S, N57T, N57V, N57W, N57Y, R61C, R61S, Y62F, L67P, A71T, G72R, L74Q, R75Q, D77G, F78L, L80P, N9Q, E90A, K92R, F93L, H94D, H94E, L96F, L96I, V97A, L98F, S99G, Q100A, Q100D, Q100E, Q100G, Q100K, Q100L, Q100M, Q100N, Q100P, Q100R, Q100S, Q100T, Q100E, L102, L102, V107A, V107I, S109G, S109N, V110A, V110D, V110N, E111del, T113E, H115Q, H115R, V116A, A117T, N119Q, F120I, F120S, S121G, V122A, V122H, S121306, S126305, E135K, T137A, F138L, T139S, C140del, C140D, S142F, I143T, I143V, N144D, Y146C, V151A, Y152C, Y152H, W153R, I154F, N155H, N155Q, Q154161, L15D L, L166Q, N168Q, F172S, L173S, M175T, T190A, T190S, S192G, V193A, V193M, N194D, C198R, N201S, L203F, L203P, N207Q, L208P, V210A, I218, I21G R221G, R221I, R221K, I224V, T225A, T225S, N227K или их консервативной аминокислотной замены.

25. Вариантный полипептид ICOSL по любому из воплощений 1-24, где одна или несколько аминокислотных модификаций находятся в положении, соответствующем положению(ям) 52, 57 или 100.

26. Вариантный полипептид ICOSL по любому из воплощений 1-25, где одна или несколько аминокислотных модификаций выбраны из N52A, N52C, N52D, N52G, N52H, N52K, N52L, N52M, N52Q, N52R, N52S, N52T, N52V, N52Y, N52K, S54A, S54P, N57A, N57D, N57E, N57F, N57H, N57K, N57L, N57M, N57P, N57Q, N57S, N57T, N57V, N57Y, N57W, Q100A, Q100D, Q100G, Q100K, Q100L, Q100M, Q100N, Q100P, Q100R, Q100S, Q100T или Q100V.

27. Вариантный полипептид ICOSL по любому из воплощений 1-26, где одна или несколько аминокислотных модификаций выбраны из числа N52Y/N57Y/F138L/L203P, N52H/N57Y/Q100P, N52S/Y146C/Y152C, N52H/C198R, N52H/C140D/T225A, N52H/C198R/T225A, N52H/K92R, N52H/S99G, N57Y/Q100P, N52S/S130G/Y152C, N52S/Y152C, N52S/C198R, N52Y/N57Y/Y152C, N52Y/N57Y/H129P/C198R, N52H/L161P/C198R, N52S/T113E, N52D/S54P, N52K/L208P, N52S/Y152H, N52D/V151A, N52H/I143T, N52S/L80P, N52S/R75Q/L203P, N52S/D158G, N52D/Q133H, N52S/N57Y/H94D/L96F/L98F/Q100R, N52S/N57Y/H94D/L96F/L98F/Q100R/G103E/F120S, N52S/G103E, N52H/F78L/Q100R, N52H/N57Y/Q100R/V110D, N52H/N57Y/R75Q/Q100R/V110D, N52H/N57Y/Q100R, N52H/N57Y/L74Q/Q100R/V110D, N52H/Q100R, N52H/S121G, A20V/N52H/N57Y/Q100R/S109G, N52H/N57Y/R61S/Q100R/V110D/L173S, N52H/N57Y/Q100R/V122A, N52H/N57Y/Q100R/F172S, N52H/N57Y, N52S/F120S, N52S/V97A, N52S/G72R, N52S/A71T/A117T, N52S/E220G, Y47H/N52S/V107A/F120S, N52H/N57Y/Q100R/V110D/S132F/M175T, E16V/N52H/N57Y/Q100R/V110D/H115R/Y152C/K156M/C198R, Q37R/N52H/N57Y/Q100R/V110N/S142F/C198R/D217V/R221G, N52H/N57Y/Q100R/V110D/C198R, N52H/N57Y/Q100R/V110D/V116A/L161M/F172S/S192G/C198R, F27S/N52H/N57Y/V110N, N52S/H94E/L96I/S109N/L166Q, S18R/N52S/F93L/I143V/R221G, A20T/N52D/Y146C/Q164L, V11E/N30D/N52H/N57Y/H94E/L96I/L98F/N194D/V210A/I218T, N52S/H94E/L96I/V122M, N52H/N57Y/H94E/L96I/F120I/S126T/W153R/I218N, M10V/S18R/N30D/N52S/S126R/T139S/L203F, S25G/N30D/N52S/F120S/N227K, N30D/N52S/L67P/Q100K/D217G/R221K/T225S, N52H/N57Y/Q100R/V110D/A117T/T190S/C198R, N52H/N57Y/Q100R/V110D/F172S/C198R, S25G/F27C/N52H/N57Y/Q100R/V110D/E135K/L173S/C198R, N52H/N57Y/V110A/C198R/R221I, M10I/S13G/N52H/N57Y/D77G/V110A/H129P/I143V/F172S/V193M, C198R, N52H/N57Y/R61C/Y62F/Q100R/V110N/F120S/C198R, N52H/N57Y/Q100R/V110D/H115R/C198R, N52H/N57Y/Q100R/V110D/N144D/F172S/C198R, N52S/H94E/L98F/Q100R, N52S/E90A, N30D/K42E/N52S, N52S/F120S/I143V/I224V, N52H/N57Y/Q100R/V110D/C198R/S121G, N52H/N57Y/Q100R/C198R, N52S/N194D, N52H/N57Y/Q100R/L102R/V110D/H115R/C198R, N52H/N57Y/Q100R/V110D/C198R/S121G, N52H/N57Y/Q100R/C198R, N52S/N194D, N52H/N57Y/Q100R/L102R/V110D/H115R/C198R, N52S/S54P, T38P/N52S/N57D, N52H/C140del/T225A, N52H/F78L/Q100R/C198R, N52H/N57Y/R75Q/Q100P/V110D, N52H/N57Y/L74Q/V110D/S192G, N52H/S121G/C198R, N52S/F120S/N227K, N52S/A71T/A117T/T190A/C198R, T43A/N52H/N57Y/L74Q/D89G/V110D/F172S, N52H/N57Y/Q100R/V110D/S132F/M175T, N52D, N52H/N57Y/Q100R/V107I/V110D/I154F/C198R/R221G, N52Q/N207Q, N168Q/N207Q, N52Q/N168Q, N52Q/N84Q, N52Q/N119Q, N52Q/N84Q/N168Q, N52Q/N84Q/N207Q, N52Q/N119Q/N155Q, N52H/N84Q/N119Q, N52H/N84Q, N52H/N84Q/N168Q/N207Q, N52Q/N84Q/N155Q/N168Q, N52Q/N84Q/N119Q/N168Q, N52Q/N84Q/N119Q/N207Q, N52Q/N84Q/N119Q/N207Q, N52Q/N84Q/N119Q/N155Q, N52Q/N84Q/N119Q/N155Q/N207Q, N52Y/F138L/L203P, N57Y/Q100R/C198R, N57Y/F138L/L203P, Q100R/F138L, N52H/N57Y/Q100R/H115R/C198R, N52H/N57Y/Q100R/F172S/C198R, N52H/N57Y/Q100R/H115R/F172S/C198R, N52H/N57Y/Q100R/H115R/I143V/F172S/C198R, N52H/N57Y/Q100R/L102R/H115R/F172S/C198R, N52H/V122A/F172S/C198R, N52H/N57Y/Q100R/H115R/F172S/N194D, N52H/N57Y/H115R/F172S/C198R, N52H/N57Y/Q100R/H115R/C198R, N52H/N57Y/H115R, N52H/N57Y/Q100R/H115R,

N52H/N57Y/Q100R/H115R/F172S/I224V, N52H/N57Y/Q100R/H115R/F172S, N52H/N57Y/Q100R/F172S, N52H/Q100R/H115R/I143T/F172S, N52H/N57Y/Q100P/H115R/F172S, N52Y/N57Y/Q100P/F172S, E16V/N52H/N57Y/Q100R/V110D/H115R/C198R, E16V/N52H/N57Y/Q100R/V110D/H115R/Y152C/K156M/F172S/C198R, N52S/E90A/H115R, N30D/K42E N52S/H115R, N30D/K42E/N52S/H115R/C198R/R221I, N30D/K42E/N52S/H115R/C198R, N30D/K42E/N52S/H115R/F172S/N194D, N52S/H115R/F120S/I143V/C198R, N52S/H115R/F172S/C198R, N52H/N57Y/Q100P/C198R, N52H/N57Y/Q100P H115R/F172S/C198R, N52H/N57Y/Q100P/F172S/C198R, N52H/N57Y/Q100P/H115R, N52H/N57Y/Q100P/H115R/C198R, N52H/Q100R/C198R, N52H/Q100R/H115R/F172S, N52H/Q100R/F172S/C198R, N52H/Q100R/H115R/F172S/C198R, N52H/N57Y/Q100R/F172S/C198R, N52A/N57F/Q100S, N52A/N57H/Q100S, N52A/N57Y/Q100A, N52D/N57A/Q100A, N52D/Q100S, N52G/Q100A, N52H/Q100A, N52M/N57H/Q100S, N52M/N57W/Q100P, N52Q/N57F, N52Q/ N57S/Q100A, N52R/N57L/Q100A, N52R/N57Y/Q100P, N52R/N57Y/Q100S, N52S/N57A/Q100A, N52S/N57H/Q100E, N52S/N57L/Q100S, N52S/N57M/Q100S, N52S/N57Y/Q100S, N52S/N57Y/Q100M, N52S/N57Y/Q100V, N52T/N57H/Q100S, N52T/N57H/Q100A, N52T/N57Y/Q100A, N52V/N57L/Q100A, N52H/N57Y/Q100K, N52K/N57Y/Q100R, N52L/N57H/Q100R, N52R/N57F/Q100N, N52R/N57F/Q100P, N52R/N57F/Q100R, N52R/N57F/Q100T, N52R/N57H/Q100K, N52R/N57L/Q100S, N52R/N57W/Q100K, N52R/N57W, N52R/N57Y/Q100R, N52C/N57E/Q100S, N52G/N57P/Q100D, N52G/N57V/Q100G, N52G/N57V, N52L/N57V, N52P/N57P, N52P/N57S/Q100G, N52S/N57L/Q100G, N52T/N57K/Q100P, N52V/N57T/Q100L, N57Q/Q100P или R26S/N52H/N57Y/V110D/T137A/C198R.

28. Вариантный полипептид ICOSL по любому из воплощений 1-24, где одна или несколько аминокислотных модификаций выбраны из числа F120S/Y152H/N201S, E111del, Y33del, N168Q/N207Q, N84Q/N207Q, N155Q/N207Q, N119Q/N168Q, N119Q/N207Q, N119Q/N155Q, N84Q/N119Q, N84Q/N155Q/N168Q, N84Q/N168Q/N207Q, N84Q/N155H/N207Q, N155Q/N168Q/N207Q, N119Q N155Q/N168Q, N119Q/N168Q/N207Q, N84Q/N119Q/N207Q, N119Q/N155H/N207Q, N84Q/N119Q/N155Q, N84Q/N119Q/N155Q/N168Q, N84Q/N155Q/N168Q/N207Q, N84Q/N119Q/N155Q/N207Q, N84Q/N119Q/N155Q/N168Q/N207Q или F138L/L203P.

29. Вариантный полипептид ICOSL по любому из воплощений 1-28, где одна или несколько аминокислотных модификаций выбраны из C198R, D158G, E16V, E90A, F120S, F138L, F172S, H115R, H115X, I143T, I143V, I224V, K156M, K42E, K92R, L102R, L203P, L208P, N194D, N30D, N52A, N52D, N52G, N52H, N52K, N52L, N52M, N52Q, N52R, N52S, N52T, N52Y, N57F, N57H, N57K, N57L, N57M, N57P, N57S, N57V, N57W, N57Y, Q100A, Q100D, Q100E, Q100K, Q100M, Q100P, Q100P, Q100R, Q100S, Q100T, Q133H, R221I, R75Q, S54A, S54P, T113E, T225A, V110D, V122A, Y146C, или Y152C; или A117T, A20V, A71T, A91G, A91G, AE88D, C140del, C198R, D158G, D77G, D90K, E117G, E135K, E16V, E81A, E88D, E90A, F120I, F120S, F138L, F172S, F27C, F92Y, G72R, H115R, H115X, H129P, H94E, I118V, I127T, I143T, I143V, I154F, I218N, I218T, I224V, K156M, K169E, K36G, K42E, K89R, K92R, K93R, L102R, L161P, L166Q, L173S, L203F, L203P, L208P, L209P, L40M, L70Q, L70R, L74Q, L80P, L96I, L98F, M10I, M10V, N115Q, N119Q, N122S, N144D, N155X, N168Q, N168X, N178S, N194D, N207Q, N207X, N227K, N25S, N30D, N52A, N52D, N52G, N52H, N52K, N52L, N52M, N52Q, N52R, N52S, N52T, N52V, N52Y, N57A, N57F, N57H, N57L, N57M, N57S, N57V, N57W, N57Y, N63S, N84Q, Q100A, Q100E, Q100G, Q100K, Q100M, Q100N, Q100P, Q100R, Q100S, Q100T, Q100V, Q133H, R221G, R221I, S109G, S109N, S114T, S121G, S126R, S126T, S130G, S132F, S13G, S18R, S192G, S212G, S25G, S54A, S54P, S99G, T113E, T120S, T130A, T139S, T190A, T199S, T225A, T41I, V107I, V110A, V110D, V11E, V122A, V122M, V193M, V210A, W153R, Y146C, Y152C или Y152H.

30. Вариантный полипептид ICOSL по любому из воплощений 1-29, где одна или несколько аминокислотных модификаций выбраны из числа N52S, N52H, N52D, N52H/N57Y/Q100P, N52S/Y146C/Y152C, N52H/C198R, N52H/C198R/T225A, N52H/K92R, N57Y, N52S/C198R, N52S/T113E, S54A, N52D/S54P, N52K/L208P, N52H/I143T, N52S/R75Q/L203P, N52S/D158G, N52D/Q133H, N52H/N57Y/Q100R/V122A, N52H/N57Y/Q100R/F172S, N52H/N57Y/Q100R, N52S/N194D, N52H/N57Y/Q100R/L102R/V110D/H115R/C198R, N52S/E90A, N52S/F120S/I143V/I224V, N52H/N57Y/Q100R/F172S/C198R, N52H/N57Y/Q100R/H115R/F172S/C198R, N52Y/N57Y/Q100P/F172S, E16V/N52H/N57Y/Q100R/V110D/H115R/Y152C/K156M/F172S/C198R, N52S/H115R/F120S/I143V/C198R, N52H/N57Y/Q100P/C198R, N52H/N57Y/Q100P/H115R/F172S/C198R, N52H/N57Y/Q100P/F172S/C198R, N52H/N57Y/Q100P/H115R, N52H/N57Y/Q100P/H115R/C198R, N52H/Q100R/C198R, N52H/Q100R/H115X/F172S/C198R, N52H/Q100R/H115R/F172S/C198R, N52H/N57Y/Q100R/H115R/F172S/C198R, N52H/N57Y/Q100R/H115R/F172S/C198R, Q100R, N52Y/F138L/L203P, N57Y/Q100R/C198R N57Y/F138L/L203P, N57Y/Q100P, Q100R/F138L, N52H/N57Y/Q100R/H115R, N52H/N57Y/Q100R/F172S, N52H/N57Y/Q100R/H115R/F172S/I224V, N52H/N57Y/Q100R/H115R/F172S, N52H/N57Y/Q100R/H115R/C198R, N52H/N57Y/Q100R/H115R/F172S/C198R, N52H/N57Y/Q100R/H115R/I143V/F172S/C198R, N52H/N57Y/Q100R/L102R, H115R/F172S/C198R, N52H/N57Y/Q100R/H115R F172S/N194D, N52H/N57Y/H115R/F172S/C198R, N52H/N57Y/Q100R/H115R/C198R, N52H/N57Y/H115R,

N52H/Q100R/H115R/I143T F172S, N52H/N57Y/Q100P/H115R/F172S,
E16V/N52H/N57Y/Q100R/V110D/H115R/C198R, N52S/E90A/H115R,
N30D/K42E/N52S/H115R/C198R/R221I, N30D/K42E/N52S/H115R/C198R,
N30D/K42E/N52S/H115R/F172S/N194D, N30D/K42E/N52S/H115R, N52S/E90A/H115R,
N30D/K42E/N52S/H115R, N52A/N57H/Q100S, N52A/N57Y/Q100A, N52D/Q100S, N52G/Q100A,
N52M/N57H/Q100S, N52M/N57W/Q100P, N52Q/N57S/Q100A, N52R/N57L/Q100A, N52S/N57H/Q100E,
N52S/N57L/Q100S, N52S/N57M/Q100S, N52S/N57Y/Q100M, N52T/N57H/Q100S, N52R/N57F/Q100P,
N52R/N57F/Q100T, N52R/N57W/Q100K, N52R/N57W, N52G/N57P/Q100D, N52G/N57V/Q100G,
N52G/N57V, N52L/N57V, N52S/N57L/Q100G или N52T/N57K/Q100P; или N52S, N52H, N52D,
N52Y/N57Y/F138L/L203P, N52H/N57Y/Q100P, N52S/Y146C/Y152C, N52H/C198R, N52H/C140del/T225A,
N52H/C198R/T225A, N52H/K92R, N52H/S99G, N57Y, N57Y/Q100P, N52S/S130G/Y152C, N52S/Y152C,
N52S/C198R, N52Y/N57Y/Y152C, N52Y/N57Y/H129P/C198R, N52H/L161P/C198R, N52S/T113E, S54A,
N52D/S54P, N52K/L208P, N52S/Y152H, N52H/I143T, N52S/L80P, N52S/D158G, N52D/Q133H,
L70Q/A91G/N144D, L70Q/A91G/E117G/ I118V/T120S/T130A, L70R/A91G/I118V/T120S/T130A/T199S,
L70Q/E81A/A91G/I118V/T120S/I127T/T130A, N63S/L70Q/A91G/S114T/I118V/T120S/T130A, T41I/A91G,
E88D/K89R/D90K/A91G/F92Y/K93R/N122S/N178S, E88D/K89R/D90K/A91G/F92Y/K93R,
AE88D/K89R/D90K/A91G/F92Y/K93R, K36G/L40M, N52H/N57Y/Q100R/V122A,
N52H/N57Y/Q100R/F172S, N52H/N57Y/Q100R, N52S/F120S/N227K, N52S/N194D, N52S/F120S,
N52S/G72R, N52S/A71T/A117T/T190A/C198R,
N52H/N57Y/Q100R/V107I/V110D/S132F/I154F/C198R/R221G,
E16V/N52H/N57Y/Q100R/V110D/H115R/Y152C/K156M/C198R, N52H/N57Y/Q100R/V110D/C198R,
V11E/N30D/N52H/N57Y/H94E/L96I/L98F/N194D/V210A/I218T, N52S/H94E/L96I/V122M,
N52H/N57Y/H94E/L96I/F120I/S126T/W153R/I218N, M10V/S18R/N30D/N52S/S126R/T139S/L203F,
S25G/N30D/N52S/F120S/N227K, N52H/N57Y/Q100R/V110D/F172S/C198R,
S25G/F27C/N52H/N57Y/Q100R/V110D/E135K/L173S/C198R, N52H/N57Y/V110A/C198R/R221I,
M10I/S13G/N52H/N57Y/D77G/V110A/H129P/I143V/F172S/V193M,C198R,
N52H/N57Y/Q100R/L102R/V110D/H115R/C198R, N52H/N57Y/Q100R/V110D/N144D/F172S/C198R,
N52S/H94E/L98F/Q100R, N52S/E90A, N52S/F120S/I143V/I224V, N52H/N57Y/Q100R/F172S/C198R,
N52H/N57Y/Q100R/H115R/F172S/C198R, N52Y/N57Y/Q100P/F172S,
E16V/N52H/N57Y/Q100R/V110D/H115R/Y152C/K156M/F172S/C198R, N52S/H115R/F120S/I143V/C198R,
N52H/N57Y/Q100P/C198R, N52H/N57Y/Q100P/H115R/F172S/C198R, N52H/N57Y/Q100P/F172S/C198R,
N52H/N57Y/Q100P/H115R, N52H/N57Y/Q100P/H115R/C198R, N52H/Q100R/C198R,
N52H/Q100R/H115R/F172S, N52H/Q100R/H115X/F172S/C198R, N52H/Q100R/H115R/F172S/C198R,
N52H/N57Y/Q100R/F172S/C198R, N52H/N57Y/Q100R/H115R/F172S/C198R,
N52H/N57Y/Q100R/H115R/F172S, N52H/N57Y/Q100R/H115R/F172S/C198R,
N52S/H94E/L96I/S109N/L166Q/, N52H/N57Y/Q100R/C198R, N52H/N57Y/L74Q/V110D/S192G,
N52H/Q100R, N52H/S121G/C198R, A20V/N52H/N57Y/Q100R/S109G, N52H/N57Y/Q100P/C198R,
N52H/N57Y/Q100R/V110D/C198R/S212G, L70Q/A91G/I118A/T120S/T130A/K169E, Q100R,
N52Y/F138L/L203P, N57Y/Q100R/C198R, N57Y/F138L/L203P, N52H, N57Y, N57Y/Q100P,
N52H/N57Y/Q100R/H115R, N52H/N57Y/Q100R/F172S, N52H/N57Y/Q100R/H115R/F172S/I224V,
N52H/N57Y/Q100R/H115R/F172S, N52H/N57Y/Q100R/H115R/C198R, N52H/N57Y/Q100R/F172S/C198R,
N52H/N57Y/Q100R/H115R/F172S/C198R, N52H/N57Y/Q100R/H115R/I143V/F172S/C198R,
N52H/N57Y/Q100R/L102R H115R/F172S/C198R, N52H/N57Y/Q100R/H115R F172S/N194D,
N52H/N57Y/H115R/F172S/C198R, N52H/N57Y/Q100R/H115R/C198R, N52H/N57Y/H115R,
N52H/Q100R/H115R/I143T F172S, N52H/N57Y/Q100P/H115R/F172S,
E16V/N52H/N57Y/Q100R/V110D/H115R/C198R, N30D/K42E/N52S/H115R/C198R R221I,
N52S/E90A/H115R, N30D/K42E/N52S/H115R, N52S/H115R/F172S/C198R, N119Q, N207Q, N52Q/N207X,
N168X/N207X, N52Q/N168Q, N84Q/N207Q, N119Q N155X, N52Q/N119Q, N52Q/N84Q/N207Q,
N119Q/N155Q/N168Q, N52H/N84Q/N119Q, N52Q/N84Q/N155X/N168X, N52A/N57F/Q100S,
N52A/N57H/Q100S, N52A/N57Y/Q100A, N52D/N57A/Q100A, N52D/Q100S, N52G/Q100A, N52H/Q100A,
N52M/N57H/Q100S, N52M/N57W/Q100P, N52Q/N57F, N52Q/N57S/Q100A, N52R/N57L/Q100A,
N52R/N57Y/Q100P, N52R/N57Y/Q100S, N52S/N57A/Q100A, N52S/N57H/Q100E, N52S/N57L/Q100S,
N52S/N57M/Q100S, N52S/N57Y/Q100S, N52S/N57Y/Q100M, N52S/N57Y/Q100V, N52T/N57H/Q100S,
N52T/N57H/Q100A, N52T/N57Y/Q100A, N52V/N57L/Q100A, N52H/N57Y/Q100K, N52K/N57Y/Q100R,
N52L/N57H/Q100R, N52R/N57F/Q100N, N52R/N57F/Q100P, N52R/N57F/Q100R, N52R/N57F/Q100T,
N52R/N57L/Q100S, N52R/N57W/Q100K, N52R/N57W, N52G/N57V, N52L/N57V, N52S/N57L/Q100G или
N52T/N57K/Q100P.

31. Вариантный полипептид ICOSL по любому из воплощений 1-30, где вариантный полипептид ICOSL проявляет повышенное связывание с эктодоменом ICOS или CD28 по сравнению со связыванием референсного полипептида ICOSL с тем же эктодоменом.

32. Вариантный полипептид ICOSL по любому из воплощений 1-31, где одна или несколько аминокислотных модификаций выбраны из C198R, D158G, E16V, E90A, F120S, F138L, F172S, H115R, I143V,

I224V, K156M, K42E, K92R, L102R, L203P, L208P, N194D, N30D, N52A, N52D, N52G, N52H, N52K, N52L, N52M, N52Q, N52R, N52S, N52T, N52Y, N57F, N57H, N57L, N57M, N57S, N57V, N57W, N57Y, Q100A, Q100E, Q100G, Q100K, Q100M, Q100P, Q100R, Q100S, Q133H, S212G, S54A, S54P, T113E, V110D, V122A, Y146C, Y152C или T225A.

33. Вариантный полипептид ICOSL по любому из воплощений 1-33, где одна или несколько аминокислотных модификаций выбраны из числа N52A/N57Y/Q100A, N52D/Q100S, N52G/Q100A, N52M/N57H/Q100S, N52M/N57W/Q100P, N52Q/N57S/Q100A, N52R/N57L/Q100A, N52S/N57H/Q100E, N52S/N57L/Q100S, N52S/N57M/Q100S, N52S/N57Y/Q100M, N52T/N57H/Q100S, N52R/N57F/Q100P, N52R/N57F/Q100T, N52R/N57W/Q100K, N52R/N57W, N52G/N57V, N52L/N57V, N52S/N57L/Q100G, N52T/N57K/Q100P, N52S, N52H, N52D, N52Y/N57Y/F138L/L203P, N52H/N57Y/Q100P, N52S/Y146C/Y152C, N52H/C198R, N52H/C198R/T225A, N52H/K92R, N57Y, N52S/C198R, N52S/T113E, S54A, N52D/S54P, N52K/L208P, N52H/I143T, N52S/D158G, N52D/Q133H, N52H/N57Y/Q100R/V110D/C198R/S212G, N52H/N57Y/Q100R/V122A, N52H/N57Y/Q100R/F172S, N52H/N57Y/Q100R, N52S/N194D, N52H/N57Y/Q100R/L102R/V110D/H115R/C198R, N52S/E90A, N52S/F120S/I143V/I224V, N52H/N57Y/Q100R/F172S/C198R, N52H/N57Y/Q100R/H115R/F172S/C198R, N52Y/N57Y/Q100P/F172S, E16V/N52H/N57Y/Q100R/V110D/H115R/Y152C/K156M/F172S/C198R, N52S/H115R/F120S/I143V/C198R, N52H/N57Y/Q100P/C198R, N52H/N57Y/Q100P/H115R/F172S/C198R, N52H/N57Y/Q100P/F172S/C198R, N52H/N57Y/Q100P/H115R, N52H/N57Y/Q100P/H115R/C198R, N52H/Q100R/C198R, N52H/Q100R/H115R/F172S, N52H/Q100R/H115X/F172S/C198R, N52H/Q100R/H115R/F172S/C198R, N52H/N57Y/Q100R/H115R/F172S/C198R, N52H/N57Y/Q100R/H115R/F172S/C198R, Q100R, N52Y/F138L/L203P, N57Y/Q100R/C198R, N57Y/F138L/L203P, N52H, N57Y, N57Y/Q100P, Q100R/F138L, N52H/N57Y/Q100R/H115R, N52H/N57Y/Q100R/F172S, N52H/N57Y/Q100R/H115R/F172S/I224V, N52H/N57Y/Q100R/H115R/F172S, N52H/N57Y/Q100R/H115R/C198R, N52H/N57Y/Q100R/F172S/C198R, N52H/N57Y/Q100R/H115R/F172S/C198R, N52H/N57Y/Q100R/H115R/I143V/F172S/C198R, N52H/N57Y/Q100R/L102R H115R/F172S/C198R, N52H/N57Y/Q100R/H115R F172S/N194D, N52H/N57Y/H115R/F172S/C198R, N52H/N57Y/Q100R/H115R/C198R, N52H/N57Y/H115R, N52H/Q100R/H115R/I143T/F172S, N52H/N57Y/Q100P/H115R/F172S, E16V/N52H/N57Y/Q100R/V110D/H115R/C198R, N52S/E90A/H115R, N52S/E90A/H115R или N30D/K42E/N52S/H115R.

34. Вариантный полипептид ICOSL по любому из воплощений 1-33, где вариантный полипептид ICOSL проявляет повышенное связывание с эктодоменом ICOS и CD28 по сравнению со связыванием референсного полипептида ICOSL с тем же эктодоменом.

35. Вариантный полипептид ICOSL по любому из воплощений 1-34, где вариантный полипептид ICOSL включает аминокислотную последовательность, представленную в любой из SEQ ID NO: 546-599, 734-781, 783, 786, 788, 792, 796, 798, 800, 802, 804, 806, 808, 811, 813, 815, 817, 818, 820, 822, 824, 826, 827, 829, 831, 833, 834, 836, 838, 840-843, 845, 847, 848, 850-853, 855, 857, 907, 910, или последовательность аминокислот, которая имеет, по меньшей мере, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98 или 99% идентичности последовательности с любой из SEQ ID NO: 546-599, 734-781, 783, 786, 788, 792, 796, 798, 800, 802, 804, 806, 808, 811, 813, 815, 817, 818, 820, 822, 824, 826, 827, 829, 831, 833, 834, 836, 838, 840-843, 845, 847, 848, 850-853, 855, 857, 907, 910.

36. Вариантный полипептид ICOSL по любому из воплощений 1-34, где вариантный полипептид ICOSL включает аминокислотную последовательность, представленную в любой из SEQ ID NO: 546-599, 734-781, 783, 786, 788, 792, 796, 798, 800, 802, 804, 806, 808, 811, 813, 815, 817, 818, 820, 822, 824, 826, 827, 829, 831, 833, 834, 836, 838, 840-843, 845, 847, 848, 850-853, 855, 857, 907, 910, или последовательность аминокислот, которая имеет, по меньшей мере, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98 или 99% идентичности последовательности с любой из SEQ ID NO: 546-599, 734-781, 783, 786, 788, 792, 796, 798, 800, 802, 804, 806, 808, 811, 813, 815, 817, 818, 820, 822, 824, 826, 827, 829, 831, 833, 834, 836, 838, 840-843, 845, 847, 848, 850-853, 855, 857, 907 или 910.

37. Вариантный полипептид лиганда ICOS (ICOSL), содержащий домен IgV или его специфически связывающий фрагмент, домен IgC или его специфически связывающий фрагмент, или оба домена, где вариантный полипептид ICOSL содержит одну или несколько аминокислотных модификаций в референсном полипептиде ICOSL или его специфически связывающем фрагменте, соответствующих аминокислотным модификациям, выбранных из N52A, N52C, N52D, N52G, N52K, N52L, N52M, N52R, N52T, N52V, N57A, N57E, N57F, N57H, N57K, N57L, N57M, N57P, N57Q, N57S, N57T, N57V, N57W, Q100A, Q100D, Q100G, Q100L, Q100M, Q100N, Q100R, Q100S, Q100T или Q100V. относительно SEQ ID NO: 32.

38. Вариантный полипептид ICOSL по воплощению 37, где одна или несколько аминокислотных модификаций выбраны из числа N52A/N57F/Q100S, N52A/N57H/Q100S, N52A/N57Y/Q100A, N52D/N57A/Q100A, N52D/Q100S, N52G/Q100A, N52H/Q100A, N52M/N57H/Q100S, N52M/N57W/Q100P, N52Q/N57F, N52Q/N57S/Q100A, N52R/N57L/Q100A, N52R/N57Y/Q100P, N52R/N57Y/Q100S, N52S/N57A/Q100A, N52S/N57H/Q100E, N52S/N57L/Q100S, N52S/N57M/Q100S, N52S/N57Y/Q100S, N52S/N57Y/Q100M, N52S/N57Y/Q100V, N52T/N57H/Q100S, N52T/N57H/Q100A, N52T/N57Y/Q100A,

N52V/N57L/Q100A, N52H/N57Y/Q100K, N52K/N57Y/Q100R, N52L/N57H/Q100R, N52R/N57F/Q100N, N52R/N57F/Q100P, N52R/N57F/Q100R, N52R/N57F/Q100T, N52R/N57H/Q100K, N52R/N57L/Q100S, N52R/N57W/Q100K, N52R/N57W, N52R/N57Y/Q100R, N52C/N57E/Q100S, N52G/N57P/Q100D, N52G/N57V/Q100G, N52G/N57V, N52L/N57V, N52P/N57P, N52P/N57S/Q100G, N52S/N57L/Q100G, N52T/N57K/Q100P, N52V/N57T/Q100L или N57Q/Q100P.

39. Вариантный полипептид ICOSL по воплощению 37 или воплощению 38, где референсный полипептид ICOSL представляет собой ICOSL млекопитающего или его специфический связывающий фрагмент.

40. Вариантный полипептид ICOSL по любому из воплощений 37-39, где референсный полипептид ICOSL представляет собой человеческий ICOSL или его специфически связывающий фрагмент.

41. Вариантный полипептид ICOSL по любому из воплощений 37-40, где немодифицированный ICOSL включает (i) аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO: 32, (ii) аминокислотную последовательность, которая имеет, по меньшей мере, 95% идентичности последовательности с SEQ ID NO: 32; или (iii) часть (i) или (ii), содержащую домен IgV или домен IgC или их специфические связывающие фрагменты или и то, и другое.

42. Вариантный полипептид ICOSL по любому из воплощений 37-41, где: специфический связывающий фрагмент домена IgV или домена IgC имеет длину, по меньшей мере, 50, 60, 70, 80, 90, 100, 110 или более аминокислот; или специфический связывающий фрагмент домена IgV имеет длину, которая составляет, по меньшей мере, 80% длины домена IgV, представленного аминокислотами 19-129 из SEQ ID NO: 5, и/или специфический связывающий фрагмент домена IgC имеет длину, которая составляет, по меньшей мере, 80% длины домена IgC, представленного аминокислотами 141-227 из SEQ ID NO: 5.

43. Вариантный полипептид ICOSL по любому из воплощений 1-16, где вариантный полипептид ICOSL включает домен IgV или его специфический фрагмент и домен IgC или его специфический фрагмент.

44. Вариантный полипептид ICOSL по любому из воплощений 37-43, где вариантный полипептид ICOSL включает аминокислотную последовательность, представленную в любой из SEQ ID NO: 638-685, 905, 908, или последовательность аминокислот, которая имеет, по меньшей мере, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98 или 99% идентичности последовательности с любой из SEQ ID NO: 638-685, 905, 908.

45. Вариантный полипептид ICOSL по любому из воплощений 37-43, где вариантный полипептид ICOSL включает аминокислотную последовательность, представленную в любой из SEQ ID NO: 638-685, 905, 908, или последовательность аминокислот, которая имеет, по меньшей мере, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98 или 99% идентичности последовательности с любой из SEQ ID NO: 638-685, 905, 908.

46. Вариантный полипептид ICOSL по любому из воплощений 37-43, где вариантный полипептид ICOSL включает домен IgV или его специфический связывающий фрагмент.

47. Вариантный полипептид ICOSL по любому из воплощений 37-43 и 46, где вариантный полипептид ICOSL включает аминокислотную последовательность, представленную в любой из SEQ ID NO: 686-781, 907, 910, или последовательность аминокислот, которая имеет, по меньшей мере, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98 или 99% идентичности последовательности с любой из SEQ ID NO: 686-781, 907, 910.

48. Вариантный полипептид ICOSL по любому из воплощений 37-43 и 46, где вариантный полипептид ICOSL включает аминокислотную последовательность, представленную в любой из SEQ ID NO: 686-781, 907, 910, или последовательность аминокислот, которая имеет, по меньшей мере, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98 или 99% идентичности последовательности с любой из SEQ ID NO: 686-781, 907, 910.

49. Вариантный полипептид ICOSL по любому из воплощений 37-43 и 46-48, где домен IgV или его специфический связывающий фрагмент является единственной частью ICOSL вариантного полипептида ICOSL.

50. Вариантный полипептид ICOSL по любому из воплощений 37-42, где домен IgC или его специфический связывающий фрагмент является единственной частью ICOSL вариантного полипептида ICOSL.

51. Вариантный полипептид ICOSL по любому из воплощений 37-50, где вариантный полипептид ICOSL проявляет измененное связывание с эктодоменом ICOS или CD28 по сравнению со связыванием референсного полипептида ICOSL для того же эктодомена.

52. Вариантный полипептид ICOSL по воплощениям 37-51, где вариантный полипептид ICOSL проявляет измененное связывание с эктодоменом(ами) ICOS или CD28 по сравнению со связыванием референсного полипептида ICOSL с тем же эктодоменом(ами).

53. Вариантный полипептид ICOSL по любому из воплощений 1-52, где связывание увеличивается более чем в 1,2 раза, в 1,5 раза, в 2 раза, в 3 раза, в 4 раза, в 5 раз, в 6 раз, в 7 раз, в 8 раз, в 9 раз, в 10 раз, в 20 раз, в 30 раз в 40 раз или в 50 раз или в 60 раз.

54. Вариантный полипептид ICOSL по любому из воплощений 1-53, где ICOS представляет собой ICOS человека.

55. Вариантный полипептид ICOSL по любому из воплощений 1-54, где CD28 представляет собой CD28 человека.

56. Вариантный полипептид ICOSL по любому из воплощений 1-55, где вариантный полипептид ICOSL проявляет повышенное связывание с эктодоменом ICOS или CD28 по сравнению со связыванием

референсного полипептида ICOSL с тем же эктодоменом.

57. Вариантный полипептид ICOSL по воплощений 56, где связывание увеличивается более чем в 1,2 раза, в 1,5 раза, в 2 раза, в 3 раза, в 4 раза, в 5 раз, в 6 раз, в 7 раз, в 8 раз, в 9 раз, в 10 раз, в 20 раз, в 30 раз в 40 раз или в 50 раз или в 60 раз.

58. Вариантный полипептид ICOSL по любому из воплощений 1-57, где CTLA-4 представляет собой CTLA-4 человека.

59. Вариантный полипептид ICOSL по любому из воплощений 1-58, где измененное (повышенное или пониженное) связывание представляет собой измененную (увеличенную или уменьшенную) аффинность связывания.

60. Вариантный полипептид ICOSL по любому из воплощений 1-59, где вариантный ICOSL включает вплоть до 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19 или 20 аминокислотных модификаций, необязательно, аминокислотных замен, вставок и/или делеций.

61. Вариантный полипептид ICOSL по любому из воплощений 1-60, где вариантный полипептид ICOSL демонстрирует идентичность последовательности, по меньшей мере, или, по меньшей мере, около 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98 или 99% относительно референсного полипептида ICOSL.

62. Вариантный полипептид ICOSL по любому из воплощений 1-61, который является растворимым белком.

63. Вариантный полипептид ICOSL по любому из воплощений 1-62, где вариантный полипептид ICOSL, утратил трансмембранный домен или внутриклеточный сигнальный домен; и/или

при экспрессии из клетки вариантный полипептид ICOSL не экспрессируется на поверхности клетки.

64. Вариантный полипептид ICOSL по любому из воплощений 1-61, где вариантный полипептид ICOSL дополнительно включает трансмембранный домен.

65. Вариантный полипептид ICOSL по воплощению 64, в котором трансмембранный домен включает аминокислотную последовательность, обозначенную как остатки 257-277 из SEQ ID NO: 5, или его функциональный вариант, который имеет, по меньшей мере, 85% идентичности последовательности с остатками 257-277 из SEQ ID NO: 5.

66. Вариантный полипептид ICOSL по воплощению 64 или воплощению 65, дополнительно содержащий цитоплазматический сигнальный домен, связанный с трансмембранным доменом.

67. Вариантный полипептид ICOSL по воплощению 66, в котором цитоплазматический сигнальный домен включает аминокислотную последовательность, обозначенную как остатки 278-302 из SEQ ID NO: 5, или их функциональный вариант, который имеет, по меньшей мере, 85% идентичности последовательности с остатками 278-302 из SEQ ID NO: 5.

68. Вариантный полипептид ICOSL по любому из воплощений 1-67, который является дигликозилированным или частично дигликозилированным по сравнению с референсной последовательностью ICOSL.

69. Иммуномодулирующий белок, содержащий вариантный полипептид ICOSL по любому из воплощений 1-68 и фрагмент, увеличивающий период полужизни.

70. Иммуномодулирующий белок по воплощению 67, где фрагмент, увеличивающий период полужизни, включает домен мультимеризации, альбумин, альбумин-связывающий полипептид, Pro/Ala/Ser (PAS), С-концевой пептид (СТР) бета-субъединицы хорионического гонадотропина человека, полиэтиленгликоль (PEG), длинные неструктурированные гидрофильные последовательности аминокислот (XTEN), гидроксиэтилкрахмал (HES), альбумин-связывающая малая молекула или их комбинацию.

71. Иммуномодулирующий белок по воплощению 69 или воплощению 70, где фрагмент, увеличивающий период полужизни, представляет собой или содержит Pro/Ala/Ser (PAS), а вариантный полипептид ICOSL является PAS-илированным.

72. Иммуномодулирующий белок по воплощению 71, где фрагмент, увеличивающий период полужизни, включает последовательность, представленную в SEQ ID NO: 904.

73. Иммуномодулирующий белок по воплощению 69 или воплощению 70, где фрагмент, увеличивающий период полужизни, представляет собой или содержит домен мультимеризации.

74. Иммуномодулирующий белок по воплощению 73, где домен мультимеризации выбран из Fc-области иммуноглобулина, лейциновой молнии, изолейциновой молнии или цинкового пальца.

75. Иммуномодулирующий белок по воплощению 73 или воплощению 74, где вариантный полипептид ICOSL связан, прямо или опосредованно, через линкер, с доменом мультимеризации.

76. Иммуномодулирующий белок по любому из воплощений 73-75, где иммуномодулирующий белок представляет собой мультимер, содержащий первый вариантный полипептид ICOSL, связанный с первым доменом мультимеризации, и второй вариантный полипептид ICOSL, связанный со вторым доменом мультимеризации, где первый и второй домены мультимеризации взаимодействуют с образованием мультимера, содержащего первый и второй вариантный полипептид ICOSL.

77. Иммуномодулирующий белок по п.76, где мультимер представляет собой димер.

78. Иммуномодулирующий белок по воплощению 76 или воплощению 77, где первый вариантный полипептид ICOSL и второй вариантный полипептид ICOSL являются одинаковыми.

79. Иммуномодулирующий белок по воплощению 77 или воплощению 78, где димер представляет

собой гомодимер.

80. Иммуномодулирующий белок по воплощению 77, где димер представляет собой гетеродимер.

81. Иммуномодулирующий белок по любому из воплощений 73-80, где домен мультимеризации представляет собой или содержит Fc-область иммуноглобулина.

82. Иммуномодулирующий белок по воплощению 81, в котором Fc-область представляет собой белок иммуноглобулина G1 (IgG1) или иммуноглобулина G2 (IgG2).

83. Иммуномодулирующий белок по воплощению 81 или воплощению 82, где белок иммуноглобулина является человеческим и/или Fc-область является человеческой.

84. Иммуномодулирующий белок по любому из воплощений 81-83, где Fc-область включает аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO: 227, или ее вариант, который демонстрирует, по меньшей мере, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98 или 99% идентичности последовательности с SEQ ID NO: 227.

85. Иммуномодулирующий белок по любому из воплощений 81-84, где Fc-область включает аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO: 226, или ее вариант, который демонстрирует, по меньшей мере, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98 или 99% идентичности последовательности с SEQ ID NO: 226.

86. Иммуномодулирующий белок по любому из воплощений 81-85, где Fc-область проявляет одну или несколько эффекторных функций.

87. Иммуномодулирующий белок по любому из воплощений 81-86, где Fc-область проявляет одну или несколько сниженных эффекторных функций по сравнению с областью Fc дикого типа, необязательно где человеческий Fc дикого типа представляет собой человеческий IgG1.

88. Иммуномодулирующий белок по воплощению 86 или воплощению 87, где одну или несколько эффекторных функций выбирают из числа нтителозависимой клеточной цитотоксичности (ADCC), комплемент-зависимой цитотоксичности, запрограммированной гибели клеток и клеточного фагоцитоза.

89. Иммуномодулирующий белок по воплощению 87 или воплощению 88, где Fc-область представляет собой вариантную Fc-область, содержащей одну или несколько аминокислотных замен по сравнению с Fc-областью дикого типа.

90. Иммуномодулирующий белок по воплощению 89, где одна или несколько аминокислотных замен вариантной Fc-области выбраны из N297G, E233P/L234V/L235A/G236del/S267K or L234A/L235E/G237A, где остаток пронумерован в соответствии с индексом EU по Kabat.

91. Иммуномодулирующий белок по воплощению 90, где вариантная Fc-область из IgG1 дополнительно включает аминокислотную замену C220S, где остатки пронумерованы в соответствии с индексом EU по Kabat.

92. Иммуномодулирующий белок по любому из воплощений 87-91, где Fc-область включает последовательность аминокислотной последовательности, изложенной в любой из SEQ ID NO: 476-478, или последовательность аминокислот, которая проявляет, по меньшей мере, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 99% или более идентичности последовательностям любой из SEQ ID NO: 476-478 и содержит аминокислотные замены.

93. Иммуномодулирующий белок по любому из воплощений 87-92, где Fc-область содержит K447del, где остаток пронумерован в соответствии с индексом EU по Kabat.

94. Иммуномодулирующий белок по любому из воплощений 87-92 и 93, где Fc-область включает последовательность аминокислотной последовательности, изложенной в любой из SEQ ID NO: 476-478, или последовательность аминокислот, которая демонстрирует, по меньшей мере, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 99% или более идентичности последовательностям любой из SEQ ID NO: 476-478 и содержат аминокислотные замены.

95. Иммуномодулирующий белок, включающий:

(a) вариантный полипептид ICOSL, включающий одну или несколько модификаций аминокислот в домене суперсемейства иммуноглобулинов (IgSF) референсного полипептида ICOSL, где вариантный полипептид ICOSL демонстрирует измененное связывание с эктодоменом(ами) ICOS или CD28 по сравнению со связыванием референсного полипептида ICOSL с тем же эктодоменом(ами); и

(b) вариантная Fc-область, включающая аминокислотные замены, выбранные из N297G/K447del, E233P/L234V/L235A/G236del/S267K/K447del или L234A/L235E/G237A/K447del по сравнению с человеческим IgG1 дикого типа, где остатки пронумерованы в соответствии с индексом EU по Kabat.

96. Иммуномодулирующий белок по воплощению 95, который представляет собой димер.

97. Иммуномодулирующий белок по воплощению 95 или воплощению 96, где вариантная Fc-область из IgG1 дополнительно включает аминокислотную замену C220S, где остатки пронумерованы в соответствии с индексом EU по Kabat.

98. Иммуномодулирующий белок по любому из воплощений 95-97, где Fc-область включает последовательность аминокислотной последовательности, изложенной в любой из SEQ ID NO: 632-634, или последовательность аминокислот, которая проявляет, по меньшей мере, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 99% или более идентичности последовательностям любой из SEQ ID NO: 632-634 и содержит аминокислотные замены.

99. Иммуномодулирующий белок по любому из воплощений 95-98, где вариантный полипептид ICOSL связан прямо или опосредованно через линкер с вариантной Fc-областью.

100. Иммуномодулирующий белок по воплощению 75 и воплощению 99, где линкер содержит от 1 до 10 аминокислот.

101. Иммуномодулирующий белок по воплощению 100, где линкер выбран из линкера AAA, G4S (SEQ ID NO: 636), (G4S) 2 (SEQ ID NO: 229) или GSGGGGS (SEQ ID NO: 635).

102. Иммуномодулирующий белок, включающий вариантный полипептид ICOSL по любому из воплощений 1-68, связанного со вторым полипептидом, содержащим домен суперсемейства иммуноглобулинов (IgSF).

103. Иммуномодулирующий белок по воплощению 102, где домен IgSF имеет модифицированную аффинность и имеет измененное связывание с одним или несколькими его когнатными партнерами связывания по сравнению с немодифицированным доменом IgSF или доменом IgSF дикого типа.

104. Иммуномодулирующий полипептид по воплощению 103, где домен IgSF проявляет повышенное связывание с одним или несколькими его когнатными партнерами связывания по сравнению с немодифицированным доменом IgSF или доменом IgSF дикого типа.

105. Иммуномодулирующий полипептид по любому из воплощений 102-104, где вариантный полипептид ICOSL представляет собой первый вариантный полипептид ICOSL, а домен IgSF второго полипептида представляет собой домен IgSF из второго вариантного полипептида ICOSL по любому из воплощений 1-68, где первый и второй варианты ICOSL являются одинаковыми или разными.

106. Иммуномодулирующий белок по любому из воплощений 102-105, где вариантный полипептид ICOSL способен специфически связываться с CD28 или ICOS, а домен IgSF второго полипептида способен связываться с партнером связывания, отличным от партнера связывания, специфически связанного вариантным полипептидом ICOSL.

107. Иммуномодулирующий полипептид по воплощению 106, где домен IgSF является представителем семейства B7.

108. Иммуномодулирующий полипептид по любому из пп. 102-104 и 106, в котором домен IgSF представляет собой фрагмент, локализуемый на опухоли, который связывается с лигандом, экспрессируемым на опухоли, или представляет собой фрагмент, локализуемый в воспалении, который связывается с лигандом, экспрессируемым на клетке или ткани воспалительной среды.

109. Иммуномодулирующий полипептид по воплощению 108, где лиганд представляет собой B7H6.

110. Иммуномодулирующий полипептид по воплощению 108 или воплощению 109, где домен IgSF находится из NKp30.

111. Иммуномодулирующий полипептид по любому из воплощений 102-110, где домен IgSF является или включает домен IgV.

112. Иммуномодулирующий полипептид по любому из воплощений 102-111, где вариантный полипептид ICOSL представляет собой или включает домен IgV.

113. Иммуномодулирующий белок по любому из воплощений 102-112, где иммуномодулирующий белок включает домен мультимеризации, связанный с одним или обоими вариантными полипептидами ICOSL или вторым полипептидом, содержащим домен IgSF.

114. Иммуномодулирующий белок по воплощению 113, где домен мультимеризации является доменом Fc или его вариантом с уменьшенной эффекторной функцией.

115. Иммуномодулирующий белок по любому из воплощений 102-114, который является димерным.

116. Иммуномодулирующий белок по воплощению 115, который является гомодимерным.

117. Иммуномодулирующий белок по воплощению 116, который является гетеродимерным.

118. Конъюгат, содержащий вариантный полипептид ICOSL по любому из воплощений 1-68 или иммуномодулирующий полипептид по любому из воплощений 69-117, и гетерологичный фрагмент.

119. Конъюгат по воплощению 118, где вариантный полипептид ICOSL прямо или опосредованно связан через линкер с гетерологичным фрагментом.

120. Конъюгат по любому из воплощения 118 или воплощения 119, где нацеливающий фрагмент представляет собой белок, пептид, нуклеиновую кислоту, низкомолекулярное вещество или наночастицу.

121. Конъюгат по любому из воплощений 118-120, где нацеливающий фрагмент представляет собой белок или пептид.

122. Конъюгат по воплощению 121, в котором конъюгат представляет собой гибридный белок.

123. Гибридный белок, содержащий вариантный полипептид ICOSL по любому из воплощений 1-68 или иммуномодулирующий белок по любому из воплощений 69-117 и гетерологичный фрагмент.

124. Конъюгат или гибридный белок по любому из воплощений 118-123, где фрагмент представляет собой нацеливающий фрагмент, который специфически связывается с молекулой на поверхности клетки.

125. Конъюгат или гибридный белок по воплощению 124, где нацеливающий фрагмент специфически связывается с молекулой на поверхности иммунной клетки.

126. Конъюгат или гибридный белок по воплощению 125, где иммунная клетка представляет собой антигенпрезентирующую клетку или лимфоцит.

127. Конъюгат или гибридный белок по воплощению 124, где нацеливающий фрагмент представляет собой локализирующий в опухоли фрагмент, который связывается с молекулой на поверхности опухоли.

128. Конъюгат или гибридный белок по любому из воплощений 124-127, где нацеливающий фрагмент связывается с молекулой HER1/EGFR, HER2/ERBB2, CD20, CD25 (рецептор IL-2R α), CD33, CD52, CD133, CD206, SEA, CEACAM1, CEACAM3, CEACAM5, CEACAM6, раковый антиген 125 (CA125), альфа-фетопротеина (AFP), Льюис Y, TAG72, каприн-1, мезотелина, рецептора PDGF (PDGFR) PDGF-R α , PD-1, PD-L1, CTLA-4, рецептора IL-2, фактора роста эндотелия сосудов (VEGF), CD30, EpCAM, EphA2, глипикана-3, gpA33, муцинов, CAIX, PSMA, фолат-связывающего белка, ганглиозидов (такие как GD2, GD3, GM1 и GM2), рецептора VEGF (VEGFR), VEGFR2, VEGF-A, интегрин α V β 3, интегрин α 5 β 1, ERBB3, MET, IGF1R, EPHA3, TRAILR1, TRAILR2, RANKL, FAP, тенасцина, AFP, комплекса BCR, CD3, CD18, CD44, CTL, CTL-4, gp72, HLA-DR 10 β , антигена HLA-DR, IgE, MUC-1, nuC242, антигена PEM, металлопротеиназ, рецептора эфрина, лигандов эфрина, рецептора HGF, CXCR4, CXCR4, рецептора бомбезина, антигена SK-1, Bcr- abl, RET, MET, TRKB, TIE2, ALK, ROS, EML4-ALK, ROS1, BRAFV600E, SRC, c-KIT, mTOR, TSC1, TSC2, BTK, KIT, BRCA, CDK 4/6, JAK1, JAK2, BRAF, FLT-3, MEK1, MEK2, SMO или B7-H6 (NCR3LG1).

129. Конъюгат или гибридный белок по любому из воплощений 124-128, где нацеливающий фрагмент связывается с PD-L1.

130. Конъюгат или гибридный белок по любому из воплощений 124-129, где нацеливающий фрагмент представляет собой антитело или антигенсвязывающий фрагмент.

131. Конъюгат или гибридный белок по воплощению 130, где антитело выбрано из цетуксимаба, панитумумаба, залутумумаба, нимотузумаба, трастузумаба, адотрастуумаба, эмтансина, тозитумумаба (Vectra®), ритуксимаба (Rituxan, Mabthera), Ибритумомаб труксетана (Zevalin), даклизумаба (Zenarax), гемтузумаба (Mylotarg), алемтузумаба, фрагмента Fab SEA-скана, моноклонального антитела OC125, ab75705, B72.3, бевацизумаба (Avastin®), афатиниба, акситиниба, бозутиниба, кабозантиниба, церитиниба, кризотиниба, дабрафениба, дасатиниба, динутуксимаба, эрлотиниба, эверолимуса, ибрутиниба, иматиниба, лапатиниба, ленватиниба, нилотиниба, олапариба, оларатумаба, палбоциклиба, пазопаниба, пертузумаба, рамукирумаба, регорафениба, руксолитиниба, сорафениба, сунитиниба, темсиролимуса, траметиниба, вандетаниба, вемурафениба, висмодегиба, базиликсимаба, ипилимумаба, ниволумаба, пембролизумаба, MPDL3280A, пидилизумаба (CT-011), AMP-224, MSB001078C или MEDI4736, BMS-935559, LY3300054, атезолизумаба, авелумаба или дурвалумаба или представляет собой их антигенсвязывающий фрагмент.

132. Конъюгат или гибридный белок по воплощению 130 или воплощению 131, где вариантный полипептид ICOSL прямо или опосредованно связан через линкер с N-концом тяжелой и/или легкой цепи антитела или антигенсвязывающего фрагмента.

133. Конъюгат или гибридный белок по воплощению 130 или воплощению 131, где вариантный полипептид ICOSL прямо или опосредованно связан через линкер с C-концом тяжелой и/или легкой цепи антитела или антигенсвязывающего фрагмента.

134. Конъюгат или гибридный белок по любому из воплощений 118-133, где конъюгат является двухвалентным, четырехвалентным, шестивалентным или восьмивалентным.

135. Конъюгат или гибридный белок по любому из воплощений 118-123, где гетерологичный фрагмент представляет собой или содержит метку для обнаружения или очистки вариантного полипептида ICOSL.

136. Моновалентный гибридный белок, содержащий:

(а) вариантный полипептид ICOSL, включающий одну или несколько модификаций аминокислот в домене суперсемейства иммуноглобулинов (IgSF) референсного полипептида ICOSL, где вариантный полипептид ICOSL демонстрирует измененное связывание с эктодоменом(ами) ICOSL или CD28 по сравнению со связыванием референсного полипептида ICOSL с тем же эктодоменом(ами); и

(б) метку для обнаружения или очистки вариантного полипептида ICOSL.

137. Конъюгат или гибридный белок по воплощению 135 или воплощению 136, в котором метка для детекции или очистки выбрана из полигистидиновой (His) метки, FLAG-метки, Мус-метки или метки на основе флуоресцентного белка.

138. Иммуномодулирующий белок по любому из воплощений 95-101 или гибридный белок по воплощению 136 или воплощению 137, где вариантный полипептид ICOSL содержит одну или несколько аминокислотных модификаций, находятся в положении, соответствующем положению(ям), выбранному из 10, 11, 13, 16, 18, 20, 25, 26, 27, 30, 33, 37, 38, 42, 43, 47, 52, 54, 57, 61, 62, 67, 71, 72, 74, 75, 77, 78, 80, 84, 89, 90, 92, 93, 94, 96, 97, 98, 99, 100, 102, 103, 107, 109, 110, 111, 113, 115, 116, 117, 119, 120, 121, 122, 126, 129, 130, 132, 133, 135, 137, 138, 139, 140, 142, 143, 144, 146, 151, 152, 153, 154, 155, 156, 158, 161, 164, 166, 168, 172, 173, 175, 190, 192, 193, 194, 198, 201, 203, 207, 208, 210, 212, 217, 218, 220, 221, 224, 225 или 227 относительно SEQ ID NO: 32.

139. Иммуномодулирующий белок или гибридный белок по воплощению 138, где одна или несколько модификаций аминокислот выбраны из M10V, M10I, V11E, S13G, E16V, S18R, A20T, A20V,

S25G, R26S, F27C, F27S, N30D, Y33del, Q37R, T38P, K42E, T43A, Y47H, N52A, N52C, N52D, N52G, N52H, N52K, N52L, N52M, N52P, N52Q, N52R, N52S, N52T, N52V, N52Y, S54A, S54F, S54P, N57A, N57D, N57E, N57F, N57H, N57K, N57L, N57M, N57P, N57Q, N57S, N57T, N57V, N57W, N57Y, R61C, R61S, Y62F, L67P, A71T, G72R, L74Q, R75Q, D77G, F78L, L80P, N84Q, D89G, E90A, K92R, F93L, H94D, H94E, L96F, L96I, V97A, L98F, S99G, Q100A, Q100D, Q100E, Q100G, Q100K, Q100L, Q100M, Q100N, Q100P, Q100R, Q100S, Q100T, Q100V, L102R, G103E, V107A, V107I, S109G, S109N, V110A, V110D, V110N, E111del, T113E, H115Q, H115R, V116A, A117T, N119Q, F120I, F120S, S121G, V122A, V122M, S126R, S126T, H129P, S130G, S132F, Q133H, E135K, T137A, F138L, T139S, C140del, C140D, S142F, I143T, I143V, N144D, Y146C, V151A, Y152C, Y152H, W153R, I154F, N155H, N155Q, K156M, D158G, L161M, L161P, Q164L, L166Q, N168Q, F172S, L173S, M175T, T190A, T190S, S192G, V193A, V193M, N194D, C198R, N201S, L203F, L203P, N207Q, L208P, V210A, S212G, D217G, D217V, I218N, I218T, E220G, R221G, R221I, R221K, I224V, T225A, T225S, N227K или их консервативная аминокислотная замена.

140. Иммуномодулирующий белок или гибридный белок по воплощению 138 или воплощению 139, где референсный полипептид ICOSL включает (i) последовательность аминокислот, указанную в SEQ ID NO: 32, (ii) последовательность аминокислот, которая имеет, по меньшей мере, 95% идентичности с последовательностью SEQ ID NO: 32; или (iii) часть (i) или (ii), содержащая домен IgV или домен IgC или их специфически связывающие фрагменты или и тот, и другой.

141. Иммуномодулирующий белок или гибридный белок по любому из воплощений 138-140, где референсный полипептид ICOSL включает аминокислотную последовательность, представленную в любой из SEQ ID NO: 196, 545, 600-605 и 623-628.

142. Иммуномодулирующий белок или белок слияния по любому из воплощений 138-141, где референсный полипептид ICOSL состоит из аминокислотной последовательности, представленной в любой из SEQ ID NO: 32, 196, 545, 600-605 и 623-628.

143. Молекула(ы) нуклеиновой кислоты, кодирующая вариантный полипептид ICOSL по любому из воплощений 1-68, иммуномодулирующий белок по любому из воплощений 69-117 и 118-142 или гибридный белок по любому из воплощений 123-142.

144. Молекула(ы) нуклеиновой кислоты по воплощению 143, которая представляет собой синтетическую нуклеиновую кислоту.

145. Молекула(ы) нуклеиновой кислоты по воплощению 143 или воплощению 144, которая представляет собой кДНК.

146. Вектор, включающий молекулу(ы) нуклеиновой кислоты по любому из воплощений 143-145.

147. Вектор по воплощению 146, который является экспрессирующим вектором.

148. Вектор по воплощению 146 или по воплощению 147, где вектор представляет собой экспрессирующий вектор млекопитающих или вирусный вектор.

149. Клетка, содержащая вектор по любому из воплощений 146-148.

150. Клетка по воплощению 149, которая является клеткой млекопитающего.

151. Клетка по воплощению 149 или воплощению 150, которая представляет собой клетку яичника китайского хомячка (CHO) или ее производное.

152. Способ получения вариантного полипептида ICOSL или иммуномодулирующего белка, включающий введение молекулы нуклеиновой кислоты по любому из воплощений 143-145 или вектора по любому из воплощений 146-148 в клетку-хозяина в условиях экспрессии белка в клетке.

153. Способ воплощения 152, где клетка-хозяин представляет собой клетку млекопитающего.

154. Способ по воплощению 153, где клетка млекопитающего представляет собой клетку яичника китайского хомяка или ее производное.

155. Способ по любому из воплощений 152-154, дополнительно включающий выделение или очистку белка из клетки.

156. Белок, полученный способом по любому из воплощений 152-155.

157. Композиция, включающая белок, содержащий вариантный полипептид ICOSL по любому из воплощений 1-68 или иммуномодулирующий белок по любому из воплощений 69-117, где, по меньшей мере, 95, 96, 97, 98, 99% отдельных последовательностей белка или иммуномодулирующего белка в композиции имеют идентичную длину последовательности, необязательно, где композиция представляет собой фармацевтическую композицию, содержащую фармацевтически приемлемый носитель.

158. Композиция по воплощению 157, где белок или иммуномодулирующий белок очищают из клеток яичника китайского хомяка или их производного.

159. Полинуклеотид, содержащий нуклеиновую кислоту, кодирующую вариантный полипептид ICOSL, содержащий трансмембранный домен по любому из воплощений 64-68, и одну или несколько нуклеиновых кислот, кодирующих одну или несколько цепей рекомбинантного антигенного рецептора.

160. Полинуклеотид по воплощению 159, где рекомбинантный рецептор антигена представляет собой химерный антигенный рецептор (CAR) или сконструированный Т-клеточный рецептор (TCR).

161. Полинуклеотид по воплощению 159 или воплощению 160, где каждая из нуклеиновых кислот, кодирующих вариантный полипептид ICOSL, и одной или нескольких нуклеиновых кислот, кодирую-

ших одну или несколько цепей рекомбинантного рецептора, отделена нуклеиновой кислотой, кодирующей саморасщепляющийся пептид или пептид, который вызывает прорыв рибосомы.

162. Полинуклеотид по воплощению 161, где полинуклеотид содержит нуклеиновую кислоту, кодирующую вариантный полипептид ICOSL, нуклеиновую кислоту, кодирующую саморасщепляющийся пептид или пептид, который вызывает прорыв рибосомы, и нуклеиновую кислоту, кодирующую CAR.

163. Полинуклеотид по воплощению 161, где полинуклеотид включает нуклеиновую кислоту, кодирующую вариантный полипептид ICOSL, нуклеиновую кислоту, кодирующую первый саморасщепляющийся пептид или пептид, который вызывает прорыв рибосомы, нуклеиновую кислоту, кодирующую одну сконструированную цепь TCR-альфа или сконструированную цепь TCR-бета, нуклеиновую кислоту, кодирующую второй саморасщепляющийся пептид или пептид, который вызывает прорыв рибосомы, и нуклеиновую кислоту, кодирующую другую сконструированную цепь TCR-альфа или сконструированную цепь TCR-бета.

164. Полинуклеотид по воплощению 163, в котором кодированный первый и второй саморасщепляющийся пептид является одинаковыми.

165. Полинуклеотид по любому из воплощений 160-163, где саморасщепляющийся пептид или пептид, который вызывает прорыв рибосомы, представляет собой T2A, P2A, E2A или F2A.

166. Вектор, включающий полинуклеотид по любому из воплощений 159-165.

167. Вектор по воплощению 166, где вектор представляет собой вирусный вектор.

168. Вектор по воплощению 167, где вирусный вектор представляет собой ретровирусный вектор или лентивирусный вектор.

169. Сконструированная клетка, включающая полинуклеотид по любому из воплощений 159-165 или вектор по любому из воплощений 166-168.

170. Сконструированная клетка, включающая вариантный полипептид ICOSL по любому из воплощений 1-68, иммуномодулирующий белок по любому из воплощений 69-117 или гибридный белок по любому из воплощений 123-142.

171. Сконструированная клетка, включающая молекулу нуклеиновой кислоты по любому из воплощений 143-145 или вектор по любому из воплощений 146-148.

172. Сконструированная клетка по любому из воплощений 169-171, где нуклеиновая кислота, кодирующая вариантный полипептид ICOSL, иммуномодулирующий белок или гибридный белок, кодирует сигнальный пептид.

173. Сконструированная клетка по любому из воплощений 169-172, где вариантный полипептид ICOSL, иммуномодулирующий белок или гибридный белок не содержит трансмембранного домена и/или не экспрессируется на поверхности клетки.

174. Сконструированная клетка по любому из воплощений 169-173, где вариантный полипептид ICOSL, иммуномодулирующий белок или гибридный белок секретируется из сконструированной клетки.

175. Сконструированная клетка по любому из воплощений 169-171, где сконструированная клетка включает вариантный полипептид ICOSL, включающий трансмембранный домен любого из воплощений 64-68.

176. Сконструированная клетка по любому из воплощений 169-171 и 175, где вариантный полипептид ICOSL экспрессируется на поверхности клетки.

177. Сконструированная клетка по любому из воплощений 169-176, где клетка представляет собой иммунную клетку.

178. Сконструированная клетка по воплощению 177, где иммунная клетка представляет собой антигенпрезентирующую клетку (APC) или лимфоцит.

179. Сконструированная клетка по любому из воплощений 169-178, которая является первичной клеткой.

180. Сконструированная клетка по любому из воплощений 169-179, где клетка представляет собой клетку млекопитающего.

181. Сконструированная клетка по любому из воплощений 169-180, где клетка представляет собой клетку человека.

182. Сконструированная клетка по любому из воплощений 169-181, где лимфоцит представляет собой Т-клетку.

183. Сконструированная клетка по воплощению 178, где сконструированная клетка является APC и APC является искусственной APC.

184. Сконструированная клетка по любому из воплощений 169-183, дополнительно включающая химерный антигенный рецептор (CAR) или сконструированный Т-клеточный рецептор.

185. Фармацевтическая композиция, включающая вариантный полипептид ICOSL по любому из воплощений 1-68, иммуномодулирующий белок по любому из воплощений 69-117, конъюгат по любому из воплощений 118-142, сконструированная клетка по любому из воплощений 169-184 или инфекционный агент по любому из воплощений 216-227.

186. Фармацевтическая композиция по воплощению 185, содержащая фармацевтически приемлемый эксципиент.

187. Фармацевтическая композиция по воплощению 185 или 186, где фармацевтическая композиция является стерильной.
188. Изделие, содержащее фармацевтическую композицию по любому из воплощений 185-187 во флаконе.
189. Изделие по воплощению 188, где флакон герметизирован.
190. Набор, включающий фармацевтическую композицию по любому из воплощений 157-158 и 185-187 и инструкции для применения.
191. Набор, включающий изделие по воплощению 189 и 190, и инструкции по применению.
192. Способ модуляции иммунного ответа у объекта, включающий введение объекту фармацевтической композиции по любому из воплощений 157-158 и 185-187.
193. Способ модуляции иммунного ответа у объекта, включающий введение сконструированных клеток по любому из воплощений 169-184.
194. Способ по воплощению 193, где сконструированные клетки являются аутологичными объекту.
195. Способ по воплощению 193, где сконструированные клетки являются аллогенными объекту.
196. Способ по любому из воплощений 193-195, где модуляция иммунного ответа лечит заболевание или состояние у объекта.
197. Способ по любому из воплощений 193-196, где иммунный ответ увеличивается.
198. Способ по любому из воплощений 192, 196 и 197, где объекту вводят иммуномодулирующий белок или конъюгат, содержащий вариантный полипептид ICOSL, связанный с опухоль-локализирующим фрагментом.
199. Способ по воплощению 198, где опухоль-локализирующий фрагмент представляет собой или включает связывающую молекулу, которая распознает опухолевой антиген.
200. Способ по воплощению 199, где связывающая молекула включает антитело или его антиген-связывающий фрагмент или включает домен IgSF дикого типа или его вариант.
201. Способ по любому из воплощений 192 и 196-200, где иммуномодулирующий белок по любому из воплощений 102-117 или конъюгат или гибридный белок по любому из воплощений 118-142 вводят объекту.
202. Способ по любому из воплощений 193-197, где вариантный полипептид ICOSL, который представляет собой трансмембранный иммуномодулирующий белок, вводят объекту.
203. Способ по любому из воплощений 193-197 и 202, где сконструированную клетку, содержащую вариантный полипептид ICOSL, который представляет собой трансмембранный иммуномодулирующий белок по любому из воплощений 64-68, вводят объекту.
204. Способ по воплощению 192-203, где заболевание или состояние являются опухолью или раком.
205. Способ по любому из воплощений 192-204, где заболевание или состояние выбраны из меланомы, рака легкого, рака мочевого пузыря, гематологического рака, рака печени, рака мозга, рака почки, рака молочной железы, рака поджелудочной железы, колоректального рака, рака селезенки, рака предстательной железы, рака яичка, рака яичника, рака матки, рака желудка, мышечно-скелетного рака, рака головы и шеи, рака желудочно-кишечного тракта, герминогенного рака или эндокринного и нейроэндокринного рака.
206. Способ по любому из воплощений 192-196, где иммунный ответ уменьшается.
207. Способ по любому из воплощений 192, 196 и 206, где объекту вводится вариантный полипептид ICOSL или иммуномодулирующий белок, который является растворимым.
208. Способ по воплощению 207, где растворимый полипептид или иммуномодулирующий белок представляет собой белок Fc-гибрида.
209. Способ по любому из воплощений 192-196 и 206-208, где вводят вариантный полипептид ICOSL по любому из воплощений 1-63 и 68, иммуномодулирующий белок по любому из воплощений 70-101 или гибридный белок по воплощениям 136 и 137 объекту.
210. Способ по любому из воплощений 192-196 и 206-208, где сконструированную клетку, содержащую секретлируемый полипептид ICOSL, вводят объекту.
211. Способ по любому из воплощений 192-196, 206-208 и 210, где сконструированную клетку по любому из воплощений 169-174 и 177-184 вводят объекту.
212. Способ по любому из воплощений 192, 196 и 206-208 и 210, где инфекционный агент, кодирующий вариантный полипептид ICOSL, который является секретлируемым иммуномодулирующим белком, вводят объекту, необязательно в условиях, при которых инфекционный агент инфицирует опухолевую клетку или иммунную клетку и секретлируемый иммуномодулирующий белок секретируется из инфицированной клетки.
213. Способ по любому из воплощений 192-196 и 206-212, где заболевание или состояние являются воспалительным или аутоиммунным заболеванием или состоянием.
214. Способ по любому из воплощений 192-196 и 206-213, где заболевание или состояние представляют собой васкулит, ассоциированный с антинейтрофильными цитоплазматическими антителами (ANCA), васкулит, аутоиммунное заболевание кожи, трансплантацию, ревматическую болезнь, воспалительное желудочно-кишечное заболевание, воспалительное заболевание глаз, воспалительное неврологиче-

ское заболевание, воспалительное заболевание легкого, воспалительное эндокринное заболевание или аутоиммунное гематологическое заболевание.

215. Способ по воплощению 213 или воплощению 214, где заболевание или состояние выбрано из воспалительного заболевания кишечника, трансплантации, болезни Крона, язвенного колита, рассеянного склероза, астмы, ревматоидного артрита или псориаза.

216. Инфекционный агент, содержащий молекулу нуклеиновой кислоты, кодирующую вариантный полипептид ICOSL по любому из воплощений 1-68, или иммуномодулирующий белок по любому из воплощений, иммуномодулирующий белок по любому из воплощений 69-117 или гибридный белок по любому из воплощений 123-142.

217. Инфекционный агент по воплощению 216, где кодированный вариантный полипептид ICOSL или иммуномодулирующий полипептид или гибридный белок не включает трансмембранный домен и/или не экспрессируется на поверхности клетки, в которой он экспрессируется.

218. Инфекционный агент по воплощению 216 или воплощению 217, где кодируемый вариантный полипептид ICOSL или иммуномодулирующий полипептид или гибридный белок секретируется из клетки, в которой он экспрессируется.

219. Инфекционный агент по воплощению 218, где кодируемый вариантный полипептид ICOSL включает трансмембранный домен.

220. Инфекционный агент по воплощению 216, по воплощению 217 или воплощению 219, где кодируемый вариантный полипептид ICOSL экспрессируется на поверхности клетки, в которой он экспрессируется.

221. Инфекционный агент по любому из воплощений 216-220, где инфекционный агент представляет собой бактерию или вирус.

222. Инфекционный агент по воплощению 221, где вирус является онколитическим вирусом.

223. Инфекционный агент по воплощению 222, где онколитический вирус представляет собой аденовирусы, адено-ассоциированные вирусы, вирусы герпеса, вирус простого герпеса, вирус везикулярного стоматита, реовирус, вирус болезни Ньюкасла, парвовирус, вирус кори, вирус имплантированного стоматита (VSV), вирус Коксаки или вирус осповакцины.

224. Инфекционный агент по воплощению 222, где вирус специфически нацелен на дендритные клетки (DC) и/или является тройным к дендритным клеткам.

225. Инфекционный агент по воплощению 224, где вирус представляет собой лентивирусный вектор, который псевдотипирован модифицированным продуктом оболочки вируса Синдбис.

226. Инфекционный агент по любому из воплощений 216-225, дополнительно включающий нуклеотидную молекулу, кодирующую дополнительный генный продукт, который приводит к гибели клетки-мишени или которая может усиливать или стимулировать иммунный ответ.

227. Инфекционный агент по воплощению 226, где дополнительный генный продукт выбирают из противоопухолевого агента, антиметастатического агента, антиангиогенного агента, иммуномодулирующей молекулы, ингибитора иммунного чекпойнта, антитела, цитокина, фактора роста, антигена, продукта цитотоксического гена, проапоптотического геного продукта, продукта антиапоптотического гена, гена деградации клеточной матрицы, генов регенерации тканей или перепрограммирования соматических клеток человека в плюрипотентные.

Х. Примеры

Следующие примеры включены только для иллюстративных целей и не предназначены для ограничения объема изобретения.

Пример 1.

Получение мутантных ДНК-конструкций доменов IgSF.

Пример 1 описывает получение мутантных ДНК-конструкций доменов ICOSL IgSF человека для трансляции и экспрессии на поверхности дрожжей в качестве библиотек дрожжевого дисплея.

А. Вырожденные библиотеки.

Были получены мутантные ДНК-конструкции, кодирующие вариантный ECD-домен ICOSL. Конструкции были созданы на основе последовательности ICOSL человека дикого типа, представленной в SEQ ID NO: 32, содержащей домен ECD, представленный ниже:

DTQEKEVRAMVGSDELVLSACPEGRFDLNDVYVYWQTSESKTVVTYHIPQNSS

LENVDSRYRNRALMSPAGMLRGDFSLRLFNVTPQDEQKFHCLVLSQSLGFEVLSVEVT

LHVAANFVSPVVSAPHSPSQDELFTCTTSINGYPRPNVYWINKTDNSLLDQALQNDTVF

LNMRGLYDVVSVLRIARTPSVNIACCIEVLLQQNLTVGSQTGNDIGERDKITENPVSTG

EKNAAT

Для библиотек, которые нацелены на специфические остатки для полной или частичной рандомизации с помощью вырожденных кодонов, кодирующую ДНК из SEQ ID NO: 32 заказали в "Integrated DNA Technologies" (Коралвилл, Айова) в виде набора перекрывающихся олигонуклеотидов до 80 пар оснований (п.о.) в длину. Для получения библиотеки различных вариантов каждого ECD, олигонуклеотиды содержали искомые вырожденные кодоны, такие как в специфических наборах оснований для раз-

личных аминокислотных замен, в искомым положениях аминокислот. Вырожденные кодоны были сгенерированы с использованием алгоритма по URL: rosettadesign.med.unc.edu/SwiftLib/.

В целом, положения для мутации и вырождения кодонов были выбраны из моделей гомологии (ICOSL) представляющих интерес пар мишень-лиганд, для идентификации контактных остатков лиганда, таких как остатки целевых боковых цепей, которые взаимодействуют с лигандом, а также остатков, которые находятся на границе взаимодействия белка. Этот анализ был выполнен с использованием средства просмотра структуры, доступного по адресу URL: spdbv.vital-it.ch.

Следующим шагом при разработке библиотеки было выравнивание последовательностей ICOSL человека, мыши, крысы и обезьяны для идентификации консервативных остатков. Основываясь на этом анализе, консервативные целевые остатки мутировали с помощью вырожденных кодонов, которые только указывали на консервативные аминокислотные изменения плюс остаток дикого типа. Остатки, которые не были консервативны, мутировали более агрессивно, но также включали остатки дикого типа. Во избежание чрезмерного мутагенеза целевого белка были размещены вырожденные кодоны, которые также кодировали остаток дикого типа. По той же причине одновременно мутагенезу были подвержены только вплоть до 20 положений. Эти остатки представляют собой комбинацию контактных остатков и неконтактных остатков области взаимодействия.

Олигонуклеотиды растворяли в стерильной воде, смешивали в эквимольных соотношениях, нагревали до 95°C в течение 5 мин и медленно охлаждали до комнатной температуры для отжига. ECD-специфические олигонуклеотидные праймеры, которые отжигали на начале и конце ECD, соответственно, затем использовали для получения продукта ПЦР. ECD-специфические олигонуклеотиды, которые перекрываются на 40-50 п.о. с модифицированной версией вектора клонирования pBYDS03 (Life Technologies США), за пределами и включая сайты клонирования BamHI и KpnI, затем использовали для амплификации 100 мкг продукта ПЦР с предыдущей стадии для получения в общей сложности 5 мкг ДНК. Обе ПЦР проводились с помощью полимеразной цепной реакции (ПЦР) с использованием мастермикса OneTaq 2x PCR (New England Biolabs, США). Второй продукт ПЦР очищали с использованием набора для очистки ПЦР (Qiagen, Германия) и ресуспендировали в стерильной деионизированной воде.

Для приготовления вставок в библиотеку модифицированную версию вектора pBYDS03 дрожжевого дисплея расщепляли рестрикционными ферментами BamHI и KpnI (New England Biolabs, США), очищали большой векторный фрагмент в геле и растворяли в стерильной деионизированной воде. Готовая к электропорации ДНК для следующей стадии была получена путем смешивания 12 мкг библиотеки ДНК с 4 мкг линейаризованного вектора в общем объеме 50 мкл деионизированной и стерильной воды. Альтернативным способом создания целевых библиотек было проведение сайт-направленного мутагенеза (Multisite kit, Agilent, США) целевых ECD с помощью олигонуклеотидов, содержащих вырожденные кодоны. Этот подход был использован для создания суббиблиотек, предназначенных только для мутагенеза конкретных участков целевого белка. В этих случаях суббиблиотеки были перемешаны перед переходом к стадиям отбора. В общем, размеры библиотеки находились в диапазоне от 10E7 до 10E8 клонов, причем суббиблиотеки находились только в диапазоне от 10E4 до 10E5. Для ICOSL были созданы большие библиотеки и суббиблиотеки.

А. Случайные библиотеки.

Для идентификации вариантов ECD ICOSL, указанного в SEQ ID NO: 32, содержащей домен ECD, также были сконструированы случайные библиотеки, ДНК, кодирующую ECD дикого типа, клонировали между сайтами BamHI и KpnI модифицированного вектора pBYDS03 для дрожжевого дисплея. Затем ДНК подвергали мутагенезу с помощью набора Genomorph II (Agilent, США) для того, чтобы получить в среднем три-пять аминокислотных изменений на один вариант библиотеки. Затем подвергнутую мутагенезу ДНК амплифицировали с помощью двухступенчатой ПЦР и далее обрабатывали, как описано выше, для целевых библиотек.

Пример 2.

Введение ДНК-библиотек в дрожжи.

Пример 2 описывает введение ДНК-библиотек ICOSL в дрожжи.

Чтобы ввести вырожденную и случайную библиотечную ДНК в дрожжи, подготавливали компетентные к электропорации клетки штамма дрожжей BJ5464 (ATCC.org, ATCC номер 208288) и подвергали электропорации на Gene Pulser II (Biorad, США) с помощью ДНК, готовой к электропорации, по существу со стадии выше, как описано (Colby, D.W. et al. 2004 *Methods Enzymology* 388, 348-358). Единственным исключением является то, что трансформированные клетки выращивали в неиндуцирующей минимальной селективной среде SCD-Leu для обеспечения селективного маркера LEU2, переносимого модифицированной плазмидой pBYDS03. Один литр среды SCD-Leu состоит из 14,7 г цитрата натрия, 4,29 грамма моногидрата лимонной кислоты, 20 г декстрозы, 6,7 г основы азотного агара для дрожжей Difco и 1,6 г дрожжевой синтетической исключаяющей средовой добавки без лейцина. Перед применением среду стерильно фильтровали с помощью 0,2 мкМ вакуумного фильтрующего устройства.

Размер библиотеки определяли путем рассева разведенный свежесобранных клеток на планшетах с агаром SCD-Leu, с последующей экстраполяцией размера библиотеки из числа одиночных колоний при рассеивании, при котором образовывались, по меньшей мере, 50 колоний на планшет. Как правило, раз-

меры библиотек варьировали от $10E8$ до $10E9$ трансформантов на основе этого анализа разбавления. Остальную часть электропорированной культуры выращивали до насыщения в SCD-Leu и клетки из этой культуры снова субкультивировали (например, 1/100) в свежей SCD-Leu, чтобы минимизировать фракцию нетрансформированных клеток. Для поддержания разнообразия библиотеки эта стадия субкультивирования проводилась с использованием инокулята, который содержал, по меньшей мере, $10x$ больше клеток, чем рассчитанный размер библиотеки. Клетки из второй насыщенной культуры ресуспендировали в свежей среде, содержащей 25% (масс./об.) стерильного глицерина, до плотности $10E10$ /мл и замораживали и хранили при $-80^{\circ}C$ (сток замороженной библиотеки).

Размер библиотеки определяли путем посева разведений свежесобранных клеток на чашках агара SCD-Leu с последующей экстраполяции размера библиотеки из числа отдельных колоний при рассеивании, при котором образуются, по меньшей мере, 50 колоний на чашку.

Для отделения плазмиды от клеток, которые содержат два или более различных клонов библиотеки, количество клеток, соответствующее 10-кратному размеру библиотеки, отбирали из культуры SCD-Leu в течение ночи, субкультивировали 1/100 в свежей среде SCD-Leu и выращивали в течение ночи. Клетки из этой ночной культуры ресуспендировали в стерильном 25% (масс./об.) глицерине до плотности $10E10$ /мл и замораживали и хранили при $-80^{\circ}C$ (сток замороженной библиотеки).

Пример 3.

Отбор дрожжей.

Пример 3 описывает отбор дрожжей, экспрессирующих варианты ICOSL с модифицированной аффинностью.

Количество клеток, по меньшей мере, в 10 раз превышающее размер библиотеки, оттаивали из отдельных библиотечных стоков, суспендировали до $0,1 \times 10E6$ клеток/мл в неиндуцирующей среде SCD-Leu и выращивали в течение ночи. На следующий день количество клеток, в 10 раз превышающее размер библиотеки, центрифугировали при 2000 об/мин в течение 2 мин и ресуспендировали до $0,5 \times 10E6$ клеток/мл в индуцирующей среде SCDG-Leu. Один литр индуцирующей среды SCDG-Leu состоит из 5,4 г Na_2HPO_4 , 8,56 г $NaH_2PO_4 \cdot H_2O$, 20 г галактозы, 2,0 г декстрозы, 6,7 г основы азотного агара для дрожжей Difco и 1,6 г дрожжевой синтетической исключаяющей средовой добавки без лейцина, растворенных в воде, и стерилизованных через 0,22 мкм мембранное фильтрующее устройство. Культуру выращивали в течение двух дней при $20^{\circ}C$, чтобы индуцировать экспрессию библиотечных белков на поверхности клеток дрожжей.

Клетки процессировали с помощью магнитных гранул, чтобы уменьшить количество несвязывающих молекул и обогатить все варианты ICOSL, которые обладают способностью связывать их экзогенные рекомбинантные контрструктурные белки. Затем следовало от двух до трех циклов сортировки проточной цитометрией с использованием окрашивания экзогенными контрструктурными белками для обогащения фракции дрожжевых клеток, презентующих улучшенные связывающие молекулы. Обогащение с помощью магнитных гранул и отбор с помощью проточной цитометрии в основном описаны в Miller, K.D. *Current Protocols in Cytometry* 4.7.1-4.7.30, July 2008.

С помощью библиотеки ICOSL, получали следующие целевые лигандные белки у R & D Systems (США): rCD28.Fc человека (т.е. рекомбинантный гибридный белок CD28-Fc), rCTLA4.Fc и rICOS.Fc. Магнитные гранулы со стрептавидином получали у New England Biolabs, США. Для биотинилирования контрструктурного белка использовали биотинилирующий набор № 21955, Life Technologies, США. Для двухцветной, проточной цитометрической сортировки использовали сортировщик Becton Dickinson FACS Aria II. Уровни презентации ICOSL контролировали антителом против гемагглютинаина, помеченным Alexafluor 488 (Life Technologies, США). Лиганд-связывающие Fc-гибридные белки rCD28.Fc, rCTLA4.Fc, или rCD112R.Fc, детектировали с помощью PE-конъюгированных козьих Fab, специфичных к человеческому Ig (Jackson ImmunoResearch, США). Двойные дрожжи были отобраны выше порогового значения с использованием параметров прямого рассеяния (FSC)/бокового рассеяния (SSC), а сортировочные ворота были основаны на более высоком лигандном связывании, обнаруженном в FL4, который обладал более ограниченным связыванием экспрессии метки в FL1.

Дрожжи, полученные в результате проточной цитометрической сортировки анализировали на предмет более высокой удельной аффинности связывания. Полученные в результате отсортированные дрожжи размножали и повторно индуцировали для того, чтобы экспрессировать специфические варианты доменов IgSF с модифицированной аффинностью, которые они кодируют. Затем эту популяцию можно было сравнить с родительским штаммом дрожжей дикого типа или с любыми другими дрожжами, такими как популяция дрожжей, отобранных на гранулах, с помощью проточной цитометрии.

Для ICOSL результаты второй сортировки (F2) сравнивались с родительскими дрожжами ICOSL для связывания каждого из числа rICOS.Fc, rCD28.Fc и rCTLA4.Fc путем двойного окрашивания каждой популяции с помощью экспрессии анти-НА (гемагглютинин) метки вторичного антитела против Fc человека для детекции связывания лиганда.

В случае вариантов ICOSL в дрожжах, отобранных по связыванию с ICOS, результаты сортировки F2 дали значения средней интенсивности флуоресценции (MFI) 997 при окрашивании с помощью 5,6 нМ

rICOS.Fc, тогда как MFI родительского штамма ICOSL равно 397 при окрашивании в той же самой концентрации rICOS.Fc. Это представляет собой приблизительно трехкратное улучшение среднего связывания в этом выбранном пуле клонов F2, и прогнозируется, что отдельные клоны из этого пула будут иметь значительно улучшенное MFI/аффинности при индивидуальном тестировании.

В случае вариантных ICOSL в дрожжах, выбранных для связывания с CD28, результаты сортировки F2 дали значения MFI 640 при окрашивании 100 нМ rCD28.Fc, тогда как MFI родительского штамма ICOSL было равно 29 при окрашивании с той же концентрацией rCD28.Fc (улучшение в 22 раза). В случае вариантов дрожжей ICOSL, выбранных для связывания с CTLA4, результаты сортировки F2 дали значения MFI 949 при окрашивании 100 нМ rCTLA4.Fc, тогда как MFI родительского штамма ICOSL измеряли при 29 при окраске с той же концентрацией rCTLA4.Fc (32-кратное улучшение).

Важно отметить, что значения MFI всех результатов F2, описанных выше, при измерении антителом против HA-метки на FL1, не увеличивались и иногда уменьшались по сравнению с штаммами дикого типа, что указывает на то, что увеличенное связывание было не функцией повышенной экспрессии выбранных вариантов на поверхность дрожжей, а валидированной стратегией отбора выше порогового значения только для отбора средних и низких экспрессоров с высоким связыванием лиганда.

Отобранные вариантные ICOSL ECD домены были дополнительно отформатированы в виде гибридных белков и испытаны на связывание и функциональную активность, как описано ниже.

Пример 4.

Переформатирование результатов отбора в виде Fc-гибридов и в различных типах иммуномодулирующих белков.

В примере 4 описывается переформатирование результатов отбора идентифицированного в примере 3 в качестве иммуномодулирующих белков, содержащих модифицированный (вариантный) внеклеточный домен (ECD) ICOSL, слитый с молекулой Fc (вариантные гибридные молекулы ECD-Fc).

Клетки, полученные на выходе конечной проточной цитометрической сортировки ICOSL, выращивали до предельной плотности в среде SCD-Leu. Плазмидную ДНК в случае каждого результата выделяли с использованием набора для выделения дрожжевой плазмидной ДНК (Zymo Research, США). Для Fc-гибридов ПЦР-праймеры с добавленными сайтами рестрикции, подходящими для клонирования в выбранный Fc-гибридный вектор, использовали для периодической амплификации из препаратов плазмидной ДНК, кодирующей ДНК мутантных целевых ECD. После рестрикционного гидролиза продукты ПЦР лигировали в соответствующий Fc-вектор с последующей химической трансформацией в штамм XL1 Blue E.Coli (Agilent, США) или NEB5alpha (New England Biolabs), как указано поставщиком. Примером Fc-гибридного вектора является pFUSE-hlgG1-Fc2 (Invivogen, США)

Разбавления реакций трансформации высевали на LB-агар, содержащий 100 мкг/мл карбенициллина (Teknova, США) для получения отдельных колоний. До 96 колоний из каждой трансформации затем выращивали в 96-луночных планшетах до насыщения в течение ночи при 37°C в LB-бульоне (Teknova cat # L8112) и небольшую аликвоту из каждой лунки представляли для секвенирования ДНК ECD-вставки для того, чтобы идентифицировать мутацию(и) во всех клонах. Подготовка образца для секвенирования ДНК проводилась с использованием протоколов, предлагаемых поставщиком услуг (Genewiz, Саус Плейнфилд, Нью-Джерси). После удаления образца для секвенирования ДНК к оставшимся культурам добавляли глицерин для получения конечного содержания глицерина 25% и планшеты хранили при -20°C для будущего применения в качестве мастер-планшетов (см. ниже). В ином случае, образцы для секвенирования ДНК были получены путем пересева репликацией из растущих жидких культур на планшетах с твердым агаром с использованием одноразового 96-луночного репликатора (VWR, США). Эти планшеты инкубировали в течение ночи для получения ростовых патчей, при этом планшеты были предлагаются Genewiz с их указаниями. В некоторых случаях для проверки мутаций выполняли повторное ресеквенирование.

После анализа представляющих интерес клонов из результатов анализа данных секвенирования ДНК, полученных от Genewiz, клоны, представляющие интерес, извлекали из мастер-планшетов и индивидуально выращивали до насыщения в 5 мл жидкого LB-бульона, содержащего 100 мкг/мл карбенициллина (Teknova, США) и 2 мл каждой культуры затем использовали для приготовления около 10 мкг минипрепаративной плазмидной ДНК каждого клона с использованием стандартного набора, такого как набор Pureyield (Promega, США). Идентификация клонов, представляющих интерес, обычно включает следующие стадии. Сначала файлы данных последовательности ДНК загружались с веб-сайта Genewiz. Затем все последовательности обрабатывали вручную, так чтобы они начинались с начала кодирующей области ECD. Проверенные последовательности затем пакетно транслировали с использованием подходящей программы, доступной по URL: www.ebi.ac.uk/Tools/st/emboss_transeq/. Затем транслированные последовательности выравнивали с использованием подходящей программы, доступной по URL: multalin.toulouse.inra.fr/multalin/multalin.html. Кроме того, последовательности Genewiz были обработаны для создания выравниваний с использованием программного обеспечения Ugene (<http://ugene.net>).

Клоны, представляющие интерес, затем идентифицировали с использованием следующих критериев: 1.) идентичный клон встречается, по меньшей мере, два раза при выравнивании и 2.) мутация происходит, по меньшей мере, два раза в выравнивании и предпочтительно в отдельных клонках. Клоны, кото-

рые удовлетворяют хотя бы одному из этих критериев, были клонами, которые были обогащены нашим процессом сортировки из-за улучшения связывания.

Для получения иммуномодулирующих белков, которые являются Fc-гибридными белками, содержащими ECD из ICOSL, по меньшей мере, с одним доменом с модифицированной аффинностью (например, вариантный ICOSL ECD-Fc), кодирующую нуклеотидную молекулу получали для кодирования белка, спроектированного следующим образом: сигнальный пептид за которым следует вариантный (мутантный) ECD, за которым следует линкер из трех аланинов (AAA), за которым следует человеческий IgG1 Fc, содержащий мутацию N82G, относительно референсного Fc IgG1 человека или Fc IgG1 человека дикого типа, представленного в SEQ ID NO: 226 (что соответствует N297G по нумерации EU). Этот примерный Fc также содержал стабилизирующие цистеиновые мутации R77C и V87C и замену остатка цистеина на остаток серина в положении 220 (C220S), по нумерации EU (соответствующему положению 5 (C5S) относительно референсного Fc IgG1 человека или Fc IgG1 человека дикого типа, представленного в SEQ ID NO: 226 (соответствует R292C, V302C и C220S, соответственно, по нумерации EU). В некоторых случаях сайт клонирования NotI, который вносит вклад в линкерную последовательность AAA, был удален для создания прямого слияния ICOSL ECD и начала Fc. Поскольку конструкции не включают никаких легких цепей антител, которые могут образовывать ковалентную связь с цистеином, человеческий IgG1 Fc также содержал замену остатков цистеина на остаток серина в положении 5 (C5S) по сравнению с диким или немодифицированным Fc, представленным в SEQ ID NO: 226.

Пример 5.

Экспрессия и очистка Fc-гибридов.

Пример 5 описывает крупномасштабную экспрессию и очистку Fc-гибридных белков, содержащих вариантный ECD ICOSL, как описано в примерах выше.

Рекомбинантные варианты Fc-гибриды были получены из адаптированных к суспензии клеток эмбриональной почки человека (НЕК) 293 с помощью экспрессирующей системы Expi293 (Invitrogen, США). 4 мкг каждой плазмидной ДНК с предыдущей стадии добавляли к 200 мкл Opti-MEM (Invitrogen, США) с одновременным отдельным добавлением 10,8 мкл ExpiFectamine к другим 200 мкл Opti-MEM. Через 5 мин 200 мкл плазмидной ДНК смешивали с 200 мкл ExpiFectamine и дополнительно инкубировали в течение дополнительных 20 мин перед добавлением этой смеси к клеткам. Десять миллионов клеток Expi293 распределяли в отдельные стерильные 10 мл лунки 24-луночного глубокого планшета с коническим дном (Thomson Instrument Company, США) в объеме 3,4 мл среды Expi293 (Invitrogen, США). Планшеты встряхивали в течение 5 дней при 120 об./мин. в инкубаторе для клеточных культур млекопитающих при 95% влажности и 8% CO₂. После 5-дневной инкубации клетки осаждали и удаляли культуральные надосадочные жидкости.

Белок очищали из надосадочных жидкостей с помощью высокопроизводительного набора для очистки с протеином А в 96 луночном формате согласно протоколу производителя (каталожный номер 45202, Life Technologies, США). В полученных элюированных фракциях заменяли буфер на PBS с использованием спин-обессоливающего планшета Zeba 96 (каталожный номер 89807, Life Technologies, США) в соответствии с протоколом изготовителя. Очищенный белок определяли количественно при оптической плотности 280 нм, измеренной прибором Nanodrop (Thermo Fisher Scientific, США), и степень чистоты белка оценивали путем загрузки 5 мкг белка на готовые полиакриламидные гели NUPAGE (Life Technologies, США) в условиях денатурации и восстановления и последующего гель-электрофореза. Белки визуализировали в геле с использованием стандартного окрашивания Кумасси.

Пример 6.

Оценка связывания и активности молекул, содержащих домен IgSF со зрелой аффинностью.

А. Связывание с контрструктурами, экспрессируемыми клетками.

В этом примере описаны исследования связывания Fc-гибридов для того, чтобы оценить специфичность и аффинность вариантных иммуномодулирующих белков с доменом ICOSL к когнатным партнерам связывания.

Для получения клеток, экспрессирующих когнатные партнеры связывания, конструкции на основе полноразмерных последовательностей млекопитающих для поверхностной экспрессии для каждого из CD28 и ICOS человека были спроектированы в экспрессирующем векоре pcDNA3.1 (Life Technologies) и получены с помощью GenScript, США. Исследования связывания проводились на трансфицированных клетках НЕК293, полученных для экспрессии полноразмерных поверхностных лигандов млекопитающих с использованием системы транзитной трансфекции (Life Technologies, США), описанной выше. В качестве контроля также оценивали связывание с ложными (нетрансфицированными) клетками. Определяли количество клеток, необходимых для эксперимента, и выполняли в соответствующем 30 мл масштабе с использованием рекомендованного изготовителем протокола. Для каждой 30 мл трансфекции CD28, ICOS или отрицательного контроля 75 миллионов клеток Expi293F инкубировали с 30 мкг ДНК экспрессирующей конструкции и 1,5 мл разбавленного реактива ExpiFectamine 293 в течение 48 ч, после чего клетки собирали для окрашивания.

Для окрашивания с помощью проточной цитометрии 200 000 клеток соответствующей транзитной трансфекции или отрицательного контроля (ложных клеток) высевали в 96-луночные круглодонные

планшеты. Клетки центрифугировали и ресуспендировали в буфере для окрашивания (PBS (фосфатно-солевой буферный раствор), 1% BSA (бычий сывороточный альбумин) и 0,1% азида натрия) в течение 20 мин для блокирования неспецифического связывания. Затем клетки снова центрифугировали и ресуспендировали в 50 мкл буфера для окрашивания, содержащем 100 нМ-1 нМ вариантного иммуномодулирующего белка, в зависимости от эксперимента с каждым из кандидатных вариантного CD80 Fc, вариантного ICOSL Fc или стекового вариантного IgSF Fc-гибридного белка. Первичное окрашивание проводили на льду в течение 45 мин, перед двухкратной промывкой клеток в буфере для окрашивания. PE-конъюгированные антитела против Fc человека (Jackson ImmunoResearch, США) разбавляли 1: 150 в 50 мкл окрашивающего буфера и добавляли к клеткам и инкубировали еще 30 мин на льду. Вторичное антитело дважды вымывали, клетки фиксировали в 4% формальдегиде/PBS и образцы анализировали на проточном цитометре FACScan (Becton Dickinson, США) или проточном цитометре Hypercyt (Intellicyte, США).

Среднюю интенсивность флуоресценции (MFI) рассчитывали для каждого трансфектанта и родительской линии отрицательного контроля с помощью программного обеспечения Cell Quest Pro (Becton Dickinson, США), или проточного цитометра Hypercyt (Intellicyte, США).

В. Характеристика биоактивности.

В этом примере далее описывается характеристика биоактивности вариантного белка Fc-гибрида в *in vitro* анализах первичных Т-клеток человека.

1. Реакция смешанных лимфоцитов (MLR).

Биоактивность растворимого rICOSL.Fc тестировали в реакции смешанных лимфоцитов (MLR) человека. Первичные дендритные клетки человека (DC) получали путем культивирования моноцитов, выделенных из PBMC (BenTech Bio, США) *in vitro* в течение 7 дней с 500 Ед./мл rIL-4 (R & D Systems, США) и 250 Ед./мл rGM-CSF (R & D Systems, США) в среде Ex-Vivo 15 (Lonza, Швейцария). 10000 зрелых DC и 100000 очищенных аллогенных CD4+ Т-клеток (BenTech Bio, США) совместно культивировали с гибридным белком ICOSL, гибридным белком CF80 Fc или контролем в 96-луночных круглодонных планшетах в 200 мкл конечного объема среды Ex-Vivo 15. На 5-й день анализировали секрецию IFN-гамма в культуральных надосадочных жидкостях с помощью набора ELISA для человеческого IFN-гамма DuoSet (R & D Systems, США). Оптическую плотность измеряли с помощью микропланшетного ридера VMax ELISA (Molecular Devices, США) и определяли по титрованному стандарту rIFN-гамма, включенному в набор набора для IFN-гамма Duo (R & D Systems, США). Второй протокол MLR состоял из человеческих первичных дендритных клеток (DC), полученных при культивировании моноцитов, выделенных из PBMC (BenTech Bio, США) *in vitro* в течение 7 дней с 50 нг/мл rIL-4 (R & D Systems, США) и 80 нг/мл rGM-CSF (R & D Systems, США) в среде Ex-Vivo 15 (Lonza, Швейцария). В дни 3 и 5 половину среды удаляли и заменяли свежей средой, содержащей 50 нг/мл rIL-4 и 80 нг/мл rGM-CSF. Чтобы полностью индуцировать созревание DC, на 6 день добавляли липополисахарид (LPS) (InvivoGen Corp., США) при 100 нг/мл в культурах DC и клетки инкубировали в течение дополнительных 24 ч. Около 10000 зрелых DC и 100000 очищенных аллогенных CD3 + Т-клеток (BenTech Bio, США) совместно культивировали с гибридными белками IFOSL Fc и контролем в 96-луночных круглодонных планшетах в 200 мкл конечного объема среды Ex-Vivo 15. На 5-й день секрецию IFN-гамма в культуральных надосадочных жидкостях анализировали с использованием набора ELISA для человеческого IFN-гамма DuoSet (R & D Systems, США). Оптическую плотность измеряли на мультирежимного ридере для микропланшетов BioTek Cytation (BioTek Corp., США) и определяли по титрованному стандарту rIFN-гамма, включенному в набор набора для IFN-гамма Duo (R & D Systems, США).

1. Анализ коиммобилизации с Анти-CD3.

Костимулирующую биологическую активность гибридных вариантов ICOSL определяли в анализах коиммобилизации с анти-CD3. 1nM или 10 нМ мышинового анти-CD3 человека (OKT3, Biolegends, США) разводили в PBS с 1 нМ-80 нМ вариантных белков rICOSL.Fc. Эту смесь добавляли к обработанным 96-луночным планшетах с плоским дном для тканевых культур (Corning, США) в течение ночи для облегчения прилипания стимулирующих белков к лункам планшета. На следующий день несвязанный белок смывали с планшетов и в каждую лунку добавляли 100000 очищенных человеческих пан Т-клеток (BenTech Bio, США) или клон Т-клетки человека BC3 (Astarte Biologies, США) в конечном объеме 200 мкл среды Ex-Vivo 15 (Lonza, Швейцария). В некоторых случаях человеческие пан-Т-клетки были помечены 0,25 мкМ карбоксифлуоресцеина сукцинимидилового эфира (CFSE, ThermoFisher Scientific, США). Клетки культивировали за 3 дня до сбора культуральных надосадочных жидкостей и измерения уровней IFN-гамма человека с помощью набора DuoSet ELISA (R & D Systems, США), как упомянуто выше. Клеточную пролиферацию определяли по проценту исходных клеток, которые вошли в деление, путем измерения с помощью разведения CFSE на клетках, окрашенных флуоресцентно-конъюгированными анти-CD4, анти-CD8 антителами (BD, США) или общими Т-клетками посредством проточного цитометрического анализа на LSRII (BD, США).

С. Результаты.

Результаты исследований связывания и активности для примерных протестированных вариантов приведены в табл. 7, в котором указаны аминокислотные замены (замещения) в примерном домене IgSF

в ECD из ICOSL, отобранных при скрининге созревшей аффинности относительно соответствующих когнатных структур ICOS и CD28. В таблицах примерные аминокислотные замены обозначаются номером аминокислотного положения, аналогичного соответствующей референсной (например, немодифицированной) последовательности ECD, как указано далее. Например, референсная (например, немодифицированная) последовательность ECD в табл. 7 (WT ICOSL) является (например, немодифицированной) последовательностью ECD ICOSL, изложенной в SEQ ID NO: 32. Положение аминокислоты указывается посередине с соответствующей референсной (например, немодифицированной или дикого типа) аминокислотой, указанной перед номером, и идентифицированной вариантной аминокислотной заменой, указанной после номера. В столбце 2 указан идентификатор SEQ ID NO для вариантного ECD для каждой вариантной гибридной молекулы ECD-Fc.

Также показана активность связывания, измеренная по значению средней интенсивности флуоресценции (MFI) для связывания каждой вариантной Fc-гибридной молекулы с клетками, сконструированными для экспрессии когнатного контрструктурного лиганда, и соотношение MFI по сравнению со связыванием соответствующей референсной (например, немодифицированной) гибридной молекулы ECD-Fc, не содержащей аминокислотной замены(замен) с тем же самым экспрессируемым в клетке контрструктурным лигандом. Функциональная активность вариантных Fc-гибридных молекул в отношении модуляции активности Т-клеток также показана на основе рассчитанных уровней IFN-гамма в культуральных надосадочных жидкостях (пг/мл), получаемых либо i) с указанной вариантной гибридной молекулой ECD-Fc, коиммобилизованной с анти-CD3 либо ii) с указанной вариантной гибридной молекулой ECD-Fc в анализе MLR. В табл. также показано соотношение IFN-гамма, продуцируемого каждым вариантным ECD-Fc, по сравнению с соответствующим немодифицированным ECD-Fc (дикого типа) в обоих функциональных анализах.

Как показано, отборы привели к идентификации ряда вариантных доменов ICOSL IgSF, которые были модифицированы по аффинности, демонстрирующих повышенное связывание, по меньшей мере, с одним, а в некоторых случаях и более чем с одним, когнатным контрструктурным лигандом. Кроме того, результаты показали, что модификация аффинности вариантных молекул также демонстрирует улучшенные активности как для увеличения, так и уменьшения иммунологической активности в зависимости от формата молекулы. Например, коиммобилизация лиганда, вероятно, обеспечивает мультивалентное взаимодействие с клеткой для кластеризации или увеличения авидности, что способствует активности агонистов и повышает активацию Т-клеток по сравнению с референсной (например, немодифицированной или дикого типа) молекулой ECD-Fc, не содержащей аминокислотную замену(ы). Однако, когда молекула представлена в виде двухвалентной молекулы Fc в растворе, те же варианты домены IgSF проявляют антагонистическую активность в отношении уменьшения активации Т-клеток по сравнению с референсной (например, немодифицированной или дикого типа) молекулой ECD-Fv, не содержащей аминокислотную замену(ы).

Таблица 7

Варианты ICOSL, выбранные против CD28 или ICOS.

Последовательности молекул, данные связывания и данные костимулирующей биоактивности

Мутация(ии) ICOSL	SEQ ID NO. (ECD)	Связывание		Коиммобилизация с анти-CD3	MLR
		ICOS OD (исходное соотношение)	CD28 MFI (исходное соотношение)	IFN-гамма пг/мл (исходное соотношение)	уровни IFN-гамма пг/мл (исходное соотношение)
N52S	109	1,33 (1,55)	162 (9,00)	1334 (1,93)	300 (0,44)
N52H	110	1,30 (1,51)	368 (20,44)	1268 (1,83)	39 (0,06)
N52D	111	1,59 (1,85)	130 (7,22)	1943 (2,80)	190 (0,28)
N52Y/N57Y/F138L/L203P	112	1,02 (1,19)	398 (22,11)	510* (1,47*)	18 (0,03)
N52H/N57Y/Q100P	113	1,57 (1,83)	447 (24,83)	2199 (3,18)	25 (0,04)
N52S/Y146C/Y152C	114	1,26 (1,47)	39 (2,17)	1647 (2,38)	152 (0,22)
N52H/C198R	115	1,16 (1,35)	363 (20,17)	744* (2,15*)	ND (ND)
N52H/C140del/T225A	372	ND (ND)	154 (8,56)	522* (1,51*)	ND (ND)
N52H/C198R/T225A	117	1,41 (1,64)	344 (19,11)	778* (2,25*)	0 (0)
N52H/K92R	118	1,48 (1,72)	347 (19,28)	288* (0,83*)	89 (0,13)
N52H/S99G	119	0,09 (0,10)	29 (1,61)	184* (0,53*)	421 (0,61)
N52Y	120	0,08 (0,09)	18 (1,00)	184* (0,53*)	568 (0,83)
N57Y	121	1,40 (1,63)	101 (5,61)	580* (1,68*)	176 (0,26)
N57Y/Q100P	122	0,62 (0,72)	285 (15,83)	301* (0,87*)	177 (0,26)
N52S/S130G/Y152C	123	0,16 (0,19)	24 (1,33)	266* (0,77*)	1617 (2,35)
N52S/Y152C	124	0,18 (0,21)	29 (1,61)	238* (0,69*)	363 (0,53)
N52S/C198R	125	1,80 (2,09)	82 (4,56)	1427 (2,06)	201 (0,29)
N52Y/N57Y/Y152C	126	0,08 (0,09)	56 (3,11)	377* (1,09*)	439 (0,64)
N52Y/N57Y/H129P/C198R	127	ND (ND)	449 (24,94)	1192 (1,72)	ND (ND)
N52H/L161P/C198R	128	0,18 (0,21)	343 (19,05)	643* (1,86*)	447 (0,65)

N52S/T113E	129	1,51 (1,76)	54 (3,00)	451* (1,30*)	345 (0,50)
S54A	130	1,62 (1,88)	48 (2,67)	386* (1,12*)	771 (1,12)
N52D/S54P	368	1,50 (1,74)	38 (2,11)	476* (1,38*)	227 (0,33)
S54F/V193A	905	0,51 (0,59)	16 (0,87)	294 (0,85)	262 (0,38)
N52K/L208P	132	1,91 (2,22)	291 (16,17)	1509 (2,18)	137 (0,20)
N52S/Y152H	133	0,85 (0,99)	68 (3,78)	2158 (3,12)	221 (0,32)
N52D/V151A	134	0,90 (1,05)	19 (1,06)	341* (0,99*)	450 (0,66)
N52H/I143T	135	1,83 (2,13)	350 (19,44)	2216 (3,20)	112 (0,16)
N52S/L80P	136	0,09 (0,10)	22 (1,22)	192* (0,55*)	340 (0,49)
F120S/Y152H/N201S	137	0,63 (0,73)	16 (0,89)	351* (1,01*)	712 (1,04)
N52S/R75Q/L203P	138	1,71 (1,99)	12 (0,67)	1996 (2,88)	136 (0,20)
N52S/D158G	139	1,33 (1,55)	39 (2,17)	325* (0,94*)	277 (0,40)
N52D/Q133H	140	1,53 (1,78)	104 (5,78)	365* (1,05*)	178 (0,26)
WT ICOSL	32	0,86 (1,00)	18 (1,00)	692 / 346* (1,00)	687 (1,00)

*: родительское соотношение, рассчитанное с использованием 346 пг/мл IFN-гамма для WT ICOSL.

Анализы связывания повторяли, по существу, как описано выше, за исключением того, что связывание также оценивали против клеток, экспрессирующих полноразмерный CTLA4 человека. Варианты гибридных белков ICOSL Fc также были дополнительно оценены в анализе коиммобилизации с анти-CD3, как описано выше. Результаты подтвердили идентификацию ряда вариантных доменов ICOSL IgSF, которые проявили повышенную аффинность связывания, по меньшей мере, с одним, а в некоторых случаях и более чем с одним когнатным лигандом. Кроме того, результаты показали, что аффинная модификация вариантных молекул также демонстрирует улучшенные активности в анализе коиммобилизации.

Пример 7.

Дополнительные домены IgSF с модифицированной аффинностью.

В этих примерах описываются конструирование, создание и скрининг дополнительных сенсibilизированных модифицированных CD80 (B7-1), CD86 (B7-2) и NKp30 иммуномодулирующих белков, которые являются другими компонентами иммунного синапса (IS), которые продемонстрировали двойную роль как в иммунной активации, так и в ингибировании. Эти примеры демонстрируют, что аффинная модификация доменов IgSF дает белки, которые могут действовать как для повышения, так и для снижения иммунологической активности. В этой работе также описываются различные комбинации таких доменов, слитых парами (то есть сложенных в стек), с вариантным ICOSL с модифицированной аффинностью с образованием иммуномодулирующего белка типа II для получения иммуномодулирующей активности.

Мутантные ДНК-конструкции человеческих CD80, CD86 и NKp30 IgSF доменов для трансляции и экспрессии в виде библиотек для дрожжевого дисплея получали по существу так же, как описано в примере 1. Для библиотек, которые нацелены на конкретные остатки целевого белка, для полной или частичной рандомизации с вырожденными кодонами, кодирующие ДНК для внеклеточных доменов (ECD) человеческих CD80 (SEQ ID NO: 28) и NKp30 (SEQ ID NO: 54) были заказаны у Integrated DNA Technologies (Коралвилл, Айова) в виде набора перекрывающихся олигонуклеотидов длиной до 80 пар оснований (п.о.). В ином случае остатки мутировали путем сайт-направленного мутагенеза по существу так, как описано в примере 1. В ином случае случайные библиотеки были сконструированы для идентификации вариантов ECD CD80 (SEQ ID NO: 28), CD86 (SEQ ID NO: 29) и NKp30 (SEQ ID NO: 54), по существу, как описано в примере 1.

Целевую ДНК и ДНК случайной библиотеки вводили в дрожжи, по существу так, как описано в примере 2, для получения дрожжевой библиотеки. Библиотеки использовали для отбора дрожжей, экспрессирующих варианты CD80, CD86 и NKp30 с модифицированной аффинностью, по существу так, как описано в примере 3. Клетки обрабатывали для уменьшения количества невзаимодействующих молекул и обогащали варианты CD80, CD86 или NKp30 с возможностью связывания их экзогенных рекомбинантных контрструктурных белков по существу так, как описано в примере 3. Например, дрожжи пре-

зентировали целевые или случайные библиотеки CD80 для каждого из CD28, CTL-4 и PD-L1 по отдельности. Затем следовало от двух до трех циклов сортировки проточной цитометрией с использованием окрашивания экзогенными контраструктурными белками для обогащения фракции дрожжевых клеток, презентующих улучшенные связывающие молекулы. Обогащение с помощью магнитных гранул и отбор с помощью проточной цитометрии в основном описаны в Keith D. Miller, 1 Noah B. Pefaur, 2 and Cheryl L. Baird *Current Protocols in Cytometry* 4.7.1-4.7.30, July 2008.

С помощью библиотек CD80, CD86, ICOSL и NKp30 в R & D Systems (США) были получены следующие целевые белки-лиганды: человеческий rCD28.Fc (т.е. рекомбинантный гибридный белок CD28-Fc), rPDL1.Fc, rCTLA4.Fc и rB7H6.Fc. Двухцветную проточную цитометрию проводили по существу, как описано в примере 3. Дрожжи, полученные в результате проточной цитометрической сортировки анализировали на предмет более высокой удельной аффинности связывания. Полученные в результате отсортированные дрожжи размножали и повторно индуцировали для того, чтобы экспрессировать специфические варианты доменов IgSF с модифицированной аффинностью, которые они кодируют. Затем эту популяцию можно было сравнить с родительским штаммом дрожжей дикого типа или с любыми другими дрожжами, такими как популяция дрожжей, отобранных на гранулах, с помощью проточной цитометрии.

В случае дрожжей с вариантами NKp30, отобранными по связыванию с B7-H6, выходы сортировки F2 дали значения MFI равные 533 при окраске с помощью 16,6 nM rB7H6. Fc, тогда как родительский штамм NKp30 дал значение MFI равное 90 при окрашивании той же концентрацией rB7H6.Fc (6-кратное улучшение).

Среди вариантных NKp30, которые были идентифицированы, был вариант, который содержал мутацию L30V/A60V/S64P/S86G относительно положений во внеклеточном домене NKp30, соответствующих положениям, представленным в SEQ ID NO: 54. Среди идентифицированных вариантных CD86 был вариант, который содержал мутации Q35H/H90L/Q102H относительно положений во внеклеточном домене CD86, соответствующих положениям, представленным в SEQ ID NO: 29. Среди идентифицированных вариантных CD80 были варианты, приведенные в табл. 8 и дополнительно описанные ниже.

Как и с ICOSL, значения MFI для всех выходов F2, описанных выше, при измерении антителом против HA-метки на FL1, не увеличивались и иногда уменьшались по сравнению с штаммами дикого типа, что указывает на то, что увеличенное связывание не было функцией повышенной экспрессии отобранных вариантов на поверхности дрожжей, а валидированных стратегий отбора выше порогового значения только для отбора средних и низких экспрессоров с высоким связыванием лиганда.

Примерные результаты отбора были переформатированы в виде иммуномодулирующих белков, содержащих (вариантный) внеклеточный домен (ECD) с модифицированной аффинностью из CD80, скомбинированный с молекулой Fc (вариантные гибридные молекулы ECD-Fc) по существу, как описано в примере 4, и Fc-гибридный белок экспрессировали и очищали, по существу, как описано в примере 5.

Затем оценивали по существу связывание примерных вариантных гибридных белков CD80-Fc с экспрессированными клетками контраструктурами, как описано в примере 6. Для получения клеток, экспрессирующих когнатные партнеры связывания, были созданы конструкции для поверхностной экспрессии полноразмерных белков млекопитающих для каждого из CD28, CTLA4 и PD-L1 человека, как описано в примере 6. Исследования связывания и проточная цитометрия проводились по существу, как описано в примере 6. Кроме того, биологическая активность вариантного белка Fc-гибрида характеризовали либо методом реакции смешанных лимфоцитов (MLR), либо коиммобилизацией с анти-CD3, по существу, как описано в примере 6.

Результаты исследований связывания и активности для примерных протестированных вариантов приведены в табл. 8 и 9. В частности, в табл. 8 приведены примерные аминокислотные замены (замещения) домена IgSF в ECD из CD80, выбранных скринингом для созревания аффинности против соответствующей когнатной структуры CD28. Табл. 9 демонстрирует примерные аминокислотные замены (замещения) домена IgSF в ECD из CD80, выбранных скринингом по созреванию аффинности против соответствующей когнатной структуры PD-L1. Как и выше, для каждой Таблицы примерные аминокислотные замены обозначаются номером аминокислотного положения, аналогичного соответствующему в референсной (например, немодифицированной) последовательности ECD. Например, референсная (например, немодифицированная) последовательность ECD в табл. 8 и 9 представляет собой немодифицированную последовательность ECD CD80, представленную в SEQ ID NO: 28. Положение аминокислоты указывается посередине с соответствующей референсной (например, немодифицированной) аминокислотой, указанной перед номером, и идентифицированной вариантной аминокислотной заменой, указанной после номера. В столбце 2 указан идентификатор SEQ ID NO для вариантного ECD для каждой вариантной гибридной молекулы ECD-Fc.

Также показана активность связывания, измеренная по значению средней интенсивности флуоресценции (MFI) для связывания каждой вариантной Fc-гибридной молекулы с клетками, сконструированными для экспрессии когнатного контраструктурного лиганда, и соотношение MFI по сравнению со связыванием соответствующей референсной (например, немодифицированной) гибридной молекулы ECD-Fc, не содержащей аминокислотной замены (замен) к одному и тому же клеточно-экспрессируемому контраструктурному лиганду. Функциональная активность вариантных Fc-гибридных молекул в отноше-

нии модуляции активности Т-клеток также показана на основе рассчитанных уровней IFN-гамма в культуральных надосадочных жидкостях (пг/мл), получаемых либо i) с указанной вариантной гибридной молекулой ECD-Fc, коиммобилизованной с анти-CD3 либо ii) с указанной вариантной гибридной молекулой ECD-Fc в анализе MLR. В таблицах также показано соотношение IFN-гамма, продуцируемое каждым вариантным ECD-Fc, по сравнению с соответствующим референсным (например, немодифицированным) ECD-Fc в обоих функциональных анализах.

Как показано, отборы привели к идентификации ряда доменных вариантов CD80 IgSF, модифицированных по аффинности, которые демонстрировали повышенное связывание, по меньшей мере, с одним, а в некоторых случаях и более чем с одним, когнатным контрструктурным лигандом. Кроме того, результаты показали, что модификация аффинности вариантных молекул также демонстрирует улучшенные активности как для увеличения, так и уменьшения иммунологической активности в зависимости от формата молекулы. Например, коиммобилизация лиганда, вероятно, обеспечивает мультвалентное взаимодействие с клеткой для кластеризации или увеличения avidности, что способствует активности агонистов и повышает активацию Т-клеток по сравнению с референсной (например, немодифицированной или дикого типа) молекулой ECD-Fc, не содержащей аминокислотную замену(ы). Однако, когда молекула представлена в виде двухвалентной молекулы Fc в растворе, те же вариантные домены IgSF проявляют антагонистическую активность в отношении уменьшения активации Т-клеток по сравнению с референсной (например, немодифицированной или дикого типа) молекулой ECD-Fc, не содержащей аминокислотную замену(ы).

Таблица 8

Варианты CD80, отобранные против CD28.

Последовательности молекул, данные связывания и данные костимулирующей биоактивности

Мутация(ии) CD80	SEQ ID NO. (ECD)	Связывание			Коиммобилизация с анти-CD3 IFN-гамма пг/мл (исходное соотношение)	MLR уровни IFN-гамма пг/мл (исходное соотношение)
		CD28 MFI (исходное соотношение)	CTLA-4 MFI (исходное соотношение)	PD-L1 MFI (исходное соотношение)		
L70Q/A91G/N144D	508	125 (1,31)	283 (1,36)	6 (0,08)	93 (1,12)	716 (0,83)
L70Q/A91G/T130A	56	96 (1,01)	234 (1,13)	7 (0,10)	99 (1,19)	752 (0,87)
L70Q/A91G/I118A/T120S/T130A/K169E	59	123 (1,29)	226 (1,09)	7 (0,10)	86 (1,03)	741 (0,86)
V4M/L70Q/A91G/I118V/T120S/T130A/K169E	510	89 (0,94)	263 (1,26)	6 (0,09)	139 (1,67)	991 (1,14)
L70Q/A91G/I118V/T120S/T130A/K169E	59	106 (1,12)	263 (1,26)	6 (0,09)	104 (1,25)	741 (0,86)
V20L/L70Q/A91S/I118V/T120S/T130A	513	105 (1,11)	200 (0,96)	9 (0,13)	195 (2,34)	710 (0,82)
S44P/L70Q/A91G/T130A	61	88 (0,92)	134 (0,64)	5 (0,07)	142 (1,71)	854 (0,99)
L70Q/A91G/E117G/I118V/T120S/T130A	514	120 (1,27)	193 (0,93)	6 (0,08)	98 (1,05)	736 (0,85)
A91G/I118V/T120S/T130A	515	84 (0,89)	231 (1,11)	44 (0,62)	276 (3,33)	714 (0,82)
L70R/A91G/I118V/T120S/T130A/T199S	516	125 (1,32)	227 (1,09)	6 (0,09)	105 (1,26)	702 (0,81)
L70Q/E81A/A91G/I118V/T120S/I127T/T130A	517	140 (1,48)	185 (0,89)	18 (0,25)	98 (1,18)	772 (0,89)
L70Q/Y87N/A91G/T130A	66	108 (1,13)	181 (0,87)	6 (0,08)	136 (1,63)	769 (0,89)
T28S/L70Q/A91G/I118V/E95K/T120S/I126V/T130A/K169E	518	32 (0,34)	65 (0,31)	6 (0,08)	120 (1,44)	834 (0,96)

044346

N63S/L70Q/A91G/S114T/I118V/T120S/T130A	519	124 (1,30)	165 (0,79)	6 (0,08)	116 (1,39)	705 (0,81)
K36E/I67T/L70Q/A91G/I118V/T120S/T130A/N152T	520	8 (0,09)	21 (0,10)	5 (0,08)	53 (0,63)	852 (0,98)
E52G/L70Q/A91G/D107N/I118V/T120S/T130A K169E	521	113 (1,19)	245 (1,18)	6 (0,08)	94 (1,13)	874 (1,01)
K37E/F59S/L70Q/A91G/I118V/T120S/T130A/K185E	522	20 (0,21)	74 (0,36)	6 (0,08)	109 (1,31)	863 (1,00)
A91G/S103P	72	39 (0,41)	56 (0,27)	9 (0,13)	124 (1,49)	670 (0,77)
K89E/T130A	73	90 (0,95)	148 (0,71)	75 (1,07)	204 (2,45)	761 (0,88)
A91G	74	96 (1,01)	200 (0,96)	85 (1,21)	220 (2,65)	877 (1,01)
D60V/A91G/I118V/T120S/T130A / K169E	523	111 (1,17)	222 (1,07)	12 (0,18)	120 (1,44)	744 (0,86)
K54M/L70Q/A91G/Y164H	524	68 (0,71)	131 (0,63)	5 (0,08)	152 (1,83)	685 (0,79)
M38T/L70Q/E77G/A91G/I118V/T120S/T130A/N152T	525	61 (0,64)	102 (0,49)	5 (0,07)	119 (1,43)	796 (0,92)
R29H/E52G/L70R/E88G/A91G/T130A	78	100 (1,05)	119 (0,57)	5 (0,08)	200 (2,41)	740 (0,85)
Y31H/T41G/M43L/L70Q/A91G/I118V/T120S/I126V/T130A	526	85 (0,89)	85 (0,41)	6 (0,08)	288 (3,47)	782 (0,90)
V68A/T110A	80	103 (1,08)	233 (1,12)	48 (0,68)	163 (1,96)	861 (0,99)
L65H/D90G/T110A/F116L	527	33 (0,35)	121 (0,58)	11 (0,15)	129 (1,55)	758 (0,88)
R29H/E52G/D90N/I118V/T120S/T130A	82	66 (0,69)	141 (0,68)	11 (0,15)	124 (1,49)	800 (0,92)
A91G/L102S	83	6 (0,06)	6 (0,03)	5 (0,08)	75 (0,90)	698 (0,81)
I67T/L70Q/A91G/I118V T120S	530	98 (1,03)	160 (0,77)	5 (0,08)	1751 (21,1)	794 (0,92)
L70Q/A91G/T110A/I118V/T120S/T130A	531	8 (0,09)	14 (0,07)	5 (0,07)	77 (0,93)	656 (0,76)
M38V/T41D/M43I/W50G/D76G/V83A/K89E/I118V/T120S/I126V/T130A	532	5 (0,06)	8 (0,04)	8 (0,11)	82 (0,99)	671 (0,78)
V22A/L70Q/S121P	87	5 (0,06)	7 (0,04)	5 (0,07)	105 (1,27)	976 (1,13)
A12V/S15F/Y31H/M38L/T41G/M43L/D90N/T130A/P137L/N149D N152T	533	6 (0,06)	6 (0,03)	5 (0,08)	104 (1,25)	711 (0,82)
I67F/L70R/E88G/A91G/I118V/T120S/T130A	534	5 (0,05)	6 (0,03)	6 (0,08)	62 (0,74)	1003 (1,16)
E24G/L25P/L70Q/A91G/I118V/T120S/N152T	535	26 (0,27)	38 (0,18)	8 (0,11)	101 (1,21)	969 (1,12)
A91G/F92L/F108L/I118V/T120S	536	50 (0,53)	128 (0,61)	16 (0,11)	59 (0,71)	665 (0,77)
WT CD80	28	95 (1,00)	208 (1,00)	70 (1,00)	83 (1,00)	866 (1,00)

Таблица 9
 Варианты CD80, отобранные против PD-L1.
 Последовательности молекул, данные связывания и данные костимулирующей биоактивности

Мутация (ии) CD80	SEQ ID NO. (ECD)	Связывание			Коиммо- билизация с анти- -CD3	MLR
		CD28 MFI (исходное соотноше- ние)	CTLA-4 MFI (исходное соотноше- ние)	PD-L1 MFI (исходное соотноше- ние)		
R29D/ Y31L/ Q33H/ K36G/M38 I/ T41A/ M43R/ M47T/ E81V/ L85R/K89 N/A91T/ F92P/K93 V/ R94L/ I118T/ N149S	92	1071 (0,08)	1089 (0,02)	37245 (2,09)	387 (0,76)	5028 (0,26)
R29D/ Y31L/ Q33H/ K36G/M38 I/T41A/ M43R/ M47T/ E81V/	93	1065 (0,08)	956 (0,02)	30713 (1,72)	400 (0,79)	7943 (0,41)
L85R/K89 N/A91T/ F92P/K93 V/R94L/ N144S/ N149S						
R29D/Y31 L/Q33H/ K36G/M38 I/T41A/ M42T/M43 R/M47T/ E81V/L85 R/K89N/ A91T/F92P /K93V/ R94L/L148 S/N149S	94	926 (0,07)	954 (0,02)	47072 (2,64)	464 (0,91)	17387 (0,91)

E24G/R29 D/Y31L/ Q33H/K36 G/M38I/ T41A/M43 R/ M47T/ F59L/E81V /L85R/ K89N/A91 T/F92P/ K93V/R94 L/H96R	95	1074 (0,08)	1022 (0,02)	1121 (0,06)	406 (0,80)	13146 (0,69)
R29D/Y31 L/ Q33H/ K36G/M38 I/T41A/ M43R/M47 T/E81V/ L85R/K89 N/A91T/ F92P/K93 V/R94L/ N149S	96	1018 (0,08)	974 (0,02)	25434 (1,43)	405 (0,80)	24029 (1,25)
R29V/ M43Q/ E81R/ L85I/K89R /D90L/ A91E/F92 N/K93Q/ R94G	97	1029 (0,08)	996 (0,02)	1575 (0,09)	342 (0,67)	11695 (0,61)
T41I/A91G	98	17890 (1,35)	50624 (1,01)	12562 (0,70)	433 (0,85)	26052 (1,36)
E88D/K89 R/D90K/ A91G/ F92Y/K93 R/N122S/ N178S	537	41687 (3,15)	49429 (0,99)	20140 (1,13)	773 (1,52)	6345 (0,33)
E88D/K89 R/D90K/ A91G/ F92Y/ K93R	538	51663 (3,91)	72214 (1,44)	26405 (1,48)	1125 (2,21)	9356 (0,49)
K36G/K37 Q/M38I/ L40M/F59 L/E81V/L8 5R/ K89N/A91 T/F92P/ K93V/R94 L/E99G/ T130A/N1 49S	539	1298 (0,10)	1271 (0,03)	3126 (0,18)	507 (1,00)	3095 (0,16)
AE88D/ K89R/ D90K/ A91G/F92 Y/K93R	102	31535 (2,38)	50868 (1,02)	29077 (1,63)	944 (1,85)	5922 (0,31)
K36G/K37 Q/M38I/ L40M	103	1170 (0,09)	1405 (0,03)	959 (0,05)	427 (0,84)	811 (0,04)
K36G/ L40M	540	29766 (2,25)	58889 (1,18)	20143 (1,13)	699 (1,37)	30558 (1,59)
WTCD80	28	13224 (1,00)	50101 (1,00)	17846 (1,00)	509 (1,00)	19211 (1,00)

Пример 8.

Получение и оценка стековых молекул, содержащих различные домены с модифицированной аффинностью.

В этом примере дополнительно описаны иммуномодулирующие белки, которые были созданы в

виде стековых конструкций, содержащих, по меньшей мере, два различных домена с модифицированной аффинностью из идентифицированных вариантных полипептидов ICOSL и еще один дополнительный вариант молекул CD80, CD86, ICOSL и NKp30, связанных между собой и слитых с Fc.

Отобранные вариантные молекулы, описанные выше, которые были модифицированы по аффинности к одному или нескольким контрструктурным лигандам, использовали для получения "стековой" молекулы (т.е. иммуномодулирующего белка типа II), содержащей два или более доменов IgSF с модифицированной аффинностью. Стековые конструкции были получены в виде генных блоков (Integrated DNA Technologies, Коралвилл, Айова), которые кодируют стек в формате, который позволяет его слияние с Fc с помощью стандартной сборки Gibson с использованием сборочного набора Gibson (New England Biolabs).

Кодирующую нуклеотидную молекулу всех стеков получали для кодирования белка, сконструированного следующим образом: сигнальный пептид, за которым следует первый вариант IgV, за которым следует 15 аминокислотный линкер, который состоит из трех мотивов GGGGS (G4S) (SEQ ID NO: 228), за которым следует второй IgV, за которым следуют два линкера GGGGS (SEQ ID NO: 229), за которыми следуют три аланина (AAA), за которыми следует человеческий IgG1 Fc, как описано выше. Чтобы максимизировать вероятность правильного сворачивания доменов IgV в каждом стеке, первому IgV предшествовали все остатки, которые обычно встречаются в белке дикого типа между этим IgV и сигнальным пептидом (лидерная последовательность). Аналогичным образом, за первым IgV следовали все остатки, которые обычно связывают его в белке дикого типа, либо со следующим доменом Ig (обычно с доменом IgC), либо если такой второй домен IgV отсутствует, остатки, которые соединяют его с трансмембранным доменом (трейлерная последовательность). Тот же принцип дизайна был применен ко второму домену IgV, за исключением того, что, когда оба домена IgV были получены из одного и того же родительского белка (например, CD80 IgV в стеке с другим CD80 IgV), линкер между ними не дублировался.

В табл. 10 представлен дизайн примерных стековых конструкций. Примерные стековые молекулы, показанные в табл. 10, содержат домены Ig (например, домен IgV), как указано, и дополнительно трейлерные последовательности, как описано выше. В таблице представлены следующие компоненты: сигнальный пептид (SP, SEQ ID NO: 225), домен Ig 1 (например, Ig1), трейлерная последовательность 1 (TS1), линкер 1 (LR1, SEQ ID NO: 228), Ig-домен 2 (Ig2), трейлерная последовательность 2 (TS2), линкер 2 (LR2, SEQ ID NO: 230) и Fc-домен (SEQ ID NO: 226, содержащий аминокислотную замену C5S/R77C/N82G/V87C). В некоторых случаях между сигнальным пептидом и IgV1 присутствует лидерная последовательность 1 (LS1), и в некоторых случаях между линкером и IgV2 присутствует лидерная последовательность 2 (LS2).

Таблица 10

Аминокислотная последовательность (SEQ ID NO) компонентов примерных стековых конструкций

	SP	Первый домен			LR 1	Второй домен			LR2	Fc
		LS1	Ig1	TS1		LS2	Ig2	TS2		
Домен NKp30 WT	1: +	-	214	235	+	-	196	233	+	+
Домен ICOSL WT	2: +	-	215	235	+	-	212	233	+	+
Домен NKp30 L30V/A60V/S6 4P/S86G	1: +	-	215	235	+	-	199	233	+	
Домен ICOSL N52S/N57Y/H9 4D/L96F/L98F/Q100R	2: +	-	215	235	+	-	199	233	+	
Домен NKp30 L30V/A60V/S6 4P/S86G	1: +	-	215	235	+	-	199	233	+	

Домен 2: ICOSL N52D										
Домен 1: NKp30 L30V/A60V/S6 4P/S86G Домен 2: ICOSL N52H/N57Y/Q1 00P	+	-	215	235	+	-	201	233	+	+
Домен 1: ICOSL WT Домен 2: NKp30 WT	+	-	196	233	+	-	214	235	+	+
Домен 1: ICOSL N52D Домен 2: NKp30 L30V/A60V/S6 4P/S86G	+	-	199	233	+	-	215	235	+	+
Домен 1: ICOSL N52H/N57Y/Q1 00P Домен 2: NKp30 L30V/A60V/S6 4P/S86G	+	-	201	233	+	-	215	235	+	
Домен 1: CD80 WT Домен 2: ICOSL WT	+	-	152	471	+	-	196	233	+	
Домен 1: CD80 E88D/K89R/D9 0K/A91G/F92Y/ K93R Домен 2: ICOSL N52S/N57Y/H9 4D/L96F/L98F/ Q100R/G103E/ F120S	+	-	189	471	+	-	213	233	+	
Домен 1: CD80 A12T/H18L/M4 3V/F59L/E77K/ P109S/I118T Домен 2: ICOSL	+	-	193	471	+	-	213	233	+	

N52S/N57Y/H9 4D/L96F/L98F/ Q100R/G103E/ F120S										
Домен 1: CD80 A12T/H18L/M4 3V/F59L/E77K/ P109S/I118T Домен 2: ICOSL N52D	+	-	193	471	+	-	199	233	+	
Домен 1: CD80 E88D/K89R/D9 0K/A91G/F92Y/ K93R Домен 2: ICOSL N52H/N57Y/Q1 00P	+	-	189	471	+	-	201	233	+	
Домен 1: CD80 A12T/H18L/M4 3V/F59L/E77K/ P109S/I118T Домен 2: ICOSL N52H/N57Y/Q1 00P	+	-	193	471	+	-	201	233	+	
Домен 1: ICOSL WT Домен 2: CD80 WT	+	-	196	233	+	-	152	471	+	
Домен 1: ICOSL N52S/N57Y/H9 4D/L96F/L98F/ Q100R/G103E/ F120S Домен 2: CD80 E88D/K89R/D9 0K/A91G/F92Y/ K93R	+	-	213	233	+	-	189	471	+	
Домен 1: ICOSL N52S/N57Y/H9 4D/L96F/L98F/ Q100R/G103E/ F120S Домен 2: CD80	+	-	213	233	+	-	193	471	+	

A12T/H18L/M4 3V/F59L/E77K/ P109S/I118T										
Домен 1: ICOSL N52D Домен 2: CD80 E88D/K89R/D9 0K/A91G/F92Y/ K93R	+	-	199	233	+	-	189	471	+	
Домен 1: ICOSL N52D Домен 2: CD80 A12T/H18L/M4 3V/F59L/E77K/ P109S/I118T	+	-	199	233	+	-	193	471	+	
Домен 1: ICOSL N52H/N57Y/Q1 00P Домен 2: CD80 E88D/K89R/D9 0K/A91G/F92Y/ K93R	+	-	201	233	+	-	189	471	+	+
Домен 1: ICOSL N52H/N57Y/Q1 00P Домен 2: CD80 A12T/H18L/M4 3V/F59L/E77K/ P109S/I118T	+	-	201	233	+	-	193	471	+	+
Домен 1: CD86 WT Домен 2: ICOSL WT	+	236	220	237	+	-	196	233	+	
Домен 1: CD80 R29H/Y31H/T4 1G/Y87N/E88G /K89E/D90N/A 91G/P109S Домен 2: ICOSL N52S/N57Y/H9 4D/L96F/L98F/ Q100R/G103E/ F120S	+	-	192	471	+	-	213	233	+	

Домен 1: CD80 I67T/L70Q/A91 G/T120S Домен 2: ICOSL N52S/N57Y/H9 4D/L96F/L98F/ Q100R/G103E/ F120S	+	-	175	471	+	-	213	233	+	+
Домен 1: CD80 R29H/Y31H/T4 1G/Y87N/E88G /K89E/D90N/A 91G/P109S Домен 2: ICOSL N52D	+	-	192	471	+	-	199	233	+	+
Домен 1: CD80 I67T/L70Q/A91 G/T120S Домен 2: ICOSL N52D	+	-	175	471	+	-	199	233	+	+
Домен 1: CD80 R29H/Y31H/T4 1G/Y87N/E88G /K89E/D90N/A 91G/P109S Домен 2: ICOSL N52H/N57Y/Q1 00P	+	-	192	471	+	-	201	233	+	+
Домен 1: CD80 I67T/L70Q/A91 G/T120S Домен 2: ICOSL N52H/N57Y/Q1 00P	+	-	175	471	+	-	201	233	+	
Домен 1: CD86 Q35H/H90L/Q1 02H Домен 2: ICOSL N52S/N57Y/H9 4D/L96F/L98F/ Q100R/G103E/ F120S	+	236	221	237	+	-	213	233	+	

Домен 1: CD86 Q35H/H90L/Q1 02H Домен 2: ICOSL N52D	+	236	221	237	+	-	199	233	+	
Домен 1: CD86 Q35H/H90L/Q1 02H Домен 2: ICOSL N52H/N57Y/Q1 00P	+	236	221	237	+	-	201	233	+	
Домен 1: ICOSL WT Домен 2: CD86 WT	+	-	196	233	+	236	220	237	+	
Домен 1: ICOSL N52S/N57Y/H9 4D/L96F/L98F/ Q100R/G103E/ F120S Домен 2: CD80 R29H/Y31H/T4 1G/Y87N/E88G /K89E/D90N/A 91G/P109S	+	-	213	233	+	-	192	471	+	
Домен 1: ICOSL N52S/N57Y/H9 4D/L96F/L98F/ Q100R/G103E/ F120S Домен 2: CD80 I67T/L70Q/A91 G/T120S	+	-	213	233	+	-	175	471	+	+
Домен 1: ICOSL N52D Домен 2: CD80 R29H/Y31H/T4 1G/Y87N/E88G /K89E/D90N/A 91G/P109S	+	-	199	233	+	-	192	471	+	+
Домен 1: ICOSL N52D	+	-	199	233	+	-	175	471	+	+

Домен 2: CD80 I67T/L70Q/A91 G/T120S										
Домен 1: ICOSL N52H/N57Y/Q1 00P Домен 2: CD80 R29H/Y31H/T4 1G/Y87N/E88G /K89E/D90N/A 91G/P109S	+	-	201	233	+	-	192	471	+	+
Домен 1: ICOSL N52S/N57Y/H9 4D/L96F/L98F/ Q100R/G103E/ F120S Домен 2: CD86 Q35H/H90L/Q1 02H	+	-	213	233	+	236	221	237	+	+
Домен 1: ICOSL N52D Домен 2: CD86 Q35H/H90L/Q1 02H	+	-	199	233	+	236	221	237	+	+
Домен 1: ICOSL N52H/N57Y/Q1 00P Домен 2: CD86 Q35H/H90L/Q1 02H	+	-	201	233	+	236	221	237	+	

Крупномасштабную экспрессию и очистку вариантных гибридных молекул IgV-в стеке-Fc, содержащих различные комбинации вариантных доменов IgV из CD80, CD86, ICOSL или Nkp30, содержащих, по меньшей мере, один домен IgV с модифицированной аффинностью, проводили, как описано в примере 5. Связывание вариантных гибридных молекул IgV-в стеке-Fc с соответствующими контрструктурами и функциональную активность с помощью анализа коиммобилизации с анти-CD3 также оценивали, как описано в примере 6. Например, костимулирующую биоактивность гибридных стековых белков IgSF Fc определяли в аналогичном анализе с иммобилизованными анти-CD3, как описано выше. В этом случае 4 нМ анти-CD3 (ОКТ3, Biolegend, США) коиммобилизовали с 4 нМ -120 нМ человеческого гB7-H6.Fc (R & D Systems, США) или человеческого гPD-L1.Fc (R & D Systems, США) в течение ночи в 96-луночных обработанных планшетах для тканевых культур (Corning, США). На следующий день несвязанный белок смывали PBS и 100000 очищенных пан-Т-клеток добавляли в каждую лунку в 100 мкл среды Ex-Vivo 15 (Lonza, Швейцария). Стековые домены IgSF затем добавляли в концентрациях от 8 нМ до 40 нМ в объеме 100 мкл до общего объема 200 мкл. Клетки культивировали за 3 дня до сбора культуральных надосадочных жидкостей и измерения уровней IFN-гамма человека с помощью набора DuoSet ELISA (R & D Systems, США), как упомянуто выше.

Результаты приведены в табл. 11-13. В частности, в табл. 11 приведены результаты связывания и функциональной активности вариантных гибридных молекул IgV-в стеке Fc, содержащих домен NKp30 IgV и домен ICOSL IgV. В табл. 12 и 13 представлены результаты связывания и функциональной активности для вариантных гибридных молекул с IgV-в стеке-Fc, содержащих вариантный домен ICOSL IgV и вариантные домены Ig80 IgV или CD86 IgV.

Для каждой из табл. 11-13 в столбце 1 показана структурная организация и ориентация доменов в стеке с модифицированной аффинностью или доменов дикого типа (WT), с аминоконцевым (N-концевым) доменом, за которым следует средний домен WT или домен с модифицированной аффинностью, расположенных перед C-концевыми доменами человеческого IgG1 Fc. Столбец 2 показывает идентификатор SEQ ID NO для последовательности каждого домена IgV, содержащегося в соответствующей молекуле "в стеке". В столбце 3 показаны партнеры по связыванию, против которых были отобраны указанные стековые домены с модифицированной аффинностью из столбца 1.

Также показана активность связывания, измеренная по значению средней интенсивности флуоресценции (MFI) для связывания каждой стековой молекулы, с клетками, сконструированными для экспрессии различных контрструктурных лигандов и соотношение MFI по сравнению со связыванием соответ-

ствующей стековой молекулы, содержащей референсные (например, немодифицированные) домены IgV, которые не включают аминокислотную замену(ы), с тем же самым контрструктурным лигандом, экспрессируемым клетками. Функциональная активность вариантных стековых молекул для модуляции активности Т-клеток также показана на основе рассчитанных уровней IFN-гамма в культуральных надосадочных жидкостях (пг/мл), полученных с помощью указанной вариантной стековой молекулы и соответствующего лиганда, коиммобилизованного с анти-CD3, как описано в примере 6. В таблицах также отобрано соотношение IFN-гамма, продуцируемого каждой вариантной стековой молекулой по сравнению с соответствующей референсной (например, немодифицированной) стековой молекулой в анализе коиммобилизации.

Как показано, результаты продемонстрировали, что возможно создание стековых молекул, содержащих, по меньшей мере, одни вариантные домены IgSF, которые обладают активностью с модифицированной аффинностью повышенного связывания, по меньшей мере, с одним когнатным контрструктурным лигандом по сравнению с соответствующей стековой молекулой, содержащей аналогичный референсный (например, дикого типа или немодифицированный) домен IgV. В некоторых случаях стековая молекула, либо из одного, либо из комбинации обоих вариантных доменов IgSF в молекуле, демонстрирует повышенное связывание более чем с одним когнатным контрструктурным лигандом. Результаты также показали, что порядок доменов IgV в стековых молекулах может в некоторых случаях изменять степень повышенной активности связывания. В некоторых случаях активность функциональных Т-клеток также была изменена при оценке в целевом коиммобилизационном анализе.

Таблица 11
Стековые вариантные гибридные белки IgV Fc, включающие домен NKp30 IgV и домен ICOSL IgV

Структура Домена от N-конца к C-концу: домен 1/домен 2/Fc	SEQ ID NO. (домен Ig)	Контрструктура, отобранная против	Активность связывания			Анализ коиммобилизации с анти-CD3 пг/мл IFN-гамма (соотношение IFN-гамма к исходному дикому типу)
			B7H6 MFI (соотношение MFI к исходному дикому типу)	ICOS MFI (соотношение MFI к исходному дикому типу)	CD28 MFI (соотношение MFI к исходному дикому типу)	
Домен 1: NKp30 WT Домен 2: ICOSL WT	214 196	-	64538 (1,00)	26235 (1,00)	6337 (1,00)	235 (1,00)
Домен 1: NKp30 L30V/A60V/S64P/S8 6G Домен 2: ICOSL N52S N57Y H94D L96F L98F Q100R	215 212	B7-H6 ICOS-CD28	59684 (0,92)	12762 (0,49)	9775 (1,54)	214 (0,91)
Домен 1: NKp30 L30V/A60V/S64P/S8 6G Домен 2: ICOSL N52D	215 199	B7-H6 ICOS-CD28	65470 (1,01)	30272 (1,15)	9505 (1,50)	219 (0,93)
Домен 1: NKp30 L30V/A60V/S64P/S8 6G Домен 2: ICOSL N52H N57Y Q100P	215 201	B7-H6 ICOS-CD28	38153 (0,59)	27903 (1,06)	11300 (1,78)	189 (0,80)
Домен 1: ICOSL WT Домен 2: Nkp30 WT	196 214	-	117853 (1,0)	70320 (1,0)	7916 (1,0)	231 (1,0)
Домен 1: ICOSL N52D Домен 2: NKp30 L30V/A60V/S64P/S8 6G	199 215	ICOS-CD28 B7-H6	100396 (0,85)	83912 (1,19)	20778 (2,62)	228 (0,98)
Домен 1: ICOSL N52H/N57Y/Q100P Домен 2: NKp30 L30V/A60V/S64P/S8 6G	201 215	ICOS-CD28 B7-H6	82792 (0,70)	68874 (0,98)	72269 (9,12)	561 (2,43)

Таблица 12
 Стековые варианты гибридные белки IgV Fc,
 включающие домен CD80 IgV и домен ICOSL IgV

Структура Домена от N-конца к C-концу: домен 1/домен 2/Fc	SEQ ID NO. (домен Ig)	Контр-структура, отобранная против	Активность связывания			Анализ коиммобилизации с анти-CD3 пг/мл IFN-гамма (соотношение IFN-гамма к исходному типу)
			CD28 MFI (соотношение MFI к исходному типу)	PD-L1 MFI (соотношение MFI к исходному типу)	ICOS MFI (соотношение MFI к исходному типу)	
Домен 1: CD80 WT Домен 2: ICOSL WT	152 196		1230 (1,00)	2657 (1,00)	11122 (1,00)	69 (1,00)
Домен 1: CD80 E88D/K89R/D90K/A91G/F92Y/K93R Домен 2: ICOSL N52S/N57Y/H94D/L96F/L98F/Q100R/G103E/F120S	189 213	PD-L1 ICOS/CD28	3383 (2,75)	4515 (1,70)	5158 (0,46)	90 (1,30)
Домен 1: CD80 A12T/H18L/M43V/F59L/E77K/P109S/I118T Домен 2: ICOSL N52S/N57Y/H94D/L96F/L98F/Q100R/G103E/F120S	193 213	PD-L1 ICOS/CD28	2230 (1,81)	2148 (0,81)	3860 (0,35)	112 (1,62)
Домен 1: CD80 A12T/H18L/M43V/F59L/E77K/P109S/I118T Домен 2: ICOSL N52D	193 199	PD-L1 ICOS/CD28	5665 (4,61)	6446 (2,43)	15730 (1,41)	126 (1,83)

Домен 1: CD80 E88D/K89R/D90K/A 91G/F92Y/K93R Домен 2: ICOSL N52H/N57Y/Q100P	189	PD-L1				
	201	ICOS/CD 28	6260 (5,09)	4543 (1,71)	11995 (1,08)	269 (3,90)
Домен 1: CD80 A12T/H18L/M43 V/F5 9L/E77K/P109S/ I118T Домен 2: ICOSL N52H/N57Y/Q100P	193	PD-L1				
	201	ICOS/CD 28	3359 (2,73)	3874 (1,46)	8541 (0,77)	97 (1,41)
Домен 1: ICOSL WT Домен 2: CD80 WT	196		3000 (1,00)	2966 (1,00)	14366 (1,00)	101 (1,00)
	152					
Домен 1: ICOSL N52S/N57Y/H94D/L9 6F/L98F/Q100R/G103 E/F120S Домен 2: CD80 E88D/K89R/D90K/A 91G/F92Y/K93R	213	ICOS/CD 28				
	189	PD-L1	3634 (1,21)	4893 (1,65)	6403 (0,45)	123 (1,22)
Домен 1: ICOSL N52S/N57Y/H94D/L9 6F/L98F/Q100R/G103 E/F120S Домен 2: CD80 A12T/H18L/M43 V/F5 9L/E77K/P109S/ I118T	213	ICOS/CD 28				
	193	PD-L1	1095 (0,37)	5929 (2,0)	7923 (0,55)	127 (1,26)
Домен 1: ICOSL N52D Домен 2: CD80 E88D/K89R/D90K/A 91G/F92Y/K93R	199	ICOS/CD 28				
	189	PD-L1	2023 (0,67)	5093 (1,72)	16987 (1,18)	125 (1,24)
Домен 1: ICOSL N52D Домен 2: CD80 A12T/H18L/M43 V/F5 9L/E77K/P109S/I118 T	199	ICOS/CD 28				
	193	PD-L1	3441 (1,15)	3414 (1,15)	20889 (1,45)	165 (1,63)
Домен 1: ICOSL N52H/N57Y/Q100P Домен 2: CD80 E88D/K89R/D90K/A 91G/F92Y/K93R	201	ICOS/CD 28				
	189	PD-L1	7835 (2,61)	6634 (2,24)	20779 (1,45)	95 (0,94)
Домен 1: ICOSL N52H/N57Y/Q100P Домен 2: CD80 A12T/H18L/M43 V/F5 9L/E77K/P109S/I118 T	201	ICOS/CD 28				
	193	PD-L1	8472 (2,82)	3789 (1,28)	13974 (0,97)	106 (1,05)

Таблица 13
 Стековые варианты гибридные белки IgV Fc, включающие домен CD80 или домен CD86 IgV и домен ICOSL IgV

Структура Домена от N-конца к C-концу: домен 1/домен 2/Fc	SEQ ID NO. (домен Ig)	Контр-структура, отображенная против	Активность связывания		Функциональная активность MLR IFN-гамма пг/мл
			PD-L1 MFI (соотношение MFI к исходному дикому типу)	CTLA-4 MFI (соотношение MFI к исходному дикому типу)	
Домен 1: CD80 WT Домен 2: ICOSL WT	152 196		1230 (1,00)	11122 (1,00)	1756 (1,00)
Домен 1: CD86 WT Домен 2: ICOSL WT	220 196		29343 (1,00)	55193 (1,00)	6305 (1,00)
Домен 1: CD80 R29H/Y31H/T41G/Y87N/E88G/K89E/D90N/A91G/P109S Домен 2: ICOSL N52S/N57Y/H94D/L96F/L98F/Q100R/G103E/F120S	192 213	CD28 ICOS/CD28	2280 (1,85)	3181 (0,29)	2281 (1,30)
Домен 1: CD80 I67T/L70Q/A91G/T120S Домен 2: ICOSL N52S/N57Y/H94D/L96F/L98F/Q100R/G103E/F120S	175 213	CD28 ICOS/CD28	2309 (1,88)	26982 (2,43)	1561 (0,89)
Домен 1: CD80 R29H/Y31H/T41G/Y87N/E88G/K89E/D90N/A91G/P109S Домен 2: ICOSL N52D	192 199	CD28 ICOS/CD28	4285 (3,48)	22744 (2,04)	1612 (0,92)
Домен 1: CD80 I67T/L70Q/A91G/T120S Домен 2: ICOSL N52D	175 199	CD28 ICOS/CD28	3024 (2,46)	16916 (1,52)	3857 (2,20)
Домен 1: CD80 R29H/Y31H/T41G/Y87N/E88G/K89E/D90N/A91G/P109S Домен 2: ICOSL N52H/N57Y/Q100P	192 201	CD28 ICOS/CD28	6503 (5,29)	7240 (0,65)	6886 (3,92)
Домен 1: CD80 I67T/L70Q/A91G/T120S	175	CD28	3110 (2,53)	4848 (0,44)	3393 (1,93)

Домен 2: ICOSL N52H/N57Y/Q100P	201	ICOS/CD 28			
Домен 1: CD86 Q35H/H90L/Q102H	221	CD28			
Домен 2: ICOSL N52S/N57Y/H94D/L9 6F/L98F/Q100R/G103 E/F120S	213	ICOS/CD 28	11662 (0,40)	21165 (0,38)	880 (0,14)
Домен 1: CD86 Q35H/H90L/Q102H	221	CD28			
Домен 2: ICOSL N52D	199	ICOS/CD 28	24230 (0,83)	73287 (1,33)	1110 (0,18)
Домен 1: CD86 Q35H/H90L/Q102H	221	CD28			
Домен 2: ICOSL N52H/N57Y/Q100P	201	ICOS/CD 28	1962 (0,07)	1630 (0,03)	587 (0,09)
Домен 1: ICOSL WT	196				
Домен 2: CD80 WT	152		3000 (1,00)	14366 (1,00)	4113 (1,00)
Домен 1: ICOSL WT	196				
Домен 2: CD86 WT	220		18005 (1,00)	53602 (1,00)	18393 (1,00)
Домен 1: ICOSL N52S/N57Y/H94D/L9 6F/L98F/Q100R/G103 E/F120S	213	ICOS/CD 28			
Домен 2: CD80 R29H/Y31H/T41G/Y 87N/E88G/K89E/D90 N/A91G/P109S	192	CD28	10426 (3,48)	51286 (3,57)	18680 (4,54)
Домен 1: ICOSL N52S/N57Y/H94D/L9 6F/L98F/Q100R/G103 E/F120S	213	ICOS/CD 28			
Домен 2: CD80 I67T/L70Q/A91G/T12 0S	175	CD28	17751 (5,92)	29790 (2,07)	10637 (2,59)
Домен 1: ICOSL N52D	199	ICOS/CD 28			
Домен 2: CD80 R29H/Y31H/T41G/Y 87N/E88G/K89E/D90 N/A91G/P109S	192	CD28	2788 (0,93)	25870 (1,80)	6205 (1,51)
Домен 1: ICOSL N52D	199	ICOS/CD 28			
Домен 2: CD80 I67T/L70Q/A91G/T12 0S	175	CD28	2522 (0,84)	13569 (0,94)	5447 (1,32)
Домен 1: ICOSL N52H/N57Y/Q100P	201	ICOS/CD 28			
Домен 2: CD80 R29H/Y31H/T41G/Y	192	CD28	9701 (3,23)	9187 (0,64)	5690 (1,38)
87N/E88G/K89E/D90 N/A91G/P109S					
Домен 1: ICOSL N52S/N57Y/H94D/L9 6F/L98F/Q100R/G103 E/F120S	213	ICOS/CD 28			
Домен 2: CD86 Q35H/H90L/Q102H	221	CD28	27050 (1,50)	21257 (0,40)	8131 (0,44)
Домен 1: ICOSL N52D	199	ICOS/CD 28			
Домен 2: CD86 Q35H/H90L/Q102H	221	CD28	34803 (1,93)	80210 (1,50)	6747 (0,37)
Домен 1: ICOSL N52H/N57Y/Q100P	201	ICOS/CD 28			
Домен 2: CD86 Q35H/H90L/Q102H	221	CD28	5948 (0,33)	4268 (0,08)	26219 (1,43)

Пример 9.

Получение и оценка сконструированных клеток, экспрессирующих трансмембранный иммуномодулирующий белок.

Были сконструированы Т-клетки, в которых трансмембранный иммуномодулирующий белок (TIP), включающий внеклеточный домен (ECD), содержащий либо вариант CD80, как описано выше, либо домен IgSF с модифицированной аффинностью из ICOSL, были совместно экспрессированы с химерным антигенным рецептором (CAR). TIP также содержал трансмембранный домен и цитоплазматический домен соответствующей последовательности трансмембранного белка CD80 или ICOSL дикого типа. Иммуномодулирующую активность сконструированных клеток сравнивали с клетками, которые экспрессировали только CAR или клетки, которые совместно экспрессировали соответствующий трансмембранный белок CD80 или ICOSL дикого типа с CAR.

Примерный CD80-TIP представляет собой вариантный CD80, имеющий домен IgSF с модифицированной аффинностью, содержащий аминокислотные мутации в доменах IgV и IgC, соответствующие I67T/L70Q/A91G/T120S, относительно положений во внеклеточном домене CD80, представленном в SEQ ID NO: 28 и трансмембранном и цитоплазматическом домене, соответствующем остаткам 243-288 в SEQ ID NO: 1. Аминокислотная последовательность примерного CD80-TIP изложена в SEQ ID NO: 241 и кодируется последовательностью нуклеотидов, представленной в SEQ ID NO: 242. Соответствующий трансмембранный белок CD80 дикого типа имел аминокислотную последовательность, представленную как аминокислотные остатки 35-288 в SEQ ID NO: 1 и кодировался аминокислотной последовательностью, представленной в SEQ ID NO: 251.

Примерный ICOSL-TIP представляет собой вариантный ICOSL, имеющий домен IgSF с модифицированной аффинностью, содержащий аминокислотные мутации в домене IgV, соответствующие N52H/I143T, относительно положений во внеклеточном домене ICOSL, указанном в SEQ ID NO: 32, и в трансмембранном и цитоплазматическом домене, соответствующем остаткам 257-302 в SEQ ID NO: 5. Аминокислотная последовательность примерного ICOSL-TIP представлена в SEQ ID NO: 243 и кодируется последовательностью нуклеотидов, представленной в SEQ ID NO: 244. Соответствующий трансмембранный белок ICOSL дикого типа имел аминокислотную последовательность, обозначенную как аминокислотные остатки 19-302 в SEQ ID NO: 5 и кодировался последовательностью аминокислот, представленной в SEQ ID NO: 252.

TIP, содержащий домен с модифицированной аффинностью или трансмембранный белок дикого типа, содержащий соответствующий домен IgSF с немодифицированной аффинностью, был совместно экспрессирован в Т-клетках с химерным антигенным рецептором 1-го поколения (CAR), содержащим внутриклеточный сигнальный домен CD3зета. CAR 1-го поколения включал ScFv, специфический для CD19 (SEQ ID NO: 345), шарнирный и трансмембранный домен, полученный из CD8 (SEQ ID NO: 346), и внутриклеточный сигнальный домен, полученный из CD3зета (из SEQ ID NO: 47). Нуклеотидная последовательность, кодирующая CD19 scFv-CD3зета CAR, представлена в SEQ ID NO: 248, а аминокислотная последовательность CAR19 scFv-CD3зета CD19 представлена в SEQ ID NO: 479.

Были получены нуклеотидные молекулы, кодирующие CAR отдельно, или также кодирующие один из примерных TIP или трансмембранные белки дикого типа, отделенных от CAR посредством саморасщепляющейся последовательности T2A (SEQ ID NO: 250 и кодируемые нуклеотидной последовательностью, представленной в SEQ ID NO: 249). Примеры конструкций содержат нуклеотидные последовательности, приведенные в табл. 14. Также в качестве контроля была создана нуклеотидная конструкция, кодирующая CAR 2-го поколения, дополнительно содержащая костимулирующий домен CD28 (CD19 scFv-CD28-CD3 зета).

Таблица 14
Нуклеотидные конструкции

	CAR (SEQ ID NO)	Линкер T2A (SEQ ID NO)	TIP (SEQ ID NO)
CD19 scFv – CD3 зета	+ (248)	-	-
CD19 scFv – CD3 зета – T2A – B7-1	+ (248)	+ (249)	CD80 дикого типа (251)
CD19 scFv – CD3 зета – T2A – B7-1 TIP	+ (248)	+ (249)	CD80 TIP (242)
CD19 scFv – CD3 зета – T2A – ICOSL	+ (248)	+ (249)	ICOSL дикого типа (252)
CD19 scFv – CD3 зета – T2A – ICOSL TIP	+ (248)	+ (249)	ICOSL TIP (244)

Нуклеотидные молекулы индивидуально клонировали в лентивирусный вектор, который использовали для трансдукции Т-клеток, выделенных из образцов РВМС человека, полученных от трех разных здоровых доноров. Лентивирусные частицы, содержащие нуклеотидные последовательности, получали после совместной трансфекции клеток НЕК293 с помощью векторов и конструкций для упаковки ленти-

вирусов. Лентивирусные частицы собирали из культуральной среды ультрацентрифугированием и титровали с помощью qRT-PCR. Мононуклеарные клетки периферической крови человека (PBMC) выделяли из трех нормальных доноров крови с использованием осаждения в градиенте плотности. PBMC культивировали в течение ночи с анти-CD3 и анти-CD28 антителами и IL-2, затем трансдуцировали препаратами лентивируса при множественности заражения 5:1. Лентивирусные векторы, кодирующие контрольный CAR 2-го поколения, использовали только для трансдуцирования клеток от одного донора.

Через две недели (14 дней) культивирования клетки анализировали на цитотоксичность после совместного культивирования с целевыми антиген-экспрессирующими клетками с использованием анализатора клеток Acea Real-Time Cell Analyzer (RTCA), который измеряет вариации импеданса в культуральной среде 96-луночного микроэлектронного планшета (E-plate), и показывает изменения в количестве клеток и морфологии клеток в графике реального времени. CD19-экспрессирующие клетки-мишени HeLa (HeLa-CD19) высевали в 96-луночный E-планшет, и импеданс каждого монослоя контролировали в течение 24 ч с помощью системы RTCA. Сконструированные T-клетки добавляли к лункам при соотношении эффектор-мишень 10: 1, и отслеживали лунки еще 48 ч. Результаты были отображены и записаны как значение клеточного индекса (CI, Cell Index), полученное из изменения измеренного электрического импеданса, и затем были преобразованы путем деления показаний CI всех лунок во всех временных точках на значение CI индивидуальных лунок в одно и то же время (исходный момент времени) для получения нормализованного значения клеточного индекса, представляющего процент значения в исходный момент времени (см. Zhang et al. "Introduction to the Data Analysis of the Roche xCELLigence® System with RTCA Package." Bioconductor. May, 3, 2016, bioconductor.org/packages/devel/bioc/vignettes/RTCA/inst/doc/aboutRTCA.pdf. Доступно с 9 сентября 2016 года). В этом анализе уменьшение импеданса монослоя отражает уничтожение клеток-мишеней с помощью трансдуцированных клеток.

Результаты показали, что снижение импеданса наблюдалась в клетках, экспрессирующих CAR 1-го поколения по сравнению с не-трансдуцированными T-клетками, хотя степень снижения импеданса для клеток, экспрессирующих CAR 1-го поколения, была меньше, чем для клеток, экспрессирующих CAR 2-го поколения. Снижение импеданса в клетках, экспрессирующих CAR 1-го поколения продолжалось вплоть до 8 ч анализа, тогда как импеданс CAR-экспрессирующих клеток 2-го поколения продолжало снижаться и после этого.

Как показано на фиг. 1, у одного донора, каждая из клеток, ко-экспрессирующих TIP или соответствующий трансмембранный белок дикого типа с CAR 1-го поколения, демонстрирует большее уменьшение импеданса, что указывает на большую цитотоксическую активность, по сравнению с клетками, экспрессирующими только CAR 1-го поколения. Кроме того, результаты показали, что цитотоксическая активность была большей в CAR-экспрессирующих клетках, которые совместно экспрессировали CD80-TIP или ICOSL-TIP относительно CAR-экспрессирующих клеток, которые совместно экспрессировали соответствующие трансмембранные белки CD80 или ICOSL дикого типа, содержащие домен IgSF с немодифицированной аффинностью. Наблюдаемые результаты этих сконструированных клеток с TIP показали, что цитотоксическая активность в клетках, коэкспрессирующих CD80-TIP или ICOSL-TIP с CAR, проявляет повышенную активность для модуляции цитотоксического иммунного ответа антигенспецифических T-клеток, таких как CAR-экспрессирующие T-клетки.

У двух других донорах клетки, экспрессирующие CD80-TIP, не приводили к намного более снижению импедансу по сравнению с клетками, экспрессирующими соответствующий трансмембранный белок CD80 дикого типа. У одного донора было недостаточно клеток для трансдукции трансмембранной белковой конструкцией дикого типа, хотя у этого донора ICOSL-TIP обеспечивал лучшую цитотоксичность по сравнению с другими тестируемыми конструкциями. В другом доноре клетки, экспрессирующие ICOSL-TIP, не приводили к более снижению импедансу по сравнению с клетками, экспрессирующими соответствующий трансмембранный белок ICOSL дикого типа. В тестируемых клетках все клетки, коэкспрессирующие либо CD80-TIP, ICOSL-TIP, либо соответствующий трансмембранный белок дикого типа с CAR, проявляли большую цитотоксическую активность, чем клетки, экспрессирующие только CAR первого поколения. Различия в результатах, наблюдаемых среди доноров, могут быть связаны с различиями в T-клетках среди доноров, различиями в уровнях экспрессии различных сконструированных белков на поверхности клеток, конкретными условиями, используемыми в этом примерном анализе для оценки цитолиза клеток (например, при оценке трансформированных клеток 14-го дня, при оценке отношения одиночный эффектор:клетка-мишень) или другими факторами.

Пример 10.

Оценка связывания и активности доменных вариантов ICOSL IgSF.

Дополнительные варианты ECD ICOSL идентифицировали с помощью способа селекции дрожжей, по существу, как описано выше, и использовали для получения гибридных белков ECD-Fc, как описано в примере 5. Были проведены исследования связывания для оценки специфичности и аффинности иммуномодулирующих белков с доменом ICOSL для когнатных партнеров связывания по существу так, как описано в примере 6.

А. Связывание и функциональная характеристика.

Связывание оценивали с клетками, экспрессирующими полноразмерные когнатные партнеры связывания CD28, ICOS и CTLA-4, по существу, как описано в примере 6. Биоактивность вариантов ECD ICOSL также оценивали в анализе коиммобилизации с анти-CD3 или реакции смешанных лимфоцитов человека (MLR) по существу, как описано в примере 6, за исключением того, что для анализа коиммобилизации костимулирующую активность определяли культурой человеческих Т-клеток со смесью 10 нМ связанных с планшетом антител против CD3 и 40 нМ ICOSL Fc.

В табл. 15 показаны примерные результаты для дополнительных вариантов домена ICOSL IgSF по связыванию с контрструктурами, экспрессируемыми клетками, и по биоактивности в анализе коиммобилизации с анти-CD3 или MLR-анализе. Примерные аминокислотные замены, изображенные в табл. 15, обозначены номером аминокислотного положения, соответствующего аналогичной референсной (например, немодифицированной) последовательности ICOSL ECD, представленной в SEQ ID NO: 32. Положение аминокислоты указывается посередине с соответствующей немодифицированной (например, дикого типа) аминокислотой, указанной перед номером, и идентифицированной аминокислотной заменой, указанной после номера. В столбце 2 указан идентификатор SEQ ID NO для вариантного ECD для каждой вариантной гибридной молекулы ECD-Fc.

Результаты, представленные в табл. 15, показывают активность связывания, измеренную с помощью значения средней интенсивности флуоресценции (MFI) для связывания каждой вариантной Fc-гибридной молекулы с клетками, сконструированными для экспрессии когнатного контрструктурного лиганда и отношение MFI по сравнению со связыванием соответствующей референсной (например, немодифицированной) гибридной молекулы ECD-Fc, не содержащей аминокислотных замен, с тем же контрструктурным лигандом, экспрессируемым клетками. Функциональная активность вариантных Fc-гибридных молекул в отношении модуляции активности Т-клеток также показана на основе рассчитанных уровней IFN-гамма в культуральных надосадочных жидкостях (пг/мл), получаемых либо i) с указанной вариантной гибридной молекулой ECD-Fc, коиммобилизованной с анти-CD3 либо ii) с указанной вариантной гибридной молекулой ECD-Fc в анализе MLR. В табл. также показано отношение IFN-гамма, вырабатываемое каждым вариантом ECD-Fc, по сравнению с соответствующим немодифицированным (родительским) ECD-Fc в обоих функциональных анализах.

Результаты показывают, измененную, в том числе увеличенную, аффинность связывания доменных вариантов ICOSL IgSF с модифицированной аффинностью, по меньшей мере, с одним когнатным контрструктурным лигандом, и/или улучшение иммунологической активности. В частности, аналогично исходным полученным вариантам, указанным в примере 6, выбор привел к идентификации ряда дополнительных вариантов домена ICOSL IgSF, которые были модифицированы по аффинности, которые проявляют повышенное связывание, по меньшей мере, с одним, а в некоторых случаях более чем с одним когнатным контрструктурным лигандом. Кроме того, результаты показали, что аффинная модификация вариантных молекул также демонстрирует улучшенные активности как для увеличения, так и для уменьшения иммунологической активности в зависимости от формата молекулы, как описано в примере 6.

Таблица 15

Варианты ICOSL: данные связывания и данные костимулирующей активности

Мутация(ии) ICOSL	SEQ ID NO. (ECD)	ICOS tfxn MFI (исходное соотношение)	CD28 tfxn MFI (исходное соотношение)	CTLA-4 tfxn MFI (исходное соотношение)	анализ коиммобилизации Анти-CD3 IFN-гамма пг/мл (исходное соотношение)	MLR IFN-гамма пг/мл (исходное соотношение)
N52H, F78L, Q100R, C198R	373	9568 (0,12)	1966 (0,24)	1454 (0,12)	130 (0,31)	5927 (1,84)
N52H, N57Y, Q100R, V110D, C198R, S212G	364	9418 (1,16)	136665 (16,55)	115352 (9,59)	944 (2,21)	821 (0,25)

044346

N52H, N57Y, R75Q, Q100P, V110D	374	5558 (0,07)	7465 (0,90)	4689 (0,39)	122 (0,28)	1136 (0,35)
N52H, N57Y, Q100R, C198R	365	9148 (1,13)	134923 (16,33)	83241 (6,92)	1060 (2,48)	375 (0,12)
N52H, N57Y, L74Q, V110D, S192G	375	9448 (1,17)	128342 (15,54)	123510 (10,26)	1137 (2,66)	889 (0,28)
N52H, Q100R	285	9478 (1,17)	151977 (18,40)	133929 (11,13)	972 (2,28)	794 (0,25)
N52H, S121G, C198R	376	9128 (1,13)	124732 (15,10)	182607 (15,18)	827 (1,94)	1257 (0,39)
A20V, N52H, N57Y, Q100R, S109G	287	5828 (0,72)	76973 (9,32)	73640 (6,12)	447 (1,05)	2283 (0,71)
N52H, N57Y, Q100P, C198R	461	9548 (1,18)	130676 (15,82)	81966 (6,81)	1125 (2,64)	643 (0,20)
N52H, N57Y, R61S, Q100R, V110D, L173S	289	1018 (0,13)	9129 (1,11)	5790 (0,48)	109 (0,25)	5094 (1,58)
N52H, N57Y, Q100R, V122A	290	9978 (1,23)	137372 (16,63)	70764 (5,88)	1316 (3,08)	473 (0,15)
N52H, N57Y, Q100R, F172S	291	1028 (1,27)	135821 (16,44)	73320 (6,09)	1561 (3,66)	486 (0,15)
N52H, N57Y, Q100R	283	9858 (1,22)	140612 (17,02)	75106 (6,24)	1648 (3,86)	778 (0,24)
N52S, F120S, N227K	377	9438 (1,17)	67796 (8,21)	82370 (6,85)	1157 (2,71)	1626 (0,50)
N52S, N194D	366	9798 (1,21)	59431 (7,19)	74502 (6,19)	1671 (3,91)	1690 (0,52)
N52S, V97A	294	3138 (0,04)	1733 (0,21)	1541 (0,13)	84 (0,20)	3858 (1,20)
N52S, F120S	293	9068 (1,12)	67233 (8,14)	97880 (8,13)	1178 (2,76)	2814 (0,87)
N52S, G72R	295	9288 (1,15)	51638 (6,25)	62339 (5,18)	1161 (2,72)	2947 (0,91)
N52S, A71T, A117T, T190A, C198R	378	8918 (1,10)	44044 (5,33)	56646 (4,71)	1076 (2,52)	4031 (1,25)
N52S, E220G	297	3878 (0,05)	2047 (0,25)	1796 (0,15)	122 (0,29)	1927 (0,60)
Y47H, N52S, V107A, F120S	298	3268 (0,04)	2562 (0,31)	2104 (0,17)	334 (0,78)	4390 (1,36)
WT ICOSL	32	8088	8260	12033	427 (1,00)	3226

044346

		(1,00)	(1,00)	(1,00)		(1,00)
T43A, N52H, N57Y, L74Q, D89G, V110D, F172S	379	2821 (0,02)	2180 (0,49)	2051 (0,12)	184 (0,75)	
N52H, N57Y, Q100R, V107I, V110D, S132F, I154F, C198R, R221G	381	174586 (0,97)	122383 (27,24)	76202 (4,31)	985 (4,01)	1037 (0,36)
E16V, N52H, N57Y, Q100R, V110D, H115R, Y152C, K156M, C198R	300	190765 (1,05)	129070 (28,73)	68488 (3,87)	4288 (17,46)	1225 (0,43)
Q37R, N52H, N57Y, Q100R, V110N, S142F, C198R, D217V, R221G	301	148638 (0,82)	91104 (20,28)	13498 (0,76)	62 (0,25)	7643 (2,68)
N52H, N57Y, Q100R, V110D, C198R	302	179194 (0,99)	123312 (27,45)	84136 (4,76)	762 (3,10)	1342 (0,47)
N52H, N57Y, Q100R, V110D, V116A, L161M, F172S, S192G, C198R	303	5236 (0,03)	4160 (0,93)	3305 (0,19)	49 (0,20)	2039 (0,72)
F27S, N52H, N57Y, V110N	304	20154 (0,11)	8613 (1,92)	3903 (0,22)	83 (0,34)	7522 (2,64)
F27S, N52H, N57Y, V110N	304	5236 (0,03)	4160 (0,93)	2957 (0,17)	40 (0,16)	-
N52S, H94E, L96I, S109N, L166Q,	305	198604 (1,10)	100361 (22,34)	102892 (5,82)	1253 (5,10)	5645 (1,98)
S18R, N52S, F93L, I143V, R221G	306	154561 (0,85)	7625 (1,70)	4254 (0,24)	203 (0,83)	5239 (1,84)
A20T, N52D, Y146C, Q164L	307	149661 (0,83)	9073 (2,02)	6901 (0,39)	287 (1,17)	4829 (1,69)
V11E, N30D, N52H, N57Y, H94E, L96I, L98F, N194D, V210A, I218T	308	180016 (1,00)	120230 (26,76)	62809 (3,55)	2218 (9,03)	7283 (2,56)
N52S, H94E, L96I, V122M	309	198717 (1,10)	88901 (19,79)	94231 (5,33)	590 (2,40)	618 (0,22)
N52H, N57Y, H94E, L96I, F120I, S126T, W153R, I218N	310	87711 (0,48)	42035 (9,36)	31798 (1,80)	67 (0,27)	2500 (0,88)
M10V, S18R, N30D, N52S, S126R, T139S, L203F	311	180665 (1,00)	64929 (14,45)	48362 (2,73)	1193 (4,86)	13647 (4,79)

S25G, N30D, N52S, F120S, N227K	312	178834 (0,99)	66127 (14,72)	46631 (2,64)	1246 (5,07)	2202 (0,77)
N30D, N52S, L67P, Q100K, D217G, R221K, T225S	313	18630 (0,10)	1986 (0,44)	1940 (0,11)	54 (0,22)	2752 (0,97)
WT ICOSL	32	180900 (1,00)	4493 (1,00)	17685 (1,00)	246 (1,00)	2850 (1,00)
R26S, N52H, N57Y, V110D, T137A, C198R	908	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A
N52H, N57Y, Q100R, V110D, A117T, T190S, C198R	314	2831 (0,04)	2881 (0,57)	2464 (0,23)	59 (0,08)	-
N52H, N57Y, Q100R, V110D, F172S, C198R	315	58478 (0,79)	74031 (14,75)	56850 (5,33)	712 (0,96)	1093 (0,23)
S25G, F27C, N52H, N57Y, Q100R, V110D, E135K, L173S, C198R	316	22514 (0,30)	21320 (4,25)	20450 (1,92)	353 (0,48)	5765 (1,21)
N52H, N57Y, V110A, C198R, R221I	317	84236 (1,14)	81842 (16,31)	121519 (11,39)	4593 (6,18)	1137 (0,24)
M10I, S13G, N52H, N57Y, D77G, V110A, H129P, I143V, F172S, V193M, C198R	318	6362 (0,09)	6001 (1,20)	4834 (0,45)	141 (0,19)	4326 (0,91)
N52H, N57Y, R61C, Y62F, Q100R, V110N, F120S, C198R	319	4355 (0,06)	4316 (0,86)	3430 (0,32)	110 (0,15)	6854 (1,44)
N52H, N57Y, Q100R, L102R, V110D, H115R, C198R	367	96736 (1,31)	77881 (15,52)	148012 (13,88)	8765 (11,79)	630 (0,13)
N52H, N57Y, Q100R, V110D, N144D, F172S, C198R	321	67578 (0,91)	64953 (12,94)	95731 (8,98)	1672 (2,52)	1490 (0,31)
N52S, H94E, L98F, Q100R,	322	80690 (1,09)	78750 (15,69)	148160 (13,89)	3564 (4,80)	1497 (0,32)
N52S, E90A	323	108908 (1,47)	31086 (6,19)	108866 (10,21)	4564 (6,14)	3927 (0,83)
N30D, K42E, N52S	324	85726 (1,16)	4293 (0,86)	10755 (1,01)	5211 (7,01)	5656 (1,19)
N52S, F120S, I143V, I224V	325	90862 (1,23)	28443 (5,67)	105229 (9,87)	4803 (6,46)	4357 (0,92)
WT ICOSL	32	73964 (1,00)	5018 (1,00)	10665 (1,00)	743 (1,00)	4748 (1,00)

С. Выработка цитокинов в анализах костимуляции с анти-CD3.

Примерные варианты ECD ICOSL Fc-гибридные молекулы, описанные выше, были дополнительно оценены на предмет стимуляции цитокинов IL-17 в анализе костимулирующей (коиммобилизационной) биоактивности с анти-CD3, описанном выше. Смесь 10 нМ связанных с планшетом анти-CD3 и 40 нМ ICOSL Fc культивировали с человеческими Т-клетками. Надосадочные жидкости собирали и определяли уровни IL-17 с помощью ELISA. Измеряли количество IL-17 в культуральных надосадочных жидкостях (пг/мл), полученного с помощью указанных вариантных гибридных молекул ECD-Fc и соответствующим немодифицированным (родительским) ECD-Fc, коиммобилизованным с анти-CD3. Для сравнения, также в этой таблице, показаны результаты по выработке IFN-гамма в том же анализе, что отображено в табл. 15 для примерных вариантов.

Результаты представлены в табл. 16, который отображают пг/мл IL-17, измеренного в надосадочной жидкости, а также соотношения (кратное увеличение) IL-17, продуцируемого с помощью каждого варианта ECD-Fc по сравнению с соответствующим немодифицированным ECD-Fc (дикого типа). Аналогичные результаты показаны для IFN-гамма. Также показан % общего количества цитокинов IL-17 или IFN-гамма, продуцируемых клетками. Результаты показали, что в анализе костимуляции аффинная модификация вариантных молекул продемонстрировала измененную функциональную активность Т-клеток в отношении увеличения IL-17 в дополнение к IFN-гамма.

Таблица 16

Данные костимулирующей биоактивности для доменных вариантов ICOSL IgSF

Мутация(ии) ICOSL	SEQ ID NO. (ECD)	IL-17A [пг/мл]	IL-17A кратнос- ть ↑WT	IFN-g [пг/мл]	IFN-g крат- ность ↑WT	Об- щая крат- ность ↑WT	% от общего выработанного цитокина		% Общий IL-17 + IFN-g
							% IL-17	% IFN-g	
N52H, N57Y, Q100R, C198R	365	617	7,93	1060	2,48	10,42	5,51	0,77	6,28
N52H, N57Y, Q100R, V122A	290	647	8,33	1316	3,08	11,41	5,79	0,96	6,75
N52H, N57Y, Q100R, F172S	291	549	7,06	1561	3,66	10,72	4,91	1,14	6,05
N52Y, N57Y, F138L, L203P	112	90	1,05	1999	2,69	3,74	0,81	2,91	3,72
V11E, N30D, N52H, N57Y, H94E, L96I, L98F, N194D, V210A, I218T	308	319	3,16	2218	9,03	12,19	2,85	3,23	6,08
N52H, N57Y, Q100R, L102R, V110D, H115R, C198R	367	510	5,90	8765	11,79	17,70	4,56	12,78	17,33
N52H, N57Y, Q100R	283	473	6,08	1648	3,86	9,94	4,23	1,20	5,43
N52H, Q100R	285	358	4,60	972	7,01	11,62	3,20	0,71	3,91
N52H, N57Y, Q100R, V110D, C198R, S212G	364	124	1,60	944	2,21	3,81	1,11	0,69	1,80
N52H, N57Y, Q100P	113	127	1,47	4922	6,62	8,09	1,14	7,17	8,31
E16V, N52H, N57Y, Q100R, V110D, H115R, Y152C, K156M, C198R	300	22	7,11	130	17,46	24,57	6,41	6,25	12,66
N30D, K42E, N52S	324	349	4,04	5211	7,01	11,05	3,12	7,60	10,71
N52S, F120S, I143V, I224V	325	292	3,39	4803	6,46	9,85	2,61	7,00	9,62
N52S, E90A	323	306	3,54	4564	6,14	9,68	2,73	6,65	9,39
N52H, N57Y, V110A, C198R, R221I	317	290	3,35	4593	6,18	9,53	2,59	6,69	9,28
N52S, N194D	366	428	5,50	1671	3,90	9,4	1,52	5,19	5,40
N52H, I143T	135	84	-	1727	-	3,30	0,75	2,52	3,27
N52D	111	126	-	1447	-	3,41	1,13	2,11	3,23

Пример 11.

Получение дополнительной сконструированной Т-клетки, экспрессирующей трансмембранный иммуномодулирующий белок, и оценка пролиферации.

В этом примере описывается получение дополнительных сконструированных Т-клеток, в которых трансмембранный иммуномодулирующий белок (TIP), содержащий внеклеточный домен (ECD), включающий домен ICOSL IgSF с модифицированной аффинностью, был совместно экспрессирован с химерным антигенным рецептором (CAR). В частности, TIP был получен для включения ECD примерного вариантного ICOSL, содержащего аминокислотные мутации N52D, N52H/N57Y/Q100P, E16V/N52H/N57Y/Q100R/V110D/H115R/Y152C/K156M/C198R или N52H/N57Y/Q100R относительно положений во внеклеточном домене ICOSL, представленном в SEQ ID NO: 32. TIP также содержал трансмембранный домен и цитоплазматический домен соответствующей последовательности трансмембранного белка ICOSL дикого типа, соответствующего остаткам 257-302 SEQ ID NO: 5. Последовательность TIP с сигнальным пептидом и без него выглядит следующим образом: N52D (SEQ ID NO: 496 и 497); N52H/N57Y/Q100P (SEQ ID NO: 498 и 499); E16V/N52H/N57Y/Q100R/V110D/H115R/Y152C/K156M/C198R (SEQ ID NO: 500 и 501) и N52H/N57Y/Q100R (SEQ ID NO: 502 и 503). Для сравнения полноразмерный трансмембранный ICOSL дикого типа (аминокислотные остатки 19-302 SEQ ID NO: 5) также был экспрессирован в клетках. Последовательность TIP дикого типа с сигнальным пептидом и без него изложена в SEQ ID NO: 494 и 495. Нуклеиновая кислота, кодирующая TIP, также включала последовательность, кодирующую зеленый

флуоресцентный белок (GFP), отделенный от TIP с помощью саморасщепляющейся последовательности T2A.

TIP, содержащий домен с модифицированной аффинностью или трансмембранный белок дикого типа, содержащий соответствующий домен IgSF с немодифицированной аффинностью, был совместно экспрессирован в Т-клетках с химерным антигенным рецептором (CAR). Нуклеотидная последовательность, кодирующая CAR, кодирует, по порядку: сигнальную последовательность CD8 (SEQ ID NO: 481), анти-CD19 scFv (SEQ ID NO: 482), шарнирную/трансмембранную область, полученную из CD8 (SEQ ID NO: 483), костимулирующий сигнальный домен, полученный из 4-1BB (SEQ ID NO: 484) и сигнальный домен CD3 дзета (SEQ ID NO: 247). Полученный анти-CD19 CAR имеет аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO: 490. Нуклеиновая кислота, кодирующая CAR, также включала последовательность, кодирующую синий флуоресцентный белок (BFP, SEQ ID NO: 489), отделенный от CAR с помощью саморасщепляющейся последовательности T2A (приведенной в SEQ ID NO: 488).

По отдельности были получены вирусные векторные конструкции, в которых были клонированы либо нуклеотидная молекула, кодирующая CAR отдельно, либо нуклеотидная молекула, кодирующая один из приведенных в качестве примера TIP или ICOSL дикого типа. Вирусный вектор, кодирующий CAR, и вирусный вектор, кодирующий TIP или ICOSL дикого типа, были совместно трансформированы в Т-клетки. Для трансдукции первичные Т-клетки активировали анти-CD3 и анти-CD28-гранулами (Dyna) при соотношении гранул: 1: 1 и инкубировали в присутствии 100 МЕ/мл IL-2 при 37°C в течение 2 дней. Т-клетки затем собирали и трансдуцировали с помощью 400 мкл вирусной надосадочной жидкости CAR и 400 мкл вирусной надосадочной жидкости TIP в присутствии 8 мкг/мл полибрена. Клетки были подвергнуты центрифужной инокуляции при 1000 g в течение 30 мин при 30°C. Затем клетки переносили и инкубировали в течение ночи при 37°C. После инкубации клетки собирали и удаляли вирусную надосадочную жидкость. Клетки ресуспендировали с полной средой и 50 МЕ/мл IL-2. Клетки размножали, пополняли IL-2 и среду каждые два дня в течение 6 дней. Гранулы удаляли из клеток с использованием магнита и подсчитывали перед оценкой в анализе пролиферации. Примерный профиль экспрессии TIP и CAR в примерных трансдуцированных Т-клетках показан на фиг. 2А.

Для оценки пролиферации Т-клеток CAR и CAR-TIP Т-клеток в ответ на антиген, клетки метили с помощью следовых количеств красителя дальнего красного спектра. CD19-экспрессирующие целевые клетки Nalm6 титровали, начиная с соотношения мишени:Т-клетки 1,5: 1 и разведением 1:2 с 8-точечным разбавлением. К клеткам Nalm6 добавляли меченные клетки CAR Т или Т-клетки CAR-TIP, и культуру инкубировали в течение 4 дней до того, как клетки были проанализированы с помощью проточной цитометрии. Надосадочную жидкость собирали и дополнительно оценивали в анализе высвобождения цитокинов.

Как показано на фиг. 2В, CAR+ первичные Т-клетки пролиферируют дозозависимым образом в клетки CD19+ NALM6. По сравнению с Т-клетками только с CAR, Т-клетки, коэкспрессирующие CAR и ICOSL дикого типа, или один из примерных ICOSL TIP, демонстрировали повышенную пролиферацию по сравнению с Т-клетками, экспрессирующими только CAR. Совместная экспрессия CAR и TIP, содержащих либо варианты N52H/N57Y/Q100P, E16V/N52H/N57Y/Q100R/V110D/H115R/Y152C/K156M/C198R, либо вариант N52H/N57Y/Q100R ICOSLECD, демонстрировала большую пролиферацию, чем Т-клетки коэкспрессирующие CAR и ICOSL дикого типа, что указывает на то, что TIP, экспрессированные на первичных Т-клетках, обеспечивают улучшенный костимулирующий сигнал для усиления пролиферации Т-клеток.

Пример 12.

Очистка и оценка очищенных вариантов домена IgSF ICOSL.

Стратегия очистки была использована для примерных отобранных кандидатов, описанных в примерах 6 и 10. Человеческие клетки, полученные из клеточной линии 293 (Expi293), транзитивно трансфицировали экспрессирующей конструкцией, и в клетках экспрессировалась гибридная молекула ECD ICOSL Fc. Затем гибридные белки Fc очищали из надосадочных жидкостей с помощью протеина А и аффинной хроматографии (MabSelect SuRe). За этой начальной стадией очистки проводилась эксклюзионная хроматография (SEC) для дополнительной очистки белков (Superdex200 16x60). Образцы после обеих стадий очистки сохраняли и сравнивали с помощью аналитической SEC. Концентрация белка была определена после очистки на протеине А. Полученные очищенные белки также анализировали аналитической SEC на высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ) для оценки чистоты.

Процент основного пика в очищенных образцах определяли и по сравнению с белком, очищенным изначально на стадии с протеином А (% основного пика пула прот. А) по сравнению с белком, очищенным с помощью протеина А с последующей препаративной SEC (% основного пика пула SEC T=D0). Как показано в табл. 17, дополнительная стадия SEC значительно увеличивает чистоту белка очищенных белков. Для дальнейшей оценки стабильности белков, белки, очищенные препаративной SEC, оставляли при комнатной температуре в течение 24 ч, а затем оценивали и сравнивали по основному пику с помощью ВЭЖХ (% основного пика пула SEC T=D24) и сравнивали с образцом D0. Было определено изменение в % основного пика в D0 по сравнению с D24 (▲% основного пика пула SEC). Как показано в табл. 17, большая часть протестированных примерных вариантных гибридных молекул ECD ICOSL Fc демон-

стрировали незначительное изменение в % основного пика, что указывает на минимальную агрегацию вариантов белка.

Таблица 17
Очистка вариантов белков ICOSL

Мутация (ии) ICOSL	SEQ ID NO. (ECD)	Expri29 3 прод. Прот. А мг/л	% основног о пика пула Прот. А	% основног о пика пула SEC T=D0	% основног о пика пула SEC T=D24	▲% основног о пика пула SEC
N52S, N194D	300	60	73,8	97,1	95,8	1,3
N52H, N57Y, Q100R, F172S	317	95	65,4	90,9	86	4,9
N52S, E90A	364	73	50,6	87,9	78,6	9,3
N52H, Q100R	308	58	-	-	-	-
N52H, N57Y, Q100R	135	134	93,2	96	92,7	3,3
N52S, F120S, I143V, I224V	111	136	90,4	95,5	93,3	2,2
N52H, N57Y, Q100R, C198R	300	60	73,8	97,1	95,8	1,3
N52H, N57Y, Q100P	317	95	65,4	90,9	86	4,9
N30D, K42E, N52S	364	73	50,6	87,9	78,6	9,3
N52H, N57Y, Q100R, L102R, V110D, H115R, C198R	308	58	-	-	-	-
N52H, N57Y, Q100R, V122A	135	134	93,2	96	92,7	3,3
N52Y/N57Y/F138L/L203 P	111	136	90,4	95,5	93,3	2,2
E16V, N52H, N57Y, Q100R, V110D, H115R, Y152C, K156M, C198R	300	60	73,8	97,1	95,8	1,3
N52H, N57Y, V110A, C198R, R221I	317	95	65,4	90,9	86	4,9
N52H, N57Y, Q100R, V110D, C198R, S212G	364	73	50,6	87,9	78,6	9,3
V11E, N30D, N52H, N57Y, H94E, L96I, L98F, N194D, V210A, I218T	308	58	-	-	-	-
N52H, I143T	135	134	93,2	96	92,7	3,3
N52D	111	136	90,4	95,5	93,3	2,2

Пример 13.

Оценка костимулирующей биоактивности очищенных отобранных вариантов доменов ICOSL IgSF.

Примерные гибридные молекулы ECD ICOSL Fc, очищенные, как описано в примере 12, оценивали по их биоактивности с помощью MLR, по существу, как описано в примере 6. Смесь из 10 нМ или 40 нМ вариантных ICOSL Fc-белков связывали в течение ночи в 96-луночных планшетах в присутствии 10 нМ анти-CD3. Планшеты промывали и в течение 96 ч добавляли 100000 меченых CFSE пан Т-клеток. Надосадочные жидкости собирали, и уровни IFN-гамма и IL-17 измеряли с помощью ELISA.

Результаты по секреции цитокинов, индуцированной костимуляцией анти-CD3 с примерными тестируемыми вариантами (10 нМ и 40 нМ ICOSL Fc), показаны на фиг. 3А и 3А, где представлены примерные аминокислотные замены (замещения) доменов IgSF в ECD из ICOSL. Гистограммы на фиг. 3А и 3В демонстрируют количество секретируемого IFN-гамма и IL-17, соответственно, с помощью ELISA в надосадочных жидкостях (пг/мл).

Уровень высвобождения цитокинов, индуцированного костимуляцией анти-CD3 с тестируемыми вариантами по сравнению с уровнем, индуцированным костимуляцией анти-CD3 с WT ICOSL, обозначен горизонтальной линией. Результаты показали, что аффинная модификация вариантных молекул проявляет активность в отношении модуляции функциональной активности Т-клеток, в том числе в отношении существенного увеличения секреции IFN-гамма и IL-17 в анализе костимуляции. Повышенная иммунологическая активность наблюдалась с некоторыми вариантами.

Пример 14.

Оценка пролиферации очищенных отобранных вариантов домена ICOSL IgSF.

Примерные варианты гибридных молекул ECD ICOSL Fc, очищенных, как описано в примере 12, были оценены по способности костимулировать анти-CD3-индуцированную пролиферацию Т-клеток. Первичные Т-клетки метили карбоксифлуоресцеин сукцинимидиловым эфиром (CFSE). Смесь 10 нМ или 40 нМ вариантного белка ECD ICOSL Fc или белка ICOSL дикого типа связывали в течение ночи с 96-луночными планшетами в присутствии 10 нМ анти-CD3 и затем помещали Т-клетки и инкубировали в течение 3 дней. В качестве контроля пролиферация также оценивалась в присутствии связанных анти-

CD3 и IgG или IgG отдельно. Клетки окрашивали на поверхностные маркеры CD4 или CD8, а пролиферацию Т-клеток, CD4+ Т-клеток или CD8+ Т-клеток определяли путем оценки CFSE-разбавления с помощью проточной цитометрии.

Результаты приведены на фиг. 4А и 4В для примерных вариантов, протестированных при 40 нМ и 10 нМ ICOSL, соответственно. Как показано на фиг. 4А, почти все протестированные варианты гибридные молекулы ECD ICOSL Fc индуцировали пролиферацию, превышающую пролиферацию для контрольного WT. Как показано на фиг. 4В, различия в пролиферации были более очевидными при 10 нМ с некоторыми вариантами, обеспечивающими максимальную пролиферацию даже при этой более низкой концентрации.

Пример 15.

Оценка связывания и активности очищенных отобранных доменных вариантов ICOSL IgSF.

Примерные варианты гибридные молекулы ECD ICOSL Fc, очищенные, как описано в примере 12, оценивали на предмет связывания и функциональные активности с использованием способов, по существу, как описано в примере 6, или Примере 10.

А. Проточные цитометрические анализы связывания.

Клетки человека, полученные из клеточной линии 293 (Expri293) трансфицировали CD28, CTLA-4, ICOS или ложно трансфицировали. Затем клетки инкубировали с гибридными молекулами ECD ICOSL Fc или ECD ICOSL-Fc дикого типа, которые титровали от 100000 пМ до 46 пМ, и связывание наблюдали с использованием PE-конъюгированного антитела против Fc человека, как описано в примере 6. Связывание оценивали с помощью проточной цитометрии и средней интенсивности флуоресценции (MFI), а процент (%) клеток, положительных для сигнала, определяли с использованием программного обеспечения Cell Quest Pro (Becton Dickinson, США). Определяли концентрацию ICOSL-Fc, которая давала полу-максимальный ответ MFI (MFI EC50) или % положительных клеток (% (+) EC50).

В табл. 18 представлены результаты. Примерные аминокислотные замены, изображенные в табл. 18, обозначены номером аминокислотного положения, соответствующего аналогичной референсной (например, немодифицированной) последовательности ICOSL ECD, представленной в SEQ ID NO: 32. Для некоторых значений (например, связывание WT с CD28) невозможно получить EC50, поэтому значение 1000000 пМ было произвольно выбрано для целей форматирования данных. Подобно результатам, полученным в предыдущих анализах связывания, описанных в примере 10 выше, наблюдалась измененная аффинность связывания вариантной гибридной молекулы ICOSL ECD-Fc, по меньшей мере, для одного когнатного контрструктурного лиганда.

Таблица 18
EC50 по данным проточной цитометрии для вариантов ICOSL

Мутация(ии) ICOSL	SEQ ID NO. (ECD)	CD28	CD28	CTLA-4	CTLA-4	ICOS	ICOS
		MFI EC50 [пМ]	% (+) EC50 [пМ]	MFI EC50 [пМ]	% (+) EC50 [пМ]	MFI EC50 [пМ]	% (+) EC50 [пМ]
WT ICOSL	32	1000000	1000000	1000000	1000000	10543	762
N52H, I143T	135	19147	567	20259	1891	2666	286
N52H, N57Y, Q100R, C198R	365	950	159	73548	422	1032	179
N52H, N57Y, Q100R, V122A	290	29701	152	1008	293	302	64
N52H, N57Y, Q100R, F172S	291	1006	231	1332	396	779	130
N52Y/N57Y/F138L/L203P	112	7844	386	7457	994	3104	408
V11E, N30D, N52H, N57Y, H94E, L96I, L98F, N194D, V210A, I218T	308	5961	595	6909	1026	5514	852
N52H, N57Y, Q100R, L102R, V110D, H115R, C198R	367	1034	307	23328	579	3172	347
N52H, N57Y, Q100R	283	1665	238	11002	533	383	131
N52H, Q100R	285	1305	274	8593	1997	702	167

N52H, N57Y, Q100R, V110D, C198R, S212G	364	4987	594	30382	922	50219	814
N52H, N57Y, Q100P	113	21137	402	22651	758	4090	320
E16V, N52H, N57Y, Q100R, V110D, H115R, Y152C, K156M, C198R	300	2508	387	5399	806	2381	421
N30D, K42E, N52S	324	-	3683800	8593	1997	3251	558
N52S, F120S, I143V, I224V	325	902400	9060	28126	2948	4366	245
N52S, E90A	323	1339700	31302	31419	5828	5225	473
N52H, N57Y, V110A, C198R, R221I	317	1809	426	7201	841	1293	433
N52S, N194D	366	944669	11876	1254880	5170	473	206
N52D	111	288617	17793	396841	3891	2642	137

В. Анализ связывания ForteBio.

Белок-белковые взаимодействия между рецепторами и иммуномодулирующими белками с вариантным доменом ICOSL дополнительно оценивали с использованием анализов связывания ForteBio. ICOS, CD28 и CTLA-4 загружали индивидуально на античеловеческие датчики захвата (ForteBio Octet АНС) и немодифицированную молекулу ICOSL ECD-Fc дикого типа, гибридную молекулу PD-L2 ED-Fc дикого типа или варианты гибридных молекул ICOSL Fc связывали с рецепторами в 4-точечных титрованиях. Каждое титрование было глобально подогнано для вычисления ассоциации (Kon) и диссоциации (Kdis) каждого белка. Определяли ответ анти-человеческих датчиков захвата каждого тестируемого рецептора на вариантную гибридную молекулу ICOSL ECD-Fc. Константу диссоциации (KD) рассчитывали и сравнивали с диким типом, чтобы определить кратное значение улучшения (кратное улучш.).

Результаты связывания с ICOS приведены в табл. 19, с CD28 - в табл. 20, а с CTLA-4 - в табл. 21. Примерные аминокислотные замены, изображенные в табл. 19-21, обозначены номером аминокислотного положения, соответствующего аналогичной исходной немодифицированной последовательности ICOSL ECD, представленной в SEQ ID NO: 32.

Таблица 19
Анализ ForteBio связывания с ICOS

Мутация(ии) ICOSL	SEQ ID NO. (ECD)	Ответ	KD (M)	Kon (1/Mc)	Kdis (1/c)	Полный R2	Кратное улучш.
WT ICOSL	32	0,73	8,83E-10	1,78E+05	1,58E-04	0,9908	-
N52H, I143T	135	0,87	3,32E-10	3,13E+05	1,04E-04	0,9683	2,7
N52H, N57Y, Q100R, C198R	365	0,74	4,92E-10	3,85E+05	1,89E-04	0,9882	1,8
N52H, N57Y, Q100R, V122A	290	0,67	4,72E-10	3,77E+05	1,78E-04	0,9775	1,9
N52H, N57Y, Q100R, F172S	291	0,68	4,20E-10	4,34E+05	1,82E-04	0,9545	2,1
N52Y/N57Y/F138L/L203P	112	0,64	7,69E-10	2,22E+05	1,71E-04	0,9782	1,1
V11E, N30D, N52H, N57Y, H94E, L96I, L98F, N194D, V210A, I218T	308	0,67	3,62E-10	3,55E+05	1,29E-04	0,9687	2,4
N52H, N57Y, Q100R, L102R, V110D, H115R, C198R	367	0,76	4,77E-10	3,29E+05	1,57E-04	0,9616	1,9
N52H, N57Y, Q100R	283	0,74	3,69E-10	2,87E+05	1,06E-04	0,9817	2,4
N52H, Q100R	285	0,79	3,73E-10	4,45E+05	1,66E-04	0,968	2,4
N52H, N57Y, Q100R, V110D, C198R, S212G	364	0,60	1,29E-09	1,66E+05	2,15E-04	0,9846	0,7
N52H, N57Y, Q100P	113	0,73	3,82E-10	3,71 E+05	1,42E-04	0,9729	2,3
E16V, N52H, N57Y, Q100R, V110D, H115R, Y152C, K156M, C198R	300	0,75	5,43E-10	2,65E+05	1,44E-04	0,9848	1,6
N30D, K42E, N52S	324	0,80	3,71E-10	4,48E+05	1,66E-04	0,9651	2,4
N52S, F120S, I143V, I224V	325	0,80	3,11E-10	5,03E+05	1,56E-04	0,9673	2,8
N52S, E90A	323	0,88	3,40E-10	4,85E+05	1,65E-04	0,9792	2,6
N52H, N57Y, V110A, C198R, R221I	317	0,68	4,77E-10	3,15E+05	1,50E-04	0,976	1,9
N52S, N194D	366	0,88	3,37E-10	3,38E+05	1,14E-04	0,9723	2,6
N52D	111	0,87	3,38E-10	3,91E+05	1,32E-04	0,9792	2,6
Wildtype PD-L2 ED-Fc	-	0,03					

Таблица 20
Анализ ForteBio связывания с CD28

Мутация(ии) ICOSL	SEQ ID NO. (ECD)	Ответ	KD (M)	Kon (1/Mc)	Kdis (1/c)	Полный R2	Кратное улучш.
WT ICOSL	32	0,33	1,39E-08	6,69E+04	9,29E-04	0,9715	-
N52H, I143T	135	0,95	5,25E-10	4,27E+05	2,24E-04	0,9877	26,5
N52H, N57Y, Q100R, C198R	365	1,14	4,47E-10	4,12E+05	1,84E-04	0,9877	31,0
N52H, N57Y, Q100R, V122A	290	1,04	3,90E-10	4,07E+05	1,59E-04	0,9878	35,6
N52H, N57Y, Q100R, F172S	291	1,06	2,93E-10	4,26E+05	1,25E-04	0,9836	47,3
N52Y/N57Y/F138L/L203P	112	0,86	7,83E-10	1,79E+05	1,40E-04	0,993	17,7
V11E, N30D, N52H, N57Y, H94E, L96I, L98F, N194D, V210A, I218T	308	0,92	5,53E-10	2,54E+05	1,40E-04	0,9906	25,1
N52H, N57Y, Q100R, L102R, V110D, H115R, C198R	367	1,10	3,66E-10	3,41 E+05	1,25E-04	0,986	37,9
N52H, N57Y, Q100R	283	1,04	3,68E-10	3,72E+05	1,37E-04	0,983	37,7
N52H, Q100R	285	1,09	4,01E-10	5,05E+05	2,02E-04	0,9938	34,7
N52H, N57Y, Q100R, V110D, C198R, S212G	364	0,94	8,96E-10	1,78E+05	1,60E-04	0,9961	15,5
N52H, N57Y, Q100P	113	0,99	4,36E-10	3,29E+05	1,43E-04	0,9835	31,8
E16V, N52H, N57Y, Q100R, V110D, H115R, Y152C, K156M, C198R	300	1,06	5,03E-10	3,06E+05	1,54E-04	0,9872	27,6
N30D, K42E, N52S	324	0,54	1,95E-09	2,74E+05	5,33E-04	0,9772	7,1
N52S, F120S, I143V, I224V	325	0,84	9,10E-10	4,51 E+05	4,10E-04	0,9742	15,3
N52S, E90A	323	0,94	9,69E-10	4,74E+05	4,59E-04	0,978	14,3
N52H, N57Y, V110A, C198R, R221I	317	0,94	5,63E-10	2,63E+05	1,48E-04	0,9781	24,7
N52S, N194D	366	0,82	1,04E-09	3,53E+05	3,68E-04	0,9887	13,3
N52D	111	0,86	1,16E-09	3,36E+05	3,90E-04	0,989	11,9
wildtype PD-L2 ED-Fc	-	-0,04					

Таблица 21
Анализ ForteBio связывания с CTLA-4

Мутация(ии) ICOSL	SEQ ID NO. (ECD)	Ответ	KD (M)	Kon (1/Mc)	Kdis (1/c)	Полный R2	Кратное улучш.
WT ICOSL	32	0,21	7,71E-08	1,92E+04	1,48E-03	0,8919	-
N52H, I143T	135	0,96	6,78E-10	7,26E+05	4,92E-04	0,9641	113,8
N52H, N57Y, Q100R, C198R	365	1,57	6,45E-10	4,79E+05	3,09E-04	0,9875	119,6
N52H, N57Y, Q100R, V122A	290	1,43	5,76E-10	4,73E+05	2,72E-04	0,9926	133,9
N52H, N57Y, Q100R, F172S	291	1,47	5,36E-10	5,13E+05	2,75E-04	0,9924	144,0

N52Y/N57Y/F138L/L203P	112	1,33	8,33E-10	3,45E+05	2,87E-04	0,9943	92,6
V11E, N30D, N52H, N57Y, H94E, L96I, L98F, N194D, V210A, I218T	308	1,50	6,48E-10	3,12E+05	2,02E-04	0,9943	119,0
N52H, N57Y, Q100R, L102R, V110D, H115R, C198R	367	1,60	8,64E-10	4,79E+05	4,14E-04	0,9825	89,2
N52H, N57Y, Q100R	283	1,65	7,19E-10	4,28E+05	3,08E-04	0,9895	107,2
N52H, Q100R	285	1,17	5,92E-10	8,37E+05	4,96E-04	0,9629	130,3
N52H, N57Y, Q100R, V110D, C198R, S212G	364	1,32	1,47E-09	2,34E+05	3,44E-04	0,9937	52,6
N52H, N57Y, Q100P	113	1,51	6,47E-10	3,61 E+05	2,33E-04	0,9911	119,2
E16V, N52H, N57Y, Q100R, V110D, H115R, Y152C, K156M, C198R	300	1,58	1,06E-09	4,24E+05	4,49E-04	0,9779	72,8
N30D, K42E, N52S	324	0,42	2,81E-09	2,42E+05	6,81E-04	0,9676	27,4
N52S, F120S, I143V, I224V	325	0,58	1,20E-09	3,10E+05	3,72E-04	0,9283	64,3
N52S, E90A	323	0,64	1,12E-09	3,28E+05	3,68E-04	0,9184	68,7
N52H, N57Y, V110A, C198R, R221I	317	1,44	1,07E-09	4,05E+05	4,32E-04	0,9811	72,3
N52S, N194D	366	0,59	2,52E-09	2,66E+05	6,69E-04	0,9643	30,6
N52D	111	0,62	1,52E-09	4,16E+05	6,32E-04	0,9234	50,7
wildtype PD-L2 ED-Fc	-	0,00					

D. Анализ коиммобилизации.

Костимулирующую биоактивность гибридных вариантов ICOSL определяли в анализах коиммобилизации с анти-CD3, по существу, как описано в примере 6. Примерно 0,37 нМ, 1,3 нМ или 10 нМ мышиного антитела против CD3 человека (ОКТ3, Biolegends, США) разводили в PBS с помощью 10 нМ или 40 нМ вариантного ICOSL ECD Fc или ICOSL ECD-Fc дикого типа. Эту смесь добавляли к обработанным 96-луночным планшетам с плоским дном для тканевых культур, в течение ночи для облегчения прилипания стимулирующих белков к лункам планшета. На следующий день несвязанный белок промывали с планшетов и в каждую лунку добавляли 100000 очищенных пан Т-клеток человека. Клетки культивировали за 3 дня до сбора культуральных надосадочных жидкостей и измерения уровней IFN-гамма человека с помощью набора ELISA.

В табл. 22 представлено количество IFN-гамма (пг/мл), продуцируемого клетками при различных условиях в анализе коиммобилизации с анти-CD3. В таблице представлены аминокислотные замены примерных вариантных гибридов ICOSL-Fc, которые обозначены номером положения аминокислоты, соответствующим немодифицированной последовательности ICOSL ECD, представленной в SEQ ID NO: 32, и соответствующим идентификатором SEQ ID NO для вариантного ECD для каждой вариантной гибридной молекулы ICOSL ECD-Fc. Показано соотношение IFN-гамма, полученное в присутствии каждого варианта ICOSL ECD-Fc в функциональном анализе по сравнению с присутствием соответствующего немодифицированного ECD-Fc (дикого типа) (кратность ↑ WT). Как показано, костимулирующая сигнализация вариантных молекул ICOSL-ECD-Fc была значительно выше по сравнению с ICOSL дикого типа.

Таблица 22

Оценка ответов IFN-гамма в анализе костимуляции

Мутация(ии) ICOSL	SEQ ID NO. (ECD)	IFN-гамма [пг/мл]						
		40 нМ лиганд		10 нМ лиганд		40 нМ лиганд		
		10 мМ ОКТ3	Кратно е ↑WT	10 мМ ОКТ3	Кратное ↑WT	10 мМ ОКТ3	1,1 нМ ОКТ3	0,37 нМ ОКТ3
E16V, N52H, N57Y, Q100R, V110D, H115R, Y152C, K156M, C198R	300	14372	17,3	4903	29,9	8379,2	7422,8	2893,7
N52H, N57Y, Q100R, V122A	290	10640	12,8	6456	39,4	5636,2	4724,2	2246,3
N52H, N57Y, Q100R, F172S	291	10379	12,5	3741	22,8	3979,7	4067,7	1415,5
N52H, N57Y, Q100R, C198R	365	9590	11,5	4048	24,7	4215,8	2787,1	1072,4
N52H, N57Y, Q100R	283	9568	11,5	3270	19,9	4412,3	3862,0	1820,0
N52H, N57Y, Q100R, L102R, V110D, H115R, C198R	367	6939	8,4	3234	19,7	5495,2	4081,6	1442,8
N52S, F120S, I143V, I224V	325	6567	7,9	717	4,4	2145,4	2185,7	646,1
N52S, N194D	366	5690	6,8	272	1,7	2315,1	1485,0	1140,6
V11E, N30D, N52H, N57Y, H94E, L96I, L98F, N194D, V210A, I218T	308	5345	6,4	1152	7,0	2747,0	3383,4	1701,2
N52S, E90A	323	5097	6,1	706	4,3	5019,8	3036,4	1482,4
N52H, N57Y, V110A, C198R, R221I	317	4737	5,7	520	3,2	2501,5	1632,1	937,5
N52H, Q100R	285	4122	5,0	1466	8,9	5782,1	2861,4	967,5
N30D, K42E, N52S	324	4080	4,9	273	1,7	1336,8	1260,7	541,1
N52H, N57Y, Q100P	113	3344	4,0	229	1,4	2525,4	2439,5	1233,9
N52H, N57Y, Q100R, V110D, C198R, S212G	364	3064	3,7	1471	9,0	2699,5	2629,9	678,2
N52Y, N57Y, F138L, L203P	112	2177	2,6	200	1,2	1889,5	1757,9	808,8
N52H, I143T	135	1906	2,3	138	0,8	1417,1	1367,9	275,2
WT ICOSL	32	831	1,0	164	1,0	558,8	377,7	152,0
N52D	111	88	0,1	231	1,4	1288,9	1737,9	289,0

Е. Реакция смешанных лимфоцитов для оценки супрессии биореактивности.

Модуляция активности Т-клеток гибридными вариантами определяли в реакции смешанных лимфоцитов (MLR), по существу, как описано в примере 6. Человеческие моноциты инкубировали в течение 6 дней в присутствии IL-4 и GM-CSF и созревали в дендритные клетки при добавлении LPS в течение последних 24 часов. 1×10^4 дендритных клеток и 1×10^5 человеческих Т-клеток, меченных CFSE, высевали на лунку и инкубировали в течение 4 дней в присутствии трех различных концентраций (40 нМ, 13,3 нМ или 4,4 нМ) дикого типа или рекомбинантной вариантной молекулы ICOSL ECD-Fc, разведенных в PBS. В качестве контролей использовали те же концентрации человеческого IgG, PD-L2-Fc или белатацепта (CTLA4-Fc, содержащий мутации L104E и A29Y). Надосадочные жидкости собирали, и ответы IFN-гамма описывали с помощью ELISA.

На фиг. 5 изображена выработка IFN-гамма при различных условиях. Уровни IFN-гамма, продуцируемые клетками в присутствии ICOSL дикого типа представлены горизонтальной линией. Не наблюдалось подавления образования IFN-гамма в присутствии белка отрицательного контроля PD-L2-Fc. Напротив, большинство тестируемых вариантов ICOSL проявили некоторую степень ингибирования продуцирования IFN-гамма в MLR. В некоторых воплощениях наблюдалось значительное ингибирование IFN-гамма от очень низкой до необнаруживаемой выработки IFN-гамма, полученной в культурах, даже при самой низкой протестированной концентрации 4,4 нМ. Процент супрессии MLR в присутствии 4,4 нМ варианта ECD ICOSL-Fc, приведен в табл. 23. В таблице отрицательные значения указывают на воспалительный эффект в анализе.

Таблица 23

Данные костимулирующей биоактивности для ICOSL в MLR

Мутация(ии) ICOSL	SEQ NO. (ECD)	ID	% супрессии MLR (4.4 нМ)
N52H, N57Y, Q100R, C198R	365		93,6
N52H, N57Y, Q100R, V122A	290		94,4
N52H, N57Y, Q100R, F172S	291		100,0
N52Y/N57Y/F138L/L203P	112		100,0
V11E, N30D, N52H, N57Y, H94E, L96I, L98F, N194D, V210A, I218T	308		100,0
N52H, N57Y, Q100R, L102R, V110D, H115R, C198R	367		100,0
N52H, N57Y, Q100R	283		98,2
N52H, Q100R	285		97,5
N52H, N57Y, Q100R, V110D, C198R, S212G	364		90,4
N52H, N57Y, Q100P	113		100,0
E16V, N52H, N57Y, Q100R, V110D, H115R, Y152C, K156M, C198R	300		100,0
N30D, K42E, N52S	324		-38,8
N52S, F120S, I143V, I224V	325		-44,2
N52S, E90A	323		-30,4
N52H, N57Y, V110A, C198R, R221I	317		100,0
N52S, N194D	366		-22,3
N52H, I143T	135		-78,0
N52D	111		0,5

Ф. Оценка пролиферации и внутриклеточных цитокиновых маркеров проточной цитометрией.

Меченные карбоксифлуоресцеин сукцинимидиловым эфиром (CFSE) пан Т-клетки из исследований MLR, как описано выше, которые инкубировали в течение 4 дней в присутствии молекул ICOSL ECD-Fc дикого типа или рекомбинантных вариантных молекул ICOSL ECD-Fc были дополнительно протестированы на предмет уровней цитокинов с помощью рестимуляции форболацетатмиристатином (PMA)/иономицином в течение 6 ч в присутствии ингибитора Гольджи (Golgi/Block/Plug). Т-клетки из исследования MLR, которые были инкубированы с человеческим IgG, анти-CD28, анти-ICOSL, PD-L2-Fc или белатацептом (CTLA4-Fc, содержащим мутации L104E и A29Y), также были рестимулированы. Т-клетки окрашивали для поверхностных маркеров CD4 или CD8, фиксировали, пермеабелизировали и внутриклеточно окрашивали по различным цитокинам, как указано в табл. 24 и 25.

Процент (%) CD4 + и CD8 + Т-клеток, которые были положительными в отношении специфических внутриклеточных цитокинов, представлены в табл. 24 соответственно. Результаты показали, что ряд вариантных молекул ICOSL ECD-Fc способен подавлять один или несколько цитокинов, в том числе в некоторых случаях большинство цитокинов. Суммарная оценка и средняя оценка рассчитывались для оценки суммарных эффектов отдельных молекул, проверенных по параметрам, рассмотренным в этом анализе. Также оценивали пролиферацию и процент клеток, которые вошли в деление, что определялось по разбавлению CFSE, что также показано в табл. 24 и 25. Из предлагаемых результатов результаты показывают, что определенные варианты демонстрируют сравнимую или лучшую активность, чем белатацепт, особенно на клетках CD8+.

Таблица 24

Оценка пролиферации и внутриклеточных уровней цитокинов в CD4+ Т-клетках

Вариант- ный SEQ ID NO (ECD) или Белок	Пролиф	% Цитокина +								Общий балл	Сред- ний балл
		% IFN g+	%IL4 +	% IL21 +	% IL22 +	%TNF +	%IL2 +	%IL10 +	% IL17A +		
308	3,0	9,9	3,0	1,0	1,3	34,9	31,3	0,1	0,2	41,0	4,6
300	2,7	11, 1	3,4	1,1	1,4	38,0	35,0	0,0	0,1	63,0	7,0
317	2,9	10, 9	3,3	1,1	1,5	37,3	34,1	0,1	0,2	65,0	7,2
291	3,2	8,1	2,5	0,6	1,1	27,9	24,1	0,9	1,3	66,0	7,3
283	3,3	9,2	3,0	0,8	1,4	31,1	26,3	0,8	1,3	70,0	7,8
364	3,4	10, 9	3,3	1,0	1,6	36,5	32,3	0,5	0,9	89,0	9,9
390	3,6	9,5	3,1	0,9	1,5	33,8	29,4	0,8	1,4	92,0	10,2
367	2,8	12, 0	3,5	1,1	1,6	40,9	38,5	0,1	0,3	92,0	10,2
CTLA-4- Ig: L104E, A29Y (Белата- цент)	10,7	10, 5	2,7	2,4	2,0	24,5	19,6	0,6	1,4	99,0	11,0
112	3,5	12, 0	3,8	1,3	1,6	41,3	36,7	0,2	0,4	109,0	12,1
285	4,4	9,8	3,2	1,2	1,7	32,7	29,3	0,9	1,4	114,0	12,7
113	3,0	13, 2	4,1	1,2	1,8	43,2	39,8	0,1	0,2	115,0	12,8
365	3,6	11, 3	3,9	1,0	2,0	39,1	34,6	0,8	1,3	118,0	13,1
WT ICOSL	12,7	16, 7	5,8	4,9	4,7	36,2	29,2	0,2	0,4	127,0	14,1
113	3,5	12, 3	3,9	1,1	1,8	39,2	37,5	0,4	0,6	127,0	14,1
366	10,9	16, 0	7,2	4,9	5,4	40,6	33,0	0,1	0,2	135,0	15,0
321	10,6	16, 7	6,0	4,3	5,0	41,3	37,3	0,2	0,3	146,0	16,2
mIgG ctl	15,5	15, 6	5,9	5,2	4,6	31,7	26,0	0,4	1,7	146,0	16,2
PDL2	12,3	17, 9	5,7	4,7	5,2	41,4	36,0	0,3	0,6	163,0	18,1
323	11,9	17, 7	6,2	5,2	5,3	42,4	37,5	0,2	0,4	167,0	18,6
WT ICOSL	12,8	17, 4	6,3	5,4	5,6	38,9	32,1	0,3	0,6	167,0	18,6
Анти- ICOSL	15,5	16, 3	6,5	5,2	5,5	35,1	29,1	0,7	2,0	168,0	18,7
135	12,6	17, 4	6,5	5,4	4,9	44,3	37,2	0,4	0,5	179,0	19,9
HuIgG	12,7	17, 1	6,3	5,9	4,9	41,1	32,4	0,7	1,3	181,0	20,1
Анти- CD28	88,2	42, 9	5,0	5,8	5,4	43,5	25,5	0,4	1,4	183,0	20,3
325	12,7	18, 7	6,5	5,4	5,6	44,2	40,0	0,1	0,3	186,0	20,7
111	13,7	18, 3	6,8	5,9	6,1	42,1	35,2	0,3	0,5	194,0	21,6

Таблица 25

Оценка пролиферации и внутриклеточных уровней цитокинов в CD8+ Т-клетках

Вариант ный SEQ ID NO (ECD) или Белок	Прол иф	% Цитокина +								Общ ий балл	Средн ий балл
		% IFN g+	%IL 4+	% IL2 1+	% IL2 2+	%TN F+	%IL 2+	%IL1 0+	% IL17 A+		
308	4,2	8,4	1,6	2,2	47,2	7,6	8,0	0,2	0,1	67,0	7,4
300	3,8	8,5	2,0	2,2	47,2	8,1	9,1	0,1	0,0	69,0	7,7
317	3,9	8,8	2,0	1,7	45,6	8,4	9,0	0,1	0,1	64,0	7,1
291	3,8	7,0	1,4	1,8	46,6	5,9	5,9	1,1	1,1	78,0	8,7
283	4,3	8,4	1,9	1,7	50,2	7,1	6,6	1,1	1,1	98,0	10,9
364	4,1	9,0	1,8	1,8	46,4	8,2	8,5	0,7	0,8	87,0	9,7
390	4,1	7,9	1,8	1,8	49,8	7,3	7,2	1,0	1,2	93,0	10,3
367	3,5	9,0	1,7	2,0	47,3	8,6	10,4	0,2	0,2	78,0	8,7
CTLA-4- Ig: L104E, A29Y (Белатац епт)	12,3	14,5	2,0	3,2	38,1	11,2	8,8	0,9	1,6	121,0	13,4
112	4,2	9,6	1,9	1,8	40,4	9,4	9,9	0,3	0,3	81,0	9,0
285	5,4	9,5	2,0	2,7	44,2	7,8	8,4	1,2	1,3	112,0	12,4
113	3,7	9,5	1,9	1,3	44,4	9,4	10,5	0,1	0,1	62,0	6,9
365	4,1	9,6	2,3	1,8	46,8	9,0	9,3	0,9	1,0	122,0	13,6
ICOSL	17,2	22,3	4,9	6,4	46,4	22,0	15,7	0,4	0,7	181,0	20,1
113	4,2	9,5	2,0	2,1	45,6	8,9	10,7	0,5	0,5	110,0	12,2
366	14,5	19,4	5,6	4,8	48,4	19,2	13,8	0,1	0,2	142,0	15,8
321	13,4	18,9	4,3	5,0	46,3	18,4	15,4	0,3	0,6	138,0	15,3
mIgG ctl	20,2	25,0	4,4	4,1	35,5	24,6	15,8	0,7	1,8	174,0	19,3
PDL2	15,6	21,2	4,1	4,8	44,1	20,7	15,6	0,5	0,8	147,0	16,3
323	15,4	20,8	4,7	5,6	44,9	20,6	17,1	0,2	0,5	149,0	16,6
WT ICOSL	17,5	22,1	5,5	4,6	45,0	21,0	12,8	0,2	0,4	148,0	16,4
Анти- ICOSL	21,5	26,4	4,8	5,3	33,4	26,9	19,0	1,0	2,3	198,0	22,0
135	17,2	22,2	4,7	6,7	39,4	22,5	18,1	0,8	0,9	178,0	19,8
HuIgG	15,9	21,5	4,4	6,4	41,6	21,4	15,1	1,4	1,7	179,0	19,9
Анти- CD28	60,6	44,3	3,5	2,1	38,6	32,5	16,0	1,2	1,6	182,0	20,2
325	16,5	22,0	4,9	5,4	44,0	21,9	18,5	0,2	0,6	161,0	17,9
111	17,7	22,8	5,3	6,1	45,4	22,9	16,7	0,4	0,6	183,0	20,3

Пример 16.

Оценка выработки цитокинов в совместной культуре В-Т-клеток.

В-клетки и CD4 + Т-клетки очищали из одного донора, метили с помощью CSFE и высевали в 96-луночные планшеты при соотношении клеток 1: 1 при 5×10^4 клеток на лунку каждой. Добавляли гибридные молекулы ICOSL ECD-Fc или белатацепт при конечной концентрации 40 нМ на лунку. Клетки либо не стимулировались, либо инкубировались с 100 нг/мл энтеротоксина В стафилококка (SEB), 1 (г/мл митогена фитолакки (PWM) или обоими в течение 7 дней при 37°C в конечном объеме 200 л/лунку.

Клетки собирали и окрашивали их поверхность следующими маркерами В- и Т-клеточных линий (IgM, IgD, CD38, CD138, CD27, CD19, CD4, CD3). Пролиферацию оценивали с помощью проточной цитометрии и культуральные надосадочные жидкости анализировали на цитокины IL-5, IL-13 или IL-21 с использованием набора для обнаружения цитокинов человека LEGENDplex (Biolegend, США).

Как показано на фиг. 6А, количество делящихся В-клеток было уменьшено в совместных культурах В/Т-клеток при инкубации в присутствии вариантных -Fc-гибридных молекул ICOSL ECD по сравнению с контролем без белка. Степень антагонистического эффекта для протестированных примерных вариантов была аналогична эффекту CTLA-4-Ig белатацепта (L104E, A29Y). Аналогично, как показано на фиг. 6В-6Д, вариантные гибридные молекулы ICOSL ECD Fc ингибировали продукцию цитокинов в совместных культурах первичных В/Т клеток человека *in vitro* в сравнении с контролем без белка, а также с культурами, содержащими контрольный ICOSL дикого типа. По сравнению с белатацептом, примерные протестированные вариантные гибридные молекулы ICOSL ECD Fc были более эффективными при блокировании выработки цитокинов в некоторых случаях.

Пример 17.

Оценка активности выживания и заболевания в модели реакции трансплантат против хозяина (GvHD).

Примерный вариантный белок ICOSL ECD-Fc, оценивали на предмет активности в модели реакции трансплантат против хозяина (GvHD). Самок мышей NSG (n=10 на группу) облучали (100 рад) и подкожно вводили 10 мг гамма-глобулина в День -1. В день 0 мыши получали 10 миллионов человеческих

моноклеарных клеток периферической крови (PBMC) и внутрибрюшинную инъекцию либо 100 мкг WT-ICOSL ECD Fc, вариантной молекулы ICOSL ECD Fc N52H/I143T (ECD представлен в SEQ ID NO: 135), вариантной молекулы ICOSL ECD Fc N52H/N57Y/Q100P (ECD представлен в SEQ ID NO: 113), 75 мкг белатацепта (CTLA-4-Ig L104E/A29Y, публикация патентной заявки США № US20160271218) или физиологического раствора в качестве контроля. На 15-й день привитые человеческие клетки CD45 + были фенотипированы проточной цитометрией. После окончания исследования на 35-й день были оценены конечные показатели выживаемости, потери массы тела и активность заболевания.

На фиг. 7A показана выживаемость мышей GVHD, обработанных физиологическим раствором, WT ICOSL-ECD Fc, вариантной молекулой ICOSL ECD-Fc или белатацептом. Наблюдалось существенное различие в выживаемости мышей, которым вводили вариантный ICOSL ECD-Fc N52H/N57Y/Q100P (ECD, представленный в SEQ ID NO: 113), по сравнению с мышами, которым вводили физиологический раствор или WT ICOSL ECD-Fc ($p < 0,0001$ по критерию Кокса-Мантеля и критерию Гехана-Бреслоу-Вилкоксона). На фиг. 7B показаны сходные различия между потерей массы тела мышей, обработанных физиологическим раствором, WT ICOSL ECD-Fc, вариантными молекулами ICOSL ECD-Fc или белатацептом в ходе исследования.

Индекс активности заболевания (DAI) определяли три раза в неделю в течение исследования и оценивали на предмет потери массы, позы, активности, внешнего вида шерстного покрова и кожи мышей. Градация заболевания в течение исследования показана на фиг. 7C. Группы обработки, которые получали вариантный ICOSL Fc N52H/N57Y/Q100P (ECD, представленный в SEQ ID NO: 113) или белатацепт, показали значительно улучшенные баллы DAI. Процент человеческих Т-клеток в периферической крови на 14-й день исследования также оценивали с помощью проточной цитометрии. Измерения усреднялись по группам обработки, а планки погрешностей представляли стандартную ошибку среднего (SEM). Фиг. 7D показывает процент живых CD3 +/CD4 + или CD3 +/CD8 + клеток в крови. Группы обработки, которые получали вариантный ICOSL ECD Fc с N52H/N57Y/Q100P (ECD, представленный в SEQ ID NO: 113) или белатацепт, показали значимо разные уровни CD4+ Т-клеток по сравнению с группой обработки физраствором ($p = 0,008$ и $0,006$, соответственно, непарный критерий Стьюдента). Это исследование демонстрирует терапевтический эффект Вариантного белка ICOSL Fc на первичных Т-клетках человека и GVHD на модели *in vivo*.

Аналогичное исследование было проведено с дополнительными вариантными ICOSL ECD-Fc гибридными молекулами, включая вариант ICOSL ECD-Fc N52H/N57Y/Q100R/C198R (ECD указан в SEQ ID NO: 365), N52H/N57Y/Q100R/F172S (набор ECD далее в SEQ ID NO: 291) и N52H/N57Y/Q100P (ECD указан в SEQ ID NO: 288). N52H/Q100R (ECD, представленный в SEQ ID NO: 285), который обладал пониженной активностью в исследованиях MLR *in vitro*, как показано выше, также был протестирован. Мышей NSG ($n = 9$ /группу) обрабатывали, как описано выше. В этом исследовании дозирование с помощью ICOSL-Fc или Белатацепта продолжалось 3 раза в неделю с 0 по 37 день, а выживших мышей убивали на 49 день. Для определения статистических различий в показателях выживаемости между группами данные анализировали с использованием критерия Мантеля-Кокса (лог-рангового критерия). Полученные кривые выживаемости показаны на фиг. 7E. Белатацепт и варианты ICOSL-Fc N52H/N57Y/Q100R/C198R (ECD указан в SEQ ID NO: 365), N52H/N57Y/Q100R/F172S (ECD указан в SEQ ID NO: 291) и N52H/N57Y/Q100P (ECD указан в SEQ ID NO: 288) значительно продлевают выживаемость по сравнению с физиологическим раствором и WT ICOSL-Fc ($p < 0,001$). Средние баллы DAI наносили на временной график эксперимента, причем последнее наблюдение (т.е. средние баллы, собранные в дни окончания) переносили на график для тех групп, которые были терминированы до последнего запланированного дня исследования (день 49). Значительные различия между группами по данным во времени (то есть по баллам DAI) были определены с использованием двухсторонних повторных измерений ANOVA для эффектов "обработки". Полученные баллы DAI показаны на фиг. 7F. Белатацепт и варианты ICOSL-Fc N52H/N57Y/Q100R/C198R (ECD указан в SEQ ID NO: 365), N52H/N57Y/Q100R/F172S (ECD указан в SEQ ID NO: 291) и N52H/N57Y/Q100P (ECD указан в SEQ ID NO: 288) значительно снижают баллы DAI по сравнению с солевым раствором и WT ICOSL-Fc ($p < 0,001$), а также между белатацептом и вариантом ICOSL-Fc с N52H/N57Y/Q100R/C198R с помощью двухфакторного дисперсионного анализа для баллов DAI ($p = 0,035$).

Активность вариантного ICOSL-Fc в некоторых случаях улучшалась по сравнению с обработкой белатацептом. Введение вариантов ICOSL-Fc защищало от эффектов GVHD, о чем свидетельствует повышенная выживаемость и замедленное развитие заболевания, на уровнях, сопоставимых или лучше, чем у белатацепта. Активность в этой модели коррелировала с активностью *in vitro*, поскольку WT ICOSL-Fc и вариант ICOSL-Fc с мутациями N52H/Q100R (ECD, представленный в SEQ ID NO: 285) не были столь эффективными в этой модели.

Пример 18.

Оценка активации стековыми молекулами.

Вариантные гибридные белки со стеком IG V Fc, содержащие домен NKp30 IG V в качестве локализирующего домена (обозначенный "L") и домен ICOSL IgV в качестве костимулирующего домена (обозначенный "C") получали и оценивали, по существу так, как описано в примере 8. В частности, конст-

рукции, протестированные в этом эксперименте, включают: (1) стековую конструкцию с вариантным гибридным белком IgV Fc (vIgD CL), содержащим NKp30, состоящий из Ig с консенсусного варианта NKp30 (SEQ ID NO: 493) и домена IgV вариантного ICOSL N52H/N57Y/Q100P (ECD, представленный в SEQ ID NO: 113 и IgV, представленный в SEQ ID NO: 201); (2) стековуб конструкцию с доменом Ig домена NKp30 дикого типа (SEQ ID NO: 214) и V-доменом ICOSL дикого типа (WT CL) (SEQ ID NO: 196); (3) конструкцию с доменом ICOSL IgV дикого типа (домен WT C, SEQ ID NO: 196) и (3) конструкцию с доменом NKp30 дикого типа (домен WT L, SEQ ID NO: 214).

Клетки CD32 + K562 были сконструированы для стабильного экспрессии B7-H6 на поверхности клетки. Затем клетки обрабатывали митомицином и рассевали с пан Т-клетками в присутствии/отсутствии 10 нМ анти-CD3 и стековых вариантов или контрольных доменов при 100, 33, 11 или 3,7 нМ. Клетки культивировали за 3 дня до сбора культуральных надосадочных жидкостей и измерения уровней IFN-гамма человека с использованием ELISA.

Как показано на фиг. 8А, костимулирующие-локализирующие доменные стеки, как варианты, так и дикого типа, были способны локализоваться на сконструированных клетках K562 и доставлять костимулирующий сигнал в пан-Т-клетки, чтобы индуцировать секрецию IFN-гамма. Стековая конструкция с вариантным гибридным белком IgV Fc (vIgD C-L) показала результат с повышенной функциональной активностью во всех тестируемых концентрациях, в то время как индивидуальные доменные компоненты не оказывали воздействия, когда они не были объединены друг с другом.

Пример 19.

Оценка гиперчувствительность замедленного типа *in vivo*.

Вариантные гибридные молекулы ICOSL ECD-Fc оценивали на противовоспалительную активность *in vivo* в мышинной модели гиперчувствительности замедленного типа (DTH). Иммунные реакции гиперчувствительности замедленного типа выявляли у мышей, сенситизованных овальбумином (OVA), и оценивали ответ после провокационной пробы. Протестированные варианты гибридных молекул ICOSL ECD-Fc, содержали вариант ECD со следующими аминокислотными заменами: N52H/N57Y/Q100P (ECD, представленный в SEQ ID NO: 113), N52H/Q100R (ECD, представленный в SEQ ID NO: 285), или N52H/N57Y/Q100R/F172S (ECD, представленный в SEQ ID NO: 291). Варианты были слиты либо с каркасом Fc, содержащим мутации C220S/L234A/L235E/G237A по нумерации EU (обозначенным Fc # 1), который представлен в SEQ ID NO: 477), либо с каркасом Fc, содержащим мутации C220S/E233P/L234V/L235A/G236del/S267K по нумерации EU (обозначенным Fc # 2), который представлен в SEQ ID NO: 478), либо с линкером G4S (GGGG), либо без него. В табл. 26 приведены протестированные конструкции:

Таблица 26
Гибридные Конструкции ICOSL ECD-Fc

	ICOSL ECD (SEQ ID NO)	Линкер G4S	Fc (SEQ ID NO)
N52H/N57Y/Q100P (G4S)- Fc #1	113	+	477
N52H/Q100R (G4S)-Fc #1	285	+	477
N52H/N57Y/Q100R/F172S (G4S)-Fc	291	+	478
N52H/N57Y/Q100R/F172S (G4S)-Fc	291	+	477
N52H/N57Y/Q100R/F172S- Fc	291	-	477

Для сенсibilизации, 8-недельным самкам мышей линии BALB/C вводили подкожно 100 мкг OVA, эмульгированного в адьюванте Sigma (100 мкл; каталожный № S6322-1VL) в основание хвоста на 0-й день. В дни 1 и 4 мышам вводили варианты гибридных белки ICOSL ECD-Fc, 75 мкг CTLA-4 Fc (абатацепт) или PBS в качестве отрицательного контроля путем внутрибрюшинной инъекции. На 7-й день за два-три часа перед провокационной дозой OVA мышам путем внутрибрюшинной инъекции дополнительно вводили PBS в качестве контроля, 75 мкг CTLA-4 Fc (абатацепт из Orencia) или указанный вариантный полипептид ICOSL. Абатацепт и различные гибридные молекулы ICOSL-Fc дозировали в молярных эквивалентах.

Для провокационной дозы OVA проводили внутрикожную инъекцию 10 мкг OVA в левой ушной раковине в объеме 10 мкл PBS под газовой изофлурановой анестезией за 2-3 часа перед терапевтической обработкой. Исходное значение толщины ушей измеряли перед провокационной дозой OVA.

На 8-й день, толщину уха измеряли под изофлурановой анестезией с помощью штангенциркуля Mitutoyo, и определили изменение толщины уха до и после провокационной дозы OVA. Как показано на фиг. 9, мыши, обработанные указанными вариантными гибридными молекулами ICOSL ECD-Fc, показали значительно меньшее OVA-индуцированное набухание уха по сравнению с контролем PBS (<0,0001 по однофакторному дисперсионному анализу). Не было обнаружено существенных различий между толщиной ушей для мышей, обработанных абатацептом, по сравнению с любым из указанных вариантных гибридных молекул ICOSL ECD-Fc или между обработками вариантными ICOSL. Эти результаты показывают, что варианты молекул ICOSL могут снижать иммунные ответы *in vivo*.

Пример 20.

Получение и оценка связывания и активности вариантных ICOSL IgSF-доменсодержащих молекул.

Дополнительные вариантные ICOSL IgSF (например, ECD) доменсодержащие молекулы, были получены, как описано ниже. В каждой из таблиц ниже в табл. указаны аминокислотные замены в ECD варианта ICOSL, обозначенные номером аминокислотного положения, соответствующим положениям аминокислот в соответствующей последовательности референсного (например, немодифицированного) внеклеточного домена ICOSL (ECD), представленной в SEQ ID NO: 32. В некоторых случаях удаление линкерной последовательности AAA варианта ICOSL ECD-Fc, обозначенной как "ΔAAA". В столбце 2 указан идентификатор SEQ ID NO для каждого вариантного домена ECD, содержащегося в вариантной гибридной молекуле ECD-Fc.

А. Получение дополнительных вариантов.

1. Варианты растворимости.

Из коллекции мутантов, содержащих представленные ниже мутации, включающие E16V, N30D, K42E, N52H, N52Y, N52S, N57Y, E90A, Q100R, Q100P, L102R, V110D, H115R, F120S, V122A, F138L, I143V, I143T, H152C, K156M, F172S, N194D, C198R, L203P, R221I, I224V, мутации H115R, F172S и C198R были идентифицированы как мутации, которые могут потенциально повысить растворимость белка или усилить экспрессию белка ("мутации растворимости"). Эти три мутации (H115R, F172S и C198R) случайным образом вводили сайт-направленным мутагенезом в один и тот же набор клонов для получения набора производных, которые содержат одну или несколько из этих мутаций растворимости. Поскольку реакция направленного мутагенеза была проведена с объединенными мутагенными олигонуклеотидами, которые реагировали с объединенными родительскими клонами в одной реакции, некоторые из клонов также содержат некоторые мутации из других родительских клонов. Полученные варианты содержат от 3 до 10 различных аминокислотных мутаций в различных комбинациях, описанных в табл. 27A.

Таблица 27A

Примерные вариантные полипептиды ICOSL

Мутация(и)	ECD SEQ ID NO
Дикий тип	32
N52H/N57Y/Q100R/H115R/C198R	435
N52H/N57Y/Q100R/F172S/C198R	436
N52H/N57Y/Q100R/H115R/F172S/C198R	437
N52H/N57Y/Q100R/H115R/I143V/F172S/C198R	438
N52H/N57Y/Q100R/L102R/H115R/F172S/C198R	439
N52H/V122A/F172S/C198R	440
N52H/N57Y/Q100R/H115R/F172S/N194D	441
N52H/N57Y/H115R/F172S/C198R	442
N52H/N57Y/Q100R/H115R/C198R	443
N52H/N57Y/H115R	444
N52H/N57Y/Q100R/H115R	445
N52H/N57Y/Q100R/H115R/F172S/I224V	446
N52H/N57Y/Q100R/H115R/F172S	447
N52H/N57Y/Q100R/F172S	448
N52H/Q100R/H115R/I143T/F172S	449
N52H/N57Y/Q100P/H115R/F172S	450
N52Y/N57Y/Q100P/F172S	451
E16V/N52H/N57Y/Q100R/V110D/H115R/C198R	452
E16V/N52H/N57Y/Q100R/V110D/H115R/Y152C/K156M/F172S/C198R	453
N52S/E90A/H115R	454
N30D/K42E N52S/H115R	455
N30D/K42E/N52S/H115R/C198R/R221I	456
N30D/K42E/N52S/H115R/C198R	457
N30D/K42E/N52S/H115R/F172S/N194D	458
N52S/H115R/F120S/I143V/C198R	459
N52S/H115R/F172S/C198R	460
N52H/N57Y/Q100P/C198R	461
N52H/N57Y/Q100P H115R/F172S/C198R	462
N52H/N57Y/Q100P/F172S/C198R	463
N52H/N57Y/Q100P/H115R	464
N52H/N57Y/Q100P/H115R/C198R	465
N52H/Q100R/C198R	466
N52H/Q100R/H115R/F172S	467
N52H/Q100R/H115X/F172S/C198R	468
N52H/Q100R/H115R/F172S/C198R	469
N52H/N57Y/Q100R /F172S/C198R	470

2. Обратные варианты.

Конкретные примеры мутаций, включая N52H, N52Y, N57Y, Q100R, Q100P, F138L, C198R, L203P, идентифицированные в отобранных вариантах, описанных в примере 6, были дополнительно объединены в ECD референсного (например, дикого типа) ICOSL относительно положений, предлагаемых в SEQ ID NO: 32 для создания дополнительных комбинированных вариантов. Полученные варианты, содержащие от 1 до 3 различных аминокислотных мутаций в различных комбинациях, представлены в табл. 27B.

Таблица 27B

Примерные вариантные полипептиды ICOSL

Мутация(и)	ECD SEQ ID NO
Дикий тип	32
Q100R	427
F138L/L203P	428
N52Y/F138L/L203P	429
N57Y/Q100R/C198R	430
N57Y/F138L/L203P	431
N52H	110
N57Y	121
N57Y/Q100P	122
Q100R/F138L	432
L203P	433

3. Варианты гликозилирования.

Примерные мутации гликозилирования, выбранные из N52H, N52Q, N84Q, N119Q, N155H, N155Q, N168Q, N207Q были объединены в различных комбинациях в ECD референсного (например, дикого типа) ICOSL относительно положений, предлагаемых в SEQ ID NO: 32, для получения дополнительных комбинированных вариантов. Полученные варианты содержат от 1 до 5 различных аминокислотных мутаций в различных комбинациях, предлагаемых в табл. 27C. Мутации, обозначенные символом "X", обозначают либо N, либо Q в указанном положении.

Таблица 27C (глик.)

Примерные вариантные полипептиды ICOSL

Мутация(и)	ECD SEQ ID NO
Дикий тип	32
N84Q	387
N119Q	388
N168Q	389
N207Q	390
N52Q/N207X	391
N168X/N207X	392
N52Q/N168Q	393
N84Q/N207Q	394
N155Q/N207Q	395
N119Q/N168Q	396
N119Q/N207Q	397
N119Q/N155X	398
N52Q/N84Q	399
N52Q/N119Q	400
N84Q/N119Q	401
N52Q/N84Q/N168Q	402
N52Q/N84Q/N207Q	403
N84Q/N155Q/N168Q	404
N84Q/N168Q/N207Q	405
N84Q/N155H/N207Q	406
N155Q/N168Q/N207Q	407
N119Q N155Q/N168Q	408
N119Q/N168Q/N207Q	409
N84Q/N119Q/N207Q	410
N119Q/N155H/N207Q	411
N84Q/N119Q/N155Q	412
N52Q/N119Q/N155Q	413
N52H/N84Q/N119Q	414
N52H/N84Q/N168X/N207X	415
N52Q/N84Q/N155X/N168X	416
N52Q/N84Q/N119Q/N168Q	417

N84Q/N119Q/N155Q/N168Q	418
N84Q/N155Q/N168Q/N207Q	419
N84Q/N119Q/N155Q/N207Q	420
N52Q/N84Q/N119Q/N207Q	421
N52Q/N84Q/N119Q/N155Q	422
N52Q/N84Q/N119Q/N155Q/N207Q	423
N84Q/N119Q/N155Q/N168Q/N207Q	424

В. Связывание с контрструктурами, экспрессируемыми клетками.

Дополнительные варианты были отформатированы как Fc-гибридные белки, описанные в примере 4. Вариантные Fc-гибридные молекулы оценивали в исследованиях связывания для оценки специфичности и аффинности вариантных иммуномодулирующих белков с доменом ICOSL к когнатным партнерам связывания. В исследованиях связывания, описанных в примере 6, использовали клетки Eхр1293, трансфицированные когнатными партнерами связывания CD28, ICOS и CTLA4 человека. MFI определяли для каждого трансфектанта и сравнивали с соответствующим немодифицированным (родительским) ECD-Fc.

Результаты по связыванию для примерных вариантных гибридных молекул ICOSL ECD-Fc приведены в табл. 28А-С. Как показано в табл. 28А-С, варианты доменов ICOSL IgSF (например, ECD), полученные с различными комбинациями специфических мутаций, демонстрируют повышенное связывание, по меньшей мере, с одним, а в некоторых случаях более чем с одним, когнатным контрструктурным лигандом.

С. Характеристика биоактивности с помощью анализа коиммобилизации с анти-CD3.

Костимулирующую биоактивность полученных вариантных Fc-гибридных молекул также оценивали в анализах коиммобилизации с анти-CD3, описанном в примере 6. В табл. 28А-С показано отношение IFN-гамма, продуцируемое каждым вариантом ECD-Fc в анализе, по сравнению с соответствующим немодифицированным ICOSL ECD-Fc (дикого типа). Мутации, обозначенные "X", указывают на Q или остаток дикого типа, соответствующий указанному положению SEQ ID NO: 32 в указанном положении. Как показано, полученные вариантные Fc-гибридные молекулы демонстрируют улучшенные активности в отношении увеличения иммунологической активности.

Таблица 28А

Последовательности молекул, данные связывания и данные костимулирующей биоактивности вариантных молекул ICOSL ECD-Fc, включающих отобранные мутации

Мутации ICOSL	SEQ ID NO (ECD)	Связывание			Коиммобилизация с анти-CD3
		ICOS MFI (исходное соотношение)	CD28 MFI (исходное соотношение)	CTLA-4 MFI (исходное соотношение)	IFN-гамма пг/мл (исходное соотношение)
N52H, N57Y, Q100R, F172S, C198R	436	118145 (1,33)	59651 (29,60)	178790 (41,12)	5059 (37,90)
N52H, N57Y, Q100R, H115R, F172S, C198R	437	125341 (1,41)	51604 (25,60)	211000 (48,53)	8218 (61,57)
N52Y, N57Y, Q100P, F172S	451	121280 (1,37)	63663 (31,59)	174224 (40,07)	8123 (60,86)
E16V, N52H, N57Y, Q100R, V110D, H115R, Y152C, K156M, F172S, C198R	453	107819 (1,22)	68883 (34,18)	170080 (39,12)	8936 (66,95)
N52S, H115R, F120S, I143V, C198R	459	116235 (1,31)	25582 (12,69)	22483 (5,17)	125 (0,93)
N52H, N57Y, Q100P, C198R	461	107164 (1,21)	56103 (27,84)	172319 (39,63)	1258 (9,43)
N52H, N57Y, Q100P, H115R, F172S, C198R	462	120864 (1,36)	54586 (27,08)	176637 (40,63)	5507 (41,26)
N52H, N57Y, Q100P, F172S, C198R	463	117954 (1,33)	59376 (29,46)	151265 (34,79)	3884 (29,10)
N52H, N57Y, Q100P, H115R	464	126221 (1,42)	53321 (26,46)	178812 (41,13)	4154 (31,13)
N52H, N57Y, Q100P, H115R, C198R	465	137004 (1,55)	55454 (27,51)	148417 (34,14)	5069 (37,98)
N52H, Q100R, C198R	466	111428 (1,26)	58608 (29,08)	116111 (26,71)	3729 (27,94)
N52H, Q100R, H115R, F172S	467	105532 (1,19)	58287 (28,92)	106295 (24,45)	5294 (39,67)

044346

N52H, Q100R, H115X, F172S, C198R	468	106555 (1,20)	73397 (36,42)	171815 (39,52)	6961 (52,16)
N52H, Q100R, H115R, F172S, C198R	469	114223 (1,29)	66686 (33,09)	157154 (36,15)	7592 (56,88)
N52H, N57Y, Q100R, F172S, C198R	470	99350 (1,12)	61292 (30,41)	182288 (41,93)	9167 (68,68)
N52H, N57Y, Q100R, H115R, F172S, C198R	437	114057 (1,29)	52011 (25,81)	146471 (33,69)	6545 (49,04)
N52H, N57Y, Q100R, H115R, F172S	447	136143 (1,54)	66516 (33,00)	177376 (40,80)	8527 (63,89)
N52H, N57Y, Q100R, H115R, F172S, C198R	437	132970 (1,50)	59633 (29,59)	133247 (30,65)	5999 (44,95)
Q100R	427	62064 (8,31)	16740 (8,31)	29654 (8,31)	35 (0,26)
Q100R ΔAAA	427	1594 (8,20)	16535 (8,20)	33457 (8,20)	87 (0,65)
F138L, L203P	428	53804 (0,75)	1510 (0,75)	2151 (0,75)	35 (0,26)
F138L, L203P ΔAAA	428	53044 (0,93)	1882 (0,93)	1623 (0,93)	35 (0,26)
N52Y, F138L, L203P	429	99761 (23,50)	47369 (23,50)	67300 (23,50)	1489 (11,16)
N52Y, F138L, L203P ΔAAA	429	59576 (26,23)	52865 (26,23)	66553 (26,23)	997 (7,47)
N57Y, Q100R, C198R	430	58706 (28,65)	57739 (28,65)	99426 (28,65)	9962 (74,64)
N57Y, Q100R, C198R ΔAAA	430	98514 (28,63)	57694 (28,63)	131458 (28,63)	6763 (50,67)
N57Y, F138L, L203P	431	109472 (20,98)	42276 (20,98)	64477 (20,98)	4979 (37,30)
N57Y, F138L, L203P ΔAAA	431	97777 (22,29)	44924 (22,29)	64742 (22,29)	6507 (48,75)
N52H	110	91598 (28,91)	58264 (28,91)	103025 (28,91)	3393 (25,42)
N57Y	121	109031 (21,71)	43754 (21,71)	50683 (21,71)	4881 (36,57)
N57Y, Q100P	122	72480 (29,85)	60161 (29,85)	109522 (29,85)	2797 (20,95)
Q100R, F138L	432	65974 (2,23)	4485 (2,23)	8136 (2,23)	685 (5,13)
L203P	433	61554 (0,76)	1533 (0,76)	2031 (0,76)	2434 (18,24)
ECD из ICOSL дикого типа	32	88625 (1,00)	2015 (1,00)	4348 (1,00)	133 (1,00)

Таблица 28В

Последовательности молекул, данные связывания и данные костимулирующей биоактивности вариантов молекул ICOSL ECD-Fc, включающих отобранные мутации

Мутации ICOSL	SEQ ID NO (ECD)	Связывание			Коиммунизация с анти-CD3
		ICOS MFI (исходное соотношение)	CD28 MFI (исходное соотношение)	CTLA-4 MFI (исходное соотношение)	
N52H, N57Y, Q100R, H115R	445	165027 (1,97)	51666 (9,89)	287581 (60,27)	5858 (20,36)
N52H, N57Y, Q100R, F172S	448	184449 (2,20)	51394 (9,84)	182109 (38,16)	3449 (11,99)
N52H, N57Y, Q100R, H115R, F172S, I224V	446	165120 (1,97)	46636 (8,93)	274026 (57,43)	2053 (7,13)
N52H, N57Y, Q100R, H115R, F172S	447	164750 (1,97)	40046 (7,67)	259351 (54,35)	3722 (12,93)
N52H, N57Y, Q100R, H115R, C198R	435	186017 (2,22)	39073 (7,48)	200505 (42,02)	3909 (13,58)
N52H, N57Y, Q100R, F172S, C198R	436	181118 (2,16)	38233 (7,32)	210709 (44,16)	1199 (4,17)
N52H, N57Y, Q100R, H115R, F172S, C198R	437	155392 (1,85)	28828 (5,52)	169736 (35,57)	3449 (11,99)
N52H, N57Y, Q100R, H115R, I143V, F172S, C198R	438	139977 (1,67)	31459 (6,02)	179089 (37,53)	1620 (5,63)
N52H, N57Y, Q100R, L102R	439	146799 (1,75)	29636 (5,68)	200000 (41,91)	2712 (9,43)
H115R, F172S, C198R					
N52H, N57Y, Q100R, H115R, F172S, N194D	441	150863 (1,80)	31304 (5,99)	167783 (35,16)	15607 (54,24)
N52H, N57Y, H115R, F172S, C198R	442	126909 (1,51)	35803 (6,86)	152858 (32,03)	5374 (18,67)
N52H, N57Y, Q100R, H115R, C198R	443	131730 (1,57)	37595 (7,20)	139041 (29,14)	9306 (32,34)
N52H, N57Y, H115R	444	162632 (1,94)	49847 (9,55)	266878 (55,93)	2918 (10,14)
N52H, Q100R, H115R, I143T, F172S	449	132873 (1,59)	52058 (9,97)	186366 (39,06)	3086 (10,72)
N52H, N57Y, Q100P, H115R, F172S	450	148160 (1,77)	46851 (8,97)	246636 (51,69)	4987 (17,33)
E16V, N52H, N57Y, Q100R, V110D, H115R, C198R	452	154036 (1,84)	48674 (9,32)	212905 (44,62)	5095 (17,71)
N52S, E90A, H115R	454	142963 (1,71)	3597 (0,69)	3772 (0,79)	2241 (7,79)
N30D, K42E, N52S, H115R, C198R R221I	456	124095 (1,48)	8066 (1,54)	7751 (1,62)	417 (1,45)
N30D, K42E, N52S, H115R, C198R	457	161734 (1,93)	2791 (0,53)	2919 (0,61)	841 (2,92)
N30D, K42E, N52S, H115R, F172S, N194D	458	117880 (1,41)	4395 (0,84)	4941 (1,04)	2904 (10,09)
N30D, K42E, N52S, H115R,	455	114107 (1,36)	2935 (0,56)	2748 (0,58)	549 (1,91)
N52S, E90A, H115R,	454	120450 (1,44)	12768 (2,45)	23282 (4,88)	2890 (10,04)
N30D, K42E, N52S, H115R	455	115273 (1,38)	11964 (2,29)	22779 (4,77)	2241 (7,79)
N52S, H115R, F172S, C198R	460	95537 (1,14)	7614 (1,46)	21701 (4,55)	1458 (5,07)
Дикий тип	32	83813 (1,00)	5222 (1,00)	4772 (1,00)	288 (1,00)

Таблица 28С

Последовательности молекул, данные связывания и данные костимулирующей биоактивности вариантных молекул ICOSL ECD-Fc, включающих мутации гликозилирования

Мутация(ии) ICOSL	SEQ ID NO (ECD)	Связывание			Коиммунизац ия с анти- CD3
		ICOS MFI (исходное соотношение)	CD28 MFI (исходное соотношение)	CTLA-4 MFI (исходное соотношение)	IFN-гамма пг/мл (исходное соотношение)
N84Q	387	34426 (0,94)	1755 (1,16)	5757 (1,51)	100 (2,03)
N119Q	388	30806 (0,84)	4102 (2,70)	19836 (5,21)	81 (1,66)
N168Q	389	27041 (0,74)	1410 (0,93)	18641 (4,90)	67 (1,36)
N207Q	390	36516 (1,00)	11923 (7,86)	25701 (6,76)	206 (4,20)
N52Q, N207X	391	30216 (0,83)	12086 (7,97)	27952 (7,35)	77 (1,56)
N168X, N207X	392	37191 (1,02)	5787 (3,81)	12280 (3,23)	104 (2,12)
N52Q, N168Q	393	32576 (0,89)	12638 (8,33)	27167 (7,14)	101 (2,06)
N84Q, N207Q	394	37176 (1,02)	5292 (3,49)	3153 (0,83)	31 (0,63)
N155Q, N207Q	395	34884 (0,95)	1489 (0,98)	987 (0,26)	73 (1,48)
N119Q, N168Q	396	29099 (0,80)	2534 (1,67)	11289 (2,97)	51 (1,05)
N119Q, N207Q	397	32603 (0,89)	1861 (1,23)	6795 (1,79)	153 (3,12)
N119Q N155X	398	38516 (1,05)	15318 (10,10)	27498 (7,23)	173 (3,52)
N52Q, N84Q	399	33988 (0,93)	1675 (1,10)	3525 (0,93)	39 (0,80)
N52Q, N119Q	400	35729 (0,98)	11040 (7,28)	26139 (6,87)	51 (1,03)
N84Q, N119Q	401	34777 (0,95)	1493 (0,98)	2877 (0,76)	39 (0,80)
N52Q, N84Q, N168Q	402	27021 (0,74)	1584 (1,04)	958 (0,25)	38 (0,78)
N52Q, N84Q, N207Q	403	39942 (1,09)	13396 (8,83)	26360 (6,93)	37 (0,76)
N84Q, N155Q, N168Q	404	27812	357	466	30 (0,61)

		(0,76)	(0,24)	(0,12)	
N84Q, N168Q, N207Q	405	30659 (0,84)	737 (0,49)	861 (0,23)	25 (0,52)
N84Q, N155H, N207Q	406	13557 (0,37)	685 (0,45)	607 (0,16)	29 (0,59)
N155Q, N168Q, N207Q	407	13999 (0,38)	277 (0,18)	317 (0,08)	40 (0,82)
N119Q, N155Q, N168Q	408	36896 (1,01)	4094 (2,70)	2179 (0,57)	50 (1,02)
N119Q, N168Q, N207Q	409	29543 (0,81)	921 (0,61)	3744 (0,98)	72 (1,47)
N84Q, N119Q, N207Q	410	21357 (0,58)	569 (0,38)	640 (0,17)	59 (1,20)
N119Q, N155H, N207Q	411	37310 (1,02)	614 (0,40)	931 (0,24)	86 (1,75)
N84Q, N119Q, N155Q	412	2675 (0,07)	262 (0,17)	291 (0,08)	34 (0,70)
N52Q, N119Q, N155Q	413	27853 (0,76)	552 (0,36)	772 (0,20)	42 (0,87)
N52H, N84Q, N119Q	414	40700 (1,11)	4580 (3,02)	4601 (1,21)	39 (0,80)
N52H, N84Q, N168X, N207X	415	8796 (0,24)	587 (0,39)	481 (0,13)	32 (0,66)
N52Q, N84Q, N155X, N168X	416	43521 (1,19)	6605 (4,35)	4811 (1,26)	32 (0,66)
N52Q, N84Q, N119Q, N168Q	417	39342 (1,07)	4519 (2,98)	3300 (0,87)	37 (0,76)
N52Q, N84Q, N119Q, N207Q	421	7011 (0,19)	602 (0,40)	433 (0,11)	37 (0,75)
ECD из ICOSL дикого типа	32	36602 (1,00)	1517 (1,00)	3804 (1,00)	49 (1,00)

Пример 21.

Получение и оценка гибридных молекул с помощью антитела, нацеленного на HER2.

Этот пример описывает получение и оценку вариантных гибридных молекул ICOSL ECD-Fc, конъюгированных с нацеливающим на опухоль агентом, для образования конъюгата ("конъюгат vIgD").

V-домен отдельно из ICOSL vIgD (N52H/N57Y/Q100P; представленный в SEQ ID NO: 201) был слит с амино- и карбоксильными концами легкой цепи (фиг. 10A) и тяжелой цепи (фиг. 10B) антитела, нацеленного на HER2, с промежуточными линкерами GGGSGGGS. Примерные конфигурации конъюгатов vIgD показаны на фиг. 10C.

Для оценки связывания с HER2, трансфектанты Expi293 с ДНК HER2 или пустым контролем окрашивали титруемыми количествами антитела, нацеленного на HER2, которое содержит конъюгат вариантного ICOSL (конъюгат vIgD N52H/N57Y/Q100P) в концентрациях от 100 пМ до 100 нМ. Были также протестированы контрольные белки, включая гибриды ICOSL ECD-Fc дикого типа, гибриды PD-L2 IgV-Fc дикого типа, и вариантную гибридную молекулу ICOSL ECD-Fc с мутациями в N52H/N57Y/Q100P. Для каждого трансфектанта определяли среднюю интенсивность флуоресценции (MFI) или процент положительных клеток, как описано в примере 6. Все конъюгаты IgSF, полученные, как показано на фиг. 11A-B, сохраняли связывание с HER2 по сравнению с эндогенным уровнем экспрессии HER2, наблюдаемым в клетках Expi293. Аналогично, конъюгаты vIgD также демонстрировали связывание с когнатными партнерами связывания ICOSL, включая CD28, CTLA-4 и ICOS.

Биологическую активность белка и пролиферацию человеческих первичных Т-клеток в анализах *in vitro* также характеризовали, как описано в примере 6. Конъюгаты vIgD связывали в течение ночи с 96-луночными планшетами при 30-0,1 нМ в присутствии 10 нМ анти-CD3. Планшеты промывали и 100 000 меченых CFSE пан Т-клеток добавляли к планшетам и инкубировали в течение 72 ч. Уровни IFN-гамма в надосадочной жидкости анализировали с помощью ELISA. Как показано на фиг. 12, конъюгаты vIgD с указанными конфигурациями показали большую секрецию IFN-гамма и пролиферацию по сравнению с конъюгатом родительской гибридной молекулы ICOSL ECD-Fc дикого типа.

Пример 22.

Транскрипционная сигнатура "Nanostring" первичных Т-клеток человека.

Культуральные планшеты ткани покрывали 10 нМ анти-CD3 с 40 нМ контрольного белка Fc, ICOSL-Fc дикого типа, CD80-Fc дикого типа, обоими этими белками, или вариантными гибридными белками ICOSL Fc с указанными мутациями. Очищенные человеческие Т-клетки затем высевали на планшеты, покрытые белком, и инкубировали при 37°C. Культуры из каждой обрабатываемой группы, описанной выше, собирали через 24, 48 и 72 ч, и выделяли общую РНК из каждого образца клеток. РНК переносили на Nanostring и чип Cancer Immune использовали для количественного определения транс-

криптов 750 генов в каждом образце. Значения транскриптов были нормализованы с использованием проприетарного программного обеспечения Nanostring, позволяющего сравнивать уровни транскрипции между группами обработки и в течение различных временных периодов. Как показано на фиг. 18 и фиг. 19, протестированные варианты полипептиды ICOSL ECD-Fc продемонстрировали измененную воспалительную активность по сравнению с CD80 ECD-Fc дикого типа, ICOSL ECD-Fc дикого типа или их комбинации.

Пример 23.

Получение и оценка гибридных молекул с помощью антитела, нацеленного на HER2.

Пролиферация человеческих Т-клеток, культивируемых совместно с VmAb и целевыми клетками, экспрессирующими HER2, также была охарактеризована. CFSE-меченые пан-Т-клетки стимулировали в течение 72 ч с помощью искусственных клеток-мишеней, полученных из клеток K562, презентующих анти-CD3 одноцепочечную Fv (ОКТ3) клеточной поверхности и HER2 в присутствии VmAb или контрольных белков. Пролиферацию измеряли с помощью проточного цитометрического анализа CFSE-разведения на окрашенных CD4⁺ или CD8⁺ Т-клетках. Vmab анализировали, изменяя либо количество клеток-мишеней, либо концентрацию используемого VmAb. В первом анализе клетки-мишени K562 титровали от 2500 до 78 клеток/лунку и добавляли к 100000 Т-клеток для диапазона эффектор: мишень (Е:Т) от 40 до 1280:1. VmAb, родительский домен IgSF или WT ICOSL добавляли при 1000 пМ. Во втором анализе клетки-мишени K562 добавляли в количестве от 625 клеток/лунку до 100000 Т-клеток для соотношения эффектор:мишень 160:1. VmAb или контрольные белки титровали и добавляли при 3000-37 пМ. Как показано на фиг. 20А и 20В, обе конфигурации анализа демонстрируют, что VmAb, содержащие конъюгат vIgD, обеспечивают превосходную пролиферацию по сравнению с родительским антителом, родительским доменом IgSF или WT ICOSL. Кроме того, vIgD-конъюгаты опосредуют пролиферацию при низких соотношениях Е:Т (1280:1) или при низких концентрациях белка (37 пМ).

Пример 24.

Получение и оценка сконструированных клеток, экспрессирующих трансмембранный иммуномодулирующий белок и Т-клеточный рецептор.

В этом примере описывается экспрессия трансмембранных иммуномодулирующих белков (TIP), содержащих различные варианты домены IgSF из ICOSL, с примерным рекомбинантным Е6-специфическим Т-клеточным рецептором (TCR) в Т-клетках человека и оценка пролиферации Т-клеток.

HLA-A2 + Т-клетки человека активировали в день 0 с помощью активирующих гранул анти-CD3/анти-CD28 (ThermoFisher Scientific, США) и трансдуцировали в день 1 с помощью TCR, специфичного к HPV E6 (описанного в WO 2015/009606), и различных трансмембранных иммуномодулирующих белков (TIP), содержащих варианты домены IgSF из ICOSL. Примерные ICOSL-TIP имели модифицированный по аффинности домен IgSF, содержащий аминокислотные мутации, соответствующие либо E16V/N52H/N57Y/Q100R/V110D/H115R/Y152C/K156M/C198R, либо N52H/N57Y/Q100R относительно положений во внеклеточном домене ICOSL, представленном в SEQ ID NO: 32. ICOSL TIP также включали трансмембранный и цитоплазматический домен, соответствующий остаткам 257-302 из SEQ ID NO: 5. Для сравнения, Т-клетки также совместно трансдуцировали с TCR HPV E6 и либо с WT CD80-TIP (представлен в виде аминокислот 35-288 SEQ ID NO: 1 и кодируется последовательностью нуклеотидов, указанной в SEQ ID NO: 251) или WT ICOSL-TIP (указан как аминокислоты 19-302 из SEQ ID NO: 5 и кодируется последовательностью нуклеотидов, указанной в SEQ ID NO: 252). Для трансдукции клетки трансдуцировали вирусной векторной конструкцией, в которую был вставлен полинуклеотид, кодирующий последовательности цепи TIP и TCR α и TCR β , при этом каждая отделена друг от друга последовательностью, кодирующей последовательность рибосомального проскока P2A (SEQ ID NO: 863), для совместной экспрессии TIP и TCR, содержащих цепи TCR α и TCR β в сконструированных клетках. В частности, нуклеотидная конструкция имела следующую структуру: ICOSL - P2A1 - TCR β - P2A2 - TCR α , в которой каждая из нуклеотидных последовательностей P2A1 и P2A2 кодирует P2A, представленный в SEQ ID NO: 863, но отличается по нуклеотидной последовательности, чтобы избежать рекомбинации между последовательностями.

В качестве контроля Т-клетки подвергались ложной трансдукции или трансдукции только с помощью примерного Е6 TCR.

Гранулы активации Т-клеток удаляли на 3-й день и добавляли в культуру цитокины IL-2, IL-7 и IL-15. На 6-й день после трансдукции, экспрессию TIP и TCR на клеточной поверхности оценивали с помощью проточной цитометрии, причем 35-65% сконструированных клеток были положительными как по TCR, так и по TIP. Экспрессирующие TCR клетки размножали в присутствии пептида Е6 HPV, что приводило к популяции клеток, которые были > 90% дважды положительными по TCR/TIP, согласно оценке на 14 день. На 14 день сконструированные клетки инкубировали с клетками, инфицированными HPV, либо с клеточной линией плоскоклеточной карциномы UPCI: SCC152 (ATCC® CRL-3240™; HPV+, HLA-A2+), либо с клетками эпидермоидной карциномы CaSki (ATCC® No. CRL-1550™; Клетки HPH+, HLA-A2+) или плоскоклеточной карциномы SiHa (ATCC® HTB-35™; HPV+, HLA-A2-). Пролиферацию сконструированных клеток оценивали на 3 день после начала совместного культивирования с клетками-

мишенями. Как показано на фиг. 21, повышенная пролиферация Т-клеток, сконструированных с помощью E6 TCR, наблюдалась в двух клеточных линиях HPV+, но незначительно в линии HPV-SiHa. Сконструированные клетки, которые совместно экспрессировали варианты ICOSL и T1P, имели повышенную пролиферацию в ответ на клеточные линии HLA-A2 + HPV + SCC152-мишени и Caski.

Пример 25.

Получение и оценка Fc-гибридных иммуномодулирующих белков.

Молекулы, содержащие домен IgOSF варианта ICOSL (например, ECD), форматировали в виде Fc-гибридных белков, по существу, как описано в примере 4, за исключением применения различных линкеров и молекул Fc. Для получения иммуномодулирующих белков, которые являются Fc-гибридными белками, содержащими ECD из ICOSL, по меньшей мере, с одним доменом с модифицированной аффинностью (например, вариантный ICOSL ECD-Fc), кодирующую нуклеотидную молекулу получали для кодирования белка, спроектированного следующим образом: вариантный (мутантный) ECD связанный прямо или опосредованно через линкер с инертным Fc IgG1 человека. В частности, полученные иммуномодулирующие белки либо не содержали линкер (ни один), либо содержали линкер AAA или G4S (SEQ ID NO: 636). Инертный Fc IgG1 человека содержал следующие мутации по нумерации EU: C220S/R292C/N297G/V302C (SEQ ID NO: 476), C220S/E233P/L234V/L235A/G236del/S267K (SEQ ID NO: 478), C220S/L234A/L235E/G237A (SEQ ID NO: 477) или их аллотипы. Замена C220S была включена, потому что полученные белки не включают легкую цепь антитела, которая может образовывать ковалентную связь с помощью цистеина. Рекомбинантные варианты Fc-гибридных белки продуцировали в клетках 293 и очищали с помощью протеина А, по существу, как описано в примере 5.

Вариантные иммуномодулирующие белки ICOSL Fc оценивали в исследованиях по связыванию для оценки связывания с когнатными партнерами по связыванию. В исследованиях связывания, описанных в примере 6, использовали клетки Eхr1293, трансфицированные когнатными партнерами связывания CD28, ICOS и CTLA4 человека. Определяли MFI связывания вариантных гибридных иммуномодулирующих белков ICOSL Fc с клеткой-мишенью, экспрессирующей каждого партнера по связыванию, и сравнивали со связыванием соответствующего немодифицированного (дикого типа) ECD-Fc ICOSL с теми же клетками-мишенями. Модуляцию активности Т-клеток вариантными гибридными иммуномодулирующими белками ICOSL Fc также определяли с использованием реакции смешанных лимфоцитов (MLR), по существу, как описано в примере 6.

Результаты связывания примерных вариантных гибридных иммуномодулирующих белков ICOSL ECD-Fc, содержащих различные линкеры и Fc-области, показаны в табл. 29. В таблице указаны аминокислотные замены в ECD варианта ICOSL, обозначенные номером аминокислотного положения, соответствующим положениям аминокислот в соответствующей последовательности референсного (например, немодифицированного) внеклеточного домена ICOSL (ECD), представленной в SEQ ID NO: 32. В столбце 1 также указан идентификатор SEQ ID NO для каждого вариантного домена ECD, содержащегося в вариантном гибриде ICOSL Fc. В столбце 2 указан линкер, используемый в Fc-гибридном белке и идентификатор SEQ ID NO для линкера. В столбце 3 приведены мутации в Fc с помощью нумерации EU и идентификатора SEQ ID NO для Fc, содержащегося в вариантном гибридном белке ICOSL Fc.

Как показано в табл. 29, аналогичные результаты наблюдались для связывания с когнатными связывающими партнерами среди протестированных вариантных гибридных белков ICOSL Fc. Эти результаты показывают, что формат Fc-гибрида с разными молекулами Fc или разными линкерами не влиял на связывание вариантов домена IgSF из ICSL для их родственного связывающего партнера. Кроме того, все форматы Fc-гибридов, когда они представлены в виде двухвалентных молекул Fc в растворе в реакции MLR, проявляют антагонистическую активность по уменьшению активации Т-клеток по сравнению с референсной (например, немодифицированной или дикого типа) молекулой ECD-Fc, не содержащей аминокислотную замену. В некоторых случаях в надосадочной жидкости не определяли детектируемый IFN-гамма, что согласуется с полной блокировкой взаимодействий костимулирующих партнеров, связывающих когнатный лиганд, с их лигандами для индукции секреции IFN-гамма.

Таблица 29

Последовательности молекул, данные связывания и данные костимулирующей биоактивности вариантных молекул ICOSL ECD-Fc

Мутация(ии) ICOSL (SEQ ID NO)	Линкер (SEQ ID NO)	Мутации Fc (SEQ ID NO)	Связывание			MLR
			CD28	CTLA-4	ICOS	IFN-гамма
			MFI (ΔWT)	MFI (ΔWT)	MFI (ΔWT)	пг/мл (ΔWT)
N52H/N57Y/Q100R/F172S (291)	AAA	C220S/R292C/N297G/V302C (476)	67870 (13,0)	213333 (22,7)	120042 (1,5)	3 (0,02)
N52H/N57Y/Q100R/F172S (291)	AAA	C220S/E233P/L234V/L235A/G236del/S267K (478)	57272 (10,9)	192595 (20,5)	103983 (1,3)	0 (0,00)
N52H/N57Y/Q100R/F172S (291)	AAA	C220S/L234A/L235E/G237A (477)	65506 (12,5)	193704 (20,6)	105432 (1,3)	0 (0,00)
N52H/N57Y/Q100R/F172S (291)	G4S (636)	C220S/E233P/L234V/L235A/G236del/S267K (478)				
N52H/N57Y/Q100R/F172S (291)	G4S (636)	C220S/L234A/L235E/G237A (477)	67596 (12,9)	212875 (22,7)	106576 (1,4)	0 (0,00)
N52H/N57Y/Q100R/F172S (291)	Her	C220S/E233P/L234V/L235A/G236del/S267K (478)	-	-	-	-
N52H/N57Y/Q100R/F172S (291)	Her	C220S/L234A/L235E/G237A (477)	59987 (11,5)	210061 (22,4)	106405 (1,4)	0 (0,00)
N52H/Q100R (285)	AAA	C220S/R292C/N297G/V302C (476)	57419 (11,0)	190012 (20,2)	86522 (1,1)	30 (0,26)
N52H/Q100R (285)	AAA	C220S/E233P/L234V/L235A/G236del/S267K (478)				
N52H/Q100R (285)	AAA	C220S/L234A/L235E/G237A (477)	58772 (11,2)	211494 (22,5)	88969 (1,1)	25 (0,22)
N52H/Q100R (285)	G4S (636)	C220S/E233P/L234V/L235A/G236del/S267K (478)	62331 (11,9)	207285 (22,1)	110512 (1,4)	31 (0,28)
N52H/Q100R (285)	G4S (636)	C220S/L234A/L235E/G237A (477)	70142 (13,4)	187699 (20,0)	125505 (1,6)	49 (0,44)
N52H/Q100R (285)	Her	C220S/E233P/L234V/L235A/G236del/S267K (478)	58726 (11,2)	206110 (21,9)	110721 (1,4)	54 (0,48)
N52H/Q100R (285)	Her	C220S/L234A/L235E/G237A (477)	62746 (12,0)	198281 (21,1)	96948 (1,2)	16 (0,14)
N52H/N57Y/Q100P (113)	AAA	C220S/R292C/N297G/V302C (476)	79792 (15,3)	193633 (20,6)	91384 (1,2)	1 (0,01)
N52H/N57Y/Q100P (113)	AAA	C220S/E233P/L234V/L235A/G236del/S267K (478)	69603 (13,3)	314593 (33,5)	103387 (1,3)	0 (0,00)
N52H/N57Y/Q100P (113)	AAA	C220S/L234A/L235E/G237A (477)	68729 (13,1)	171223 (18,2)	97068 (1,2)	0 (0,00)
N52H/N57Y/Q100P (113)	G4S (636)	C220S/E233P/L234V/L235A/G236del/S267K (478)	67753 (13,0)	188192 (20,0)	93424 (1,2)	1 (0,01)
N52H/N57Y/Q100P (113)	G4S (636)	C220S/L234A/L235E/G237A (477)	69887 (13,4)	160705 (17,1)	104124 (1,3)	0 (0,00)
N52H/N57Y/Q100P (113)	Her	C220S/E233P/L234V/L235A/G236del/S267K (478)	68979 (13,2)	184726 (19,7)	98512 (1,3)	0 (0,00)
N52H/N57Y/Q100P (113)	Her	C220S/L234A/L235E/G237A (477)	67863 (13,0)	154563 (16,5)	97714 (1,2)	0 (0,00)
WT (32)	AAA	C220S/R292C/N297G/V302C (476)	5232 (1,0)	9394 (1,0)	78795 (1,0)	113 (1,00)

Пример 26.

Экспрессия вариантных молекул ICOSL в клетках CHO.

В качестве альтернативы экспрессии вариантных гибридных белков ICOSL Fc в клетках Expi293, как описано в примере 5, для получения различных молекул ICOSL использовали клетки яичника китайского хомячка в суспензии (ExpiCHO-S). ДНК-конструкцию, кодирующую примерные вариантные ICOSL IgSF (например, ECD) Fc-гибридные белки, содержащие вариант (мутант) ECD N52H/N57Y/Q100R/F172S (SEQ ID NO: 291), связанный с инертным Fc, содержащим мутации C220S/L234A/L235E/G237A по нумерации EU, указанным в SEQ ID NO: 477, или его аллотипом, указанным в SEQ ID NO: 637, с линкером GSGGGGS (SEQ ID NO: 635) использовали для трансфекции клеток.

Клетки ExpiCHO-S и реагенты для трансфекции с использованием системы экспрессии ExpiCHO™ были приобретены у ThermoFisher Scientific (номер по каталогу A29133). Клетки оттаивали и размножали в соответствии с протоколом, рекомендованным изготовителем. После, по меньшей мере, 2 пассажей клетки разделяли за 24 часа до трансфекции и давали возможность размножаться до высокой плотности. Затем клетки разводили до количества клеток для трансфекции, формировали комплекс ДНК с реагентом ExpiFectamine™ CHO и добавляли к клеткам. Через день после добавления комплекса ДНК к культуре добавляли корм ExpiCHO™ и Enhancer ExpiFectamine™ CHO, который затем помещали в инкубатор при 32°C. Жизнеспособность клеток и клеточную массу контролировали, и собирали культуру, когда жизнеспособность падала ниже 80%. Затем культуру центрифугировали при низкой скорости, чтобы

удалить осадок клеток, и очищенную надосадочную жидкость подвергали стерильной фильтрации на 0,2 мкм. Белок очищали, как описано в примере 5.

А. Белковый анализ.

Очищенный вариант гибридного белка ICOSL Fc прогоняли на SDS-PAGE и анализировали путем окрашивания белка. Множественные полосы наблюдали в клетках, получаемых из клеток CHO, но не из клеток 293, что согласуется с наблюдением, что при экспрессии в клетках CHO происходило протеолитическое отсечение ICOSL. В табл. 30А показаны молекулярные массы неповрежденных, одноцепочечных и дважды укороченных белков, рассчитанные на основе аминокислотных последовательностей и потенциальных углеводов, наблюдаемых с помощью SDS-PAGE. Наблюдали протеолиз Fc-слитых белков ICOSL, экспрессируемых в клетках, происходящих из ExpiCHO-S, на что указывает присутствие как восстановленных, так и невосстановленных видов с более низкой молекулярной массой (одинарное и двойное укорочение). На основании размера наблюдаемых полос и масс-спектрометрического анализа эти результаты согласуются с потенциальным сайтом расщепления в ECD ICOSL, соответствующим последовательности LQQN/LT ("¹/₁" обозначает потенциальный сайт расщепления), что приводит к расщеплению перед областью ствола ECD и удалению Fc-части последовательности в одной или обеих цепях белка Fc-гибрида. Наблюдаемое расщепление протеазой может привести к гетерогенному белковому продукту при продуцировании в клетках CHO. Кроме того, для форматов, экспрессируемых в виде трансмембранных иммуномодулирующих белков, расщепление протеазой, происходящее в определенных клетках, может привести к высвобождению растворимого белка из клеток, тем самым уменьшая экспрессируемые на клеточной поверхности формы вариантного белка на сконструированных клетках.

Таблица 30А

Восстановленные/невосстановленные виды, обнаруженные после захвата и элюирования колоночной хроматографии с протеином А с использованием SDS-PAGE для анализа протеолиза

	Рассчитанная MW		Наблюдаемая (кажущаяся) MW1	
	Невосстановленный	Восстановленный	Невосстановленный	Восстановленный
Интактный	105,6 кДа ак ~29 кДа углев. 135 кДа всего	52,8 кДа ак ~14,5 кДа углев. 67,3 кДа всего	150 кДа	80 кДа
Одиночное укорочение	78,8 кДа ак ~16,5 кДа углев. 95,3 кДа всего	52,8 кДа ак ~14,5 кДа углев. 67,3 кДа всего 26 кДа ак ~2 кДа углев. 28 кДа всего	100 кДа	80 кДа 37 кДа
Double Clip	52,1 кДа ак ~4 кДа углев. 56,1 кДа всего	26 кДа ак ~2 кДа углев. 28 кДа всего	65 кДа	37 кДа
1 Расчетная MW по SDS-PAGE относительно белковых маркеров MW				

Пример 27.

Получение устойчивых к протеолизу вариантов молекул, содержащих домен ICOSL IgSF.

Для придания вариантным полипептидам ICOSL устойчивости к протеолизу при экспрессии в клетках, таких как клетки CHO, были получены различные дополнительные формы вариантных полипептидов ICOSL. Были получены следующие дополнительные модифицированные референсные последовательности ECD ICOSL: (1) различные укорочения ECD, в которых отсутствует весь сайт расщепления LQQN/LT или его часть (обозначены как Trunc #4, #5, #6, #7 или #8); (2) референсные последовательности вариантного ICOSL, содержащие мутации в сайте расщепления N207 и/или L208 относительно положений, указанных в SEQ ID NO: 32; или референсная последовательность только IgV из ICOSL, содержащая домен IgV в качестве единственного домена IgSF молекулы (приведена в SEQ ID NO: 545, соответствует аминокислотам 1-122 из SEQ ID NO: 32). В некоторых случаях комбинации вышеуказанных стратегий использовались в референсной последовательности ECD ICOSL. В табл. 30В ниже представлены различные сгенерированные референсные последовательности.

Примерные мутации N52H/N57Y/Q100R/F172S относительно нумерации, приведенной в SEQ ID NO: 32, были введены в различные референсные последовательности. Поскольку референсный ICOSL IgV, представленный в SEQ ID NO: 545, не содержит положения, соответствующего F172S, вариантный ICOSL IgV не содержал мутацию F172S. Сгенерированные варианты полипептиды ICOSL были сформатированы в виде Fc-гибридного белка, содержащего сгенерированный референсный домен ICOSL IgSF, связанный через линкер (G4S) 2 (SEQ ID NO: 229) с инертным Fc, содержащим мутации C220S/L234A/L235E/G237A/K447del, согласно нумерации EU, указанным в SEQ ID NO: 633, или его ал-

лотипом, указанным в SEQ ID NO: 637.

Таблица 30B

Примерные референсные последовательности IgSF-содержащих доменов ICOSL

Референсная последовательность ICOSL	...----- ECD ----- ----- <i>Стол</i> ----- -----
Полный ECD (32)	...VNIGCCIE NVLLQQNLTVGSQTGNDIGERDKITENPVSTGEK NAAT
Укороченный вариант #2 (600)	...VNIGCCIE NVLLQQNL
Укороченный вариант #2 (601)	...VNIGCCIE NVLLQQNLTVGSQ
Укороченный вариант #4 (602)	...VNIGCCIE NVLLQQN
Укороченный вариант #5 (603)	...VNIGCCIE NVLLQQ
Укороченный вариант #6 (604)	...VNIGCCIE NVLL
Укороченный вариант #7 (605)	...VNIGCCIE N
Укороченный вариант #8 (623)	...VNIGCCIE NVLLQQGGT
ECD с N207A (624)	...VNIGCCIE NVLLQQALTVGSQTGNDIGERDKITENPVSTGEK NAAT
ECD с N207G/L208G (628)	...VNIGCCIE NVLLQQGGTVGSQTGNDIGERDKITENPVSTGEK NAAT
IgV (545)	...HVAANFSV

А. Оценка протеолиза.

ДНК-конструкции, кодирующие описанные выше варианты ICOSL Fc-гибридных молекул, трансфицировали в клетки яичника китайского хомячка (Exp1CHO-S). Затем ICOSL Fc-гибридные белки очищали из надосадочных жидкостей с помощью протеина А с помощью аффинной хроматографии, как описано в примере 5. Очищенный белок анализировали аналитическим SEC.

По данным SEC, интактный белок отображается в виде одного пика, в то время как укороченный белок отображается в виде нескольких пиков, включая виды с более низкой молекулярной массой. В соответствии с результатами SDS-PAGE, описанными в примере 26, протеолиз, оцененный с помощью SEC, наблюдался, когда вариантный белок ICOSL ECD Fc-гибридный белок экспрессировался в клетках, происходящих из Exp1CHO-S, что показано множественными пиками, показанными на фиг. 22А. Как показано на фиг. 22В-22G, одиночные пики наблюдали с помощью SEC-анализа вариантных гибридных белков ICOSL Fc, полученных с использованием модифицированных референсных полипептидов ICOSL, в которых предполагаемый сайт расщепления ECD-протеазой был удален или мутирован, что указывает на снижение расщепления белков. Однако в одной партии очистки виды с более низкой молекулярной массой наблюдали с помощью SEC-анализа варианта гибридного белка ICOSL Fc, полученного с использованием референсного полипептида ICOSL, представленного в SEQ ID NO: 604 (Trunc. № 5), хотя причины присутствия этих видов в этой партии и не были ясны. Как показано на фиг. 22G, получение видов с более низкой молекулярной массой и, следовательно, протеолиз, также не наблюдались с помощью SEC-анализа вариантных гибридных белков ICOSL Fc, полученных с использованием только референсной последовательности ICOSL IgV.

В. Связывание и активность.

Сравнивали связывание и активность белка, полученного и очищенного после трансфекции конструкциями ДНК, кодирующими вариантными гибридными иммуномодулирующими белками ICOSL Fc в различных референсных последовательностях, описанных выше в клетках CHO. В некоторых случаях очищенные клоны, которые были оценены ниже, позже обнаружили, что они содержат дополнительные мутации, помимо описанных выше, которые, как полагают, не влияют на иммуномодулирующую активность тестируемых белков.

Полученные очищенные вариантными гибридными иммуномодулирующими белками ICOSL Fc оценивали на связывание с когнатыми партнерами по связыванию и на модуляцию активности Т-клеток с использованием реакции смешанных лимфоцитов (MLR), по существу, как описано выше. В табл. 30С указаны аминокислотные замены в референсной последовательности ICOSL, обозначенные номером аминокислотного положения, соответствующим аминокислотным положениям в соответствующей референсной (например, немодифицированной) последовательности внеклеточного домена (ECD) ICOSL, указанного в SEQ ID NO: 32, и представлены идентификаторы SEQ ID NO для каждой референсной последовательности ICOSL. Как показано, активность связывания и антагониста MLR была в целом одинаковой для всех тестируемых форматов.

Таблица 30С

Последовательности молекул, данные связывания и данные костимулирующей биоактивности вариантных молекул ICOSL

Описание	Референсная последовательность SEQ ID NO	Связывание			MLR
		CD28	CTLA-4	ICOS	IFN-гамма
		MFI (ΔWT)	MFI (ΔWT)	MFI (ΔWT)	пг/мл (ΔWT)
ICOSL ECD Укороченный вариант #7 с N52H/N57Y/Q100R/F172S и F83S	605	88329 (51,1)	206566 (27,3)	106493 (1,1)	12 (0,02)
ICOSL ECD Укороченный вариант #6 с N52H/N57Y/Q100R/F172S	604	91273 (52,8)	239746 (31,6)	90074 (0,9)	14 (0,02)
ICOSL ECD Укороченный вариант #4 с N52H/N57Y/Q100R/F172S и E200G	602	80555 (46,6)	320229 (42,3)	107957 (1,1)	9 (0,01)
ICOSL ECD Укороченный вариант #4 с N52H/N57Y/Q100R/F172S	602	68599 (39,7)	377254 (49,8)	132880 (1,3)	2 (0,00)
ICOSL ECD Укороченный вариант #8 с N207G/L208G и N52H/N57Y/Q100R/F172S	606	107837 (62,4)	308427 (40,7)	132654 (1,3)	8 (0,01)
ICOSL IgV с N52H/N57Y/Q100R и H48R/S54P	545	75304 (43,6)	321613 (42,4)	143141 (1,4)	995 (1,31)
ICOSL ECD с N52H/N57Y/Q100R/F172S	32	110407 (63,9)	323219 (42,6)	136060 (1,4)	0 (0,00)
ICOSL ECD Укороченный вариант #7 с N52H/N57Y/Q100R/C198R и E90K/E111G	605	38876 (22,5)	83695 (11,0)	54596 (0,5)	761 (1,00)
ICOSL ECD Укороченный вариант #6 с N52H/N57Y/Q100R/C198R	604	84566 (49,0)	236011 (31,1)	91357 (0,9)	7 (0,01)
ICOSL ECD Укороченный вариант #5 с N52H/N57Y/Q100R/C198R	603	86289 (50,0)	216071 (28,5)	110188 (1,1)	9 (0,01)
ICOSL ECD Укороченный вариант #8 с N207G/L208G и N52H/N57Y/Q100R/C198R и Y151H	606	94156 (54,5)	368471 (48,6)	142900 (1,4)	2 (0,00)
ICOSL IgV с N52H/N57Y/Q100R	545	84594 (49,0)	204840 (27,0)	117707 (1,2)	0 (0,00)
ICOSL ECD с N52H/N57Y/Q100R/C198R	32	59179 (34,3)	132894 (17,5)	138555 (1,4)	0 (0,00)
ECD из ICOSL дикого типа	32	1727 (1,0)	7579 (1,0)	100466 (1,0)	757 (1,00)

С. Связывание и активность белков, экспрессируемых в клетках 293 (Exp1293) или CHO.

Вариантные гибридные белки ICOSL Fc, полученные на основе референсных последовательностей ICOSL, описанных выше, оценивали на связывание и активность после экспрессии в клетках 293 (Exp1293) или CHO. Кроме того, ДНК-конструкцию, кодирующую типичные варианты домена IgSF из ICOSL N52H/N57Y/Q100R/C198R или N52H/Q100R, в примерных референсных последовательностях ICOSL, как указано в таблице 30D, также связанных с инертным Fc, содержащим мутации C220S/L234A/L235E/G237A по нумерации EU, представленным в SEQ ID NO: 477, продуцировали и очищали после трансфекции клеток 293 или CHO данными ДНК-конструкциями. Кроме того, примерный вариантный иммуномодулирующий белок был получен в виде мономера, в котором клетки трансфицировали ДНК-конструкцией, кодирующей вариант вариантной референсной последовательности ECD ICOSL, но без слияния с последовательностью Fc.

Полученные очищенные варианты гибридные белки ICOSL Fc или варианты мономеры ICOSL оценивали на связывание с когнатными партнерами по связыванию и на модуляцию активности Т-клеток с использованием реакции смешанных лимфоцитов (MLR), по существу, как описано выше. В табл. 30D указаны аминокислотные замены в референсной последовательности вариантного ICOSL, обозначенной номером положения аминокислоты, соответствующей аминокислотным положениям в соответствующей референсной (например, немодифицированной) последовательности внеклеточного домена (ECD) ICOSL, представленного в SEQ ID NO: 32. и представлены идентификаторы SEQ ID NO для каждой ре-

ференсной последовательности ICOSL. Столбец 3 указывает тип клеток (ExpiCHO-S или Expi293), используемых для продуцирования белка ICOSL. Как продемонстрировано в табл. 30D, результаты показывают, по существу, сходное связывание и активность, независимо от того, продуцируется или нет вариантный иммуномодулирующий белок ICOSL в клетках CHO или 293.

Таблица 30D

Последовательности молекул, данные о связывании и данные о костимулирующей биоактивности вариантных ICOSL ECD Fc-гибридных белков, полученных с использованием различных клеток

Описание	Референсная последовательность SEQ ID NO	Материал CHO или 293	Связывание			MLR
			CD28	CTLA-4	ICOS	IFN-гамма
			MFI (ΔWT)	MFI (ΔWT)	MFI (ΔWT)	пг/мл (ΔWT)
ICOSL ECD c N52H/N57Y/Q100R/C198R	32	293	13710 (3,9)	8715 (0,7)	16746 (1,4)	20 (0,02)
ICOSL ECD c N52H/N57Y/Q100R/C198R	32	CHO	12876 (3,6)	8750 (0,7)	7700 (0,7)	16 (0,02)
ICOSCL ECD c N52H/Q100R	32	293	11664 (3,3)	13429 (1,1)	10284 (0,9)	168 (0,19)
ICOSCL ECD c N52H/N57Y/Q100R/F172S	32	293	12900 (3,6)	8179 (0,7)	15956 (1,4)	14 (0,02)
ICOSCL ECD c N52H/N57Y/Q100R/F172S	32	CHO	14437 (4,1)	8708 (0,7)	12610 (1,1)	21 (0,02)
ICOSCL IgV c N52H/N57Y/Q100R	545	293	16618 (4,7)	9674 (0,8)	9377 (0,8)	10 (0,01)
ICOSCL IgV c N52H/N57Y/Q100R	545	CHO	17343 (4,9)	9039 (0,7)	8673 (0,7)	14 (0,01)
ICOSL ECD Укороченный вариант #4 c N52H/N57Y/Q100R/F172S	602	293	14710 (4,1)	8841 (0,7)	6893 (0,6)	21 (0,02)
ICOSL ECD Укороченный вариант #4 c N52H/N57Y/Q100R/F172S	602	CHO	12743 (3,6)	9000 (0,7)	7606 (0,7)	21 (0,02)
ICOSL ECD Укороченный вариант #7 c N52H/N57Y/Q100R/F172S	605	293	12017 (3,4)	9674 (0,8)	7599 (0,7)	15 (0,02)
ICOSL ECD Укороченный вариант #7 c N52H/N57Y/Q100R/F172S	605	CHO	13043 (3,7)	9039 (0,7)	8077 (0,7)	7 (0,01)
Мономер ICOSL ECD c N52H/N57Y/Q100R без Fc	32	293	20575 (5,8)	19978 (1,6)	11989 (1,0)	133 (0,15)
Димер ICOSL ECD c N52H/N57Y/Q100R без Fc	32	293	18477 (5,2)	22361 (1,8)	12913 (1,1)	119 (0,13)
ECD из ICOSL дикого типа	32	293	3556 (1,0)	12121 (1,0)	11690 (1,0)	905 (1,00)

Пример 28.

Создание вариантной библиотеки NNK из вариантных доменов ICOSL IgSF и оценка связывания и активности.

Дополнительные варианты молекул, содержащие домен ICOSL IgSF, получали с мутациями в положениях 52, 57 и 100 относительно положений, указанных в SEQ ID NO: 32. Варианты получали из библиотеки NNK, где K=T или G, так что кодирующие кодоны кодируют все потенциальные аминокислоты, но предотвращают кодирование двух стоп-остатков TAA и TGA. ДНК библиотеки NNK вводили в дрожжи, по существу, как описано в примере 2, для создания дрожжевых библиотек. Библиотеки использовали для отбора дрожжей, экспрессирующих варианты ICOSL с модифицированной аффинностью, по существу так, как описано в примере 3.

Отобранные молекулы, содержащие варианты доменов ICOSL IgSF, были отформатированы в виде Fc-гибридного белка, по существу так, как описано в примере 4, за исключением того, что сгенерированный домен ICOSL IgSF, связан через линкер (G4S) 4 (SEQ ID NO: 635) с инертным Fc, содержащим мутации C220S/L234A/L235E/G237A/K447del, согласно нумерации EU, указанным в SEQ ID NO: 633, или его аллотипом, указанным в SEQ ID NO: 637.

Вариантные иммуномодулирующие белки ICOSL Fc оценивали в исследованиях по связыванию для оценки связывания с когнатными партнерами по связыванию. В исследованиях связывания, описанных в примере 6, использовали клетки Expi293, трансфицированные когнатными партнерами связывания CD28,

ICOS и CTLA4 человека. Определяли MFI связывания 100 нМ вариантных гибридных иммуномодулирующих белков ICOSL Fc с клеткой-мишенью, экспрессирующей каждого партнера по связыванию, и сравнивали со связыванием соответствующего референсного (например, немодифицированного или дикого типа) ICOSL IgV-Fc с теми же клетками-мишенями. Костимулирующую биоактивность полученных вариантных гибридных молекул ICOSL Fc также оценивали в анализах коиммобилизации с анти-CD3, описанном в примере 6. Модуляцию активности Т-клеток вариантными гибридными иммуномодулирующими белками ICOSL Fc также определяли с использованием реакции смешанных лимфоцитов (MLR) с 1 нМ ICOSL-Fc, по существу, как описано в примере 6. Секрецию IFN-гамма определяли из лунок в трех повторях.

Результаты по связыванию и функциональной активности, основанные на костимулирующей биоактивности или активности в анализе MLR, для примерных вариантных гибридных молекул ICOSL IgV-Fc приведены в табл. 31. В таблице ниже указаны аминокислотные замены в вариантного ICOSL, обозначенные номером аминокислотного положения, соответствующим положениям аминокислот в соответствующей последовательности референсного (например, немодифицированного) внеклеточного домена ICOSL (ECD), представленной в SEQ ID NO: 32. В столбце 2 указан идентификатор SEQ ID NO для каждого вариантного домена IgV, содержащегося в вариантной гибридной молекуле IgV-Fc. Как показано, варианты домена ICOSL IgSF (например, IgV), полученные с различными комбинациями специфических мутаций в положениях 52, 57 и 100, демонстрировали измененное связывание, по меньшей мере, с одним, а в некоторых случаях более чем одним, когнатным связывающим партнером. Последние два столбца таблицы также изображают функциональную активность различных Fc-гибридных молекул для модуляции активности Т-клеток на основе рассчитанных уровней IFN-гамма в культуральных надосадочных жидкостях (пг/мл), полученных либо i) с указанной вариантной гибридной растворимой молекулой IgV-Fc, коиммобилизованной с анти-CD3 либо ii) с указанной вариантной гибридной молекулой IgV-Fc, в анализе MLR. В табл. также показано соотношение IFN-гамма, продуцируемого каждым вариантным ECD-Fc, по сравнению с соответствующим немодифицированным ECD-Fc (дикого типа) в обоих функциональных анализах. Вариантные Fc-гибридные белки также демонстрировали измененную иммунологическую активность. Прохождение костимулирующих сигналов некоторых вариантных молекул было значительно выше по сравнению с ICOSL дикого типа. Определенные варианты демонстрировали существенное ингибирование IFN-гамма от очень низкой до необнаруживаемой выработки IFN-гамма в культуре, в анализе MLR.

Таблица 31
Дополнительные примерные вариантные полипептиды ICOSL

Мутации	SEQ ID NO (IgV)	Связывание			Костим	MLR
		CD28	CTLA-4	ICOS	IFN-гамма	IFN-гамма
		MFI (ΔWT)	MFI (ΔWT)	MFI (ΔWT)	пг/мл (ΔWT)	пг/мл (ΔWT)
N52A/N57F/Q100S	734	156589 (7,00)	255078 (0,77)	241891 (1,14)	1119 (0,68)	0 (0,00)
N52A/N57H/Q100S	735	159363 (7,10)	321437 (0,97)	304600 (1,44)	2972 (1,80)	0 (0,00)
N52A/N57Y/Q100A	736	147258 (6,60)	319745 (0,97)	260713 (1,23)	2978 (1,81)	0 (0,00)
N52D/N57A/Q100A	737	137882 (6,20)	340186 (1,03)	248975 (1,17)	477 (0,29)	134 (0,60)
N52D/Q100S	738	95731 (4,30)	332743 (1,01)	275097 (1,30)	957 (0,58)	110 (0,49)
N52G/Q100A	739	98652 (4,40)	97118 (0,29)	303229 (1,43)	296 (0,18)	96 (0,43)
N52H/Q100A	740	145762 (6,50)	361334 (1,09)	213008 (1,01)	784 (0,48)	37 (0,17)
N52M/N57H/Q100S	741	114743 (5,10)	463404 (1,40)	265637 (1,25)	1333 (0,81)	0 (0,00)
N52M/N57W/Q100P	742	168057 (7,50)	342659 (1,04)	322277 (1,52)	1865 (1,13)	0 (0,00)

044346

N52Q/N57F	743	131301 (5,90)	366714 (1,11)	192206 (0,91)	1403 (0,85)	0 (0,00)
N52Q/ N57S/Q100A	744	91306 (4,10)	315021 (0,95)	262735 (1,24)	290 (0,18)	123 (0,55)
N52R/ N57L/Q100A	745	118803 (5,30)	402961 (1,22)	307965 (1,45)	709 (0,43)	0 (0,00)
N52R/N57Y/Q100P	746	133283 (6,00)	502179 (1,52)	251264 (1,19)	7380 (4,48)	0 (0,00)
N52R/N57Y/Q100S	747	133454 (6,00)	504037 (1,53)	229271 (1,08)	5841 (3,54)	0 (0,00)
N52S/N57A/Q100A	748	98153 (4,40)	233184 (0,71)	181297 (0,86)	442 (0,27)	52 (0,23)
N52S/N57H/Q100E	749	116821 (5,20)	302383 (0,92)	257518 (1,22)	8412 (5,11)	132 (0,59)
N52S/N57L/Q100S	750	108133 (4,80)	197064 (0,60)	268940 (1,27)	3120 (1,89)	0 (0,00)
N52S/ N57M/Q100S	751	133604 (6,00)	227615 (0,69)	312088 (1,47)	349 (0,21)	199 (0,89)
N52S/N57Y/Q100S	752	161330 (7,20)	204577 (0,62)	223684 (1,06)	7411 (4,50)	0 (0,00)
N52S/N57Y/Q100M	753	156869 (7,00)	395350 (1,20)	302569 (1,43)	2954 (1,79)	0 (0,00)
N52S/N57Y/Q100V	754	126281 (5,70)	304795 (0,92)	218925 (1,03)	1304 (0,79)	0 (0,00)
N52T/N57H/Q100S	755	143441 (6,40)	377542 (1,14)	258634 (1,22)	6312 (3,83)	0 (0,00)
N52T/N57H/Q100A	756	112637 (5,00)	350453 (1,06)	220339 (1,04)	2874 (1,74)	0 (0,00)
N52T/ N57Y/Q100A	757	161333 (7,20)	340845 (1,03)	239136 (1,13)	442 (0,27)	0 (0,00)
N52V/N57L/Q100A	758	132144 (5,90)	252148 (0,76)	181344 (0,86)	518 (0,31)	159 (0,71)
N52H/N57Y/Q100K	759	141720 (6,30)	393476 (1,19)	214270 (1,01)	12919 (7,84)	0 (0,00)
N52K/N57Y/Q100R	760	140729 (6,30)	233283 (0,71)	198941 (0,94)	12515 (7,60)	0 (0,00)
N52L/N57H/Q100R	761	140807 (6,30)	352518 (1,07)	250052 (1,18)	12544 (7,61)	0 (0,00)
N52R/N57F/Q100N	762	161029 (7,20)	233254 (0,71)	252904 (1,19)	448 (0,27)	106 (0,47)
N52R/N57F/Q100P	763	153850 (6,90)	503696 (1,52)	296566 (1,40)	1718 (1,04)	0 (0,00)
N52R/N57F/Q100R	764	185231 (8,30)	463873 (1,40)	234248 (1,11)	11402 (6,92)	0 (0,00)

N52R/N57F/Q100T	765	126875 (5,70)	357505 (1,08)	270134 (1,27)	272 (0,17)	0 (0,00)
N52R/N57H/Q100K	766	-	-	-	-	-
N52R/N57L/Q100S	767	111704 (5,00)	289326 (0,88)	230617 (1,09)	1292 (0,78)	0 (0,00)
N52R/N57W/Q100K	768	130875 (5,90)	477268 (1,44)	349316 (1,65)	10056 (6,10)	0 (0,00)
N52R/N57W	769	136967 (6,10)	318199 (0,96)	298850 (1,41)	12652 (7,68)	0 (0,00)
N52R/N57Y/Q100R	770	3285 (0,10)	4266 (0,01)	6104 (0,03)	349 (0,21)	347 (1,54)
N52C/N57E/Q100S	771	13361 (0,60)	10616 (0,03)	125274 (0,59)	296 (0,18)	372 (1,65)
N52G/N57P/Q100D	772	5715 (0,30)	10181 (0,03)	274629 (1,30)	254 (0,15)	343 (1,53)
N52G/N57V/Q100G	773	23658 (1,10)	14727 (0,04)	260057 (1,23)	325 (0,20)	245 (1,09)
N52G/N57V	774	69117 (3,10)	52498 (0,16)	332068 (1,57)	847 (0,51)	327 (1,45)
N52L/N57V	775	54775 (2,50)	150970 (0,46)	256730 (1,21)	986 (0,60)	270 (1,20)
N52P/N57P	776	21008 (0,90)	27043 (0,08)	222171 (1,05)	260 (0,16)	478 (2,13)
N52P/N57S/Q100G	777	6803 (0,30)	5054 (0,02)	143255 (0,68)	110 (0,07)	481 (2,14)
N52S/N57L/Q100G	778	71895 (3,20)	79432 (0,24)	275602 (1,30)	726 (0,44)	513 (2,28)
N52T/N57K/Q100P	779	88653 (4,00)	78299 (0,24)	312905 (1,48)	116 (0,07)	395 (1,76)
N52V/N57T/Q100L	780	6205 (0,30)	11458 (0,03)	29167 (0,14)	85 (0,05)	562 (2,50)
N57Q/Q100P	781	15195 (0,70)	69058 (0,21)	204533 (0,97)	159 (0,10)	432 (1,92)
WT ICOSL	545	22340 (1,00)	330437 (1,00)	211945 (1,00)	1648 (1,00)	225 (1,00)
Полноразмерный N52H/N57Y/Q100R/F172S	291	138141 (6,20)	605794 (1,83)	237653 (1,12)	-	0 (0,00)
N52H/N57Y/Q100R	565	142274 (6,40)	817010 (2,47)	199528 (0,94)	-	0 (0,00)
N52H/N57Y/Q100R	283	-	-	-	10362 (6,29)	-

Пример 29.

Оценка клеток K562, экспрессирующих трансмембранный иммуномодулирующий белок (TIP).

Клетки K562 были сконструированы для экспрессии трансмембранного иммуномодулирующего белка (TIP), который содержал ECD доменов ICOSL vIgD, слитых с нативным трансмембранным и внутриклеточным доменом человеческого ICOSL WT, представленного в SEQ ID NO: 5. Примерный вариант ICOSL-TIP имел аффинно-модифицированный домен IgSF, содержащий аминокислотные мутации, соответствующие N52H/N57Y/Q100P (SEQ ID NO: 288), N52H/N57Y/Q100R (SEQ ID NO: 283) или E16V/N52H/N57Y/Q100R/V110D/H115R/Y152C/K156M/C198R (SEQ ID NO: 300) относительно положений во внеклеточном домене ICOSL, представленном в SEQ ID NO: 32.

Клетки K562 (ATCC) метили CFSE, чтобы лучше отличать их от T-клеток в анализах совместного культивирования. Очищенные первичные T-клетки человека метили с помощью Cell Trace Far Red (оба от Thermo-Fisher) и помещали в 96-луночные планшеты с круглодонными лунками для культуры ткани с анти-CD3 антителом. Для обеспечения сигнала TCR для T-клеток, анти-CD3-антитело включали в растворимом формате в диапазоне концентраций, которые позволяли K562 презентировать это стимулирующее антитело через Fc-рецептор CD32, экспрессируемый клетками. Клетки инкубировали в течение 72 ч, и пролиферацию CD4⁺ (фиг. 23A) и CD8⁺ (фиг. 23B) контролировали и сообщали как процент клеток, разделенный по отношению к концентрации анти-CD3. Каждая точка представляет среднее значение трех повторов, а столбцы ошибок показывают стандартное отклонение.

Клетки дикого типа K562 стимулировали пролиферацию T-клеток при совместной инкубации с растворимым анти-CD3-антителом в зависимости от дозы, тогда как клетки K562 в отсутствие анти-CD3 этого не делали. Как показано на фиг. 23A и 23B, экспрессия WIP ICOSL TIP на поверхности усиливала ответы, но эффекты были больше, когда клетки K562 экспрессировали варианты TIP ICOSL, что указывает на то, что эти молекулы, экспрессированные на поверхности клеток, обеспечивали превосходную костимуляцию для T-клеток.

Пример 30.

Оценка связывающей и костимуляторной функции гибридных молекул с HER2-нацеливающим антителом.

Примерный вариант ICCDL ECD, содержащий мутации N52H/N57Y/Q100R, был слит с N- или C-

концевыми концами тяжелой или легкой цепи примерного анти-HER2 антитела, трастузумаба, как изображено в различных конфигурациях, показанных на фиг. 24А-24F. ДНК VmAb, кодирующая каждую из конструкций, предлагаемых на фиг. 24А-24F трансфицировали в клетки НЕК-293 и секретируемые белки очищали с помощью протеина А и эксклюзионной хроматографии. Полученные белки V-mAb затем оценивали на сохранение соответствующих свойств связывания. Клетки НЕК-293 временно трансфицировали экспрессирующими векторами HER2, CD28 или ICOS, и каждый трансфектант затем инкубировали с отдельными белками V-mAb плюс вторичное антитело для обнаружения связанных реагентов. Как показано на фиг. 24А, связывание HER2 сохранялось всеми V-mAb, хотя величина связывания несколько снижалась. Более того, связывание V-mAb с CD28-трансфицированными клетками было в основном интактным, хотя некоторые формы показали некоторое снижение связывания (фиг. 24А). Эти данные указывают на то, что варианты ICOSL, слитые с тяжелыми и/или легкими цепями антитела с образованием гибридных белков, в значительной степени сохраняют контрструктуру и активность связывания антител.

Для того чтобы проверить, могут ли VmAb управлять целевой специфической стимуляцией Т-клеток, была использована система трансфицированных клеток, включающая репортерную линию Т-клеток для измерения стимуляции. Клетки Jurkat с люциферазным репортером на основе промотора IL-2 использовали для оценки стимулирующей функции. Для стимуляции клеток были сконструированы клетки K562 для применения в качестве искусственной антигенпрезентирующей клетки. В частности, клетки K562 трансдуцировали лентивирусом, кодирующим одноцепочечную Fv-версию анти-CD3 антитела ОКТ3 с трансдукцией или без нее, с отдельным лентивирусом, направляющим экспрессию HER2. Клетки K562, демонстрирующие одноцепочечное анти-CD3 Fv (ОКТ3) на клеточной поверхности с или без поверхностной экспрессии HER2, высевали в буфер для анализа Jurkat (RPMI1640 + 5% FBS) в 2×10^4 клеток/лунку. Клетки-мишени инкубировали с V-mAb, титрованными от 20000 до 6 пМ или контрольными белками в течение 20 мин при комнатной температуре. Эффекторные клетки Jurkat, экспрессирующие репортерный ген IL-2-люциферазы (Promega), добавляли в количестве 1×10^5 клеток/лунку, чтобы довести конечный объем/лунку до 100 мкл. Клетки-мишени и Jurkat инкубировали в течение 5 ч при 37°C. Планшеты извлекали из инкубатора и акклиматизировали до комнатной температуры в течение 15 мин. В каждую лунку добавляли 100 мкл раствора для лизиса клеток и субстрата люциферазы (реагент BioGlo люциферазы, Promega) и планшеты инкубировали на орбитальном шейкере в течение 10 мин. Люминесценцию измеряли с интеграцией 1 секунда на лунку с использованием устройства считывания изображений Cytation 3 (BioTek Instruments). Определяли и сообщали относительные значения люминесценции (RLU) для каждого тестируемого образца.

Как показано на фиг. 24В, включение нативного трастузумаба не влияло на индукцию люциферазы. Аналогично, включение вариантного белка ICOSL-Fc N52H/N57Y/Q100R (не слитого с трастузумабом) не влияло на показания (фиг. 24В). Однако включение нескольких V-mAb обеспечивало значительный стимулирующий сигнал в присутствии клеток HER2 + K562/ОКТ3, который был намного более устойчивым, чем с K562/ОКТ3, у которых отсутствовала экспрессия HER2 (фиг. 24С-24F). В некоторых случаях сигнал индуцировался в клетках K562/ОКТ3, в которых отсутствовал HER2, но это, скорее всего, было связано с Fc-доменом V-mAb, позволяющим CD32-опосредованную презентацию V-mAb. Результаты показывают, что слияние вариантного полипептида ICOSL с антителом может использоваться для доставки локализованного стимулирующего сигнала Т-клеток.

Пример 31.

Получение и оценка стековых молекул, содержащих домены ICOSL и NKp30 с модифицированной аффинностью.

В этом примере описаны иммуномодулирующие белки, которые были получены в виде многодоменных стековых конструкций, содержащих домен IgV с модифицированной аффинностью из идентифицированных вариантных полипептидов ICOSL и идентифицированных вариантных полипептидов NKp30, описанных выше. В частности, примерный вариант ICOSL IgV (N52D, представленный в SEQ ID NO: 548; N52H/Q100R, представленный в SEQ ID NO: 567; N52H/N57Y/Q100R, представленный в SEQ ID NO: 565; N52L/N57H/Q100R, представленный в SEQ ID NO: 761), и примерная вариантная молекула NKp30 IgV L30V/A60V/S64P/S86G (SEQ ID NO: 504) были связаны вместе и слиты с инертным Fc (содержащим мутации L234A, L235E и L235E в Fc из IgG1 человека, например, представленном в SEQ ID NO: 637) в различных конфигурациях. Были получены конструкции гомодимерного стека, содержащие идентичные субъединицы Fc, в которых вариант ICOSL IgV и вариант NKp30 IgV по-разному связаны с N- или C-концом области Fc через пептидный линкер GSGGGS (SEQ ID NO: 635) и/или 3x GGGGS (SEQ ID NO: 228). Другие линкеры и области Fc также подходят для генерации стековых молекул. Примерные сгенерированные стеки изложены ниже.

Молекула нуклеиновой кислоты, кодирующая иммуномодулирующие белки, также содержала остатки, кодирующие типичный сигнальный пептид MGSTAILALLLAVLQGVSA (приведенный в SEQ ID NO: 225). Экспрессируемые конструкции, кодирующие представляющие интерес Fc-гибридных белков, были временно экспрессированы в клетках Expi293 HEK293 от Invitrogen с использованием коммерче-

ских реактивов ExpiFectamine и среды производителя. Надосадочные жидкости собирали и белок собирали и элюировали из колонки с протеином А с использованием системы очистки белка АКТА.

Кодирующая молекула нуклеиновой кислоты была разработана для получения гомодимерных стеков в различных конфигурациях последовательностей в порядке, представленном в табл. 32.

Таблица 32

Описание иммуномодулирующих белков ICOSL/NKp30

Стек	SEQ ID NO белка (SEQ ID NO ДНК)	Описание
ICOSL/NKp30 Стек 1	912 (911)	вариант ICOSL (SEQ ID NO: 548) – 3x GGGGS (SEQ ID NO: 228) – вариант NKp30 (SEQ ID NO: 504) – GSGGGGS (SEQ ID NO: 635) – Fc (SEQ ID NO: 637)
ICOSL/NKp30 Стек 2	914 (913)	вариант ICOSL (SEQ ID NO: 548) – 3x GGGGS (SEQ ID NO: 228) – вариант NKp30 (SEQ ID NO: 504) – 3x GGGGS (SEQ ID NO: 228) – вариант NKp30 (SEQ ID NO: 504) – GSGGGGS (SEQ ID NO: 635) – Fc (SEQ ID NO: 637)
ICOSL/NKp30 Стек 3	916 (915)	вариант ICOSL (SEQ ID NO: 567) – 3x GGGGS (SEQ ID NO: 228) – вариант NKp30 (SEQ ID NO: 504) – GSGGGGS (SEQ ID NO: 635) – Fc (SEQ ID NO: 637)
ICOSL/NKp30 Стек 4	918 (917)	вариант ICOSL (SEQ ID NO: 567) – 3x GGGGS (SEQ ID NO: 228) – вариант NKp30 (SEQ ID NO: 504) – 3x GGGGS (SEQ ID NO: 228) – вариант NKp30 (SEQ ID NO: 504) – GSGGGGS (SEQ ID NO: 635) – Fc (SEQ ID NO: 637)
ICOSL/NKp30 Стек 5	920 (919)	вариант ICOSL (SEQ ID NO: 565) – 3x GGGGS (SEQ ID NO: 228) – вариант NKp30 (SEQ ID NO: 504) – GSGGGGS (SEQ ID NO: 635) – Fc (SEQ ID NO: 637)
ICOSL/NKp30 Стек 6	922 (921)	вариант ICOSL (SEQ ID NO: 565) – 3x GGGGS (SEQ ID NO: 228) – вариант NKp30 (SEQ ID NO: 504) – 3x GGGGS (SEQ ID NO: 228) – вариант NKp30 (SEQ ID NO: 504) – GSGGGGS (SEQ ID NO: 635) – Fc (SEQ ID NO: 637)
ICOSL/NKp30 Стек 7	924 (923)	вариант ICOSL (SEQ ID NO: 761) – 3x GGGGS (SEQ ID NO: 228) – вариант NKp30 (SEQ ID NO: 504) – GSGGGGS (SEQ ID NO: 635) – Fc (SEQ ID NO: 637)
ICOSL/NKp30 Стек 8	926 (925)	вариант ICOSL (SEQ ID NO: 761) – 3x GGGGS (SEQ ID NO: 228) – вариант NKp30 (SEQ ID NO: 504) – 3x GGGGS (SEQ ID NO: 228) – вариант NKp30 (SEQ ID NO: 504) – GSGGGGS (SEQ ID NO: 635) – Fc (SEQ ID NO: 637)

Пример 32.

Оценка связывания с клеточно-экспрессированными контрструктурами и биологической активности доменных молекул, содержащих ICOSL и NKp30.

В этом примере описаны исследования связывания, чтобы показать специфичность и аффинность типичных иммуномодулирующих белков стека ICOSL/NKp30, полученных в примере 31 для когнатных партнеров по связыванию. Типичные иммуномодулирующие белки стека ICOSL/NKp30, полученные в примере 31, также были оценены для определения характеристик биологической активности в первичных Т-клетках человека в анализе *in vitro*.

А. Связывание с контрструктурами, экспрессируемыми клетками.

Исследования связывания стека ICOSL/NKp30 проводили на клетках со стабильной или транзиторной экспрессией на клеточной поверхности когнатных партнеров связывания, специфичных для иммуномодулирующих белков с вариантным доменом ICOSL или NKp30-Fc.

Для оценки связывания с партнером по связыванию вариантных доменов ICOSL были использованы клетки яичника китайского хомячка (CHO), которые были трансдуцированы лентивирусом для поверхностной экспрессии полноразмерных CD28, CTLA-4 или ICOS человека.

Для получения клеток, экспрессирующих когнатный партнер связывания для NKp30, полноразмерную конструкцию для поверхностной экспрессии у млекопитающих, содержащую человеческий B7-H6, клонировали в экспрессирующий вектор pcDNA3.1 (Life Technologies). Исследования связывания проводились с использованием системы транзиторной трансфекции Expi293F (Life Technologies, США). Вкратце, для 30 мл трансфекции приблизительно 75 миллионов клеток Expi293F инкубировали с 30 мкг экспрессирующей ДНК-конструкции и разведенным 1,5 мл реагентом ExpiFectamine 293 в течение 48 ч, после чего клетки собирали для окрашивания.

Для анализа проточной цитометрией 200000 клеток данной стабильной клеточной линии, транзиторной трансфекции или соответствующего отрицательного контроля высевали в 96-луночные круглодонные планшеты. Клетки центрифугировали и суспендировали в буфере для окрашивания (PBS (фосфатно-солевой буферный раствор), 1% BSA (бычий сывороточный альбумин) и 0,1% азида натрия) в течение 20 мин для блокирования неспецифического связывания. После этого клетки снова центрифугировали и суспендировали в окрашивающем буфере, содержащем от 100 нМ до 32 пМ стека ICOSL/NKp30 или контрольного белка в 50 мкл. Первичное окрашивание проводили в течение 45 мин, затем дважды

промывали клетки в буфере для окрашивания. Связанный белок детектировали с PE-конъюгированным античеловеческим IgG (Jackson ImmunoResearch, США), разведенным 1:150 в 50 мкл окрашивающего буфера, и инкубировали в течение 30 мин. После заключительной инкубации клетки дважды промывали для удаления несвязанных конъюгированных антител, фиксировали в 2% формальдегиде/PBS и анализировали на проточном цитометре LSRII (Becton Dickinson, США). Среднюю интенсивность флуоресценции (MFI) рассчитывали для каждого образца с помощью программного обеспечения FlowJo Version 10 (FlowJo LLC, США).

Связывающую активность, измеренную с помощью MFI, оценивали для всех гибридных белков ICOSL-NKp30 Fc или контролей. Как показано на фиг. 25A-25D, типичные стековые белки связывают когнатные белки как ICOSL, так и NKp30 с высокой аффинностью.

В. Оценка биоактивности молекул, содержащих домен IgSF со зрелой аффинностью.

Биологическую активность растворимого стекового белка ICOSL/NKp30 тестировали в совместной культуре с клетками B7-H6+ для индукции продуцирования цитокинов в первичных Т-клетках человека. Клетки K562, которые эндогенно экспрессируют B7-H6, трансдуцировали лентивирусом для экспрессии одноцепочечного анти-CD3 Fv человека (ОКТ3) на клеточной поверхности с получением мишеней K562/ОТК3. Первичные Т-клетки человека совместно культивировали при соотношении эффектор/мишень (Е:Т) 2,5 или 10:1 со стеклом ICOSL/NKp30 или контрольными белками, титрованными от 100 нМ до 49 пМ в конечном объеме 200 мкл среды Ex-Vivo 15. На 3-5 день анализ прекращали и культуральные надосадочные жидкости тестировали с использованием наборов ELISA MAX для IL-2 и TNF-альфа (Biolegend, США) Оптическую плотность измеряли на мультирежимном ридере для микропланшетов BioTek Cytation (BioTek Corp., США) и определяли по титрованным стандартам rIL-2 и rTNF-альфа, включенным в наборы ELISA.

Результаты исследований биоактивности примерных протестированных стековых белков ICOSL/NKp30 показаны на фиг. 26A и 26B, где приведены рассчитанные уровни IL-2 или IFN-гамма в культуральных надосадочных жидкостях (пг/мл). Идентификатор последовательности (SEQ ID NO) для каждого стекового белка представлен на фиг. 26A и 26B. Инкубация в присутствии примерных стековых белков ICOSL/NKp30 в этом анализе приводила к повышенным уровням индукции B7-H6-зависимого цитокина в первичных Т-клетках человека, что демонстрируется увеличением выработки цитокинов с помощью стеков ICOSL/NKp30 по сравнению только с родительскими белками ICOSL или NKp30.

С. Оценка пролиферации.

Была также охарактеризована пролиферация Т-клеток человека, совместно культивированных со стековыми белками ICOSL/NKp30 и клетками B7-H6+. Меченные CFSE первичные Т-клетки человека стимулировали в течение 3-5 дней с помощью K562/ОТК3 в соотношении Е:Т от 2,5 до 10:1 в присутствии стековых белков ICOSL/NKp30 или контрольных белков. Примерные стековые белки ICOSL/NKp30 титровали от 100 нМ до 49 пМ в 200 мкл конечного объема среды Ex-Vivo 15. Пролиферацию измеряли с помощью проточной цитометрии при разведении CFSE на окрашенных CD4+ или CD8+ Т-клетках с использованием проточного цитометра LSRII и программного обеспечения FlowJo, как описано выше.

Как показано на фиг. 27, примерные протестированные стековые белки ICOSL/NKp30 стимулировали пролиферацию первичных CD4+ Т-клеток человека зависимым от B7H6 способом, демонстрируемый увеличением пролиферации стека ICOSL/NKp30 по сравнению только с родительскими белками ICOSL или NKp30.

Пример 33.

Оценка комбинации стековых молекул, содержащих домены ICOSL и NKp30 и анти-PD-1 антитела в опухолевой модели.

В этом примере описывается оценка противоопухолевой активности примерных стековых белков ICOSL/NKp30, полученных, как описано в примере 31, оцениваемых отдельно или в комбинации с моноклональным антителом против PD-1 мыши (mAD-1 mAb) у мышей, несущих клетки карциномы толстой кишки B7-H6 + CT26.

Мышам имплантировали подкожно приблизительно $0,3 \times 10^5$ опухолевых клеток B7-H6 + CT26. Опухоли выращивали до 13 дня, у мышей определяли стадию, и измеряли средние объемы опухолей (от 80 до 120 мм³). Опухоли измеряли в двух измерениях электронными штангенциркулями, начиная с 6 дня после имплантации опухолевых клеток. Объем опухоли измеряли и определяли средний объем опухоли. Три мыши ну группу с наименьшими исходными опухолями (~ 75 мм³) исключили из анализа.

Как показано на фиг. 28, комбинация тестируемого стекового белка ICOSL/NKp30 и mAb mPD-1 значительно снижала рост опухоли (средние объемы опухоли) с течением времени по сравнению с группами, получавшими контроль Fc, либо только ICOSL или NKp30, только стек ICOSL/NKp30, либо только анти-PD-1 mAb мыши. Различий в росте какой-либо группе обработки с родительскими опухолями CT26 (B7-H6-негативными) обнаружено не было. Противоопухолевая активность комбинации, как показано на фиг. 28 согласуется с выводом о том, что комбинация протестированного стекового белка ICOSL/NKp30 и анти-PD-1 антитела лучше, чем индивидуальные реагенты в отдельности.

Пример 34.

Оценка дозирования и эффектов in vivo гибридных молекул ICOSL IgV-Fc на модели CIA.

Вариантные гибридные молекулы ICOSL IgV-Fc оценивали на противовоспалительную активность в модели коллаген-индуцированного артрита (CIA) с профилактическим или терапевтическим дозированием. Вариантную гибридную молекулу ICOSL IgV-Fc дозировали максимум 4 раза или до, или сразу после начала заболевания. Тестируемая вариантная гибридная молекула ICOSL IgV-Fc содержала вариантный ICOSL IgV с N52H/N57Y/Q100P, представленный в SEQ ID NO: 570, или N52H/N57Y/Q100R, представленный в SEQ ID NO: 565, слитый с инертным Fc (содержащим мутации L234A, L235E и L235E в Fc IgG1 человека, например, представленном в SEQ ID NO: 637).

Для индукции воспаления суставов мышам вводили в день -18 или -21 день эмульсию коллагена II/CFA кур или коров в хвост и эмульсию коллагена II/IFA кур или коров ("буст") в день 0. Для профилактического введения мышам вводили вариантную гибридную молекулу ICOSL IgV-Fc (N52H/N57Y/Q100P) четырьмя дозами, начиная со дня буста, до начала заболевания. Для терапевтической обработки/обработки с замедленным высвобождением мышам вводили вариантную гибридную молекулу ICOSL IgV-Fc (N52H/N57Y/Q100R), когда наблюдаемый балл лапы была больше единицы, и введение дозы происходило каждые два дня в общей сложности четыре дозы. В качестве контроля были также протестированы только молекулы Fc и молекула CTLA-4-Fc (абатацепт). Балл лапы определяли на основании покраснения или отека. Сыворотку также собирали для измерения антител против коллагена (CII IgG) и провоспалительных цитокинов IL-6 и TNF α . Клетки из дренирующих лимфатических узлов собирали, окрашивали на CD4, CD8, CD44 или маркеры фолликулярных Т-клеток-хелперов (TFH) (CD25-CD4+PD-1+CXCR5+). На фиг. 29A-29D показаны результаты для профилактического дозирования. У мышей, получавших вариантную гибридную молекулу ICOSL IgV-Fc при профилактической обработке, было выявлено подавленное заболевание в модели ревматоидного артрита у мышей CIA, о чем свидетельствует более низкий средний суммарный балл лапы (фиг. 29A), и уменьшенный сниженный IgG CII (фиг. 29B). * $p < 0,05$ для ICOSL IgV-Fc относительно абатацепта ** $p < 0,001$ ICOSL IgV-Fc относительно PBS (с помощью двухфакторного дисперсионного анализа с повторными измерениями). Более низкие уровни сывороточных цитокинов (фиг. 29C) и CD44+ активированных Т-клеток или TFH-клеток (фиг. 29D) также наблюдали у мышей, получавших вариантную гибридную молекулу ICOSL IgV-Fc, по сравнению с контролем Fc; * $p < 0,05$, ** $p < 0,01$, *** $p < 0,001$, **** $p < 0,0001$ (с помощью однофакторного дисперсионного анализа). Фракция В-клеток в дренирующем лимфатическом узле также значительно снижалась в группе, получавшей ICOSL IgV-Fc, по сравнению с контрольной группой Fc ($p < 0,05$) (фиг. 29E).

Фиг. 30A-30D показывают результаты для дозировки с замедленным высвобождением. Вариант ICOSL-IgV Fc приводил к наименьшему среднему значению среднего суммарного балла лапы (фиг. 30A) и наибольшему процентному изменению массы тела (фиг. 30B) по сравнению с другими группами, включая контрольный абатацепт. Как показано на фиг. 30C и фиг. 30D, сывороточные цитокины также подавлялись в терапевтической модели CIA у мышей, которых обрабатывали вариантом ICOS IgV-Fc. Статистическая значимость между группами: * $p < 0,05$; ** $p < 0,01$; *** $p < 0,001$ по критерию Стьюдента для одной выборки. На фиг. 30C и фиг. 30D пунктирные горизонтальные линии показывают нижний предел количественного определения (LLOQ) для каждого цитокина.

Вместе эти данные свидетельствуют о том, что пути CD28 и ICOS играют важную роль при воспалительном артрите. В частности, превосходная активность вариантного ICOSL двойного антагониста CD28/ICOS согласуется с наблюдением о том, что необходима блокада обоих путей и что только частичная блокировка приводит только к частичному преимуществу.

Пример 35.

Оценка *in vivo* эффектов гибридных молекул ICOSL IgV-Fc на модели EAE.

Вариантную гибридную молекулу ICOSL IgV-Fc оценивали на противовоспалительную активность в модели адоптивного переноса экспериментального аутоиммунного энцефаломиелита (EAE). Тестируемая вариантная гибридная молекула ICOSL IgV-Fc включает вариантный ICOSL IgV (N52H/N57Y/Q100R; SEQ ID NO: 565), слитый с инертным Fc (содержащим мутации L234A, L235E и L235E в Fc IgG1 человека).

Самкам мышей C57BL/6 подкожно инъецировали эмульсию MOG35-55/CFA. Через 11 дней клетки получали селезенки и культивировали с пептидом MOG35-55, IL-12 и анти-IFN γ . Через три дня после культивирования энцефалитогенные Т-клетки доставляли посредством внутрибрюшинной инъекции (день 0). Мышам вводили вариантную гибридную молекулу ICOSL IgV-Fc через день, начиная с дня 0, всего в количестве пяти доз. В качестве контроля были также протестированы молекулы Fc отдельно и молекула CTLA-4-Fc (абатацепт). В течение 20 дней после инъекции Т-клеток мышам взвешивали, контролировали и оценивали на балл EAE, как описано в табл. 33. В конце исследования сыворотку собирали для анализа провоспалительных цитокинов, а клетки из дренирующих лимфатических узлов собирали для анализа проточной цитометрией.

Таблица 33
Балл ЕАЕ

Балл	Клинические наблюдения
0	Отсутствие явных изменений в двигательных функциях
1	вялый хвост
2	вялый хвост и слабость задних ног
3	Вялый хвост и полный паралич задних ног, ИЛИ вялый хвост с параличом одной передней и одной задней лапы, ИЛИ ВСЕ из: тяжелый тремор головы, 2) хотьба только по краям клетки, 3) толкание стенки клетки, 4) вращение, при удерживании за хвост.
4	Вялый хвост, полный паралич задних ног или частичный передних
5	Полный паралич задних и полный паралич передних ног, отсутствие движения; ИЛИ мышь спонтанно кружится по клетке; ИЛИ мыши обнаруживаются мертвыми из-за паралича.

Как показано на фиг. 31А, у мышей, обработанных вариантной гибридной молекулой ICOSL IgV-Fc, подавлялось заболевание в мышинной модели ЕАЕ, что подтверждено более низким показателем ЕАЕ, * $p < 0,0001$ по однофакторному дисперсионному анализу площади под кривой (AUC); вариантная гибридная молекула ICOSL IgV-Fc по сравнению с контролем.

Для проточного цитометрического анализа Т-клеток пахового лимфатического узла клетки окрашивали красителем для оценки жизнеспособности и анализировали с помощью анти-CD44, анти-CD62L, анти-CD4, анти-CD8 и оценивали процент жизнеспособных наивных (CD62L + CD44-) Т-клеток и эффекторных Т-клеток памяти (Тem) (CD62L-CD44+)CD4+ и CD8+. Как показано на фиг. 31С, CD4+ и CD8+ Тem клетки редуцировались при обработке гибридной молекулой ICOSL IgV-Fc (**** $p < 0,0001$; *** $p < 0,001$ по однофакторному дисперсионному анализу).

Цитокины сыворотки крови оценивали в День 0 (через 2 часа после 1-й дозы) и в День 6 (за 1 час до 4-й дозы). Как показано на фиг. 31D, протестированная вариантная гибридная молекула ICOSL IgV-Fc приводит к снижению провоспалительных цитокинов в сыворотке крови в день 0, включая IL-5, IL-10, IL-12p70 и TNF α . На 6 день уровни IFN-гамма и IL-6 в сыворотке снижались при обработке вариантной гибридной молекулой ICOSL IgV-Fc по сравнению с контролем Fc.

Пример 36.

Исследование зависимости от дозы вариантного Fc ICOSL-IgV в модели "трансплантат-против-хозяина-болезнь" (GvHD).

Исследование диапазона дозирования проводили с 20, 100 или 500 мкг вариантной молекулы ICOSL IgV-Fc, содержащей вариантный ICOSL IgV (N52H/N57Y/Q100R; SEQ ID NO: 565), который слит с инертным Fc (содержащим мутации L234A, L235E и L235E в Fc IgG1 человека, например, как указано в SEQ ID NO: 637), на мышинной модели заболевания "трансплантат против хозяина" (GVHD). Активность вариантной молекулы ICOSL IgV-Fc сравнивали с белатацептом (CTLA-4-FcL104E/A29Y; публикация патентной заявки США № US2016/0271218).

Самкам мышей NSG (n=5 на группу для группы 1, без обработки; n=10 на группу для групп обработки 2-7) подкожно вводили 10 мг гамма-глобулина и затем облучали (100 сГр/рад) в день -1. В день 0 (в течение 24 ч после облучения) мышам в группах 2-7 вводили тестируемые изделия, как указано в табл. 34, и затем всем мышам после введения дозы вводили 1×10^7 человеческих РВМС, инъецированных в.в. через/в хвостовую вену.

Индекс активности заболевания (DAI) определяли путем оценки мышей три раза в неделю во время исследования и оценки заболевания на основе потери массы тела, осанки, активности, внешнего вида шерсти и кожи мышей. После прекращения исследования на 42 день, были оценены конечные показатели выживаемости, потери массы тела и активности заболевания. Были построены графики выживания Каплана-Мейера, представляющие процент выживших животных до конечной точки исследования, и сравнение кривых выживаемости анализировали с помощью тестов Мантеля-Кокса и Гехана-Бреслоу-Уилкокка (95% CI). Образцы крови/сыворотки отбирали у выживших мышей в конце исследования (день 42) и клетки оценивали с помощью проточной цитометрии на маркеры Т-клеток, включая маркеры мыши или человека, CD4, CD8, CD28, ICOS, маркеры активации или истощения (PD-1, Ki67) и FoxP3 (маркер Treg). Также оценивали уровни сывороточных провоспалительных цитокинов (например, IFN-гамма, IL-10, IL-12 (p70), IL-17A, IL-4, IL-5 и TNF α).

Таблица 34
График дозирования

группа	N	Тестируемые изделия	Доза (мкг)	Объем дозы (мкл)	Путь	Схема	Начало дозирования
1	5	Без обработки	н/д	н/д	н/д	н/д	н/д
Выживание/DAI							
2	10	Солевой раствор	н/д	100	в.б.	3 раза в неделю в течение 4 недель	День 0
3	10	вариантный ICOSL IgV-Fc	500	100	в.б.	3 раза в неделю в течение 4 недель	День 0
4	10	вариантный ICOSL IgV-Fc	100	100	в.б.	3 раза в неделю в течение 4 недель	День 0
5	10	вариантный ICOSL IgV-Fc	20	100	в.б.	3 раза в неделю в течение 4 недель	День 0
6	10	Белатацепт	100	100	в.б.	3 раза в неделю в течение 4 недель	День 0
ПК/Выживание//DAI							
7	9	вариантный ICOSL IgV-Fc	100	100	в.б.	однократно День 1	День 1

Фиг. 32A-32B показывают оценки выживаемости и DAI у мышей с GVHD, получавших лечение в соответствии с каждым режимом дозирования. Как показано, тестируемый вариантный ICOSL IgV-Fc (N52H/N57Y/Q100R) при всех тестируемых уровнях дозы значительно повышал выживаемость (фиг. 32A) и снижал показатели заболевания (фиг. 32B) по сравнению с мышами, получавшими белатацепт (т.е. 100% по сравнению с 40% выживаемости в день 42, соответственно; $p < 0,01$ по лог-ранговому критерию Мантеля-Кокса). Примечательно, что однократное (100 мкг) введение вариантного ICOSL IgV-Fc (N52H/N57Y/Q100R) приводило к такой же защите от заболевания, что и повторное введение 100 мкг белатацепта.

Проточный цитометрический анализ крови, собранной в конце исследования, продемонстрировал, что тестируемый вариантный ICOSL IgV-Fc (N52H/N57Y/Q100R).

эффективно подавлял размножение перенесенных Т-клеток человека, что наблюдалось по уменьшенному соотношению клеток человека/клеток мыши (фиг. 33A) и значительно уменьшенному общему количеству Т-клеток (фиг. 33B). Как показано на фиг. 33C-33F, проточная цитометрия крови, собранной в конце исследования CD4⁺ и CD8⁺ Т-клеток, одновременно окрашенных по ICOS (фиг. 33C-33D) и CD28 (фиг. 33E-33F) продемонстрировала, по существу, отсутствие окрашивания в группах, обработанных вариантным ICOSL IgV-Fc (N52H/N57Y/Q100R), хотя CD4⁺ и CD8⁺ Т-клетки, экспрессирующие ICOS, были легко обнаружимы у мышей, получавших белатацепт. Эти результаты согласуются с отсутствием Т-клеток, остающихся у мышей, обработанных ICOSL IgV-Fc, а также со способностью вариантного ICOSL IgV-Fc (N52H/N57Y/Q100R) связывать молекулы-мишени CD28 и ICOS и блокировать их детекцию антителами проточной цитометрии. Связывание вариантного ICOSL IgV-Fc (N52H/N57Y/Q100R) с несколькими оставшимися Т-клетками человека было подтверждено детекцией с использованием Fc против IgG человека. Примечательно, что хотя большинство перенесенных человеческих Т-клеток первоначально экспрессировали CD28 и только 10-20% были ICOS⁺, активированные Т-клетки, оставшиеся у мышей, получавших физиологический раствор или белатацепт, при завершении/в конце исследования составляли > 80% ICOS⁺.

Наличие маркеров активации или истощения Т-клеток также подавлялось в группах, получавших вариантный ICOSL IgV-Fc (N52H/N57Y/Q100R), о чем свидетельствует более низкая экспрессия PD1 в CD4+ и CD8+ Т-клетках и снижение экспрессии Ki67 в CD4+ Т-клетках (фиг. 34А-3В). Отношение эффекторных Т-клеток к Treg оставалось стабильным в группах, обработанных вариантным ICOSL IgV-Fc (N52H/N57Y/Q100R) по сравнению с белатацептом (фиг. 34С). Сывороточные провоспалительные цитокины также подавлялись в группах, получавших вариантный ICOSL IgV-Fc (N52H/N57Y/Q100R) по сравнению с белатацептом (фиг. 35А-35D).

Также для мониторинга воздействия сывороточного варианта ICOSL IgV-Fc (N52H/N57Y/Q100R) проводили фармакокинетический (ПК) анализ. Концентрации тестируемого изделия измеряли в образцах сыворотки мыши с помощью количественного ПК-ELISA, используя захватывающее mAb антитело против ICOSL человека и Fc-специфические мышиные антитела против IgG человека в качестве детектирующего реагента.

Наблюдаемое сывороточное экспонирование вариантного ICOSL IgV-Fc (N52H/N57Y/Q100R) в модели GVHD было на 45% ниже, чем у нормальных мышей, определенных в отдельном исследовании (фиг. 35Е). Более длительный период конечного полужизни вариантного ICOSL IgV-Fc (N52H/N57Y/Q100R) в модели GVHD может быть связан с уменьшением мишени (CD28, ICOS) в более поздние моменты времени при GVHD (когда исчезают Т-клетки человека), и/или с образованием антител против лекарств (ADA) у нормальных мышей, которые могут мешать экспонированию лекарств. Наблюдение о том, что вариантный ICOSL IgV-Fc (N52H/N57Y/Q100R) имел более низкое сывороточное экспонирование по сравнению с нормальными мышами, может быть связано с мишень-опосредованным распределением лекарства (TMDD), в модели GVHD (т.е. его более высокая аффинность к CD28 и ICOS человека по сравнению с мышиными ортологами) и/или отсутствию FcRn у мышей NOD/SCID (NSG), используемых в этой модели.

Вместе эти результаты согласуются с наблюдением, что вариантный ICOSL IgV-Fc (N52H/N57Y/Q100R) проявляет сильную антагонистическую активность, даже при использовании только одной дозы, и превосходную активность по сравнению с белатацептом. Это наблюдение может быть связано с вариантным ICOSL IgV-Fc (N52H/N57Y/Q100R), демонстрирующим превосходный контроль над ICOS+ Т-клетками, которые иначе избегают одиночной блокады пути ICOS или CD28, такой как достигаемая белатацептом, антагонистом пути CD28.

Пример 37.

Оценка вариантного Fc ICOSL-IgV в модели колита, индуцированного CD4+CD45RBhigh.

Оценивали влияние примерного вариантного ICOSL IgV-Fc, содержащего вариантный ICOSL IgV (N52H/N57Y/Q100R; SEQ ID NO: 565), слитый с инертным Fc (содержащим мутации L234A, L235E и L235E в Fc IgG1 человека, например, представлен в SEQ ID NO: 637) на развитие заболевания в модели колита, индуцированного CD4+CD45RBhigh.

Донорные клетки CD4+CD45RBhigh обогащали отрицательным отбором из суспензий клеток селезенки, полученных от 15 мышей-доноров BALB/C. В день 0 0,3 млн. CD4+CD25-CD45RBhigh (истощенных по Treg) донорных клеток инъецировали внутривенно мышам с дефицитом С.В17 (SCID) (n=12 или 21 на группу) для индукции колита. В качестве контроля 0,3 миллиона CD4+ клеток (содержащих клетки Treg), которые не вызывают развитие колита в этой модели, инъецировали реципиентам мышей SCID (n=12). В день переноса клеток мышам в каждой группе вводили вариантный ICOSL-IgV Fc или только Fc или контроли-носители. В табл. 35 приведены схемы лечения для тестируемых групп.

Таблица 35
Схемы лечения

группа	# мыши	Клеток инъецировано	Обработка	Доза	Путь	Частота
1	12	CD4+	PBS (стерильный)	-	в.б.	3х/в неделю (Понедельник, Среда, Пятница)
2	12	CD4+CD45RBhigh	PBS (стерильный)	-	в.б.	3х/в неделю (Понедельник, Среда, Пятница)
3	21	CD4+CD45RBhigh	Fc-контроль	300 мкг	в.б.	3х/в неделю (Понедельник, Среда, Пятница)
5	12	CD4+CD45RBhigh	вариантный ICOSL IgV-Fc	400 мкг	в.б.	3х/в неделю (Понедельник, Среда, Пятница)

Массу тела (измеряемую начиная с 0 дня) и показатель консистенции стула (измеряемый начиная с 10 дня) оценивали три раза в неделю. Суточный индекс активности заболевания (DAI) рассчитывали по баллам массе тела и стула. После того как исследование было прекращено в день 42, собирали толстую кишку для определения длины и массы и гистологического анализа. Статистический анализ конечной массы тела и конечной массы и длины толстой кишки оценивали для группы вариантного ICOSL-IgV Fc относительно группы носителя с использованием двустороннего критерия Стьюдента. Баллы стула и DAI сравнивались с использованием непараметрического Т-критерия Уилкоксона.

Результаты DAI показаны в табл. 36 (DAI) и на фиг. 36А, в табл. 37 показаны измерения толстой кишки, а результаты гистологии толстой кишки показаны в табл. 38 и на фиг. 36В. Как показано, протестированный вариантный ICOSL IgV-Fc (N52H/N57Y/Q100R) демонстрировал значительно сниженное развитие колита в этой модели, что согласуется с полезностью этого двойного антагониста CD28/ICOS для эффективного лечения воспалительного заболевания кишечника (IBD).

Таблица 36

Оценка активности заболевания

Обработка	Конечный % массы тела +/- SD	р-значение	Конечный балл стула +/- SD	р-значение	Конечный Балл DAI +/- SD	р-значение
Колит не индуцируется/Носитель	112,3% +/- 3,9%		0,3 +/- 0,5		0,3 +/- 0,5	
Носитель	92,7% +/- 11,7%	<0,0001^	1,3 +/- 1,3	0,0016^	3,2 +/- 2,6	0,0003^
Fc-контроль, 300 мкг	96,2% +/- 5,4%	0,2656*	1,4 +/- 1,4	0,8836*	2,5 +/- 1,7	0,6948*
ICOSL IgV-Fc (N52H/N57Y/Q100R), 400 мкг	109,6% +/- 4,0%	<0,0001~	0,1 +/- 0,3	0,0014~	0,1 +/- 0,3	<0,0001~

^ По сравнению с не индуцированным колитом/Носитель.

* По сравнению с носителем.

~ По сравнению с Fc-контролем, 300 мкг.

Таблица 37

Измерения толстой кишки

Обработка	Конечная масса толстой кишки (мг) +/- SD	р-значение	Конечная длина толстой кишки (мм) +/- SD	р-значение	Конечная масса/длина толстой кишки +/- SD	р-значение
Колит не индуцируется/Носитель	175,3 +/- 16,9		82,8 +/- 5,2		2,1 +/- 0,2	
Носитель	323,1 +/- 78,0	<0,0001^	77,7 +/- 7,5	0,0668^	4,2 +/- 1,2	<0,0001^
Fc-контроль, 300 мкг	276,7 +/- 92,4	0,1602*	77,6 +/- 8,9	0,9911*	3,6 +/- 1,2	0,1843*
ICOSL IgV-Fc (N52H/N57Y/Q100R), 400 мкг	160,8 +/- 24,4	0,0004~	79,4 +/- 6,1	0,5738~	2,0 +/- 0,3	0,0003~

^ По сравнению с не индуцированным колитом/Носитель.

* По сравнению с носителем.

~ По сравнению с Fc-контролем, 300 мкг.

Таблица 38

Результаты гистологии

группа	Клетка #	Мышь #	Мышь ID#	Толстая кишка (swiss roll)			
				Слизистая	Подслизистая	Мышцы	Общий балл
Колит не индуцируется/Носитель	1	1	1-1	0	0	0	0,0
		2	1-2	0	0	0	0,0
		3	1-3	0	0	0	0,0
		4	1-4	0	0	0	0,0
	2	1	2-1	1	1	0	2,0

		2	2-2	0	0	0	0,0	
		3	2-3					
		4	2-4					
	3	1	3-1					
		2	3-2					
		3	3-3					
		4	3-4					
Среднее				0,2	0,2	0,0	0,2	
Среднеквадратическое отклонение				0,4	0,4	0,0	0,4	
SEM				0,2	0,2	0,0	0,2	
Носитель	4	1	4-1	3	3	1	7,0	
		2	4-2	1	1	0	2,0	
		3	4-3	2	2	0	4,0	
		4	4-4	2	2	0	4,0	
	5	1	5-1	2	3	0	5,0	
		2	5-2	2	2	0	4,0	
		3	5-3					
	6a	1	6a-1					
		2	6a-2					
		3	6a-3					
	6b	1	6b-1					
	Среднее				2	2,2	0,2	2,0
	Среднеквадратическое отклонение				0,6	0,8	0,4	0,6
SEM				0,3	0,3	0,2	0,3	
t-тест против Колит не индуцируется/Носитель				0,0001	0,0002	0,3409	0,0001	
Fc-контроль, 300 мкг	6b	2	6b-2	2	1	0	3,0	
		3	6b-3	3	3	1	7,0	
	6c	1	6c-1	3	3	0	6,0	
		2	6c-2	2	2	2	6,0	
		3	6c-3	3	2	1	6,0	
	7	1	7-1					
		2	7-2	2	2	1	5,0	
		3	7-3	2	1	0	3,0	
		4	7-4	2	3	0	5,0	
	8	1	8-1	2	1	0	3,0	
		2	8-2	2	1	0	3,0	
		3	8-3					
		4	8-4	1	1	0	2,0	
	9	1	9-1					
		2	9-2					

		3	9-3					
		4	9-4					
		10	1	10-1				
			2	10-2				
	3		10-3					
	4		10-4					
	Среднее				2,2	1,8	0,5	2,2
	Среднеквадратическое отклонение				0,6	0,9	0,7	0,6
SEM				0,2	0,3	0,2	0,2	
Т-тест против Носитель				0,5676	0,4240	0,3663	0,5676	
ICOSL IgV -Fc (N52H/N57Y/Q100R), 400 мкг	14	1	14-1	0	0	0	0,0	
		2	14-2	0	0	0	0,0	
		3	14-3	0	0	0	0,0	
		4	14-4	0	0	0	0,0	
	15	1	15-1	0	0	0	0,0	
		2	15-2	0	0	0	0,0	
		3	15-3					
		4	15-4					
	6	1	16-1					
		2	16-2					
		3	16-3					
		4	16-4					
Среднее				0,0	0,0	0,0	0,0	
Среднеквадратическое отклонение				0,0	0,0	0,0	0,0	
SEM				0,0	0,0	0,0	0,0	
t-тест против Fc-контроль				0,0000	0,0002	0,1315	0,0000	

Настоящее изобретение не должно быть ограничено в объеме конкретными раскрытыми воплощениями, которые предоставляются, например, для иллюстрации различных аспектов настоящего изобретения. Различные модификации описанных композиций и способов станут очевидными из описания и положений настоящего изобретения. Такие вариации могут быть осуществлены на практике без отхода от истинного объема и духа раскрытия и предназначены для того, чтобы подпадать под объем настоящего раскрытия.

Перечень последовательностей

<110> ЭЛПАЙН ИММЬОН САЙЕНСИЗ, ИНК.
ЭВАНС Лоуренс
КОРНАКЕР, Майкл
СВЕНСОН, Райан

<120> ВАРИАНТНЫЕ ИММУНОМОДУЛИРУЮЩИЕ БЕЛКИ ЛИГАНДА ICOS И СОПУТСТВУЮЩИЕ КОМПОЗИЦИИ И СПОСОБЫ

<130> 761612002240

<150> 62/574,161

<151> 2017-10-18

<160> 933

<170> PatentIn version 3.5

<210> 1

<211> 288

<212> БЕЛОК

<213> Homo sapiens

<220>

<221> новая или редкая характеристика

<223> CD80 (B7-1)

044346

<400> 1

Met Gly His Thr Arg Arg Gln Gly Thr Ser Pro Ser Lys Cys Pro Tyr
 1 5 10 15

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

Ser Gly Val Ile His Val Thr Lys Glu Val Lys Glu Val Ala Thr Leu
 35 40 45

Ser Cys Gly His Asn Val Ser Val Glu Glu Leu Ala Gln Thr Arg Ile
 50 55 60

Tyr Trp Gln Lys Glu Lys Lys Met Val Leu Thr Met Met Ser Gly Asp
 65 70 75 80

Met Asn Ile Trp Pro Glu Tyr Lys Asn Arg Thr Ile Phe Asp Ile Thr
 85 90 95

Asn Asn Leu Ser Ile Val Ile Leu Ala Leu Arg Pro Ser Asp Glu Gly
 100 105 110

Thr Tyr Glu Cys Val Val Leu Lys Tyr Glu Lys Asp Ala Phe Lys Arg
 115 120 125

Glu His Leu Ala Glu Val Thr Leu Ser Val Lys Ala Asp Phe Pro Thr
 130 135 140

Pro Ser Ile Ser Asp Phe Glu Ile Pro Thr Ser Asn Ile Arg Arg Ile
 145 150 155 160

Ile Cys Ser Thr Ser Gly Gly Phe Pro Glu Pro His Leu Ser Trp Leu
 165 170 175

Glu Asn Gly Glu Glu Leu Asn Ala Ile Asn Thr Thr Val Ser Gln Asp
 180 185 190

Pro Glu Thr Glu Leu Tyr Ala Val Ser Ser Lys Leu Asp Phe Asn Met
 195 200 205

Thr Thr Asn His Ser Phe Met Cys Leu Ile Lys Tyr Gly His Leu Arg
 210 215 220

Val Asn Gln Thr Phe Asn Trp Asn Thr Thr Lys Gln Glu His Phe Pro
 225 230 235 240

044346

Asp Asn Leu Leu Pro Ser Trp Ala Ile Thr Leu Ile Ser Val Asn Gly
 245 250 255

Ile Phe Val Ile Cys Cys Leu Thr Tyr Cys Phe Ala Pro Arg Cys Arg
 260 265 270

Glu Arg Arg Arg Asn Glu Arg Leu Arg Arg Glu Ser Val Arg Pro Val
 275 280 285

<210> 2
 <211> 329
 <212> БЕЛОК
 <213> Homo sapiens

<220>
 <221> новая или редкая характеристика
 <223> CD86 (B7-2)

<400> 2

Met Asp Pro Gln Cys Thr Met Gly Leu Ser Asn Ile Leu Phe Val Met
 1 5 10 15

Ala Phe Leu Leu Ser Gly Ala Ala Pro Leu Lys Ile Gln Ala Tyr Phe
 20 25 30

Asn Glu Thr Ala Asp Leu Pro Cys Gln Phe Ala Asn Ser Gln Asn Gln
 35 40 45

Ser Leu Ser Glu Leu Val Val Phe Trp Gln Asp Gln Glu Asn Leu Val
 50 55 60

Leu Asn Glu Val Tyr Leu Gly Lys Glu Lys Phe Asp Ser Val His Ser
 65 70 75 80

Lys Tyr Met Gly Arg Thr Ser Phe Asp Ser Asp Ser Trp Thr Leu Arg
 85 90 95

Leu His Asn Leu Gln Ile Lys Asp Lys Gly Leu Tyr Gln Cys Ile Ile
 100 105 110

His His Lys Lys Pro Thr Gly Met Ile Arg Ile His Gln Met Asn Ser
 115 120 125

Glu Leu Ser Val Leu Ala Asn Phe Ser Gln Pro Glu Ile Val Pro Ile
 130 135 140

Ser Asn Ile Thr Glu Asn Val Tyr Ile Asn Leu Thr Cys Ser Ser Ile
 145 150 155 160

His Gly Tyr Pro Glu Pro Lys Lys Met Ser Val Leu Leu Arg Thr Lys
165 170 175

Asn Ser Thr Ile Glu Tyr Asp Gly Val Met Gln Lys Ser Gln Asp Asn
180 185 190

Val Thr Glu Leu Tyr Asp Val Ser Ile Ser Leu Ser Val Ser Phe Pro
195 200 205

Asp Val Thr Ser Asn Met Thr Ile Phe Cys Ile Leu Glu Thr Asp Lys
210 215 220

Thr Arg Leu Leu Ser Ser Pro Phe Ser Ile Glu Leu Glu Asp Pro Gln
225 230 235 240

Pro Pro Pro Asp His Ile Pro Trp Ile Thr Ala Val Leu Pro Thr Val
245 250 255

Ile Ile Cys Val Met Val Phe Cys Leu Ile Leu Trp Lys Trp Lys Lys
260 265 270

Lys Lys Arg Pro Arg Asn Ser Tyr Lys Cys Gly Thr Asn Thr Met Glu
275 280 285

Arg Glu Glu Ser Glu Gln Thr Lys Lys Arg Glu Lys Ile His Ile Pro
290 295 300

Glu Arg Ser Asp Glu Ala Gln Arg Val Phe Lys Ser Ser Lys Thr Ser
305 310 315 320

Ser Cys Asp Lys Ser Asp Thr Cys Phe
325

<210> 3
<211> 290
<212> БЕЛОК
<213> Homo sapiens

<220>
<221> новая или редкая характеристика
<223> CD274 (PD-L1, B7-H1)

<400> 3

Met Arg Ile Phe Ala Val Phe Ile Phe Met Thr Tyr Trp His Leu Leu
1 5 10 15

Asn Ala Phe Thr Val Thr Val Pro Lys Asp Leu Tyr Val Val Glu Tyr
20 25 30

044346

Gly Ser Asn Met Thr Ile Glu Cys Lys Phe Pro Val Glu Lys Gln Leu
 35 40 45

Asp Leu Ala Ala Leu Ile Val Tyr Trp Glu Met Glu Asp Lys Asn Ile
 50 55 60

Ile Gln Phe Val His Gly Glu Glu Asp Leu Lys Val Gln His Ser Ser
 65 70 75 80

Tyr Arg Gln Arg Ala Arg Leu Leu Lys Asp Gln Leu Ser Leu Gly Asn
 85 90 95

Ala Ala Leu Gln Ile Thr Asp Val Lys Leu Gln Asp Ala Gly Val Tyr
 100 105 110

Arg Cys Met Ile Ser Tyr Gly Gly Ala Asp Tyr Lys Arg Ile Thr Val
 115 120 125

Lys Val Asn Ala Pro Tyr Asn Lys Ile Asn Gln Arg Ile Leu Val Val
 130 135 140

Asp Pro Val Thr Ser Glu His Glu Leu Thr Cys Gln Ala Glu Gly Tyr
 145 150 155 160

Pro Lys Ala Glu Val Ile Trp Thr Ser Ser Asp His Gln Val Leu Ser
 165 170 175

Gly Lys Thr Thr Thr Thr Asn Ser Lys Arg Glu Glu Lys Leu Phe Asn
 180 185 190

Val Thr Ser Thr Leu Arg Ile Asn Thr Thr Thr Asn Glu Ile Phe Tyr
 195 200 205

Cys Thr Phe Arg Arg Leu Asp Pro Glu Glu Asn His Thr Ala Glu Leu
 210 215 220

Val Ile Pro Glu Leu Pro Leu Ala His Pro Pro Asn Glu Arg Thr His
 225 230 235 240

Leu Val Ile Leu Gly Ala Ile Leu Leu Cys Leu Gly Val Ala Leu Thr
 245 250 255

Phe Ile Phe Arg Leu Arg Lys Gly Arg Met Met Asp Val Lys Lys Cys
 260 265 270

Gly Ile Gln Asp Thr Asn Ser Lys Lys Gln Ser Asp Thr His Leu Glu

044346

275

280

285

Glu Thr
290

<210> 4
<211> 273
<212> БЕЛОК
<213> Homo sapiens

<220>
<221> новая или редкая характеристика
<223> PDCD1LG2 (PD-L2, CD273)

<400> 4

Met Ile Phe Leu Leu Leu Met Leu Ser Leu Glu Leu Gln Leu His Gln
1 5 10 15

Ile Ala Ala Leu Phe Thr Val Thr Val Pro Lys Glu Leu Tyr Ile Ile
20 25 30

Glu His Gly Ser Asn Val Thr Leu Glu Cys Asn Phe Asp Thr Gly Ser
35 40 45

His Val Asn Leu Gly Ala Ile Thr Ala Ser Leu Gln Lys Val Glu Asn
50 55 60

Asp Thr Ser Pro His Arg Glu Arg Ala Thr Leu Leu Glu Glu Gln Leu
65 70 75 80

Pro Leu Gly Lys Ala Ser Phe His Ile Pro Gln Val Gln Val Arg Asp
85 90 95

Glu Gly Gln Tyr Gln Cys Ile Ile Ile Tyr Gly Val Ala Trp Asp Tyr
100 105 110

Lys Tyr Leu Thr Leu Lys Val Lys Ala Ser Tyr Arg Lys Ile Asn Thr
115 120 125

His Ile Leu Lys Val Pro Glu Thr Asp Glu Val Glu Leu Thr Cys Gln
130 135 140

Ala Thr Gly Tyr Pro Leu Ala Glu Val Ser Trp Pro Asn Val Ser Val
145 150 155 160

Pro Ala Asn Thr Ser His Ser Arg Thr Pro Glu Gly Leu Tyr Gln Val
165 170 175

044346

Thr Ser Val Leu Arg Leu Lys Pro Pro Pro Gly Arg Asn Phe Ser Cys
 180 185 190

Val Phe Trp Asn Thr His Val Arg Glu Leu Thr Leu Ala Ser Ile Asp
 195 200 205

Leu Gln Ser Gln Met Glu Pro Arg Thr His Pro Thr Trp Leu Leu His
 210 215 220

Ile Phe Ile Pro Phe Cys Ile Ile Ala Phe Ile Phe Ile Ala Thr Val
 225 230 235 240

Ile Ala Leu Arg Lys Gln Leu Cys Gln Lys Leu Tyr Ser Ser Lys Asp
 245 250 255

Thr Thr Lys Arg Pro Val Thr Thr Thr Lys Arg Glu Val Asn Ser Ala
 260 265 270

Ile

- <210> 5
- <211> 302
- <212> БЕЛОК
- <213> Homo sapiens

- <220>
- <221> новая или редкая характеристика
- <223> ICOSLG(B7RP1, CD275, ICOSL, B7-H2)

<400> 5

Met Arg Leu Gly Ser Pro Gly Leu Leu Phe Leu Leu Phe Ser Ser Leu
 1 5 10 15

Arg Ala Asp Thr Gln Glu Lys Glu Val Arg Ala Met Val Gly Ser Asp
 20 25 30

Val Glu Leu Ser Cys Ala Cys Pro Glu Gly Ser Arg Phe Asp Leu Asn
 35 40 45

Asp Val Tyr Val Tyr Trp Gln Thr Ser Glu Ser Lys Thr Val Val Thr
 50 55 60

Tyr His Ile Pro Gln Asn Ser Ser Leu Glu Asn Val Asp Ser Arg Tyr
 65 70 75 80

Arg Asn Arg Ala Leu Met Ser Pro Ala Gly Met Leu Arg Gly Asp Phe
 85 90 95

044346

Ser Leu Arg Leu Phe Asn Val Thr Pro Gln Asp Glu Gln Lys Phe His
 100 105 110

Cys Leu Val Leu Ser Gln Ser Leu Gly Phe Gln Glu Val Leu Ser Val
 115 120 125

Glu Val Thr Leu His Val Ala Ala Asn Phe Ser Val Pro Val Val Ser
 130 135 140

Ala Pro His Ser Pro Ser Gln Asp Glu Leu Thr Phe Thr Cys Thr Ser
 145 150 155 160

Ile Asn Gly Tyr Pro Arg Pro Asn Val Tyr Trp Ile Asn Lys Thr Asp
 165 170 175

Asn Ser Leu Leu Asp Gln Ala Leu Gln Asn Asp Thr Val Phe Leu Asn
 180 185 190

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

Pro Ser Val Asn Ile Gly Cys Cys Ile Glu Asn Val Leu Leu Gln Gln
 210 215 220

Asn Leu Thr Val Gly Ser Gln Thr Gly Asn Asp Ile Gly Glu Arg Asp
 225 230 235 240

Lys Ile Thr Glu Asn Pro Val Ser Thr Gly Glu Lys Asn Ala Ala Thr
 245 250 255

Trp Ser Ile Leu Ala Val Leu Cys Leu Leu Val Val Val Ala Val Ala
 260 265 270

Ile Gly Trp Val Cys Arg Asp Arg Cys Leu Gln His Ser Tyr Ala Gly
 275 280 285

Ala Trp Ala Val Ser Pro Glu Thr Glu Leu Thr Gly His Val
 290 295 300

<210> 6
 <211> 534
 <212> БЕЛОК
 <213> Homo sapiens

<220>
 <221> новая или редкая характеристика
 <223> CD276 (B7-H3)

044346

<400> 6

Met Leu Arg Arg Arg Gly Ser Pro Gly Met Gly Val His Val Gly Ala
 1 5 10 15

Ala Leu Gly Ala Leu Trp Phe Cys Leu Thr Gly Ala Leu Glu Val Gln
 20 25 30

Val Pro Glu Asp Pro Val Val Ala Leu Val Gly Thr Asp Ala Thr Leu
 35 40 45

Cys Cys Ser Phe Ser Pro Glu Pro Gly Phe Ser Leu Ala Gln Leu Asn
 50 55 60

Leu Ile Trp Gln Leu Thr Asp Thr Lys Gln Leu Val His Ser Phe Ala
 65 70 75 80

Glu Gly Gln Asp Gln Gly Ser Ala Tyr Ala Asn Arg Thr Ala Leu Phe
 85 90 95

Pro Asp Leu Leu Ala Gln Gly Asn Ala Ser Leu Arg Leu Gln Arg Val
 100 105 110

Arg Val Ala Asp Glu Gly Ser Phe Thr Cys Phe Val Ser Ile Arg Asp
 115 120 125

Phe Gly Ser Ala Ala Val Ser Leu Gln Val Ala Ala Pro Tyr Ser Lys
 130 135 140

Pro Ser Met Thr Leu Glu Pro Asn Lys Asp Leu Arg Pro Gly Asp Thr
 145 150 155 160

Val Thr Ile Thr Cys Ser Ser Tyr Gln Gly Tyr Pro Glu Ala Glu Val
 165 170 175

Phe Trp Gln Asp Gly Gln Gly Val Pro Leu Thr Gly Asn Val Thr Thr
 180 185 190

Ser Gln Met Ala Asn Glu Gln Gly Leu Phe Asp Val His Ser Ile Leu
 195 200 205

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

Pro Val Leu Gln Gln Asp Ala His Ser Ser Val Thr Ile Thr Pro Gln
 225 230 235 240

Arg Ser Pro Thr Gly Ala Val Glu Val Gln Val Pro Glu Asp Pro Val

044346

245 250 255
 Val Ala Leu Val Gly Thr Asp Ala Thr Leu Arg Cys Ser Phe Ser Pro
 260 265 270
 Glu Pro Gly Phe Ser Leu Ala Gln Leu Asn Leu Ile Trp Gln Leu Thr
 275 280 285
 Asp Thr Lys Gln Leu Val His Ser Phe Thr Glu Gly Arg Asp Gln Gly
 290 295 300
 Ser Ala Tyr Ala Asn Arg Thr Ala Leu Phe Pro Asp Leu Leu Ala Gln
 305 310 315 320
 Gly Asn Ala Ser Leu Arg Leu Gln Arg Val Arg Val Ala Asp Glu Gly
 325 330 335
 Ser Phe Thr Cys Phe Val Ser Ile Arg Asp Phe Gly Ser Ala Ala Val
 340 345 350
 Ser Leu Gln Val Ala Ala Pro Tyr Ser Lys Pro Ser Met Thr Leu Glu
 355 360 365
 Pro Asn Lys Asp Leu Arg Pro Gly Asp Thr Val Thr Ile Thr Cys Ser
 370 375 380
 Ser Tyr Arg Gly Tyr Pro Glu Ala Glu Val Phe Trp Gln Asp Gly Gln
 385 390 395 400
 Gly Val Pro Leu Thr Gly Asn Val Thr Thr Ser Gln Met Ala Asn Glu
 405 410 415
 Gln Gly Leu Phe Asp Val His Ser Val Leu Arg Val Val Leu Gly Ala
 420 425 430
 Asn Gly Thr Tyr Ser Cys Leu Val Arg Asn Pro Val Leu Gln Gln Asp
 435 440 445
 Ala His Gly Ser Val Thr Ile Thr Gly Gln Pro Met Thr Phe Pro Pro
 450 455 460
 Glu Ala Leu Trp Val Thr Val Gly Leu Ser Val Cys Leu Ile Ala Leu
 465 470 475 480
 Leu Val Ala Leu Ala Phe Val Cys Trp Arg Lys Ile Lys Gln Ser Cys
 485 490 495

044346

Glu Glu Glu Asn Ala Gly Ala Glu Asp Gln Asp Gly Glu Gly Glu Gly
 500 505 510

Ser Lys Thr Ala Leu Gln Pro Leu Lys His Ser Asp Ser Lys Glu Asp
 515 520 525

Asp Gly Gln Glu Ile Ala
 530

<210> 7
 <211> 282
 <212> БЕЛОК
 <213> Homo sapiens

<220>
 <221> новая или редкая характеристика
 <223> VTCN1 (B7-H4)

<400> 7

Met Ala Ser Leu Gly Gln Ile Leu Phe Trp Ser Ile Ile Ser Ile Ile
 1 5 10 15

Ile Ile Leu Ala Gly Ala Ile Ala Leu Ile Ile Gly Phe Gly Ile Ser
 20 25 30

Gly Arg His Ser Ile Thr Val Thr Thr Val Ala Ser Ala Gly Asn Ile
 35 40 45

Gly Glu Asp Gly Ile Leu Ser Cys Thr Phe Glu Pro Asp Ile Lys Leu
 50 55 60

Ser Asp Ile Val Ile Gln Trp Leu Lys Glu Gly Val Leu Gly Leu Val
 65 70 75 80

His Glu Phe Lys Glu Gly Lys Asp Glu Leu Ser Glu Gln Asp Glu Met
 85 90 95

Phe Arg Gly Arg Thr Ala Val Phe Ala Asp Gln Val Ile Val Gly Asn
 100 105 110

Ala Ser Leu Arg Leu Lys Asn Val Gln Leu Thr Asp Ala Gly Thr Tyr
 115 120 125

Lys Cys Tyr Ile Ile Thr Ser Lys Gly Lys Gly Asn Ala Asn Leu Glu
 130 135 140

Tyr Lys Thr Gly Ala Phe Ser Met Pro Glu Val Asn Val Asp Tyr Asn
 145 150 155 160

044346

Ala Ser Ser Glu Thr Leu Arg Cys Glu Ala Pro Arg Trp Phe Pro Gln
165 170 175

Pro Thr Val Val Trp Ala Ser Gln Val Asp Gln Gly Ala Asn Phe Ser
180 185 190

Glu Val Ser Asn Thr Ser Phe Glu Leu Asn Ser Glu Asn Val Thr Met
195 200 205

Lys Val Val Ser Val Leu Tyr Asn Val Thr Ile Asn Asn Thr Tyr Ser
210 215 220

Cys Met Ile Glu Asn Asp Ile Ala Lys Ala Thr Gly Asp Ile Lys Val
225 230 235 240

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

Lys Ala Ser Leu Cys Val Ser Ser Phe Phe Ala Ile Ser Trp Ala Leu
260 265 270

Leu Pro Leu Ser Pro Tyr Leu Met Leu Lys
275 280

<210> 8
<211> 220
<212> БЕЛОК
<213> Homo sapiens

<220>
<221> новая или редкая характеристика
<223> CD28

<400> 8

Met Leu Arg Leu Leu Leu Ala Leu Asn Leu Phe Pro Ser Ile Gln Val
1 5 10 15

Thr Gly Asn Lys Ile Leu Val Lys Gln Ser Pro Met Leu Val Ala Tyr
20 25 30

Asp Asn Ala Val Asn Leu Ser Cys Lys Tyr Ser Tyr Asn Leu Phe Ser
35 40 45

Arg Glu Phe Arg Ala Ser Leu His Lys Gly Leu Asp Ser Ala Val Glu
50 55 60

Val Cys Val Val Tyr Gly Asn Tyr Ser Gln Gln Leu Gln Val Tyr Ser
65 70 75 80

Lys Thr Gly Phe Asn Cys Asp Gly Lys Leu Gly Asn Glu Ser Val Thr
85 90 95

Phe Tyr Leu Gln Asn Leu Tyr Val Asn Gln Thr Asp Ile Tyr Phe Cys
100 105 110

Lys Ile Glu Val Met Tyr Pro Pro Pro Tyr Leu Asp Asn Glu Lys Ser
115 120 125

Asn Gly Thr Ile Ile His Val Lys Gly Lys His Leu Cys Pro Ser Pro
130 135 140

Leu Phe Pro Gly Pro Ser Lys Pro Phe Trp Val Leu Val Val Val Gly
145 150 155 160

Gly Val Leu Ala Cys Tyr Ser Leu Leu Val Thr Val Ala Phe Ile Ile
165 170 175

Phe Trp Val Arg Ser Lys Arg Ser Arg Leu Leu His Ser Asp Tyr Met
180 185 190

Asn Met Thr Pro Arg Arg Pro Gly Pro Thr Arg Lys His Tyr Gln Pro
195 200 205

Tyr Ala Pro Pro Arg Asp Phe Ala Ala Tyr Arg Ser
210 215 220

<210> 9
<211> 223
<212> БЕЛОК
<213> Homo sapiens

<220>
<221> новая или редкая характеристика
<223> CTLA4

<400> 9

Met Ala Cys Leu Gly Phe Gln Arg His Lys Ala Gln Leu Asn Leu Ala
1 5 10 15

Thr Arg Thr Trp Pro Cys Thr Leu Leu Phe Phe Leu Leu Phe Ile Pro
20 25 30

Val Phe Cys Lys Ala Met His Val Ala Gln Pro Ala Val Val Leu Ala
35 40 45

Ser Ser Arg Gly Ile Ala Ser Phe Val Cys Glu Tyr Ala Ser Pro Gly

044346

50

55

60

Lys Ala Thr Glu Val Arg Val Thr Val Leu Arg Gln Ala Asp Ser Gln
65 70 75 80

Val Thr Glu Val Cys Ala Ala Thr Tyr Met Met Gly Asn Glu Leu Thr
85 90 95

Phe Leu Asp Asp Ser Ile Cys Thr Gly Thr Ser Ser Gly Asn Gln Val
100 105 110

Asn Leu Thr Ile Gln Gly Leu Arg Ala Met Asp Thr Gly Leu Tyr Ile
115 120 125

Cys Lys Val Glu Leu Met Tyr Pro Pro Pro Tyr Tyr Leu Gly Ile Gly
130 135 140

Asn Gly Thr Gln Ile Tyr Val Ile Asp Pro Glu Pro Cys Pro Asp Ser
145 150 155 160

Asp Phe Leu Leu Trp Ile Leu Ala Ala Val Ser Ser Gly Leu Phe Phe
165 170 175

Tyr Ser Phe Leu Leu Thr Ala Val Ser Leu Ser Lys Met Leu Lys Lys
180 185 190

Arg Ser Pro Leu Thr Thr Gly Val Tyr Val Lys Met Pro Pro Thr Glu
195 200 205

Pro Glu Cys Glu Lys Gln Phe Gln Pro Tyr Phe Ile Pro Ile Asn
210 215 220

<210> 10
<211> 288
<212> БЕЛОК
<213> Homo sapiens

<220>
<221> новая или редкая характеристика
<223> PDCD1 (PD-1)

<400> 10

Met Gln Ile Pro Gln Ala Pro Trp Pro Val Val Trp Ala Val Leu Gln
1 5 10 15

Leu Gly Trp Arg Pro Gly Trp Phe Leu Asp Ser Pro Asp Arg Pro Trp
20 25 30

044346

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

Asn Ala Thr Phe Thr Cys Ser Phe Ser Asn Thr Ser Glu Ser Phe Val
 50 55 60

Leu Asn Trp Tyr Arg Met Ser Pro Ser Asn Gln Thr Asp Lys Leu Ala
 65 70 75 80

Ala Phe Pro Glu Asp Arg Ser Gln Pro Gly Gln Asp Cys Arg Phe Arg
 85 90 95

Val Thr Gln Leu Pro Asn Gly Arg Asp Phe His Met Ser Val Val Arg
 100 105 110

Ala Arg Arg Asn Asp Ser Gly Thr Tyr Leu Cys Gly Ala Ile Ser Leu
 115 120 125

Ala Pro Lys Ala Gln Ile Lys Glu Ser Leu Arg Ala Glu Leu Arg Val
 130 135 140

Thr Glu Arg Arg Ala Glu Val Pro Thr Ala His Pro Ser Pro Ser Pro
 145 150 155 160

Arg Pro Ala Gly Gln Phe Gln Thr Leu Val Val Gly Val Val Gly Gly
 165 170 175

Leu Leu Gly Ser Leu Val Leu Leu Val Trp Val Leu Ala Val Ile Cys
 180 185 190

Ser Arg Ala Ala Arg Gly Thr Ile Gly Ala Arg Arg Thr Gly Gln Pro
 195 200 205

Leu Lys Glu Asp Pro Ser Ala Val Pro Val Phe Ser Val Asp Tyr Gly
 210 215 220

Glu Leu Asp Phe Gln Trp Arg Glu Lys Thr Pro Glu Pro Pro Val Pro
 225 230 235 240

Cys Val Pro Glu Gln Thr Glu Tyr Ala Thr Ile Val Phe Pro Ser Gly
 245 250 255

Met Gly Thr Ser Ser Pro Ala Arg Arg Gly Ser Ala Asp Gly Pro Arg
 260 265 270

Ser Ala Gln Pro Leu Arg Pro Glu Asp Gly His Cys Ser Trp Pro Leu
 275 280 285

<210> 11
 <211> 199
 <212> БЕЛОК
 <213> Homo sapiens

<220>
 <221> новая или редкая характеристика
 <223> ICOS

<400> 11

Met Lys Ser Gly Leu Trp Tyr Phe Phe Leu Phe Cys Leu Arg Ile Lys
 1 5 10 15

Val Leu Thr Gly Glu Ile Asn Gly Ser Ala Asn Tyr Glu Met Phe Ile
 20 25 30

Phe His Asn Gly Gly Val Gln Ile Leu Cys Lys Tyr Pro Asp Ile Val
 35 40 45

Gln Gln Phe Lys Met Gln Leu Leu Lys Gly Gly Gln Ile Leu Cys Asp
 50 55 60

Leu Thr Lys Thr Lys Gly Ser Gly Asn Thr Val Ser Ile Lys Ser Leu
 65 70 75 80

Lys Phe Cys His Ser Gln Leu Ser Asn Asn Ser Val Ser Phe Phe Leu
 85 90 95

Tyr Asn Leu Asp His Ser His Ala Asn Tyr Tyr Phe Cys Asn Leu Ser
 100 105 110

Ile Phe Asp Pro Pro Pro Phe Lys Val Thr Leu Thr Gly Gly Tyr Leu
 115 120 125

His Ile Tyr Glu Ser Gln Leu Cys Cys Gln Leu Lys Phe Trp Leu Pro
 130 135 140

Ile Gly Cys Ala Ala Phe Val Val Val Cys Ile Leu Gly Cys Ile Leu
 145 150 155 160

Ile Cys Trp Leu Thr Lys Lys Lys Tyr Ser Ser Ser Val His Asp Pro
 165 170 175

Asn Gly Glu Tyr Met Phe Met Arg Ala Val Asn Thr Ala Lys Lys Ser
 180 185 190

Arg Leu Thr Asp Val Thr Leu
 195

<210> 12
 <211> 289
 <212> БЕЛОК
 <213> Homo sapiens

<220>
 <221> новая или редкая характеристика
 <223> BTLA(CD272)

<400> 12

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

Phe Phe Leu Ile Pro Tyr Leu Asp Ile Trp Asn Ile His Gly Lys Glu
 20 25 30

Ser Cys Asp Val Gln Leu Tyr Ile Lys Arg Gln Ser Glu His Ser Ile
 35 40 45

Leu Ala Gly Asp Pro Phe Glu Leu Glu Cys Pro Val Lys Tyr Cys Ala
 50 55 60

Asn Arg Pro His Val Thr Trp Cys Lys Leu Asn Gly Thr Thr Cys Val
 65 70 75 80

Lys Leu Glu Asp Arg Gln Thr Ser Trp Lys Glu Glu Lys Asn Ile Ser
 85 90 95

Phe Phe Ile Leu His Phe Glu Pro Val Leu Pro Asn Asp Asn Gly Ser
 100 105 110

Tyr Arg Cys Ser Ala Asn Phe Gln Ser Asn Leu Ile Glu Ser His Ser
 115 120 125

Thr Thr Leu Tyr Val Thr Asp Val Lys Ser Ala Ser Glu Arg Pro Ser
 130 135 140

Lys Asp Glu Met Ala Ser Arg Pro Trp Leu Leu Tyr Arg Leu Leu Pro
 145 150 155 160

Leu Gly Gly Leu Pro Leu Leu Ile Thr Thr Cys Phe Cys Leu Phe Cys
 165 170 175

Cys Leu Arg Arg His Gln Gly Lys Gln Asn Glu Leu Ser Asp Thr Ala
 180 185 190

Gly Arg Glu Ile Asn Leu Val Asp Ala His Leu Lys Ser Glu Gln Thr

044346

195 200 205
Glu Ala Ser Thr Arg Gln Asn Ser Gln Val Leu Leu Ser Glu Thr Gly
210 215 220
Ile Tyr Asp Asn Asp Pro Asp Leu Cys Phe Arg Met Gln Glu Gly Ser
225 230 235 240
Glu Val Tyr Ser Asn Pro Cys Leu Glu Glu Asn Lys Pro Gly Ile Val
245 250 255
Tyr Ala Ser Leu Asn His Ser Val Ile Gly Pro Asn Ser Arg Leu Ala
260 265 270
Arg Asn Val Lys Glu Ala Pro Thr Glu Tyr Ala Ser Ile Cys Val Arg
275 280 285

Ser

<210> 13
<211> 458
<212> БЕЛОК
<213> Homo sapiens

<220>
<221> новая или редкая характеристика
<223> CD4

<400> 13

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

044346

Lys Asn Leu Lys Ile Glu Asp Ser Asp Thr Tyr Ile Cys Glu Val Glu
 100 105 110

Asp Gln Lys Glu Glu Val Gln Leu Leu Val Phe Gly Leu Thr Ala Asn
 115 120 125

Ser Asp Thr His Leu Leu Gln Gly Gln Ser Leu Thr Leu Thr Leu Glu
 130 135 140

Ser Pro Pro Gly Ser Ser Pro Ser Val Gln Cys Arg Ser Pro Arg Gly
 145 150 155 160

Lys Asn Ile Gln Gly Gly Lys Thr Leu Ser Val Ser Gln Leu Glu Leu
 165 170 175

Gln Asp Ser Gly Thr Trp Thr Cys Thr Val Leu Gln Asn Gln Lys Lys
 180 185 190

Val Glu Phe Lys Ile Asp Ile Val Val Leu Ala Phe Gln Lys Ala Ser
 195 200 205

Ser Ile Val Tyr Lys Lys Glu Gly Glu Gln Val Glu Phe Ser Phe Pro
 210 215 220

Leu Ala Phe Thr Val Glu Lys Leu Thr Gly Ser Gly Glu Leu Trp Trp
 225 230 235 240

Gln Ala Glu Arg Ala Ser Ser Ser Lys Ser Trp Ile Thr Phe Asp Leu
 245 250 255

Lys Asn Lys Glu Val Ser Val Lys Arg Val Thr Gln Asp Pro Lys Leu
 260 265 270

Gln Met Gly Lys Lys Leu Pro Leu His Leu Thr Leu Pro Gln Ala Leu
 275 280 285

Pro Gln Tyr Ala Gly Ser Gly Asn Leu Thr Leu Ala Leu Glu Ala Lys
 290 295 300

Thr Gly Lys Leu His Gln Glu Val Asn Leu Val Val Met Arg Ala Thr
 305 310 315 320

Gln Leu Gln Lys Asn Leu Thr Cys Glu Val Trp Gly Pro Thr Ser Pro
 325 330 335

Lys Leu Met Leu Ser Leu Lys Leu Glu Asn Lys Glu Ala Lys Val Ser
 340 345 350

Lys Arg Glu Lys Ala Val Trp Val Leu Asn Pro Glu Ala Gly Met Trp
 355 360 365

Gln Cys Leu Leu Ser Asp Ser Gly Gln Val Leu Leu Glu Ser Asn Ile
 370 375 380

Lys Val Leu Pro Thr Trp Ser Thr Pro Val Gln Pro Met Ala Leu Ile
 385 390 395 400

Val Leu Gly Gly Val Ala Gly Leu Leu Leu Phe Ile Gly Leu Gly Ile
 405 410 415

Phe Phe Cys Val Arg Cys Arg His Arg Arg Arg Gln Ala Glu Arg Met
 420 425 430

Ser Gln Ile Lys Arg Leu Leu Ser Glu Lys Lys Thr Cys Gln Cys Pro
 435 440 445

His Arg Phe Gln Lys Thr Cys Ser Pro Ile
 450 455

<210> 14
 <211> 235
 <212> БЕЛОК
 <213> Homo sapiens

<220>
 <221> новая или редкая характеристика
 <223> CD8A (CD8-альфа)

<400> 14

Met Ala Leu Pro Val Thr Ala Leu Leu Leu Pro Leu Ala Leu Leu Leu
 1 5 10 15

His Ala Ala Arg Pro Ser Gln Phe Arg Val Ser Pro Leu Asp Arg Thr
 20 25 30

Trp Asn Leu Gly Glu Thr Val Glu Leu Lys Cys Gln Val Leu Leu Ser
 35 40 45

Asn Pro Thr Ser Gly Cys Ser Trp Leu Phe Gln Pro Arg Gly Ala Ala
 50 55 60

Ala Ser Pro Thr Phe Leu Leu Tyr Leu Ser Gln Asn Lys Pro Lys Ala
 65 70 75 80

Ala Glu Gly Leu Asp Thr Gln Arg Phe Ser Gly Lys Arg Leu Gly Asp
 85 90 95

Thr Phe Val Leu Thr Leu Ser Asp Phe Arg Arg Glu Asn Glu Gly Tyr
 100 105 110

Tyr Phe Cys Ser Ala Leu Ser Asn Ser Ile Met Tyr Phe Ser His Phe
 115 120 125

Val Pro Val Phe Leu Pro Ala Lys Pro Thr Thr Thr Pro Ala Pro Arg
 130 135 140

Pro Pro Thr Pro Ala Pro Thr Ile Ala Ser Gln Pro Leu Ser Leu Arg
 145 150 155 160

Pro Glu Ala Cys Arg Pro Ala Ala Gly Gly Ala Val His Thr Arg Gly
 165 170 175

Leu Asp Phe Ala Cys Asp Ile Tyr Ile Trp Ala Pro Leu Ala Gly Thr
 180 185 190

Cys Gly Val Leu Leu Leu Ser Leu Val Ile Thr Leu Tyr Cys Asn His
 195 200 205

Arg Asn Arg Arg Arg Val Cys Lys Cys Pro Arg Pro Val Val Lys Ser
 210 215 220

Gly Asp Lys Pro Ser Leu Ser Ala Arg Tyr Val
 225 230 235

<210> 15
 <211> 210
 <212> БЕЛОК
 <213> Homo sapiens

<220>
 <221> новая или редкая характеристика
 <223> CD8B (CD8-бета)

<400> 15

Met Arg Pro Arg Leu Trp Leu Leu Leu Ala Ala Gln Leu Thr Val Leu
 1 5 10 15

His Gly Asn Ser Val Leu Gln Gln Thr Pro Ala Tyr Ile Lys Val Gln
 20 25 30

Thr Asn Lys Met Val Met Leu Ser Cys Glu Ala Lys Ile Ser Leu Ser
 35 40 45

Asn Met Arg Ile Tyr Trp Leu Arg Gln Arg Gln Ala Pro Ser Ser Asp

044346

50 55 60

Ser His His Glu Phe Leu Ala Leu Trp Asp Ser Ala Lys Gly Thr Ile
65 70 75 80

His Gly Glu Glu Val Glu Gln Glu Lys Ile Ala Val Phe Arg Asp Ala
85 90 95

Ser Arg Phe Ile Leu Asn Leu Thr Ser Val Lys Pro Glu Asp Ser Gly
100 105 110

Ile Tyr Phe Cys Met Ile Val Gly Ser Pro Glu Leu Thr Phe Gly Lys
115 120 125

Gly Thr Gln Leu Ser Val Val Asp Phe Leu Pro Thr Thr Ala Gln Pro
130 135 140

Thr Lys Lys Ser Thr Leu Lys Lys Arg Val Cys Arg Leu Pro Arg Pro
145 150 155 160

Glu Thr Gln Lys Gly Pro Leu Cys Ser Pro Ile Thr Leu Gly Leu Leu
165 170 175

Val Ala Gly Val Leu Val Leu Leu Val Ser Leu Gly Val Ala Ile His
180 185 190

Leu Cys Cys Arg Arg Arg Arg Ala Arg Leu Arg Phe Met Lys Gln Phe
195 200 205

Tyr Lys
210

<210> 16
<211> 525
<212> БЕЛОК
<213> Homo sapiens

<220>
<221> новая или редкая характеристика
<223> LAG3

<400> 16

Met Trp Glu Ala Gln Phe Leu Gly Leu Leu Phe Leu Gln Pro Leu Trp
1 5 10 15

Val Ala Pro Val Lys Pro Leu Gln Pro Gly Ala Glu Val Pro Val Val
20 25 30

044346

Trp Ala Gln Glu Gly Ala Pro Ala Gln Leu Pro Cys Ser Pro Thr Ile
 35 40 45

Pro Leu Gln Asp Leu Ser Leu Leu Arg Arg Ala Gly Val Thr Trp Gln
 50 55 60

His Gln Pro Asp Ser Gly Pro Pro Ala Ala Ala Pro Gly His Pro Leu
 65 70 75 80

Ala Pro Gly Pro His Pro Ala Ala Pro Ser Ser Trp Gly Pro Arg Pro
 85 90 95

Arg Arg Tyr Thr Val Leu Ser Val Gly Pro Gly Gly Leu Arg Ser Gly
 100 105 110

Arg Leu Pro Leu Gln Pro Arg Val Gln Leu Asp Glu Arg Gly Arg Gln
 115 120 125

Arg Gly Asp Phe Ser Leu Trp Leu Arg Pro Ala Arg Arg Ala Asp Ala
 130 135 140

Gly Glu Tyr Arg Ala Ala Val His Leu Arg Asp Arg Ala Leu Ser Cys
 145 150 155 160

Arg Leu Arg Leu Arg Leu Gly Gln Ala Ser Met Thr Ala Ser Pro Pro
 165 170 175

Gly Ser Leu Arg Ala Ser Asp Trp Val Ile Leu Asn Cys Ser Phe Ser
 180 185 190

Arg Pro Asp Arg Pro Ala Ser Val His Trp Phe Arg Asn Arg Gly Gln
 195 200 205

Gly Arg Val Pro Val Arg Glu Ser Pro His His His Leu Ala Glu Ser
 210 215 220

Phe Leu Phe Leu Pro Gln Val Ser Pro Met Asp Ser Gly Pro Trp Gly
 225 230 235 240

Cys Ile Leu Thr Tyr Arg Asp Gly Phe Asn Val Ser Ile Met Tyr Asn
 245 250 255

Leu Thr Val Leu Gly Leu Glu Pro Pro Thr Pro Leu Thr Val Tyr Ala
 260 265 270

Gly Ala Gly Ser Arg Val Gly Leu Pro Cys Arg Leu Pro Ala Gly Val
 275 280 285

044346

Gly Thr Arg Ser Phe Leu Thr Ala Lys Trp Thr Pro Pro Gly Gly Gly
 290 295 300

Pro Asp Leu Leu Val Thr Gly Asp Asn Gly Asp Phe Thr Leu Arg Leu
 305 310 315 320

Glu Asp Val Ser Gln Ala Gln Ala Gly Thr Tyr Thr Cys His Ile His
 325 330 335

Leu Gln Glu Gln Gln Leu Asn Ala Thr Val Thr Leu Ala Ile Ile Thr
 340 345 350

Val Thr Pro Lys Ser Phe Gly Ser Pro Gly Ser Leu Gly Lys Leu Leu
 355 360 365

Cys Glu Val Thr Pro Val Ser Gly Gln Glu Arg Phe Val Trp Ser Ser
 370 375 380

Leu Asp Thr Pro Ser Gln Arg Ser Phe Ser Gly Pro Trp Leu Glu Ala
 385 390 395 400

Gln Glu Ala Gln Leu Leu Ser Gln Pro Trp Gln Cys Gln Leu Tyr Gln
 405 410 415

Gly Glu Arg Leu Leu Gly Ala Ala Val Tyr Phe Thr Glu Leu Ser Ser
 420 425 430

Pro Gly Ala Gln Arg Ser Gly Arg Ala Pro Gly Ala Leu Pro Ala Gly
 435 440 445

His Leu Leu Leu Phe Leu Ile Leu Gly Val Leu Ser Leu Leu Leu Leu
 450 455 460

Val Thr Gly Ala Phe Gly Phe His Leu Trp Arg Arg Gln Trp Arg Pro
 465 470 475 480

Arg Arg Phe Ser Ala Leu Glu Gln Gly Ile His Pro Pro Gln Ala Gln
 485 490 495

Ser Lys Ile Glu Glu Leu Glu Gln Glu Pro Glu Pro Glu Pro Glu Pro
 500 505 510

Glu Pro Glu Pro Glu Pro Glu Pro Glu Pro Glu Gln Leu
 515 520 525

<210> 17
 <211> 301

<212> БЕЛОК
 <213> Homo sapiens

<220>
 <221> новая или редкая характеристика
 <223> HAVCR2 (TIM-3)

<400> 17

Met Phe Ser His Leu Pro Phe Asp Cys Val Leu Leu Leu Leu Leu Leu
 1 5 10 15

Leu Leu Thr Arg Ser Ser Glu Val Glu Tyr Arg Ala Glu Val Gly Gln
 20 25 30

Asn Ala Tyr Leu Pro Cys Phe Tyr Thr Pro Ala Ala Pro Gly Asn Leu
 35 40 45

Val Pro Val Cys Trp Gly Lys Gly Ala Cys Pro Val Phe Glu Cys Gly
 50 55 60

Asn Val Val Leu Arg Thr Asp Glu Arg Asp Val Asn Tyr Trp Thr Ser
 65 70 75 80

Arg Tyr Trp Leu Asn Gly Asp Phe Arg Lys Gly Asp Val Ser Leu Thr
 85 90 95

Ile Glu Asn Val Thr Leu Ala Asp Ser Gly Ile Tyr Cys Cys Arg Ile
 100 105 110

Gln Ile Pro Gly Ile Met Asn Asp Glu Lys Phe Asn Leu Lys Leu Val
 115 120 125

Ile Lys Pro Ala Lys Val Thr Pro Ala Pro Thr Arg Gln Arg Asp Phe
 130 135 140

Thr Ala Ala Phe Pro Arg Met Leu Thr Thr Arg Gly His Gly Pro Ala
 145 150 155 160

Glu Thr Gln Thr Leu Gly Ser Leu Pro Asp Ile Asn Leu Thr Gln Ile
 165 170 175

Ser Thr Leu Ala Asn Glu Leu Arg Asp Ser Arg Leu Ala Asn Asp Leu
 180 185 190

Arg Asp Ser Gly Ala Thr Ile Arg Ile Gly Ile Tyr Ile Gly Ala Gly
 195 200 205

Ile Cys Ala Gly Leu Ala Leu Ala Leu Ile Phe Gly Ala Leu Ile Phe

044346

210																	
Lys	Trp	Tyr	Ser	His	Ser	Lys	Glu	Lys	Ile	Gln	Asn	Leu	Ser	Leu	Ile		
225					230					235				240			
Ser	Leu	Ala	Asn	Leu	Pro	Pro	Ser	Gly	Leu	Ala	Asn	Ala	Val	Ala	Glu		
				245					250					255			
Gly	Ile	Arg	Ser	Glu	Glu	Asn	Ile	Tyr	Thr	Ile	Glu	Glu	Asn	Val	Tyr		
			260					265					270				
Glu	Val	Glu	Glu	Pro	Asn	Glu	Tyr	Tyr	Cys	Tyr	Val	Ser	Ser	Arg	Gln		
		275					280					285					
Gln	Pro	Ser	Gln	Pro	Leu	Gly	Cys	Arg	Phe	Ala	Met	Pro					
	290					295					300						
<210>	18																
<211>	526																
<212>	БЕЛОК																
<213>	Homo sapiens																
<220>																	
<221>	новая или редкая характеристика																
<223>	CEACAM1																
<400>	18																
Met	Gly	His	Leu	Ser	Ala	Pro	Leu	His	Arg	Val	Arg	Val	Pro	Trp	Gln		
1				5					10					15			
Gly	Leu	Leu	Leu	Thr	Ala	Ser	Leu	Leu	Thr	Phe	Trp	Asn	Pro	Pro	Thr		
			20					25					30				
Thr	Ala	Gln	Leu	Thr	Thr	Glu	Ser	Met	Pro	Phe	Asn	Val	Ala	Glu	Gly		
		35					40					45					
Lys	Glu	Val	Leu	Leu	Leu	Val	His	Asn	Leu	Pro	Gln	Gln	Leu	Phe	Gly		
	50					55					60						
Tyr	Ser	Trp	Tyr	Lys	Gly	Glu	Arg	Val	Asp	Gly	Asn	Arg	Gln	Ile	Val		
65				70						75				80			
Gly	Tyr	Ala	Ile	Gly	Thr	Gln	Gln	Ala	Thr	Pro	Gly	Pro	Ala	Asn	Ser		
				85					90					95			
Gly	Arg	Glu	Thr	Ile	Tyr	Pro	Asn	Ala	Ser	Leu	Leu	Ile	Gln	Asn	Val		
			100					105					110				

044346

Thr Gln Asn Asp Thr Gly Phe Tyr Thr Leu Gln Val Ile Lys Ser Asp
 115 120 125

Leu Val Asn Glu Glu Ala Thr Gly Gln Phe His Val Tyr Pro Glu Leu
 130 135 140

Pro Lys Pro Ser Ile Ser Ser Asn Asn Ser Asn Pro Val Glu Asp Lys
 145 150 155 160

Asp Ala Val Ala Phe Thr Cys Glu Pro Glu Thr Gln Asp Thr Thr Tyr
 165 170 175

Leu Trp Trp Ile Asn Asn Gln Ser Leu Pro Val Ser Pro Arg Leu Gln
 180 185 190

Leu Ser Asn Gly Asn Arg Thr Leu Thr Leu Leu Ser Val Thr Arg Asn
 195 200 205

Asp Thr Gly Pro Tyr Glu Cys Glu Ile Gln Asn Pro Val Ser Ala Asn
 210 215 220

Arg Ser Asp Pro Val Thr Leu Asn Val Thr Tyr Gly Pro Asp Thr Pro
 225 230 235 240

Thr Ile Ser Pro Ser Asp Thr Tyr Tyr Arg Pro Gly Ala Asn Leu Ser
 245 250 255

Leu Ser Cys Tyr Ala Ala Ser Asn Pro Pro Ala Gln Tyr Ser Trp Leu
 260 265 270

Ile Asn Gly Thr Phe Gln Gln Ser Thr Gln Glu Leu Phe Ile Pro Asn
 275 280 285

Ile Thr Val Asn Asn Ser Gly Ser Tyr Thr Cys His Ala Asn Asn Ser
 290 295 300

Val Thr Gly Cys Asn Arg Thr Thr Val Lys Thr Ile Ile Val Thr Glu
 305 310 315 320

Leu Ser Pro Val Val Ala Lys Pro Gln Ile Lys Ala Ser Lys Thr Thr
 325 330 335

Val Thr Gly Asp Lys Asp Ser Val Asn Leu Thr Cys Ser Thr Asn Asp
 340 345 350

Thr Gly Ile Ser Ile Arg Trp Phe Phe Lys Asn Gln Ser Leu Pro Ser
 355 360 365

044346

Ser Glu Arg Met Lys Leu Ser Gln Gly Asn Thr Thr Leu Ser Ile Asn
370 375 380

Pro Val Lys Arg Glu Asp Ala Gly Thr Tyr Trp Cys Glu Val Phe Asn
385 390 395 400

Pro Ile Ser Lys Asn Gln Ser Asp Pro Ile Met Leu Asn Val Asn Tyr
405 410 415

Asn Ala Leu Pro Gln Glu Asn Gly Leu Ser Pro Gly Ala Ile Ala Gly
420 425 430 435

Ile Val Ile Gly Val Val Ala Leu Val Ala Leu Ile Ala Val Ala Leu
435 440 445

Ala Cys Phe Leu His Phe Gly Lys Thr Gly Arg Ala Ser Asp Gln Arg
450 455 460

Asp Leu Thr Glu His Lys Pro Ser Val Ser Asn His Thr Gln Asp His
465 470 475 480

Ser Asn Asp Pro Pro Asn Lys Met Asn Glu Val Thr Tyr Ser Thr Leu
485 490 495

Asn Phe Glu Ala Gln Gln Pro Thr Gln Pro Thr Ser Ala Ser Pro Ser
500 505 510

Leu Thr Ala Thr Glu Ile Ile Tyr Ser Glu Val Lys Lys Gln
515 520 525

<210> 19
<211> 244
<212> БЕЛОК
<213> Homo sapiens

<220>
<221> новая или редкая характеристика
<223> TIGIT

<400> 19

Met Arg Trp Cys Leu Leu Leu Ile Trp Ala Gln Gly Leu Arg Gln Ala
1 5 10 15

Pro Leu Ala Ser Gly Met Met Thr Gly Thr Ile Glu Thr Thr Gly Asn
20 25 30

Ile Ser Ala Glu Lys Gly Gly Ser Ile Ile Leu Gln Cys His Leu Ser
35 40 45

Ser Thr Thr Ala Gln Val Thr Gln Val Asn Trp Glu Gln Gln Asp Gln
50 55 60

Leu Leu Ala Ile Cys Asn Ala Asp Leu Gly Trp His Ile Ser Pro Ser
65 70 75 80

Phe Lys Asp Arg Val Ala Pro Gly Pro Gly Leu Gly Leu Thr Leu Gln
85 90 95

Ser Leu Thr Val Asn Asp Thr Gly Glu Tyr Phe Cys Ile Tyr His Thr
100 105 110

Tyr Pro Asp Gly Thr Tyr Thr Gly Arg Ile Phe Leu Glu Val Leu Glu
115 120 125

Ser Ser Val Ala Glu His Gly Ala Arg Phe Gln Ile Pro Leu Leu Gly
130 135 140

Ala Met Ala Ala Thr Leu Val Val Ile Cys Thr Ala Val Ile Val Val
145 150 155 160

Val Ala Leu Thr Arg Lys Lys Lys Ala Leu Arg Ile His Ser Val Glu
165 170 175

Gly Asp Leu Arg Arg Lys Ser Ala Gly Gln Glu Glu Trp Ser Pro Ser
180 185 190

Ala Pro Ser Pro Pro Gly Ser Cys Val Gln Ala Glu Ala Ala Pro Ala
195 200 205

Gly Leu Cys Gly Glu Gln Arg Gly Glu Asp Cys Ala Glu Leu His Asp
210 215 220

Tyr Phe Asn Val Leu Ser Tyr Arg Ser Leu Gly Asn Cys Ser Phe Phe
225 230 235 240

Thr Glu Thr Gly

<210> 20
<211> 417
<212> БЕЛОК
<213> Homo sapiens

<220>
<221> новая или редкая характеристика
<223> PVR(CD155)

044346

<400> 20

Met Ala Arg Ala Met Ala Ala Ala Trp Pro Leu Leu Leu Val Ala Leu
1 5 10 15

Leu Val Leu Ser Trp Pro Pro Pro Gly Thr Gly Asp Val Val Val Gln
20 25 30

Ala Pro Thr Gln Val Pro Gly Phe Leu Gly Asp Ser Val Thr Leu Pro
35 40 45

Cys Tyr Leu Gln Val Pro Asn Met Glu Val Thr His Val Ser Gln Leu
50 55 60

Thr Trp Ala Arg His Gly Glu Ser Gly Ser Met Ala Val Phe His Gln
65 70 75 80

Thr Gln Gly Pro Ser Tyr Ser Glu Ser Lys Arg Leu Glu Phe Val Ala
85 90 95

Ala Arg Leu Gly Ala Glu Leu Arg Asn Ala Ser Leu Arg Met Phe Gly
100 105 110

Leu Arg Val Glu Asp Glu Gly Asn Tyr Thr Cys Leu Phe Val Thr Phe
115 120 125

Pro Gln Gly Ser Arg Ser Val Asp Ile Trp Leu Arg Val Leu Ala Lys
130 135 140

Pro Gln Asn Thr Ala Glu Val Gln Lys Val Gln Leu Thr Gly Glu Pro
145 150 155 160

Val Pro Met Ala Arg Cys Val Ser Thr Gly Gly Arg Pro Pro Ala Gln
165 170 175

Ile Thr Trp His Ser Asp Leu Gly Gly Met Pro Asn Thr Ser Gln Val
180 185 190

Pro Gly Phe Leu Ser Gly Thr Val Thr Val Thr Ser Leu Trp Ile Leu
195 200 205

Val Pro Ser Ser Gln Val Asp Gly Lys Asn Val Thr Cys Lys Val Glu
210 215 220

His Glu Ser Phe Glu Lys Pro Gln Leu Leu Thr Val Asn Leu Thr Val
225 230 235 240

044346

Tyr Tyr Pro Pro Glu Val Ser Ile Ser Gly Tyr Asp Asn Asn Trp Tyr
 245 250 255

Leu Gly Gln Asn Glu Ala Thr Leu Thr Cys Asp Ala Arg Ser Asn Pro
 260 265 270

Glu Pro Thr Gly Tyr Asn Trp Ser Thr Thr Met Gly Pro Leu Pro Pro
 275 280 285

Phe Ala Val Ala Gln Gly Ala Gln Leu Leu Ile Arg Pro Val Asp Lys
 290 295 300

Pro Ile Asn Thr Thr Leu Ile Cys Asn Val Thr Asn Ala Leu Gly Ala
 305 310 315 320

Arg Gln Ala Glu Leu Thr Val Gln Val Lys Glu Gly Pro Pro Ser Glu
 325 330 335

His Ser Gly Ile Ser Arg Asn Ala Ile Ile Phe Leu Val Leu Gly Ile
 340 345 350

Leu Val Phe Leu Ile Leu Leu Gly Ile Gly Ile Tyr Phe Tyr Trp Ser
 355 360 365

Lys Cys Ser Arg Glu Val Leu Trp His Cys His Leu Cys Pro Ser Ser
 370 375 380

Thr Glu His Ala Ser Ala Ser Ala Asn Gly His Val Ser Tyr Ser Ala
 385 390 395 400

Val Ser Arg Glu Asn Ser Ser Ser Gln Asp Pro Gln Thr Glu Gly Thr
 405 410 415

Arg

<210> 21
 <211> 538
 <212> БЕЛОК
 <213> Homo sapiens

<220>
 <221> новая или редкая характеристика
 <223> PVRL2 (CD112)

<400> 21

Met Ala Arg Ala Ala Ala Leu Leu Pro Ser Arg Ser Pro Pro Thr Pro
 1 5 10 15

044346

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

Tyr Leu Gly Arg Thr Asp Ala Thr Leu Ser Cys Asp Val Arg Ser Asn
 275 280 285

Pro Glu Pro Thr Gly Tyr Asp Trp Ser Thr Thr Ser Gly Thr Phe Pro
 290 295 300

Thr Ser Ala Val Ala Gln Gly Ser Gln Leu Val Ile His Ala Val Asp
 305 310 315 320

Ser Leu Phe Asn Thr Thr Phe Val Cys Thr Val Thr Asn Ala Val Gly
 325 330 335

Met Gly Arg Ala Glu Gln Val Ile Phe Val Arg Glu Thr Pro Asn Thr
 340 345 350

Ala Gly Ala Gly Ala Thr Gly Gly Ile Ile Gly Gly Ile Ile Ala Ala
 355 360 365

Ile Ile Ala Thr Ala Val Ala Ala Thr Gly Ile Leu Ile Cys Arg Gln
 370 375 380

Gln Arg Lys Glu Gln Thr Leu Gln Gly Ala Glu Glu Asp Glu Asp Leu
 385 390 395 400

Glu Gly Pro Pro Ser Tyr Lys Pro Pro Thr Pro Lys Ala Lys Leu Glu
 405 410 415

Ala Gln Glu Met Pro Ser Gln Leu Phe Thr Leu Gly Ala Ser Glu His
 420 425 430

Ser Pro Leu Lys Thr Pro Tyr Phe Asp Ala Gly Ala Ser Cys Thr Glu
 435 440 445

Gln Glu Met Pro Arg Tyr His Glu Leu Pro Thr Leu Glu Glu Arg Ser
 450 455 460

Gly Pro Leu His Pro Gly Ala Thr Ser Leu Gly Ser Pro Ile Pro Val
 465 470 475 480

Pro Pro Gly Pro Pro Ala Val Glu Asp Val Ser Leu Asp Leu Glu Asp
 485 490 495

Glu Glu Gly Glu Glu Glu Glu Tyr Leu Asp Lys Ile Asn Pro Ile
 500 505 510

Tyr Asp Ala Leu Ser Tyr Ser Ser Pro Ser Asp Ser Tyr Gln Gly Lys

044346

515 520 525

Gly Phe Val Met Ser Arg Ala Met Tyr Val
530 535

<210> 22
<211> 336
<212> БЕЛОК
<213> Homo sapiens

<220>
<221> новая или редкая характеристика
<223> CD226

<400> 22

Met Asp Tyr Pro Thr Leu Leu Leu Ala Leu Leu His Val Tyr Arg Ala
1 5 10 15

Leu Cys Glu Glu Val Leu Trp His Thr Ser Val Pro Phe Ala Glu Asn
20 25 30

Met Ser Leu Glu Cys Val Tyr Pro Ser Met Gly Ile Leu Thr Gln Val
35 40 45

Glu Trp Phe Lys Ile Gly Thr Gln Gln Asp Ser Ile Ala Ile Phe Ser
50 55 60

Pro Thr His Gly Met Val Ile Arg Lys Pro Tyr Ala Glu Arg Val Tyr
65 70 75 80

Phe Leu Asn Ser Thr Met Ala Ser Asn Asn Met Thr Leu Phe Phe Arg
85 90 95

Asn Ala Ser Glu Asp Asp Val Gly Tyr Tyr Ser Cys Ser Leu Tyr Thr
100 105 110

Tyr Pro Gln Gly Thr Trp Gln Lys Val Ile Gln Val Val Gln Ser Asp
115 120 125

Ser Phe Glu Ala Ala Val Pro Ser Asn Ser His Ile Val Ser Glu Pro
130 135 140

Gly Lys Asn Val Thr Leu Thr Cys Gln Pro Gln Met Thr Trp Pro Val
145 150 155 160

Gln Ala Val Arg Trp Glu Lys Ile Gln Pro Arg Gln Ile Asp Leu Leu
165 170 175

044346

Thr Tyr Cys Asn Leu Val His Gly Arg Asn Phe Thr Ser Lys Phe Pro
180 185 190

Arg Gln Ile Val Ser Asn Cys Ser His Gly Arg Trp Ser Val Ile Val
195 200 205

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

Gln Ala Ser Ala Gly Glu Asn Glu Thr Phe Val Met Arg Leu Thr Val
225 230 235 240

Ala Glu Gly Lys Thr Asp Asn Gln Tyr Thr Leu Phe Val Ala Gly Gly
245 250 255

Thr Val Leu Leu Leu Leu Phe Val Ile Ser Ile Thr Thr Ile Ile Val
260 265 270

Ile Phe Leu Asn Arg Arg Arg Arg Arg Glu Arg Arg Asp Leu Phe Thr
275 280 285

Glu Ser Trp Asp Thr Gln Lys Ala Pro Asn Asn Tyr Arg Ser Pro Ile
290 295 300

Ser Thr Ser Gln Pro Thr Asn Gln Ser Met Asp Asp Thr Arg Glu Asp
305 310 315 320

Ile Tyr Val Asn Tyr Pro Thr Phe Ser Arg Arg Pro Lys Thr Arg Val
325 330 335

<210> 23
<211> 351
<212> БЕЛОК
<213> Homo sapiens

<220>
<221> новая или редкая характеристика
<223> CD2

<400> 23

Met Ser Phe Pro Cys Lys Phe Val Ala Ser Phe Leu Leu Ile Phe Asn
1 5 10 15

Val Ser Ser Lys Gly Ala Val Ser Lys Glu Ile Thr Asn Ala Leu Glu
20 25 30

Thr Trp Gly Ala Leu Gly Gln Asp Ile Asn Leu Asp Ile Pro Ser Phe
35 40 45

044346

Gln Met Ser Asp Asp Ile Asp Asp Ile Lys Trp Glu Lys Thr Ser Asp
50 55 60

Lys Lys Lys Ile Ala Gln Phe Arg Lys Glu Lys Glu Thr Phe Lys Glu
65 70 75 80

Lys Asp Thr Tyr Lys Leu Phe Lys Asn Gly Thr Leu Lys Ile Lys His
85 90 95

Leu Lys Thr Asp Asp Gln Asp Ile Tyr Lys Val Ser Ile Tyr Asp Thr
100 105 110

Lys Gly Lys Asn Val Leu Glu Lys Ile Phe Asp Leu Lys Ile Gln Glu
115 120 125

Arg Val Ser Lys Pro Lys Ile Ser Trp Thr Cys Ile Asn Thr Thr Leu
130 135 140

Thr Cys Glu Val Met Asn Gly Thr Asp Pro Glu Leu Asn Leu Tyr Gln
145 150 155 160

Asp Gly Lys His Leu Lys Leu Ser Gln Arg Val Ile Thr His Lys Trp
165 170 175

Thr Thr Ser Leu Ser Ala Lys Phe Lys Cys Thr Ala Gly Asn Lys Val
180 185 190

Ser Lys Glu Ser Ser Val Glu Pro Val Ser Cys Pro Glu Lys Gly Leu
195 200 205

Asp Ile Tyr Leu Ile Ile Gly Ile Cys Gly Gly Gly Ser Leu Leu Met
210 215 220

Val Phe Val Ala Leu Leu Val Phe Tyr Ile Thr Lys Arg Lys Lys Gln
225 230 235 240

Arg Ser Arg Arg Asn Asp Glu Glu Leu Glu Thr Arg Ala His Arg Val
245 250 255

Ala Thr Glu Glu Arg Gly Arg Lys Pro His Gln Ile Pro Ala Ser Thr
260 265 270

Pro Gln Asn Pro Ala Thr Ser Gln His Pro Pro Pro Pro Pro Gly His
275 280 285

Arg Ser Gln Ala Pro Ser His Arg Pro Pro Pro Pro Gly His Arg Val
290 295 300

Gln His Gln Pro Gln Lys Arg Pro Pro Ala Pro Ser Gly Thr Gln Val
305 310 315 320

His Gln Gln Lys Gly Pro Pro Leu Pro Arg Pro Arg Val Gln Pro Lys
325 330 335

Pro Pro His Gly Ala Ala Glu Asn Ser Leu Ser Pro Ser Ser Asn
340 345 350

<210> 24
<211> 180
<212> БЕЛОК
<213> Homo sapiens

<220>
<221> новая или редкая характеристика
<223> CD160

<400> 24

Met Leu Leu Glu Pro Gly Arg Gly Cys Cys Ala Leu Ala Ile Leu Leu
1 5 10 15

Ala Ile Val Asp Ile Gln Ser Gly Gly Cys Ile Asn Ile Thr Ser Ser
20 25 30

Ala Ser Gln Glu Gly Thr Arg Leu Asn Leu Ile Cys Thr Val Trp His
35 40 45

Lys Lys Glu Glu Ala Glu Gly Phe Val Val Phe Leu Cys Lys Asp Arg
50 55 60

Ser Gly Asp Cys Ser Pro Glu Thr Ser Leu Lys Gln Leu Arg Leu Lys
65 70 75 80

Arg Asp Pro Gly Ile Asp Gly Val Gly Glu Ile Ser Ser Gln Leu Met
85 90 95

Phe Thr Ile Ser Gln Val Thr Pro Leu His Ser Gly Thr Tyr Gln Cys
100 105 110

Cys Ala Arg Ser Gln Lys Ser Gly Ile Arg Leu Gln Gly His Phe Phe
115 120 125

Ser Ile Leu Phe Thr Glu Thr Gly Asn Tyr Thr Val Thr Gly Leu Lys
130 135 140

Gln Arg Gln His Leu Glu Phe Ser His Asn Glu Gly Thr Leu Ser Ser

044346

```

145                150                155                160

Gly Phe Leu Gln Glu Lys Val Trp Val Met Leu Val Thr Ser Leu Val
                165                170                175

Ala Leu Gln Ala
                180

<210> 25
<211> 278
<212> БЕЛОК
<213> Homo sapiens

<220>
<221> новая или редкая характеристика
<223> CD200

<400> 25

Met Glu Arg Leu Val Ile Arg Met Pro Phe Ser His Leu Ser Thr Tyr
1                5                10                15

Ser Leu Val Trp Val Met Ala Ala Val Val Leu Cys Thr Ala Gln Val
                20                25                30

Gln Val Val Thr Gln Asp Glu Arg Glu Gln Leu Tyr Thr Pro Ala Ser
                35                40                45

Leu Lys Cys Ser Leu Gln Asn Ala Gln Glu Ala Leu Ile Val Thr Trp
50                55                60

Gln Lys Lys Lys Ala Val Ser Pro Glu Asn Met Val Thr Phe Ser Glu
65                70                75                80

Asn His Gly Val Val Ile Gln Pro Ala Tyr Lys Asp Lys Ile Asn Ile
                85                90                95

Thr Gln Leu Gly Leu Gln Asn Ser Thr Ile Thr Phe Trp Asn Ile Thr
                100                105                110

Leu Glu Asp Glu Gly Cys Tyr Met Cys Leu Phe Asn Thr Phe Gly Phe
                115                120                125

Gly Lys Ile Ser Gly Thr Ala Cys Leu Thr Val Tyr Val Gln Pro Ile
130                135                140

Val Ser Leu His Tyr Lys Phe Ser Glu Asp His Leu Asn Ile Thr Cys
145                150                155                160

```

044346

Ser Ala Thr Ala Arg Pro Ala Pro Met Val Phe Trp Lys Val Pro Arg
 165 170 175

Ser Gly Ile Glu Asn Ser Thr Val Thr Leu Ser His Pro Asn Gly Thr
 180 185 190

Thr Ser Val Thr Ser Ile Leu His Ile Lys Asp Pro Lys Asn Gln Val
 195 200 205

Gly Lys Glu Val Ile Cys Gln Val Leu His Leu Gly Thr Val Thr Asp
 210 215 220

Phe Lys Gln Thr Val Asn Lys Gly Tyr Trp Phe Ser Val Pro Leu Leu
 225 230 235 240

Leu Ser Ile Val Ser Leu Val Ile Leu Leu Val Leu Ile Ser Ile Leu
 245 250 255

Leu Tyr Trp Lys Arg His Arg Asn Gln Asp Arg Gly Glu Leu Ser Gln
 260 265 270

Gly Val Gln Lys Met Thr
 275

<210> 26
 <211> 325
 <212> БЕЛОК
 <213> Homo sapiens

<220>
 <221> новая или редкая характеристика
 <223> CD200R1 (CD200R)

<400> 26

Met Leu Cys Pro Trp Arg Thr Ala Asn Leu Gly Leu Leu Leu Ile Leu
 1 5 10 15

Thr Ile Phe Leu Val Ala Ala Ser Ser Ser Leu Cys Met Asp Glu Lys
 20 25 30

Gln Ile Thr Gln Asn Tyr Ser Lys Val Leu Ala Glu Val Asn Thr Ser
 35 40 45

Trp Pro Val Lys Met Ala Thr Asn Ala Val Leu Cys Cys Pro Pro Ile
 50 55 60

Ala Leu Arg Asn Leu Ile Ile Ile Thr Trp Glu Ile Ile Leu Arg Gly
 65 70 75 80

044346

Gln Pro Ser Cys Thr Lys Ala Tyr Arg Lys Glu Thr Asn Glu Thr Lys
 85 90 95

Glu Thr Asn Cys Thr Asp Glu Arg Ile Thr Trp Val Ser Arg Pro Asp
 100 105 110

Gln Asn Ser Asp Leu Gln Ile Arg Pro Val Ala Ile Thr His Asp Gly
 115 120 125

Tyr Tyr Arg Cys Ile Met Val Thr Pro Asp Gly Asn Phe His Arg Gly
 130 135 140

Tyr His Leu Gln Val Leu Val Thr Pro Glu Val Thr Leu Phe Gln Asn
 145 150 155 160

Arg Asn Arg Thr Ala Val Cys Lys Ala Val Ala Gly Lys Pro Ala Ala
 165 170 175

Gln Ile Ser Trp Ile Pro Glu Gly Asp Cys Ala Thr Lys Gln Glu Tyr
 180 185 190

Trp Ser Asn Gly Thr Val Thr Val Lys Ser Thr Cys His Trp Glu Val
 195 200 205

His Asn Val Ser Thr Val Thr Cys His Val Ser His Leu Thr Gly Asn
 210 215 220

Lys Ser Leu Tyr Ile Glu Leu Leu Pro Val Pro Gly Ala Lys Lys Ser
 225 230 235 240

Ala Lys Leu Tyr Ile Pro Tyr Ile Ile Leu Thr Ile Ile Ile Leu Thr
 245 250 255

Ile Val Gly Phe Ile Trp Leu Leu Lys Val Asn Gly Cys Arg Lys Tyr
 260 265 270

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

Gln Pro Tyr Ala Ser Tyr Thr Glu Lys Asn Asn Pro Leu Tyr Asp Thr
 290 295 300

Thr Asn Lys Val Lys Ala Ser Glu Ala Leu Gln Ser Glu Val Asp Thr
 305 310 315 320

Asp Leu His Thr Leu
 325

<210> 27
 <211> 201
 <212> БЕЛОК
 <213> Homo sapiens

<220>
 <221> новая или редкая характеристика
 <223> NC R3 (NKp30)

<400> 27

Met Ala Trp Met Leu Leu Leu Ile Leu Ile Met Val His Pro Gly Ser
 1 5 10 15

Cys Ala Leu Trp Val Ser Gln Pro Pro Glu Ile Arg Thr Leu Glu Gly
 20 25 30

Ser Ser Ala Phe Leu Pro Cys Ser Phe Asn Ala Ser Gln Gly Arg Leu
 35 40 45

Ala Ile Gly Ser Val Thr Trp Phe Arg Asp Glu Val Val Pro Gly Lys
 50 55 60

Glu Val Arg Asn Gly Thr Pro Glu Phe Arg Gly Arg Leu Ala Pro Leu
 65 70 75 80

Ala Ser Ser Arg Phe Leu His Asp His Gln Ala Glu Leu His Ile Arg
 85 90 95

Asp Val Arg Gly His Asp Ala Ser Ile Tyr Val Cys Arg Val Glu Val
 100 105 110

Leu Gly Leu Gly Val Gly Thr Gly Asn Gly Thr Arg Leu Val Val Glu
 115 120 125

Lys Glu His Pro Gln Leu Gly Ala Gly Thr Val Leu Leu Leu Arg Ala
 130 135 140

Gly Phe Tyr Ala Val Ser Phe Leu Ser Val Ala Val Gly Ser Thr Val
 145 150 155 160

Tyr Tyr Gln Gly Lys Cys Leu Thr Trp Lys Gly Pro Arg Arg Gln Leu
 165 170 175

Pro Ala Val Val Pro Ala Pro Leu Pro Pro Pro Cys Gly Ser Ser Ala
 180 185 190

His Leu Leu Pro Pro Val Pro Gly Gly

044346

195

200

<210> 28
 <211> 208
 <212> БЕЛОК
 <213> Homo sapiens

<220>
 <221> новая или редкая характеристика
 <223> CD80(B7-1) ECD

<400> 28

Val Ile His Val Thr Lys Glu Val Lys Glu Val Ala Thr Leu Ser Cys
 1 5 10 15

Gly His Asn Val Ser Val Glu Glu Leu Ala Gln Thr Arg Ile Tyr Trp
 20 25 30

Gln Lys Glu Lys Lys Met Val Leu Thr Met Met Ser Gly Asp Met Asn
 35 40 45

Ile Trp Pro Glu Tyr Lys Asn Arg Thr Ile Phe Asp Ile Thr Asn Asn
 50 55 60

Leu Ser Ile Val Ile Leu Ala Leu Arg Pro Ser Asp Glu Gly Thr Tyr
 65 70 75 80

Glu Cys Val Val Leu Lys Tyr Glu Lys Asp Ala Phe Lys Arg Glu His
 85 90 95

Leu Ala Glu Val Thr Leu Ser Val Lys Ala Asp Phe Pro Thr Pro Ser
 100 105 110

Ile Ser Asp Phe Glu Ile Pro Thr Ser Asn Ile Arg Arg Ile Ile Cys
 115 120 125

Ser Thr Ser Gly Gly Phe Pro Glu Pro His Leu Ser Trp Leu Glu Asn
 130 135 140

Gly Glu Glu Leu Asn Ala Ile Asn Thr Thr Val Ser Gln Asp Pro Glu
 145 150 155 160

Thr Glu Leu Tyr Ala Val Ser Ser Lys Leu Asp Phe Asn Met Thr Thr
 165 170 175

Asn His Ser Phe Met Cys Leu Ile Lys Tyr Gly His Leu Arg Val Asn
 180 185 190

044346

Gln Thr Phe Asn Trp Asn Thr Thr Lys Gln Glu His Phe Pro Asp Asn
 195 200 205

<210> 29
 <211> 224
 <212> БЕЛОК
 <213> Homo sapiens

<220>
 <221> новая или редкая характеристика
 <223> CD86(B7-2) ECD

<400> 29

Ala Pro Leu Lys Ile Gln Ala Tyr Phe Asn Glu Thr Ala Asp Leu Pro
 1 5 10 15

Cys Gln Phe Ala Asn Ser Gln Asn Gln Ser Leu Ser Glu Leu Val Val
 20 25 30

Phe Trp Gln Asp Gln Glu Asn Leu Val Leu Asn Glu Val Tyr Leu Gly
 35 40 45

Lys Glu Lys Phe Asp Ser Val His Ser Lys Tyr Met Gly Arg Thr Ser
 50 55 60

Phe Asp Ser Asp Ser Trp Thr Leu Arg Leu His Asn Leu Gln Ile Lys
 65 70 75 80

Asp Lys Gly Leu Tyr Gln Cys Ile Ile His His Lys Lys Pro Thr Gly
 85 90 95

Met Ile Arg Ile His Gln Met Asn Ser Glu Leu Ser Val Leu Ala Asn
 100 105 110

Phe Ser Gln Pro Glu Ile Val Pro Ile Ser Asn Ile Thr Glu Asn Val
 115 120 125

Tyr Ile Asn Leu Thr Cys Ser Ser Ile His Gly Tyr Pro Glu Pro Lys
 130 135 140

Lys Met Ser Val Leu Leu Arg Thr Lys Asn Ser Thr Ile Glu Tyr Asp
 145 150 155 160

Gly Val Met Gln Lys Ser Gln Asp Asn Val Thr Glu Leu Tyr Asp Val
 165 170 175

Ser Ile Ser Leu Ser Val Ser Phe Pro Asp Val Thr Ser Asn Met Thr
 180 185 190

Ile Phe Cys Ile Leu Glu Thr Asp Lys Thr Arg Leu Leu Ser Ser Pro
 195 200 205

Phe Ser Ile Glu Leu Glu Asp Pro Gln Pro Pro Pro Asp His Ile Pro
 210 215 220

<210> 30
 <211> 220
 <212> БЕЛОК
 <213> Homo sapiens

<220>
 <221> новая или редкая характеристика
 <223> CD274 (PD-L1, B7-H1) ECD

<400> 30

Phe Thr Val Thr Val Pro Lys Asp Leu Tyr Val Val Glu Tyr Gly Ser
 1 5 10 15

Asn Met Thr Ile Glu Cys Lys Phe Pro Val Glu Lys Gln Leu Asp Leu
 20 25 30

Ala Ala Leu Ile Val Tyr Trp Glu Met Glu Asp Lys Asn Ile Ile Gln
 35 40 45

Phe Val His Gly Glu Glu Asp Leu Lys Val Gln His Ser Ser Tyr Arg
 50 55 60

Gln Arg Ala Arg Leu Leu Lys Asp Gln Leu Ser Leu Gly Asn Ala Ala
 65 70 75 80

Leu Gln Ile Thr Asp Val Lys Leu Gln Asp Ala Gly Val Tyr Arg Cys
 85 90 95

Met Ile Ser Tyr Gly Gly Ala Asp Tyr Lys Arg Ile Thr Val Lys Val
 100 105 110

Asn Ala Pro Tyr Asn Lys Ile Asn Gln Arg Ile Leu Val Val Asp Pro
 115 120 125

Val Thr Ser Glu His Glu Leu Thr Cys Gln Ala Glu Gly Tyr Pro Lys
 130 135 140

Ala Glu Val Ile Trp Thr Ser Ser Asp His Gln Val Leu Ser Gly Lys
 145 150 155 160

Thr Thr Thr Thr Asn Ser Lys Arg Glu Glu Lys Leu Phe Asn Val Thr
 165 170 175

Ser Thr Leu Arg Ile Asn Thr Thr Thr Asn Glu Ile Phe Tyr Cys Thr
 180 185 190

Phe Arg Arg Leu Asp Pro Glu Glu Asn His Thr Ala Glu Leu Val Ile
 195 200 205

Pro Glu Leu Pro Leu Ala His Pro Pro Asn Glu Arg
 210 215 220

<210> 31
 <211> 201
 <212> БЕЛОК
 <213> Homo sapiens

<220>
 <221> новая или редкая характеристика
 <223> PDCD1LG2(PD-L2, CD273) ECD

<400> 31

Leu Phe Thr Val Thr Val Pro Lys Glu Leu Tyr Ile Ile Glu His Gly
 1 5 10 15

Ser Asn Val Thr Leu Glu Cys Asn Phe Asp Thr Gly Ser His Val Asn
 20 25 30

Leu Gly Ala Ile Thr Ala Ser Leu Gln Lys Val Glu Asn Asp Thr Ser
 35 40 45

Pro His Arg Glu Arg Ala Thr Leu Leu Glu Glu Gln Leu Pro Leu Gly
 50 55 60

Lys Ala Ser Phe His Ile Pro Gln Val Gln Val Arg Asp Glu Gly Gln
 65 70 75 80

Tyr Gln Cys Ile Ile Ile Tyr Gly Val Ala Trp Asp Tyr Lys Tyr Leu
 85 90 95

Thr Leu Lys Val Lys Ala Ser Tyr Arg Lys Ile Asn Thr His Ile Leu
 100 105 110

Lys Val Pro Glu Thr Asp Glu Val Glu Leu Thr Cys Gln Ala Thr Gly
 115 120 125

Tyr Pro Leu Ala Glu Val Ser Trp Pro Asn Val Ser Val Pro Ala Asn
 130 135 140

Thr Ser His Ser Arg Thr Pro Glu Gly Leu Tyr Gln Val Thr Ser Val

044346

Gly Tyr Pro Arg Pro Asn Val Tyr Trp Ile Asn Lys Thr Asp Asn Ser
145 150 155 160

Leu Leu Asp Gln Ala Leu Gln Asn Asp Thr Val Phe Leu Asn Met Arg
165 170 175

Gly Leu Tyr Asp Val Val Ser Val Leu Arg Ile Ala Arg Thr Pro Ser
180 185 190

Val Asn Ile Gly Cys Cys Ile Glu Asn Val Leu Leu Gln Gln Asn Leu
195 200 205

Thr Val Gly Ser Gln Thr Gly Asn Asp Ile Gly Glu Arg Asp Lys Ile
210 215 220

Thr Glu Asn Pro Val Ser Thr Gly Glu Lys Asn Ala Ala Thr
225 230 235

<210> 33
<211> 438
<212> БЕЛОК
<213> Homo sapiens

<220>
<221> новая или редкая характеристика
<223> CD276(B7-H3) ECD

<400> 33

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

Asp Ala Thr Leu Cys Cys Ser Phe Ser Pro Glu Pro Gly Phe Ser Leu
20 25 30

Ala Gln Leu Asn Leu Ile Trp Gln Leu Thr Asp Thr Lys Gln Leu Val
35 40 45

His Ser Phe Ala Glu Gly Gln Asp Gln Gly Ser Ala Tyr Ala Asn Arg
50 55 60

Thr Ala Leu Phe Pro Asp Leu Leu Ala Gln Gly Asn Ala Ser Leu Arg
65 70 75 80

Leu Gln Arg Val Arg Val Ala Asp Glu Gly Ser Phe Thr Cys Phe Val
85 90 95

Ser Ile Arg Asp Phe Gly Ser Ala Ala Val Ser Leu Gln Val Ala Ala
100 105 110

Pro Tyr Ser Lys Pro Ser Met Thr Leu Glu Pro Asn Lys Asp Leu Arg
 115 120 125

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

Glu Ala Glu Val Phe Trp Gln Asp Gly Gln Gly Val Pro Leu Thr Gly
 145 150 155 160

Asn Val Thr Thr Ser Gln Met Ala Asn Glu Gln Gly Leu Phe Asp Val
 165 170 175

His Ser Ile Leu Arg Val Val Leu Gly Ala Asn Gly Thr Tyr Ser Cys
 180 185 190

Leu Val Arg Asn Pro Val Leu Gln Gln Asp Ala His Ser Ser Val Thr
 195 200 205

Ile Thr Pro Gln Arg Ser Pro Thr Gly Ala Val Glu Val Gln Val Pro
 210 215 220

Glu Asp Pro Val Val Ala Leu Val Gly Thr Asp Ala Thr Leu Arg Cys
 225 230 235 240

Ser Phe Ser Pro Glu Pro Gly Phe Ser Leu Ala Gln Leu Asn Leu Ile
 245 250 255

Trp Gln Leu Thr Asp Thr Lys Gln Leu Val His Ser Phe Thr Glu Gly
 260 265 270

Arg Asp Gln Gly Ser Ala Tyr Ala Asn Arg Thr Ala Leu Phe Pro Asp
 275 280 285

Leu Leu Ala Gln Gly Asn Ala Ser Leu Arg Leu Gln Arg Val Arg Val
 290 295 300

Ala Asp Glu Gly Ser Phe Thr Cys Phe Val Ser Ile Arg Asp Phe Gly
 305 310 315 320

Ser Ala Ala Val Ser Leu Gln Val Ala Ala Pro Tyr Ser Lys Pro Ser
 325 330 335

Met Thr Leu Glu Pro Asn Lys Asp Leu Arg Pro Gly Asp Thr Val Thr
 340 345 350

Ile Thr Cys Ser Ser Tyr Arg Gly Tyr Pro Glu Ala Glu Val Phe Trp
 355 360 365

Gln Asp Gly Gln Gly Val Pro Leu Thr Gly Asn Val Thr Thr Ser Gln
 370 375 380

Met Ala Asn Glu Gln Gly Leu Phe Asp Val His Ser Val Leu Arg Val
 385 390 395 400

Val Leu Gly Ala Asn Gly Thr Tyr Ser Cys Leu Val Arg Asn Pro Val
 405 410 415

Leu Gln Gln Asp Ala His Gly Ser Val Thr Ile Thr Gly Gln Pro Met
 420 425 430

Thr Phe Pro Pro Glu Ala
 435

<210> 34
 <211> 235
 <212> БЕЛОК
 <213> Homo sapiens

<220>
 <221> новая или редкая характеристика
 <223> VTCN1 (B7-H4) ECD

<400> 34

Leu Ile Ile Gly Phe Gly Ile Ser Gly Arg His Ser Ile Thr Val Thr
 1 5 10 15

Thr Val Ala Ser Ala Gly Asn Ile Gly Glu Asp Gly Ile Leu Ser Cys
 20 25 30

Thr Phe Glu Pro Asp Ile Lys Leu Ser Asp Ile Val Ile Gln Trp Leu
 35 40 45

Lys Glu Gly Val Leu Gly Leu Val His Glu Phe Lys Glu Gly Lys Asp
 50 55 60

Glu Leu Ser Glu Gln Asp Glu Met Phe Arg Gly Arg Thr Ala Val Phe
 65 70 75 80

Ala Asp Gln Val Ile Val Gly Asn Ala Ser Leu Arg Leu Lys Asn Val
 85 90 95

Gln Leu Thr Asp Ala Gly Thr Tyr Lys Cys Tyr Ile Ile Thr Ser Lys
 100 105 110

Gly Lys Gly Asn Ala Asn Leu Glu Tyr Lys Thr Gly Ala Phe Ser Met

044346

115 120 125

Pro Glu Val Asn Val Asp Tyr Asn Ala Ser Ser Glu Thr Leu Arg Cys
130 135 140

Glu Ala Pro Arg Trp Phe Pro Gln Pro Thr Val Val Trp Ala Ser Gln
145 150 155 160

Val Asp Gln Gly Ala Asn Phe Ser Glu Val Ser Asn Thr Ser Phe Glu
165 170 175

Leu Asn Ser Glu Asn Val Thr Met Lys Val Val Ser Val Leu Tyr Asn
180 185 190

Val Thr Ile Asn Asn Thr Tyr Ser Cys Met Ile Glu Asn Asp Ile Ala
195 200 205

Lys Ala Thr Gly Asp Ile Lys Val Thr Glu Ser Glu Ile Lys Arg Arg
210 215 220

Ser His Leu Gln Leu Leu Asn Ser Lys Ala Ser
225 230 235

<210> 35
<211> 134
<212> БЕЛОК
<213> Homo sapiens

<220>
<221> новая или редкая характеристика
<223> CD28 ECD

<400> 35

Asn Lys Ile Leu Val Lys Gln Ser Pro Met Leu Val Ala Tyr Asp Asn
1 5 10 15

Ala Val Asn Leu Ser Cys Lys Tyr Ser Tyr Asn Leu Phe Ser Arg Glu
20 25 30

Phe Arg Ala Ser Leu His Lys Gly Leu Asp Ser Ala Val Glu Val Cys
35 40 45

Val Val Tyr Gly Asn Tyr Ser Gln Gln Leu Gln Val Tyr Ser Lys Thr
50 55 60

Gly Phe Asn Cys Asp Gly Lys Leu Gly Asn Glu Ser Val Thr Phe Tyr
65 70 75 80

044346

Leu Gln Asn Leu Tyr Val Asn Gln Thr Asp Ile Tyr Phe Cys Lys Ile
85 90 95

Glu Val Met Tyr Pro Pro Pro Tyr Leu Asp Asn Glu Lys Ser Asn Gly
100 105 110

Thr Ile Ile His Val Lys Gly Lys His Leu Cys Pro Ser Pro Leu Phe
115 120 125

Pro Gly Pro Ser Lys Pro
130

<210> 36
<211> 126
<212> БЕЛОК
<213> Homo sapiens

<220>
<221> новая или редкая характеристика
<223> CTLA4 ECD

<400> 36

Lys Ala Met His Val Ala Gln Pro Ala Val Val Leu Ala Ser Ser Arg
1 5 10 15

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

Glu Val Arg Val Thr Val Leu Arg Gln Ala Asp Ser Gln Val Thr Glu
35 40 45

Val Cys Ala Ala Thr Tyr Met Met Gly Asn Glu Leu Thr Phe Leu Asp
50 55 60

Asp Ser Ile Cys Thr Gly Thr Ser Ser Gly Asn Gln Val Asn Leu Thr
65 70 75 80

Ile Gln Gly Leu Arg Ala Met Asp Thr Gly Leu Tyr Ile Cys Lys Val
85 90 95

Glu Leu Met Tyr Pro Pro Pro Tyr Tyr Leu Gly Ile Gly Asn Gly Thr
100 105 110

Gln Ile Tyr Val Ile Asp Pro Glu Pro Cys Pro Asp Ser Asp
115 120 125

<210> 37
<211> 150
<212> БЕЛОК

<213> Homo sapiens

<220>

<221> новая или редкая характеристика

<223> PDCD1(PD-1) ECD

<400> 37

Pro Gly Trp Phe Leu Asp Ser Pro Asp Arg Pro Trp Asn Pro Pro Thr
1 5 10 15

Phe Ser Pro Ala Leu Leu Val Val Thr Glu Gly Asp Asn Ala Thr Phe
20 25 30

Thr Cys Ser Phe Ser Asn Thr Ser Glu Ser Phe Val Leu Asn Trp Tyr
35 40 45

Arg Met Ser Pro Ser Asn Gln Thr Asp Lys Leu Ala Ala Phe Pro Glu
50 55 60

Asp Arg Ser Gln Pro Gly Gln Asp Cys Arg Phe Arg Val Thr Gln Leu
65 70 75 80

Pro Asn Gly Arg Asp Phe His Met Ser Val Val Arg Ala Arg Arg Asn
85 90 95

Asp Ser Gly Thr Tyr Leu Cys Gly Ala Ile Ser Leu Ala Pro Lys Ala
100 105 110

Gln Ile Lys Glu Ser Leu Arg Ala Glu Leu Arg Val Thr Glu Arg Arg
115 120 125

Ala Glu Val Pro Thr Ala His Pro Ser Pro Ser Pro Arg Pro Ala Gly
130 135 140

Gln Phe Gln Thr Leu Val
145 150

<210> 38

<211> 120

<212> БЕЛОК

<213> Homo sapiens

<220>

<221> новая или редкая характеристика

<223> ICOS ECD

<400> 38

Glu Ile Asn Gly Ser Ala Asn Tyr Glu Met Phe Ile Phe His Asn Gly
1 5 10 15

Gly Val Gln Ile Leu Cys Lys Tyr Pro Asp Ile Val Gln Gln Phe Lys
 20 25 30

Met Gln Leu Leu Lys Gly Gly Gln Ile Leu Cys Asp Leu Thr Lys Thr
 35 40 45

Lys Gly Ser Gly Asn Thr Val Ser Ile Lys Ser Leu Lys Phe Cys His
 50 55 60

Ser Gln Leu Ser Asn Asn Ser Val Ser Phe Phe Leu Tyr Asn Leu Asp
 65 70 75 80

His Ser His Ala Asn Tyr Tyr Phe Cys Asn Leu Ser Ile Phe Asp Pro
 85 90 95

Pro Pro Phe Lys Val Thr Leu Thr Gly Gly Tyr Leu His Ile Tyr Glu
 100 105 110

Ser Gln Leu Cys Cys Gln Leu Lys
 115 120

<210> 39
 <211> 127
 <212> БЕЛОК
 <213> Homo sapiens

<220>
 <221> новая или редкая характеристика
 <223> BTLA(CD272) ECD

<400> 39

Lys Glu Ser Cys Asp Val Gln Leu Tyr Ile Lys Arg Gln Ser Glu His
 1 5 10 15

Ser Ile Leu Ala Gly Asp Pro Phe Glu Leu Glu Cys Pro Val Lys Tyr
 20 25 30

Cys Ala Asn Arg Pro His Val Thr Trp Cys Lys Leu Asn Gly Thr Thr
 35 40 45

Cys Val Lys Leu Glu Asp Arg Gln Thr Ser Trp Lys Glu Glu Lys Asn
 50 55 60

Ile Ser Phe Phe Ile Leu His Phe Glu Pro Val Leu Pro Asn Asp Asn
 65 70 75 80

Gly Ser Tyr Arg Cys Ser Ala Asn Phe Gln Ser Asn Leu Ile Glu Ser

044346

85

90

95

His Ser Thr Thr Leu Tyr Val Thr Asp Val Lys Ser Ala Ser Glu Arg
 100 105 110

Pro Ser Lys Asp Glu Met Ala Ser Arg Pro Trp Leu Leu Tyr Arg
 115 120 125

<210> 40
 <211> 371
 <212> БЕЛОК
 <213> Homo sapiens

<220>
 <221> новая или редкая характеристика
 <223> CD4 ECD

<400> 40

Lys Lys Val Val Leu Gly Lys Lys Gly Asp Thr Val Glu Leu Thr Cys
 1 5 10 15

Thr Ala Ser Gln Lys Lys Ser Ile Gln Phe His Trp Lys Asn Ser Asn
 20 25 30

Gln Ile Lys Ile Leu Gly Asn Gln Gly Ser Phe Leu Thr Lys Gly Pro
 35 40 45

Ser Lys Leu Asn Asp Arg Ala Asp Ser Arg Arg Ser Leu Trp Asp Gln
 50 55 60

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

Thr Tyr Ile Cys Glu Val Glu Asp Gln Lys Glu Glu Val Gln Leu Leu
 85 90 95

Val Phe Gly Leu Thr Ala Asn Ser Asp Thr His Leu Leu Gln Gly Gln
 100 105 110

Ser Leu Thr Leu Thr Leu Glu Ser Pro Pro Gly Ser Ser Pro Ser Val
 115 120 125

Gln Cys Arg Ser Pro Arg Gly Lys Asn Ile Gln Gly Gly Lys Thr Leu
 130 135 140

Ser Val Ser Gln Leu Glu Leu Gln Asp Ser Gly Thr Trp Thr Cys Thr
 145 150 155 160

044346

Val Leu Gln Asn Gln Lys Lys Val Glu Phe Lys Ile Asp Ile Val Val
 165 170 175

Leu Ala Phe Gln Lys Ala Ser Ser Ile Val Tyr Lys Lys Glu Gly Glu
 180 185 190

Gln Val Glu Phe Ser Phe Pro Leu Ala Phe Thr Val Glu Lys Leu Thr
 195 200 205

Gly Ser Gly Glu Leu Trp Trp Gln Ala Glu Arg Ala Ser Ser Ser Lys
 210 215 220

Ser Trp Ile Thr Phe Asp Leu Lys Asn Lys Glu Val Ser Val Lys Arg
 225 230 235 240

Val Thr Gln Asp Pro Lys Leu Gln Met Gly Lys Lys Leu Pro Leu His
 245 250 255

Leu Thr Leu Pro Gln Ala Leu Pro Gln Tyr Ala Gly Ser Gly Asn Leu
 260 265 270

Thr Leu Ala Leu Glu Ala Lys Thr Gly Lys Leu His Gln Glu Val Asn
 275 280 285

Leu Val Val Met Arg Ala Thr Gln Leu Gln Lys Asn Leu Thr Cys Glu
 290 295 300

Val Trp Gly Pro Thr Ser Pro Lys Leu Met Leu Ser Leu Lys Leu Glu
 305 310 315 320

Asn Lys Glu Ala Lys Val Ser Lys Arg Glu Lys Ala Val Trp Val Leu
 325 330 335

Asn Pro Glu Ala Gly Met Trp Gln Cys Leu Leu Ser Asp Ser Gly Gln
 340 345 350

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

Val Gln Pro
 370

- <210> 41
- <211> 161
- <212> BEJOK
- <213> Homo sapiens

<220>

044346

<221> новая или редкая характеристика

<223> CD8A(CD8-альфа) ECD

<400> 41

Ser Gln Phe Arg Val Ser Pro Leu Asp Arg Thr Trp Asn Leu Gly Glu
 1 5 10 15

Thr Val Glu Leu Lys Cys Gln Val Leu Leu Ser Asn Pro Thr Ser Gly
 20 25 30

Cys Ser Trp Leu Phe Gln Pro Arg Gly Ala Ala Ala Ser Pro Thr Phe
 35 40 45

Leu Leu Tyr Leu Ser Gln Asn Lys Pro Lys Ala Ala Glu Gly Leu Asp
 50 55 60

Thr Gln Arg Phe Ser Gly Lys Arg Leu Gly Asp Thr Phe Val Leu Thr
 65 70 75 80

Leu Ser Asp Phe Arg Arg Glu Asn Glu Gly Tyr Tyr Phe Cys Ser Ala
 85 90 95

Leu Ser Asn Ser Ile Met Tyr Phe Ser His Phe Val Pro Val Phe Leu
 100 105 110

Pro Ala Lys Pro Thr Thr Thr Pro Ala Pro Arg Pro Pro Thr Pro Ala
 115 120 125

Pro Thr Ile Ala Ser Gln Pro Leu Ser Leu Arg Pro Glu Ala Cys Arg
 130 135 140

Pro Ala Ala Gly Gly Ala Val His Thr Arg Gly Leu Asp Phe Ala Cys
 145 150 155 160

Asp

<210> 42

<211> 149

<212> БЕЛОК

<213> Homo sapiens

<220>

<221> новая или редкая характеристика

<223> CD8B(CD8-бета) ECD

<400> 42

Leu Gln Gln Thr Pro Ala Tyr Ile Lys Val Gln Thr Asn Lys Met Val
 1 5 10 15

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

Trp Leu Arg Gln Arg Gln Ala Pro Ser Ser Asp Ser His His Glu Phe
 35 40 45

Leu Ala Leu Trp Asp Ser Ala Lys Gly Thr Ile His Gly Glu Glu Val
 50 55 60

Glu Gln Glu Lys Ile Ala Val Phe Arg Asp Ala Ser Arg Phe Ile Leu
 65 70 75 80

Asn Leu Thr Ser Val Lys Pro Glu Asp Ser Gly Ile Tyr Phe Cys Met
 85 90 95

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

Val Val Asp Phe Leu Pro Thr Thr Ala Gln Pro Thr Lys Lys Ser Thr
 115 120 125

Leu Lys Lys Arg Val Cys Arg Leu Pro Arg Pro Glu Thr Gln Lys Gly
 130 135 140

Pro Leu Cys Ser Pro
 145

<210> 43
 <211> 422
 <212> БЕЛОК
 <213> Homo sapiens

<220>
 <221> новая или редкая характеристика
 <223> LAG3 ECD

<400> 43

Val Pro Val Val Trp Ala Gln Glu Gly Ala Pro Ala Gln Leu Pro Cys
 1 5 10 15

Ser Pro Thr Ile Pro Leu Gln Asp Leu Ser Leu Leu Arg Arg Ala Gly
 20 25 30

Val Thr Trp Gln His Gln Pro Asp Ser Gly Pro Pro Ala Ala Ala Pro
 35 40 45

Gly His Pro Leu Ala Pro Gly Pro His Pro Ala Ala Pro Ser Ser Trp

044346

50 55 60

Gly Pro Arg Pro Arg Arg Tyr Thr Val Leu Ser Val Gly Pro Gly Gly
65 70 75 80

Leu Arg Ser Gly Arg Leu Pro Leu Gln Pro Arg Val Gln Leu Asp Glu
 85 90 95

Arg Gly Arg Gln Arg Gly Asp Phe Ser Leu Trp Leu Arg Pro Ala Arg
 100 105 110

Arg Ala Asp Ala Gly Glu Tyr Arg Ala Ala Val His Leu Arg Asp Arg
 115 120 125

Ala Leu Ser Cys Arg Leu Arg Leu Arg Leu Gly Gln Ala Ser Met Thr
 130 135 140

Ala Ser Pro Pro Gly Ser Leu Arg Ala Ser Asp Trp Val Ile Leu Asn
145 150 155 160

Cys Ser Phe Ser Arg Pro Asp Arg Pro Ala Ser Val His Trp Phe Arg
 165 170 175

Asn Arg Gly Gln Gly Arg Val Pro Val Arg Glu Ser Pro His His His
 180 185 190

Leu Ala Glu Ser Phe Leu Phe Leu Pro Gln Val Ser Pro Met Asp Ser
 195 200 205

Gly Pro Trp Gly Cys Ile Leu Thr Tyr Arg Asp Gly Phe Asn Val Ser
 210 215 220

Ile Met Tyr Asn Leu Thr Val Leu Gly Leu Glu Pro Pro Thr Pro Leu
225 230 235 240

Thr Val Tyr Ala Gly Ala Gly Ser Arg Val Gly Leu Pro Cys Arg Leu
 245 250 255

Pro Ala Gly Val Gly Thr Arg Ser Phe Leu Thr Ala Lys Trp Thr Pro
 260 265 270

Pro Gly Gly Gly Pro Asp Leu Leu Val Thr Gly Asp Asn Gly Asp Phe
 275 280 285

Thr Leu Arg Leu Glu Asp Val Ser Gln Ala Gln Ala Gly Thr Tyr Thr
 290 295 300

044346

Cys His Ile His Leu Gln Glu Gln Gln Leu Asn Ala Thr Val Thr Leu
305 310 315 320

Ala Ile Ile Thr Val Thr Pro Lys Ser Phe Gly Ser Pro Gly Ser Leu
325 330 335

Gly Lys Leu Leu Cys Glu Val Thr Pro Val Ser Gly Gln Glu Arg Phe
340 345 350

Val Trp Ser Ser Leu Asp Thr Pro Ser Gln Arg Ser Phe Ser Gly Pro
355 360 365

Trp Leu Glu Ala Gln Glu Ala Gln Leu Leu Ser Gln Pro Trp Gln Cys
370 375 380

Gln Leu Tyr Gln Gly Glu Arg Leu Leu Gly Ala Ala Val Tyr Phe Thr
385 390 395 400

Glu Leu Ser Ser Pro Gly Ala Gln Arg Ser Gly Arg Ala Pro Gly Ala
405 410 415

Leu Pro Ala Gly His Leu
420

<210> 44
<211> 181
<212> БЕЛОК
<213> Homo sapiens

<220>
<221> новая или редкая характеристика
<223> HAVCR2 (TIM-3) ECD

<400> 44

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

Cys Phe Tyr Thr Pro Ala Ala Pro Gly Asn Leu Val Pro Val Cys Trp
20 25 30

Gly Lys Gly Ala Cys Pro Val Phe Glu Cys Gly Asn Val Val Leu Arg
35 40 45

Thr Asp Glu Arg Asp Val Asn Tyr Trp Thr Ser Arg Tyr Trp Leu Asn
50 55 60

Gly Asp Phe Arg Lys Gly Asp Val Ser Leu Thr Ile Glu Asn Val Thr
65 70 75 80

Leu Ala Asp Ser Gly Ile Tyr Cys Cys Arg Ile Gln Ile Pro Gly Ile
85 90 95

Met Asn Asp Glu Lys Phe Asn Leu Lys Leu Val Ile Lys Pro Ala Lys
100 105 110

Val Thr Pro Ala Pro Thr Arg Gln Arg Asp Phe Thr Ala Ala Phe Pro
115 120 125

Arg Met Leu Thr Thr Arg Gly His Gly Pro Ala Glu Thr Gln Thr Leu
130 135 140

Gly Ser Leu Pro Asp Ile Asn Leu Thr Gln Ile Ser Thr Leu Ala Asn
145 150 155 160

Glu Leu Arg Asp Ser Arg Leu Ala Asn Asp Leu Arg Asp Ser Gly Ala
165 170 175

Thr Ile Arg Ile Gly
180

<210> 45
<211> 394
<212> БЕЛОК
<213> Homo sapiens

<220>
<221> новая или редкая характеристика
<223> CEACAM1 ECD

<400> 45

Gln Leu Thr Thr Glu Ser Met Pro Phe Asn Val Ala Glu Gly Lys Glu
1 5 10 15

Val Leu Leu Leu Val His Asn Leu Pro Gln Gln Leu Phe Gly Tyr Ser
20 25 30

Trp Tyr Lys Gly Glu Arg Val Asp Gly Asn Arg Gln Ile Val Gly Tyr
35 40 45

Ala Ile Gly Thr Gln Gln Ala Thr Pro Gly Pro Ala Asn Ser Gly Arg
50 55 60

Glu Thr Ile Tyr Pro Asn Ala Ser Leu Leu Ile Gln Asn Val Thr Gln
65 70 75 80

Asn Asp Thr Gly Phe Tyr Thr Leu Gln Val Ile Lys Ser Asp Leu Val
85 90 95

Asn Glu Glu Ala Thr Gly Gln Phe His Val Tyr Pro Glu Leu Pro Lys
 100 105 110

Pro Ser Ile Ser Ser Asn Asn Ser Asn Pro Val Glu Asp Lys Asp Ala
 115 120 125

Val Ala Phe Thr Cys Glu Pro Glu Thr Gln Asp Thr Thr Tyr Leu Trp
 130 135 140

Trp Ile Asn Asn Gln Ser Leu Pro Val Ser Pro Arg Leu Gln Leu Ser
 145 150 155 160

Asn Gly Asn Arg Thr Leu Thr Leu Leu Ser Val Thr Arg Asn Asp Thr
 165 170 175

Gly Pro Tyr Glu Cys Glu Ile Gln Asn Pro Val Ser Ala Asn Arg Ser
 180 185 190

Asp Pro Val Thr Leu Asn Val Thr Tyr Gly Pro Asp Thr Pro Thr Ile
 195 200 205

Ser Pro Ser Asp Thr Tyr Tyr Arg Pro Gly Ala Asn Leu Ser Leu Ser
 210 215 220

Cys Tyr Ala Ala Ser Asn Pro Pro Ala Gln Tyr Ser Trp Leu Ile Asn
 225 230 235 240

Gly Thr Phe Gln Gln Ser Thr Gln Glu Leu Phe Ile Pro Asn Ile Thr
 245 250 255

Val Asn Asn Ser Gly Ser Tyr Thr Cys His Ala Asn Asn Ser Val Thr
 260 265 270

Gly Cys Asn Arg Thr Thr Val Lys Thr Ile Ile Val Thr Glu Leu Ser
 275 280 285

Pro Val Val Ala Lys Pro Gln Ile Lys Ala Ser Lys Thr Thr Val Thr
 290 295 300

Gly Asp Lys Asp Ser Val Asn Leu Thr Cys Ser Thr Asn Asp Thr Gly
 305 310 315 320

Ile Ser Ile Arg Trp Phe Phe Lys Asn Gln Ser Leu Pro Ser Ser Glu
 325 330 335

Arg Met Lys Leu Ser Gln Gly Asn Thr Thr Leu Ser Ile Asn Pro Val

044346

340

345

350

Lys Arg Glu Asp Ala Gly Thr Tyr Trp Cys Glu Val Phe Asn Pro Ile
 355 360 365

Ser Lys Asn Gln Ser Asp Pro Ile Met Leu Asn Val Asn Tyr Asn Ala
 370 375 380

Leu Pro Gln Glu Asn Gly Leu Ser Pro Gly
 385 390

<210> 46
 <211> 120
 <212> БЕЛОК
 <213> Homo sapiens

<220>
 <221> новая или редкая характеристика
 <223> TIGIT ECD

<400> 46

Met Met Thr Gly Thr Ile Glu Thr Thr Gly Asn Ile Ser Ala Glu Lys
 1 5 10 15

Gly Gly Ser Ile Ile Leu Gln Cys His Leu Ser Ser Thr Thr Ala Gln
 20 25 30

Val Thr Gln Val Asn Trp Glu Gln Gln Asp Gln Leu Leu Ala Ile Cys
 35 40 45

Asn Ala Asp Leu Gly Trp His Ile Ser Pro Ser Phe Lys Asp Arg Val
 50 55 60

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

Asp Thr Gly Glu Tyr Phe Cys Ile Tyr His Thr Tyr Pro Asp Gly Thr
 85 90 95

Tyr Thr Gly Arg Ile Phe Leu Glu Val Leu Glu Ser Ser Val Ala Glu
 100 105 110

His Gly Ala Arg Phe Gln Ile Pro
 115 120

<210> 47
 <211> 323
 <212> БЕЛОК
 <213> Homo sapiens

<220>

<221> новая или редкая характеристика

<223> PVR(CD155) ECD

<400> 47

Trp Pro Pro Pro Gly Thr Gly Asp Val Val Val Gln Ala Pro Thr Gln
 1 5 10 15

Val Pro Gly Phe Leu Gly Asp Ser Val Thr Leu Pro Cys Tyr Leu Gln
 20 25 30

Val Pro Asn Met Glu Val Thr His Val Ser Gln Leu Thr Trp Ala Arg
 35 40 45

His Gly Glu Ser Gly Ser Met Ala Val Phe His Gln Thr Gln Gly Pro
 50 55 60

Ser Tyr Ser Glu Ser Lys Arg Leu Glu Phe Val Ala Ala Arg Leu Gly
 65 70 75 80

Ala Glu Leu Arg Asn Ala Ser Leu Arg Met Phe Gly Leu Arg Val Glu
 85 90 95

Asp Glu Gly Asn Tyr Thr Cys Leu Phe Val Thr Phe Pro Gln Gly Ser
 100 105 110

Arg Ser Val Asp Ile Trp Leu Arg Val Leu Ala Lys Pro Gln Asn Thr
 115 120 125

Ala Glu Val Gln Lys Val Gln Leu Thr Gly Glu Pro Val Pro Met Ala
 130 135 140

Arg Cys Val Ser Thr Gly Gly Arg Pro Pro Ala Gln Ile Thr Trp His
 145 150 155 160

Ser Asp Leu Gly Gly Met Pro Asn Thr Ser Gln Val Pro Gly Phe Leu
 165 170 175

Ser Gly Thr Val Thr Val Thr Ser Leu Trp Ile Leu Val Pro Ser Ser
 180 185 190

Gln Val Asp Gly Lys Asn Val Thr Cys Lys Val Glu His Glu Ser Phe
 195 200 205

Glu Lys Pro Gln Leu Leu Thr Val Asn Leu Thr Val Tyr Tyr Pro Pro
 210 215 220

044346

Glu Val Ser Ile Ser Gly Tyr Asp Asn Asn Trp Tyr Leu Gly Gln Asn
225 230 235 240

Glu Ala Thr Leu Thr Cys Asp Ala Arg Ser Asn Pro Glu Pro Thr Gly
245 250 255

Tyr Asn Trp Ser Thr Thr Met Gly Pro Leu Pro Pro Phe Ala Val Ala
260 265 270

Gln Gly Ala Gln Leu Leu Ile Arg Pro Val Asp Lys Pro Ile Asn Thr
275 280 285

Thr Leu Ile Cys Asn Val Thr Asn Ala Leu Gly Ala Arg Gln Ala Glu
290 295 300

Leu Thr Val Gln Val Lys Glu Gly Pro Pro Ser Glu His Ser Gly Ile
305 310 315 320

Ser Arg Asn

<210> 48
<211> 329
<212> БЕЛОК
<213> Homo sapiens

<220>
<221> новая или редкая характеристика
<223> PVRL2 (CD112) ECD

<400> 48

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

Gly Thr Val Glu Leu Pro Cys His Leu Leu Pro Pro Val Pro Gly Leu
20 25 30

Tyr Ile Ser Leu Val Thr Trp Gln Arg Pro Asp Ala Pro Ala Asn His
35 40 45

Gln Asn Val Ala Ala Phe His Pro Lys Met Gly Pro Ser Phe Pro Ser
50 55 60

Pro Lys Pro Gly Ser Glu Arg Leu Ser Phe Val Ser Ala Lys Gln Ser
65 70 75 80

Thr Gly Gln Asp Thr Glu Ala Glu Leu Gln Asp Ala Thr Leu Ala Leu
85 90 95

His Gly Leu Thr Val Glu Asp Glu Gly Asn Tyr Thr Cys Glu Phe Ala
 100 105 110

Thr Phe Pro Lys Gly Ser Val Arg Gly Met Thr Trp Leu Arg Val Ile
 115 120 125

Ala Lys Pro Lys Asn Gln Ala Glu Ala Gln Lys Val Thr Phe Ser Gln
 130 135 140

Asp Pro Thr Thr Val Ala Leu Cys Ile Ser Lys Glu Gly Arg Pro Pro
 145 150 155 160

Ala Arg Ile Ser Trp Leu Ser Ser Leu Asp Trp Glu Ala Lys Glu Thr
 165 170 175

Gln Val Ser Gly Thr Leu Ala Gly Thr Val Thr Val Thr Ser Arg Phe
 180 185 190

Thr Leu Val Pro Ser Gly Arg Ala Asp Gly Val Thr Val Thr Cys Lys
 195 200 205

Val Glu His Glu Ser Phe Glu Glu Pro Ala Leu Ile Pro Val Thr Leu
 210 215 220

Ser Val Arg Tyr Pro Pro Glu Val Ser Ile Ser Gly Tyr Asp Asp Asn
 225 230 235 240

Trp Tyr Leu Gly Arg Thr Asp Ala Thr Leu Ser Cys Asp Val Arg Ser
 245 250 255

Asn Pro Glu Pro Thr Gly Tyr Asp Trp Ser Thr Thr Ser Gly Thr Phe
 260 265 270

Pro Thr Ser Ala Val Ala Gln Gly Ser Gln Leu Val Ile His Ala Val
 275 280 285

Asp Ser Leu Phe Asn Thr Thr Phe Val Cys Thr Val Thr Asn Ala Val
 290 295 300

Gly Met Gly Arg Ala Glu Gln Val Ile Phe Val Arg Glu Thr Pro Asn
 305 310 315 320

Thr Ala Gly Ala Gly Ala Thr Gly Gly
 325

<211> 236
 <212> БЕЛОК
 <213> Homo sapiens

<220>
 <221> новая или редкая характеристика
 <223> CD226 ECD

<400> 49

Glu Glu Val Leu Trp His Thr Ser Val Pro Phe Ala Glu Asn Met Ser
 1 5 10 15

Leu Glu Cys Val Tyr Pro Ser Met Gly Ile Leu Thr Gln Val Glu Trp
 20 25 30

Phe Lys Ile Gly Thr Gln Gln Asp Ser Ile Ala Ile Phe Ser Pro Thr
 35 40 45

His Gly Met Val Ile Arg Lys Pro Tyr Ala Glu Arg Val Tyr Phe Leu
 50 55 60

Asn Ser Thr Met Ala Ser Asn Asn Met Thr Leu Phe Phe Arg Asn Ala
 65 70 75 80

Ser Glu Asp Asp Val Gly Tyr Tyr Ser Cys Ser Leu Tyr Thr Tyr Pro
 85 90 95

Gln Gly Thr Trp Gln Lys Val Ile Gln Val Val Gln Ser Asp Ser Phe
 100 105 110

Glu Ala Ala Val Pro Ser Asn Ser His Ile Val Ser Glu Pro Gly Lys
 115 120 125

Asn Val Thr Leu Thr Cys Gln Pro Gln Met Thr Trp Pro Val Gln Ala
 130 135 140

Val Arg Trp Glu Lys Ile Gln Pro Arg Gln Ile Asp Leu Leu Thr Tyr
 145 150 155 160

Cys Asn Leu Val His Gly Arg Asn Phe Thr Ser Lys Phe Pro Arg Gln
 165 170 175

Ile Val Ser Asn Cys Ser His Gly Arg Trp Ser Val Ile Val Ile Pro
 180 185 190

Asp Val Thr Val Ser Asp Ser Gly Leu Tyr Arg Cys Tyr Leu Gln Ala
 195 200 205

044346

Ser Ala Gly Glu Asn Glu Thr Phe Val Met Arg Leu Thr Val Ala Glu
 210 215 220

Gly Lys Thr Asp Asn Gln Tyr Thr Leu Phe Val Ala
 225 230 235

<210> 50
 <211> 185
 <212> БЕЛОК
 <213> Homo sapiens

<220>
 <221> новая или редкая характеристика
 <223> CD2 ECD

<400> 50

Lys Glu Ile Thr Asn Ala Leu Glu Thr Trp Gly Ala Leu Gly Gln Asp
 1 5 10 15

Ile Asn Leu Asp Ile Pro Ser Phe Gln Met Ser Asp Asp Ile Asp Asp
 20 25 30

Ile Lys Trp Glu Lys Thr Ser Asp Lys Lys Lys Ile Ala Gln Phe Arg
 35 40 45

Lys Glu Lys Glu Thr Phe Lys Glu Lys Asp Thr Tyr Lys Leu Phe Lys
 50 55 60

Asn Gly Thr Leu Lys Ile Lys His Leu Lys Thr Asp Asp Gln Asp Ile
 65 70 75 80

Tyr Lys Val Ser Ile Tyr Asp Thr Lys Gly Lys Asn Val Leu Glu Lys
 85 90 95

Ile Phe Asp Leu Lys Ile Gln Glu Arg Val Ser Lys Pro Lys Ile Ser
 100 105 110

Trp Thr Cys Ile Asn Thr Thr Leu Thr Cys Glu Val Met Asn Gly Thr
 115 120 125

Asp Pro Glu Leu Asn Leu Tyr Gln Asp Gly Lys His Leu Lys Leu Ser
 130 135 140

Gln Arg Val Ile Thr His Lys Trp Thr Thr Ser Leu Ser Ala Lys Phe
 145 150 155 160

Lys Cys Thr Ala Gly Asn Lys Val Ser Lys Glu Ser Ser Val Glu Pro
 165 170 175

044346

Val Ser Cys Pro Glu Lys Gly Leu Asp
 180 185

<210> 51
 <211> 133
 <212> БЕЛОК
 <213> Homo sapiens

<220>
 <221> новая или редкая характеристика
 <223> CD160 ECD

<400> 51

Ile Asn Ile Thr Ser Ser Ala Ser Gln Glu Gly Thr Arg Leu Asn Leu
 1 5 10 15

Ile Cys Thr Val Trp His Lys Lys Glu Glu Ala Glu Gly Phe Val Val
 20 25 30

Phe Leu Cys Lys Asp Arg Ser Gly Asp Cys Ser Pro Glu Thr Ser Leu
 35 40 45

Lys Gln Leu Arg Leu Lys Arg Asp Pro Gly Ile Asp Gly Val Gly Glu
 50 55 60

Ile Ser Ser Gln Leu Met Phe Thr Ile Ser Gln Val Thr Pro Leu His
 65 70 75 80

Ser Gly Thr Tyr Gln Cys Cys Ala Arg Ser Gln Lys Ser Gly Ile Arg
 85 90 95

Leu Gln Gly His Phe Phe Ser Ile Leu Phe Thr Glu Thr Gly Asn Tyr
 100 105 110

Thr Val Thr Gly Leu Lys Gln Arg Gln His Leu Glu Phe Ser His Asn
 115 120 125

Glu Gly Thr Leu Ser
 130

<210> 52
 <211> 202
 <212> БЕЛОК
 <213> Homo sapiens

<220>
 <221> новая или редкая характеристика
 <223> CD200 ECD

044346

<400> 52

Gln Val Gln Val Val Thr Gln Asp Glu Arg Glu Gln Leu Tyr Thr Pro
 1 5 10 15

Ala Ser Leu Lys Cys Ser Leu Gln Asn Ala Gln Glu Ala Leu Ile Val
 20 25 30

Thr Trp Gln Lys Lys Lys Ala Val Ser Pro Glu Asn Met Val Thr Phe
 35 40 45

Ser Glu Asn His Gly Val Val Ile Gln Pro Ala Tyr Lys Asp Lys Ile
 50 55 60

Asn Ile Thr Gln Leu Gly Leu Gln Asn Ser Thr Ile Thr Phe Trp Asn
 65 70 75 80

Ile Thr Leu Glu Asp Glu Gly Cys Tyr Met Cys Leu Phe Asn Thr Phe
 85 90 95

Gly Phe Gly Lys Ile Ser Gly Thr Ala Cys Leu Thr Val Tyr Val Gln
 100 105 110

Pro Ile Val Ser Leu His Tyr Lys Phe Ser Glu Asp His Leu Asn Ile
 115 120 125

Thr Cys Ser Ala Thr Ala Arg Pro Ala Pro Met Val Phe Trp Lys Val
 130 135 140

Pro Arg Ser Gly Ile Glu Asn Ser Thr Val Thr Leu Ser His Pro Asn
 145 150 155 160

Gly Thr Thr Ser Val Thr Ser Ile Leu His Ile Lys Asp Pro Lys Asn
 165 170 175

Gln Val Gly Lys Glu Val Ile Cys Gln Val Leu His Leu Gly Thr Val
 180 185 190

Thr Asp Phe Lys Gln Thr Val Asn Lys Gly
 195 200

<210> 53

<211> 215

<212> БЕЛОК

<213> Homo sapiens

<220>

<221> новая или редкая характеристика

<223> CD200R1 (CD200R) ECD

044346

<400> 53

Met Asp Glu Lys Gln Ile Thr Gln Asn Tyr Ser Lys Val Leu Ala Glu
1 5 10 15

Val Asn Thr Ser Trp Pro Val Lys Met Ala Thr Asn Ala Val Leu Cys
20 25 30

Cys Pro Pro Ile Ala Leu Arg Asn Leu Ile Ile Ile Thr Trp Glu Ile
35 40 45

Ile Leu Arg Gly Gln Pro Ser Cys Thr Lys Ala Tyr Arg Lys Glu Thr
50 55 60

Asn Glu Thr Lys Glu Thr Asn Cys Thr Asp Glu Arg Ile Thr Trp Val
65 70 75 80

Ser Arg Pro Asp Gln Asn Ser Asp Leu Gln Ile Arg Pro Val Ala Ile
85 90 95

Thr His Asp Gly Tyr Tyr Arg Cys Ile Met Val Thr Pro Asp Gly Asn
100 105 110

Phe His Arg Gly Tyr His Leu Gln Val Leu Val Thr Pro Glu Val Thr
115 120 125

Leu Phe Gln Asn Arg Asn Arg Thr Ala Val Cys Lys Ala Val Ala Gly
130 135 140

Lys Pro Ala Ala Gln Ile Ser Trp Ile Pro Glu Gly Asp Cys Ala Thr
145 150 155 160

Lys Gln Glu Tyr Trp Ser Asn Gly Thr Val Thr Val Lys Ser Thr Cys
165 170 175

His Trp Glu Val His Asn Val Ser Thr Val Thr Cys His Val Ser His
180 185 190

Leu Thr Gly Asn Lys Ser Leu Tyr Ile Glu Leu Leu Pro Val Pro Gly
195 200 205

Ala Lys Lys Ser Ala Lys Leu
210 215

<210> 54

<211> 117

<212> БЕЛОК

<213> Homo sapiens

<220>

<221> новая или редкая характеристика

<223> NC R3 (NKp30) ECD

<400> 54

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

Ala Phe Leu Pro Cys Ser Phe Asn Ala Ser Gln Gly Arg Leu Ala Ile
 20 25 30

Gly Ser Val Thr Trp Phe Arg Asp Glu Val Val Pro Gly Lys Glu Val
 35 40 45

Arg Asn Gly Thr Pro Glu Phe Arg Gly Arg Leu Ala Pro Leu Ala Ser
 50 55 60

Ser Arg Phe Leu His Asp His Gln Ala Glu Leu His Ile Arg Asp Val
 65 70 75 80

Arg Gly His Asp Ala Ser Ile Tyr Val Cys Arg Val Glu Val Leu Gly
 85 90 95

Leu Gly Val Gly Thr Gly Asn Gly Thr Arg Leu Val Val Glu Lys Glu
 100 105 110

His Pro Gln Leu Gly
 115

<210> 55

<211> 208

<212> БЕЛОК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> CD80 v1 ECD

<400> 55

Val Ile His Val Thr Lys Glu Val Lys Glu Val Ala Thr Leu Ser Cys
 1 5 10 15

Gly His Asn Val Ser Val Glu Glu Leu Ala Gln Thr Arg Ile Tyr Trp
 20 25 30

Gln Lys Glu Lys Lys Met Val Leu Thr Met Met Ser Gly Asp Met Asn
 35 40 45

Ile Trp Pro Glu Tyr Lys Asn Arg Thr Ile Phe Asp Ile Thr Asn Asn

044346

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

 <210> 56
 <211> 208
 <212> БЕЛОК
 <213> Искусственная последовательность

 <220>
 <223> CD80 v2 ECD

 <400> 56

 Val Ile His Val Thr Lys Glu Val Lys Glu Val Ala Thr Leu Ser Cys
 1 5 10 15

 Gly His Asn Val Ser Val Glu Glu Leu Ala Gln Thr Arg Ile Tyr Trp
 20 25 30

 Gln Lys Glu Lys Lys Met Val Leu Thr Met Met Ser Gly Asp Met Asn
 35 40 45

 Ile Trp Pro Glu Tyr Lys Asn Arg Thr Ile Phe Asp Ile Thr Asn Asn
 50 55 60

044346

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

Glu Cys Val Val Leu Lys Tyr Glu Lys Asp Gly Phe Lys Arg Glu His
85 90 95

Leu Ala Glu Val Thr Leu Ser Val Lys Ala Asp Phe Pro Thr Pro Ser
100 105 110

Ile Ser Asp Phe Glu Ile Pro Thr Ser Asn Ile Arg Arg Ile Ile Cys
115 120 125

Ser Ala Ser Gly Gly Phe Pro Glu Pro His Leu Ser Trp Leu Glu Asn
130 135 140

Gly Glu Glu Leu Asn Ala Ile Asn Thr Thr Val Ser Gln Asp Pro Glu
145 150 155 160

Thr Glu Leu Tyr Ala Val Ser Ser Lys Leu Asp Phe Asn Met Thr Thr
165 170 175

Asn His Ser Phe Met Cys Leu Ile Lys Tyr Gly His Leu Arg Val Asn
180 185 190

Gln Thr Phe Asn Trp Asn Thr Thr Lys Gln Glu His Phe Pro Asp Asn
195 200 205

<210> 57

<211> 208

<212> БЕЛОК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> CD80 v3 ECD

<400> 57

Val Ile His Val Thr Lys Glu Val Lys Glu Val Ala Thr Leu Ser Cys
1 5 10 15

Gly His Asn Val Ser Val Glu Glu Leu Ala Gln Thr Arg Ile Tyr Trp
20 25 30

Gln Lys Glu Lys Lys Met Val Leu Thr Met Met Ser Gly Asp Met Asn
35 40 45

Ile Trp Pro Glu Tyr Lys Asn Arg Thr Ile Phe Asp Ile Thr Asn Asn
50 55 60

044346

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

Glu Cys Val Val Leu Lys Tyr Glu Lys Asp Gly Phe Lys Arg Glu His
85 90 95

Leu Ala Glu Val Thr Leu Ser Val Lys Ala Asp Phe Pro Thr Pro Ser
100 105 110

Ile Ser Asp Phe Glu Ala Pro Ser Ser Asn Ile Arg Arg Ile Ile Cys
115 120 125

Ser Ala Ser Gly Gly Phe Pro Glu Pro His Leu Ser Trp Leu Glu Asn
130 135 140

Gly Glu Glu Leu Asn Ala Ile Asn Thr Thr Val Ser Gln Asp Pro Glu
145 150 155 160

Thr Glu Leu Tyr Ala Val Ser Ser Lys Leu Asp Phe Asn Met Thr Thr
165 170 175

Asn His Ser Phe Met Cys Leu Ile Lys Tyr Gly His Leu Arg Val Asn
180 185 190

Gln Thr Phe Asn Trp Asn Thr Thr Lys Gln Glu His Phe Pro Asp Asn
195 200 205

<210> 58

<211> 208

<212> БЕЛОК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> CD80 v4 ECD

<400> 58

Val Ile His Met Thr Lys Glu Val Lys Glu Val Ala Thr Leu Ser Cys
1 5 10 15

Gly His Asn Val Ser Val Glu Glu Leu Ala Gln Thr Arg Ile Tyr Trp
20 25 30

Gln Lys Glu Lys Lys Met Val Leu Thr Met Met Ser Gly Asp Met Asn
35 40 45

Ile Trp Pro Glu Tyr Lys Asn Arg Thr Ile Phe Asp Ile Thr Asn Asn
50 55 60

044346

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

Glu Cys Val Val Leu Lys Tyr Glu Lys Asp Gly Phe Lys Arg Glu His
85 90 95

Leu Ala Glu Val Thr Leu Ser Val Lys Ala Asp Phe Pro Thr Pro Ser
100 105 110

Ile Ser Asp Phe Glu Ile Pro Ser Ser Asn Ile Arg Arg Ile Ile Cys
115 120 125

Ser Ala Ser Gly Gly Phe Pro Glu Pro His Leu Ser Trp Leu Glu Asn
130 135 140

Gly Glu Glu Leu Asn Ala Ile Asn Thr Thr Val Ser Gln Asp Pro Glu
145 150 155 160

Thr Glu Leu Tyr Ala Val Ser Ser Lys Leu Asp Phe Asn Met Thr Thr
165 170 175

Asn His Ser Phe Met Cys Leu Ile Lys Tyr Gly His Leu Arg Val Asn
180 185 190

Gln Thr Phe Asn Trp Asn Thr Thr Lys Gln Glu His Phe Pro Asp Asn
195 200 205

<210> 59

<211> 208

<212> БЕЛОК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> CD80 v5 ECD

<400> 59

Val Ile His Val Thr Lys Glu Val Lys Glu Val Ala Thr Leu Ser Cys
1 5 10 15

Gly His Asn Val Ser Val Glu Glu Leu Ala Gln Thr Arg Ile Tyr Trp
20 25 30

Gln Lys Glu Lys Lys Met Val Leu Thr Met Met Ser Gly Asp Met Asn
35 40 45

Ile Trp Pro Glu Tyr Lys Asn Arg Thr Ile Phe Asp Ile Thr Asn Asn
50 55 60

Leu Ser Ile Val Ile Gln Ala Leu Arg Pro Ser Asp Glu Gly Thr Tyr

044346

Glu Cys Val Val Leu Lys Tyr Glu Lys Asp Ser Phe Lys Arg Glu His
85 90 95

Leu Ala Glu Val Thr Leu Ser Val Lys Ala Asp Phe Pro Thr Pro Ser
100 105 110

Ile Ser Asp Phe Glu Ile Pro Ser Ser Asn Ile Arg Arg Ile Ile Cys
115 120 125

Ser Ala Ser Gly Gly Phe Pro Glu Pro His Leu Ser Trp Leu Glu Asn
130 135 140

Gly Glu Glu Leu Asn Ala Ile Asn Thr Thr Val Ser Gln Asp Pro Glu
145 150 155 160

Thr Glu Leu Tyr Ala Val Ser Ser Lys Leu Asp Phe Asn Met Thr Thr
165 170 175

Asn His Ser Phe Met Cys Leu Ile Lys Tyr Gly His Leu Arg Val Asn
180 185 190

Gln Thr Phe Asn Trp Asn Thr Thr Lys Gln Glu His Phe Pro Asp Asn
195 200 205

<210> 61

<211> 208

<212> БЕЛОК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> CD80 v7 ECD

<400> 61

Val Ile His Val Thr Lys Glu Val Lys Glu Val Ala Thr Leu Ser Cys
1 5 10 15

Gly His Asn Val Ser Val Glu Glu Leu Ala Gln Thr Arg Ile Tyr Trp
20 25 30

Gln Lys Glu Lys Lys Met Val Leu Thr Met Met Pro Gly Asp Met Asn
35 40 45

Ile Trp Pro Glu Tyr Lys Asn Arg Thr Ile Phe Asp Ile Thr Asn Asn
50 55 60

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

044346

Glu Cys Val Val Leu Lys Tyr Glu Lys Asp Gly Phe Lys Arg Glu His
85 90 95

Leu Ala Glu Val Thr Leu Ser Val Lys Ala Asp Phe Pro Thr Pro Ser
100 105 110

Ile Ser Asp Phe Glu Ile Pro Thr Ser Asn Ile Arg Arg Ile Ile Cys
115 120 125

Ser Ala Ser Gly Gly Phe Pro Glu Pro His Leu Ser Trp Leu Glu Asn
130 135 140

Gly Glu Glu Leu Asn Ala Ile Asn Thr Thr Val Ser Gln Asp Pro Glu
145 150 155 160

Thr Glu Leu Tyr Ala Val Ser Ser Lys Leu Asp Phe Asn Met Thr Thr
165 170 175

Asn His Ser Phe Met Cys Leu Ile Lys Tyr Gly His Leu Arg Val Asn
180 185 190

Gln Thr Phe Asn Trp Asn Thr Thr Lys Gln Glu His Phe Pro Asp Asn
195 200 205

<210> 62

<211> 208

<212> БЕЛОК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> CD80 v8 ECD

<400> 62

Val Ile His Val Thr Lys Glu Val Lys Glu Val Ala Thr Leu Ser Cys
1 5 10 15

Gly His Asn Val Ser Val Glu Glu Leu Ala Gln Thr Arg Ile Tyr Trp
20 25 30

Gln Lys Glu Lys Lys Met Val Leu Thr Met Met Ser Gly Asp Met Asn
35 40 45

Ile Trp Pro Glu Tyr Lys Asn Arg Thr Ile Phe Asp Ile Thr Asn Asn
50 55 60

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

044346

Glu Cys Val Val Leu Lys Tyr Glu Lys Asp Gly Phe Lys Arg Glu His
85 90 95

Leu Ala Glu Val Thr Leu Ser Val Lys Ala Asp Phe Pro Thr Pro Ser
100 105 110

Ile Ser Asp Phe Gly Ile Pro Ser Ser Asn Ile Arg Arg Ile Ile Cys
115 120 125

Ser Ala Ser Gly Gly Phe Pro Glu Pro His Leu Ser Trp Leu Glu Asn
130 135 140

Gly Glu Glu Leu Asn Ala Ile Asn Thr Thr Val Ser Gln Asp Pro Glu
145 150 155 160

Thr Glu Leu Tyr Ala Val Ser Ser Lys Leu Asp Phe Asn Met Thr Thr
165 170 175

Asn His Ser Phe Met Cys Leu Ile Lys Tyr Gly His Leu Arg Val Asn
180 185 190

Gln Thr Phe Asn Trp Asn Thr Thr Lys Gln Glu His Phe Pro Asp Asn
195 200 205

<210> 63

<211> 208

<212> БЕЛОК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> CD80 v9 ECD

<400> 63

Val Ile His Val Thr Lys Glu Val Lys Glu Val Ala Thr Leu Ser Cys
1 5 10 15

Gly His Asn Val Ser Val Glu Glu Leu Ala Gln Thr Arg Ile Tyr Trp
20 25 30

Gln Lys Glu Lys Lys Met Val Leu Thr Met Met Ser Gly Asp Met Asn
35 40 45

Ile Trp Pro Glu Tyr Lys Asn Arg Thr Ile Phe Asp Ile Thr Asn Asn
50 55 60

Leu Ser Ile Val Ile Leu Ala Leu Arg Pro Ser Asp Glu Gly Thr Tyr
65 70 75 80

Glu Cys Val Val Leu Lys Tyr Glu Lys Asp Gly Phe Lys Arg Glu His

044346

85 90 95
 Leu Ala Glu Val Thr Leu Ser Val Lys Ala Asp Phe Pro Thr Pro Ser
 100 105 110
 Ile Ser Asp Phe Glu Ile Pro Ser Ser Asn Ile Arg Arg Ile Ile Cys
 115 120 125
 Ser Ala Ser Gly Gly Phe Pro Glu Pro His Leu Ser Trp Leu Glu Asn
 130 135 140
 Gly Glu Glu Leu Asn Ala Ile Asn Thr Thr Val Ser Gln Asp Pro Glu
 145 150 155 160
 Thr Glu Leu Tyr Ala Val Ser Ser Lys Leu Asp Phe Asn Met Thr Thr
 165 170 175
 Asn His Ser Phe Met Cys Leu Ile Lys Tyr Gly His Leu Arg Val Asn
 180 185 190
 Gln Thr Phe Asn Trp Asn Thr Thr Lys Gln Glu His Phe Pro Asp Asn
 195 200 205

 <210> 64
 <211> 208
 <212> БЕЛОК
 <213> Искусственная последовательность

 <220>
 <223> CD80 v10 ECD

 <400> 64
 Val Ile His Val Thr Lys Glu Val Lys Glu Val Ala Thr Leu Ser Cys
 1 5 10 15
 Gly His Asn Val Ser Val Glu Glu Leu Ala Gln Thr Arg Ile Tyr Trp
 20 25 30
 Gln Lys Glu Lys Lys Met Val Leu Thr Met Met Ser Gly Asp Met Asn
 35 40 45
 Ile Trp Pro Glu Tyr Lys Asn Arg Thr Ile Phe Asp Ile Thr Asn Asn
 50 55 60
 Leu Ser Ile Val Ile Arg Ala Leu Arg Pro Ser Asp Glu Gly Thr Tyr
 65 70 75 80
 Glu Cys Val Val Leu Lys Tyr Glu Lys Asp Gly Phe Lys Arg Glu His
 85 90 95

044346

Leu Ala Glu Val Thr Leu Ser Val Lys Ala Asp Phe Pro Thr Pro Ser
 100 105 110

Ile Ser Asp Phe Glu Ile Pro Ser Ser Asn Ile Arg Arg Ile Ile Cys
 115 120 125

Ser Ala Ser Gly Gly Phe Pro Glu Pro His Leu Ser Trp Leu Glu Asn
 130 135 140

Gly Glu Glu Leu Asn Ala Ile Asn Thr Thr Val Ser Gln Asp Pro Glu
 145 150 155 160

Thr Glu Leu Tyr Ala Val Ser Ser Lys Leu Asp Phe Asn Met Thr Thr
 165 170 175

Asn His Ser Phe Met Cys Leu Ile Lys Tyr Gly His Leu Arg Val Asn
 180 185 190

Gln Thr Phe Asn Trp Asn Thr Thr Lys Gln Glu His Phe Pro Asp Asn
 195 200 205

<210> 65

<211> 208

<212> БЕЛОК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> CD80 v11 ECD

<400> 65

Val Ile His Val Thr Lys Glu Val Lys Glu Val Ala Thr Leu Ser Cys
 1 5 10 15

Gly His Asn Val Ser Val Glu Glu Leu Ala Gln Thr Arg Ile Tyr Trp
 20 25 30

Gln Lys Glu Lys Lys Met Val Leu Thr Met Met Ser Gly Asp Met Asn
 35 40 45

Ile Trp Pro Glu Tyr Lys Asn Arg Thr Ile Phe Asp Ile Thr Asn Asn
 50 55 60

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

Ala Cys Val Val Leu Lys Tyr Glu Lys Asp Gly Phe Lys Arg Glu His
 85 90 95

044346

Leu Ala Glu Val Thr Leu Ser Val Lys Ala Asp Phe Pro Thr Pro Ser
 100 105 110

Ile Ser Asp Phe Glu Ile Pro Ser Ser Asn Ile Arg Arg Ile Thr Cys
 115 120 125

Ser Ala Ser Gly Gly Phe Pro Glu Pro His Leu Ser Trp Leu Glu Asn
 130 135 140

Gly Glu Glu Leu Asn Ala Ile Asn Thr Thr Val Ser Gln Asp Pro Glu
 145 150 155 160

Thr Glu Leu Tyr Ala Val Ser Ser Lys Leu Asp Phe Asn Met Thr Thr
 165 170 175

Asn His Ser Phe Met Cys Leu Ile Lys Tyr Gly His Leu Arg Val Asn
 180 185 190

Gln Thr Phe Asn Trp Asn Thr Thr Lys Gln Glu His Phe Pro Asp Asn
 195 200 205

<210> 66

<211> 208

<212> БЕЛОК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> CD80 v12 ECD

<400> 66

Val Ile His Val Thr Lys Glu Val Lys Glu Val Ala Thr Leu Ser Cys
 1 5 10 15

Gly His Asn Val Ser Val Glu Glu Leu Ala Gln Thr Arg Ile Tyr Trp
 20 25 30

Gln Lys Glu Lys Lys Met Val Leu Thr Met Met Ser Gly Asp Met Asn
 35 40 45

Ile Trp Pro Glu Tyr Lys Asn Arg Thr Ile Phe Asp Ile Thr Asn Asn
 50 55 60

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

Glu Cys Val Val Leu Lys Asn Glu Lys Asp Gly Phe Lys Arg Glu His
 85 90 95

044346

Leu Ala Glu Val Thr Leu Ser Val Lys Ala Asp Phe Pro Thr Pro Ser
100 105 110

Ile Ser Asp Phe Glu Ile Pro Thr Ser Asn Ile Arg Arg Ile Ile Cys
115 120 125

Ser Ala Ser Gly Gly Phe Pro Glu Pro His Leu Ser Trp Leu Glu Asn
130 135 140

Gly Glu Glu Leu Asn Ala Ile Asn Thr Thr Val Ser Gln Asp Pro Glu
145 150 155 160

Thr Glu Leu Tyr Ala Val Ser Ser Lys Leu Asp Phe Asn Met Thr Thr
165 170 175

Asn His Ser Phe Met Cys Leu Ile Lys Tyr Gly His Leu Arg Val Asn
180 185 190

Gln Thr Phe Asn Trp Asn Thr Thr Lys Gln Glu His Phe Pro Asp Asn
195 200 205

<210> 67

<211> 208

<212> БЕЛОК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> CD80 v13 ECD

<400> 67

Val Ile His Val Thr Lys Glu Val Lys Glu Val Ala Thr Leu Ser Cys
1 5 10 15

Gly His Asn Val Ser Val Glu Glu Leu Ala Gln Ser Arg Ile Tyr Trp
20 25 30

Gln Lys Glu Lys Lys Met Val Leu Thr Met Met Ser Gly Asp Met Asn
35 40 45

Ile Trp Pro Glu Tyr Lys Asn Arg Thr Ile Phe Asp Ile Thr Asn Asn
50 55 60

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

Glu Cys Val Val Leu Lys Tyr Glu Lys Asp Gly Phe Lys Arg Lys His
85 90 95

Leu Ala Glu Val Thr Leu Ser Val Lys Ala Asp Phe Pro Thr Pro Ser

044346

100 105 110

Ile Ser Asp Phe Glu Ile Pro Ser Ser Asn Ile Arg Arg Ile Ile Cys
115 120 125

Ser Ala Ser Gly Gly Phe Pro Glu Pro His Leu Ser Trp Leu Glu Asn
130 135 140

Gly Glu Glu Leu Asn Ala Ile Asn Thr Thr Val Ser Gln Asp Pro Glu
145 150 155 160

Thr Glu Leu Tyr Ala Val Ser Ser Lys Leu Asp Phe Asn Met Thr Thr
165 170 175

Asn His Ser Phe Met Cys Leu Ile Lys Tyr Gly His Leu Arg Val Asn
180 185 190

Gln Thr Phe Asn Trp Asn Thr Thr Lys Gln Glu His Phe Pro Asp Asn
195 200 205

<210> 68
<211> 208
<212> БЕЛОК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> CD80 v14 ECD

<400> 68

Val Ile His Val Thr Lys Glu Val Lys Glu Val Ala Thr Leu Ser Cys
1 5 10 15

Gly His Asn Val Ser Val Glu Glu Leu Ala Gln Thr Arg Ile Tyr Trp
20 25 30

Gln Lys Glu Lys Lys Met Val Leu Thr Met Met Ser Gly Asp Met Asn
35 40 45

Ile Trp Pro Glu Tyr Lys Asn Arg Thr Ile Phe Asp Ile Thr Ser Asn
50 55 60

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

Glu Cys Val Val Leu Lys Tyr Glu Lys Asp Gly Phe Lys Arg Glu His
85 90 95

Leu Ala Glu Val Thr Leu Ser Val Lys Ala Asp Phe Pro Thr Pro Ser
100 105 110

044346

Ile Ser Asp Phe Glu Ile Pro Ser Ser Asn Ile Arg Arg Ile Ile Cys
 115 120 125

Ser Ala Ser Gly Gly Phe Pro Glu Pro His Leu Ser Trp Leu Glu Asn
 130 135 140

Gly Glu Glu Leu Asn Ala Ile Asn Thr Thr Val Ser Gln Asp Pro Glu
 145 150 155 160

Thr Glu Leu Tyr Ala Val Ser Ser Lys Leu Asp Phe Asn Met Thr Thr
 165 170 175

Asn His Ser Phe Met Cys Leu Ile Lys Tyr Gly His Leu Arg Val Asn
 180 185 190

Gln Thr Phe Asn Trp Asn Thr Thr Lys Gln Glu His Phe Pro Asp Asn
 195 200 205

<210> 69

<211> 208

<212> БЕЛОК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> CD80 v15 ECD

<400> 69

Val Ile His Val Thr Lys Glu Val Lys Glu Val Ala Thr Leu Ser Cys
 1 5 10 15

Gly His Asn Val Ser Val Glu Glu Leu Ala Gln Thr Arg Ile Tyr Trp
 20 25 30

Gln Lys Glu Glu Lys Met Val Leu Thr Met Met Ser Gly Asp Met Asn
 35 40 45

Ile Trp Pro Glu Tyr Lys Asn Arg Thr Ile Phe Asp Ile Thr Asn Asn
 50 55 60

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

Glu Cys Val Val Leu Lys Tyr Glu Lys Asp Gly Phe Lys Arg Glu His
 85 90 95

Leu Ala Glu Val Thr Leu Ser Val Lys Ala Asp Phe Pro Thr Pro Ser
 100 105 110

044346

Ile Ser Asp Phe Glu Ile Pro Ser Ser Asn Ile Arg Arg Ile Ile Cys
 115 120 125

Ser Ala Ser Gly Gly Phe Pro Glu Pro His Leu Ser Trp Leu Glu Asn
 130 135 140

Gly Glu Glu Leu Asn Ala Ile Thr Thr Thr Val Ser Gln Asp Pro Glu
 145 150 155 160

Thr Glu Leu Tyr Ala Val Ser Ser Lys Leu Asp Phe Asn Met Thr Thr
 165 170 175

Asn His Ser Phe Met Cys Leu Ile Lys Tyr Gly His Leu Arg Val Asn
 180 185 190

Gln Thr Phe Asn Trp Asn Thr Thr Lys Gln Glu His Phe Pro Asp Asn
 195 200 205

<210> 70

<211> 208

<212> БЕЛОК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> CD80 v16 ECD

<400> 70

Val Ile His Val Thr Lys Glu Val Lys Glu Val Ala Thr Leu Ser Cys
 1 5 10 15

Gly His Asn Val Ser Val Glu Glu Leu Ala Gln Thr Arg Ile Tyr Trp
 20 25 30

Gln Lys Glu Lys Lys Met Val Leu Thr Met Met Ser Gly Asp Met Asn
 35 40 45

Ile Trp Pro Gly Tyr Lys Asn Arg Thr Ile Phe Asp Ile Thr Asn Asn
 50 55 60

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

Glu Cys Val Val Leu Lys Tyr Glu Lys Asp Gly Phe Lys Arg Glu His
 85 90 95

Leu Ala Glu Val Thr Leu Ser Val Lys Ala Asp Phe Pro Thr Pro Ser
 100 105 110

044346

Ile Ser Asp Phe Glu Ile Pro Ser Ser Asn Ile Arg Arg Ile Ile Cys
 115 120 125

Ser Ala Ser Gly Gly Phe Pro Glu Pro His Leu Ser Trp Leu Glu Asn
 130 135 140

Gly Glu Glu Leu Asn Ala Ile Asn Thr Thr Val Ser Gln Asp Pro Glu
 145 150 155 160

Thr Glu Leu Tyr Ala Val Ser Ser Lys Leu Asp Phe Asn Met Thr Thr
 165 170 175

Asn His Ser Phe Met Cys Leu Ile Lys Tyr Gly His Leu Arg Val Asn
 180 185 190

Gln Thr Phe Asn Trp Asn Thr Thr Lys Gln Glu His Phe Pro Asp Asn
 195 200 205

<210> 71

<211> 208

<212> БЕЛОК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> CD80 v17 ECD

<400> 71

Val Ile His Val Thr Lys Glu Val Lys Glu Val Ala Thr Leu Ser Cys
 1 5 10 15

Gly His Asn Val Ser Val Glu Glu Leu Ala Gln Thr Arg Ile Tyr Trp
 20 25 30

Gln Lys Glu Lys Glu Met Val Leu Thr Met Met Ser Gly Asp Met Asn
 35 40 45

Ile Trp Pro Glu Tyr Lys Asn Arg Thr Ile Ser Asp Ile Thr Asn Asn
 50 55 60

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

Glu Cys Val Val Leu Lys Tyr Glu Lys Asp Gly Phe Lys Arg Glu His
 85 90 95

Leu Ala Glu Val Thr Leu Ser Val Lys Ala Asp Phe Pro Thr Pro Ser
 100 105 110

Ile Ser Asp Phe Glu Ile Pro Ser Ser Asn Ile Arg Arg Ile Ile Cys

044346

115 120 125

Ser Ala Ser Gly Gly Phe Pro Glu Pro His Leu Ser Trp Leu Glu Asn
130 135 140

Gly Glu Glu Leu Asn Ala Ile Asn Thr Thr Val Ser Gln Asp Pro Glu
145 150 155 160

Thr Glu Leu Tyr Ala Val Ser Ser Lys Leu Asp Phe Asn Met Thr Thr
165 170 175

Asn His Ser Phe Met Cys Leu Ile Lys Tyr Gly His Leu Arg Val Asn
180 185 190

Gln Thr Phe Asn Trp Asn Thr Thr Lys Gln Glu His Phe Pro Asp Asn
195 200 205

<210> 72
<211> 208
<212> БЕЛОК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> CD80 v18 ECD

<400> 72

Val Ile His Val Thr Lys Glu Val Lys Glu Val Ala Thr Leu Ser Cys
1 5 10 15

Gly His Asn Val Ser Val Glu Glu Leu Ala Gln Thr Arg Ile Tyr Trp
20 25 30

Gln Lys Glu Lys Lys Met Val Leu Thr Met Met Ser Gly Asp Met Asn
35 40 45

Ile Trp Pro Glu Tyr Lys Asn Arg Thr Ile Phe Asp Ile Thr Asn Asn
50 55 60

Leu Ser Ile Val Ile Leu Ala Leu Arg Pro Ser Asp Glu Gly Thr Tyr
65 70 75 80

Glu Cys Val Val Leu Lys Tyr Glu Lys Asp Gly Phe Lys Arg Glu His
85 90 95

Leu Ala Glu Val Thr Leu Pro Val Lys Ala Asp Phe Pro Thr Pro Ser
100 105 110

Ile Ser Asp Phe Glu Ile Pro Thr Ser Asn Ile Arg Arg Ile Ile Cys
115 120 125

Ser Thr Ser Gly Gly Phe Pro Glu Pro His Leu Ser Trp Leu Glu Asn
130 135 140

Gly Glu Glu Leu Asn Ala Ile Asn Thr Thr Val Ser Gln Asp Pro Glu
145 150 155 160

Thr Glu Leu Tyr Ala Val Ser Ser Lys Leu Asp Phe Asn Met Thr Thr
165 170 175

Asn His Ser Phe Met Cys Leu Ile Lys Tyr Gly His Leu Arg Val Asn
180 185 190

Gln Thr Phe Asn Trp Asn Thr Thr Lys Gln Glu His Phe Pro Asp Asn
195 200 205

<210> 73

<211> 208

<212> БЕЛОК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> CD80 v19 ECD

<400> 73

Val Ile His Val Thr Lys Glu Val Lys Glu Val Ala Thr Leu Ser Cys
1 5 10 15

Gly His Asn Val Ser Val Glu Glu Leu Ala Gln Thr Arg Ile Tyr Trp
20 25 30

Gln Lys Glu Lys Lys Met Val Leu Thr Met Met Ser Gly Asp Met Asn
35 40 45

Ile Trp Pro Glu Tyr Lys Asn Arg Thr Ile Phe Asp Ile Thr Asn Asn
50 55 60

Leu Ser Ile Val Ile Leu Ala Leu Arg Pro Ser Asp Glu Gly Thr Tyr
65 70 75 80

Glu Cys Val Val Leu Lys Tyr Glu Glu Asp Ala Phe Lys Arg Glu His
85 90 95

Leu Ala Glu Val Thr Leu Ser Val Lys Ala Asp Phe Pro Thr Pro Ser
100 105 110

Ile Ser Asp Phe Glu Ile Pro Thr Ser Asn Ile Arg Arg Ile Ile Cys
115 120 125

044346

Ser Ala Ser Gly Gly Phe Pro Glu Pro His Leu Ser Trp Leu Glu Asn
130 135 140

Gly Glu Glu Leu Asn Ala Ile Asn Thr Thr Val Ser Gln Asp Pro Glu
145 150 155 160

Thr Glu Leu Tyr Ala Val Ser Ser Lys Leu Asp Phe Asn Met Thr Thr
165 170 175

Asn His Ser Phe Met Cys Leu Ile Lys Tyr Gly His Leu Arg Val Asn
180 185 190

Gln Thr Phe Asn Trp Asn Thr Thr Lys Gln Glu His Phe Pro Asp Asn
195 200 205

<210> 74

<211> 208

<212> БЕЛОК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> CD80 v20 ECD

<400> 74

Val Ile His Val Thr Lys Glu Val Lys Glu Val Ala Thr Leu Ser Cys
1 5 10 15

Gly His Asn Val Ser Val Glu Glu Leu Ala Gln Thr Arg Ile Tyr Trp
20 25 30

Gln Lys Glu Lys Lys Met Val Leu Thr Met Met Ser Gly Asp Met Asn
35 40 45

Ile Trp Pro Glu Tyr Lys Asn Arg Thr Ile Phe Asp Ile Thr Asn Asn
50 55 60

Leu Ser Ile Val Ile Leu Ala Leu Arg Pro Ser Asp Glu Gly Thr Tyr
65 70 75 80

Glu Cys Val Val Leu Lys Tyr Glu Lys Asp Gly Phe Lys Arg Glu His
85 90 95

Leu Ala Glu Val Thr Leu Ser Val Lys Ala Asp Phe Pro Thr Pro Ser
100 105 110

Ile Ser Asp Phe Glu Ile Pro Thr Ser Asn Ile Arg Arg Ile Ile Cys
115 120 125

044346

Ser Thr Ser Gly Gly Phe Pro Glu Pro His Leu Ser Trp Leu Glu Asn
 130 135 140

Gly Glu Glu Leu Asn Ala Ile Asn Thr Thr Val Ser Gln Asp Pro Glu
 145 150 155 160

Thr Glu Leu Tyr Ala Val Ser Ser Lys Leu Asp Phe Asn Met Thr Thr
 165 170 175

Asn His Ser Phe Met Cys Leu Ile Lys Tyr Gly His Leu Arg Val Asn
 180 185 190

Gln Thr Phe Asn Trp Asn Thr Thr Lys Gln Glu His Phe Pro Asp Asn
 195 200 205

<210> 75

<211> 208

<212> БЕЛОК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> CD80 v21 ECD

<400> 75

Val Ile His Val Thr Lys Glu Val Lys Glu Val Ala Thr Leu Ser Cys
 1 5 10 15

Gly His Asn Val Ser Val Glu Glu Leu Ala Gln Thr Arg Ile Tyr Trp
 20 25 30

Gln Lys Glu Lys Lys Met Val Leu Thr Met Met Ser Gly Asp Met Asn
 35 40 45

Ile Trp Pro Glu Tyr Lys Asn Arg Thr Ile Phe Val Ile Thr Asn Asn
 50 55 60

Leu Ser Ile Val Ile Leu Ala Leu Arg Pro Ser Asp Glu Gly Thr Tyr
 65 70 75 80

Glu Cys Val Val Leu Lys Tyr Glu Lys Asp Gly Phe Lys Arg Glu His
 85 90 95

Leu Ala Glu Val Thr Leu Ser Val Lys Ala Asp Phe Pro Thr Pro Ser
 100 105 110

Ile Ser Asp Phe Glu Ile Pro Ser Ser Asn Ile Arg Arg Ile Ile Cys
 115 120 125

Ser Ala Ser Gly Gly Phe Pro Glu Pro His Leu Ser Trp Leu Glu Asn

044346

```

130                      135                      140

Gly Glu Glu Leu Asn Ala Ile Asn Thr Thr Val Ser Gln Asp Pro Glu
145                      150                      155                      160

Thr Glu Leu Tyr Ala Val Ser Ser Lys Leu Asp Phe Asn Met Thr Thr
165                      170                      175

Asn His Ser Phe Met Cys Leu Ile Lys Tyr Gly His Leu Arg Val Asn
180                      185                      190

Gln Thr Phe Asn Trp Asn Thr Thr Lys Gln Glu His Phe Pro Asp Asn
195                      200                      205

<210> 76
<211> 208
<212> БЕЛОК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> CD80 v22 ECD

<400> 76

Val Ile His Val Thr Lys Glu Val Lys Glu Val Ala Thr Leu Ser Cys
1                      5                      10                      15

Gly His Asn Val Ser Val Glu Glu Leu Ala Gln Thr Arg Ile Tyr Trp
20                      25                      30

Gln Lys Glu Lys Lys Met Val Leu Thr Met Met Ser Gly Asp Met Asn
35                      40                      45

Ile Trp Pro Glu Tyr Met Asn Arg Thr Ile Phe Asp Ile Thr Asn Asn
50                      55                      60

Leu Ser Ile Val Ile Leu Ala Leu Arg Pro Ser Asp Glu Gly Thr Tyr
65                      70                      75                      80

Glu Cys Val Val Leu Lys Tyr Glu Lys Asp Gly Phe Lys Arg Glu His
85                      90                      95

Leu Ala Glu Val Thr Leu Ser Val Lys Ala Asp Phe Pro Thr Pro Ser
100                      105                      110

Ile Ser Asp Phe Glu Ile Pro Ser Ser Asn Ile Arg Arg Ile Ile Cys
115                      120                      125

Ser Thr Ser Gly Gly Phe Pro Glu Pro His Leu Ser Trp Leu Glu Asn
130                      135                      140

```

044346

Gly Glu Glu Leu Asn Ala Ile Asn Thr Thr Val Ser Gln Asp Pro Glu
145 150 155 160

Thr Glu Leu Tyr Ala Val Ser Ser Lys Leu Asp Phe Asn Met Thr Thr
165 170 175

Asn His Ser Phe Met Cys Leu Ile Lys Tyr Gly His Leu Arg Val Asn
180 185 190

Gln Thr Phe Asn Trp Asn Thr Thr Lys Gln Glu His Phe Pro Asp Asn
195 200 205

<210> 77

<211> 208

<212> БЕЛОК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> CD80 v23 ECD

<400> 77

Val Ile His Val Thr Lys Glu Val Lys Glu Val Ala Thr Leu Ser Cys
1 5 10 15

Gly His Asn Val Ser Val Glu Glu Leu Ala Gln Thr Arg Ile Tyr Trp
20 25 30

Gln Lys Glu Lys Lys Thr Val Leu Thr Met Met Ser Gly Asp Met Asn
35 40 45

Ile Trp Pro Glu Tyr Lys Asn Arg Thr Ile Phe Asp Ile Thr Asn Asn
50 55 60

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

Glu Cys Val Val Leu Lys Tyr Glu Lys Asp Gly Phe Lys Arg Glu His
85 90 95

Leu Ala Glu Val Thr Leu Ser Val Lys Ala Asp Phe Pro Thr Pro Ser
100 105 110

Ile Ser Asp Phe Glu Ile Pro Ser Ser Asn Ile Arg Arg Ile Ile Cys
115 120 125

Ser Ala Ser Gly Gly Phe Pro Glu Pro His Leu Ser Trp Leu Glu Asn
130 135 140

044346

Gly Glu Glu Leu Asn Ala Ile Thr Thr Thr Val Ser Gln Asp Pro Glu
145 150 155 160

Thr Glu Leu Tyr Ala Val Ser Ser Lys Leu Asp Phe Asn Met Thr Thr
165 170 175

Asn His Ser Phe Met Cys Leu Ile Lys Tyr Gly His Leu Arg Val Asn
180 185 190

Gln Thr Phe Asn Trp Asn Thr Thr Lys Gln Glu His Phe Pro Asp Asn
195 200 205

<210> 78

<211> 208

<212> БЕЛОК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> CD80 v24 ECD

<400> 78

Val Ile His Val Thr Lys Glu Val Lys Glu Val Ala Thr Leu Ser Cys
1 5 10 15

Gly His Asn Val Ser Val Glu Glu Leu Ala Gln Thr His Ile Tyr Trp
20 25 30

Gln Lys Glu Lys Lys Met Val Leu Thr Met Met Ser Gly Asp Met Asn
35 40 45

Ile Trp Pro Gly Tyr Lys Asn Arg Thr Ile Phe Asp Ile Thr Asn Asn
50 55 60

Leu Ser Ile Val Ile Arg Ala Leu Arg Pro Ser Asp Glu Gly Thr Tyr
65 70 75 80

Glu Cys Val Val Leu Lys Tyr Gly Lys Asp Gly Phe Lys Arg Glu His
85 90 95

Leu Ala Glu Val Thr Leu Ser Val Lys Ala Asp Phe Pro Thr Pro Ser
100 105 110

Ile Ser Asp Phe Glu Ile Pro Thr Ser Asn Ile Arg Arg Ile Ile Cys
115 120 125

Ser Ala Ser Gly Gly Phe Pro Glu Pro His Leu Ser Trp Leu Glu Asn
130 135 140

044346

Gly Glu Glu Leu Asn Ala Ile Asn Thr Thr Val Ser Gln Asp Pro Glu
145 150 155 160

Thr Glu Leu Tyr Ala Val Ser Ser Lys Leu Asp Phe Asn Met Thr Thr
165 170 175

Asn His Ser Phe Met Cys Leu Ile Lys Tyr Gly His Leu Arg Val Asn
180 185 190

Gln Thr Phe Asn Trp Asn Thr Thr Lys Gln Glu His Phe Pro Asp Asn
195 200 205

<210> 79

<211> 208

<212> БЕЛОК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> CD80 v25 ECD

<400> 79

Val Ile His Val Thr Lys Glu Val Lys Glu Val Ala Thr Leu Ser Cys
1 5 10 15

Gly His Asn Val Ser Val Glu Glu Leu Ala Gln Thr Arg Ile His Trp
20 25 30

Gln Lys Glu Lys Lys Met Val Leu Gly Met Met Ser Gly Asp Met Asn
35 40 45

Ile Trp Pro Glu Tyr Lys Asn Arg Thr Ile Phe Asp Ile Thr Asn Asn
50 55 60

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

Glu Cys Val Val Leu Lys Tyr Glu Lys Asp Gly Phe Lys Arg Glu His
85 90 95

Leu Ala Glu Val Thr Leu Ser Val Lys Ala Asp Phe Pro Thr Pro Ser
100 105 110

Ile Ser Asp Phe Glu Ile Pro Ser Ser Asn Ile Arg Arg Ile Ile Cys
115 120 125

Ser Ala Ser Gly Gly Phe Pro Glu Pro His Leu Ser Trp Leu Glu Asn
130 135 140

Gly Glu Glu Leu Asn Ala Ile Asn Thr Thr Val Ser Gln Asp Pro Glu

044346

145					150					155					160
Thr	Glu	Leu	Tyr	Ala	Val	Ser	Ser	Lys	Leu	Asp	Phe	Asn	Met	Thr	Thr
				165					170					175	
Asn	His	Ser	Phe	Met	Cys	Leu	Ile	Lys	Tyr	Gly	His	Leu	Arg	Val	Asn
			180					185					190		
Gln	Thr	Phe	Asn	Trp	Asn	Thr	Thr	Lys	Gln	Glu	His	Phe	Pro	Asp	Asn
		195					200					205			

<210> 80
 <211> 208
 <212> БЕЛОК
 <213> Искусственная последовательность

 <220>
 <223> CD80 v26 ECD

 <400> 80

Val	Ile	His	Val	Thr	Lys	Glu	Val	Lys	Glu	Val	Ala	Thr	Leu	Ser	Cys
1				5					10					15	

Gly	His	Asn	Val	Ser	Val	Glu	Glu	Leu	Ala	Gln	Thr	Arg	Ile	Tyr	Trp
			20					25					30		

Gln	Lys	Glu	Lys	Lys	Met	Val	Leu	Thr	Met	Met	Ser	Gly	Asp	Met	Asn
		35					40					45			

Ile	Trp	Pro	Glu	Tyr	Lys	Asn	Arg	Thr	Ile	Phe	Asp	Ile	Thr	Asn	Asn
	50					55					60				

Leu	Ser	Ile	Ala	Ile	Leu	Ala	Leu	Arg	Pro	Ser	Asp	Glu	Gly	Thr	Tyr
65							70			75					80

Glu	Cys	Val	Val	Leu	Lys	Tyr	Glu	Lys	Asp	Ala	Phe	Lys	Arg	Glu	His
				85					90					95	

Leu	Ala	Glu	Val	Thr	Leu	Ser	Val	Lys	Ala	Asp	Phe	Pro	Ala	Pro	Ser
			100					105					110		

Ile	Ser	Asp	Phe	Glu	Ile	Pro	Thr	Ser	Asn	Ile	Arg	Arg	Ile	Ile	Cys
		115					120					125			

Ser	Thr	Ser	Gly	Gly	Phe	Pro	Glu	Pro	His	Leu	Ser	Trp	Leu	Glu	Asn
	130					135					140				

Gly	Glu	Glu	Leu	Asn	Ala	Ile	Asn	Thr	Thr	Val	Ser	Gln	Asp	Pro	Glu
145				150						155					160

044346

Thr Glu Leu Tyr Ala Val Ser Ser Lys Leu Asp Phe Asn Met Thr Thr
 165 170 175

Asn His Ser Phe Met Cys Leu Ile Lys Tyr Gly His Leu Arg Val Asn
 180 185 190

Gln Thr Phe Asn Trp Asn Thr Thr Lys Gln Glu His Phe Pro Asp Asn
 195 200 205

<210> 81

<211> 208

<212> БЕЛОК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> CD80 v27 ECD

<400> 81

Val Ile His Val Thr Lys Glu Val Lys Glu Val Ala Thr Leu Ser Cys
 1 5 10 15

Gly His Asn Val Ser Val Glu Glu Leu Ala Gln Thr Arg Ile Tyr Trp
 20 25 30

Gln Lys Glu Lys Lys Met Val Leu Thr Met Met Ser Gly Asp Met Asn
 35 40 45

Ile Trp Pro Glu Tyr Lys Asn Arg Thr Ile Phe Asp Ile Thr Asn Asn
 50 55 60

Leu His Ile Val Ile Leu Ala Leu Arg Pro Ser Asp Glu Gly Thr Tyr
 65 70 75 80

Glu Cys Val Val Leu Lys Tyr Glu Lys Gly Ala Phe Lys Arg Glu His
 85 90 95

Leu Ala Glu Val Thr Leu Ser Val Lys Ala Asp Phe Pro Ala Pro Ser
 100 105 110

Ile Ser Asp Leu Glu Ile Pro Thr Ser Asn Ile Arg Arg Ile Ile Cys
 115 120 125

Ser Thr Ser Gly Gly Phe Pro Glu Pro His Leu Ser Trp Leu Glu Asn
 130 135 140

Gly Glu Glu Leu Asn Ala Ile Asn Thr Thr Val Ser Gln Asp Pro Glu
 145 150 155 160

044346

Thr Glu Leu Tyr Ala Val Ser Ser Lys Leu Asp Phe Asn Met Thr Thr
 165 170 175

Asn His Ser Phe Met Cys Leu Ile Lys Tyr Gly His Leu Arg Val Asn
 180 185 190

Gln Thr Phe Asn Trp Asn Thr Thr Lys Gln Glu His Phe Pro Asp Asn
 195 200 205

<210> 82

<211> 208

<212> БЕЛОК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> CD80 v28 ECD

<400> 82

Val Ile His Val Thr Lys Glu Val Lys Glu Val Ala Thr Leu Ser Cys
 1 5 10 15

Gly His Asn Val Ser Val Glu Glu Leu Ala Gln Thr His Ile Tyr Trp
 20 25 30

Gln Lys Glu Lys Lys Met Val Leu Thr Met Met Ser Gly Asp Met Asn
 35 40 45

Ile Trp Pro Gly Tyr Lys Asn Arg Thr Ile Phe Asp Ile Thr Asn Asn
 50 55 60

Leu Ser Ile Val Ile Leu Ala Leu Arg Pro Ser Asp Glu Gly Thr Tyr
 65 70 75 80

Glu Cys Val Val Leu Lys Tyr Glu Lys Asp Ala Phe Lys Arg Glu His
 85 90 95

Leu Ala Glu Val Thr Leu Ser Val Lys Ala Asp Phe Pro Thr Pro Ser
 100 105 110

Ile Ser Asp Phe Glu Ile Pro Ser Ser Asn Ile Arg Arg Ile Ile Cys
 115 120 125

Ser Ala Ser Gly Gly Phe Pro Glu Pro His Leu Ser Trp Leu Glu Asn
 130 135 140

Gly Glu Glu Leu Asn Ala Ile Asn Thr Thr Val Ser Gln Asp Pro Glu
 145 150 155 160

044346

Thr Glu Leu Tyr Ala Val Ser Ser Lys Leu Asp Phe Asn Met Thr Thr
165 170 175

Asn His Ser Phe Met Cys Leu Ile Lys Tyr Gly His Leu Arg Val Asn
180 185 190

Gln Thr Phe Asn Trp Asn Thr Thr Lys Gln Glu His Phe Pro Asp Asn
195 200 205

<210> 83

<211> 208

<212> БЕЛОК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> CD80 v29 ECD

<400> 83

Val Ile His Val Thr Lys Glu Val Lys Glu Val Ala Thr Leu Ser Cys
1 5 10 15

Gly His Asn Val Ser Val Glu Glu Leu Ala Gln Thr Arg Ile Tyr Trp
20 25 30

Gln Lys Glu Lys Lys Met Val Leu Thr Met Met Ser Gly Asp Met Asn
35 40 45

Ile Trp Pro Glu Tyr Lys Asn Arg Thr Ile Phe Asp Ile Thr Asn Asn
50 55 60

Leu Ser Ile Val Ile Leu Ala Leu Arg Pro Ser Asp Glu Gly Thr Tyr
65 70 75 80

Glu Cys Val Val Leu Lys Tyr Glu Lys Asp Gly Phe Lys Arg Glu His
85 90 95

Leu Ala Glu Val Thr Ser Ser Val Lys Ala Asp Phe Pro Thr Pro Ser
100 105 110

Ile Ser Asp Phe Glu Ile Pro Thr Ser Asn Ile Arg Arg Ile Ile Cys
115 120 125

Ser Thr Ser Gly Gly Phe Pro Glu Pro His Leu Ser Trp Leu Glu Asn
130 135 140

Gly Glu Glu Leu Asn Ala Ile Asn Thr Thr Val Ser Gln Asp Pro Glu
145 150 155 160

Thr Glu Leu Tyr Ala Val Ser Ser Lys Leu Asp Phe Asn Met Thr Thr

044346

165 170 175
 Asn His Ser Phe Met Cys Leu Ile Lys Tyr Gly His Leu Arg Val Asn
 180 185 190
 Gln Thr Phe Asn Trp Asn Thr Thr Lys Gln Glu His Phe Pro Asp Asn
 195 200 205

 <210> 84
 <211> 208
 <212> БЕЛОК
 <213> Искусственная последовательность

 <220>
 <223> CD80 v30 ECD

 <400> 84
 Val Ile His Val Thr Lys Glu Val Lys Glu Val Ala Thr Leu Ser Cys
 1 5 10 15
 Gly His Asn Val Ser Val Glu Glu Leu Ala Gln Thr Arg Ile Tyr Trp
 20 25 30
 Gln Lys Glu Lys Lys Met Val Leu Thr Met Met Ser Gly Asp Met Asn
 35 40 45
 Ile Trp Pro Glu Tyr Lys Asn Arg Thr Ile Phe Asp Ile Thr Asn Asn
 50 55 60
 Leu Ser Thr Val Ile Gln Ala Leu Arg Pro Ser Asp Glu Gly Thr Tyr
 65 70 75 80
 Glu Cys Val Val Leu Lys Tyr Glu Lys Asp Gly Phe Lys Arg Glu His
 85 90 95
 Leu Ala Glu Val Thr Leu Ser Val Lys Ala Asp Phe Pro Thr Pro Ser
 100 105 110
 Ile Ser Asp Phe Glu Ile Pro Ser Ser Asn Ile Arg Arg Ile Ile Cys
 115 120 125
 Ser Thr Ser Gly Gly Phe Pro Glu Pro His Leu Ser Trp Leu Glu Asn
 130 135 140
 Gly Glu Glu Leu Asn Ala Ile Asn Thr Thr Val Ser Gln Asp Pro Glu
 145 150 155 160
 Thr Glu Leu Tyr Ala Val Ser Ser Lys Leu Asp Phe Asn Met Thr Thr
 165 170 175

044346

Asn His Ser Phe Met Cys Leu Ile Lys Tyr Gly His Leu Arg Val Asn
 180 185 190

Gln Thr Phe Asn Trp Asn Thr Thr Lys Gln Glu His Phe Pro Asp Asn
 195 200 205

<210> 85

<211> 208

<212> БЕЛОК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> CD80 v31 ECD

<400> 85

Val Ile His Val Thr Lys Glu Val Lys Glu Val Ala Thr Leu Ser Cys
 1 5 10 15

Gly His Asn Val Ser Val Glu Glu Leu Ala Gln Thr Arg Ile Tyr Trp
 20 25 30

Gln Lys Glu Lys Lys Met Val Leu Thr Met Met Ser Gly Asp Met Asn
 35 40 45

Ile Trp Pro Glu Tyr Lys Asn Arg Thr Ile Phe Asp Ile Thr Asn Asn
 50 55 60

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

Glu Cys Val Val Leu Lys Tyr Glu Lys Asp Gly Phe Lys Arg Glu His
 85 90 95

Leu Ala Glu Val Thr Leu Ser Val Lys Ala Asp Phe Pro Ala Pro Ser
 100 105 110

Ile Ser Asp Phe Glu Ile Pro Ser Ser Asn Ile Arg Arg Ile Ile Cys
 115 120 125

Ser Ala Ser Gly Gly Phe Pro Glu Pro His Leu Ser Trp Leu Glu Asn
 130 135 140

Gly Glu Glu Leu Asn Ala Ile Asn Thr Thr Val Ser Gln Asp Pro Glu
 145 150 155 160

Thr Glu Leu Tyr Ala Val Ser Ser Lys Leu Asp Phe Asn Met Thr Thr
 165 170 175

044346

Asn His Ser Phe Met Cys Leu Ile Lys Tyr Gly His Leu Arg Val Asn
 180 185 190

Gln Thr Phe Asn Trp Asn Thr Thr Lys Gln Glu His Phe Pro Asp Asn
 195 200 205

<210> 86

<211> 208

<212> БЕЛОК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> CD80 v32 ECD

<400> 86

Val Ile His Val Thr Lys Glu Val Lys Glu Val Ala Thr Leu Ser Cys
 1 5 10 15

Gly His Asn Val Ser Val Glu Glu Leu Ala Gln Thr Arg Ile Tyr Trp
 20 25 30

Gln Lys Glu Lys Lys Val Val Leu Asp Met Ile Ser Gly Asp Met Asn
 35 40 45

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

Leu Ser Ile Val Ile Leu Ala Leu Arg Pro Ser Gly Glu Gly Thr Tyr
 65 70 75 80

Glu Cys Ala Val Leu Lys Tyr Glu Glu Asp Ala Phe Lys Arg Glu His
 85 90 95

Leu Ala Glu Val Thr Leu Ser Val Lys Ala Asp Phe Pro Thr Pro Ser
 100 105 110

Ile Ser Asp Phe Glu Ile Pro Ser Ser Asn Ile Arg Arg Ile Ile Cys
 115 120 125

Ser Ala Ser Gly Gly Phe Pro Glu Pro His Leu Ser Trp Leu Glu Asn
 130 135 140

Gly Glu Glu Leu Asn Ala Ile Asn Thr Thr Val Ser Gln Asp Pro Glu
 145 150 155 160

Thr Glu Leu Tyr Ala Val Ser Ser Lys Leu Asp Phe Asn Met Thr Thr
 165 170 175

044346

Asn His Ser Phe Met Cys Leu Ile Lys Tyr Gly His Leu Arg Val Asn
 180 185 190

Gln Thr Phe Asn Trp Asn Thr Thr Lys Gln Glu His Phe Pro Asp Asn
 195 200 205

<210> 87

<211> 208

<212> БЕЛОК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> CD80 v33 ECD

<400> 87

Val Ile His Val Thr Lys Glu Val Lys Glu Val Ala Thr Leu Ser Cys
 1 5 10 15

Gly His Asn Val Ser Ala Glu Glu Leu Ala Gln Thr Arg Ile Tyr Trp
 20 25 30

Gln Lys Glu Lys Lys Met Val Leu Thr Met Met Ser Gly Asp Met Asn
 35 40 45

Ile Trp Pro Glu Tyr Lys Asn Arg Thr Ile Phe Asp Ile Thr Asn Asn
 50 55 60

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

Glu Cys Val Val Leu Lys Tyr Glu Lys Asp Ala Phe Lys Arg Glu His
 85 90 95

Leu Ala Glu Val Thr Leu Ser Val Lys Ala Asp Phe Pro Thr Pro Ser
 100 105 110

Ile Ser Asp Phe Glu Ile Pro Thr Pro Asn Ile Arg Arg Ile Ile Cys
 115 120 125

Ser Thr Ser Gly Gly Phe Pro Glu Pro His Leu Ser Trp Leu Glu Asn
 130 135 140

Gly Glu Glu Leu Asn Ala Ile Asn Thr Thr Val Ser Gln Asp Pro Glu
 145 150 155 160

Thr Glu Leu Tyr Ala Val Ser Ser Lys Leu Asp Phe Asn Met Thr Thr
 165 170 175

Asn His Ser Phe Met Cys Leu Ile Lys Tyr Gly His Leu Arg Val Asn

044346

180 185 190
 Gln Thr Phe Asn Trp Asn Thr Thr Lys Gln Glu His Phe Pro Asp Asn
 195 200 205

 <210> 88
 <211> 208
 <212> БЕЛОК
 <213> Искусственная последовательность

 <220>
 <223> CD80 v34 ECD

 <400> 88

 Val Ile His Val Thr Lys Glu Val Lys Glu Val Val Thr Leu Phe Cys
 1 5 10 15

 Gly His Asn Val Ser Val Glu Glu Leu Ala Gln Thr Arg Ile His Trp
 20 25 30

 Gln Lys Glu Lys Lys Met Val Leu Gly Met Met Ser Gly Asp Met Asn
 35 40 45

 Ile Trp Pro Glu Tyr Lys Asn Arg Thr Ile Phe Asp Ile Thr Asn Asn
 50 55 60

 Leu Ser Ile Val Ile Leu Ala Leu Arg Pro Ser Asp Glu Gly Thr Tyr
 65 70 75 80

 Glu Cys Val Val Leu Lys Tyr Glu Lys Asp Ala Phe Lys Arg Glu His
 85 90 95

 Leu Ala Glu Val Thr Leu Ser Val Lys Ala Asp Phe Pro Thr Pro Ser
 100 105 110

 Ile Ser Asp Phe Glu Ile Pro Thr Ser Asn Ile Arg Arg Ile Ile Cys
 115 120 125

 Ser Ala Ser Gly Gly Phe Pro Glu Leu His Leu Ser Trp Leu Glu Asn
 130 135 140

 Gly Glu Glu Leu Asn Ala Ile Thr Thr Thr Val Ser Gln Asp Pro Glu
 145 150 155 160

 Thr Glu Leu Tyr Ala Val Ser Ser Lys Leu Asp Phe Asn Met Thr Thr
 165 170 175

 Asn His Ser Phe Met Cys Leu Ile Lys Tyr Gly His Leu Arg Val Asn
 180 185 190

Gln Thr Phe Asn Trp Asn Thr Thr Lys Gln Glu His Phe Pro Asp Asn
 195 200 205

<210> 89

<211> 208

<212> БЕЛОК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> CD80 v35 ECD

<400> 89

Val Ile His Val Thr Lys Glu Val Lys Glu Val Ala Thr Leu Ser Cys
 1 5 10 15

Gly His Asn Val Ser Val Glu Glu Leu Ala Gln Thr Arg Ile Tyr Trp
 20 25 30

Gln Lys Glu Lys Lys Met Val Leu Thr Met Met Ser Gly Asp Met Asn
 35 40 45

Ile Trp Pro Glu Tyr Lys Asn Arg Thr Ile Phe Asp Ile Thr Asn Asn
 50 55 60

Leu Ser Phe Val Ile Arg Ala Leu Arg Pro Ser Asp Glu Gly Thr Tyr
 65 70 75 80

Glu Cys Val Val Leu Lys Tyr Gly Lys Asp Gly Phe Lys Arg Glu His
 85 90 95

Leu Ala Glu Val Thr Leu Ser Val Lys Ala Asp Phe Pro Thr Pro Ser
 100 105 110

Ile Ser Asp Phe Glu Ile Pro Ser Ser Asn Ile Arg Arg Ile Ile Cys
 115 120 125

Ser Ala Ser Gly Gly Phe Pro Glu Pro His Leu Ser Trp Leu Glu Asn
 130 135 140

Gly Glu Glu Leu Asn Ala Ile Asn Thr Thr Val Ser Gln Asp Pro Glu
 145 150 155 160

Thr Glu Leu Tyr Ala Val Ser Ser Lys Leu Asp Phe Asn Met Thr Thr
 165 170 175

Asn His Ser Phe Met Cys Leu Ile Lys Tyr Gly His Leu Arg Val Asn
 180 185 190

044346

Gln Thr Phe Asn Trp Asn Thr Thr Lys Gln Glu His Phe Pro Asp Asn
 195 200 205

<210> 90

<211> 208

<212> БЕЛОК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> CD80 v36 ECD

<400> 90

Val Ile His Val Thr Lys Glu Val Lys Glu Val Ala Thr Leu Ser Cys
 1 5 10 15

Gly His Asn Val Ser Val Glu Gly Pro Ala Gln Thr Arg Ile Tyr Trp
 20 25 30

Gln Lys Glu Lys Lys Met Val Leu Thr Met Met Ser Gly Asp Met Asn
 35 40 45

Ile Trp Pro Glu Tyr Lys Asn Arg Thr Ile Phe Asp Ile Thr Asn Asn
 50 55 60

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

Glu Cys Val Val Leu Lys Tyr Glu Lys Asp Ala Phe Lys Arg Glu His
 85 90 95

Leu Ala Glu Val Thr Leu Ser Val Lys Ala Asp Phe Pro Thr Pro Ser
 100 105 110

Ile Ser Asp Phe Glu Ile Pro Ser Ser Asn Ile Arg Arg Ile Ile Cys
 115 120 125

Ser Thr Ser Gly Gly Phe Pro Glu Pro His Leu Ser Trp Leu Glu Asn
 130 135 140

Gly Glu Glu Leu Asn Ala Ile Asn Thr Thr Val Ser Gln Asp Pro Glu
 145 150 155 160

Thr Glu Leu Tyr Ala Val Ser Ser Lys Leu Asp Phe Asn Met Thr Thr
 165 170 175

Asn His Ser Phe Met Cys Leu Ile Lys Tyr Gly His Leu Arg Val Asn
 180 185 190

044346

Gln Thr Phe Asn Trp Asn Thr Thr Lys Gln Glu His Phe Pro Asp Asn
 195 200 205

<210> 91
 <211> 208
 <212> БЕЛОК
 <213> Искусственная последовательность

<220>
 <223> CD80 v37 ECD

<400> 91

Val Ile His Val Thr Lys Glu Val Lys Glu Val Ala Thr Leu Ser Cys
 1 5 10 15

Gly His Asn Val Ser Val Glu Glu Leu Ala Gln Thr Arg Ile Tyr Trp
 20 25 30

Gln Lys Glu Lys Lys Met Val Leu Thr Met Met Ser Gly Asp Met Asn
 35 40 45

Ile Trp Pro Glu Tyr Lys Asn Arg Thr Ile Phe Asp Ile Thr Asn Asn
 50 55 60

Leu Ser Ile Val Ile Leu Ala Leu Arg Pro Ser Asp Glu Gly Thr Tyr
 65 70 75 80

Glu Cys Val Val Leu Lys Tyr Glu Lys Asp Gly Leu Lys Arg Glu His
 85 90 95

Leu Ala Glu Val Thr Leu Ser Val Lys Ala Asp Leu Pro Thr Pro Ser
 100 105 110

Ile Ser Asp Phe Glu Ile Pro Ser Ser Asn Ile Arg Arg Ile Ile Cys
 115 120 125

Ser Thr Ser Gly Gly Phe Pro Glu Pro His Leu Ser Trp Leu Glu Asn
 130 135 140

Gly Glu Glu Leu Asn Ala Ile Asn Thr Thr Val Ser Gln Asp Pro Glu
 145 150 155 160

Thr Glu Leu Tyr Ala Val Ser Ser Lys Leu Asp Phe Asn Met Thr Thr
 165 170 175

Asn His Ser Phe Met Cys Leu Ile Lys Tyr Gly His Leu Arg Val Asn
 180 185 190

Gln Thr Phe Asn Trp Asn Thr Thr Lys Gln Glu His Phe Pro Asp Asn

044346

195

200

205

<210> 92

<211> 208

<212> БЕЛОК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> CD80 v38 ECD

<400> 92

Val Ile His Val Thr Lys Glu Val Lys Glu Val Ala Thr Leu Ser Cys
 1 5 10 15

Gly His Asn Val Ser Val Glu Glu Leu Ala Gln Thr Asp Ile Leu Trp
 20 25 30

His Lys Glu Gly Lys Ile Val Leu Ala Met Arg Ser Gly Asp Thr Asn
 35 40 45

Ile Trp Pro Glu Tyr Lys Asn Arg Thr Ile Phe Asp Ile Thr Asn Asn
 50 55 60

Leu Ser Ile Val Ile Leu Ala Leu Arg Pro Ser Asp Glu Gly Thr Tyr
 65 70 75 80

Val Cys Val Val Arg Lys Tyr Glu Asn Asp Thr Pro Val Leu Glu His
 85 90 95

Leu Ala Glu Val Thr Leu Ser Val Lys Ala Asp Phe Pro Thr Pro Ser
 100 105 110

Ile Ser Asp Phe Glu Thr Pro Thr Ser Asn Ile Arg Arg Ile Ile Cys
 115 120 125

Ser Thr Ser Gly Gly Phe Pro Glu Pro His Leu Ser Trp Leu Glu Asn
 130 135 140

Gly Glu Glu Leu Ser Ala Ile Asn Thr Thr Val Ser Gln Asp Pro Glu
 145 150 155 160

Thr Glu Leu Tyr Ala Val Ser Ser Lys Leu Asp Phe Asn Met Thr Thr
 165 170 175

Asn His Ser Phe Met Cys Leu Ile Lys Tyr Gly His Leu Arg Val Asn
 180 185 190

Gln Thr Phe Asn Trp Asn Thr Thr Lys Gln Glu His Phe Pro Asp Asn
 195 200 205

<210> 93
 <211> 208
 <212> БЕЛОК
 <213> Искусственная последовательность

<220>
 <223> CD80 v39 ECD

<400> 93

Val Ile His Val Thr Lys Glu Val Lys Glu Val Ala Thr Leu Ser Cys
 1 5 10 15

Gly His Asn Val Ser Val Glu Glu Leu Ala Gln Thr Asp Ile Leu Trp
 20 25 30

His Lys Glu Gly Lys Ile Val Leu Ala Met Arg Ser Gly Asp Thr Asn
 35 40 45

Ile Trp Pro Glu Tyr Lys Asn Arg Thr Ile Phe Asp Ile Thr Asn Asn
 50 55 60

Leu Ser Ile Val Ile Leu Ala Leu Arg Pro Ser Asp Glu Gly Thr Tyr
 65 70 75 80

Val Cys Val Val Arg Lys Tyr Glu Asn Asp Thr Pro Val Leu Glu His
 85 90 95

Leu Ala Glu Val Thr Leu Ser Val Lys Ala Asp Phe Pro Thr Pro Ser
 100 105 110

Ile Ser Asp Phe Glu Ile Pro Thr Ser Asn Ile Arg Arg Ile Ile Cys
 115 120 125

Ser Thr Ser Gly Gly Phe Pro Glu Pro His Leu Ser Trp Leu Glu Ser
 130 135 140

Gly Glu Glu Leu Ser Ala Ile Asn Thr Thr Val Ser Gln Asp Pro Glu
 145 150 155 160

Thr Glu Leu Tyr Ala Val Ser Ser Lys Leu Asp Phe Asn Met Thr Thr
 165 170 175

Asn His Ser Phe Met Cys Leu Ile Lys Tyr Gly His Leu Arg Val Asn
 180 185 190

Gln Thr Phe Asn Trp Asn Thr Thr Lys Gln Glu His Phe Pro Asp Asn
 195 200 205

044346

<210> 94
 <211> 208
 <212> БЕЛОК
 <213> Искусственная последовательность

<220>
 <223> CD80 v40 ECD

<400> 94

Val Ile His Val Thr Lys Glu Val Lys Glu Val Ala Thr Leu Ser Cys
 1 5 10 15

Gly His Asn Val Ser Val Glu Glu Leu Ala Gln Thr Asp Ile Leu Trp
 20 25 30

His Lys Glu Gly Lys Ile Val Leu Ala Thr Arg Ser Gly Asp Thr Asn
 35 40 45

Ile Trp Pro Glu Tyr Lys Asn Arg Thr Ile Phe Asp Ile Thr Asn Asn
 50 55 60

Leu Ser Ile Val Ile Leu Ala Leu Arg Pro Ser Asp Glu Gly Thr Tyr
 65 70 75 80

Val Cys Val Val Arg Lys Tyr Glu Asn Asp Thr Pro Val Leu Glu His
 85 90 95

Leu Ala Glu Val Thr Leu Ser Val Lys Ala Asp Phe Pro Thr Pro Ser
 100 105 110

Ile Ser Asp Phe Glu Ile Pro Thr Ser Asn Ile Arg Arg Ile Ile Cys
 115 120 125

Ser Thr Ser Gly Gly Phe Pro Glu Pro His Leu Ser Trp Leu Glu Asn
 130 135 140

Gly Glu Glu Ser Ser Ala Ile Asn Thr Thr Val Ser Gln Asp Pro Glu
 145 150 155 160

Thr Glu Leu Tyr Ala Val Ser Ser Lys Leu Asp Phe Asn Met Thr Thr
 165 170 175

Asn His Ser Phe Met Cys Leu Ile Lys Tyr Gly His Leu Arg Val Asn
 180 185 190

Gln Thr Phe Asn Trp Asn Thr Thr Lys Gln Glu His Phe Pro Asp Asn
 195 200 205

044346

<210> 95
 <211> 208
 <212> БЕЛОК
 <213> Искусственная последовательность

<220>
 <223> CD80 v41 ECD

<400> 95

Val Ile His Val Thr Lys Glu Val Lys Glu Val Ala Thr Leu Ser Cys
 1 5 10 15

Gly His Asn Val Ser Val Glu Gly Leu Ala Gln Thr Asp Ile Leu Trp
 20 25 30

His Lys Glu Gly Lys Ile Val Leu Ala Met Arg Ser Gly Asp Thr Asn
 35 40 45

Ile Trp Pro Glu Tyr Lys Asn Arg Thr Ile Leu Asp Ile Thr Asn Asn
 50 55 60

Leu Ser Ile Val Ile Leu Ala Leu Arg Pro Ser Asp Glu Gly Thr Tyr
 65 70 75 80

Val Cys Val Val Arg Lys Tyr Glu Asn Asp Thr Pro Val Leu Glu Arg
 85 90 95

Leu Ala Glu Val Thr Leu Ser Val Lys Ala Asp Phe Pro Thr Pro Ser
 100 105 110

Ile Ser Asp Phe Glu Ile Pro Thr Ser Asn Ile Arg Arg Ile Ile Cys
 115 120 125

Ser Thr Ser Gly Gly Phe Pro Glu Pro His Leu Ser Trp Leu Glu Asn
 130 135 140

Gly Glu Glu Leu Ser Ala Ile Asn Thr Thr Val Ser Gln Asp Pro Glu
 145 150 155 160

Thr Glu Leu Tyr Ala Val Ser Ser Lys Leu Asp Phe Asn Met Thr Thr
 165 170 175

Asn His Ser Phe Met Ser Leu Ile Lys Tyr Gly His Leu Arg Val Asn
 180 185 190

Gln Thr Phe Asn Trp Asn Thr Thr Lys Gln Glu His Phe Pro Asp Asn
 195 200 205

<210> 96

044346

<211> 208
 <212> БЕЛОК
 <213> Искусственная последовательность

<220>
 <223> CD80 v42 ECD

<400> 96

Val Ile His Val Thr Lys Glu Val Lys Glu Val Ala Thr Leu Ser Cys
 1 5 10 15

Gly His Asn Val Ser Val Glu Glu Leu Ala Gln Thr Asp Ile Leu Trp
 20 25 30

His Lys Glu Gly Lys Ile Val Leu Ala Met Arg Ser Gly Asp Thr Asn
 35 40 45

Ile Trp Pro Glu Tyr Lys Asn Arg Thr Ile Phe Asp Ile Thr Asn Asn
 50 55 60

Leu Ser Ile Val Ile Leu Ala Leu Arg Pro Ser Asp Glu Gly Thr Tyr
 65 70 75 80

Val Cys Val Val Arg Lys Tyr Glu Asn Asp Thr Pro Val Leu Glu His
 85 90 95

Leu Ala Glu Val Thr Leu Ser Val Lys Ala Asp Phe Pro Thr Pro Ser
 100 105 110

Ile Ser Asp Phe Glu Ile Pro Thr Ser Asn Ile Arg Arg Ile Ile Cys
 115 120 125

Ser Thr Ser Gly Gly Phe Pro Glu Pro His Leu Ser Trp Leu Glu Asn
 130 135 140

Gly Glu Glu Leu Ser Ala Ile Asn Thr Thr Val Ser Gln Asp Pro Glu
 145 150 155 160

Thr Glu Leu Tyr Ala Val Ser Ser Lys Leu Asp Phe Asn Met Thr Thr
 165 170 175

Asn His Ser Phe Met Cys Leu Ile Lys Tyr Gly His Leu Arg Val Asn
 180 185 190

Gln Thr Phe Asn Trp Asn Thr Thr Lys Gln Glu His Phe Pro Asp Asn
 195 200 205

<210> 97
 <211> 208

044346

<212> БЕЛОК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> CD80 v43 ECD

<400> 97

Val Ile His Val Thr Lys Glu Val Lys Glu Val Ala Thr Leu Ser Cys
 1 5 10 15

Gly His Asn Val Ser Val Glu Glu Leu Ala Gln Thr Val Ile Tyr Trp
 20 25 30

Gln Lys Glu Lys Lys Met Val Leu Thr Met Gln Ser Gly Asp Met Asn
 35 40 45

Ile Trp Pro Glu Tyr Lys Asn Arg Thr Ile Phe Asp Ile Thr Asn Asn
 50 55 60

Leu Ser Ile Val Ile Leu Ala Leu Arg Pro Ser Asp Glu Gly Thr Tyr
 65 70 75 80

Arg Cys Val Val Ile Lys Tyr Glu Arg Leu Glu Asn Gln Gly Glu His
 85 90 95

Leu Ala Glu Val Thr Leu Ser Val Lys Ala Asp Phe Pro Thr Pro Ser
 100 105 110

Ile Ser Asp Phe Glu Ile Pro Thr Ser Asn Ile Arg Arg Ile Ile Cys
 115 120 125

Ser Thr Ser Gly Gly Phe Pro Glu Pro His Leu Ser Trp Leu Glu Asn
 130 135 140

Gly Glu Glu Leu Asn Ala Ile Asn Thr Thr Val Ser Gln Asp Pro Glu
 145 150 155 160

Thr Glu Leu Tyr Ala Val Ser Ser Lys Leu Asp Phe Asn Met Thr Thr
 165 170 175

Asn His Ser Phe Met Cys Leu Ile Lys Tyr Gly His Leu Arg Val Asn
 180 185 190

Gln Thr Phe Asn Trp Asn Thr Thr Lys Gln Glu His Phe Pro Asp Asn
 195 200 205

<210> 98

<211> 208

<212> БЕЛОК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> CD80 v44 ECD

<400> 98

Val Ile His Val Thr Lys Glu Val Lys Glu Val Ala Thr Leu Ser Cys
1 5 10 15

Gly His Asn Val Ser Val Glu Glu Leu Ala Gln Thr Arg Ile Tyr Trp
20 25 30

Gln Lys Glu Lys Lys Met Val Leu Ile Met Met Ser Gly Asp Met Asn
35 40 45

Ile Trp Pro Glu Tyr Lys Asn Arg Thr Ile Phe Asp Ile Thr Asn Asn
50 55 60

Leu Ser Ile Val Ile Leu Ala Leu Arg Pro Ser Asp Glu Gly Thr Tyr
65 70 75 80

Glu Cys Val Val Leu Lys Tyr Glu Lys Asp Gly Phe Lys Arg Glu His
85 90 95

Leu Ala Glu Val Thr Leu Ser Val Lys Ala Asp Phe Pro Thr Pro Ser
100 105 110

Ile Ser Asp Phe Glu Ile Pro Thr Ser Asn Ile Arg Arg Ile Ile Cys
115 120 125

Ser Thr Ser Gly Gly Phe Pro Glu Pro His Leu Ser Trp Leu Glu Asn
130 135 140

Gly Glu Glu Leu Asn Ala Ile Asn Thr Thr Val Ser Gln Asp Pro Glu
145 150 155 160

Thr Glu Leu Tyr Ala Val Ser Ser Lys Leu Asp Phe Asn Met Thr Thr
165 170 175

Asn His Ser Phe Met Cys Leu Ile Lys Tyr Gly His Leu Arg Val Asn
180 185 190

Gln Thr Phe Asn Trp Asn Thr Thr Lys Gln Glu His Phe Pro Asp Asn
195 200 205

<210> 99

<211> 208

<212> БЕЛОК

<213> Искусственная последовательность

044346

<220>

<223> CD80 v45 ECD

<400> 99

Val Ile His Val Thr Lys Glu Val Lys Glu Val Ala Thr Leu Ser Cys
 1 5 10 15

Gly His Asn Val Ser Val Glu Glu Leu Ala Gln Thr Arg Ile Tyr Trp
 20 25 30

Gln Lys Glu Lys Lys Met Val Leu Thr Met Met Ser Gly Asp Met Asn
 35 40 45

Ile Trp Pro Glu Tyr Lys Asn Arg Thr Ile Phe Asp Ile Thr Asn Asn
 50 55 60

Leu Ser Ile Val Ile Leu Ala Leu Arg Pro Ser Asp Glu Gly Thr Tyr
 65 70 75 80

Glu Cys Val Val Leu Lys Tyr Glu Arg Lys Gly Tyr Arg Arg Glu His
 85 90 95

Leu Ala Glu Val Thr Leu Ser Val Lys Ala Asp Phe Pro Thr Pro Ser
 100 105 110

Ile Ser Asp Phe Glu Ile Pro Thr Ser Ser Ile Arg Arg Ile Ile Cys
 115 120 125

Ser Thr Ser Gly Gly Phe Pro Glu Pro His Leu Ser Trp Leu Glu Asn
 130 135 140

Gly Glu Glu Leu Asn Ala Ile Asn Thr Thr Val Ser Gln Asp Pro Glu
 145 150 155 160

Thr Glu Leu Tyr Ala Val Ser Ser Lys Leu Asp Phe Asn Met Thr Thr
 165 170 175

Ser His Ser Phe Met Cys Leu Ile Lys Tyr Gly His Leu Arg Val Asn
 180 185 190

Gln Thr Phe Asn Trp Asn Thr Thr Lys Gln Glu His Phe Pro Asp Asn
 195 200 205

<210> 100

<211> 208

<212> БЕЛОК

<213> Искусственная последовательность

044346

<220>

<223> CD80 v46 ECD

<400> 100

Val Ile His Val Thr Lys Glu Val Lys Glu Val Ala Thr Leu Ser Cys
 1 5 10 15

Gly His Asn Val Ser Val Glu Glu Leu Ala Gln Thr Arg Ile Tyr Trp
 20 25 30

Gln Lys Glu Lys Lys Met Val Leu Thr Met Met Ser Gly Asp Met Asn
 35 40 45

Ile Trp Pro Glu Tyr Lys Asn Arg Thr Ile Phe Asp Ile Thr Asn Asn
 50 55 60

Leu Ser Ile Val Ile Leu Ala Leu Arg Pro Ser Asp Glu Gly Thr Tyr
 65 70 75 80

Glu Cys Val Val Leu Lys Tyr Glu Arg Lys Gly Tyr Arg Arg Glu His
 85 90 95

Leu Ala Glu Val Thr Leu Ser Val Lys Ala Asp Phe Pro Thr Pro Ser
 100 105 110

Ile Ser Asp Phe Glu Ile Pro Thr Ser Asn Ile Arg Arg Ile Ile Cys
 115 120 125

Ser Thr Ser Gly Gly Phe Pro Glu Pro His Leu Ser Trp Leu Glu Asn
 130 135 140

Gly Glu Glu Leu Asn Ala Ile Asn Thr Thr Val Ser Gln Asp Pro Glu
 145 150 155 160

Thr Glu Leu Tyr Ala Val Ser Ser Lys Leu Asp Phe Asn Met Thr Thr
 165 170 175

Asn His Ser Phe Met Cys Leu Ile Lys Tyr Gly His Leu Arg Val Asn
 180 185 190

Gln Thr Phe Asn Trp Asn Thr Thr Lys Gln Glu His Phe Pro Asp Asn
 195 200 205

<210> 101

<211> 208

<212> БЕЛОК

<213> Искусственная последовательность

<220>

044346

<223> CD80 v47 ECD

<400> 101

Val Ile His Val Thr Lys Glu Val Lys Glu Val Ala Thr Leu Ser Cys
 1 5 10 15

Gly His Asn Val Ser Val Glu Glu Leu Ala Gln Thr Arg Ile Tyr Trp
 20 25 30

Gln Lys Glu Gly Gln Ile Val Leu Thr Met Met Ser Gly Asp Met Asn
 35 40 45

Ile Trp Pro Glu Tyr Lys Asn Arg Thr Ile Leu Asp Ile Thr Asn Asn
 50 55 60

Leu Ser Ile Val Ile Leu Ala Leu Arg Pro Ser Asp Glu Gly Thr Tyr
 65 70 75 80

Val Cys Val Val Arg Lys Tyr Glu Asn Asp Thr Pro Val Leu Glu His
 85 90 95

Leu Ala Gly Val Thr Leu Ser Val Lys Ala Asp Phe Pro Thr Pro Ser
 100 105 110

Ile Ser Asp Phe Glu Ile Pro Thr Ser Asn Ile Arg Arg Ile Ile Cys
 115 120 125

Ser Ala Ser Gly Gly Phe Pro Glu Pro His Leu Ser Trp Leu Glu Asn
 130 135 140

Gly Glu Glu Leu Ser Ala Ile Asn Thr Thr Val Ser Gln Asp Pro Glu
 145 150 155 160

Thr Glu Leu Tyr Ala Val Ser Ser Lys Leu Asp Phe Asn Met Thr Thr
 165 170 175

Asn His Ser Phe Met Cys Leu Ile Lys Tyr Gly His Leu Arg Val Asn
 180 185 190

Gln Thr Phe Asn Trp Asn Thr Thr Lys Gln Glu His Phe Pro Asp Asn
 195 200 205

<210> 102

<211> 208

<212> БЕЛОК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> CD80 v48 ECD

<400> 102

Val Ile His Val Thr Lys Glu Val Lys Glu Val Ala Thr Leu Ser Cys
 1 5 10 15

Gly His Asn Val Ser Val Glu Glu Leu Ala Gln Thr Arg Ile Tyr Trp
 20 25 30

Gln Lys Glu Lys Lys Met Val Leu Thr Met Met Ser Gly Asp Met Asn
 35 40 45

Ile Trp Pro Glu Tyr Lys Asn Arg Thr Ile Phe Asp Ile Thr Asn Asn
 50 55 60

Leu Ser Ile Val Ile Leu Ala Leu Arg Pro Ser Asp Glu Gly Thr Tyr
 65 70 75 80

Glu Cys Val Val Leu Lys Tyr Asp Arg Lys Gly Tyr Arg Arg Glu His
 85 90 95

Leu Ala Glu Val Thr Leu Ser Val Lys Ala Asp Phe Pro Thr Pro Ser
 100 105 110

Ile Ser Asp Phe Glu Ile Pro Thr Ser Asn Ile Arg Arg Ile Ile Cys
 115 120 125

Ser Thr Ser Gly Gly Phe Pro Glu Pro His Leu Ser Trp Leu Glu Asn
 130 135 140

Gly Glu Glu Leu Asn Ala Ile Asn Thr Thr Val Ser Gln Asp Pro Glu
 145 150 155 160

Thr Glu Leu Tyr Ala Val Ser Ser Lys Leu Asp Phe Asn Met Thr Thr
 165 170 175

Asn His Ser Phe Met Cys Leu Ile Lys Tyr Gly His Leu Arg Val Asn
 180 185 190

Gln Thr Phe Asn Trp Asn Thr Thr Lys Gln Glu His Phe Pro Asp Asn
 195 200 205

<210> 103

<211> 208

<212> БЕЛОК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> CD80 v49 ECD

044346

<400> 103

Val Ile His Val Thr Lys Glu Val Lys Glu Val Ala Thr Leu Ser Cys
 1 5 10 15

Gly His Asn Val Ser Val Glu Glu Leu Ala Gln Thr Arg Ile Tyr Trp
 20 25 30

Gln Lys Glu Gly Gln Ile Val Met Thr Met Met Ser Gly Asp Met Asn
 35 40 45

Ile Trp Pro Glu Tyr Lys Asn Arg Thr Ile Phe Asp Ile Thr Asn Asn
 50 55 60

Leu Ser Ile Val Ile Leu Ala Leu Arg Pro Ser Asp Glu Gly Thr Tyr
 65 70 75 80

Glu Cys Val Val Leu Lys Tyr Glu Lys Asp Ala Phe Lys Arg Glu His
 85 90 95

Leu Ala Glu Val Thr Leu Ser Val Lys Ala Asp Phe Pro Thr Pro Ser
 100 105 110

Ile Ser Asp Phe Glu Ile Pro Thr Ser Asn Ile Arg Arg Ile Ile Cys
 115 120 125

Ser Thr Ser Gly Gly Phe Pro Glu Pro His Leu Ser Trp Leu Glu Asn
 130 135 140

Gly Glu Glu Leu Asn Ala Ile Asn Thr Thr Val Ser Gln Asp Pro Glu
 145 150 155 160

Thr Glu Leu Tyr Ala Val Ser Ser Lys Leu Asp Phe Asn Met Thr Thr
 165 170 175

Asn His Ser Phe Met Cys Leu Ile Lys Tyr Gly His Leu Arg Val Asn
 180 185 190

Gln Thr Phe Asn Trp Asn Thr Thr Lys Gln Glu His Phe Pro Asp Asn
 195 200 205

<210> 104

<211> 208

<212> БЕЛОК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> CD80 v50 ECD

<400> 104

044346

Val Ile His Val Thr Lys Glu Val Lys Glu Val Ala Thr Leu Ser Cys
 1 5 10 15

Gly His Asn Val Ser Val Glu Glu Leu Ala Gln Thr Arg Ile Tyr Trp
 20 25 30

Gln Lys Glu Gly Lys Met Val Leu Thr Met Met Ser Gly Asp Met Asn
 35 40 45

Ile Trp Pro Glu Tyr Lys Asn Arg Thr Ile Phe Asp Ile Thr Asn Asn
 50 55 60

Leu Ser Ile Val Ile Leu Ala Leu Arg Pro Ser Asp Glu Gly Thr Tyr
 65 70 75 80

Glu Cys Val Val Leu Lys Tyr Glu Lys Asp Ala Phe Lys Arg Glu His
 85 90 95

Leu Ala Glu Val Thr Leu Ser Val Lys Ala Asp Phe Pro Thr Pro Ser
 100 105 110

Ile Ser Asp Phe Glu Ile Pro Thr Ser Asn Ile Arg Arg Ile Ile Cys
 115 120 125

Ser Thr Ser Gly Gly Phe Pro Glu Pro His Leu Ser Trp Leu Glu Asn
 130 135 140

Gly Glu Glu Leu Asn Ala Ile Asn Thr Thr Val Ser Gln Asp Pro Glu
 145 150 155 160

Thr Glu Leu Tyr Ala Val Ser Ser Lys Leu Asp Phe Asn Met Thr Thr
 165 170 175

Asn His Ser Phe Met Cys Leu Ile Lys Tyr Gly His Leu Arg Val Asn
 180 185 190

Gln Thr Phe Asn Trp Asn Thr Thr Lys Gln Glu His Phe Pro Asp Asn
 195 200 205

<210> 105

<211> 208

<212> БЕЛОК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> CD80 v51 ECD

<400> 105

044346

Val Ile His Val Thr Lys Glu Val Lys Glu Val Ala Thr Leu Ser Cys
 1 5 10 15

Gly His Asn Val Ser Val Glu Glu Leu Ala Gln Thr His Ile His Trp
 20 25 30

Gln Lys Glu Lys Lys Met Val Leu Gly Met Met Ser Gly Asp Met Asn
 35 40 45

Ile Trp Pro Glu Tyr Lys Asn Arg Thr Ile Phe Asp Ile Thr Asn Asn
 50 55 60

Leu Ser Ile Val Ile Leu Ala Leu Arg Pro Ser Asp Glu Gly Thr Tyr
 65 70 75 80

Glu Cys Val Val Leu Lys Asn Gly Glu Asn Gly Phe Lys Arg Glu His
 85 90 95

Leu Ala Glu Val Thr Leu Ser Val Lys Ala Asp Phe Ser Thr Pro Ser
 100 105 110

Ile Ser Asp Phe Glu Ile Pro Thr Ser Asn Ile Arg Arg Ile Ile Cys
 115 120 125

Ser Thr Ser Gly Gly Phe Pro Glu Pro His Leu Ser Trp Leu Glu Asn
 130 135 140

Gly Glu Glu Leu Asn Ala Ile Asn Thr Thr Val Ser Gln Asp Pro Glu
 145 150 155 160

Thr Glu Leu Tyr Ala Val Ser Ser Lys Leu Asp Phe Asn Met Thr Thr
 165 170 175

Asn His Ser Phe Met Cys Leu Ile Lys Tyr Gly His Leu Arg Val Asn
 180 185 190

Gln Thr Phe Asn Trp Asn Thr Thr Lys Gln Glu His Phe Pro Asp Asn
 195 200 205

<210> 106

<211> 208

<212> БЕЛОК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> CD80 v52 ECD

<400> 106

Val Ile His Val Thr Lys Glu Val Lys Glu Val Thr Thr Leu Ser Cys

044346

1			5						10					15			
Gly	Leu	Asn	Val	Ser	Val	Glu	Glu	Leu	Ala	Gln	Thr	Arg	Ile	Tyr	Trp		
			20					25					30				
Gln	Lys	Glu	Lys	Lys	Met	Val	Leu	Thr	Met	Val	Ser	Gly	Asp	Met	Asn		
		35					40					45					
Ile	Trp	Pro	Glu	Tyr	Lys	Asn	Arg	Thr	Ile	Leu	Asp	Ile	Thr	Asn	Asn		
	50					55					60						
Leu	Ser	Ile	Val	Ile	Leu	Ala	Leu	Arg	Pro	Ser	Asp	Lys	Gly	Thr	Tyr		
65						70				75					80		
Glu	Cys	Val	Val	Leu	Lys	Tyr	Glu	Lys	Asp	Ala	Phe	Lys	Arg	Glu	His		
				85					90					95			
Leu	Ala	Glu	Val	Thr	Leu	Ser	Val	Lys	Ala	Asp	Phe	Ser	Thr	Pro	Ser		
			100					105						110			
Ile	Ser	Asp	Phe	Glu	Thr	Pro	Thr	Ser	Asn	Ile	Arg	Arg	Ile	Ile	Cys		
		115					120						125				
Ser	Thr	Ser	Gly	Gly	Phe	Pro	Glu	Pro	His	Leu	Ser	Trp	Leu	Glu	Asn		
	130					135					140						
Gly	Glu	Glu	Leu	Asn	Ala	Ile	Asn	Thr	Thr	Val	Ser	Gln	Asp	Pro	Glu		
145					150					155					160		
Thr	Glu	Leu	Tyr	Ala	Val	Ser	Ser	Lys	Leu	Asp	Phe	Asn	Met	Thr	Thr		
				165					170					175			
Asn	His	Ser	Phe	Met	Cys	Leu	Ile	Lys	Tyr	Gly	His	Leu	Arg	Val	Asn		
			180					185					190				
Gln	Thr	Phe	Asn	Trp	Asn	Thr	Thr	Lys	Gln	Glu	His	Phe	Pro	Asp	Asn		
		195					200					205					

<210> 107
 <211> 208
 <212> БЕЛОК
 <213> Искусственная последовательность

<220>
 <223> CD80 v53 ECD

<400> 107

Val	Ile	His	Val	Thr	Lys	Glu	Val	Lys	Glu	Val	Ala	Thr	Leu	Ser	Cys		
1				5					10					15			

044346

Gly His Asn Val Ser Val Glu Glu Leu Ala Gln Thr Val Ile Phe Trp
 20 25 30

Gln Lys Glu Gly Lys Leu Val Leu Thr Met Gln Ser Gly Asp Met Asn
 35 40 45

Ile Trp Pro Glu Tyr Lys Asn Arg Thr Ile Phe Asp Ile Thr Asn Asn
 50 55 60

Leu Ser Ile Val Ile Leu Ala Leu Arg Pro Ser Asp Glu Gly Thr Tyr
 65 70 75 80

Arg Cys Ile Val Ile Lys Tyr Glu Arg Leu Glu Asn Gln Gly Glu His
 85 90 95

Leu Ala Glu Val Thr Leu Ser Val Lys Ala Asp Phe Pro Thr Pro Ser
 100 105 110

Ile Ser Asp Phe Glu Ile Pro Thr Ser Asn Ile Arg Arg Ile Ile Cys
 115 120 125

Ser Thr Ser Gly Gly Phe Pro Glu Pro His Leu Ser Trp Leu Glu Asn
 130 135 140

Gly Glu Glu Leu Asn Ala Ile Asn Thr Thr Val Ser Gln Asp Pro Glu
 145 150 155 160

Thr Glu Leu Tyr Ala Val Ser Ser Lys Leu Asp Phe Asn Met Thr Thr
 165 170 175

Asn His Ser Phe Met Cys Leu Ile Lys Tyr Gly His Leu Arg Val Asn
 180 185 190

Gln Thr Phe Asn Trp Asn Thr Thr Lys Gln Glu His Phe Pro Asp Asn
 195 200 205

<210> 108

<211> 208

<212> БЕЛОК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> CD80 v54 ECD

<400> 108

Val Ile His Val Thr Lys Glu Val Lys Glu Val Ala Thr Leu Ser Cys
 1 5 10 15

044346

Gly His Asn Val Ser Val Glu Glu Leu Ala Gln Thr Arg Ile Tyr Trp
 20 25 30

Gln Lys Glu Lys Lys Met Val Leu Thr Met Met Ser Gly Asp Met Asn
 35 40 45

Ile Trp Pro Glu Tyr Lys Asn Arg Thr Ile Phe Asp Ile Thr Asn Asn
 50 55 60

Leu Ser Ile Met Ile Pro Ala Pro Arg Pro Ser Asp Glu Gly Thr Tyr
 65 70 75 80

Glu Cys Val Val Leu Glu Tyr Glu Lys Asp Ala Phe Lys Arg Glu His
 85 90 95

Leu Ala Glu Val Thr Leu Ser Val Lys Ala Asp Phe Pro Thr Pro Ser
 100 105 110

Ile Ser Asp Phe Glu Ile Pro Thr Ser Asn Ile Arg Arg Ile Ile Cys
 115 120 125

Ser Thr Ser Gly Gly Phe Pro Glu Pro His Leu Ser Trp Leu Glu Asn
 130 135 140

Gly Glu Glu Leu Asn Ala Ile Asn Thr Thr Val Ser Gln Asp Pro Glu
 145 150 155 160

Thr Glu Leu Tyr Ala Val Ser Ser Lys Leu Asp Phe Asn Met Thr Thr
 165 170 175

Asn His Ser Phe Met Cys Leu Ile Lys Tyr Gly His Leu Arg Val Asn
 180 185 190

Gln Thr Phe Asn Trp Asn Thr Thr Lys Gln Glu His Phe Pro Asp Asn
 195 200 205

<210> 109

<211> 238

<212> БЕЛОК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> ICOSL v1 ECD

<400> 109

Asp Thr Gln Glu Lys Glu Val Arg Ala Met Val Gly Ser Asp Val Glu
 1 5 10 15

044346

Leu Ser Cys Ala Cys Pro Glu Gly Ser Arg Phe Asp Leu Asn Asp Val
20 25 30

Tyr Val Tyr Trp Gln Thr Ser Glu Ser Lys Thr Val Val Thr Tyr His
35 40 45

Ile Pro Gln Ser Ser Ser Leu Glu Asn Val Asp Ser Arg Tyr Arg Asn
50 55 60

Arg Ala Leu Met Ser Pro Ala Gly Met Leu Arg Gly Asp Phe Ser Leu
65 70 75 80

Arg Leu Phe Asn Val Thr Pro Gln Asp Glu Gln Lys Phe His Cys Leu
85 90 95

Val Leu Ser Gln Ser Leu Gly Phe Gln Glu Val Leu Ser Val Glu Val
100 105 110

Thr Leu His Val Ala Ala Asn Phe Ser Val Pro Val Val Ser Ala Pro
115 120 125

His Ser Pro Ser Gln Asp Glu Leu Thr Phe Thr Cys Thr Ser Ile Asn
130 135 140

Gly Tyr Pro Arg Pro Asn Val Tyr Trp Ile Asn Lys Thr Asp Asn Ser
145 150 155 160

Leu Leu Asp Gln Ala Leu Gln Asn Asp Thr Val Phe Leu Asn Met Arg
165 170 175

Gly Leu Tyr Asp Val Val Ser Val Leu Arg Ile Ala Arg Thr Pro Ser
180 185 190

Val Asn Ile Gly Cys Cys Ile Glu Asn Val Leu Leu Gln Gln Asn Leu
195 200 205

Thr Val Gly Ser Gln Thr Gly Asn Asp Ile Gly Glu Arg Asp Lys Ile
210 215 220

Thr Glu Asn Pro Val Ser Thr Gly Glu Lys Asn Ala Ala Thr
225 230 235

<210> 110

<211> 238

<212> БЕЛОК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> ICOSL v2 ECD

044346

<400> 110

Asp Thr Gln Glu Lys Glu Val Arg Ala Met Val Gly Ser Asp Val Glu
 1 5 10 15

Leu Ser Cys Ala Cys Pro Glu Gly Ser Arg Phe Asp Leu Asn Asp Val
 20 25 30

Tyr Val Tyr Trp Gln Thr Ser Glu Ser Lys Thr Val Val Thr Tyr His
 35 40 45

Ile Pro Gln His Ser Ser Leu Glu Asn Val Asp Ser Arg Tyr Arg Asn
 50 55 60

Arg Ala Leu Met Ser Pro Ala Gly Met Leu Arg Gly Asp Phe Ser Leu
 65 70 75 80

Arg Leu Phe Asn Val Thr Pro Gln Asp Glu Gln Lys Phe His Cys Leu
 85 90 95

Val Leu Ser Gln Ser Leu Gly Phe Gln Glu Val Leu Ser Val Glu Val
 100 105 110

Thr Leu His Val Ala Ala Asn Phe Ser Val Pro Val Val Ser Ala Pro
 115 120 125

His Ser Pro Ser Gln Asp Glu Leu Thr Phe Thr Cys Thr Ser Ile Asn
 130 135 140

Gly Tyr Pro Arg Pro Asn Val Tyr Trp Ile Asn Lys Thr Asp Asn Ser
 145 150 155 160

Leu Leu Asp Gln Ala Leu Gln Asn Asp Thr Val Phe Leu Asn Met Arg
 165 170 175

Gly Leu Tyr Asp Val Val Ser Val Leu Arg Ile Ala Arg Thr Pro Ser
 180 185 190

Val Asn Ile Gly Cys Cys Ile Glu Asn Val Leu Leu Gln Gln Asn Leu
 195 200 205

Thr Val Gly Ser Gln Thr Gly Asn Asp Ile Gly Glu Arg Asp Lys Ile
 210 215 220

Thr Glu Asn Pro Val Ser Thr Gly Glu Lys Asn Ala Ala Thr
 225 230 235

<210> 111
 <211> 238
 <212> БЕЛОК
 <213> Искусственная последовательность

<220>
 <223> ICOSL v3 ECD

<400> 111

Asp Thr Gln Glu Lys Glu Val Arg Ala Met Val Gly Ser Asp Val Glu
 1 5 10 15

Leu Ser Cys Ala Cys Pro Glu Gly Ser Arg Phe Asp Leu Asn Asp Val
 20 25 30

Tyr Val Tyr Trp Gln Thr Ser Glu Ser Lys Thr Val Val Thr Tyr His
 35 40 45

Ile Pro Gln Asp Ser Ser Leu Glu Asn Val Asp Ser Arg Tyr Arg Asn
 50 55 60

Arg Ala Leu Met Ser Pro Ala Gly Met Leu Arg Gly Asp Phe Ser Leu
 65 70 75 80

Arg Leu Phe Asn Val Thr Pro Gln Asp Glu Gln Lys Phe His Cys Leu
 85 90 95

Val Leu Ser Gln Ser Leu Gly Phe Gln Glu Val Leu Ser Val Glu Val
 100 105 110

Thr Leu His Val Ala Ala Asn Phe Ser Val Pro Val Val Ser Ala Pro
 115 120 125

His Ser Pro Ser Gln Asp Glu Leu Thr Phe Thr Cys Thr Ser Ile Asn
 130 135 140

Gly Tyr Pro Arg Pro Asn Val Tyr Trp Ile Asn Lys Thr Asp Asn Ser
 145 150 155 160

Leu Leu Asp Gln Ala Leu Gln Asn Asp Thr Val Phe Leu Asn Met Arg
 165 170 175

Gly Leu Tyr Asp Val Val Ser Val Leu Arg Ile Ala Arg Thr Pro Ser
 180 185 190

Val Asn Ile Gly Cys Cys Ile Glu Asn Val Leu Leu Gln Gln Asn Leu
 195 200 205

Thr Val Gly Ser Gln Thr Gly Asn Asp Ile Gly Glu Arg Asp Lys Ile

044346

210 215 220
 Thr Glu Asn Pro Val Ser Thr Gly Glu Lys Asn Ala Ala Thr
 225 230 235
 <210> 112
 <211> 238
 <212> БЕЛОК
 <213> Искусственная последовательность
 <220>
 <223> ICOSL v4 ECD
 <400> 112
 Asp Thr Gln Glu Lys Glu Val Arg Ala Met Val Gly Ser Asp Val Glu
 1 5 10 15
 Leu Ser Cys Ala Cys Pro Glu Gly Ser Arg Phe Asp Leu Asn Asp Val
 20 25 30
 Tyr Val Tyr Trp Gln Thr Ser Glu Ser Lys Thr Val Val Thr Tyr His
 35 40 45
 Ile Pro Gln Tyr Ser Ser Leu Glu Tyr Val Asp Ser Arg Tyr Arg Asn
 50 55 60
 Arg Ala Leu Met Ser Pro Ala Gly Met Leu Arg Gly Asp Phe Ser Leu
 65 70 75 80
 Arg Leu Phe Asn Val Thr Pro Gln Asp Glu Gln Lys Phe His Cys Leu
 85 90 95
 Val Leu Ser Gln Ser Leu Gly Phe Gln Glu Val Leu Ser Val Glu Val
 100 105 110
 Thr Leu His Val Ala Ala Asn Phe Ser Val Pro Val Val Ser Ala Pro
 115 120 125
 His Ser Pro Ser Gln Asp Glu Leu Thr Leu Thr Cys Thr Ser Ile Asn
 130 135 140
 Gly Tyr Pro Arg Pro Asn Val Tyr Trp Ile Asn Lys Thr Asp Asn Ser
 145 150 155 160
 Leu Leu Asp Gln Ala Leu Gln Asn Asp Thr Val Phe Leu Asn Met Arg
 165 170 175
 Gly Leu Tyr Asp Val Val Ser Val Leu Arg Ile Ala Arg Thr Pro Ser
 180 185 190

Val Asn Ile Gly Cys Cys Ile Glu Asn Val Pro Leu Gln Gln Asn Leu
195 200 205

Thr Val Gly Ser Gln Thr Gly Asn Asp Ile Gly Glu Arg Asp Lys Ile
210 215 220

Thr Glu Asn Pro Val Ser Thr Gly Glu Lys Asn Ala Ala Thr
225 230 235

<210> 113

<211> 238

<212> БЕЛОК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> ICOSL v5 ECD

<400> 113

Asp Thr Gln Glu Lys Glu Val Arg Ala Met Val Gly Ser Asp Val Glu
1 5 10 15

Leu Ser Cys Ala Cys Pro Glu Gly Ser Arg Phe Asp Leu Asn Asp Val
20 25 30

Tyr Val Tyr Trp Gln Thr Ser Glu Ser Lys Thr Val Val Thr Tyr His
35 40 45

Ile Pro Gln His Ser Ser Leu Glu Tyr Val Asp Ser Arg Tyr Arg Asn
50 55 60

Arg Ala Leu Met Ser Pro Ala Gly Met Leu Arg Gly Asp Phe Ser Leu
65 70 75 80

Arg Leu Phe Asn Val Thr Pro Gln Asp Glu Gln Lys Phe His Cys Leu
85 90 95

Val Leu Ser Pro Ser Leu Gly Phe Gln Glu Val Leu Ser Val Glu Val
100 105 110

Thr Leu His Val Ala Ala Asn Phe Ser Val Pro Val Val Ser Ala Pro
115 120 125

His Ser Pro Ser Gln Asp Glu Leu Thr Phe Thr Cys Thr Ser Ile Asn
130 135 140

Gly Tyr Pro Arg Pro Asn Val Tyr Trp Ile Asn Lys Thr Asp Asn Ser
145 150 155 160

044346

Leu Leu Asp Gln Ala Leu Gln Asn Asp Thr Val Phe Leu Asn Met Arg
 165 170 175

Gly Leu Tyr Asp Val Val Ser Val Leu Arg Ile Ala Arg Thr Pro Ser
 180 185 190

Val Asn Ile Gly Cys Cys Ile Glu Asn Val Leu Leu Gln Gln Asn Leu
 195 200 205

Thr Val Gly Ser Gln Thr Gly Asn Asp Ile Gly Glu Arg Asp Lys Ile
 210 215 220

Thr Glu Asn Pro Val Ser Thr Gly Glu Lys Asn Ala Ala Thr
 225 230 235

<210> 114

<211> 238

<212> БЕЛОК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> ICOSL v6 ECD

<400> 114

Asp Thr Gln Glu Lys Glu Val Arg Ala Met Val Gly Ser Asp Val Glu
 1 5 10 15

Leu Ser Cys Ala Cys Pro Glu Gly Ser Arg Phe Asp Leu Asn Asp Val
 20 25 30

Tyr Val Tyr Trp Gln Thr Ser Glu Ser Lys Thr Val Val Thr Tyr His
 35 40 45

Ile Pro Gln Ser Ser Ser Leu Glu Asn Val Asp Ser Arg Tyr Arg Asn
 50 55 60

Arg Ala Leu Met Ser Pro Ala Gly Met Leu Arg Gly Asp Phe Ser Leu
 65 70 75 80

Arg Leu Phe Asn Val Thr Pro Gln Asp Glu Gln Lys Phe His Cys Leu
 85 90 95

Val Leu Ser Gln Ser Leu Gly Phe Gln Glu Val Leu Ser Val Glu Val
 100 105 110

Thr Leu His Val Ala Ala Asn Phe Ser Val Pro Val Val Ser Ala Pro
 115 120 125

044346

His Ser Pro Ser Gln Asp Glu Leu Thr Phe Thr Cys Thr Ser Ile Asn
 130 135 140

Gly Cys Pro Arg Pro Asn Val Cys Trp Ile Asn Lys Thr Asp Asn Ser
 145 150 155 160

Leu Leu Asp Gln Ala Leu Gln Asn Asp Thr Val Phe Leu Asn Met Arg
 165 170 175

Gly Leu Tyr Asp Val Val Ser Val Leu Arg Ile Ala Arg Thr Pro Ser
 180 185 190

Val Asn Ile Gly Cys Cys Ile Glu Asn Val Leu Leu Gln Gln Asn Leu
 195 200 205

Thr Val Gly Ser Gln Thr Gly Asn Asp Ile Gly Glu Arg Asp Lys Ile
 210 215 220

Thr Glu Asn Pro Val Ser Thr Gly Glu Lys Asn Ala Ala Thr
 225 230 235

<210> 115

<211> 238

<212> БЕЛОК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> ICOSL v7 ECD

<400> 115

Asp Thr Gln Glu Lys Glu Val Arg Ala Met Val Gly Ser Asp Val Glu
 1 5 10 15

Leu Ser Cys Ala Cys Pro Glu Gly Ser Arg Phe Asp Leu Asn Asp Val
 20 25 30

Tyr Val Tyr Trp Gln Thr Ser Glu Ser Lys Thr Val Val Thr Tyr His
 35 40 45

Ile Pro Gln His Ser Ser Leu Glu Asn Val Asp Ser Arg Tyr Arg Asn
 50 55 60

Arg Ala Leu Met Ser Pro Ala Gly Met Leu Arg Gly Asp Phe Ser Leu
 65 70 75 80

Arg Leu Phe Asn Val Thr Pro Gln Asp Glu Gln Lys Phe His Cys Leu
 85 90 95

Val Leu Ser Gln Ser Leu Gly Phe Gln Glu Val Leu Ser Val Glu Val

044346

100 105 110
 Thr Leu His Val Ala Ala Asn Phe Ser Val Pro Val Val Ser Ala Pro
 115 120 125
 His Ser Pro Ser Gln Asp Glu Leu Thr Phe Thr Cys Thr Ser Ile Asn
 130 135 140
 Gly Tyr Pro Arg Pro Asn Val Tyr Trp Ile Asn Lys Thr Asp Asn Ser
 145 150 155 160
 Leu Leu Asp Gln Ala Leu Gln Asn Asp Thr Val Phe Leu Asn Met Arg
 165 170 175
 Gly Leu Tyr Asp Val Val Ser Val Leu Arg Ile Ala Arg Thr Pro Ser
 180 185 190
 Val Asn Ile Gly Cys Arg Ile Glu Asn Val Leu Leu Gln Gln Asn Leu
 195 200 205
 Thr Val Gly Ser Gln Thr Gly Asn Asp Ile Gly Glu Arg Asp Lys Ile
 210 215 220
 Thr Glu Asn Pro Val Ser Thr Gly Glu Lys Asn Ala Ala Thr
 225 230 235
 <210> 116
 <211> 238
 <212> БЕЛОК
 <213> Искусственная последовательность
 <220>
 <223> ICOSL v8 ECD
 <400> 116
 Asp Thr Gln Glu Lys Glu Val Arg Ala Met Val Gly Ser Asp Val Glu
 1 5 10 15
 Leu Ser Cys Ala Cys Pro Glu Gly Ser Arg Phe Asp Leu Asn Asp Val
 20 25 30
 Tyr Val Tyr Trp Gln Thr Ser Glu Ser Lys Thr Val Val Thr Tyr His
 35 40 45
 Ile Pro Gln His Ser Ser Leu Glu Asn Val Asp Ser Arg Tyr Arg Asn
 50 55 60
 Arg Ala Leu Met Ser Pro Ala Gly Met Leu Arg Gly Asp Phe Ser Leu
 65 70 75 80

044346

Arg Leu Phe Asn Val Thr Pro Gln Asp Glu Gln Lys Phe His Cys Leu
85 90 95

Val Leu Ser Gln Ser Leu Gly Phe Gln Glu Val Leu Ser Val Glu Val
100 105 110

Thr Leu His Val Ala Ala Asn Phe Ser Val Pro Val Val Ser Ala Pro
115 120 125

His Ser Pro Ser Gln Asp Glu Leu Thr Phe Thr Asp Thr Ser Ile Asn
130 135 140

Gly Tyr Pro Arg Pro Asn Val Tyr Trp Ile Asn Lys Thr Asp Asn Ser
145 150 155 160

Leu Leu Asp Gln Ala Leu Gln Asn Asp Thr Val Phe Leu Asn Met Arg
165 170 175

Gly Leu Tyr Asp Val Val Ser Val Leu Arg Ile Ala Arg Thr Pro Ser
180 185 190

Val Asn Ile Gly Cys Cys Ile Glu Asn Val Leu Leu Gln Gln Asn Leu
195 200 205

Thr Val Gly Ser Gln Thr Gly Asn Asp Ile Gly Glu Arg Asp Lys Ile
210 215 220

Ala Glu Asn Pro Val Ser Thr Gly Glu Lys Asn Ala Ala Thr
225 230 235

<210> 117

<211> 238

<212> БЕЛОК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> ICOSL v9 ECD

<400> 117

Asp Thr Gln Glu Lys Glu Val Arg Ala Met Val Gly Ser Asp Val Glu
1 5 10 15

Leu Ser Cys Ala Cys Pro Glu Gly Ser Arg Phe Asp Leu Asn Asp Val
20 25 30

Tyr Val Tyr Trp Gln Thr Ser Glu Ser Lys Thr Val Val Thr Tyr His
35 40 45

044346

Ile Pro Gln His Ser Ser Leu Glu Asn Val Asp Ser Arg Tyr Arg Asn
50 55 60

Arg Ala Leu Met Ser Pro Ala Gly Met Leu Arg Gly Asp Phe Ser Leu
65 70 75 80

Arg Leu Phe Asn Val Thr Pro Gln Asp Glu Gln Lys Phe His Cys Leu
85 90 95

Val Leu Ser Gln Ser Leu Gly Phe Gln Glu Val Leu Ser Val Glu Val
100 105 110

Thr Leu His Val Ala Ala Asn Phe Ser Val Pro Val Val Ser Ala Pro
115 120 125

His Ser Pro Ser Gln Asp Glu Leu Thr Phe Thr Cys Thr Ser Ile Asn
130 135 140

Gly Tyr Pro Arg Pro Asn Val Tyr Trp Ile Asn Lys Thr Asp Asn Ser
145 150 155 160

Leu Leu Asp Gln Ala Leu Gln Asn Asp Thr Val Phe Leu Asn Met Arg
165 170 175

Gly Leu Tyr Asp Val Val Ser Val Leu Arg Ile Ala Arg Thr Pro Ser
180 185 190

Val Asn Ile Gly Cys Arg Ile Glu Asn Val Leu Leu Gln Gln Asn Leu
195 200 205

Thr Val Gly Ser Gln Thr Gly Asn Asp Ile Gly Glu Arg Asp Lys Ile
210 215 220

Ala Glu Asn Pro Val Ser Thr Gly Glu Lys Asn Ala Ala Thr
225 230 235

<210> 118

<211> 238

<212> БЕЛОК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> ICOSL v10 ECD

<400> 118

Asp Thr Gln Glu Lys Glu Val Arg Ala Met Val Gly Ser Asp Val Glu
1 5 10 15

044346

Leu Ser Cys Ala Cys Pro Glu Gly Ser Arg Phe Asp Leu Asn Asp Val
20 25 30

Tyr Val Tyr Trp Gln Thr Ser Glu Ser Lys Thr Val Val Thr Tyr His
35 40 45

Ile Pro Gln His Ser Ser Leu Glu Asn Val Asp Ser Arg Tyr Arg Asn
50 55 60

Arg Ala Leu Met Ser Pro Ala Gly Met Leu Arg Gly Asp Phe Ser Leu
65 70 75 80

Arg Leu Phe Asn Val Thr Pro Gln Asp Glu Gln Arg Phe His Cys Leu
85 90 95

Val Leu Ser Gln Ser Leu Gly Phe Gln Glu Val Leu Ser Val Glu Val
100 105 110

Thr Leu His Val Ala Ala Asn Phe Ser Val Pro Val Val Ser Ala Pro
115 120 125

His Ser Pro Ser Gln Asp Glu Leu Thr Phe Thr Cys Thr Ser Ile Asn
130 135 140

Gly Tyr Pro Arg Pro Asn Val Tyr Trp Ile Asn Lys Thr Asp Asn Ser
145 150 155 160

Leu Leu Asp Gln Ala Leu Gln Asn Asp Thr Val Phe Leu Asn Met Arg
165 170 175

Gly Leu Tyr Asp Val Val Ser Val Leu Arg Ile Ala Arg Thr Pro Ser
180 185 190

Val Asn Ile Gly Cys Cys Ile Glu Asn Val Leu Leu Gln Gln Asn Leu
195 200 205

Thr Val Gly Ser Gln Thr Gly Asn Asp Ile Gly Glu Arg Asp Lys Ile
210 215 220

Thr Glu Asn Pro Val Ser Thr Gly Glu Lys Asn Ala Ala Thr
225 230 235

<210> 119

<211> 238

<212> БЕЛОК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> ICOSL v11 ECD

044346

<400> 119

Asp Thr Gln Glu Lys Glu Val Arg Ala Met Val Gly Ser Asp Val Glu
1 5 10 15

Leu Ser Cys Ala Cys Pro Glu Gly Ser Arg Phe Asp Leu Asn Asp Val
20 25 30

Tyr Val Tyr Trp Gln Thr Ser Glu Ser Lys Thr Val Val Thr Tyr His
35 40 45

Ile Pro Gln His Ser Ser Leu Glu Asn Val Asp Ser Arg Tyr Arg Asn
50 55 60

Arg Ala Leu Met Ser Pro Ala Gly Met Leu Arg Gly Asp Phe Ser Leu
65 70 75 80

Arg Leu Phe Asn Val Thr Pro Gln Asp Glu Gln Lys Phe His Cys Leu
85 90 95

Val Leu Gly Gln Ser Leu Gly Phe Gln Glu Val Leu Ser Val Glu Val
100 105 110

Thr Leu His Val Ala Ala Asn Phe Ser Val Pro Val Val Ser Ala Pro
115 120 125

His Ser Pro Ser Gln Asp Glu Leu Thr Phe Thr Cys Thr Ser Ile Asn
130 135 140

Gly Tyr Pro Arg Pro Asn Val Tyr Trp Ile Asn Lys Thr Asp Asn Ser
145 150 155 160

Leu Leu Asp Gln Ala Leu Gln Asn Asp Thr Val Phe Leu Asn Met Arg
165 170 175

Gly Leu Tyr Asp Val Val Ser Val Leu Arg Ile Ala Arg Thr Pro Ser
180 185 190

Val Asn Ile Gly Cys Cys Ile Glu Asn Val Leu Leu Gln Gln Asn Leu
195 200 205

Thr Val Gly Ser Gln Thr Gly Asn Asp Ile Gly Glu Arg Asp Lys Ile
210 215 220

Thr Glu Asn Pro Val Ser Thr Gly Glu Lys Asn Ala Ala Thr
225 230 235

044346

<210> 120
 <211> 238
 <212> БЕЛОК
 <213> Искусственная последовательность

 <220>
 <223> ICOSL v12 ECD

 <400> 120

 Asp Thr Gln Glu Lys Glu Val Arg Ala Met Val Gly Ser Asp Val Glu
 1 5 10 15

 Leu Ser Cys Ala Cys Pro Glu Gly Ser Arg Phe Asp Leu Asn Asp Val
 20 25 30

 Tyr Val Tyr Trp Gln Thr Ser Glu Ser Lys Thr Val Val Thr Tyr His
 35 40 45

 Ile Pro Gln Tyr Ser Ser Leu Glu Asn Val Asp Ser Arg Tyr Arg Asn
 50 55 60

 Arg Ala Leu Met Ser Pro Ala Gly Met Leu Arg Gly Asp Phe Ser Leu
 65 70 75 80

 Arg Leu Phe Asn Val Thr Pro Gln Asp Glu Gln Lys Phe His Cys Leu
 85 90 95

 Val Leu Ser Gln Ser Leu Gly Phe Gln Glu Val Leu Ser Val Glu Val
 100 105 110

 Thr Leu His Val Ala Ala Asn Phe Ser Val Pro Val Val Ser Ala Pro
 115 120 125

 His Ser Pro Ser Gln Asp Glu Leu Thr Phe Thr Cys Thr Ser Ile Asn
 130 135 140

 Gly Tyr Pro Arg Pro Asn Val Tyr Trp Ile Asn Lys Thr Asp Asn Ser
 145 150 155 160

 Leu Leu Asp Gln Ala Leu Gln Asn Asp Thr Val Phe Leu Asn Met Arg
 165 170 175

 Gly Leu Tyr Asp Val Val Ser Val Leu Arg Ile Ala Arg Thr Pro Ser
 180 185 190

 Val Asn Ile Gly Cys Cys Ile Glu Asn Val Leu Leu Gln Gln Asn Leu
 195 200 205

 Thr Val Gly Ser Gln Thr Gly Asn Asp Ile Gly Glu Arg Asp Lys Ile

044346

210 215 220

Thr Glu Asn Pro Val Ser Thr Gly Glu Lys Asn Ala Ala Thr
 225 230 235

<210> 121
 <211> 238
 <212> БЕЛОК
 <213> Искусственная последовательность

<220>
 <223> ICOSL v13 ECD

<400> 121

Asp Thr Gln Glu Lys Glu Val Arg Ala Met Val Gly Ser Asp Val Glu
 1 5 10 15

Leu Ser Cys Ala Cys Pro Glu Gly Ser Arg Phe Asp Leu Asn Asp Val
 20 25 30

Tyr Val Tyr Trp Gln Thr Ser Glu Ser Lys Thr Val Val Thr Tyr His
 35 40 45

Ile Pro Gln Asn Ser Ser Leu Glu Tyr Val Asp Ser Arg Tyr Arg Asn
 50 55 60

Arg Ala Leu Met Ser Pro Ala Gly Met Leu Arg Gly Asp Phe Ser Leu
 65 70 75 80

Arg Leu Phe Asn Val Thr Pro Gln Asp Glu Gln Lys Phe His Cys Leu
 85 90 95

Val Leu Ser Gln Ser Leu Gly Phe Gln Glu Val Leu Ser Val Glu Val
 100 105 110

Thr Leu His Val Ala Ala Asn Phe Ser Val Pro Val Val Ser Ala Pro
 115 120 125

His Ser Pro Ser Gln Asp Glu Leu Thr Phe Thr Cys Thr Ser Ile Asn
 130 135 140

Gly Tyr Pro Arg Pro Asn Val Tyr Trp Ile Asn Lys Thr Asp Asn Ser
 145 150 155 160

Leu Leu Asp Gln Ala Leu Gln Asn Asp Thr Val Phe Leu Asn Met Arg
 165 170 175

Gly Leu Tyr Asp Val Val Ser Val Leu Arg Ile Ala Arg Thr Pro Ser
 180 185 190

Val Asn Ile Gly Cys Cys Ile Glu Asn Val Leu Leu Gln Gln Asn Leu
 195 200 205

Thr Val Gly Ser Gln Thr Gly Asn Asp Ile Gly Glu Arg Asp Lys Ile
 210 215 220

Thr Glu Asn Pro Val Ser Thr Gly Glu Lys Asn Ala Ala Thr
 225 230 235

<210> 122

<211> 238

<212> БЕЛОК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> ICOSL v14 ECD

<400> 122

Asp Thr Gln Glu Lys Glu Val Arg Ala Met Val Gly Ser Asp Val Glu
 1 5 10 15

Leu Ser Cys Ala Cys Pro Glu Gly Ser Arg Phe Asp Leu Asn Asp Val
 20 25 30

Tyr Val Tyr Trp Gln Thr Ser Glu Ser Lys Thr Val Val Thr Tyr His
 35 40 45

Ile Pro Gln Asn Ser Ser Leu Glu Tyr Val Asp Ser Arg Tyr Arg Asn
 50 55 60

Arg Ala Leu Met Ser Pro Ala Gly Met Leu Arg Gly Asp Phe Ser Leu
 65 70 75 80

Arg Leu Phe Asn Val Thr Pro Gln Asp Glu Gln Lys Phe His Cys Leu
 85 90 95

Val Leu Ser Pro Ser Leu Gly Phe Gln Glu Val Leu Ser Val Glu Val
 100 105 110

Thr Leu His Val Ala Ala Asn Phe Ser Val Pro Val Val Ser Ala Pro
 115 120 125

His Ser Pro Ser Gln Asp Glu Leu Thr Phe Thr Cys Thr Ser Ile Asn
 130 135 140

Gly Tyr Pro Arg Pro Asn Val Tyr Trp Ile Asn Lys Thr Asp Asn Ser
 145 150 155 160

044346

Leu Leu Asp Gln Ala Leu Gln Asn Asp Thr Val Phe Leu Asn Met Arg
 165 170 175

Gly Leu Tyr Asp Val Val Ser Val Leu Arg Ile Ala Arg Thr Pro Ser
 180 185 190

Val Asn Ile Gly Cys Cys Ile Glu Asn Val Leu Leu Gln Gln Asn Leu
 195 200 205

Thr Val Gly Ser Gln Thr Gly Asn Asp Ile Gly Glu Arg Asp Lys Ile
 210 215 220

Thr Glu Asn Pro Val Ser Thr Gly Glu Lys Asn Ala Ala Thr
 225 230 235

<210> 123

<211> 238

<212> БЕЛОК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> ICOSL v15 ECD

<400> 123

Asp Thr Gln Glu Lys Glu Val Arg Ala Met Val Gly Ser Asp Val Glu
 1 5 10 15

Leu Ser Cys Ala Cys Pro Glu Gly Ser Arg Phe Asp Leu Asn Asp Val
 20 25 30

Tyr Val Tyr Trp Gln Thr Ser Glu Ser Lys Thr Val Val Thr Tyr His
 35 40 45

Ile Pro Gln Ser Ser Ser Leu Glu Asn Val Asp Ser Arg Tyr Arg Asn
 50 55 60

Arg Ala Leu Met Ser Pro Ala Gly Met Leu Arg Gly Asp Phe Ser Leu
 65 70 75 80

Arg Leu Phe Asn Val Thr Pro Gln Asp Glu Gln Lys Phe His Cys Leu
 85 90 95

Val Leu Ser Gln Ser Leu Gly Phe Gln Glu Val Leu Ser Val Glu Val
 100 105 110

Thr Leu His Val Ala Ala Asn Phe Ser Val Pro Val Val Ser Ala Pro
 115 120 125

044346

His Gly Pro Ser Gln Asp Glu Leu Thr Phe Thr Cys Thr Ser Ile Asn
 130 135 140

Gly Tyr Pro Arg Pro Asn Val Cys Trp Ile Asn Lys Thr Asp Asn Ser
 145 150 155 160

Leu Leu Asp Gln Ala Leu Gln Asn Asp Thr Val Phe Leu Asn Met Arg
 165 170 175

Gly Leu Tyr Asp Val Val Ser Val Leu Arg Ile Ala Arg Thr Pro Ser
 180 185 190

Val Asn Ile Gly Cys Cys Ile Glu Asn Val Leu Leu Gln Gln Asn Leu
 195 200 205

Thr Val Gly Ser Gln Thr Gly Asn Asp Ile Gly Glu Arg Asp Lys Ile
 210 215 220

Thr Glu Asn Pro Val Ser Thr Gly Glu Lys Asn Ala Ala Thr
 225 230 235

<210> 124

<211> 238

<212> БЕЛОК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> ICOSL v16 ECD

<400> 124

Asp Thr Gln Glu Lys Glu Val Arg Ala Met Val Gly Ser Asp Val Glu
 1 5 10 15

Leu Ser Cys Ala Cys Pro Glu Gly Ser Arg Phe Asp Leu Asn Asp Val
 20 25 30

Tyr Val Tyr Trp Gln Thr Ser Glu Ser Lys Thr Val Val Thr Tyr His
 35 40 45

Ile Pro Gln Ser Ser Ser Leu Glu Asn Val Asp Ser Arg Tyr Arg Asn
 50 55 60

Arg Ala Leu Met Ser Pro Ala Gly Met Leu Arg Gly Asp Phe Ser Leu
 65 70 75 80

Arg Leu Phe Asn Val Thr Pro Gln Asp Glu Gln Lys Phe His Cys Leu
 85 90 95

Val Leu Ser Gln Ser Leu Gly Phe Gln Glu Val Leu Ser Val Glu Val

044346

100 105 110
 Thr Leu His Val Ala Ala Asn Phe Ser Val Pro Val Val Ser Ala Pro
 115 120 125
 His Ser Pro Ser Gln Asp Glu Leu Thr Phe Thr Cys Thr Ser Ile Asn
 130 135 140
 Gly Tyr Pro Arg Pro Asn Val Cys Trp Ile Asn Lys Thr Asp Asn Ser
 145 150 155 160
 Leu Leu Asp Gln Ala Leu Gln Asn Asp Thr Val Phe Leu Asn Met Arg
 165 170 175
 Gly Leu Tyr Asp Val Val Ser Val Leu Arg Ile Ala Arg Thr Pro Ser
 180 185 190
 Val Asn Ile Gly Cys Cys Ile Glu Asn Val Leu Leu Gln Gln Asn Leu
 195 200 205
 Thr Val Gly Ser Gln Thr Gly Asn Asp Ile Gly Glu Arg Asp Lys Ile
 210 215 220
 Thr Glu Asn Pro Val Ser Thr Gly Glu Lys Asn Ala Ala Thr
 225 230 235
 <210> 125
 <211> 238
 <212> БЕЛОК
 <213> Искусственная последовательность
 <220>
 <223> ICOSL v17 ECD
 <400> 125
 Asp Thr Gln Glu Lys Glu Val Arg Ala Met Val Gly Ser Asp Val Glu
 1 5 10 15
 Leu Ser Cys Ala Cys Pro Glu Gly Ser Arg Phe Asp Leu Asn Asp Val
 20 25 30
 Tyr Val Tyr Trp Gln Thr Ser Glu Ser Lys Thr Val Val Thr Tyr His
 35 40 45
 Ile Pro Gln Ser Ser Ser Leu Glu Asn Val Asp Ser Arg Tyr Arg Asn
 50 55 60
 Arg Ala Leu Met Ser Pro Ala Gly Met Leu Arg Gly Asp Phe Ser Leu
 65 70 75 80

044346

Arg Leu Phe Asn Val Thr Pro Gln Asp Glu Gln Lys Phe His Cys Leu
85 90 95

Val Leu Ser Gln Ser Leu Gly Phe Gln Glu Val Leu Ser Val Glu Val
100 105 110

Thr Leu His Val Ala Ala Asn Phe Ser Val Pro Val Val Ser Ala Pro
115 120 125

His Ser Pro Ser Gln Asp Glu Leu Thr Phe Thr Cys Thr Ser Ile Asn
130 135 140

Gly Tyr Pro Arg Pro Asn Val Tyr Trp Ile Asn Lys Thr Asp Asn Ser
145 150 155 160

Leu Leu Asp Gln Ala Leu Gln Asn Asp Thr Val Phe Leu Asn Met Arg
165 170 175

Gly Leu Tyr Asp Val Val Ser Val Leu Arg Ile Ala Arg Thr Pro Ser
180 185 190

Val Asn Ile Gly Cys Arg Ile Glu Asn Val Leu Leu Gln Gln Asn Leu
195 200 205

Thr Val Gly Ser Gln Thr Gly Asn Asp Ile Gly Glu Arg Asp Lys Ile
210 215 220

Thr Glu Asn Pro Val Ser Thr Gly Glu Lys Asn Ala Ala Thr
225 230 235

<210> 126

<211> 238

<212> БЕЛОК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> ICOSL v18 ECD

<400> 126

Asp Thr Gln Glu Lys Glu Val Arg Ala Met Val Gly Ser Asp Val Glu
1 5 10 15

Leu Ser Cys Ala Cys Pro Glu Gly Ser Arg Phe Asp Leu Asn Asp Val
20 25 30

Tyr Val Tyr Trp Gln Thr Ser Glu Ser Lys Thr Val Val Thr Tyr His
35 40 45

044346

Ile Pro Gln Tyr Ser Ser Leu Glu Tyr Val Asp Ser Arg Tyr Arg Asn
50 55 60

Arg Ala Leu Met Ser Pro Ala Gly Met Leu Arg Gly Asp Phe Ser Leu
65 70 75 80

Arg Leu Phe Asn Val Thr Pro Gln Asp Glu Gln Lys Phe His Cys Leu
85 90 95

Val Leu Ser Gln Ser Leu Gly Phe Gln Glu Val Leu Ser Val Glu Val
100 105 110

Thr Leu His Val Ala Ala Asn Phe Ser Val Pro Val Val Ser Ala Pro
115 120 125

His Ser Pro Ser Gln Asp Glu Leu Thr Phe Thr Cys Thr Ser Ile Asn
130 135 140

Gly Tyr Pro Arg Pro Asn Val Cys Trp Ile Asn Lys Thr Asp Asn Ser
145 150 155 160

Leu Leu Asp Gln Ala Leu Gln Asn Asp Thr Val Phe Leu Asn Met Arg
165 170 175

Gly Leu Tyr Asp Val Val Ser Val Leu Arg Ile Ala Arg Thr Pro Ser
180 185 190

Val Asn Ile Gly Cys Cys Ile Glu Asn Val Leu Leu Gln Gln Asn Leu
195 200 205

Thr Val Gly Ser Gln Thr Gly Asn Asp Ile Gly Glu Arg Asp Lys Ile
210 215 220

Thr Glu Asn Pro Val Ser Thr Gly Glu Lys Asn Ala Ala Thr
225 230 235

<210> 127

<211> 238

<212> БЕЛОК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> ICOSL v19 ECD

<400> 127

Asp Thr Gln Glu Lys Glu Val Arg Ala Met Val Gly Ser Asp Val Glu
1 5 10 15

044346

Leu Ser Cys Ala Cys Pro Glu Gly Ser Arg Phe Asp Leu Asn Asp Val
20 25 30

Tyr Val Tyr Trp Gln Thr Ser Glu Ser Lys Thr Val Val Thr Tyr His
35 40 45

Ile Pro Gln Tyr Ser Ser Leu Glu Tyr Val Asp Ser Arg Tyr Arg Asn
50 55 60

Arg Ala Leu Met Ser Pro Ala Gly Met Leu Arg Gly Asp Phe Ser Leu
65 70 75 80

Arg Leu Phe Asn Val Thr Pro Gln Asp Glu Gln Lys Phe His Cys Leu
85 90 95

Val Leu Ser Gln Ser Leu Gly Phe Gln Glu Val Leu Ser Val Glu Val
100 105 110

Thr Leu His Val Ala Ala Asn Phe Ser Val Pro Val Val Ser Ala Pro
115 120 125

Pro Ser Pro Ser Gln Asp Glu Leu Thr Phe Thr Cys Thr Ser Ile Asn
130 135 140

Gly Tyr Pro Arg Pro Asn Val Tyr Trp Ile Asn Lys Thr Asp Asn Ser
145 150 155 160

Leu Leu Asp Gln Ala Leu Gln Asn Asp Thr Val Phe Leu Asn Met Arg
165 170 175

Gly Leu Tyr Asp Val Val Ser Val Leu Arg Ile Ala Arg Thr Pro Ser
180 185 190

Val Asn Ile Gly Cys Arg Ile Glu Asn Val Leu Leu Gln Gln Asn Leu
195 200 205

Thr Val Gly Ser Gln Thr Gly Asn Asp Ile Gly Glu Arg Asp Lys Ile
210 215 220

Thr Glu Asn Pro Val Ser Thr Gly Glu Lys Asn Ala Ala Thr
225 230 235

<210> 128

<211> 238

<212> БЕЛОК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> ICOSL v20 ECD

044346

<400> 128

Asp Thr Gln Glu Lys Glu Val Arg Ala Met Val Gly Ser Asp Val Glu
1 5 10 15

Leu Ser Cys Ala Cys Pro Glu Gly Ser Arg Phe Asp Leu Asn Asp Val
20 25 30

Tyr Val Tyr Trp Gln Thr Ser Glu Ser Lys Thr Val Val Thr Tyr His
35 40 45

Ile Pro Gln His Ser Ser Leu Glu Asn Val Asp Ser Arg Tyr Arg Asn
50 55 60

Arg Ala Leu Met Ser Pro Ala Gly Met Leu Arg Gly Asp Phe Ser Leu
65 70 75 80

Arg Leu Phe Asn Val Thr Pro Gln Asp Glu Gln Lys Phe His Cys Leu
85 90 95

Val Leu Ser Gln Ser Leu Gly Phe Gln Glu Val Leu Ser Val Glu Val
100 105 110

Thr Leu His Val Ala Ala Asn Phe Ser Val Pro Val Val Ser Ala Pro
115 120 125

His Ser Pro Ser Gln Asp Glu Leu Thr Phe Thr Cys Thr Ser Ile Asn
130 135 140

Gly Tyr Pro Arg Pro Asn Val Tyr Trp Ile Asn Lys Thr Asp Asn Ser
145 150 155 160

Pro Leu Asp Gln Ala Leu Gln Asn Asp Thr Val Phe Leu Asn Met Arg
165 170 175

Gly Leu Tyr Asp Val Val Ser Val Leu Arg Ile Ala Arg Thr Pro Ser
180 185 190

Val Asn Ile Gly Cys Arg Ile Glu Asn Val Leu Leu Gln Gln Asn Leu
195 200 205

Thr Val Gly Ser Gln Thr Gly Asn Asp Ile Gly Glu Arg Asp Lys Ile
210 215 220

Thr Glu Asn Pro Val Ser Thr Gly Glu Lys Asn Ala Ala Thr
225 230 235

<210> 129
 <211> 238
 <212> БЕЛОК
 <213> Искусственная последовательность

 <220>
 <223> ICOSL v21 ECD

 <400> 129

 Asp Thr Gln Glu Lys Glu Val Arg Ala Met Val Gly Ser Asp Val Glu
 1 5 10 15

 Leu Ser Cys Ala Cys Pro Glu Gly Ser Arg Phe Asp Leu Asn Asp Val
 20 25 30

 Tyr Val Tyr Trp Gln Thr Ser Glu Ser Lys Thr Val Val Thr Tyr His
 35 40 45

 Ile Pro Gln Ser Ser Ser Leu Glu Asn Val Asp Ser Arg Tyr Arg Asn
 50 55 60

 Arg Ala Leu Met Ser Pro Ala Gly Met Leu Arg Gly Asp Phe Ser Leu
 65 70 75 80

 Arg Leu Phe Asn Val Thr Pro Gln Asp Glu Gln Lys Phe His Cys Leu
 85 90 95

 Val Leu Ser Gln Ser Leu Gly Phe Gln Glu Val Leu Ser Val Glu Val
 100 105 110

 Glu Leu His Val Ala Ala Asn Phe Ser Val Pro Val Val Ser Ala Pro
 115 120 125

 His Ser Pro Ser Gln Asp Glu Leu Thr Phe Thr Cys Thr Ser Ile Asn
 130 135 140

 Gly Tyr Pro Arg Pro Asn Val Tyr Trp Ile Asn Lys Thr Asp Asn Ser
 145 150 155 160

 Leu Leu Asp Gln Ala Leu Gln Asn Asp Thr Val Phe Leu Asn Met Arg
 165 170 175

 Gly Leu Tyr Asp Val Val Ser Val Leu Arg Ile Ala Arg Thr Pro Ser
 180 185 190

 Val Asn Ile Gly Cys Cys Ile Glu Asn Val Leu Leu Gln Gln Asn Leu
 195 200 205

 Thr Val Gly Ser Gln Thr Gly Asn Asp Ile Gly Glu Arg Asp Lys Ile

044346

210 215 220

Thr Glu Asn Pro Val Ser Thr Gly Glu Lys Asn Ala Ala Thr
 225 230 235

<210> 130
 <211> 238
 <212> БЕЛОК
 <213> Искусственная последовательность

<220>
 <223> ICOSL v22 ECD

<400> 130

Asp Thr Gln Glu Lys Glu Val Arg Ala Met Val Gly Ser Asp Val Glu
 1 5 10 15

Leu Ser Cys Ala Cys Pro Glu Gly Ser Arg Phe Asp Leu Asn Asp Val
 20 25 30

Tyr Val Tyr Trp Gln Thr Ser Glu Ser Lys Thr Val Val Thr Tyr His
 35 40 45

Ile Pro Gln Asn Ser Ala Leu Glu Asn Val Asp Ser Arg Tyr Arg Asn
 50 55 60

Arg Ala Leu Met Ser Pro Ala Gly Met Leu Arg Gly Asp Phe Ser Leu
 65 70 75 80

Arg Leu Phe Asn Val Thr Pro Gln Asp Glu Gln Lys Phe His Cys Leu
 85 90 95

Val Leu Ser Gln Ser Leu Gly Phe Gln Glu Val Leu Ser Val Glu Val
 100 105 110

Thr Leu His Val Ala Ala Asn Phe Ser Val Pro Val Val Ser Ala Pro
 115 120 125

His Ser Pro Ser Gln Asp Glu Leu Thr Phe Thr Cys Thr Ser Ile Asn
 130 135 140

Gly Tyr Pro Arg Pro Asn Val Tyr Trp Ile Asn Lys Thr Asp Asn Ser
 145 150 155 160

Leu Leu Asp Gln Ala Leu Gln Asn Asp Thr Val Phe Leu Asn Met Arg
 165 170 175

Gly Leu Tyr Asp Val Val Ser Val Leu Arg Ile Ala Arg Thr Pro Ser
 180 185 190

Val Asn Ile Gly Cys Cys Ile Glu Asn Val Leu Leu Gln Gln Asn Leu
 195 200 205

Thr Val Gly Ser Gln Thr Gly Asn Asp Ile Gly Glu Arg Asp Lys Ile
 210 215 220

Thr Glu Asn Pro Val Ser Thr Gly Glu Lys Asn Ala Ala Thr
 225 230 235

<210> 131

<211> 238

<212> БЕЛОК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> ICOSL v23 ECD

<400> 131

Asp Thr Gln Glu Lys Glu Val Arg Ala Met Val Gly Ser Asp Val Glu
 1 5 10 15

Leu Ser Cys Ala Cys Pro Glu Gly Ser Arg Phe Asp Leu Asn Asp Val
 20 25 30

Tyr Val Tyr Trp Gln Thr Ser Glu Ser Lys Thr Val Val Thr Tyr His
 35 40 45

Ile Pro Gln Asp Ser Pro Leu Glu Asn Val Asp Ser Arg Tyr Arg Asn
 50 55 60

Arg Ala Leu Met Ser Pro Ala Gly Met Leu Arg Gly Asp Phe Ser Leu
 65 70 75 80

Arg Leu Phe Asn Val Thr Pro Gln Asp Glu Gln Lys Phe His Cys Leu
 85 90 95

Val Leu Ser Gln Ser Leu Gly Phe Gln Glu Val Leu Ser Val Glu Val
 100 105 110

Thr Leu His Val Ala Ala Asn Phe Ser Val Pro Val Val Ser Ala Pro
 115 120 125

His Ser Pro Ser Gln Asp Glu Leu Thr Phe Thr Cys Thr Ser Ile Asn
 130 135 140

Gly Tyr Pro Arg Pro Asn Val Tyr Trp Ile Asn Lys Thr Asp Asn Ser
 145 150 155 160

044346

Leu Leu Asp Gln Ala Leu Gln Asn Asp Thr Val Phe Leu Asn Met Arg
 165 170 175

Gly Leu Tyr Asp Val Val Ser Val Leu Arg Ile Ala Arg Thr Pro Ser
 180 185 190

Val Asn Ile Gly Cys Cys Ile Glu Asn Val Leu Leu Gln Gln Asn Leu
 195 200 205

Thr Val Gly Ser Gln Thr Gly Asn Asp Ile Gly Glu Arg Asp Lys Ile
 210 215 220

Thr Glu Asn Pro Val Ser Thr Gly Glu Lys Asn Ala Ala Thr
 225 230 235

<210> 132

<211> 238

<212> БЕЛОК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> ICOSL v24 ECD

<400> 132

Asp Thr Gln Glu Lys Glu Val Arg Ala Met Val Gly Ser Asp Val Glu
 1 5 10 15

Leu Ser Cys Ala Cys Pro Glu Gly Ser Arg Phe Asp Leu Asn Asp Val
 20 25 30

Tyr Val Tyr Trp Gln Thr Ser Glu Ser Lys Thr Val Val Thr Tyr His
 35 40 45

Ile Pro Gln Lys Ser Ser Leu Glu Asn Val Asp Ser Arg Tyr Arg Asn
 50 55 60

Arg Ala Leu Met Ser Pro Ala Gly Met Leu Arg Gly Asp Phe Ser Leu
 65 70 75 80

Arg Leu Phe Asn Val Thr Pro Gln Asp Glu Gln Lys Phe His Cys Leu
 85 90 95

Val Leu Ser Gln Ser Leu Gly Phe Gln Glu Val Leu Ser Val Glu Val
 100 105 110

Thr Leu His Val Ala Ala Asn Phe Ser Val Pro Val Val Ser Ala Pro
 115 120 125

044346

His Ser Pro Ser Gln Asp Glu Leu Thr Phe Thr Cys Thr Ser Ile Asn
130 135 140

Gly Tyr Pro Arg Pro Asn Val Tyr Trp Ile Asn Lys Thr Asp Asn Ser
145 150 155 160

Leu Leu Asp Gln Ala Leu Gln Asn Asp Thr Val Phe Leu Asn Met Arg
165 170 175

Gly Leu Tyr Asp Val Val Ser Val Leu Arg Ile Ala Arg Thr Pro Ser
180 185 190

Val Asn Ile Gly Cys Cys Ile Glu Asn Val Leu Leu Gln Gln Asn Pro
195 200 205

Thr Val Gly Ser Gln Thr Gly Asn Asp Ile Gly Glu Arg Asp Lys Ile
210 215 220

Thr Glu Asn Pro Val Ser Thr Gly Glu Lys Asn Ala Ala Thr
225 230 235

<210> 133

<211> 238

<212> БЕЛОК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> ICOSL v25 ECD

<400> 133

Asp Thr Gln Glu Lys Glu Val Arg Ala Met Val Gly Ser Asp Val Glu
1 5 10 15

Leu Ser Cys Ala Cys Pro Glu Gly Ser Arg Phe Asp Leu Asn Asp Val
20 25 30

Tyr Val Tyr Trp Gln Thr Ser Glu Ser Lys Thr Val Val Thr Tyr His
35 40 45

Ile Pro Gln Ser Ser Ser Leu Glu Asn Val Asp Ser Arg Tyr Arg Asn
50 55 60

Arg Ala Leu Met Ser Pro Ala Gly Met Leu Arg Gly Asp Phe Ser Leu
65 70 75 80

Arg Leu Phe Asn Val Thr Pro Gln Asp Glu Gln Lys Phe His Cys Leu
85 90 95

Val Leu Ser Gln Ser Leu Gly Phe Gln Glu Val Leu Ser Val Glu Val

044346

100 105 110
 Thr Leu His Val Ala Ala Asn Phe Ser Val Pro Val Val Ser Ala Pro
 115 120 125
 His Ser Pro Ser Gln Asp Glu Leu Thr Phe Thr Cys Thr Ser Ile Asn
 130 135 140
 Gly Tyr Pro Arg Pro Asn Val His Trp Ile Asn Lys Thr Asp Asn Ser
 145 150 155 160
 Leu Leu Asp Gln Ala Leu Gln Asn Asp Thr Val Phe Leu Asn Met Arg
 165 170 175
 Gly Leu Tyr Asp Val Val Ser Val Leu Arg Ile Ala Arg Thr Pro Ser
 180 185 190
 Val Asn Ile Gly Cys Cys Ile Glu Asn Val Leu Leu Gln Gln Asn Leu
 195 200 205
 Thr Val Gly Ser Gln Thr Gly Asn Asp Ile Gly Glu Arg Asp Lys Ile
 210 215 220
 Thr Glu Asn Pro Val Ser Thr Gly Glu Lys Asn Ala Ala Thr
 225 230 235
 <210> 134
 <211> 238
 <212> БЕЛОК
 <213> Искусственная последовательность
 <220>
 <223> ICOSL v26 ECD
 <400> 134
 Asp Thr Gln Glu Lys Glu Val Arg Ala Met Val Gly Ser Asp Val Glu
 1 5 10 15
 Leu Ser Cys Ala Cys Pro Glu Gly Ser Arg Phe Asp Leu Asn Asp Val
 20 25 30
 Tyr Val Tyr Trp Gln Thr Ser Glu Ser Lys Thr Val Val Thr Tyr His
 35 40 45
 Ile Pro Gln Asp Ser Ser Leu Glu Asn Val Asp Ser Arg Tyr Arg Asn
 50 55 60
 Arg Ala Leu Met Ser Pro Ala Gly Met Leu Arg Gly Asp Phe Ser Leu
 65 70 75 80

044346

Arg Leu Phe Asn Val Thr Pro Gln Asp Glu Gln Lys Phe His Cys Leu
85 90 95

Val Leu Ser Gln Ser Leu Gly Phe Gln Glu Val Leu Ser Val Glu Val
100 105 110

Thr Leu His Val Ala Ala Asn Phe Ser Val Pro Val Val Ser Ala Pro
115 120 125

His Ser Pro Ser Gln Asp Glu Leu Thr Phe Thr Cys Thr Ser Ile Asn
130 135 140

Gly Tyr Pro Arg Pro Asn Ala Tyr Trp Ile Asn Lys Thr Asp Asn Ser
145 150 155 160

Leu Leu Asp Gln Ala Leu Gln Asn Asp Thr Val Phe Leu Asn Met Arg
165 170 175

Gly Leu Tyr Asp Val Val Ser Val Leu Arg Ile Ala Arg Thr Pro Ser
180 185 190

Val Asn Ile Gly Cys Cys Ile Glu Asn Val Leu Leu Gln Gln Asn Leu
195 200 205

Thr Val Gly Ser Gln Thr Gly Asn Asp Ile Gly Glu Arg Asp Lys Ile
210 215 220

Thr Glu Asn Pro Val Ser Thr Gly Glu Lys Asn Ala Ala Thr
225 230 235

<210> 135

<211> 238

<212> БЕЛОК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> ICOSL v27 ECD

<400> 135

Asp Thr Gln Glu Lys Glu Val Arg Ala Met Val Gly Ser Asp Val Glu
1 5 10 15

Leu Ser Cys Ala Cys Pro Glu Gly Ser Arg Phe Asp Leu Asn Asp Val
20 25 30

Tyr Val Tyr Trp Gln Thr Ser Glu Ser Lys Thr Val Val Thr Tyr His
35 40 45

044346

Ile Pro Gln His Ser Ser Leu Glu Asn Val Asp Ser Arg Tyr Arg Asn
50 55 60

Arg Ala Leu Met Ser Pro Ala Gly Met Leu Arg Gly Asp Phe Ser Leu
65 70 75 80

Arg Leu Phe Asn Val Thr Pro Gln Asp Glu Gln Lys Phe His Cys Leu
85 90 95

Val Leu Ser Gln Ser Leu Gly Phe Gln Glu Val Leu Ser Val Glu Val
100 105 110

Thr Leu His Val Ala Ala Asn Phe Ser Val Pro Val Val Ser Ala Pro
115 120 125

His Ser Pro Ser Gln Asp Glu Leu Thr Phe Thr Cys Thr Ser Thr Asn
130 135 140

Gly Tyr Pro Arg Pro Asn Val Tyr Trp Ile Asn Lys Thr Asp Asn Ser
145 150 155 160

Leu Leu Asp Gln Ala Leu Gln Asn Asp Thr Val Phe Leu Asn Met Arg
165 170 175

Gly Leu Tyr Asp Val Val Ser Val Leu Arg Ile Ala Arg Thr Pro Ser
180 185 190

Val Asn Ile Gly Cys Cys Ile Glu Asn Val Leu Leu Gln Gln Asn Leu
195 200 205

Thr Val Gly Ser Gln Thr Gly Asn Asp Ile Gly Glu Arg Asp Lys Ile
210 215 220

Thr Glu Asn Pro Val Ser Thr Gly Glu Lys Asn Ala Ala Thr
225 230 235

<210> 136

<211> 238

<212> БЕЛОК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> ICOSL v28 ECD

<400> 136

Asp Thr Gln Glu Lys Glu Val Arg Ala Met Val Gly Ser Asp Val Glu
1 5 10 15

044346

Leu Ser Cys Ala Cys Pro Glu Gly Ser Arg Phe Asp Leu Asn Asp Val
20 25 30

Tyr Val Tyr Trp Gln Thr Ser Glu Ser Lys Thr Val Val Thr Tyr His
35 40 45

Ile Pro Gln Ser Ser Ser Leu Glu Asn Val Asp Ser Arg Tyr Arg Asn
50 55 60

Arg Ala Leu Met Ser Pro Ala Gly Met Leu Arg Gly Asp Phe Ser Pro
65 70 75 80

Arg Leu Phe Asn Val Thr Pro Gln Asp Glu Gln Lys Phe His Cys Leu
85 90 95

Val Leu Ser Gln Ser Leu Gly Phe Gln Glu Val Leu Ser Val Glu Val
100 105 110

Thr Leu His Val Ala Ala Asn Phe Ser Val Pro Val Val Ser Ala Pro
115 120 125

His Ser Pro Ser Gln Asp Glu Leu Thr Phe Thr Cys Thr Ser Ile Asn
130 135 140

Gly Tyr Pro Arg Pro Asn Val Tyr Trp Ile Asn Lys Thr Asp Asn Ser
145 150 155 160

Leu Leu Asp Gln Ala Leu Gln Asn Asp Thr Val Phe Leu Asn Met Arg
165 170 175

Gly Leu Tyr Asp Val Val Ser Val Leu Arg Ile Ala Arg Thr Pro Ser
180 185 190

Val Asn Ile Gly Cys Cys Ile Glu Asn Val Leu Leu Gln Gln Asn Leu
195 200 205

Thr Val Gly Ser Gln Thr Gly Asn Asp Ile Gly Glu Arg Asp Lys Ile
210 215 220

Thr Glu Asn Pro Val Ser Thr Gly Glu Lys Asn Ala Ala Thr
225 230 235

<210> 137

<211> 238

<212> БЕЛОК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> ICOSL v29 ECD

044346

<400> 137

Asp Thr Gln Glu Lys Glu Val Arg Ala Met Val Gly Ser Asp Val Glu
1 5 10 15

Leu Ser Cys Ala Cys Pro Glu Gly Ser Arg Phe Asp Leu Asn Asp Val
20 25 30

Tyr Val Tyr Trp Gln Thr Ser Glu Ser Lys Thr Val Val Thr Tyr His
35 40 45

Ile Pro Gln Asn Ser Ser Leu Glu Asn Val Asp Ser Arg Tyr Arg Asn
50 55 60

Arg Ala Leu Met Ser Pro Ala Gly Met Leu Arg Gly Asp Phe Ser Leu
65 70 75 80

Arg Leu Phe Asn Val Thr Pro Gln Asp Glu Gln Lys Phe His Cys Leu
85 90 95

Val Leu Ser Gln Ser Leu Gly Phe Gln Glu Val Leu Ser Val Glu Val
100 105 110

Thr Leu His Val Ala Ala Asn Ser Ser Val Pro Val Val Ser Ala Pro
115 120 125

His Ser Pro Ser Gln Asp Glu Leu Thr Phe Thr Cys Thr Ser Ile Asn
130 135 140

Gly Tyr Pro Arg Pro Asn Val His Trp Ile Asn Lys Thr Asp Asn Ser
145 150 155 160

Leu Leu Asp Gln Ala Leu Gln Asn Asp Thr Val Phe Leu Asn Met Arg
165 170 175

Gly Leu Tyr Asp Val Val Ser Val Leu Arg Ile Ala Arg Thr Pro Ser
180 185 190

Val Asn Ile Gly Cys Cys Ile Glu Ser Val Leu Leu Gln Gln Asn Leu
195 200 205

Thr Val Gly Ser Gln Thr Gly Asn Asp Ile Gly Glu Arg Asp Lys Ile
210 215 220

Thr Glu Asn Pro Val Ser Thr Gly Glu Lys Asn Ala Ala Thr
225 230 235

<210> 138
 <211> 238
 <212> БЕЛОК
 <213> Искусственная последовательность

<220>
 <223> ICOSL v30 ECD

<400> 138

Asp Thr Gln Glu Lys Glu Val Arg Ala Met Val Gly Ser Asp Val Glu
 1 5 10 15

Leu Ser Cys Ala Cys Pro Glu Gly Ser Arg Phe Asp Leu Asn Asp Val
 20 25 30

Tyr Val Tyr Trp Gln Thr Ser Glu Ser Lys Thr Val Val Thr Tyr His
 35 40 45

Ile Pro Gln Ser Ser Ser Leu Glu Asn Val Asp Ser Arg Tyr Arg Asn
 50 55 60

Arg Ala Leu Met Ser Pro Ala Gly Met Leu Gln Gly Asp Phe Ser Leu
 65 70 75 80

Arg Leu Phe Asn Val Thr Pro Gln Asp Glu Gln Lys Phe His Cys Leu
 85 90 95

Val Leu Ser Gln Ser Leu Gly Phe Gln Glu Val Leu Ser Val Glu Val
 100 105 110

Thr Leu His Val Ala Ala Asn Phe Ser Val Pro Val Val Ser Ala Pro
 115 120 125

His Ser Pro Ser Gln Asp Glu Leu Thr Phe Thr Cys Thr Ser Ile Asn
 130 135 140

Gly Tyr Pro Arg Pro Asn Val Tyr Trp Ile Asn Lys Thr Asp Asn Ser
 145 150 155 160

Leu Leu Asp Gln Ala Leu Gln Asn Asp Thr Val Phe Leu Asn Met Arg
 165 170 175

Gly Leu Tyr Asp Val Val Ser Val Leu Arg Ile Ala Arg Thr Pro Ser
 180 185 190

Val Asn Ile Gly Cys Cys Ile Glu Asn Val Pro Leu Gln Gln Asn Leu
 195 200 205

Thr Val Gly Ser Gln Thr Gly Asn Asp Ile Gly Glu Arg Asp Lys Ile

044346

210 215 220

Thr Glu Asn Pro Val Ser Thr Gly Glu Lys Asn Ala Ala Thr
 225 230 235

<210> 139
 <211> 238
 <212> БЕЛОК
 <213> Искусственная последовательность

<220>
 <223> ICOSL v31 ECD

<400> 139

Asp Thr Gln Glu Lys Glu Val Arg Ala Met Val Gly Ser Asp Val Glu
 1 5 10 15

Leu Ser Cys Ala Cys Pro Glu Gly Ser Arg Phe Asp Leu Asn Asp Val
 20 25 30

Tyr Val Tyr Trp Gln Thr Ser Glu Ser Lys Thr Val Val Thr Tyr His
 35 40 45

Ile Pro Gln Ser Ser Ser Leu Glu Asn Val Asp Ser Arg Tyr Arg Asn
 50 55 60

Arg Ala Leu Met Ser Pro Ala Gly Met Leu Arg Gly Asp Phe Ser Leu
 65 70 75 80

Arg Leu Phe Asn Val Thr Pro Gln Asp Glu Gln Lys Phe His Cys Leu
 85 90 95

Val Leu Ser Gln Ser Leu Gly Phe Gln Glu Val Leu Ser Val Glu Val
 100 105 110

Thr Leu His Val Ala Ala Asn Phe Ser Val Pro Val Val Ser Ala Pro
 115 120 125

His Ser Pro Ser Gln Asp Glu Leu Thr Phe Thr Cys Thr Ser Ile Asn
 130 135 140

Gly Tyr Pro Arg Pro Asn Val Tyr Trp Ile Asn Lys Thr Gly Asn Ser
 145 150 155 160

Leu Leu Asp Gln Ala Leu Gln Asn Asp Thr Val Phe Leu Asn Met Arg
 165 170 175

Gly Leu Tyr Asp Val Val Ser Val Leu Arg Ile Ala Arg Thr Pro Ser
 180 185 190

Val Asn Ile Gly Cys Cys Ile Glu Asn Val Leu Leu Gln Gln Asn Leu
 195 200 205

Thr Val Gly Ser Gln Thr Gly Asn Asp Ile Gly Glu Arg Asp Lys Ile
 210 215 220

Thr Glu Asn Pro Val Ser Thr Gly Glu Lys Asn Ala Ala Thr
 225 230 235

<210> 140

<211> 238

<212> БЕЛОК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> ICOSL v32 ECD

<400> 140

Asp Thr Gln Glu Lys Glu Val Arg Ala Met Val Gly Ser Asp Val Glu
 1 5 10 15

Leu Ser Cys Ala Cys Pro Glu Gly Ser Arg Phe Asp Leu Asn Asp Val
 20 25 30

Tyr Val Tyr Trp Gln Thr Ser Glu Ser Lys Thr Val Val Thr Tyr His
 35 40 45

Ile Pro Gln Asp Ser Ser Leu Glu Asn Val Asp Ser Arg Tyr Arg Asn
 50 55 60

Arg Ala Leu Met Ser Pro Ala Gly Met Leu Arg Gly Asp Phe Ser Leu
 65 70 75 80

Arg Leu Phe Asn Val Thr Pro Gln Asp Glu Gln Lys Phe His Cys Leu
 85 90 95

Val Leu Ser Gln Ser Leu Gly Phe Gln Glu Val Leu Ser Val Glu Val
 100 105 110

Thr Leu His Val Ala Ala Asn Phe Ser Val Pro Val Val Ser Ala Pro
 115 120 125

His Ser Pro Ser His Asp Glu Leu Thr Phe Thr Cys Thr Ser Ile Asn
 130 135 140

Gly Tyr Pro Arg Pro Asn Val Tyr Trp Ile Asn Lys Thr Asp Asn Ser
 145 150 155 160

044346

Leu Leu Asp Gln Ala Leu Gln Asn Asp Thr Val Phe Leu Asn Met Arg
165 170 175

Gly Leu Tyr Asp Val Val Ser Val Leu Arg Ile Ala Arg Thr Pro Ser
180 185 190

Val Asn Ile Gly Cys Cys Ile Glu Asn Val Leu Leu Gln Gln Asn Leu
195 200 205

Thr Val Gly Ser Gln Thr Gly Asn Asp Ile Gly Glu Arg Asp Lys Ile
210 215 220

Thr Glu Asn Pro Val Ser Thr Gly Glu Lys Asn Ala Ala Thr
225 230 235

<210> 141

<211> 238

<212> БЕЛОК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> ICOSL v33 ECD

<400> 141

Asp Thr Gln Glu Lys Glu Val Arg Ala Met Val Gly Ser Asp Val Glu
1 5 10 15

Leu Ser Cys Ala Cys Pro Glu Gly Ser Arg Phe Asp Leu Asn Asp Val
20 25 30

Tyr Val Tyr Trp Gln Thr Ser Glu Ser Lys Thr Val Val Thr Tyr His
35 40 45

Ile Pro Gln Ser Ser Ser Leu Glu Tyr Val Asp Ser Arg Tyr Arg Asn
50 55 60

Arg Ala Leu Met Ser Pro Ala Gly Met Leu Arg Gly Asp Phe Ser Leu
65 70 75 80

Arg Leu Phe Asn Val Thr Pro Gln Asp Glu Gln Lys Phe Asp Cys Phe
85 90 95

Val Phe Ser Arg Ser Leu Gly Phe Gln Glu Val Leu Ser Val Glu Val
100 105 110

Thr Leu His Val Ala Ala Asn Phe Ser Val Pro Val Val Ser Ala Pro
115 120 125

044346

His Ser Pro Ser Gln Asp Glu Leu Thr Phe Thr Cys Thr Ser Ile Asn
 130 135 140

Gly Tyr Pro Arg Pro Asn Val Tyr Trp Ile Asn Lys Thr Asp Asn Ser
 145 150 155 160

Leu Leu Asp Gln Ala Leu Gln Asn Asp Thr Val Phe Leu Asn Met Arg
 165 170 175

Gly Leu Tyr Asp Val Val Ser Val Leu Arg Ile Ala Arg Thr Pro Ser
 180 185 190

Val Asn Ile Gly Cys Cys Ile Glu Asn Val Leu Leu Gln Gln Asn Leu
 195 200 205

Thr Val Gly Ser Gln Thr Gly Asn Asp Ile Gly Glu Arg Asp Lys Ile
 210 215 220

Thr Glu Asn Pro Val Ser Thr Gly Glu Lys Asn Ala Ala Thr
 225 230 235

<210> 142

<211> 238

<212> БЕЛОК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> ICOSL v34 ECD

<400> 142

Asp Thr Gln Glu Lys Glu Val Arg Ala Met Val Gly Ser Asp Val Glu
 1 5 10 15

Leu Ser Cys Ala Cys Pro Glu Gly Ser Arg Phe Asp Leu Asn Asp Val
 20 25 30

Tyr Val Tyr Trp Gln Thr Ser Glu Ser Lys Thr Val Val Thr Tyr His
 35 40 45

Ile Pro Gln Ser Ser Ser Leu Glu Tyr Val Asp Ser Arg Tyr Arg Asn
 50 55 60

Arg Ala Leu Met Ser Pro Ala Gly Met Leu Arg Gly Asp Phe Ser Leu
 65 70 75 80

Arg Leu Phe Asn Val Thr Pro Gln Asp Glu Gln Lys Phe Asp Cys Phe
 85 90 95

Val Phe Ser Arg Ser Leu Glu Phe Gln Glu Val Leu Ser Val Glu Val

044346

100 105 110
 Thr Leu His Val Ala Ala Asn Ser Ser Val Pro Val Val Ser Ala Pro
 115 120 125
 His Ser Pro Ser Gln Asp Glu Leu Thr Phe Thr Cys Thr Ser Ile Asn
 130 135 140
 Gly Tyr Pro Arg Pro Asn Val Tyr Trp Ile Asn Lys Thr Asp Asn Ser
 145 150 155 160
 Leu Leu Asp Gln Ala Leu Gln Asn Asp Thr Val Phe Leu Asn Met Arg
 165 170 175
 Gly Leu Tyr Asp Val Val Ser Val Leu Arg Ile Ala Arg Thr Pro Ser
 180 185 190
 Val Asn Ile Gly Cys Cys Ile Glu Asn Val Leu Leu Gln Gln Asn Leu
 195 200 205
 Thr Val Gly Ser Gln Thr Gly Asn Asp Ile Gly Glu Arg Asp Lys Ile
 210 215 220
 Thr Glu Asn Pro Val Ser Thr Gly Glu Lys Asn Ala Ala Thr
 225 230 235
 <210> 143
 <211> 117
 <212> БЕЛОК
 <213> Искусственная последовательность
 <220>
 <223> NKp30 v1 ECD
 <400> 143
 Leu Trp Val Ser Gln Pro Pro Glu Ile Arg Thr Leu Glu Gly Ser Ser
 1 5 10 15
 Ala Phe Leu Pro Cys Ser Phe Asn Ala Ser Gln Gly Arg Val Ala Ile
 20 25 30
 Gly Ser Val Thr Trp Phe Arg Asp Glu Val Val Pro Gly Lys Glu Val
 35 40 45
 Arg Asn Gly Thr Pro Glu Phe Arg Gly Arg Leu Val Pro Leu Ala Pro
 50 55 60
 Ser Arg Phe Leu His Asp His Gln Ala Glu Leu His Ile Arg Asp Val
 65 70 75 80

Arg Gly His Asp Ala Gly Ile Tyr Val Cys Arg Val Glu Val Leu Gly
85 90 95

Leu Gly Val Gly Thr Gly Asn Gly Thr Arg Leu Val Val Glu Lys Glu
100 105 110

His Pro Gln Leu Gly
115

<210> 144

<211> 117

<212> БЕЛОК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> NKp30 v2 ECD

<400> 144

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

Ala Phe Leu Pro Cys Ser Phe Asn Ala Ser Gln Gly Arg Val Ala Ile
20 25 30

Gly Ser Val Thr Trp Phe Arg Asp Glu Val Val Pro Gly Lys Glu Val
35 40 45

Arg Asn Gly Thr Pro Glu Phe Arg Gly Arg Leu Ala Pro Leu Ala Ser
50 55 60

Ser Arg Phe Leu His Asp His Gln Ala Glu Leu His Ile Arg Asp Val
65 70 75 80

Arg Gly His Asp Ala Ser Ile Tyr Val Cys Arg Val Glu Val Leu Gly
85 90 95

Leu Gly Val Gly Thr Gly Asn Gly Thr Arg Leu Val Val Glu Lys Glu
100 105 110

His Pro Gln Leu Gly
115

<210> 145

<211> 117

<212> БЕЛОК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> NKp30 v3 ECD

044346

<400> 145

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

Ala Phe Leu Pro Cys Ser Phe Asn Ala Ser Gln Gly Arg Leu Ala Ile
20 25 30

Gly Ser Val Thr Trp Phe Arg Asp Glu Val Val Pro Gly Lys Glu Val
35 40 45

Arg Asn Gly Thr Pro Glu Phe Arg Gly Arg Leu Val Pro Leu Ala Ser
50 55 60

Ser Arg Phe Leu His Asp His Gln Ala Glu Leu His Ile Arg Asp Val
65 70 75 80

Arg Gly His Asp Ala Ser Ile Tyr Val Cys Arg Val Glu Val Leu Gly
85 90 95

Leu Gly Val Gly Thr Gly Asn Gly Thr Arg Leu Val Val Glu Lys Glu
100 105 110

His Pro Gln Leu Gly
115

<210> 146

<211> 117

<212> БЕЛОК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> NKp30 v4 ECD

<400> 146

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

Ala Phe Leu Pro Cys Ser Phe Asn Ala Ser Gln Gly Arg Leu Ala Ile
20 25 30

Gly Ser Val Thr Trp Phe Arg Asp Glu Val Val Pro Gly Lys Glu Val
35 40 45

Arg Asn Gly Thr Pro Glu Phe Arg Gly Arg Leu Ala Pro Leu Ala Pro
50 55 60

Ser Arg Phe Leu His Asp His Gln Ala Glu Leu His Ile Arg Asp Val
65 70 75 80

Arg Gly His Asp Ala Ser Ile Tyr Val Cys Arg Val Glu Val Leu Gly
85 90 95

Leu Gly Val Gly Thr Gly Asn Gly Thr Arg Leu Val Val Glu Lys Glu
100 105 110

His Pro Gln Leu Gly
115

<210> 147

<211> 117

<212> БЕЛОК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> NKp30 v5 ECD

<400> 147

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

Ala Phe Leu Pro Cys Ser Phe Asn Ala Ser Gln Gly Arg Leu Ala Ile
20 25 30

Gly Ser Val Thr Trp Phe Arg Asp Glu Val Val Pro Gly Lys Glu Val
35 40 45

Arg Asn Gly Thr Pro Glu Phe Arg Gly Arg Leu Ala Pro Leu Ala Ser
50 55 60

Ser Arg Phe Leu His Asp His Gln Ala Glu Leu His Ile Arg Asp Val
65 70 75 80

Arg Gly His Asp Ala Gly Ile Tyr Val Cys Arg Val Glu Val Leu Gly
85 90 95

Leu Gly Val Gly Thr Gly Asn Gly Thr Arg Leu Val Val Glu Lys Glu
100 105 110

His Pro Gln Leu Gly
115

<210> 148

<211> 224

<212> БЕЛОК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> CD86 v1 ECD

<400> 148

Ala Pro Leu Lys Ile Gln Ala Tyr Phe Asn Glu Thr Ala Asp Leu Pro
 1 5 10 15

Cys Gln Phe Ala Asn Ser Gln Asn Gln Ser Leu Ser Glu Leu Val Val
 20 25 30

Phe Trp His Asp Gln Glu Asn Leu Val Leu Asn Glu Val Tyr Leu Gly
 35 40 45

Lys Glu Lys Phe Asp Ser Val His Ser Lys Tyr Met Gly Arg Thr Ser
 50 55 60

Phe Asp Ser Asp Ser Trp Thr Leu Arg Leu His Asn Leu Gln Ile Lys
 65 70 75 80

Asp Lys Gly Leu Tyr Gln Cys Ile Ile Leu His Lys Lys Pro Thr Gly
 85 90 95

Met Ile Arg Ile His His Met Asn Ser Glu Leu Ser Val Leu Ala Asn
 100 105 110

Phe Ser Gln Pro Glu Ile Val Pro Ile Ser Asn Ile Thr Glu Asn Val
 115 120 125

Tyr Ile Asn Leu Thr Cys Ser Ser Ile His Gly Tyr Pro Glu Pro Lys
 130 135 140

Lys Met Ser Val Leu Leu Arg Thr Lys Asn Ser Thr Ile Glu Tyr Asp
 145 150 155 160

Gly Val Met Gln Lys Ser Gln Asp Asn Val Thr Glu Leu Tyr Asp Val
 165 170 175

Ser Ile Ser Leu Ser Val Ser Phe Pro Asp Val Thr Ser Asn Met Thr
 180 185 190

Ile Phe Cys Ile Leu Glu Thr Asp Lys Thr Arg Leu Leu Ser Ser Pro
 195 200 205

Phe Ser Ile Glu Leu Glu Asp Pro Gln Pro Pro Pro Asp His Ile Pro
 210 215 220

<210> 149

<211> 224

<212> БЕЛОК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> CD86 v2 ECD

<400> 149

Ala Pro Leu Lys Ile Gln Ala Tyr Phe Asn Glu Thr Ala Asp Leu Pro
 1 5 10 15

Cys Gln Phe Ala Asn Ser Gln Asn Gln Ser Leu Ser Glu Leu Val Val
 20 25 30

Phe Trp His Asp Gln Glu Asn Leu Val Leu Asn Glu Val Tyr Leu Gly
 35 40 45

Lys Glu Lys Phe Asp Ser Val His Ser Lys Tyr Met Gly Arg Thr Ser
 50 55 60

Phe Asp Ser Asp Ser Trp Thr Leu Arg Leu His Asn Leu Gln Ile Lys
 65 70 75 80

Asp Lys Gly Leu Tyr Gln Cys Ile Ile His His Lys Lys Pro Thr Gly
 85 90 95

Met Ile Arg Ile His Gln Met Asn Ser Glu Leu Ser Val Leu Ala Asn
 100 105 110

Phe Ser Gln Pro Glu Ile Val Pro Ile Ser Asn Ile Thr Glu Asn Val
 115 120 125

Tyr Ile Asn Leu Thr Cys Ser Ser Ile His Gly Tyr Pro Glu Pro Lys
 130 135 140

Lys Met Ser Val Leu Leu Arg Thr Lys Asn Ser Thr Ile Glu Tyr Asp
 145 150 155 160

Gly Val Met Gln Lys Ser Gln Asp Asn Val Thr Glu Leu Tyr Asp Val
 165 170 175

Ser Ile Ser Leu Ser Val Ser Phe Pro Asp Val Thr Ser Asn Met Thr
 180 185 190

Ile Phe Cys Ile Leu Glu Thr Asp Lys Thr Arg Leu Leu Ser Ser Pro
 195 200 205

Phe Ser Ile Glu Leu Glu Asp Pro Gln Pro Pro Pro Asp His Ile Pro
 210 215 220

<210> 150

044346

<211> 224
 <212> БЕЛОК
 <213> Искусственная последовательность

<220>
 <223> CD86 v3 ECD

<400> 150

Ala Pro Leu Lys Ile Gln Ala Tyr Phe Asn Glu Thr Ala Asp Leu Pro
 1 5 10 15

Cys Gln Phe Ala Asn Ser Gln Asn Gln Ser Leu Ser Glu Leu Val Val
 20 25 30

Phe Trp Gln Asp Gln Glu Asn Leu Val Leu Asn Glu Val Tyr Leu Gly
 35 40 45

Lys Glu Lys Phe Asp Ser Val His Ser Lys Tyr Met Gly Arg Thr Ser
 50 55 60

Phe Asp Ser Asp Ser Trp Thr Leu Arg Leu His Asn Leu Gln Ile Lys
 65 70 75 80

Asp Lys Gly Leu Tyr Gln Cys Ile Ile Leu His Lys Lys Pro Thr Gly
 85 90 95

Met Ile Arg Ile His Gln Met Asn Ser Glu Leu Ser Val Leu Ala Asn
 100 105 110

Phe Ser Gln Pro Glu Ile Val Pro Ile Ser Asn Ile Thr Glu Asn Val
 115 120 125

Tyr Ile Asn Leu Thr Cys Ser Ser Ile His Gly Tyr Pro Glu Pro Lys
 130 135 140

Lys Met Ser Val Leu Leu Arg Thr Lys Asn Ser Thr Ile Glu Tyr Asp
 145 150 155 160

Gly Val Met Gln Lys Ser Gln Asp Asn Val Thr Glu Leu Tyr Asp Val
 165 170 175

Ser Ile Ser Leu Ser Val Ser Phe Pro Asp Val Thr Ser Asn Met Thr
 180 185 190

Ile Phe Cys Ile Leu Glu Thr Asp Lys Thr Arg Leu Leu Ser Ser Pro
 195 200 205

Phe Ser Ile Glu Leu Glu Asp Pro Gln Pro Pro Pro Asp His Ile Pro
 210 215 220

<210> 151
 <211> 224
 <212> БЕЛОК
 <213> Искусственная последовательность

 <220>
 <223> CD86 v4 ECD

 <400> 151

 Ala Pro Leu Lys Ile Gln Ala Tyr Phe Asn Glu Thr Ala Asp Leu Pro
 1 5 10 15

 Cys Gln Phe Ala Asn Ser Gln Asn Gln Ser Leu Ser Glu Leu Val Val
 20 25 30

 Phe Trp Gln Asp Gln Glu Asn Leu Val Leu Asn Glu Val Tyr Leu Gly
 35 40 45

 Lys Glu Lys Phe Asp Ser Val His Ser Lys Tyr Met Gly Arg Thr Ser
 50 55 60

 Phe Asp Ser Asp Ser Trp Thr Leu Arg Leu His Asn Leu Gln Ile Lys
 65 70 75 80

 Asp Lys Gly Leu Tyr Gln Cys Ile Ile His His Lys Lys Pro Thr Gly
 85 90 95

 Met Ile Arg Ile His His Met Asn Ser Glu Leu Ser Val Leu Ala Asn
 100 105 110

 Phe Ser Gln Pro Glu Ile Val Pro Ile Ser Asn Ile Thr Glu Asn Val
 115 120 125

 Tyr Ile Asn Leu Thr Cys Ser Ser Ile His Gly Tyr Pro Glu Pro Lys
 130 135 140

 Lys Met Ser Val Leu Leu Arg Thr Lys Asn Ser Thr Ile Glu Tyr Asp
 145 150 155 160

 Gly Val Met Gln Lys Ser Gln Asp Asn Val Thr Glu Leu Tyr Asp Val
 165 170 175

 Ser Ile Ser Leu Ser Val Ser Phe Pro Asp Val Thr Ser Asn Met Thr
 180 185 190

 Ile Phe Cys Ile Leu Glu Thr Asp Lys Thr Arg Leu Leu Ser Ser Pro
 195 200 205

044346

Phe Ser Ile Glu Leu Glu Asp Pro Gln Pro Pro Pro Asp His Ile Pro
 210 215 220

<210> 152
 <211> 101
 <212> БЕЛОК
 <213> Homo sapiens

<400> 152

Val Ile His Val Thr Lys Glu Val Lys Glu Val Ala Thr Leu Ser Cys
 1 5 10 15

Gly His Asn Val Ser Val Glu Glu Leu Ala Gln Thr Arg Ile Tyr Trp
 20 25 30

Gln Lys Glu Lys Lys Met Val Leu Thr Met Met Ser Gly Asp Met Asn
 35 40 45

Ile Trp Pro Glu Tyr Lys Asn Arg Thr Ile Phe Asp Ile Thr Asn Asn
 50 55 60

Leu Ser Ile Val Ile Leu Ala Leu Arg Pro Ser Asp Glu Gly Thr Tyr
 65 70 75 80

Glu Cys Val Val Leu Lys Tyr Glu Lys Asp Ala Phe Lys Arg Glu His
 85 90 95

Leu Ala Glu Val Thr
 100

<210> 153
 <211> 101
 <212> БЕЛОК
 <213> Искусственная последовательность

<220>
 <223> CD80 v1 IgV

<400> 153

Val Ile His Val Thr Lys Glu Val Lys Glu Val Ala Thr Leu Ser Cys
 1 5 10 15

Gly His Asn Val Ser Val Glu Glu Leu Ala Gln Thr Arg Ile Tyr Trp
 20 25 30

Gln Lys Glu Lys Lys Met Val Leu Thr Met Met Ser Gly Asp Met Asn
 35 40 45

Ile Trp Pro Glu Tyr Lys Asn Arg Thr Ile Phe Asp Ile Thr Asn Asn

044346

50

55

60

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

Glu Cys Val Val Leu Lys Tyr Glu Lys Asp Gly Phe Lys Arg Glu His
 85 90 95

Leu Ala Glu Val Thr
 100

<210> 154

<211> 101

<212> БЕЛОК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> CD80 v4 IgV

<400> 154

Val Ile His Met Thr Lys Glu Val Lys Glu Val Ala Thr Leu Ser Cys
 1 5 10 15

Gly His Asn Val Ser Val Glu Glu Leu Ala Gln Thr Arg Ile Tyr Trp
 20 25 30

Gln Lys Glu Lys Lys Met Val Leu Thr Met Met Ser Gly Asp Met Asn
 35 40 45

Ile Trp Pro Glu Tyr Lys Asn Arg Thr Ile Phe Asp Ile Thr Asn Asn
 50 55 60

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

Glu Cys Val Val Leu Lys Tyr Glu Lys Asp Gly Phe Lys Arg Glu His
 85 90 95

Leu Ala Glu Val Thr
 100

<210> 155

<211> 101

<212> БЕЛОК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> CD80 v6 IgV

<400> 155

044346

Val Ile His Val Thr Lys Glu Val Lys Glu Val Ala Thr Leu Ser Cys
 1 5 10 15

Gly His Asn Leu Ser Val Glu Glu Leu Ala Gln Thr Arg Ile Tyr Trp
 20 25 30

Gln Lys Glu Lys Lys Met Val Leu Thr Met Met Ser Gly Asp Met Asn
 35 40 45

Ile Trp Pro Glu Tyr Lys Asn Arg Thr Ile Phe Asp Ile Thr Asn Asn
 50 55 60

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

Glu Cys Val Val Leu Lys Tyr Glu Lys Asp Ser Phe Lys Arg Glu His
 85 90 95

Leu Ala Glu Val Thr
 100

<210> 156
 <211> 101
 <212> БЕЛОК
 <213> Искусственная последовательность

<220>
 <223> CD80 v7 IgV

<400> 156

Val Ile His Val Thr Lys Glu Val Lys Glu Val Ala Thr Leu Ser Cys
 1 5 10 15

Gly His Asn Val Ser Val Glu Glu Leu Ala Gln Thr Arg Ile Tyr Trp
 20 25 30

Gln Lys Glu Lys Lys Met Val Leu Thr Met Met Pro Gly Asp Met Asn
 35 40 45

Ile Trp Pro Glu Tyr Lys Asn Arg Thr Ile Phe Asp Ile Thr Asn Asn
 50 55 60

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

Glu Cys Val Val Leu Lys Tyr Glu Lys Asp Gly Phe Lys Arg Glu His
 85 90 95

Leu Ala Glu Val Thr

100

<210> 157
 <211> 101
 <212> БЕЛОК
 <213> Искусственная последовательность

<220>
 <223> CD80 v9 IgV

<400> 157

Val Ile His Val Thr Lys Glu Val Lys Glu Val Ala Thr Leu Ser Cys
 1 5 10 15

Gly His Asn Val Ser Val Glu Glu Leu Ala Gln Thr Arg Ile Tyr Trp
 20 25 30

Gln Lys Glu Lys Lys Met Val Leu Thr Met Met Ser Gly Asp Met Asn
 35 40 45

Ile Trp Pro Glu Tyr Lys Asn Arg Thr Ile Phe Asp Ile Thr Asn Asn
 50 55 60

Leu Ser Ile Val Ile Leu Ala Leu Arg Pro Ser Asp Glu Gly Thr Tyr
 65 70 75 80

Glu Cys Val Val Leu Lys Tyr Glu Lys Asp Gly Phe Lys Arg Glu His
 85 90 95

Leu Ala Glu Val Thr
 100

<210> 158
 <211> 101
 <212> БЕЛОК
 <213> Искусственная последовательность

<220>
 <223> CD80 v10 IgV

<400> 158

Val Ile His Val Thr Lys Glu Val Lys Glu Val Ala Thr Leu Ser Cys
 1 5 10 15

Gly His Asn Val Ser Val Glu Glu Leu Ala Gln Thr Arg Ile Tyr Trp
 20 25 30

Gln Lys Glu Lys Lys Met Val Leu Thr Met Met Ser Gly Asp Met Asn
 35 40 45

044346

Ile Trp Pro Glu Tyr Lys Asn Arg Thr Ile Phe Asp Ile Thr Asn Asn
50 55 60

Leu Ser Ile Val Ile Arg Ala Leu Arg Pro Ser Asp Glu Gly Thr Tyr
65 70 75 80

Glu Cys Val Val Leu Lys Tyr Glu Lys Asp Gly Phe Lys Arg Glu His
85 90 95

Leu Ala Glu Val Thr
100

<210> 159

<211> 101

<212> БЕЛОК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> CD80 v11 IgV

<400> 159

Val Ile His Val Thr Lys Glu Val Lys Glu Val Ala Thr Leu Ser Cys
1 5 10 15

Gly His Asn Val Ser Val Glu Glu Leu Ala Gln Thr Arg Ile Tyr Trp
20 25 30

Gln Lys Glu Lys Lys Met Val Leu Thr Met Met Ser Gly Asp Met Asn
35 40 45

Ile Trp Pro Glu Tyr Lys Asn Arg Thr Ile Phe Asp Ile Thr Asn Asn
50 55 60

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

Ala Cys Val Val Leu Lys Tyr Glu Lys Asp Gly Phe Lys Arg Glu His
85 90 95

Leu Ala Glu Val Thr
100

<210> 160

<211> 101

<212> БЕЛОК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> CD80 v12 IgV

<400> 160

044346

Val Ile His Val Thr Lys Glu Val Lys Glu Val Ala Thr Leu Ser Cys
1 5 10 15

Gly His Asn Val Ser Val Glu Glu Leu Ala Gln Thr Arg Ile Tyr Trp
20 25 30

Gln Lys Glu Lys Lys Met Val Leu Thr Met Met Ser Gly Asp Met Asn
35 40 45

Ile Trp Pro Glu Tyr Lys Asn Arg Thr Ile Phe Asp Ile Thr Asn Asn
50 55 60

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

Glu Cys Val Val Leu Lys Asn Glu Lys Asp Gly Phe Lys Arg Glu His
85 90 95

Leu Ala Glu Val Thr
100

<210> 161

<211> 101

<212> БЕЛОК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> CD80 v13 IgV

<400> 161

Val Ile His Val Thr Lys Glu Val Lys Glu Val Ala Thr Leu Ser Cys
1 5 10 15

Gly His Asn Val Ser Val Glu Glu Leu Ala Gln Ser Arg Ile Tyr Trp
20 25 30

Gln Lys Glu Lys Lys Met Val Leu Thr Met Met Ser Gly Asp Met Asn
35 40 45

Ile Trp Pro Glu Tyr Lys Asn Arg Thr Ile Phe Asp Ile Thr Asn Asn
50 55 60

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

Glu Cys Val Val Leu Lys Tyr Glu Lys Asp Gly Phe Lys Arg Lys His
85 90 95

Leu Ala Glu Val Thr
100

<210> 162
<211> 101
<212> БЕЛОК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> CD80 v14 IgV

<400> 162

Val Ile His Val Thr Lys Glu Val Lys Glu Val Ala Thr Leu Ser Cys
1 5 10 15

Gly His Asn Val Ser Val Glu Glu Leu Ala Gln Thr Arg Ile Tyr Trp
20 25 30

Gln Lys Glu Lys Lys Met Val Leu Thr Met Met Ser Gly Asp Met Asn
35 40 45

Ile Trp Pro Glu Tyr Lys Asn Arg Thr Ile Phe Asp Ile Thr Ser Asn
50 55 60

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

Glu Cys Val Val Leu Lys Tyr Glu Lys Asp Gly Phe Lys Arg Glu His
85 90 95

Leu Ala Glu Val Thr
100

<210> 163
<211> 101
<212> БЕЛОК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> CD80 v15 IgV

<400> 163

Val Ile His Val Thr Lys Glu Val Lys Glu Val Ala Thr Leu Ser Cys
1 5 10 15

Gly His Asn Val Ser Val Glu Glu Leu Ala Gln Thr Arg Ile Tyr Trp
20 25 30

Gln Lys Glu Glu Lys Met Val Leu Thr Met Met Ser Gly Asp Met Asn
35 40 45

044346

Ile Trp Pro Glu Tyr Lys Asn Arg Thr Ile Phe Asp Ile Thr Asn Asn
50 55 60

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

Glu Cys Val Val Leu Lys Tyr Glu Lys Asp Gly Phe Lys Arg Glu His
85 90 95

Leu Ala Glu Val Thr
100

<210> 164

<211> 101

<212> БЕЛОК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> CD80 v16 IgV

<400> 164

Val Ile His Val Thr Lys Glu Val Lys Glu Val Ala Thr Leu Ser Cys
1 5 10 15

Gly His Asn Val Ser Val Glu Glu Leu Ala Gln Thr Arg Ile Tyr Trp
20 25 30

Gln Lys Glu Lys Lys Met Val Leu Thr Met Met Ser Gly Asp Met Asn
35 40 45

Ile Trp Pro Gly Tyr Lys Asn Arg Thr Ile Phe Asp Ile Thr Asn Asn
50 55 60

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

Glu Cys Val Val Leu Lys Tyr Glu Lys Asp Gly Phe Lys Arg Glu His
85 90 95

Leu Ala Glu Val Thr
100

<210> 165

<211> 101

<212> БЕЛОК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> CD80 v17 IgV

044346

<400> 165

Val Ile His Val Thr Lys Glu Val Lys Glu Val Ala Thr Leu Ser Cys
 1 5 10 15

Gly His Asn Val Ser Val Glu Glu Leu Ala Gln Thr Arg Ile Tyr Trp
 20 25 30

Gln Lys Glu Lys Glu Met Val Leu Thr Met Met Ser Gly Asp Met Asn
 35 40 45

Ile Trp Pro Glu Tyr Lys Asn Arg Thr Ile Ser Asp Ile Thr Asn Asn
 50 55 60

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

Glu Cys Val Val Leu Lys Tyr Glu Lys Asp Gly Phe Lys Arg Glu His
 85 90 95

Leu Ala Glu Val Thr
 100

<210> 166

<211> 101

<212> БЕЛОК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> CD80 v19 IgV

<400> 166

Val Ile His Val Thr Lys Glu Val Lys Glu Val Ala Thr Leu Ser Cys
 1 5 10 15

Gly His Asn Val Ser Val Glu Glu Leu Ala Gln Thr Arg Ile Tyr Trp
 20 25 30

Gln Lys Glu Lys Lys Met Val Leu Thr Met Met Ser Gly Asp Met Asn
 35 40 45

Ile Trp Pro Glu Tyr Lys Asn Arg Thr Ile Phe Asp Ile Thr Asn Asn
 50 55 60

Leu Ser Ile Val Ile Leu Ala Leu Arg Pro Ser Asp Glu Gly Thr Tyr
 65 70 75 80

Glu Cys Val Val Leu Lys Tyr Glu Glu Asp Ala Phe Lys Arg Glu His
 85 90 95

Leu Ala Glu Val Thr
100

<210> 167
<211> 101
<212> БЕЛОК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> CD80 v21 IgV

<400> 167

Val Ile His Val Thr Lys Glu Val Lys Glu Val Ala Thr Leu Ser Cys
1 5 10 15

Gly His Asn Val Ser Val Glu Glu Leu Ala Gln Thr Arg Ile Tyr Trp
20 25 30

Gln Lys Glu Lys Lys Met Val Leu Thr Met Met Ser Gly Asp Met Asn
35 40 45

Ile Trp Pro Glu Tyr Lys Asn Arg Thr Ile Phe Val Ile Thr Asn Asn
50 55 60

Leu Ser Ile Val Ile Leu Ala Leu Arg Pro Ser Asp Glu Gly Thr Tyr
65 70 75 80

Glu Cys Val Val Leu Lys Tyr Glu Lys Asp Gly Phe Lys Arg Glu His
85 90 95

Leu Ala Glu Val Thr
100

<210> 168
<211> 101
<212> БЕЛОК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> CD80 v22 IgV

<400> 168

Val Ile His Val Thr Lys Glu Val Lys Glu Val Ala Thr Leu Ser Cys
1 5 10 15

Gly His Asn Val Ser Val Glu Glu Leu Ala Gln Thr Arg Ile Tyr Trp
20 25 30

Gln Lys Glu Lys Lys Met Val Leu Thr Met Met Ser Gly Asp Met Asn
35 40 45

044346

Ile Trp Pro Glu Tyr Met Asn Arg Thr Ile Phe Asp Ile Thr Asn Asn
50 55 60

Leu Ser Ile Val Ile Leu Ala Leu Arg Pro Ser Asp Glu Gly Thr Tyr
65 70 75 80

Glu Cys Val Val Leu Lys Tyr Glu Lys Asp Gly Phe Lys Arg Glu His
85 90 95

Leu Ala Glu Val Thr
100

<210> 169

<211> 101

<212> БЕЛОК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> CD80 v23 IgV

<400> 169

Val Ile His Val Thr Lys Glu Val Lys Glu Val Ala Thr Leu Ser Cys
1 5 10 15

Gly His Asn Val Ser Val Glu Glu Leu Ala Gln Thr Arg Ile Tyr Trp
20 25 30

Gln Lys Glu Lys Lys Thr Val Leu Thr Met Met Ser Gly Asp Met Asn
35 40 45

Ile Trp Pro Glu Tyr Lys Asn Arg Thr Ile Phe Asp Ile Thr Asn Asn
50 55 60

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

Glu Cys Val Val Leu Lys Tyr Glu Lys Asp Gly Phe Lys Arg Glu His
85 90 95

Leu Ala Glu Val Thr
100

<210> 170

<211> 101

<212> БЕЛОК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> CD80 v24 IgV

044346

<400> 170

Val Ile His Val Thr Lys Glu Val Lys Glu Val Ala Thr Leu Ser Cys
 1 5 10 15

Gly His Asn Val Ser Val Glu Glu Leu Ala Gln Thr His Ile Tyr Trp
 20 25 30

Gln Lys Glu Lys Lys Met Val Leu Thr Met Met Ser Gly Asp Met Asn
 35 40 45

Ile Trp Pro Gly Tyr Lys Asn Arg Thr Ile Phe Asp Ile Thr Asn Asn
 50 55 60

Leu Ser Ile Val Ile Arg Ala Leu Arg Pro Ser Asp Glu Gly Thr Tyr
 65 70 75 80

Glu Cys Val Val Leu Lys Tyr Gly Lys Asp Gly Phe Lys Arg Glu His
 85 90 95

Leu Ala Glu Val Thr
 100

<210> 171

<211> 101

<212> БЕЛОК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> CD80 v25 IgV

<400> 171

Val Ile His Val Thr Lys Glu Val Lys Glu Val Ala Thr Leu Ser Cys
 1 5 10 15

Gly His Asn Val Ser Val Glu Glu Leu Ala Gln Thr Arg Ile His Trp
 20 25 30

Gln Lys Glu Lys Lys Met Val Leu Gly Met Met Ser Gly Asp Met Asn
 35 40 45

Ile Trp Pro Glu Tyr Lys Asn Arg Thr Ile Phe Asp Ile Thr Asn Asn
 50 55 60

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

Glu Cys Val Val Leu Lys Tyr Glu Lys Asp Gly Phe Lys Arg Glu His
 85 90 95

Leu Ala Glu Val Thr
100

<210> 172
<211> 101
<212> БЕЛОК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> CD80 v26 IgV

<400> 172

Val Ile His Val Thr Lys Glu Val Lys Glu Val Ala Thr Leu Ser Cys
1 5 10 15

Gly His Asn Val Ser Val Glu Glu Leu Ala Gln Thr Arg Ile Tyr Trp
20 25 30

Gln Lys Glu Lys Lys Met Val Leu Thr Met Met Ser Gly Asp Met Asn
35 40 45

Ile Trp Pro Glu Tyr Lys Asn Arg Thr Ile Phe Asp Ile Thr Asn Asn
50 55 60

Leu Ser Ile Ala Ile Leu Ala Leu Arg Pro Ser Asp Glu Gly Thr Tyr
65 70 75 80

Glu Cys Val Val Leu Lys Tyr Glu Lys Asp Ala Phe Lys Arg Glu His
85 90 95

Leu Ala Glu Val Thr
100

<210> 173
<211> 101
<212> БЕЛОК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> CD80 v27 IgV

<400> 173

Val Ile His Val Thr Lys Glu Val Lys Glu Val Ala Thr Leu Ser Cys
1 5 10 15

Gly His Asn Val Ser Val Glu Glu Leu Ala Gln Thr Arg Ile Tyr Trp
20 25 30

Gln Lys Glu Lys Lys Met Val Leu Thr Met Met Ser Gly Asp Met Asn

044346

35 40 45
Ile Trp Pro Glu Tyr Lys Asn Arg Thr Ile Phe Asp Ile Thr Asn Asn
50 55 60
Leu His Ile Val Ile Leu Ala Leu Arg Pro Ser Asp Glu Gly Thr Tyr
65 70 75 80
Glu Cys Val Val Leu Lys Tyr Glu Lys Gly Ala Phe Lys Arg Glu His
85 90 95
Leu Ala Glu Val Thr
100

<210> 174
<211> 101
<212> БЕЛОК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> CD80 v28 IgV

<400> 174

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

<210> 175
<211> 101
<212> БЕЛОК
<213> Искусственная последовательность

<220>

044346

<223> CD80 v30 IgV

<400> 175

Val Ile His Val Thr Lys Glu Val Lys Glu Val Ala Thr Leu Ser Cys
 1 5 10 15

Gly His Asn Val Ser Val Glu Glu Leu Ala Gln Thr Arg Ile Tyr Trp
 20 25 30

Gln Lys Glu Lys Lys Met Val Leu Thr Met Met Ser Gly Asp Met Asn
 35 40 45

Ile Trp Pro Glu Tyr Lys Asn Arg Thr Ile Phe Asp Ile Thr Asn Asn
 50 55 60

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

Glu Cys Val Val Leu Lys Tyr Glu Lys Asp Gly Phe Lys Arg Glu His
 85 90 95

Leu Ala Glu Val Thr
 100

<210> 176

<211> 101

<212> БЕЛОК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> CD80 v32 IgV

<400> 176

Val Ile His Val Thr Lys Glu Val Lys Glu Val Ala Thr Leu Ser Cys
 1 5 10 15

Gly His Asn Val Ser Val Glu Glu Leu Ala Gln Thr Arg Ile Tyr Trp
 20 25 30

Gln Lys Glu Lys Lys Val Val Leu Asp Met Ile Ser Gly Asp Met Asn
 35 40 45

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

Leu Ser Ile Val Ile Leu Ala Leu Arg Pro Ser Gly Glu Gly Thr Tyr
 65 70 75 80

Glu Cys Ala Val Leu Lys Tyr Glu Glu Asp Ala Phe Lys Arg Glu His

044346

85

90

95

Leu Ala Glu Val Thr
100

<210> 177

<211> 101

<212> БЕЛОК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> CD80 v33 IgV

<400> 177

Val Ile His Val Thr Lys Glu Val Lys Glu Val Ala Thr Leu Ser Cys
1 5 10 15

Gly His Asn Val Ser Ala Glu Glu Leu Ala Gln Thr Arg Ile Tyr Trp
20 25 30

Gln Lys Glu Lys Lys Met Val Leu Thr Met Met Ser Gly Asp Met Asn
35 40 45

Ile Trp Pro Glu Tyr Lys Asn Arg Thr Ile Phe Asp Ile Thr Asn Asn
50 55 60

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

Glu Cys Val Val Leu Lys Tyr Glu Lys Asp Ala Phe Lys Arg Glu His
85 90 95

Leu Ala Glu Val Thr
100

<210> 178

<211> 101

<212> БЕЛОК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> CD80 v34 IgV

<400> 178

Val Ile His Val Thr Lys Glu Val Lys Glu Val Val Thr Leu Phe Cys
1 5 10 15

Gly His Asn Val Ser Val Glu Glu Leu Ala Gln Thr Arg Ile His Trp
20 25 30

044346

Gln Lys Glu Lys Lys Met Val Leu Gly Met Met Ser Gly Asp Met Asn
 35 40 45

Ile Trp Pro Glu Tyr Lys Asn Arg Thr Ile Phe Asp Ile Thr Asn Asn
 50 55 60

Leu Ser Ile Val Ile Leu Ala Leu Arg Pro Ser Asp Glu Gly Thr Tyr
 65 70 75 80

Glu Cys Val Val Leu Lys Tyr Glu Lys Asp Ala Phe Lys Arg Glu His
 85 90 95

Leu Ala Glu Val Thr
 100

<210> 179

<211> 101

<212> БЕЛОК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> CD80 v35 IgV

<400> 179

Val Ile His Val Thr Lys Glu Val Lys Glu Val Ala Thr Leu Ser Cys
 1 5 10 15

Gly His Asn Val Ser Val Glu Glu Leu Ala Gln Thr Arg Ile Tyr Trp
 20 25 30

Gln Lys Glu Lys Lys Met Val Leu Thr Met Met Ser Gly Asp Met Asn
 35 40 45

Ile Trp Pro Glu Tyr Lys Asn Arg Thr Ile Phe Asp Ile Thr Asn Asn
 50 55 60

Leu Ser Phe Val Ile Arg Ala Leu Arg Pro Ser Asp Glu Gly Thr Tyr
 65 70 75 80

Glu Cys Val Val Leu Lys Tyr Gly Lys Asp Gly Phe Lys Arg Glu His
 85 90 95

Leu Ala Glu Val Thr
 100

<210> 180

<211> 101

<212> БЕЛОК

<213> Искусственная последовательность

044346

<220>

<223> CD80 v36 IgV

<400> 180

Val Ile His Val Thr Lys Glu Val Lys Glu Val Ala Thr Leu Ser Cys
 1 5 10 15

Gly His Asn Val Ser Val Glu Gly Pro Ala Gln Thr Arg Ile Tyr Trp
 20 25 30

Gln Lys Glu Lys Lys Met Val Leu Thr Met Met Ser Gly Asp Met Asn
 35 40 45

Ile Trp Pro Glu Tyr Lys Asn Arg Thr Ile Phe Asp Ile Thr Asn Asn
 50 55 60

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

Glu Cys Val Val Leu Lys Tyr Glu Lys Asp Ala Phe Lys Arg Glu His
 85 90 95

Leu Ala Glu Val Thr
 100

<210> 181

<211> 101

<212> БЕЛОК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> CD80 v37 IgV

<400> 181

Val Ile His Val Thr Lys Glu Val Lys Glu Val Ala Thr Leu Ser Cys
 1 5 10 15

Gly His Asn Val Ser Val Glu Glu Leu Ala Gln Thr Arg Ile Tyr Trp
 20 25 30

Gln Lys Glu Lys Lys Met Val Leu Thr Met Met Ser Gly Asp Met Asn
 35 40 45

Ile Trp Pro Glu Tyr Lys Asn Arg Thr Ile Phe Asp Ile Thr Asn Asn
 50 55 60

Leu Ser Ile Val Ile Leu Ala Leu Arg Pro Ser Asp Glu Gly Thr Tyr
 65 70 75 80

044346

Glu Cys Val Val Leu Lys Tyr Glu Lys Asp Gly Leu Lys Arg Glu His
 85 90 95

Leu Ala Glu Val Thr
 100

<210> 182

<211> 101

<212> БЕЛОК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> CD80 v38 IgV

<400> 182

Val Ile His Val Thr Lys Glu Val Lys Glu Val Ala Thr Leu Ser Cys
 1 5 10 15

Gly His Asn Val Ser Val Glu Glu Leu Ala Gln Thr Asp Ile Leu Trp
 20 25 30

His Lys Glu Gly Lys Ile Val Leu Ala Met Arg Ser Gly Asp Thr Asn
 35 40 45

Ile Trp Pro Glu Tyr Lys Asn Arg Thr Ile Phe Asp Ile Thr Asn Asn
 50 55 60

Leu Ser Ile Val Ile Leu Ala Leu Arg Pro Ser Asp Glu Gly Thr Tyr
 65 70 75 80

Val Cys Val Val Arg Lys Tyr Glu Asn Asp Thr Pro Val Leu Glu His
 85 90 95

Leu Ala Glu Val Thr
 100

<210> 183

<211> 101

<212> БЕЛОК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> CD80 v40 IgV

<400> 183

Val Ile His Val Thr Lys Glu Val Lys Glu Val Ala Thr Leu Ser Cys
 1 5 10 15

Gly His Asn Val Ser Val Glu Glu Leu Ala Gln Thr Asp Ile Leu Trp
 20 25 30

His Lys Glu Gly Lys Ile Val Leu Ala Thr Arg Ser Gly Asp Thr Asn
 35 40 45

Ile Trp Pro Glu Tyr Lys Asn Arg Thr Ile Phe Asp Ile Thr Asn Asn
 50 55 60

Leu Ser Ile Val Ile Leu Ala Leu Arg Pro Ser Asp Glu Gly Thr Tyr
 65 70 75 80

Val Cys Val Val Arg Lys Tyr Glu Asn Asp Thr Pro Val Leu Glu His
 85 90 95

Leu Ala Glu Val Thr
 100

<210> 184
 <211> 101
 <212> БЕЛОК
 <213> Искусственная последовательность

<220>
 <223> CD80 v41 IgV

<400> 184

Val Ile His Val Thr Lys Glu Val Lys Glu Val Ala Thr Leu Ser Cys
 1 5 10 15

Gly His Asn Val Ser Val Glu Gly Leu Ala Gln Thr Asp Ile Leu Trp
 20 25 30

His Lys Glu Gly Lys Ile Val Leu Ala Met Arg Ser Gly Asp Thr Asn
 35 40 45

Ile Trp Pro Glu Tyr Lys Asn Arg Thr Ile Leu Asp Ile Thr Asn Asn
 50 55 60

Leu Ser Ile Val Ile Leu Ala Leu Arg Pro Ser Asp Glu Gly Thr Tyr
 65 70 75 80

Val Cys Val Val Arg Lys Tyr Glu Asn Asp Thr Pro Val Leu Glu Arg
 85 90 95

Leu Ala Glu Val Thr
 100

<210> 185
 <211> 101
 <212> БЕЛОК
 <213> Искусственная последовательность

044346

<220>

<223> CD80 v43 IgV

<400> 185

Val Ile His Val Thr Lys Glu Val Lys Glu Val Ala Thr Leu Ser Cys
 1 5 10 15

Gly His Asn Val Ser Val Glu Glu Leu Ala Gln Thr Val Ile Tyr Trp
 20 25 30

Gln Lys Glu Lys Lys Met Val Leu Thr Met Gln Ser Gly Asp Met Asn
 35 40 45

Ile Trp Pro Glu Tyr Lys Asn Arg Thr Ile Phe Asp Ile Thr Asn Asn
 50 55 60

Leu Ser Ile Val Ile Leu Ala Leu Arg Pro Ser Asp Glu Gly Thr Tyr
 65 70 75 80

Arg Cys Val Val Ile Lys Tyr Glu Arg Leu Glu Asn Gln Gly Glu His
 85 90 95

Leu Ala Glu Val Thr
 100

<210> 186

<211> 101

<212> БЕЛОК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> CD80 v44 IgV

<400> 186

Val Ile His Val Thr Lys Glu Val Lys Glu Val Ala Thr Leu Ser Cys
 1 5 10 15

Gly His Asn Val Ser Val Glu Glu Leu Ala Gln Thr Arg Ile Tyr Trp
 20 25 30

Gln Lys Glu Lys Lys Met Val Leu Ile Met Met Ser Gly Asp Met Asn
 35 40 45

Ile Trp Pro Glu Tyr Lys Asn Arg Thr Ile Phe Asp Ile Thr Asn Asn
 50 55 60

Leu Ser Ile Val Ile Leu Ala Leu Arg Pro Ser Asp Glu Gly Thr Tyr
 65 70 75 80

044346

Glu Cys Val Val Leu Lys Tyr Glu Lys Asp Gly Phe Lys Arg Glu His
85 90 95

Leu Ala Glu Val Thr
100

<210> 187
<211> 101
<212> БЕЛОК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> CD80 v45 IgV

<400> 187

Val Ile His Val Thr Lys Glu Val Lys Glu Val Ala Thr Leu Ser Cys
1 5 10 15

Gly His Asn Val Ser Val Glu Glu Leu Ala Gln Thr Arg Ile Tyr Trp
20 25 30

Gln Lys Glu Lys Lys Met Val Leu Thr Met Met Ser Gly Asp Met Asn
35 40 45

Ile Trp Pro Glu Tyr Lys Asn Arg Thr Ile Phe Asp Ile Thr Asn Asn
50 55 60

Leu Ser Ile Val Ile Leu Ala Leu Arg Pro Ser Asp Glu Gly Thr Tyr
65 70 75 80

Glu Cys Val Val Leu Lys Tyr Glu Arg Lys Gly Tyr Arg Arg Glu His
85 90 95

Leu Ala Glu Val Thr
100

<210> 188
<211> 101
<212> БЕЛОК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> CD80 v47 IgV

<400> 188

Val Ile His Val Thr Lys Glu Val Lys Glu Val Ala Thr Leu Ser Cys
1 5 10 15

Gly His Asn Val Ser Val Glu Glu Leu Ala Gln Thr Arg Ile Tyr Trp
20 25 30

Gln Lys Glu Gly Gln Ile Val Leu Thr Met Met Ser Gly Asp Met Asn
 35 40 45

Ile Trp Pro Glu Tyr Lys Asn Arg Thr Ile Leu Asp Ile Thr Asn Asn
 50 55 60

Leu Ser Ile Val Ile Leu Ala Leu Arg Pro Ser Asp Glu Gly Thr Tyr
 65 70 75 80

Val Cys Val Val Arg Lys Tyr Glu Asn Asp Thr Pro Val Leu Glu His
 85 90 95

Leu Ala Gly Val Thr
 100

<210> 189

<211> 101

<212> БЕЛОК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> CD80 v48 IgV

<400> 189

Val Ile His Val Thr Lys Glu Val Lys Glu Val Ala Thr Leu Ser Cys
 1 5 10 15

Gly His Asn Val Ser Val Glu Glu Leu Ala Gln Thr Arg Ile Tyr Trp
 20 25 30

Gln Lys Glu Lys Lys Met Val Leu Thr Met Met Ser Gly Asp Met Asn
 35 40 45

Ile Trp Pro Glu Tyr Lys Asn Arg Thr Ile Phe Asp Ile Thr Asn Asn
 50 55 60

Leu Ser Ile Val Ile Leu Ala Leu Arg Pro Ser Asp Glu Gly Thr Tyr
 65 70 75 80

Glu Cys Val Val Leu Lys Tyr Asp Arg Lys Gly Tyr Arg Arg Glu His
 85 90 95

Leu Ala Glu Val Thr
 100

<210> 190

<211> 101

<212> БЕЛОК

044346

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> CD80 v49 IgV

<400> 190

Val Ile His Val Thr Lys Glu Val Lys Glu Val Ala Thr Leu Ser Cys
1 5 10 15

Gly His Asn Val Ser Val Glu Glu Leu Ala Gln Thr Arg Ile Tyr Trp
20 25 30

Gln Lys Glu Gly Gln Ile Val Met Thr Met Met Ser Gly Asp Met Asn
35 40 45

Ile Trp Pro Glu Tyr Lys Asn Arg Thr Ile Phe Asp Ile Thr Asn Asn
50 55 60

Leu Ser Ile Val Ile Leu Ala Leu Arg Pro Ser Asp Glu Gly Thr Tyr
65 70 75 80

Glu Cys Val Val Leu Lys Tyr Glu Lys Asp Ala Phe Lys Arg Glu His
85 90 95

Leu Ala Glu Val Thr
100

<210> 191

<211> 101

<212> БЕЛОК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> CD80 v50 IgV

<400> 191

Val Ile His Val Thr Lys Glu Val Lys Glu Val Ala Thr Leu Ser Cys
1 5 10 15

Gly His Asn Val Ser Val Glu Glu Leu Ala Gln Thr Arg Ile Tyr Trp
20 25 30

Gln Lys Glu Gly Lys Met Val Leu Thr Met Met Ser Gly Asp Met Asn
35 40 45

Ile Trp Pro Glu Tyr Lys Asn Arg Thr Ile Phe Asp Ile Thr Asn Asn
50 55 60

Leu Ser Ile Val Ile Leu Ala Leu Arg Pro Ser Asp Glu Gly Thr Tyr
65 70 75 80

Glu Cys Val Val Leu Lys Tyr Glu Lys Asp Ala Phe Lys Arg Glu His
 85 90 95

Leu Ala Glu Val Thr
 100

<210> 192
 <211> 101
 <212> БЕЛОК
 <213> Искусственная последовательность

<220>
 <223> CD80 v51 IgV

<400> 192

Val Ile His Val Thr Lys Glu Val Lys Glu Val Ala Thr Leu Ser Cys
 1 5 10 15

Gly His Asn Val Ser Val Glu Glu Leu Ala Gln Thr His Ile His Trp
 20 25 30

Gln Lys Glu Lys Lys Met Val Leu Gly Met Met Ser Gly Asp Met Asn
 35 40 45

Ile Trp Pro Glu Tyr Lys Asn Arg Thr Ile Phe Asp Ile Thr Asn Asn
 50 55 60

Leu Ser Ile Val Ile Leu Ala Leu Arg Pro Ser Asp Glu Gly Thr Tyr
 65 70 75 80

Glu Cys Val Val Leu Lys Asn Gly Glu Asn Gly Phe Lys Arg Glu His
 85 90 95

Leu Ala Glu Val Thr
 100

<210> 193
 <211> 101
 <212> БЕЛОК
 <213> Искусственная последовательность

<220>
 <223> CD80 v52 IgV

<400> 193

Val Ile His Val Thr Lys Glu Val Lys Glu Val Thr Thr Leu Ser Cys
 1 5 10 15

Gly Leu Asn Val Ser Val Glu Glu Leu Ala Gln Thr Arg Ile Tyr Trp

044346

20 25 30
 Gln Lys Glu Lys Lys Met Val Leu Thr Met Val Ser Gly Asp Met Asn
 35 40 45
 Ile Trp Pro Glu Tyr Lys Asn Arg Thr Ile Leu Asp Ile Thr Asn Asn
 50 55 60
 Leu Ser Ile Val Ile Leu Ala Leu Arg Pro Ser Asp Lys Gly Thr Tyr
 65 70 75 80
 Glu Cys Val Val Leu Lys Tyr Glu Lys Asp Ala Phe Lys Arg Glu His
 85 90 95
 Leu Ala Glu Val Thr
 100

<210> 194
 <211> 101
 <212> БЕЛОК
 <213> Искусственная последовательность

<220>
 <223> CD80 v53 IgV

<400> 194

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

<210> 195
 <211> 101

044346

<212> БЕЛОК
 <213> Искусственная последовательность

<220>
 <223> CD80 v54 IgV

<400> 195

Val Ile His Val Thr Lys Glu Val Lys Glu Val Ala Thr Leu Ser Cys
 1 5 10 15

Gly His Asn Val Ser Val Glu Glu Leu Ala Gln Thr Arg Ile Tyr Trp
 20 25 30

Gln Lys Glu Lys Lys Met Val Leu Thr Met Met Ser Gly Asp Met Asn
 35 40 45

Ile Trp Pro Glu Tyr Lys Asn Arg Thr Ile Phe Asp Ile Thr Asn Asn
 50 55 60

Leu Ser Ile Met Ile Pro Ala Pro Arg Pro Ser Asp Glu Gly Thr Tyr
 65 70 75 80

Glu Cys Val Val Leu Glu Tyr Glu Lys Asp Ala Phe Lys Arg Glu His
 85 90 95

Leu Ala Glu Val Thr
 100

<210> 196
 <211> 111
 <212> БЕЛОК
 <213> Искусственная последовательность

<220>
 <223> ICOSL WT IgV

<400> 196

Asp Thr Gln Glu Lys Glu Val Arg Ala Met Val Gly Ser Asp Val Glu
 1 5 10 15

Leu Ser Cys Ala Cys Pro Glu Gly Ser Arg Phe Asp Leu Asn Asp Val
 20 25 30

Tyr Val Tyr Trp Gln Thr Ser Glu Ser Lys Thr Val Val Thr Tyr His
 35 40 45

Ile Pro Gln Asn Ser Ser Leu Glu Asn Val Asp Ser Arg Tyr Arg Asn
 50 55 60

Arg Ala Leu Met Ser Pro Ala Gly Met Leu Arg Gly Asp Phe Ser Leu

044346

65 70 75 80
Arg Leu Phe Asn Val Thr Pro Gln Asp Glu Gln Lys Phe His Cys Leu
85 90 95
Val Leu Ser Gln Ser Leu Gly Phe Gln Glu Val Leu Ser Val Glu
100 105 110

<210> 197
<211> 111
<212> БЕЛОК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> ICOSL v1 IgV

<400> 197

Asp Thr Gln Glu Lys Glu Val Arg Ala Met Val Gly Ser Asp Val Glu
1 5 10 15

Leu Ser Cys Ala Cys Pro Glu Gly Ser Arg Phe Asp Leu Asn Asp Val
20 25 30

Tyr Val Tyr Trp Gln Thr Ser Glu Ser Lys Thr Val Val Thr Tyr His
35 40 45

Ile Pro Gln Ser Ser Ser Leu Glu Asn Val Asp Ser Arg Tyr Arg Asn
50 55 60

Arg Ala Leu Met Ser Pro Ala Gly Met Leu Arg Gly Asp Phe Ser Leu
65 70 75 80

Arg Leu Phe Asn Val Thr Pro Gln Asp Glu Gln Lys Phe His Cys Leu
85 90 95

Val Leu Ser Gln Ser Leu Gly Phe Gln Glu Val Leu Ser Val Glu
100 105 110

<210> 198
<211> 111
<212> БЕЛОК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> ICOSL v2 IgV

<400> 198

Asp Thr Gln Glu Lys Glu Val Arg Ala Met Val Gly Ser Asp Val Glu
1 5 10 15

044346

Leu Ser Cys Ala Cys Pro Glu Gly Ser Arg Phe Asp Leu Asn Asp Val
20 25 30

Tyr Val Tyr Trp Gln Thr Ser Glu Ser Lys Thr Val Val Thr Tyr His
35 40 45

Ile Pro Gln His Ser Ser Leu Glu Asn Val Asp Ser Arg Tyr Arg Asn
50 55 60

Arg Ala Leu Met Ser Pro Ala Gly Met Leu Arg Gly Asp Phe Ser Leu
65 70 75 80

Arg Leu Phe Asn Val Thr Pro Gln Asp Glu Gln Lys Phe His Cys Leu
85 90 95

Val Leu Ser Gln Ser Leu Gly Phe Gln Glu Val Leu Ser Val Glu
100 105 110

<210> 199

<211> 111

<212> БЕЛОК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> ICOSL v3 IgV

<400> 199

Asp Thr Gln Glu Lys Glu Val Arg Ala Met Val Gly Ser Asp Val Glu
1 5 10 15

Leu Ser Cys Ala Cys Pro Glu Gly Ser Arg Phe Asp Leu Asn Asp Val
20 25 30

Tyr Val Tyr Trp Gln Thr Ser Glu Ser Lys Thr Val Val Thr Tyr His
35 40 45

Ile Pro Gln Asp Ser Ser Leu Glu Asn Val Asp Ser Arg Tyr Arg Asn
50 55 60

Arg Ala Leu Met Ser Pro Ala Gly Met Leu Arg Gly Asp Phe Ser Leu
65 70 75 80

Arg Leu Phe Asn Val Thr Pro Gln Asp Glu Gln Lys Phe His Cys Leu
85 90 95

Val Leu Ser Gln Ser Leu Gly Phe Gln Glu Val Leu Ser Val Glu
100 105 110

<210> 200

044346

<211> 111
 <212> БЕЛОК
 <213> Искусственная последовательность

<220>
 <223> ICOSL v4 IgV

<400> 200

Asp Thr Gln Glu Lys Glu Val Arg Ala Met Val Gly Ser Asp Val Glu
 1 5 10 15

Leu Ser Cys Ala Cys Pro Glu Gly Ser Arg Phe Asp Leu Asn Asp Val
 20 25 30

Tyr Val Tyr Trp Gln Thr Ser Glu Ser Lys Thr Val Val Thr Tyr His
 35 40 45

Ile Pro Gln Tyr Ser Ser Leu Glu Tyr Val Asp Ser Arg Tyr Arg Asn
 50 55 60

Arg Ala Leu Met Ser Pro Ala Gly Met Leu Arg Gly Asp Phe Ser Leu
 65 70 75 80

Arg Leu Phe Asn Val Thr Pro Gln Asp Glu Gln Lys Phe His Cys Leu
 85 90 95

Val Leu Ser Gln Ser Leu Gly Phe Gln Glu Val Leu Ser Val Glu
 100 105 110

<210> 201
 <211> 111
 <212> БЕЛОК
 <213> Искусственная последовательность

<220>
 <223> ICOSL v5 IgV

<400> 201

Asp Thr Gln Glu Lys Glu Val Arg Ala Met Val Gly Ser Asp Val Glu
 1 5 10 15

Leu Ser Cys Ala Cys Pro Glu Gly Ser Arg Phe Asp Leu Asn Asp Val
 20 25 30

Tyr Val Tyr Trp Gln Thr Ser Glu Ser Lys Thr Val Val Thr Tyr His
 35 40 45

Ile Pro Gln His Ser Ser Leu Glu Tyr Val Asp Ser Arg Tyr Arg Asn
 50 55 60

044346

Arg Ala Leu Met Ser Pro Ala Gly Met Leu Arg Gly Asp Phe Ser Leu
65 70 75 80

Arg Leu Phe Asn Val Thr Pro Gln Asp Glu Gln Lys Phe His Cys Leu
85 90 95

Val Leu Ser Pro Ser Leu Gly Phe Gln Glu Val Leu Ser Val Glu
100 105 110

<210> 202

<211> 111

<212> БЕЛОК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> ICOSL v10 IgV

<400> 202

Asp Thr Gln Glu Lys Glu Val Arg Ala Met Val Gly Ser Asp Val Glu
1 5 10 15

Leu Ser Cys Ala Cys Pro Glu Gly Ser Arg Phe Asp Leu Asn Asp Val
20 25 30

Tyr Val Tyr Trp Gln Thr Ser Glu Ser Lys Thr Val Val Thr Tyr His
35 40 45

Ile Pro Gln His Ser Ser Leu Glu Asn Val Asp Ser Arg Tyr Arg Asn
50 55 60

Arg Ala Leu Met Ser Pro Ala Gly Met Leu Arg Gly Asp Phe Ser Leu
65 70 75 80

Arg Leu Phe Asn Val Thr Pro Gln Asp Glu Gln Arg Phe His Cys Leu
85 90 95

Val Leu Ser Gln Ser Leu Gly Phe Gln Glu Val Leu Ser Val Glu
100 105 110

<210> 203

<211> 111

<212> БЕЛОК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> ICOSL v11 IgV

<400> 203

Asp Thr Gln Glu Lys Glu Val Arg Ala Met Val Gly Ser Asp Val Glu
1 5 10 15

044346

Leu Ser Cys Ala Cys Pro Glu Gly Ser Arg Phe Asp Leu Asn Asp Val
20 25 30

Tyr Val Tyr Trp Gln Thr Ser Glu Ser Lys Thr Val Val Thr Tyr His
35 40 45

Ile Pro Gln His Ser Ser Leu Glu Asn Val Asp Ser Arg Tyr Arg Asn
50 55 60

Arg Ala Leu Met Ser Pro Ala Gly Met Leu Arg Gly Asp Phe Ser Leu
65 70 75 80

Arg Leu Phe Asn Val Thr Pro Gln Asp Glu Gln Lys Phe His Cys Leu
85 90 95

Val Leu Gly Gln Ser Leu Gly Phe Gln Glu Val Leu Ser Val Glu
100 105 110

<210> 204

<211> 111

<212> БЕЛОК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> ICOSL v12 IgV

<400> 204

Asp Thr Gln Glu Lys Glu Val Arg Ala Met Val Gly Ser Asp Val Glu
1 5 10 15

Leu Ser Cys Ala Cys Pro Glu Gly Ser Arg Phe Asp Leu Asn Asp Val
20 25 30

Tyr Val Tyr Trp Gln Thr Ser Glu Ser Lys Thr Val Val Thr Tyr His
35 40 45

Ile Pro Gln Tyr Ser Ser Leu Glu Asn Val Asp Ser Arg Tyr Arg Asn
50 55 60

Arg Ala Leu Met Ser Pro Ala Gly Met Leu Arg Gly Asp Phe Ser Leu
65 70 75 80

Arg Leu Phe Asn Val Thr Pro Gln Asp Glu Gln Lys Phe His Cys Leu
85 90 95

Val Leu Ser Gln Ser Leu Gly Phe Gln Glu Val Leu Ser Val Glu
100 105 110

044346

<210> 205
 <211> 111
 <212> БЕЛОК
 <213> Искусственная последовательность

<220>
 <223> ICOSL v13 IgV

<400> 205

Asp Thr Gln Glu Lys Glu Val Arg Ala Met Val Gly Ser Asp Val Glu
 1 5 10 15

Leu Ser Cys Ala Cys Pro Glu Gly Ser Arg Phe Asp Leu Asn Asp Val
 20 25 30

Tyr Val Tyr Trp Gln Thr Ser Glu Ser Lys Thr Val Val Thr Tyr His
 35 40 45

Ile Pro Gln Asn Ser Ser Leu Glu Tyr Val Asp Ser Arg Tyr Arg Asn
 50 55 60

Arg Ala Leu Met Ser Pro Ala Gly Met Leu Arg Gly Asp Phe Ser Leu
 65 70 75 80

Arg Leu Phe Asn Val Thr Pro Gln Asp Glu Gln Lys Phe His Cys Leu
 85 90 95

Val Leu Ser Gln Ser Leu Gly Phe Gln Glu Val Leu Ser Val Glu
 100 105 110

<210> 206
 <211> 111
 <212> БЕЛОК
 <213> Искусственная последовательность

<220>
 <223> ICOSL v14 IgV

<400> 206

Asp Thr Gln Glu Lys Glu Val Arg Ala Met Val Gly Ser Asp Val Glu
 1 5 10 15

Leu Ser Cys Ala Cys Pro Glu Gly Ser Arg Phe Asp Leu Asn Asp Val
 20 25 30

Tyr Val Tyr Trp Gln Thr Ser Glu Ser Lys Thr Val Val Thr Tyr His
 35 40 45

Ile Pro Gln Asn Ser Ser Leu Glu Tyr Val Asp Ser Arg Tyr Arg Asn
 50 55 60

044346

Arg Ala Leu Met Ser Pro Ala Gly Met Leu Arg Gly Asp Phe Ser Leu
65 70 75 80

Arg Leu Phe Asn Val Thr Pro Gln Asp Glu Gln Lys Phe His Cys Leu
85 90 95

Val Leu Ser Pro Ser Leu Gly Phe Gln Glu Val Leu Ser Val Glu
100 105 110

<210> 207

<211> 111

<212> БЕЛОК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> ICOSL v22 IgV

<400> 207

Asp Thr Gln Glu Lys Glu Val Arg Ala Met Val Gly Ser Asp Val Glu
1 5 10 15

Leu Ser Cys Ala Cys Pro Glu Gly Ser Arg Phe Asp Leu Asn Asp Val
20 25 30

Tyr Val Tyr Trp Gln Thr Ser Glu Ser Lys Thr Val Val Thr Tyr His
35 40 45

Ile Pro Gln Asn Ser Ala Leu Glu Asn Val Asp Ser Arg Tyr Arg Asn
50 55 60

Arg Ala Leu Met Ser Pro Ala Gly Met Leu Arg Gly Asp Phe Ser Leu
65 70 75 80

Arg Leu Phe Asn Val Thr Pro Gln Asp Glu Gln Lys Phe His Cys Leu
85 90 95

Val Leu Ser Gln Ser Leu Gly Phe Gln Glu Val Leu Ser Val Glu
100 105 110

<210> 208

<211> 111

<212> БЕЛОК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> ICOSL v23 IgV

<400> 208

Asp Thr Gln Glu Lys Glu Val Arg Ala Met Val Gly Ser Asp Val Glu
1 5 10 15

044346

Leu Ser Cys Ala Cys Pro Glu Gly Ser Arg Phe Asp Leu Asn Asp Val
20 25 30

Tyr Val Tyr Trp Gln Thr Ser Glu Ser Lys Thr Val Val Thr Tyr His
35 40 45

Ile Pro Gln Asp Ser Pro Leu Glu Asn Val Asp Ser Arg Tyr Arg Asn
50 55 60

Arg Ala Leu Met Ser Pro Ala Gly Met Leu Arg Gly Asp Phe Ser Leu
65 70 75 80

Arg Leu Phe Asn Val Thr Pro Gln Asp Glu Gln Lys Phe His Cys Leu
85 90 95

Val Leu Ser Gln Ser Leu Gly Phe Gln Glu Val Leu Ser Val Glu
100 105 110

<210> 209

<211> 111

<212> БЕЛОК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> ICOSL v24 IgV

<400> 209

Asp Thr Gln Glu Lys Glu Val Arg Ala Met Val Gly Ser Asp Val Glu
1 5 10 15

Leu Ser Cys Ala Cys Pro Glu Gly Ser Arg Phe Asp Leu Asn Asp Val
20 25 30

Tyr Val Tyr Trp Gln Thr Ser Glu Ser Lys Thr Val Val Thr Tyr His
35 40 45

Ile Pro Gln Lys Ser Ser Leu Glu Asn Val Asp Ser Arg Tyr Arg Asn
50 55 60

Arg Ala Leu Met Ser Pro Ala Gly Met Leu Arg Gly Asp Phe Ser Leu
65 70 75 80

Arg Leu Phe Asn Val Thr Pro Gln Asp Glu Gln Lys Phe His Cys Leu
85 90 95

Val Leu Ser Gln Ser Leu Gly Phe Gln Glu Val Leu Ser Val Glu
100 105 110

044346

<210> 210
 <211> 111
 <212> БЕЛОК
 <213> Искусственная последовательность

<220>
 <223> ICOSL v28 IgV

<400> 210

Asp Thr Gln Glu Lys Glu Val Arg Ala Met Val Gly Ser Asp Val Glu
 1 5 10 15

Leu Ser Cys Ala Cys Pro Glu Gly Ser Arg Phe Asp Leu Asn Asp Val
 20 25 30

Tyr Val Tyr Trp Gln Thr Ser Glu Ser Lys Thr Val Val Thr Tyr His
 35 40 45

Ile Pro Gln Ser Ser Ser Leu Glu Asn Val Asp Ser Arg Tyr Arg Asn
 50 55 60

Arg Ala Leu Met Ser Pro Ala Gly Met Leu Arg Gly Asp Phe Ser Pro
 65 70 75 80

Arg Leu Phe Asn Val Thr Pro Gln Asp Glu Gln Lys Phe His Cys Leu
 85 90 95

Val Leu Ser Gln Ser Leu Gly Phe Gln Glu Val Leu Ser Val Glu
 100 105 110

<210> 211
 <211> 111
 <212> БЕЛОК
 <213> Искусственная последовательность

<220>
 <223> ICOSL v30 IgV

<400> 211

Asp Thr Gln Glu Lys Glu Val Arg Ala Met Val Gly Ser Asp Val Glu
 1 5 10 15

Leu Ser Cys Ala Cys Pro Glu Gly Ser Arg Phe Asp Leu Asn Asp Val
 20 25 30

Tyr Val Tyr Trp Gln Thr Ser Glu Ser Lys Thr Val Val Thr Tyr His
 35 40 45

Ile Pro Gln Ser Ser Ser Leu Glu Asn Val Asp Ser Arg Tyr Arg Asn
 50 55 60

044346

Arg Ala Leu Met Ser Pro Ala Gly Met Leu Gln Gly Asp Phe Ser Leu
65 70 75 80

Arg Leu Phe Asn Val Thr Pro Gln Asp Glu Gln Lys Phe His Cys Leu
85 90 95

Val Leu Ser Gln Ser Leu Gly Phe Gln Glu Val Leu Ser Val Glu
100 105 110

<210> 212

<211> 111

<212> БЕЛОК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> ICOSL v33 IgV

<400> 212

Asp Thr Gln Glu Lys Glu Val Arg Ala Met Val Gly Ser Asp Val Glu
1 5 10 15

Leu Ser Cys Ala Cys Pro Glu Gly Ser Arg Phe Asp Leu Asn Asp Val
20 25 30

Tyr Val Tyr Trp Gln Thr Ser Glu Ser Lys Thr Val Val Thr Tyr His
35 40 45

Ile Pro Gln Ser Ser Ser Leu Glu Tyr Val Asp Ser Arg Tyr Arg Asn
50 55 60

Arg Ala Leu Met Ser Pro Ala Gly Met Leu Arg Gly Asp Phe Ser Leu
65 70 75 80

Arg Leu Phe Asn Val Thr Pro Gln Asp Glu Gln Lys Phe Asp Cys Phe
85 90 95

Val Phe Ser Arg Ser Leu Gly Phe Gln Glu Val Leu Ser Val Glu
100 105 110

<210> 213

<211> 111

<212> БЕЛОК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> ICOSL v34 IgV

<400> 213

Asp Thr Gln Glu Lys Glu Val Arg Ala Met Val Gly Ser Asp Val Glu

044346

1 5 10 15
Leu Ser Cys Ala Cys Pro Glu Gly Ser Arg Phe Asp Leu Asn Asp Val
 20 25 30
Tyr Val Tyr Trp Gln Thr Ser Glu Ser Lys Thr Val Val Thr Tyr His
 35 40 45
Ile Pro Gln Ser Ser Ser Leu Glu Tyr Val Asp Ser Arg Tyr Arg Asn
 50 55 60
Arg Ala Leu Met Ser Pro Ala Gly Met Leu Arg Gly Asp Phe Ser Leu
65 70 75 80
Arg Leu Phe Asn Val Thr Pro Gln Asp Glu Gln Lys Phe Asp Cys Phe
 85 90 95
Val Phe Ser Arg Ser Leu Glu Phe Gln Glu Val Leu Ser Val Glu
 100 105 110
<210> 214
<211> 108
<212> БЕЛОК
<213> Homo sapiens
<220>
<221> новая или редкая характеристика
<223> NKp30 WT IgC-подобный
<400> 214
Leu Trp Val Ser Gln Pro Pro Glu Ile Arg Thr Leu Glu Gly Ser Ser
1 5 10 15
Ala Phe Leu Pro Cys Ser Phe Asn Ala Ser Gln Gly Arg Leu Ala Ile
 20 25 30
Gly Ser Val Thr Trp Phe Arg Asp Glu Val Val Pro Gly Lys Glu Val
 35 40 45
Arg Asn Gly Thr Pro Glu Phe Arg Gly Arg Leu Ala Pro Leu Ala Ser
 50 55 60
Ser Arg Phe Leu His Asp His Gln Ala Glu Leu His Ile Arg Asp Val
65 70 75 80
Arg Gly His Asp Ala Ser Ile Tyr Val Cys Arg Val Glu Val Leu Gly
 85 90 95

044346

Leu Gly Val Gly Thr Gly Asn Gly Thr Arg Leu Val
 100 105

<210> 215
 <211> 108
 <212> БЕЛОК
 <213> Искусственная последовательность

<220>
 <223> НКр30 v1 IgC-подобный

<400> 215

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

Ala Phe Leu Pro Cys Ser Phe Asn Ala Ser Gln Gly Arg Val Ala Ile
 20 25 30

Gly Ser Val Thr Trp Phe Arg Asp Glu Val Val Pro Gly Lys Glu Val
 35 40 45

Arg Asn Gly Thr Pro Glu Phe Arg Gly Arg Leu Val Pro Leu Ala Pro
 50 55 60

Ser Arg Phe Leu His Asp His Gln Ala Glu Leu His Ile Arg Asp Val
 65 70 75 80

Arg Gly His Asp Ala Gly Ile Tyr Val Cys Arg Val Glu Val Leu Gly
 85 90 95

Leu Gly Val Gly Thr Gly Asn Gly Thr Arg Leu Val
 100 105

<210> 216
 <211> 108
 <212> БЕЛОК
 <213> Искусственная последовательность

<220>
 <223> НКр30 v2 IgC-подобный

<400> 216

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

Ala Phe Leu Pro Cys Ser Phe Asn Ala Ser Gln Gly Arg Val Ala Ile
 20 25 30

Gly Ser Val Thr Trp Phe Arg Asp Glu Val Val Pro Gly Lys Glu Val
 35 40 45

044346

Arg Asn Gly Thr Pro Glu Phe Arg Gly Arg Leu Ala Pro Leu Ala Ser
50 55 60

Ser Arg Phe Leu His Asp His Gln Ala Glu Leu His Ile Arg Asp Val
65 70 75 80

Arg Gly His Asp Ala Ser Ile Tyr Val Cys Arg Val Glu Val Leu Gly
85 90 95

Leu Gly Val Gly Thr Gly Asn Gly Thr Arg Leu Val
100 105

<210> 217

<211> 108

<212> БЕЛОК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> НКр30 v3 IgC-подобный

<400> 217

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

Ala Phe Leu Pro Cys Ser Phe Asn Ala Ser Gln Gly Arg Leu Ala Ile
20 25 30

Gly Ser Val Thr Trp Phe Arg Asp Glu Val Val Pro Gly Lys Glu Val
35 40 45

Arg Asn Gly Thr Pro Glu Phe Arg Gly Arg Leu Val Pro Leu Ala Ser
50 55 60

Ser Arg Phe Leu His Asp His Gln Ala Glu Leu His Ile Arg Asp Val
65 70 75 80

Arg Gly His Asp Ala Ser Ile Tyr Val Cys Arg Val Glu Val Leu Gly
85 90 95

Leu Gly Val Gly Thr Gly Asn Gly Thr Arg Leu Val
100 105

<210> 218

<211> 108

<212> БЕЛОК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> НКр30 v4 IgC-подобный

044346

<400> 218

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

Ala Phe Leu Pro Cys Ser Phe Asn Ala Ser Gln Gly Arg Leu Ala Ile
20 25 30

Gly Ser Val Thr Trp Phe Arg Asp Glu Val Val Pro Gly Lys Glu Val
35 40 45

Arg Asn Gly Thr Pro Glu Phe Arg Gly Arg Leu Ala Pro Leu Ala Pro
50 55 60

Ser Arg Phe Leu His Asp His Gln Ala Glu Leu His Ile Arg Asp Val
65 70 75 80

Arg Gly His Asp Ala Ser Ile Tyr Val Cys Arg Val Glu Val Leu Gly
85 90 95

Leu Gly Val Gly Thr Gly Asn Gly Thr Arg Leu Val
100 105

<210> 219

<211> 108

<212> БЕЛОК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> NKp30 v5 IgC-подобный

<400> 219

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

Ala Phe Leu Pro Cys Ser Phe Asn Ala Ser Gln Gly Arg Leu Ala Ile
20 25 30

Gly Ser Val Thr Trp Phe Arg Asp Glu Val Val Pro Gly Lys Glu Val
35 40 45

Arg Asn Gly Thr Pro Glu Phe Arg Gly Arg Leu Ala Pro Leu Ala Ser
50 55 60

Ser Arg Phe Leu His Asp His Gln Ala Glu Leu His Ile Arg Asp Val
65 70 75 80

Arg Gly His Asp Ala Gly Ile Tyr Val Cys Arg Val Glu Val Leu Gly
85 90 95

Leu Gly Val Gly Thr Gly Asn Gly Thr Arg Leu Val
 100 105

<210> 220
 <211> 99
 <212> БЕЛОК
 <213> Homo Sapiens

<220>
 <221> новая или редкая характеристика
 <223> CD86 WT IgV

<400> 220

Asn Glu Thr Ala Asp Leu Pro Cys Gln Phe Ala Asn Ser Gln Asn Gln
 1 5 10 15

Ser Leu Ser Glu Leu Val Val Phe Trp Gln Asp Gln Glu Asn Leu Val
 20 25 30

Leu Asn Glu Val Tyr Leu Gly Lys Glu Lys Phe Asp Ser Val His Ser
 35 40 45

Lys Tyr Met Gly Arg Thr Ser Phe Asp Ser Asp Ser Trp Thr Leu Arg
 50 55 60

Leu His Asn Leu Gln Ile Lys Asp Lys Gly Leu Tyr Gln Cys Ile Ile
 65 70 75 80

His His Lys Lys Pro Thr Gly Met Ile Arg Ile His Gln Met Asn Ser
 85 90 95

Glu Leu Ser

<210> 221
 <211> 99
 <212> БЕЛОК
 <213> Искусственная последовательность

<220>
 <223> CD86 v1 IgV

<400> 221

Asn Glu Thr Ala Asp Leu Pro Cys Gln Phe Ala Asn Ser Gln Asn Gln
 1 5 10 15

Ser Leu Ser Glu Leu Val Val Phe Trp His Asp Gln Glu Asn Leu Val
 20 25 30

044346

Leu Asn Glu Val Tyr Leu Gly Lys Glu Lys Phe Asp Ser Val His Ser
 35 40 45

Lys Tyr Met Gly Arg Thr Ser Phe Asp Ser Asp Ser Trp Thr Leu Arg
 50 55 60

Leu His Asn Leu Gln Ile Lys Asp Lys Gly Leu Tyr Gln Cys Ile Ile
 65 70 75 80

Leu His Lys Lys Pro Thr Gly Met Ile Arg Ile His His Met Asn Ser
 85 90 95

Glu Leu Ser

<210> 222

<211> 99

<212> БЕЛОК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> CD86 v2 IgV

<400> 222

Asn Glu Thr Ala Asp Leu Pro Cys Gln Phe Ala Asn Ser Gln Asn Gln
 1 5 10 15

Ser Leu Ser Glu Leu Val Val Phe Trp His Asp Gln Glu Asn Leu Val
 20 25 30

Leu Asn Glu Val Tyr Leu Gly Lys Glu Lys Phe Asp Ser Val His Ser
 35 40 45

Lys Tyr Met Gly Arg Thr Ser Phe Asp Ser Asp Ser Trp Thr Leu Arg
 50 55 60

Leu His Asn Leu Gln Ile Lys Asp Lys Gly Leu Tyr Gln Cys Ile Ile
 65 70 75 80

His His Lys Lys Pro Thr Gly Met Ile Arg Ile His Gln Met Asn Ser
 85 90 95

Glu Leu Ser

<210> 223

<211> 99

<212> БЕЛОК

<213> Искусственная последовательность

044346

<220>

<223> CD86 v3 IgV

<400> 223

Asn Glu Thr Ala Asp Leu Pro Cys Gln Phe Ala Asn Ser Gln Asn Gln
 1 5 10 15

Ser Leu Ser Glu Leu Val Val Phe Trp Gln Asp Gln Glu Asn Leu Val
 20 25 30

Leu Asn Glu Val Tyr Leu Gly Lys Glu Lys Phe Asp Ser Val His Ser
 35 40 45

Lys Tyr Met Gly Arg Thr Ser Phe Asp Ser Asp Ser Trp Thr Leu Arg
 50 55 60

Leu His Asn Leu Gln Ile Lys Asp Lys Gly Leu Tyr Gln Cys Ile Ile
 65 70 75 80

Leu His Lys Lys Pro Thr Gly Met Ile Arg Ile His Gln Met Asn Ser
 85 90 95

Glu Leu Ser

<210> 224

<211> 99

<212> БЕЛОК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> CD86 v4 IgV

<400> 224

Asn Glu Thr Ala Asp Leu Pro Cys Gln Phe Ala Asn Ser Gln Asn Gln
 1 5 10 15

Ser Leu Ser Glu Leu Val Val Phe Trp Gln Asp Gln Glu Asn Leu Val
 20 25 30

Leu Asn Glu Val Tyr Leu Gly Lys Glu Lys Phe Asp Ser Val His Ser
 35 40 45

Lys Tyr Met Gly Arg Thr Ser Phe Asp Ser Asp Ser Trp Thr Leu Arg
 50 55 60

Leu His Asn Leu Gln Ile Lys Asp Lys Gly Leu Tyr Gln Cys Ile Ile
 65 70 75 80

044346

His His Lys Lys Pro Thr Gly Met Ile Arg Ile His His Met Asn Ser
 85 90 95

Glu Leu Ser

<210> 225
 <211> 19
 <212> БЕЛОК
 <213> Homo sapiens

<220>
 <221> новая или редкая характеристика
 <223> сигнальный пептид VH

<400> 225

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

Val Ser Ala

<210> 226
 <211> 232
 <212> БЕЛОК
 <213> Homo sapiens

<220>
 <221> новая или редкая характеристика
 <223> IgG1 Fc

<400> 226

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

Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro
 20 25 30

Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val
 35 40 45

Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val
 50 55 60

Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln
 65 70 75 80

Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln
 85 90 95

Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala
100 105 110

Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro
115 120 125

Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr
130 135 140

Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser
145 150 155 160

Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr
165 170 175

Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr
180 185 190

Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe
195 200 205

Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys
210 215 220

Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
225 230

<210> 227
<211> 235
<212> БЕЛОК
<213> Homo sapiens

<220>
<221> новая или редкая характеристика
<223> IgG2 Fc

<400> 227

Thr Lys Val Asp Lys Thr Val Glu Arg Lys Cys Cys Val Glu Cys Pro
1 5 10 15

Pro Cys Pro Ala Pro Pro Val Ala Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro
20 25 30

Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr
35 40 45

Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn
50 55 60

Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg
65 70 75 80

Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Phe Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val
85 90 95

Val His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser
100 105 110

Asn Lys Gly Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Thr Lys
115 120 125

Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu
130 135 140

Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe
145 150 155 160

Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu
165 170 175

Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Met Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe
180 185 190

Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly
195 200 205

Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr
210 215 220

Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
225 230 235

<210> 228

<211> 15

<212> БЕЛОК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> линкер IgV-IgV

<400> 228

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

<210> 229

<211> 10

<212> БЕЛОК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> IgV-Fc линкер 1

<400> 229

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

<210> 230

<211> 13

<212> БЕЛОК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> IgV-Fc линкер 2

<400> 230

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Ala Ala Ala
1 5 10

<210> 231

<211> 15

<212> БЕЛОК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> CD80 WT линкер 1

<400> 231

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

<210> 232

<211> 10

<212> БЕЛОК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> CD80 WT линкер 2

<400> 232

Thr Thr Lys Gln Glu His Phe Pro Asp Asn
1 5 10

<210> 233

<211> 11

<212> БЕЛОК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> ICOSL WT линкер 1

<400> 233

044346

Val Thr Leu His Val Ala Ala Asn Phe Ser Val
1 5 10

<210> 234
<211> 29
<212> БЕЛОК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> ICOSL WT линкер 2

<400> 234

Val Gly Ser Gln Thr Gly Asn Asp Ile Gly Glu Arg Asp Lys Ile Thr
1 5 10 15

Glu Asn Pro Val Ser Thr Gly Glu Lys Asn Ala Ala Thr
20 25

<210> 235
<211> 9
<212> БЕЛОК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> NKp30 WT линкер 1

<400> 235

Val Glu Lys Glu His Pro Gln Leu Gly
1 5

<210> 236
<211> 9
<212> БЕЛОК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> CD86 WT линкер 1

<400> 236

Ala Pro Leu Lys Ile Gln Ala Tyr Phe
1 5

<210> 237
<211> 18
<212> БЕЛОК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> CD86 WT линкер 2

<400> 237

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

Thr Glu

<210> 238
 <211> 22
 <212> БЕЛОК
 <213> Искусственная последовательность

<220>
 <223> CD86 WT линкер 3

<400> 238

Arg Leu Leu Ser Ser Pro Phe Ser Ile Glu Leu Glu Asp Pro Gln Pro
 1 5 10 15

Pro Pro Asp His Ile Pro
 20

<210> 239
 <211> 238
 <212> БЕЛОК
 <213> Искусственная последовательность

<220>
 <223> ICOSL v35 ECD

<400> 239

Asp Thr Gln Glu Lys Glu Val Arg Ala Met Val Gly Ser Asp Val Glu
 1 5 10 15

Leu Ser Cys Ala Cys Pro Glu Gly Ser Arg Phe Asp Leu Asn Asp Val
 20 25 30

Tyr Val Tyr Trp Gln Thr Ser Glu Ser Lys Thr Val Val Thr Tyr His
 35 40 45

Ile Pro Gln Ser Ser Ser Leu Glu Asn Val Asp Ser Arg Tyr Arg Asn
 50 55 60

Arg Ala Leu Met Ser Pro Ala Gly Met Leu Arg Gly Asp Phe Ser Leu
 65 70 75 80

Arg Leu Phe Asn Val Thr Pro Gln Asp Glu Gln Lys Phe His Cys Leu
 85 90 95

Val Leu Ser Gln Ser Leu Glu Phe Gln Glu Val Leu Ser Val Glu Val
 100 105 110

Thr Leu His Val Ala Ala Asn Phe Ser Val Pro Val Val Ser Ala Pro
 115 120 125

044346

His Ser Pro Ser Gln Asp Glu Leu Thr Phe Thr Cys Thr Ser Ile Asn
 130 135 140

Gly Tyr Pro Arg Pro Asn Val Tyr Trp Ile Asn Lys Thr Asp Asn Ser
 145 150 155 160

Leu Leu Asp Gln Ala Leu Gln Asn Asp Thr Val Phe Leu Asn Met Arg
 165 170 175

Gly Leu Tyr Asp Val Val Ser Val Leu Arg Ile Ala Arg Thr Pro Ser
 180 185 190

Val Asn Ile Gly Cys Cys Ile Glu Asn Val Leu Leu Gln Gln Asn Leu
 195 200 205

Thr Val Gly Ser Gln Thr Gly Asn Asp Ile Gly Glu Arg Asp Lys Ile
 210 215 220

Thr Glu Asn Pro Val Ser Thr Gly Glu Lys Asn Ala Ala Thr
 225 230 235

<210> 240

<211> 111

<212> БЕЛОК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> ICOSL v35 IgV

<400> 240

Asp Thr Gln Glu Lys Glu Val Arg Ala Met Val Gly Ser Asp Val Glu
 1 5 10 15

Leu Ser Cys Ala Cys Pro Glu Gly Ser Arg Phe Asp Leu Asn Asp Val
 20 25 30

Tyr Val Tyr Trp Gln Thr Ser Glu Ser Lys Thr Val Val Thr Tyr His
 35 40 45

Ile Pro Gln Ser Ser Ser Leu Glu Asn Val Asp Ser Arg Tyr Arg Asn
 50 55 60

Arg Ala Leu Met Ser Pro Ala Gly Met Leu Arg Gly Asp Phe Ser Leu
 65 70 75 80

Arg Leu Phe Asn Val Thr Pro Gln Asp Glu Gln Lys Phe His Cys Leu
 85 90 95

044346

Val Leu Ser Gln Ser Leu Glu Phe Gln Glu Val Leu Ser Val Glu
 100 105 110

<210> 241
 <211> 254
 <212> БЕЛОК
 <213> Искусственная последовательность

<220>
 <223> CD80-TIP I67T/L70Q/A91G/T120S

<400> 241

Val Ile His Val Thr Lys Glu Val Lys Glu Val Ala Thr Leu Ser Cys
 1 5 10 15

Gly His Asn Val Ser Val Glu Glu Leu Ala Gln Thr Arg Ile Tyr Trp
 20 25 30

Gln Lys Glu Lys Lys Met Val Leu Thr Met Met Ser Gly Asp Met Asn
 35 40 45

Ile Trp Pro Glu Tyr Lys Asn Arg Thr Ile Phe Asp Ile Thr Asn Asn
 50 55 60

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

Glu Cys Val Val Leu Lys Tyr Glu Lys Asp Gly Phe Lys Arg Glu His
 85 90 95

Leu Ala Glu Val Thr Leu Ser Val Lys Ala Asp Phe Pro Thr Pro Ser
 100 105 110

Ile Ser Asp Phe Glu Ile Pro Ser Ser Asn Ile Arg Arg Ile Ile Cys
 115 120 125

Ser Thr Ser Gly Gly Phe Pro Glu Pro His Leu Ser Trp Leu Glu Asn
 130 135 140

Gly Glu Glu Leu Asn Ala Ile Asn Thr Thr Val Ser Gln Asp Pro Glu
 145 150 155 160

Thr Glu Leu Tyr Ala Val Ser Ser Lys Leu Asp Phe Asn Met Thr Thr
 165 170 175

Asn His Ser Phe Met Cys Leu Ile Lys Tyr Gly His Leu Arg Val Asn
 180 185 190

044346

Gln Thr Phe Asn Trp Asn Thr Thr Lys Gln Glu His Phe Pro Asp Asn
 195 200 205

Leu Leu Pro Ser Trp Ala Ile Thr Leu Ile Ser Val Asn Gly Ile Phe
 210 215 220

Val Ile Cys Cys Leu Thr Tyr Cys Phe Ala Pro Arg Cys Arg Glu Arg
 225 230 235 240

Arg Arg Asn Glu Arg Leu Arg Arg Glu Ser Val Arg Pro Val
 245 250

<210> 242

<211> 867

<212> DNA

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> CD80-TIP I67T/L70Q/A91G/T120S

<400> 242

```

atgggccaca cacggaggca gggaaacatca ccatccaagt gtccatacct caatttcttt      60
cagctcttgg tgctggctgg tctttctcac ttctgttcag gtggtatcca cgtgaccaag      120
gaagtgaaag aagtggcaac gctgtcctgt ggtcacaatg tttctggtga agagctggca      180
caaaactcgca tctactggca aaaggagaag aaaatggtgc tgactatgat gtctggggac      240
atgaatatat ggcccagata caagaaccgg accatctttg atatcactaa taacctctcc      300
acagtgatcc aagctctgcg cccatctgac gagggcacat acgagtgtgt tgttctgaag      360
tatgaaaaag acggcttcaa gcgggaacac ctggctgaag tgacgttatc agtcaaagct      420
gacttccta cacctagtat atctgacttt gaaattccat cttctaatat tagaaggata      480
atltgctcaa cctctggagg ttttccagag cctcacctct cctggttgga aaatggagaa      540
gaattaaatg ccatcaacac aacagtttcc caagatcctg aaactgagct ctatgctggt      600
agcagcaaac tggatttcaa tatgacaacc aaccacagct tcatgtgtct catcaagtat      660
ggacatttaa gagtgaatca gaccttcaac tggaatacaa ccaagcaaga gcattttcct      720
gataacctgc tcccatcctg ggccattacc ttaatctcag taaatggaat ttttgtgata      780
tgctgcctga cctactgctt tgccccaaga tgcagagaga gaaggaggaa tgagagattg      840
agaagggaaa gtgtacgccc tgtataa                                           867

```

<210> 243

<211> 284

<212> БЕЛОК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> ICOSL-TIP N52H/I143T

044346

<400> 243

Asp Thr Gln Glu Lys Glu Val Arg Ala Met Val Gly Ser Asp Val Glu
1 5 10 15

Leu Ser Cys Ala Cys Pro Glu Gly Ser Arg Phe Asp Leu Asn Asp Val
20 25 30

Tyr Val Tyr Trp Gln Thr Ser Glu Ser Lys Thr Val Val Thr Tyr His
35 40 45

Ile Pro Gln His Ser Ser Leu Glu Asn Val Asp Ser Arg Tyr Arg Asn
50 55 60

Arg Ala Leu Met Ser Pro Ala Gly Met Leu Arg Gly Asp Phe Ser Leu
65 70 75 80

Arg Leu Phe Asn Val Thr Pro Gln Asp Glu Gln Lys Phe His Cys Leu
85 90 95

Val Leu Ser Gln Ser Leu Gly Phe Gln Glu Val Leu Ser Val Glu Val
100 105 110

Thr Leu His Val Ala Ala Asn Phe Ser Val Pro Val Val Ser Ala Pro
115 120 125

His Ser Pro Ser Gln Asp Glu Leu Thr Phe Thr Cys Thr Ser Thr Asn
130 135 140

Gly Tyr Pro Arg Pro Asn Val Tyr Trp Ile Asn Lys Thr Asp Asn Ser
145 150 155 160

Leu Leu Asp Gln Ala Leu Gln Asn Asp Thr Val Phe Leu Asn Met Arg
165 170 175

Gly Leu Tyr Asp Val Val Ser Val Leu Arg Ile Ala Arg Thr Pro Ser
180 185 190

Val Asn Ile Gly Cys Cys Ile Glu Asn Val Leu Leu Gln Gln Asn Leu
195 200 205

Thr Val Gly Ser Gln Thr Gly Asn Asp Ile Gly Glu Arg Asp Lys Ile
210 215 220

Thr Glu Asn Pro Val Ser Thr Gly Glu Lys Asn Ala Ala Thr Trp Ser
225 230 235 240

044346

Ile Leu Ala Val Leu Cys Leu Leu Val Val Val Ala Val Ala Ile Gly
 245 250 255

Trp Val Cys Arg Asp Arg Cys Leu Gln His Ser Tyr Ala Gly Ala Trp
 260 265 270

Ala Val Ser Pro Glu Thr Glu Leu Thr Gly His Val
 275 280

<210> 244
 <211> 909
 <212> DNA
 <213> Искусственная последовательность

<220>
 <223> ICOSL-TIP N52H/I143T

<400> 244
 atgcggtctgg gcagtcctgg actgctcttc ctgctcttca gcagccttcg agctgatact 60
 caggagaagg aagtcagagc gatggtaggc agcgacgtgg agctcagctg cgcttgccct 120
 gaaggaagcc gttttgattt aaatgatggt tacgtatatt ggcaaaccag tgagtcgaaa 180
 accgtggtga cctaccacat cccacagcac agctccttgg aaaacgtgga cagccgctac 240
 cggaaccgag ccctgatgtc accggccggc atgctgcggg gcgacttctc cctgcgcttg 300
 ttcaacgtca cccccagga cgagcagaag tttcaactgcc tggtgttgag ccaatccctg 360
 ggattccagg aggttttgag cgttgagggtt aactgcatg tggcagcaaa cttcagcgtg 420
 cccgtcgtca gcgccccca cagcccctcc caggatgagc tcaccttcac gtgtacatcc 480
 accaacggct accccaggcc caacgtgtac tggatcaata agacggacaa cagcctgctg 540
 gaccaggctc tgcagaatga caccgctctc ttgaacatgc ggggcttgta tgacgtggtc 600
 agcgtgctga ggatcgcacg gacccccagc gtgaacattg gctgctgcat agagaacgtg 660
 cttctgcagc agaacctgac tgtcggcagc cagacaggaa atgacatcgg agagagagac 720
 aagatcacag agaatccagt cagtaccggc gagaaaaacg cggccacgtg gagcatcctg 780
 gctgtcctgt gcctgcttgt ggtcgtggcg gtggccatag gctgggtgtg cagggaccga 840
 tgctccaac acagctatgc aggtgcctgg gctgtgagtc cggagacaga gctcactggc 900
 cacgtttga 909

<210> 245
 <211> 248
 <212> БЕЛОК
 <213> Искусственная последовательность

<220>
 <223> Анти-CD19 scFv

<400> 245

044346

Asp Ile Gln Met Thr Gln Thr Thr Ser Ser Leu Ser Ala Ser Leu Gly
 1 5 10 15
 Asp Arg Val Thr Ile Ser Cys Arg Ala Ser Gln Asp Ile Ser Lys Tyr
 20 25 30
 Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Asp Gly Thr Val Lys Leu Leu Ile
 35 40 45
 Tyr His Thr Ser Arg Leu His Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
 50 55 60
 Ser Gly Ser Gly Thr Asp Tyr Ser Leu Thr Ile Ser Asn Leu Glu Gln
 65 70 75 80
 Glu Asp Ile Ala Thr Tyr Phe Cys Gln Gln Gly Asn Thr Leu Pro Tyr
 85 90 95
 Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Thr Gly Ser Thr Ser Gly
 100 105 110
 Ser Gly Lys Pro Gly Ser Gly Glu Gly Ser Thr Lys Gly Glu Val Lys
 115 120 125
 Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Ala Pro Ser Gln Ser Leu Ser
 130 135 140
 Val Thr Cys Thr Val Ser Gly Val Ser Leu Pro Asp Tyr Gly Val Ser
 145 150 155 160
 Trp Ile Arg Gln Pro Pro Arg Lys Gly Leu Glu Trp Leu Gly Val Ile
 165 170 175
 Trp Gly Ser Glu Thr Thr Tyr Tyr Asn Ser Ala Leu Lys Ser Arg Leu
 180 185 190
 Thr Ile Ile Lys Asp Asn Ser Lys Ser Gln Val Phe Leu Lys Met Asn
 195 200 205
 Ser Leu Gln Thr Asp Asp Thr Ala Ile Tyr Tyr Cys Ala Lys His Tyr
 210 215 220
 Tyr Tyr Gly Gly Ser Tyr Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Ser
 225 230 235 240
 Val Thr Val Ser Ser Ala Ala Ala
 245

<210> 246
 <211> 71
 <212> БЕЛОК
 <213> Искусственная последовательность

<220>
 <223> шарнир из CD8 и трансмембранный домен

<400> 246

Lys Pro Thr Thr Thr Pro Ala Pro Arg Pro Pro Thr Pro Ala Pro Thr
 1 5 10 15

Ile Ala Ser Gln Pro Leu Ser Leu Arg Pro Glu Ala Ser Arg Pro Ala
 20 25 30

Ala Gly Gly Ala Val His Thr Arg Gly Leu Asp Phe Ala Ser Asp Ile
 35 40 45

Tyr Ile Trp Ala Pro Leu Ala Gly Thr Cys Gly Val Leu Leu Leu Ser
 50 55 60

Leu Val Ile Thr Leu Tyr Cys
 65 70

<210> 247
 <211> 112
 <212> БЕЛОК
 <213> Искусственная последовательность

<220>
 <223> внутриклеточный сигнальный домен CD3-дзета

<400> 247

Arg Val Lys Phe Ser Arg Ser Ala Asp Ala Pro Ala Tyr Gln Gln Gly
 1 5 10 15

Gln Asn Gln Leu Tyr Asn Glu Leu Asn Leu Gly Arg Arg Glu Glu Tyr
 20 25 30

Asp Val Leu Asp Lys Arg Arg Gly Arg Asp Pro Glu Met Gly Gly Lys
 35 40 45

Pro Arg Arg Lys Asn Pro Gln Glu Gly Leu Tyr Asn Glu Leu Gln Lys
 50 55 60

Asp Lys Met Ala Glu Ala Tyr Ser Glu Ile Gly Met Lys Gly Glu Arg
 65 70 75 80

Arg Arg Gly Lys Gly His Asp Gly Leu Tyr Gln Gly Leu Ser Thr Ala

85

90

95

Thr Lys Asp Thr Tyr Asp Ala Leu His Met Gln Ala Leu Pro Pro Arg
 100 105 110

<210> 248

<211> 1356

<212> DNA

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Химерный антигенный рецептор антиCD19x8z

<220>

<221> новая или редкая характеристика

<223> нуклеотид химерного антигенного рецептора антиCD19x8z

<400> 248

```

atggccttac cagtgaccgc cttgctcctg ccgctggcct tgctgctcca cgccgccagg      60
ccggacatcc agatgacaca gactacatcc tccctgtctg cctctctggg agacagagtc      120
accatcagtt gcagggcaag tcaggacatt agtaaattatt taaattggta tcagcagaaa      180
ccagatggaa ctgttaaact cctgatctac catacatcaa gattacactc aggagtccca      240
tcaaggttca gtggcagtggt gtctggaaca gattattctc tcaccattag caacctggag      300
caagaagata ttgccactta cttttgccaa cagggtaata cgcttccgta cacgttcgga      360
gggggggacta agttggaaat aacaggctcc acctctggat ccggcaagcc cggatctggc      420
gaggggatcca ccaagggcga ggtgaaactg caggagtcag gacctggcct ggtggcgccc      480
tcacagagcc tgtccgtcac atgcaactgtc tcaggggtct cattaccoga ctatggtgta      540
agctggattc gccagcctcc acgaaagggg ctggagtggtc tgggagtaat atggggtagt      600
gaaaccacat actataatc agctctcaaa tccagactga ccatcatcaa ggacaactcc      660
aagagccaag ttttcttaaa aatgaacagt ctgcaactg atgacacagc catttactac      720
tgtgccaaac attattacta cgggtgtagc tatgctatgg actactgggg tcaaggaacc      780
tcagtcaccg tctcctcagc ggccgcaaag cccaccacga cgccagcgcc gcgaccacca      840
acaccggcgc ccaccatcgc gtcgcagccc ctgtccctgc gccagaggc gagccggcca      900
gcgccggggg ggcagtgca cacgaggggg ctggacttcg ccagtgatat ctacatctgg      960
gccccttg cgggacttg tggggtcctt ctctgtcac tggttatcac ctttactgc      1020
agagtgaagt tcagcaggag cgcagacgcc cccgcgtacc agcagggcca gaaccagctc      1080
tataacgagc tcaatctagg acgaagagag gagtacgatg ttttggacaa gagacgtggc      1140
cgggaccctg agatgggggg aaagccgaga aggaagaacc ctcaggaagg cctgtacaat      1200

```

044346

gaactgcaga aagataagat ggcggaggcc tacagtgaga ttgggatgaa aggcgagcgc 1260
 cggaggggca aggggcacga tggcctttac cagggctctca gtacagccac caaggacacc 1320
 tacgacgccc ttcacatgca ggcctgccc cctcgc 1356

<210> 249
 <211> 63
 <212> DNA
 <213> Искусственная последовательность

<220>
 <223> T2A

<400> 249
 ggcagtggcg agggcagagg aagtctgcta acatgcggtg acgtcgagga gaatcctggc 60
 cca 63

<210> 250
 <211> 21
 <212> БЕЛОК
 <213> Искусственная последовательность

<220>
 <223> T2A

<400> 250

Gly Ser Gly Glu Gly Arg Gly Ser Leu Leu Thr Cys Gly Asp Val Glu
 1 5 10 15

Glu Asn Pro Gly Pro
 20

<210> 251
 <211> 867
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

<220>
 <221> новая или редкая характеристика
 <223> CD80

<400> 251
 atgggссаса сасggaggса gggаасаtса ссаtсаааgt gtccatacct саатттстт 60
 саgctcttgг tgctggctgg tctttctcac ttctgttcag gtggtatcca cgtgaccaag 120
 гаagtгаааg аagtggсаас gctgtcctgt ggtcacaatg tttctgттга агagctggса 180
 сааactcgса tctactggса ааaggагааg аааатggтgc tgactatgat gtctggggac 240
 atgaatatat ggcccgagta саагааccgg accatctttg atactactaa таacctctcc 300
 attgtgatcc tggctctgcg cccatctgac gagggcacat acgagtgtgt tgттctгааg 360
 tatgaaaaag acgctttcaa gсgggaacac ctggctгааg tgacgttatc agtcaaagct 420

gacttcccta cacctagtat atctgacttt gaaattccaa cttctaatat tagaaggata 480
 atttgctcaa cctctggagg ttttccagag cctcacctct cctggttgga aaatggagaa 540
 gaattaaatg ccatcaaac aacagtttcc caagatcctg aaactgagct ctatgctgtt 600
 agcagcaaac tggatttcaa tatgacaacc aaccacagct tcatgtgtct catcaagtat 660
 ggacatttaa gagtgaatca gaccttcaac tggaaataca ccaagcaaga gcattttcct 720
 gataacctgc tcccatcctg ggccattacc ttaatctcag taaatggaat ttttgtgata 780
 tgctgcctga cctactgctt tgccccaaga tgcagagaga gaaggaggaa tgagagattg 840
 agaagggaaa gtgtacgccc tgtataa 867

<210> 252
 <211> 909
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

<220>
 <221> новая или редкая характеристика
 <223> ICOSL

<400> 252
 atgcggtctgg gcagtcctgg actgctcttc ctgctcttca gcagccttcg agctgatact 60
 caggagaagg aagtccagagc gatggtaggc agcgacgtgg agctcagctg cgcttgccct 120
 gaaggaagcc gttttgattt aaatgatggt tacgtatatt ggcaaaccag tgagtcgaaa 180
 accgtggtga cctaccacat cccacagaac agctccttgg aaaacgtgga cagccgctac 240
 cggaaccgag ccctgatgtc accggccggc atgctgcggg gcgacttctc cctgcgcttg 300
 ttcaacgtca cccccagga cgagcagaag tttcactgcc tgggtgtgag ccaatccctg 360
 ggattccagg aggttttgag cgttgagggt aactgcatg tggcagcaaa cttcagcgtg 420
 cccgtcgtca gcgccccca cagcccctcc caggatgagc tcaccttcac gtgtacatcc 480
 ataaacggct accccaggcc caacgtgtac tggatcaata agacggacaa cagcctgctg 540
 gaccaggctc tgcagaatga caccgtcttc ttgaacatgc ggggcttgta tgacgtggtc 600
 agcgtgctga ggatcgcacg gacccccagc gtgaacattg gctgctgcat agagaacgtg 660
 cttctgcagc agaacctgac tgtcggcagc cagacaggaa atgacatcgg agagagagac 720
 aagatcacag agaatccagt cagtaccggc gagaaaaacg cggccacgtg gagcatcctg 780
 gctgtcctgt gcctgcttgt ggtcgtggcg gtggccatag gctgggtgtg cagggaccga 840
 tgctccaac acagctatgc aggtgcctgg gctgtgagtc cggagacaga gctcactggc 900
 cacgtttga 909

<210> 253

044346

<211> 254
 <212> БЕЛОК
 <213> Homo sapiens

<220>
 <221> новая или редкая характеристика
 <223> Зрелый CD80 (B7-1)

<400> 253

Val Ile His Val Thr Lys Glu Val Lys Glu Val Ala Thr Leu Ser Cys
 1 5 10 15

Gly His Asn Val Ser Val Glu Glu Leu Ala Gln Thr Arg Ile Tyr Trp
 20 25 30

Gln Lys Glu Lys Lys Met Val Leu Thr Met Met Ser Gly Asp Met Asn
 35 40 45

Ile Trp Pro Glu Tyr Lys Asn Arg Thr Ile Phe Asp Ile Thr Asn Asn
 50 55 60

Leu Ser Ile Val Ile Leu Ala Leu Arg Pro Ser Asp Glu Gly Thr Tyr
 65 70 75 80

Glu Cys Val Val Leu Lys Tyr Glu Lys Asp Ala Phe Lys Arg Glu His
 85 90 95

Leu Ala Glu Val Thr Leu Ser Val Lys Ala Asp Phe Pro Thr Pro Ser
 100 105 110

Ile Ser Asp Phe Glu Ile Pro Thr Ser Asn Ile Arg Arg Ile Ile Cys
 115 120 125

Ser Thr Ser Gly Gly Phe Pro Glu Pro His Leu Ser Trp Leu Glu Asn
 130 135 140

Gly Glu Glu Leu Asn Ala Ile Asn Thr Thr Val Ser Gln Asp Pro Glu
 145 150 155 160

Thr Glu Leu Tyr Ala Val Ser Ser Lys Leu Asp Phe Asn Met Thr Thr
 165 170 175

Asn His Ser Phe Met Cys Leu Ile Lys Tyr Gly His Leu Arg Val Asn
 180 185 190

Gln Thr Phe Asn Trp Asn Thr Thr Lys Gln Glu His Phe Pro Asp Asn
 195 200 205

044346

Leu Leu Pro Ser Trp Ala Ile Thr Leu Ile Ser Val Asn Gly Ile Phe
 210 215 220

Val Ile Cys Cys Leu Thr Tyr Cys Phe Ala Pro Arg Cys Arg Glu Arg
 225 230 235 240

Arg Arg Asn Glu Arg Leu Arg Arg Glu Ser Val Arg Pro Val
 245 250

<210> 254
 <211> 306
 <212> БЕЛОК
 <213> Homo sapiens

<220>
 <221> новая или редкая характеристика
 <223> Зрелый CD86 (B7-2)

<400> 254

Ala Pro Leu Lys Ile Gln Ala Tyr Phe Asn Glu Thr Ala Asp Leu Pro
 1 5 10 15

Cys Gln Phe Ala Asn Ser Gln Asn Gln Ser Leu Ser Glu Leu Val Val
 20 25 30

Phe Trp Gln Asp Gln Glu Asn Leu Val Leu Asn Glu Val Tyr Leu Gly
 35 40 45

Lys Glu Lys Phe Asp Ser Val His Ser Lys Tyr Met Gly Arg Thr Ser
 50 55 60

Phe Asp Ser Asp Ser Trp Thr Leu Arg Leu His Asn Leu Gln Ile Lys
 65 70 75 80

Asp Lys Gly Leu Tyr Gln Cys Ile Ile His His Lys Lys Pro Thr Gly
 85 90 95

Met Ile Arg Ile His Gln Met Asn Ser Glu Leu Ser Val Leu Ala Asn
 100 105 110

Phe Ser Gln Pro Glu Ile Val Pro Ile Ser Asn Ile Thr Glu Asn Val
 115 120 125

Tyr Ile Asn Leu Thr Cys Ser Ser Ile His Gly Tyr Pro Glu Pro Lys
 130 135 140

Lys Met Ser Val Leu Leu Arg Thr Lys Asn Ser Thr Ile Glu Tyr Asp
 145 150 155 160

Gly Val Met Gln Lys Ser Gln Asp Asn Val Thr Glu Leu Tyr Asp Val
 165 170 175

Ser Ile Ser Leu Ser Val Ser Phe Pro Asp Val Thr Ser Asn Met Thr
 180 185 190

Ile Phe Cys Ile Leu Glu Thr Asp Lys Thr Arg Leu Leu Ser Ser Pro
 195 200 205

Phe Ser Ile Glu Leu Glu Asp Pro Gln Pro Pro Pro Asp His Ile Pro
 210 215 220

Trp Ile Thr Ala Val Leu Pro Thr Val Ile Ile Cys Val Met Val Phe
 225 230 235 240

Cys Leu Ile Leu Trp Lys Trp Lys Lys Lys Lys Arg Pro Arg Asn Ser
 245 250 255

Tyr Lys Cys Gly Thr Asn Thr Met Glu Arg Glu Glu Ser Glu Gln Thr
 260 265 270

Lys Lys Arg Glu Lys Ile His Ile Pro Glu Arg Ser Asp Glu Ala Gln
 275 280 285

Arg Val Phe Lys Ser Ser Lys Thr Ser Ser Cys Asp Lys Ser Asp Thr
 290 295 300

Cys Phe
 305

<210> 255
 <211> 272
 <212> БЕЛОК
 <213> Homo sapiens

<220>
 <221> новая или редкая характеристика
 <223> Зрелый CD274 (PD-L1, B7-H1)

<400> 255

Phe Thr Val Thr Val Pro Lys Asp Leu Tyr Val Val Glu Tyr Gly Ser
 1 5 10 15

Asn Met Thr Ile Glu Cys Lys Phe Pro Val Glu Lys Gln Leu Asp Leu
 20 25 30

Ala Ala Leu Ile Val Tyr Trp Glu Met Glu Asp Lys Asn Ile Ile Gln
 35 40 45

044346

Phe Val His Gly Glu Glu Asp Leu Lys Val Gln His Ser Ser Tyr Arg
50 55 60

Gln Arg Ala Arg Leu Leu Lys Asp Gln Leu Ser Leu Gly Asn Ala Ala
65 70 75 80

Leu Gln Ile Thr Asp Val Lys Leu Gln Asp Ala Gly Val Tyr Arg Cys
85 90 95

Met Ile Ser Tyr Gly Gly Ala Asp Tyr Lys Arg Ile Thr Val Lys Val
100 105 110

Asn Ala Pro Tyr Asn Lys Ile Asn Gln Arg Ile Leu Val Val Asp Pro
115 120 125

Val Thr Ser Glu His Glu Leu Thr Cys Gln Ala Glu Gly Tyr Pro Lys
130 135 140

Ala Glu Val Ile Trp Thr Ser Ser Asp His Gln Val Leu Ser Gly Lys
145 150 155 160

Thr Thr Thr Thr Asn Ser Lys Arg Glu Glu Lys Leu Phe Asn Val Thr
165 170 175

Ser Thr Leu Arg Ile Asn Thr Thr Thr Asn Glu Ile Phe Tyr Cys Thr
180 185 190

Phe Arg Arg Leu Asp Pro Glu Glu Asn His Thr Ala Glu Leu Val Ile
195 200 205

Pro Glu Leu Pro Leu Ala His Pro Pro Asn Glu Arg Thr His Leu Val
210 215 220

Ile Leu Gly Ala Ile Leu Leu Cys Leu Gly Val Ala Leu Thr Phe Ile
225 230 235 240

Phe Arg Leu Arg Lys Gly Arg Met Met Asp Val Lys Lys Cys Gly Ile
245 250 255

Gln Asp Thr Asn Ser Lys Lys Gln Ser Asp Thr His Leu Glu Glu Thr
260 265 270

<210> 256

<211> 254

<212> BEJOK

<213> Homo sapiens

<220>

<221> новая или редкая характеристика

<223> Зрелый PDCD1LG2 (PD-L2, CD273)

<400> 256

Leu Phe Thr Val Thr Val Pro Lys Glu Leu Tyr Ile Ile Glu His Gly
 1 5 10 15

Ser Asn Val Thr Leu Glu Cys Asn Phe Asp Thr Gly Ser His Val Asn
 20 25 30

Leu Gly Ala Ile Thr Ala Ser Leu Gln Lys Val Glu Asn Asp Thr Ser
 35 40 45

Pro His Arg Glu Arg Ala Thr Leu Leu Glu Glu Gln Leu Pro Leu Gly
 50 55 60

Lys Ala Ser Phe His Ile Pro Gln Val Gln Val Arg Asp Glu Gly Gln
 65 70 75 80

Tyr Gln Cys Ile Ile Ile Tyr Gly Val Ala Trp Asp Tyr Lys Tyr Leu
 85 90 95

Thr Leu Lys Val Lys Ala Ser Tyr Arg Lys Ile Asn Thr His Ile Leu
 100 105 110

Lys Val Pro Glu Thr Asp Glu Val Glu Leu Thr Cys Gln Ala Thr Gly
 115 120 125

Tyr Pro Leu Ala Glu Val Ser Trp Pro Asn Val Ser Val Pro Ala Asn
 130 135 140

Thr Ser His Ser Arg Thr Pro Glu Gly Leu Tyr Gln Val Thr Ser Val
 145 150 155 160

Leu Arg Leu Lys Pro Pro Pro Gly Arg Asn Phe Ser Cys Val Phe Trp
 165 170 175

Asn Thr His Val Arg Glu Leu Thr Leu Ala Ser Ile Asp Leu Gln Ser
 180 185 190

Gln Met Glu Pro Arg Thr His Pro Thr Trp Leu Leu His Ile Phe Ile
 195 200 205

Pro Phe Cys Ile Ile Ala Phe Ile Phe Ile Ala Thr Val Ile Ala Leu
 210 215 220

044346

Arg Lys Gln Leu Cys Gln Lys Leu Tyr Ser Ser Lys Asp Thr Thr Lys
 225 230 235 240

Arg Pro Val Thr Thr Thr Lys Arg Glu Val Asn Ser Ala Ile
 245 250

<210> 257

<211> 284

<212> БЕЛОК

<213> Homo sapiens

<220>

<221> новая или редкая характеристика

<223> Зрелый ICOSLG (B7RP1, CD275, ICOSL, B7-H2)

<400> 257

Asp Thr Gln Glu Lys Glu Val Arg Ala Met Val Gly Ser Asp Val Glu
 1 5 10 15

Leu Ser Cys Ala Cys Pro Glu Gly Ser Arg Phe Asp Leu Asn Asp Val
 20 25 30

Tyr Val Tyr Trp Gln Thr Ser Glu Ser Lys Thr Val Val Thr Tyr His
 35 40 45

Ile Pro Gln Asn Ser Ser Leu Glu Asn Val Asp Ser Arg Tyr Arg Asn
 50 55 60

Arg Ala Leu Met Ser Pro Ala Gly Met Leu Arg Gly Asp Phe Ser Leu
 65 70 75 80

Arg Leu Phe Asn Val Thr Pro Gln Asp Glu Gln Lys Phe His Cys Leu
 85 90 95

Val Leu Ser Gln Ser Leu Gly Phe Gln Glu Val Leu Ser Val Glu Val
 100 105 110

Thr Leu His Val Ala Ala Asn Phe Ser Val Pro Val Val Ser Ala Pro
 115 120 125

His Ser Pro Ser Gln Asp Glu Leu Thr Phe Thr Cys Thr Ser Ile Asn
 130 135 140

Gly Tyr Pro Arg Pro Asn Val Tyr Trp Ile Asn Lys Thr Asp Asn Ser
 145 150 155 160

Leu Leu Asp Gln Ala Leu Gln Asn Asp Thr Val Phe Leu Asn Met Arg
 165 170 175

Gly Leu Tyr Asp Val Val Ser Val Leu Arg Ile Ala Arg Thr Pro Ser
180 185 190

Val Asn Ile Gly Cys Cys Ile Glu Asn Val Leu Leu Gln Gln Asn Leu
195 200 205

Thr Val Gly Ser Gln Thr Gly Asn Asp Ile Gly Glu Arg Asp Lys Ile
210 215 220

Thr Glu Asn Pro Val Ser Thr Gly Glu Lys Asn Ala Ala Thr Trp Ser
225 230 235 240

Ile Leu Ala Val Leu Cys Leu Leu Val Val Val Ala Val Ala Ile Gly
245 250 255

Trp Val Cys Arg Asp Arg Cys Leu Gln His Ser Tyr Ala Gly Ala Trp
260 265 270

Ala Val Ser Pro Glu Thr Glu Leu Thr Gly His Val
275 280

<210> 258
<211> 506
<212> БЕЛОК
<213> Homo sapiens

<220>
<221> новая или редкая характеристика
<223> Зрелый CD276 (B7-H3)

<400> 258

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

Asp Ala Thr Leu Cys Cys Ser Phe Ser Pro Glu Pro Gly Phe Ser Leu
20 25 30

Ala Gln Leu Asn Leu Ile Trp Gln Leu Thr Asp Thr Lys Gln Leu Val
35 40 45

His Ser Phe Ala Glu Gly Gln Asp Gln Gly Ser Ala Tyr Ala Asn Arg
50 55 60

Thr Ala Leu Phe Pro Asp Leu Leu Ala Gln Gly Asn Ala Ser Leu Arg
65 70 75 80

Leu Gln Arg Val Arg Val Ala Asp Glu Gly Ser Phe Thr Cys Phe Val
85 90 95

044346

Ser Ile Arg Asp Phe Gly Ser Ala Ala Val Ser Leu Gln Val Ala Ala
 100 105 110

Pro Tyr Ser Lys Pro Ser Met Thr Leu Glu Pro Asn Lys Asp Leu Arg
 115 120 125

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

Glu Ala Glu Val Phe Trp Gln Asp Gly Gln Gly Val Pro Leu Thr Gly
 145 150 155 160

Asn Val Thr Thr Ser Gln Met Ala Asn Glu Gln Gly Leu Phe Asp Val
 165 170 175

His Ser Ile Leu Arg Val Val Leu Gly Ala Asn Gly Thr Tyr Ser Cys
 180 185 190

Leu Val Arg Asn Pro Val Leu Gln Gln Asp Ala His Ser Ser Val Thr
 195 200 205

Ile Thr Pro Gln Arg Ser Pro Thr Gly Ala Val Glu Val Gln Val Pro
 210 215 220

Glu Asp Pro Val Val Ala Leu Val Gly Thr Asp Ala Thr Leu Arg Cys
 225 230 235 240

Ser Phe Ser Pro Glu Pro Gly Phe Ser Leu Ala Gln Leu Asn Leu Ile
 245 250 255

Trp Gln Leu Thr Asp Thr Lys Gln Leu Val His Ser Phe Thr Glu Gly
 260 265 270

Arg Asp Gln Gly Ser Ala Tyr Ala Asn Arg Thr Ala Leu Phe Pro Asp
 275 280 285

Leu Leu Ala Gln Gly Asn Ala Ser Leu Arg Leu Gln Arg Val Arg Val
 290 295 300

Ala Asp Glu Gly Ser Phe Thr Cys Phe Val Ser Ile Arg Asp Phe Gly
 305 310 315 320

Ser Ala Ala Val Ser Leu Gln Val Ala Ala Pro Tyr Ser Lys Pro Ser
 325 330 335

Met Thr Leu Glu Pro Asn Lys Asp Leu Arg Pro Gly Asp Thr Val Thr

044346

340

345

350

Ile Thr Cys Ser Ser Tyr Arg Gly Tyr Pro Glu Ala Glu Val Phe Trp
 355 360 365

Gln Asp Gly Gln Gly Val Pro Leu Thr Gly Asn Val Thr Thr Ser Gln
 370 375 380

Met Ala Asn Glu Gln Gly Leu Phe Asp Val His Ser Val Leu Arg Val
 385 390 395 400

Val Leu Gly Ala Asn Gly Thr Tyr Ser Cys Leu Val Arg Asn Pro Val
 405 410 415

Leu Gln Gln Asp Ala His Gly Ser Val Thr Ile Thr Gly Gln Pro Met
 420 425 430

Thr Phe Pro Pro Glu Ala Leu Trp Val Thr Val Gly Leu Ser Val Cys
 435 440 445

Leu Ile Ala Leu Leu Val Ala Leu Ala Phe Val Cys Trp Arg Lys Ile
 450 455 460

Lys Gln Ser Cys Glu Glu Glu Asn Ala Gly Ala Glu Asp Gln Asp Gly
 465 470 475 480

Glu Gly Glu Gly Ser Lys Thr Ala Leu Gln Pro Leu Lys His Ser Asp
 485 490 495

Ser Lys Glu Asp Asp Gly Gln Glu Ile Ala
 500 505

<210> 259

<211> 258

<212> БЕЛОК

<213> Homo sapiens

<220>

<221> новая или редкая характеристика

<223> Зрелый VTCN1 (B7-H4)

<400> 259

Leu Ile Ile Gly Phe Gly Ile Ser Gly Arg His Ser Ile Thr Val Thr
 1 5 10 15

Thr Val Ala Ser Ala Gly Asn Ile Gly Glu Asp Gly Ile Leu Ser Cys
 20 25 30

044346

Thr Phe Glu Pro Asp Ile Lys Leu Ser Asp Ile Val Ile Gln Trp Leu
35 40 45

Lys Glu Gly Val Leu Gly Leu Val His Glu Phe Lys Glu Gly Lys Asp
50 55 60

Glu Leu Ser Glu Gln Asp Glu Met Phe Arg Gly Arg Thr Ala Val Phe
65 70 75 80

Ala Asp Gln Val Ile Val Gly Asn Ala Ser Leu Arg Leu Lys Asn Val
85 90 95

Gln Leu Thr Asp Ala Gly Thr Tyr Lys Cys Tyr Ile Ile Thr Ser Lys
100 105 110

Gly Lys Gly Asn Ala Asn Leu Glu Tyr Lys Thr Gly Ala Phe Ser Met
115 120 125

Pro Glu Val Asn Val Asp Tyr Asn Ala Ser Ser Glu Thr Leu Arg Cys
130 135 140

Glu Ala Pro Arg Trp Phe Pro Gln Pro Thr Val Val Trp Ala Ser Gln
145 150 155 160

Val Asp Gln Gly Ala Asn Phe Ser Glu Val Ser Asn Thr Ser Phe Glu
165 170 175

Leu Asn Ser Glu Asn Val Thr Met Lys Val Val Ser Val Leu Tyr Asn
180 185 190

Val Thr Ile Asn Asn Thr Tyr Ser Cys Met Ile Glu Asn Asp Ile Ala
195 200 205

Lys Ala Thr Gly Asp Ile Lys Val Thr Glu Ser Glu Ile Lys Arg Arg
210 215 220

Ser His Leu Gln Leu Leu Asn Ser Lys Ala Ser Leu Cys Val Ser Ser
225 230 235 240

Phe Phe Ala Ile Ser Trp Ala Leu Leu Pro Leu Ser Pro Tyr Leu Met
245 250 255

Leu Lys

<210> 260

<211> 202

<212> БЕЛОК

<213> Homo sapiens

<220>

<221> новая или редкая характеристика

<223> Зрелый CD28

<400> 260

Asn Lys Ile Leu Val Lys Gln Ser Pro Met Leu Val Ala Tyr Asp Asn
1 5 10 15

Ala Val Asn Leu Ser Cys Lys Tyr Ser Tyr Asn Leu Phe Ser Arg Glu
20 25 30

Phe Arg Ala Ser Leu His Lys Gly Leu Asp Ser Ala Val Glu Val Cys
35 40 45

Val Val Tyr Gly Asn Tyr Ser Gln Gln Leu Gln Val Tyr Ser Lys Thr
50 55 60

Gly Phe Asn Cys Asp Gly Lys Leu Gly Asn Glu Ser Val Thr Phe Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Asn Leu Tyr Val Asn Gln Thr Asp Ile Tyr Phe Cys Lys Ile
85 90 95

Glu Val Met Tyr Pro Pro Pro Tyr Leu Asp Asn Glu Lys Ser Asn Gly
100 105 110

Thr Ile Ile His Val Lys Gly Lys His Leu Cys Pro Ser Pro Leu Phe
115 120 125

Pro Gly Pro Ser Lys Pro Phe Trp Val Leu Val Val Val Gly Gly Val
130 135 140

Leu Ala Cys Tyr Ser Leu Leu Val Thr Val Ala Phe Ile Ile Phe Trp
145 150 155 160

Val Arg Ser Lys Arg Ser Arg Leu Leu His Ser Asp Tyr Met Asn Met
165 170 175

Thr Pro Arg Arg Pro Gly Pro Thr Arg Lys His Tyr Gln Pro Tyr Ala
180 185 190

Pro Pro Arg Asp Phe Ala Ala Tyr Arg Ser
195 200

<210> 261

<211> 188

<212> БЕЛОК
 <213> Homo sapiens

<220>
 <221> новая или редкая характеристика
 <223> Зрелый CTLA4

<400> 261

Lys Ala Met His Val Ala Gln Pro Ala Val Val Leu Ala Ser Ser Arg
 1 5 10 15

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

Glu Val Arg Val Thr Val Leu Arg Gln Ala Asp Ser Gln Val Thr Glu
 35 40 45

Val Cys Ala Ala Thr Tyr Met Met Gly Asn Glu Leu Thr Phe Leu Asp
 50 55 60

Asp Ser Ile Cys Thr Gly Thr Ser Ser Gly Asn Gln Val Asn Leu Thr
 65 70 75 80

Ile Gln Gly Leu Arg Ala Met Asp Thr Gly Leu Tyr Ile Cys Lys Val
 85 90 95

Glu Leu Met Tyr Pro Pro Pro Tyr Tyr Leu Gly Ile Gly Asn Gly Thr
 100 105 110

Gln Ile Tyr Val Ile Asp Pro Glu Pro Cys Pro Asp Ser Asp Phe Leu
 115 120 125

Leu Trp Ile Leu Ala Ala Val Ser Ser Gly Leu Phe Phe Tyr Ser Phe
 130 135 140

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

Leu Thr Thr Gly Val Tyr Val Lys Met Pro Pro Thr Glu Pro Glu Cys
 165 170 175

Glu Lys Gln Phe Gln Pro Tyr Phe Ile Pro Ile Asn
 180 185

<210> 262
 <211> 268
 <212> БЕЛОК
 <213> Homo sapiens

<220>

<221> новая или редкая характеристика

<223> Зрелый PDCD1 (PD-1)

<400> 262

Pro Gly Trp Phe Leu Asp Ser Pro Asp Arg Pro Trp Asn Pro Pro Thr
 1 5 10 15

Phe Ser Pro Ala Leu Leu Val Val Thr Glu Gly Asp Asn Ala Thr Phe
 20 25 30

Thr Cys Ser Phe Ser Asn Thr Ser Glu Ser Phe Val Leu Asn Trp Tyr
 35 40 45

Arg Met Ser Pro Ser Asn Gln Thr Asp Lys Leu Ala Ala Phe Pro Glu
 50 55 60

Asp Arg Ser Gln Pro Gly Gln Asp Cys Arg Phe Arg Val Thr Gln Leu
 65 70 75 80

Pro Asn Gly Arg Asp Phe His Met Ser Val Val Arg Ala Arg Arg Asn
 85 90 95

Asp Ser Gly Thr Tyr Leu Cys Gly Ala Ile Ser Leu Ala Pro Lys Ala
 100 105 110

Gln Ile Lys Glu Ser Leu Arg Ala Glu Leu Arg Val Thr Glu Arg Arg
 115 120 125

Ala Glu Val Pro Thr Ala His Pro Ser Pro Ser Pro Arg Pro Ala Gly
 130 135 140

Gln Phe Gln Thr Leu Val Val Gly Val Val Gly Gly Leu Leu Gly Ser
 145 150 155 160

Leu Val Leu Leu Val Trp Val Leu Ala Val Ile Cys Ser Arg Ala Ala
 165 170 175

Arg Gly Thr Ile Gly Ala Arg Arg Thr Gly Gln Pro Leu Lys Glu Asp
 180 185 190

Pro Ser Ala Val Pro Val Phe Ser Val Asp Tyr Gly Glu Leu Asp Phe
 195 200 205

Gln Trp Arg Glu Lys Thr Pro Glu Pro Pro Val Pro Cys Val Pro Glu
 210 215 220

044346

Gln Thr Glu Tyr Ala Thr Ile Val Phe Pro Ser Gly Met Gly Thr Ser
225 230 235 240

Ser Pro Ala Arg Arg Gly Ser Ala Asp Gly Pro Arg Ser Ala Gln Pro
245 250 255

Leu Arg Pro Glu Asp Gly His Cys Ser Trp Pro Leu
260 265

<210> 263
<211> 179
<212> БЕЛОК
<213> Homo sapiens

<220>
<221> новая или редкая характеристика
<223> Зрелый ICOS

<400> 263

Glu Ile Asn Gly Ser Ala Asn Tyr Glu Met Phe Ile Phe His Asn Gly
1 5 10 15

Gly Val Gln Ile Leu Cys Lys Tyr Pro Asp Ile Val Gln Gln Phe Lys
20 25 30

Met Gln Leu Leu Lys Gly Gly Gln Ile Leu Cys Asp Leu Thr Lys Thr
35 40 45

Lys Gly Ser Gly Asn Thr Val Ser Ile Lys Ser Leu Lys Phe Cys His
50 55 60

Ser Gln Leu Ser Asn Asn Ser Val Ser Phe Phe Leu Tyr Asn Leu Asp
65 70 75 80

His Ser His Ala Asn Tyr Tyr Phe Cys Asn Leu Ser Ile Phe Asp Pro
85 90 95

Pro Pro Phe Lys Val Thr Leu Thr Gly Gly Tyr Leu His Ile Tyr Glu
100 105 110

Ser Gln Leu Cys Cys Gln Leu Lys Phe Trp Leu Pro Ile Gly Cys Ala
115 120 125

Ala Phe Val Val Val Cys Ile Leu Gly Cys Ile Leu Ile Cys Trp Leu
130 135 140

Thr Lys Lys Lys Tyr Ser Ser Ser Val His Asp Pro Asn Gly Glu Tyr
145 150 155 160

044346

Met Phe Met Arg Ala Val Asn Thr Ala Lys Lys Ser Arg Leu Thr Asp
 165 170 175

Val Thr Leu

- <210> 264
- <211> 259
- <212> БЕЛОК
- <213> Homo sapiens

- <220>
- <221> новая или редкая характеристика
- <223> Зрелый BTLA (CD272)

<400> 264

Lys Glu Ser Cys Asp Val Gln Leu Tyr Ile Lys Arg Gln Ser Glu His
 1 5 10 15

Ser Ile Leu Ala Gly Asp Pro Phe Glu Leu Glu Cys Pro Val Lys Tyr
 20 25 30

Cys Ala Asn Arg Pro His Val Thr Trp Cys Lys Leu Asn Gly Thr Thr
 35 40 45

Cys Val Lys Leu Glu Asp Arg Gln Thr Ser Trp Lys Glu Glu Lys Asn
 50 55 60

Ile Ser Phe Phe Ile Leu His Phe Glu Pro Val Leu Pro Asn Asp Asn
 65 70 75 80

Gly Ser Tyr Arg Cys Ser Ala Asn Phe Gln Ser Asn Leu Ile Glu Ser
 85 90 95

His Ser Thr Thr Leu Tyr Val Thr Asp Val Lys Ser Ala Ser Glu Arg
 100 105 110

Pro Ser Lys Asp Glu Met Ala Ser Arg Pro Trp Leu Leu Tyr Arg Leu
 115 120 125

Leu Pro Leu Gly Gly Leu Pro Leu Leu Ile Thr Thr Cys Phe Cys Leu
 130 135 140

Phe Cys Cys Leu Arg Arg His Gln Gly Lys Gln Asn Glu Leu Ser Asp
 145 150 155 160

Thr Ala Gly Arg Glu Ile Asn Leu Val Asp Ala His Leu Lys Ser Glu
 165 170 175

Gln Thr Glu Ala Ser Thr Arg Gln Asn Ser Gln Val Leu Leu Ser Glu
 180 185 190

Thr Gly Ile Tyr Asp Asn Asp Pro Asp Leu Cys Phe Arg Met Gln Glu
 195 200 205

Gly Ser Glu Val Tyr Ser Asn Pro Cys Leu Glu Glu Asn Lys Pro Gly
 210 215 220

Ile Val Tyr Ala Ser Leu Asn His Ser Val Ile Gly Pro Asn Ser Arg
 225 230 235 240

Leu Ala Arg Asn Val Lys Glu Ala Pro Thr Glu Tyr Ala Ser Ile Cys
 245 250 255

Val Arg Ser

<210> 265
 <211> 433
 <212> БЕЛОК
 <213> Homo sapiens

<220>
 <221> новая или редкая характеристика
 <223> Зрелый CD4

<400> 265

Lys Lys Val Val Leu Gly Lys Lys Gly Asp Thr Val Glu Leu Thr Cys
 1 5 10 15

Thr Ala Ser Gln Lys Lys Ser Ile Gln Phe His Trp Lys Asn Ser Asn
 20 25 30

Gln Ile Lys Ile Leu Gly Asn Gln Gly Ser Phe Leu Thr Lys Gly Pro
 35 40 45

Ser Lys Leu Asn Asp Arg Ala Asp Ser Arg Arg Ser Leu Trp Asp Gln
 50 55 60

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

Thr Tyr Ile Cys Glu Val Glu Asp Gln Lys Glu Glu Val Gln Leu Leu
 85 90 95

Val Phe Gly Leu Thr Ala Asn Ser Asp Thr His Leu Leu Gln Gly Gln

044346

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

044346

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

Val Gln Pro Met Ala Leu Ile Val Leu Gly Gly Val Ala Gly Leu Leu
 370 375 380

Leu Phe Ile Gly Leu Gly Ile Phe Phe Cys Val Arg Cys Arg His Arg
 385 390 395 400

Arg Arg Gln Ala Glu Arg Met Ser Gln Ile Lys Arg Leu Leu Ser Glu
 405 410 415

Lys Lys Thr Cys Gln Cys Pro His Arg Phe Gln Lys Thr Cys Ser Pro
 420 425 430

Ile

<210> 266
 <211> 214
 <212> БЕЛОК
 <213> Homo sapiens

<220>
 <221> новая или редкая характеристика
 <223> Зрелый CD8A (CD8-альфа)

<400> 266

Ser Gln Phe Arg Val Ser Pro Leu Asp Arg Thr Trp Asn Leu Gly Glu
 1 5 10 15

Thr Val Glu Leu Lys Cys Gln Val Leu Leu Ser Asn Pro Thr Ser Gly
 20 25 30

Cys Ser Trp Leu Phe Gln Pro Arg Gly Ala Ala Ala Ser Pro Thr Phe
 35 40 45

Leu Leu Tyr Leu Ser Gln Asn Lys Pro Lys Ala Ala Glu Gly Leu Asp
 50 55 60

Thr Gln Arg Phe Ser Gly Lys Arg Leu Gly Asp Thr Phe Val Leu Thr
 65 70 75 80

Leu Ser Asp Phe Arg Arg Glu Asn Glu Gly Tyr Tyr Phe Cys Ser Ala
 85 90 95

Leu Ser Asn Ser Ile Met Tyr Phe Ser His Phe Val Pro Val Phe Leu
 100 105 110

044346

Pro Ala Lys Pro Thr Thr Thr Pro Ala Pro Arg Pro Pro Thr Pro Ala
 115 120 125

Pro Thr Ile Ala Ser Gln Pro Leu Ser Leu Arg Pro Glu Ala Cys Arg
 130 135 140

Pro Ala Ala Gly Gly Ala Val His Thr Arg Gly Leu Asp Phe Ala Cys
 145 150 155 160

Asp Ile Tyr Ile Trp Ala Pro Leu Ala Gly Thr Cys Gly Val Leu Leu
 165 170 175

Leu Ser Leu Val Ile Thr Leu Tyr Cys Asn His Arg Asn Arg Arg Arg
 180 185 190

Val Cys Lys Cys Pro Arg Pro Val Val Lys Ser Gly Asp Lys Pro Ser
 195 200 205

Leu Ser Ala Arg Tyr Val
 210

<210> 267
 <211> 189
 <212> БЕЛОК
 <213> Homo sapiens

<220>
 <221> новая или редкая характеристика
 <223> Зрелый CD8B (CD8-бета)

<400> 267

Leu Gln Gln Thr Pro Ala Tyr Ile Lys Val Gln Thr Asn Lys Met Val
 1 5 10 15

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

Trp Leu Arg Gln Arg Gln Ala Pro Ser Ser Asp Ser His His Glu Phe
 35 40 45

Leu Ala Leu Trp Asp Ser Ala Lys Gly Thr Ile His Gly Glu Glu Val
 50 55 60

Glu Gln Glu Lys Ile Ala Val Phe Arg Asp Ala Ser Arg Phe Ile Leu
 65 70 75 80

Asn Leu Thr Ser Val Lys Pro Glu Asp Ser Gly Ile Tyr Phe Cys Met
 85 90 95

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

Val Val Asp Phe Leu Pro Thr Thr Ala Gln Pro Thr Lys Lys Ser Thr
 115 120 125

Leu Lys Lys Arg Val Cys Arg Leu Pro Arg Pro Glu Thr Gln Lys Gly
 130 135 140

Pro Leu Cys Ser Pro Ile Thr Leu Gly Leu Leu Val Ala Gly Val Leu
 145 150 155 160

Val Leu Leu Val Ser Leu Gly Val Ala Ile His Leu Cys Cys Arg Arg
 165 170 175

Arg Arg Ala Arg Leu Arg Phe Met Lys Gln Phe Tyr Lys
 180 185

<210> 268
 <211> 497
 <212> БЕЛОК
 <213> Homo sapiens

<220>
 <221> новая или редкая характеристика
 <223> Зрелый LAG3

<400> 268

Val Pro Val Val Trp Ala Gln Glu Gly Ala Pro Ala Gln Leu Pro Cys
 1 5 10 15

Ser Pro Thr Ile Pro Leu Gln Asp Leu Ser Leu Leu Arg Arg Ala Gly
 20 25 30

Val Thr Trp Gln His Gln Pro Asp Ser Gly Pro Pro Ala Ala Ala Pro
 35 40 45

Gly His Pro Leu Ala Pro Gly Pro His Pro Ala Ala Pro Ser Ser Trp
 50 55 60

Gly Pro Arg Pro Arg Arg Tyr Thr Val Leu Ser Val Gly Pro Gly Gly
 65 70 75 80

Leu Arg Ser Gly Arg Leu Pro Leu Gln Pro Arg Val Gln Leu Asp Glu
 85 90 95

Arg Gly Arg Gln Arg Gly Asp Phe Ser Leu Trp Leu Arg Pro Ala Arg

044346

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

044346

Val Trp Ser Ser Leu Asp Thr Pro Ser Gln Arg Ser Phe Ser Gly Pro
 355 360 365

Trp Leu Glu Ala Gln Glu Ala Gln Leu Leu Ser Gln Pro Trp Gln Cys
 370 375 380

Gln Leu Tyr Gln Gly Glu Arg Leu Leu Gly Ala Ala Val Tyr Phe Thr
 385 390 395 400

Glu Leu Ser Ser Pro Gly Ala Gln Arg Ser Gly Arg Ala Pro Gly Ala
 405 410 415

Leu Pro Ala Gly His Leu Leu Leu Phe Leu Ile Leu Gly Val Leu Ser
 420 425 430

Leu Leu Leu Leu Val Thr Gly Ala Phe Gly Phe His Leu Trp Arg Arg
 435 440 445

Gln Trp Arg Pro Arg Arg Phe Ser Ala Leu Glu Gln Gly Ile His Pro
 450 455 460

Pro Gln Ala Gln Ser Lys Ile Glu Glu Leu Glu Gln Glu Pro Glu Pro
 465 470 475 480

Glu Pro Glu Gln
 485 490 495

Leu

<210> 269
 <211> 280
 <212> БЕЛОК
 <213> Homo sapiens

<220>
 <221> новая или редкая характеристика
 <223> Зрелый HAVCR2 (TIM-3)

<400> 269

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

Cys Phe Tyr Thr Pro Ala Ala Pro Gly Asn Leu Val Pro Val Cys Trp
 20 25 30

Gly Lys Gly Ala Cys Pro Val Phe Glu Cys Gly Asn Val Val Leu Arg
 35 40 45

044346

Thr Asp Glu Arg Asp Val Asn Tyr Trp Thr Ser Arg Tyr Trp Leu Asn
50 55 60

Gly Asp Phe Arg Lys Gly Asp Val Ser Leu Thr Ile Glu Asn Val Thr
65 70 75 80

Leu Ala Asp Ser Gly Ile Tyr Cys Cys Arg Ile Gln Ile Pro Gly Ile
85 90 95

Met Asn Asp Glu Lys Phe Asn Leu Lys Leu Val Ile Lys Pro Ala Lys
100 105 110

Val Thr Pro Ala Pro Thr Arg Gln Arg Asp Phe Thr Ala Ala Phe Pro
115 120 125

Arg Met Leu Thr Thr Arg Gly His Gly Pro Ala Glu Thr Gln Thr Leu
130 135 140

Gly Ser Leu Pro Asp Ile Asn Leu Thr Gln Ile Ser Thr Leu Ala Asn
145 150 155 160

Glu Leu Arg Asp Ser Arg Leu Ala Asn Asp Leu Arg Asp Ser Gly Ala
165 170 175

Thr Ile Arg Ile Gly Ile Tyr Ile Gly Ala Gly Ile Cys Ala Gly Leu
180 185 190

Ala Leu Ala Leu Ile Phe Gly Ala Leu Ile Phe Lys Trp Tyr Ser His
195 200 205

Ser Lys Glu Lys Ile Gln Asn Leu Ser Leu Ile Ser Leu Ala Asn Leu
210 215 220

Pro Pro Ser Gly Leu Ala Asn Ala Val Ala Glu Gly Ile Arg Ser Glu
225 230 235 240

Glu Asn Ile Tyr Thr Ile Glu Glu Asn Val Tyr Glu Val Glu Glu Pro
245 250 255

Asn Glu Tyr Tyr Cys Tyr Val Ser Ser Arg Gln Gln Pro Ser Gln Pro
260 265 270

Leu Gly Cys Arg Phe Ala Met Pro
275 280

<210> 270

<211> 492

<212> БЕЛОК
 <213> Homo sapiens

<220>
 <221> новая или редкая характеристика
 <223> Зрелый SEACAM1

<400> 270

Gln Leu Thr Thr Glu Ser Met Pro Phe Asn Val Ala Glu Gly Lys Glu
 1 5 10 15

Val Leu Leu Leu Val His Asn Leu Pro Gln Gln Leu Phe Gly Tyr Ser
 20 25 30

Trp Tyr Lys Gly Glu Arg Val Asp Gly Asn Arg Gln Ile Val Gly Tyr
 35 40 45

Ala Ile Gly Thr Gln Gln Ala Thr Pro Gly Pro Ala Asn Ser Gly Arg
 50 55 60

Glu Thr Ile Tyr Pro Asn Ala Ser Leu Leu Ile Gln Asn Val Thr Gln
 65 70 75 80

Asn Asp Thr Gly Phe Tyr Thr Leu Gln Val Ile Lys Ser Asp Leu Val
 85 90 95

Asn Glu Glu Ala Thr Gly Gln Phe His Val Tyr Pro Glu Leu Pro Lys
 100 105 110

Pro Ser Ile Ser Ser Asn Asn Ser Asn Pro Val Glu Asp Lys Asp Ala
 115 120 125

Val Ala Phe Thr Cys Glu Pro Glu Thr Gln Asp Thr Thr Tyr Leu Trp
 130 135 140

Trp Ile Asn Asn Gln Ser Leu Pro Val Ser Pro Arg Leu Gln Leu Ser
 145 150 155 160

Asn Gly Asn Arg Thr Leu Thr Leu Leu Ser Val Thr Arg Asn Asp Thr
 165 170 175

Gly Pro Tyr Glu Cys Glu Ile Gln Asn Pro Val Ser Ala Asn Arg Ser
 180 185 190

Asp Pro Val Thr Leu Asn Val Thr Tyr Gly Pro Asp Thr Pro Thr Ile
 195 200 205

Ser Pro Ser Asp Thr Tyr Tyr Arg Pro Gly Ala Asn Leu Ser Leu Ser

044346

210 215 220

Cys Tyr Ala Ala Ser Asn Pro Pro Ala Gln Tyr Ser Trp Leu Ile Asn
225 230 235 240

Gly Thr Phe Gln Gln Ser Thr Gln Glu Leu Phe Ile Pro Asn Ile Thr
245 250 255

Val Asn Asn Ser Gly Ser Tyr Thr Cys His Ala Asn Asn Ser Val Thr
260 265 270

Gly Cys Asn Arg Thr Thr Val Lys Thr Ile Ile Val Thr Glu Leu Ser
275 280 285

Pro Val Val Ala Lys Pro Gln Ile Lys Ala Ser Lys Thr Thr Val Thr
290 295 300

Gly Asp Lys Asp Ser Val Asn Leu Thr Cys Ser Thr Asn Asp Thr Gly
305 310 315 320

Ile Ser Ile Arg Trp Phe Phe Lys Asn Gln Ser Leu Pro Ser Ser Glu
325 330 335

Arg Met Lys Leu Ser Gln Gly Asn Thr Thr Leu Ser Ile Asn Pro Val
340 345 350

Lys Arg Glu Asp Ala Gly Thr Tyr Trp Cys Glu Val Phe Asn Pro Ile
355 360 365

Ser Lys Asn Gln Ser Asp Pro Ile Met Leu Asn Val Asn Tyr Asn Ala
370 375 380

Leu Pro Gln Glu Asn Gly Leu Ser Pro Gly Ala Ile Ala Gly Ile Val
385 390 395 400

Ile Gly Val Val Ala Leu Val Ala Leu Ile Ala Val Ala Leu Ala Cys
405 410 415

Phe Leu His Phe Gly Lys Thr Gly Arg Ala Ser Asp Gln Arg Asp Leu
420 425 430

Thr Glu His Lys Pro Ser Val Ser Asn His Thr Gln Asp His Ser Asn
435 440 445

Asp Pro Pro Asn Lys Met Asn Glu Val Thr Tyr Ser Thr Leu Asn Phe
450 455 460

044346

Glu Ala Gln Gln Pro Thr Gln Pro Thr Ser Ala Ser Pro Ser Leu Thr
 465 470 475 480

Ala Thr Glu Ile Ile Tyr Ser Glu Val Lys Lys Gln
 485 490

<210> 271

<211> 222

<212> БЕЛОК

<213> Homo sapiens

<220>

<221> новая или редкая характеристика

<223> Зрелый TIGIT

<400> 271

Met Thr Gly Thr Ile Glu Thr Thr Gly Asn Ile Ser Ala Glu Lys Gly
 1 5 10 15

Gly Ser Ile Ile Leu Gln Cys His Leu Ser Ser Thr Thr Ala Gln Val
 20 25 30

Thr Gln Val Asn Trp Glu Gln Gln Asp Gln Leu Leu Ala Ile Cys Asn
 35 40 45

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

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

Thr Gly Glu Tyr Phe Cys Ile Tyr His Thr Tyr Pro Asp Gly Thr Tyr
 85 90 95

Thr Gly Arg Ile Phe Leu Glu Val Leu Glu Ser Ser Val Ala Glu His
 100 105 110

Gly Ala Arg Phe Gln Ile Pro Leu Leu Gly Ala Met Ala Ala Thr Leu
 115 120 125

Val Val Ile Cys Thr Ala Val Ile Val Val Val Ala Leu Thr Arg Lys
 130 135 140

Lys Lys Ala Leu Arg Ile His Ser Val Glu Gly Asp Leu Arg Arg Lys
 145 150 155 160

Ser Ala Gly Gln Glu Glu Trp Ser Pro Ser Ala Pro Ser Pro Pro Gly
 165 170 175

044346

Ser Cys Val Gln Ala Glu Ala Ala Pro Ala Gly Leu Cys Gly Glu Gln
180 185 190

Arg Gly Glu Asp Cys Ala Glu Leu His Asp Tyr Phe Asn Val Leu Ser
195 200 205

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

<210> 272

<211> 397

<212> БЕЛОК

<213> Homo sapiens

<220>

<221> новая или редкая характеристика

<223> Зрелый PVR (CD155)

<400> 272

Trp Pro Pro Pro Gly Thr Gly Asp Val Val Val Gln Ala Pro Thr Gln
1 5 10 15

Val Pro Gly Phe Leu Gly Asp Ser Val Thr Leu Pro Cys Tyr Leu Gln
20 25 30

Val Pro Asn Met Glu Val Thr His Val Ser Gln Leu Thr Trp Ala Arg
35 40 45

His Gly Glu Ser Gly Ser Met Ala Val Phe His Gln Thr Gln Gly Pro
50 55 60

Ser Tyr Ser Glu Ser Lys Arg Leu Glu Phe Val Ala Ala Arg Leu Gly
65 70 75 80

Ala Glu Leu Arg Asn Ala Ser Leu Arg Met Phe Gly Leu Arg Val Glu
85 90 95

Asp Glu Gly Asn Tyr Thr Cys Leu Phe Val Thr Phe Pro Gln Gly Ser
100 105 110

Arg Ser Val Asp Ile Trp Leu Arg Val Leu Ala Lys Pro Gln Asn Thr
115 120 125

Ala Glu Val Gln Lys Val Gln Leu Thr Gly Glu Pro Val Pro Met Ala
130 135 140

Arg Cys Val Ser Thr Gly Gly Arg Pro Pro Ala Gln Ile Thr Trp His
145 150 155 160

044346

Ser Asp Leu Gly Gly Met Pro Asn Thr Ser Gln Val Pro Gly Phe Leu
165 170 175

Ser Gly Thr Val Thr Val Thr Ser Leu Trp Ile Leu Val Pro Ser Ser
180 185 190

Gln Val Asp Gly Lys Asn Val Thr Cys Lys Val Glu His Glu Ser Phe
195 200 205

Glu Lys Pro Gln Leu Leu Thr Val Asn Leu Thr Val Tyr Tyr Pro Pro
210 215 220

Glu Val Ser Ile Ser Gly Tyr Asp Asn Asn Trp Tyr Leu Gly Gln Asn
225 230 235 240

Glu Ala Thr Leu Thr Cys Asp Ala Arg Ser Asn Pro Glu Pro Thr Gly
245 250 255

Tyr Asn Trp Ser Thr Thr Met Gly Pro Leu Pro Pro Phe Ala Val Ala
260 265 270

Gln Gly Ala Gln Leu Leu Ile Arg Pro Val Asp Lys Pro Ile Asn Thr
275 280 285

Thr Leu Ile Cys Asn Val Thr Asn Ala Leu Gly Ala Arg Gln Ala Glu
290 295 300

Leu Thr Val Gln Val Lys Glu Gly Pro Pro Ser Glu His Ser Gly Ile
305 310 315 320

Ser Arg Asn Ala Ile Ile Phe Leu Val Leu Gly Ile Leu Val Phe Leu
325 330 335

Ile Leu Leu Gly Ile Gly Ile Tyr Phe Tyr Trp Ser Lys Cys Ser Arg
340 345 350

Glu Val Leu Trp His Cys His Leu Cys Pro Ser Ser Thr Glu His Ala
355 360 365

Ser Ala Ser Ala Asn Gly His Val Ser Tyr Ser Ala Val Ser Arg Glu
370 375 380

Asn Ser Ser Ser Gln Asp Pro Gln Thr Glu Gly Thr Arg
385 390 395

<210> 273

<211> 507
 <212> БЕЛОК
 <213> Homo sapiens

<220>
 <221> новая или редкая характеристика
 <223> Зрелый PVRL2 (CD112)

<400> 273

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

Gly Thr Val Glu Leu Pro Cys His Leu Leu Pro Pro Val Pro Gly Leu
 20 25 30

Tyr Ile Ser Leu Val Thr Trp Gln Arg Pro Asp Ala Pro Ala Asn His
 35 40 45

Gln Asn Val Ala Ala Phe His Pro Lys Met Gly Pro Ser Phe Pro Ser
 50 55 60

Pro Lys Pro Gly Ser Glu Arg Leu Ser Phe Val Ser Ala Lys Gln Ser
 65 70 75 80

Thr Gly Gln Asp Thr Glu Ala Glu Leu Gln Asp Ala Thr Leu Ala Leu
 85 90 95

His Gly Leu Thr Val Glu Asp Glu Gly Asn Tyr Thr Cys Glu Phe Ala
 100 105 110

Thr Phe Pro Lys Gly Ser Val Arg Gly Met Thr Trp Leu Arg Val Ile
 115 120 125

Ala Lys Pro Lys Asn Gln Ala Glu Ala Gln Lys Val Thr Phe Ser Gln
 130 135 140

Asp Pro Thr Thr Val Ala Leu Cys Ile Ser Lys Glu Gly Arg Pro Pro
 145 150 155 160

Ala Arg Ile Ser Trp Leu Ser Ser Leu Asp Trp Glu Ala Lys Glu Thr
 165 170 175

Gln Val Ser Gly Thr Leu Ala Gly Thr Val Thr Val Thr Ser Arg Phe
 180 185 190

Thr Leu Val Pro Ser Gly Arg Ala Asp Gly Val Thr Val Thr Cys Lys
 195 200 205

044346

Val Glu His Glu Ser Phe Glu Glu Pro Ala Leu Ile Pro Val Thr Leu
 210 215 220

Ser Val Arg Tyr Pro Pro Glu Val Ser Ile Ser Gly Tyr Asp Asp Asn
 225 230 235 240

Trp Tyr Leu Gly Arg Thr Asp Ala Thr Leu Ser Cys Asp Val Arg Ser
 245 250 255

Asn Pro Glu Pro Thr Gly Tyr Asp Trp Ser Thr Thr Ser Gly Thr Phe
 260 265 270

Pro Thr Ser Ala Val Ala Gln Gly Ser Gln Leu Val Ile His Ala Val
 275 280 285

Asp Ser Leu Phe Asn Thr Thr Phe Val Cys Thr Val Thr Asn Ala Val
 290 295 300

Gly Met Gly Arg Ala Glu Gln Val Ile Phe Val Arg Glu Thr Pro Asn
 305 310 315 320

Thr Ala Gly Ala Gly Ala Thr Gly Gly Ile Ile Gly Gly Ile Ile Ala
 325 330 335

Ala Ile Ile Ala Thr Ala Val Ala Ala Thr Gly Ile Leu Ile Cys Arg
 340 345 350

Gln Gln Arg Lys Glu Gln Thr Leu Gln Gly Ala Glu Glu Asp Glu Asp
 355 360 365

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

Glu Ala Gln Glu Met Pro Ser Gln Leu Phe Thr Leu Gly Ala Ser Glu
 385 390 395 400

His Ser Pro Leu Lys Thr Pro Tyr Phe Asp Ala Gly Ala Ser Cys Thr
 405 410 415

Glu Gln Glu Met Pro Arg Tyr His Glu Leu Pro Thr Leu Glu Glu Arg
 420 425 430

Ser Gly Pro Leu His Pro Gly Ala Thr Ser Leu Gly Ser Pro Ile Pro
 435 440 445

Val Pro Pro Gly Pro Pro Ala Val Glu Asp Val Ser Leu Asp Leu Glu
 450 455 460

044346

Asp Glu Glu Gly Glu Glu Glu Glu Glu Tyr Leu Asp Lys Ile Asn Pro
465 470 475 480

Ile Tyr Asp Ala Leu Ser Tyr Ser Ser Pro Ser Asp Ser Tyr Gln Gly
485 490 495

Lys Gly Phe Val Met Ser Arg Ala Met Tyr Val
500 505

<210> 274
<211> 318
<212> БЕЛОК
<213> Homo sapiens

<220>
<221> новая или редкая характеристика
<223> Зрелый CD226

<400> 274

Glu Glu Val Leu Trp His Thr Ser Val Pro Phe Ala Glu Asn Met Ser
1 5 10 15

Leu Glu Cys Val Tyr Pro Ser Met Gly Ile Leu Thr Gln Val Glu Trp
20 25 30

Phe Lys Ile Gly Thr Gln Gln Asp Ser Ile Ala Ile Phe Ser Pro Thr
35 40 45

His Gly Met Val Ile Arg Lys Pro Tyr Ala Glu Arg Val Tyr Phe Leu
50 55 60

Asn Ser Thr Met Ala Ser Asn Asn Met Thr Leu Phe Phe Arg Asn Ala
65 70 75 80

Ser Glu Asp Asp Val Gly Tyr Tyr Ser Cys Ser Leu Tyr Thr Tyr Pro
85 90 95

Gln Gly Thr Trp Gln Lys Val Ile Gln Val Val Gln Ser Asp Ser Phe
100 105 110

Glu Ala Ala Val Pro Ser Asn Ser His Ile Val Ser Glu Pro Gly Lys
115 120 125

Asn Val Thr Leu Thr Cys Gln Pro Gln Met Thr Trp Pro Val Gln Ala
130 135 140

Val Arg Trp Glu Lys Ile Gln Pro Arg Gln Ile Asp Leu Leu Thr Tyr
145 150 155 160

Cys Asn Leu Val His Gly Arg Asn Phe Thr Ser Lys Phe Pro Arg Gln
 165 170 175

Ile Val Ser Asn Cys Ser His Gly Arg Trp Ser Val Ile Val Ile Pro
 180 185 190

Asp Val Thr Val Ser Asp Ser Gly Leu Tyr Arg Cys Tyr Leu Gln Ala
 195 200 205

Ser Ala Gly Glu Asn Glu Thr Phe Val Met Arg Leu Thr Val Ala Glu
 210 215 220

Gly Lys Thr Asp Asn Gln Tyr Thr Leu Phe Val Ala Gly Gly Thr Val
 225 230 235 240

Leu Leu Leu Leu Phe Val Ile Ser Ile Thr Thr Ile Ile Val Ile Phe
 245 250 255

Leu Asn Arg Arg Arg Arg Arg Glu Arg Arg Asp Leu Phe Thr Glu Ser
 260 265 270

Trp Asp Thr Gln Lys Ala Pro Asn Asn Tyr Arg Ser Pro Ile Ser Thr
 275 280 285

Ser Gln Pro Thr Asn Gln Ser Met Asp Asp Thr Arg Glu Asp Ile Tyr
 290 295 300

Val Asn Tyr Pro Thr Phe Ser Arg Arg Pro Lys Thr Arg Val
 305 310 315

<210> 275
 <211> 327
 <212> БЕЛОК
 <213> Homo sapiens

<220>
 <221> новая или редкая характеристика
 <223> Зрелый CD2

<400> 275

Lys Glu Ile Thr Asn Ala Leu Glu Thr Trp Gly Ala Leu Gly Gln Asp
 1 5 10 15

Ile Asn Leu Asp Ile Pro Ser Phe Gln Met Ser Asp Asp Ile Asp Asp
 20 25 30

Ile Lys Trp Glu Lys Thr Ser Asp Lys Lys Lys Ile Ala Gln Phe Arg

044346

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

044346

Pro Ala Pro Ser Gly Thr Gln Val His Gln Gln Lys Gly Pro Pro Leu
 290 295 300

Pro Arg Pro Arg Val Gln Pro Lys Pro Pro His Gly Ala Ala Glu Asn
 305 310 315 320

Ser Leu Ser Pro Ser Ser Asn
 325

<210> 276
 <211> 154
 <212> БЕЛОК
 <213> Homo sapiens

<220>
 <221> новая или редкая характеристика
 <223> Зрелый CD160

<400> 276

Ile Asn Ile Thr Ser Ser Ala Ser Gln Glu Gly Thr Arg Leu Asn Leu
 1 5 10 15

Ile Cys Thr Val Trp His Lys Lys Glu Glu Ala Glu Gly Phe Val Val
 20 25 30

Phe Leu Cys Lys Asp Arg Ser Gly Asp Cys Ser Pro Glu Thr Ser Leu
 35 40 45

Lys Gln Leu Arg Leu Lys Arg Asp Pro Gly Ile Asp Gly Val Gly Glu
 50 55 60

Ile Ser Ser Gln Leu Met Phe Thr Ile Ser Gln Val Thr Pro Leu His
 65 70 75 80

Ser Gly Thr Tyr Gln Cys Cys Ala Arg Ser Gln Lys Ser Gly Ile Arg
 85 90 95

Leu Gln Gly His Phe Phe Ser Ile Leu Phe Thr Glu Thr Gly Asn Tyr
 100 105 110

Thr Val Thr Gly Leu Lys Gln Arg Gln His Leu Glu Phe Ser His Asn
 115 120 125

Glu Gly Thr Leu Ser Ser Gly Phe Leu Gln Glu Lys Val Trp Val Met
 130 135 140

Leu Val Thr Ser Leu Val Ala Leu Gln Ala
 145 150

<210> 277
 <211> 248
 <212> БЕЛОК
 <213> Homo sapiens

<220>
 <221> новая или редкая характеристика
 <223> Зрелый CD200

<400> 277

Gln Val Gln Val Val Thr Gln Asp Glu Arg Glu Gln Leu Tyr Thr Pro
 1 5 10 15

Ala Ser Leu Lys Cys Ser Leu Gln Asn Ala Gln Glu Ala Leu Ile Val
 20 25 30

Thr Trp Gln Lys Lys Lys Ala Val Ser Pro Glu Asn Met Val Thr Phe
 35 40 45

Ser Glu Asn His Gly Val Val Ile Gln Pro Ala Tyr Lys Asp Lys Ile
 50 55 60

Asn Ile Thr Gln Leu Gly Leu Gln Asn Ser Thr Ile Thr Phe Trp Asn
 65 70 75 80

Ile Thr Leu Glu Asp Glu Gly Cys Tyr Met Cys Leu Phe Asn Thr Phe
 85 90 95

Gly Phe Gly Lys Ile Ser Gly Thr Ala Cys Leu Thr Val Tyr Val Gln
 100 105 110

Pro Ile Val Ser Leu His Tyr Lys Phe Ser Glu Asp His Leu Asn Ile
 115 120 125

Thr Cys Ser Ala Thr Ala Arg Pro Ala Pro Met Val Phe Trp Lys Val
 130 135 140

Pro Arg Ser Gly Ile Glu Asn Ser Thr Val Thr Leu Ser His Pro Asn
 145 150 155 160

Gly Thr Thr Ser Val Thr Ser Ile Leu His Ile Lys Asp Pro Lys Asn
 165 170 175

Gln Val Gly Lys Glu Val Ile Cys Gln Val Leu His Leu Gly Thr Val
 180 185 190

Thr Asp Phe Lys Gln Thr Val Asn Lys Gly Tyr Trp Phe Ser Val Pro
 195 200 205

Leu Leu Leu Ser Ile Val Ser Leu Val Ile Leu Leu Val Leu Ile Ser
 210 215 220

Ile Leu Leu Tyr Trp Lys Arg His Arg Asn Gln Asp Arg Gly Glu Leu
 225 230 235 240

Ser Gln Gly Val Gln Lys Met Thr
 245

<210> 278
 <211> 297
 <212> БЕЛОК
 <213> Homo sapiens

<220>
 <221> новая или редкая характеристика
 <223> Зрелый CD200R1 (CD200R)

<400> 278

Met Asp Glu Lys Gln Ile Thr Gln Asn Tyr Ser Lys Val Leu Ala Glu
 1 5 10 15

Val Asn Thr Ser Trp Pro Val Lys Met Ala Thr Asn Ala Val Leu Cys
 20 25 30

Cys Pro Pro Ile Ala Leu Arg Asn Leu Ile Ile Ile Thr Trp Glu Ile
 35 40 45

Ile Leu Arg Gly Gln Pro Ser Cys Thr Lys Ala Tyr Arg Lys Glu Thr
 50 55 60

Asn Glu Thr Lys Glu Thr Asn Cys Thr Asp Glu Arg Ile Thr Trp Val
 65 70 75 80

Ser Arg Pro Asp Gln Asn Ser Asp Leu Gln Ile Arg Pro Val Ala Ile
 85 90 95

Thr His Asp Gly Tyr Tyr Arg Cys Ile Met Val Thr Pro Asp Gly Asn
 100 105 110

Phe His Arg Gly Tyr His Leu Gln Val Leu Val Thr Pro Glu Val Thr
 115 120 125

Leu Phe Gln Asn Arg Asn Arg Thr Ala Val Cys Lys Ala Val Ala Gly
 130 135 140

Lys Pro Ala Ala Gln Ile Ser Trp Ile Pro Glu Gly Asp Cys Ala Thr

044346

145 150 155 160
 Lys Gln Glu Tyr Trp Ser Asn Gly Thr Val Thr Val Lys Ser Thr Cys
 165 170 175
 His Trp Glu Val His Asn Val Ser Thr Val Thr Cys His Val Ser His
 180 185 190
 Leu Thr Gly Asn Lys Ser Leu Tyr Ile Glu Leu Leu Pro Val Pro Gly
 195 200 205
 Ala Lys Lys Ser Ala Lys Leu Tyr Ile Pro Tyr Ile Ile Leu Thr Ile
 210 215 220
 Ile Ile Leu Thr Ile Val Gly Phe Ile Trp Leu Leu Lys Val Asn Gly
 225 230 235 240
 Cys Arg Lys Tyr Lys Leu Asn Lys Thr Glu Ser Thr Pro Val Val Glu
 245 250 255
 Glu Asp Glu Met Gln Pro Tyr Ala Ser Tyr Thr Glu Lys Asn Asn Pro
 260 265 270
 Leu Tyr Asp Thr Thr Asn Lys Val Lys Ala Ser Glu Ala Leu Gln Ser
 275 280 285
 Glu Val Asp Thr Asp Leu His Thr Leu
 290 295

 <210> 279
 <211> 183
 <212> БЕЛОК
 <213> Homo sapiens

 <220>
 <221> новая или редкая характеристика
 <223> Зрелый NC R3 (НКp30)

 <400> 279

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

 Ala Phe Leu Pro Cys Ser Phe Asn Ala Ser Gln Gly Arg Leu Ala Ile
 20 25 30

 Gly Ser Val Thr Trp Phe Arg Asp Glu Val Val Pro Gly Lys Glu Val
 35 40 45

044346

Arg Asn Gly Thr Pro Glu Phe Arg Gly Arg Leu Ala Pro Leu Ala Ser
50 55 60

Ser Arg Phe Leu His Asp His Gln Ala Glu Leu His Ile Arg Asp Val
65 70 75 80

Arg Gly His Asp Ala Ser Ile Tyr Val Cys Arg Val Glu Val Leu Gly
85 90 95

Leu Gly Val Gly Thr Gly Asn Gly Thr Arg Leu Val Val Glu Lys Glu
100 105 110

His Pro Gln Leu Gly Ala Gly Thr Val Leu Leu Leu Arg Ala Gly Phe
115 120 125

Tyr Ala Val Ser Phe Leu Ser Val Ala Val Gly Ser Thr Val Tyr Tyr
130 135 140

Gln Gly Lys Cys Leu Thr Trp Lys Gly Pro Arg Arg Gln Leu Pro Ala
145 150 155 160

Val Val Pro Ala Pro Leu Pro Pro Pro Cys Gly Ser Ser Ala His Leu
165 170 175

Leu Pro Pro Val Pro Gly Gly
180

<210> 280

<211> 238

<212> БЕЛОК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> ICOSL v36 ECD

<400> 280

Asp Thr Gln Glu Lys Glu Val Arg Ala Met Val Gly Ser Asp Val Glu
1 5 10 15

Leu Ser Cys Ala Cys Pro Glu Gly Ser Arg Phe Asp Leu Asn Asp Val
20 25 30

Tyr Val Tyr Trp Gln Thr Ser Glu Ser Lys Thr Val Val Thr Tyr His
35 40 45

Ile Pro Gln His Ser Ser Leu Glu Asn Val Asp Ser Arg Tyr Arg Asn
50 55 60

Arg Ala Leu Met Ser Pro Ala Gly Met Leu Arg Gly Asp Leu Ser Leu

044346

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

<210> 281
 <211> 238
 <212> БЕЛОК
 <213> Искусственная последовательность

<220>
 <223> ICOSL v37 ECD

<400> 281

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

044346

Ile Pro Gln His Ser Ser Leu Glu Tyr Val Asp Ser Arg Tyr Arg Asn
50 55 60

Arg Ala Leu Met Ser Pro Ala Gly Met Leu Arg Gly Asp Phe Ser Leu
65 70 75 80

Arg Leu Phe Asn Val Thr Pro Gln Asp Glu Gln Lys Phe His Cys Leu
85 90 95

Val Leu Ser Arg Ser Leu Gly Phe Gln Glu Val Leu Ser Asp Glu Val
100 105 110

Thr Leu His Val Ala Ala Asn Phe Ser Val Pro Val Val Ser Ala Pro
115 120 125

His Ser Pro Ser Gln Asp Glu Leu Thr Phe Thr Cys Thr Ser Ile Asn
130 135 140

Gly Tyr Pro Arg Pro Asn Val Tyr Trp Ile Asn Lys Thr Asp Asn Ser
145 150 155 160

Leu Leu Asp Gln Ala Leu Gln Asn Asp Thr Val Phe Leu Asn Met Arg
165 170 175

Gly Leu Tyr Asp Val Val Ser Val Leu Arg Ile Ala Arg Thr Pro Ser
180 185 190

Val Asn Ile Gly Cys Cys Ile Glu Asn Val Leu Leu Gln Gln Asn Leu
195 200 205

Thr Val Gly Ser Gln Thr Gly Asn Asp Ile Gly Glu Arg Asp Lys Ile
210 215 220

Thr Glu Asn Pro Val Ser Thr Gly Glu Lys Asn Ala Ala Thr
225 230 235

<210> 282

<211> 238

<212> БЕЛОК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> ICOSL v38 ECD

<400> 282

Asp Thr Gln Glu Lys Glu Val Arg Ala Met Val Gly Ser Asp Val Glu
1 5 10 15

044346

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

<210> 283

<211> 238

<212> БЕЛОК

<213> Искусственная последовательность

<220>

044346

<223> ICOSL v39 ECD

<400> 283

Asp Thr Gln Glu Lys Glu Val Arg Ala Met Val Gly Ser Asp Val Glu
1 5 10 15

Leu Ser Cys Ala Cys Pro Glu Gly Ser Arg Phe Asp Leu Asn Asp Val
20 25 30

Tyr Val Tyr Trp Gln Thr Ser Glu Ser Lys Thr Val Val Thr Tyr His
35 40 45

Ile Pro Gln His Ser Ser Leu Glu Tyr Val Asp Ser Arg Tyr Arg Asn
50 55 60

Arg Ala Leu Met Ser Pro Ala Gly Met Leu Arg Gly Asp Phe Ser Leu
65 70 75 80

Arg Leu Phe Asn Val Thr Pro Gln Asp Glu Gln Lys Phe His Cys Leu
85 90 95

Val Leu Ser Arg Ser Leu Gly Phe Gln Glu Val Leu Ser Val Glu Val
100 105 110

Thr Leu His Val Ala Ala Asn Phe Ser Val Pro Val Val Ser Ala Pro
115 120 125

His Ser Pro Ser Gln Asp Glu Leu Thr Phe Thr Cys Thr Ser Ile Asn
130 135 140

Gly Tyr Pro Arg Pro Asn Val Tyr Trp Ile Asn Lys Thr Asp Asn Ser
145 150 155 160

Leu Leu Asp Gln Ala Leu Gln Asn Asp Thr Val Phe Leu Asn Met Arg
165 170 175

Gly Leu Tyr Asp Val Val Ser Val Leu Arg Ile Ala Arg Thr Pro Ser
180 185 190

Val Asn Ile Gly Cys Cys Ile Glu Asn Val Leu Leu Gln Gln Asn Leu
195 200 205

Thr Val Gly Ser Gln Thr Gly Asn Asp Ile Gly Glu Arg Asp Lys Ile
210 215 220

Thr Glu Asn Pro Val Ser Thr Gly Glu Lys Asn Ala Ala Thr
225 230 235

044346

<210> 284
 <211> 238
 <212> БЕЛОК
 <213> Искусственная последовательность

<220>
 <223> ICOSL v40 ECD

<400> 284

Asp Thr Gln Glu Lys Glu Val Arg Ala Met Val Gly Ser Asp Val Glu
 1 5 10 15

Leu Ser Cys Ala Cys Pro Glu Gly Ser Arg Phe Asp Leu Asn Asp Val
 20 25 30

Tyr Val Tyr Trp Gln Thr Ser Glu Ser Lys Thr Val Val Thr Tyr His
 35 40 45

Ile Pro Gln His Ser Ser Leu Glu Tyr Val Asp Ser Arg Tyr Arg Asn
 50 55 60

Arg Ala Leu Met Ser Pro Ala Gly Met Gln Arg Gly Asp Phe Ser Leu
 65 70 75 80

Arg Leu Phe Asn Val Thr Pro Gln Asp Glu Gln Lys Phe His Cys Leu
 85 90 95

Val Leu Ser Arg Ser Leu Gly Phe Gln Glu Val Leu Ser Asp Glu Val
 100 105 110

Thr Leu His Val Ala Ala Asn Phe Ser Val Pro Val Val Ser Ala Pro
 115 120 125

His Ser Pro Ser Gln Asp Glu Leu Thr Phe Thr Cys Thr Ser Ile Asn
 130 135 140

Gly Tyr Pro Arg Pro Asn Val Tyr Trp Ile Asn Lys Thr Asp Asn Ser
 145 150 155 160

Leu Leu Asp Gln Ala Leu Gln Asn Asp Thr Val Phe Leu Asn Met Arg
 165 170 175

Gly Leu Tyr Asp Val Val Ser Val Leu Arg Ile Ala Arg Thr Pro Ser
 180 185 190

Val Asn Ile Gly Cys Cys Ile Glu Asn Val Leu Leu Gln Gln Asn Leu
 195 200 205

044346

Thr Val Gly Ser Gln Thr Gly Asn Asp Ile Gly Glu Arg Asp Lys Ile
 210 215 220

Thr Glu Asn Pro Val Ser Thr Gly Glu Lys Asn Ala Ala Thr
 225 230 235

<210> 285

<211> 238

<212> БЕЛОК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> ICOSL v41 ECD

<400> 285

Asp Thr Gln Glu Lys Glu Val Arg Ala Met Val Gly Ser Asp Val Glu
 1 5 10 15

Leu Ser Cys Ala Cys Pro Glu Gly Ser Arg Phe Asp Leu Asn Asp Val
 20 25 30

Tyr Val Tyr Trp Gln Thr Ser Glu Ser Lys Thr Val Val Thr Tyr His
 35 40 45

Ile Pro Gln His Ser Ser Leu Glu Asn Val Asp Ser Arg Tyr Arg Asn
 50 55 60

Arg Ala Leu Met Ser Pro Ala Gly Met Leu Arg Gly Asp Phe Ser Leu
 65 70 75 80

Arg Leu Phe Asn Val Thr Pro Gln Asp Glu Gln Lys Phe His Cys Leu
 85 90 95

Val Leu Ser Arg Ser Leu Gly Phe Gln Glu Val Leu Ser Val Glu Val
 100 105 110

Thr Leu His Val Ala Ala Asn Phe Ser Val Pro Val Val Ser Ala Pro
 115 120 125

His Ser Pro Ser Gln Asp Glu Leu Thr Phe Thr Cys Thr Ser Ile Asn
 130 135 140

Gly Tyr Pro Arg Pro Asn Val Tyr Trp Ile Asn Lys Thr Asp Asn Ser
 145 150 155 160 165

Leu Leu Asp Gln Ala Leu Gln Asn Asp Thr Val Phe Leu Asn Met Arg
 165 170 175

Gly Leu Tyr Asp Val Val Ser Val Leu Arg Ile Ala Arg Thr Pro Ser

044346

180 185 190
 Val Asn Ile Gly Cys Cys Ile Glu Asn Val Leu Leu Gln Gln Asn Leu
 195 200 205
 Thr Val Gly Ser Gln Thr Gly Asn Asp Ile Gly Glu Arg Asp Lys Ile
 210 215 220
 Thr Glu Asn Pro Val Ser Thr Gly Glu Lys Asn Ala Ala Thr
 225 230 235
 <210> 286
 <211> 238
 <212> БЕЛОК
 <213> Искусственная последовательность
 <220>
 <223> ICOSL v42 ECD
 <400> 286
 Asp Thr Gln Glu Lys Glu Val Arg Ala Met Val Gly Ser Asp Val Glu
 1 5 10 15
 Leu Ser Cys Ala Cys Pro Glu Gly Ser Arg Phe Asp Leu Asn Asp Val
 20 25 30
 Tyr Val Tyr Trp Gln Thr Ser Glu Ser Lys Thr Val Val Thr Tyr His
 35 40 45
 Ile Pro Gln His Ser Ser Leu Glu Asn Val Asp Ser Arg Tyr Arg Asn
 50 55 60
 Arg Ala Leu Met Ser Pro Ala Gly Met Leu Arg Gly Asp Phe Ser Leu
 65 70 75 80
 Arg Leu Phe Asn Val Thr Pro Gln Asp Glu Gln Lys Phe His Cys Leu
 85 90 95
 Val Leu Ser Gln Ser Leu Gly Phe Gln Glu Val Leu Ser Val Glu Val
 100 105 110
 Thr Leu His Val Ala Ala Asn Phe Gly Val Pro Val Val Ser Ala Pro
 115 120 125
 His Ser Pro Ser Gln Asp Glu Leu Thr Phe Thr Cys Thr Ser Ile Asn
 130 135 140
 Gly Tyr Pro Arg Pro Asn Val Tyr Trp Ile Asn Lys Thr Asp Asn Ser
 145 150 155 160

044346

Leu Leu Asp Gln Ala Leu Gln Asn Asp Thr Val Phe Leu Asn Met Arg
 165 170 175

Gly Leu Tyr Asp Val Val Ser Val Leu Arg Ile Ala Arg Thr Pro Ser
 180 185 190

Val Asn Ile Gly Cys Cys Ile Glu Asn Val Leu Leu Gln Gln Asn Leu
 195 200 205

Thr Val Gly Ser Gln Thr Gly Asn Asp Ile Gly Glu Arg Asp Lys Ile
 210 215 220

Thr Glu Asn Pro Val Ser Thr Gly Glu Lys Asn Ala Ala Thr
 225 230 235

<210> 287

<211> 238

<212> БЕЛОК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> ICOSL v43 ECD

<400> 287

Asp Thr Gln Glu Lys Glu Val Arg Ala Met Val Gly Ser Asp Val Glu
 1 5 10 15

Leu Ser Cys Val Cys Pro Glu Gly Ser Arg Phe Asp Leu Asn Asp Val
 20 25 30

Tyr Val Tyr Trp Gln Thr Ser Glu Ser Lys Thr Val Val Thr Tyr His
 35 40 45

Ile Pro Gln His Ser Ser Leu Glu Tyr Val Asp Ser Arg Tyr Arg Asn
 50 55 60

Arg Ala Leu Met Ser Pro Ala Gly Met Leu Arg Gly Asp Phe Ser Leu
 65 70 75 80

Arg Leu Phe Asn Val Thr Pro Gln Asp Glu Gln Lys Phe His Cys Leu
 85 90 95

Val Leu Ser Arg Ser Leu Gly Phe Gln Glu Val Leu Gly Val Glu Val
 100 105 110

Thr Leu His Val Ala Ala Asn Phe Ser Val Pro Val Val Ser Ala Pro
 115 120 125

044346

His Ser Pro Ser Gln Asp Glu Leu Thr Phe Thr Cys Thr Ser Ile Asn
 130 135 140

Gly Tyr Pro Arg Pro Asn Val Tyr Trp Ile Asn Lys Thr Asp Asn Ser
 145 150 155 160

Leu Leu Asp Gln Ala Leu Gln Asn Asp Thr Val Phe Leu Asn Met Arg
 165 170 175

Gly Leu Tyr Asp Val Val Ser Val Leu Arg Ile Ala Arg Thr Pro Ser
 180 185 190

Val Asn Ile Gly Cys Cys Ile Glu Asn Val Leu Leu Gln Gln Asn Leu
 195 200 205

Thr Val Gly Ser Gln Thr Gly Asn Asp Ile Gly Glu Arg Asp Lys Ile
 210 215 220

Thr Glu Asn Pro Val Ser Thr Gly Glu Lys Asn Ala Ala Thr
 225 230 235

- <210> 288
- <211> 238
- <212> БЕЛОК
- <213> Искусственная последовательность
- <220>
- <223> ICOSL v44 ECD
- <400> 288

Asp Thr Gln Glu Lys Glu Val Arg Ala Met Val Gly Ser Asp Val Glu
 1 5 10 15

Leu Ser Cys Ala Cys Pro Glu Gly Ser Arg Phe Asp Leu Asn Asp Val
 20 25 30

Tyr Val Tyr Trp Gln Thr Ser Glu Ser Lys Thr Val Val Thr Tyr His
 35 40 45

Ile Pro Gln His Ser Ser Leu Glu Tyr Val Asp Ser Arg Tyr Arg Asn
 50 55 60

Arg Ala Leu Met Ser Pro Ala Gly Met Leu Arg Gly Asp Phe Ser Leu
 65 70 75 80

Arg Leu Phe Asn Val Thr Pro Gln Asp Glu Gln Lys Phe His Cys Leu
 85 90 95

044346

Val Leu Ser Pro Ser Leu Gly Phe Gln Glu Val Leu Ser Val Glu Val
100 105 110

Thr Leu His Val Ala Ala Asn Phe Ser Val Pro Val Val Ser Ala Pro
115 120 125

His Ser Pro Ser Gln Asp Glu Leu Thr Phe Thr Cys Thr Ser Ile Asn
130 135 140

Gly Tyr Pro Arg Pro Asn Val Tyr Trp Ile Asn Lys Thr Asp Asn Ser
145 150 155 160

Leu Leu Asp Gln Ala Leu Gln Asn Asp Thr Val Phe Leu Asn Met Arg
165 170 175

Gly Leu Tyr Asp Val Val Ser Val Leu Arg Ile Ala Arg Thr Pro Ser
180 185 190

Val Asn Ile Gly Cys Cys Ile Glu Asn Val Leu Leu Gln Gln Asn Leu
195 200 205

Thr Val Gly Ser Gln Thr Gly Asn Asp Ile Gly Glu Arg Asp Lys Ile
210 215 220

Thr Glu Asn Pro Val Ser Thr Gly Glu Lys Asn Ala Ala Thr
225 230 235

<210> 289

<211> 238

<212> БЕЛОК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> ICOSL v45 ECD

<400> 289

Asp Thr Gln Glu Lys Glu Val Arg Ala Met Val Gly Ser Asp Val Glu
1 5 10 15

Leu Ser Cys Ala Cys Pro Glu Gly Ser Arg Phe Asp Leu Asn Asp Val
20 25 30

Tyr Val Tyr Trp Gln Thr Ser Glu Ser Lys Thr Val Val Thr Tyr His
35 40 45

Ile Pro Gln His Ser Ser Leu Glu Tyr Val Asp Ser Ser Tyr Arg Asn
50 55 60

Arg Ala Leu Met Ser Pro Ala Gly Met Leu Arg Gly Asp Phe Ser Leu

044346

65

70

75

80

Arg Leu Phe Asn Val Thr Pro Gln Asp Glu Gln Lys Phe His Cys Leu
85 90 95

Val Leu Ser Arg Ser Leu Gly Phe Gln Glu Val Leu Ser Asp Glu Val
100 105 110

Thr Leu His Val Ala Ala Asn Phe Ser Val Pro Val Val Ser Ala Pro
115 120 125

His Ser Pro Ser Gln Asp Glu Leu Thr Phe Thr Cys Thr Ser Ile Asn
130 135 140

Gly Tyr Pro Arg Pro Asn Val Tyr Trp Ile Asn Lys Thr Asp Asn Ser
145 150 155 160

Leu Leu Asp Gln Ala Leu Gln Asn Asp Thr Val Phe Ser Asn Met Arg
165 170 175

Gly Leu Tyr Asp Val Val Ser Val Leu Arg Ile Ala Arg Thr Pro Ser
180 185 190

Val Asn Ile Gly Cys Cys Ile Glu Asn Val Leu Leu Gln Gln Asn Leu
195 200 205

Thr Val Gly Ser Gln Thr Gly Asn Asp Ile Gly Glu Arg Asp Lys Ile
210 215 220

Thr Glu Asn Pro Val Ser Thr Gly Glu Lys Asn Ala Ala Thr
225 230 235

<210> 290

<211> 238

<212> БЕЛОК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> ICOSL v46 ECD

<400> 290

Asp Thr Gln Glu Lys Glu Val Arg Ala Met Val Gly Ser Asp Val Glu
1 5 10 15

Leu Ser Cys Ala Cys Pro Glu Gly Ser Arg Phe Asp Leu Asn Asp Val
20 25 30

Tyr Val Tyr Trp Gln Thr Ser Glu Ser Lys Thr Val Val Thr Tyr His
35 40 45

044346

Ile Pro Gln His Ser Ser Leu Glu Tyr Val Asp Ser Arg Tyr Arg Asn
50 55 60

Arg Ala Leu Met Ser Pro Ala Gly Met Leu Arg Gly Asp Phe Ser Leu
65 70 75 80

Arg Leu Phe Asn Val Thr Pro Gln Asp Glu Gln Lys Phe His Cys Leu
85 90 95

Val Leu Ser Arg Ser Leu Gly Phe Gln Glu Val Leu Ser Val Glu Val
100 105 110

Thr Leu His Val Ala Ala Asn Phe Ser Ala Pro Val Val Ser Ala Pro
115 120 125

His Ser Pro Ser Gln Asp Glu Leu Thr Phe Thr Cys Thr Ser Ile Asn
130 135 140

Gly Tyr Pro Arg Pro Asn Val Tyr Trp Ile Asn Lys Thr Asp Asn Ser
145 150 155 160

Leu Leu Asp Gln Ala Leu Gln Asn Asp Thr Val Phe Leu Asn Met Arg
165 170 175

Gly Leu Tyr Asp Val Val Ser Val Leu Arg Ile Ala Arg Thr Pro Ser
180 185 190

Val Asn Ile Gly Cys Cys Ile Glu Asn Val Leu Leu Gln Gln Asn Leu
195 200 205

Thr Val Gly Ser Gln Thr Gly Asn Asp Ile Gly Glu Arg Asp Lys Ile
210 215 220

Thr Glu Asn Pro Val Ser Thr Gly Glu Lys Asn Ala Ala Thr
225 230 235

<210> 291

<211> 238

<212> БЕЛОК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> ICOSL v47 ECD

<400> 291

Asp Thr Gln Glu Lys Glu Val Arg Ala Met Val Gly Ser Asp Val Glu
1 5 10 15

044346

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

<210> 292

<211> 238

<212> БЕЛОК

<213> Искусственная последовательность

<220>

044346

<223> ICOSL v48 ECD

<400> 292

Asp Thr Gln Glu Lys Glu Val Arg Ala Met Val Gly Ser Asp Val Glu
1 5 10 15

Leu Ser Cys Ala Cys Pro Glu Gly Ser Arg Phe Asp Leu Asn Asp Val
20 25 30

Tyr Val Tyr Trp Gln Thr Ser Glu Ser Lys Thr Val Val Thr Tyr His
35 40 45

Ile Pro Gln His Ser Ser Leu Glu Tyr Val Asp Ser Arg Tyr Arg Asn
50 55 60

Arg Ala Leu Met Ser Pro Ala Gly Met Leu Arg Gly Asp Phe Ser Leu
65 70 75 80

Arg Leu Phe Asn Val Thr Pro Gln Asp Glu Gln Lys Phe His Cys Leu
85 90 95

Val Leu Ser Gln Ser Leu Gly Phe Gln Glu Val Leu Ser Val Glu Val
100 105 110

Thr Leu His Val Ala Ala Asn Phe Ser Val Pro Val Val Ser Ala Pro
115 120 125

His Ser Pro Ser Gln Asp Glu Leu Thr Phe Thr Cys Thr Ser Ile Asn
130 135 140

Gly Tyr Pro Arg Pro Asn Val Tyr Trp Ile Asn Lys Thr Asp Asn Ser
145 150 155 160

Leu Leu Asp Gln Ala Leu Gln Asn Asp Thr Val Phe Leu Asn Met Arg
165 170 175

Gly Leu Tyr Asp Val Val Ser Val Leu Arg Ile Ala Arg Thr Pro Ser
180 185 190

Val Asn Ile Gly Cys Cys Ile Glu Asn Val Leu Leu Gln Gln Asn Leu
195 200 205

Thr Val Gly Ser Gln Thr Gly Asn Asp Ile Gly Glu Arg Asp Lys Ile
210 215 220

Thr Glu Asn Pro Val Ser Thr Gly Glu Lys Asn Ala Ala Thr
225 230 235

044346

<210> 293
 <211> 238
 <212> БЕЛОК
 <213> Искусственная последовательность

<220>
 <223> ICOSL v49 ECD

<400> 293

Asp Thr Gln Glu Lys Glu Val Arg Ala Met Val Gly Ser Asp Val Glu
 1 5 10 15

Leu Ser Cys Ala Cys Pro Glu Gly Ser Arg Phe Asp Leu Asn Asp Val
 20 25 30

Tyr Val Tyr Trp Gln Thr Ser Glu Ser Lys Thr Val Val Thr Tyr His
 35 40 45

Ile Pro Gln Ser Ser Ser Leu Glu Asn Val Asp Ser Arg Tyr Arg Asn
 50 55 60

Arg Ala Leu Met Ser Pro Ala Gly Met Leu Arg Gly Asp Phe Ser Leu
 65 70 75 80

Arg Leu Phe Asn Val Thr Pro Gln Asp Glu Gln Lys Phe His Cys Leu
 85 90 95

Val Leu Ser Gln Ser Leu Gly Phe Gln Glu Val Leu Ser Val Glu Val
 100 105 110

Thr Leu His Val Ala Ala Asn Ser Ser Val Pro Val Val Ser Ala Pro
 115 120 125

His Ser Pro Ser Gln Asp Glu Leu Thr Phe Thr Cys Thr Ser Ile Asn
 130 135 140

Gly Tyr Pro Arg Pro Asn Val Tyr Trp Ile Asn Lys Thr Asp Asn Ser
 145 150 155 160

Leu Leu Asp Gln Ala Leu Gln Asn Asp Thr Val Phe Leu Asn Met Arg
 165 170 175

Gly Leu Tyr Asp Val Val Ser Val Leu Arg Ile Ala Arg Thr Pro Ser
 180 185 190

Val Asn Ile Gly Cys Cys Ile Glu Asn Val Leu Leu Gln Gln Asn Leu
 195 200 205

044346

Thr Val Gly Ser Gln Thr Gly Asn Asp Ile Gly Glu Arg Asp Lys Ile
 210 215 220

Thr Glu Asn Pro Val Ser Thr Gly Glu Lys Asn Ala Ala Thr
 225 230 235

<210> 294

<211> 238

<212> БЕЛОК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> ICOSL v50 ECD

<400> 294

Asp Thr Gln Glu Lys Glu Val Arg Ala Met Val Gly Ser Asp Val Glu
 1 5 10 15

Leu Ser Cys Ala Cys Pro Glu Gly Ser Arg Phe Asp Leu Asn Asp Val
 20 25 30

Tyr Val Tyr Trp Gln Thr Ser Glu Ser Lys Thr Val Val Thr Tyr His
 35 40 45

Ile Pro Gln Ser Ser Ser Leu Glu Asn Val Asp Ser Arg Tyr Arg Asn
 50 55 60

Arg Ala Leu Met Ser Pro Ala Gly Met Leu Arg Gly Asp Phe Ser Leu
 65 70 75 80

Arg Leu Phe Asn Val Thr Pro Gln Asp Glu Gln Lys Phe His Cys Leu
 85 90 95

Ala Leu Ser Gln Ser Leu Gly Phe Gln Glu Val Leu Ser Val Glu Val
 100 105 110

Thr Leu His Val Ala Ala Asn Phe Ser Val Pro Val Val Ser Ala Pro
 115 120 125

His Ser Pro Ser Gln Asp Glu Leu Thr Phe Thr Cys Thr Ser Ile Asn
 130 135 140

Gly Tyr Pro Arg Pro Asn Val Tyr Trp Ile Asn Lys Thr Asp Asn Ser
 145 150 155 160 165

Leu Leu Asp Gln Ala Leu Gln Asn Asp Thr Val Phe Leu Asn Met Arg
 165 170 175

Gly Leu Tyr Asp Val Val Ser Val Leu Arg Ile Ala Arg Thr Pro Ser

044346

180 185 190
 Val Asn Ile Gly Cys Cys Ile Glu Asn Val Leu Leu Gln Gln Asn Leu
 195 200 205
 Thr Val Gly Ser Gln Thr Gly Asn Asp Ile Gly Glu Arg Asp Lys Ile
 210 215 220
 Thr Glu Asn Pro Val Ser Thr Gly Glu Lys Asn Ala Ala Thr
 225 230 235
 <210> 295
 <211> 238
 <212> БЕЛОК
 <213> Искусственная последовательность
 <220>
 <223> ICOSL v51 ECD
 <400> 295
 Asp Thr Gln Glu Lys Glu Val Arg Ala Met Val Gly Ser Asp Val Glu
 1 5 10 15
 Leu Ser Cys Ala Cys Pro Glu Gly Ser Arg Phe Asp Leu Asn Asp Val
 20 25 30
 Tyr Val Tyr Trp Gln Thr Ser Glu Ser Lys Thr Val Val Thr Tyr His
 35 40 45
 Ile Pro Gln Ser Ser Ser Leu Glu Asn Val Asp Ser Arg Tyr Arg Asn
 50 55 60
 Arg Ala Leu Met Ser Pro Ala Arg Met Leu Arg Gly Asp Phe Ser Leu
 65 70 75 80
 Arg Leu Phe Asn Val Thr Pro Gln Asp Glu Gln Lys Phe His Cys Leu
 85 90 95
 Val Leu Ser Gln Ser Leu Gly Phe Gln Glu Val Leu Ser Val Glu Val
 100 105 110
 Thr Leu His Val Ala Ala Asn Phe Ser Val Pro Val Val Ser Ala Pro
 115 120 125
 His Ser Pro Ser Gln Asp Glu Leu Thr Phe Thr Cys Thr Ser Ile Asn
 130 135 140
 Gly Tyr Pro Arg Pro Asn Val Tyr Trp Ile Asn Lys Thr Asp Asn Ser
 145 150 155 160

044346

Leu Leu Asp Gln Ala Leu Gln Asn Asp Thr Val Phe Leu Asn Met Arg
 165 170 175

Gly Leu Tyr Asp Val Val Ser Val Leu Arg Ile Ala Arg Thr Pro Ser
 180 185 190

Val Asn Ile Gly Cys Cys Ile Glu Asn Val Leu Leu Gln Gln Asn Leu
 195 200 205

Thr Val Gly Ser Gln Thr Gly Asn Asp Ile Gly Glu Arg Asp Lys Ile
 210 215 220

Thr Glu Asn Pro Val Ser Thr Gly Glu Lys Asn Ala Ala Thr
 225 230 235

<210> 296

<211> 238

<212> БЕЛОК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> ICOSL v52 ECD

<400> 296

Asp Thr Gln Glu Lys Glu Val Arg Ala Met Val Gly Ser Asp Val Glu
 1 5 10 15

Leu Ser Cys Ala Cys Pro Glu Gly Ser Arg Phe Asp Leu Asn Asp Val
 20 25 30

Tyr Val Tyr Trp Gln Thr Ser Glu Ser Lys Thr Val Val Thr Tyr His
 35 40 45

Ile Pro Gln Ser Ser Ser Leu Glu Asn Val Asp Ser Arg Tyr Arg Asn
 50 55 60

Arg Ala Leu Met Ser Pro Thr Gly Met Leu Arg Gly Asp Phe Ser Leu
 65 70 75 80

Arg Leu Phe Asn Val Thr Pro Gln Asp Glu Gln Lys Phe His Cys Leu
 85 90 95

Val Leu Ser Gln Ser Leu Gly Phe Gln Glu Val Leu Ser Val Glu Val
 100 105 110

Thr Leu His Val Thr Ala Asn Phe Ser Val Pro Val Val Ser Ala Pro
 115 120 125

044346

His Ser Pro Ser Gln Asp Glu Leu Thr Phe Thr Cys Thr Ser Ile Asn
130 135 140

Gly Tyr Pro Arg Pro Asn Val Tyr Trp Ile Asn Lys Thr Asp Asn Ser
145 150 155 160

Leu Leu Asp Gln Ala Leu Gln Asn Asp Thr Val Phe Leu Asn Met Arg
165 170 175

Gly Leu Tyr Asp Val Val Ser Val Leu Arg Ile Ala Arg Thr Pro Ser
180 185 190

Val Asn Ile Gly Cys Cys Ile Glu Asn Val Leu Leu Gln Gln Asn Leu
195 200 205

Thr Val Gly Ser Gln Thr Gly Asn Asp Ile Gly Glu Arg Asp Lys Ile
210 215 220

Thr Glu Asn Pro Val Ser Thr Gly Glu Lys Asn Ala Ala Thr
225 230 235

<210> 297

<211> 238

<212> БЕЛОК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> ICOSL v53 ECD

<400> 297

Asp Thr Gln Glu Lys Glu Val Arg Ala Met Val Gly Ser Asp Val Glu
1 5 10 15

Leu Ser Cys Ala Cys Pro Glu Gly Ser Arg Phe Asp Leu Asn Asp Val
20 25 30

Tyr Val Tyr Trp Gln Thr Ser Glu Ser Lys Thr Val Val Thr Tyr His
35 40 45

Ile Pro Gln Ser Ser Ser Leu Glu Asn Val Asp Ser Arg Tyr Arg Asn
50 55 60

Arg Ala Leu Met Ser Pro Ala Gly Met Leu Arg Gly Asp Phe Ser Leu
65 70 75 80

Arg Leu Phe Asn Val Thr Pro Gln Asp Glu Gln Lys Phe His Cys Leu
85 90 95

044346

Val Leu Ser Gln Ser Leu Gly Phe Gln Glu Val Leu Ser Val Glu Val
100 105 110

Thr Leu His Val Ala Ala Asn Phe Ser Val Pro Val Val Ser Ala Pro
115 120 125

His Ser Pro Ser Gln Asp Glu Leu Thr Phe Thr Cys Thr Ser Ile Asn
130 135 140

Gly Tyr Pro Arg Pro Asn Val Tyr Trp Ile Asn Lys Thr Asp Asn Ser
145 150 155 160

Leu Leu Asp Gln Ala Leu Gln Asn Asp Thr Val Phe Leu Asn Met Arg
165 170 175

Gly Leu Tyr Asp Val Val Ser Val Leu Arg Ile Ala Arg Thr Pro Ser
180 185 190

Val Asn Ile Gly Cys Cys Ile Glu Asn Val Leu Leu Gln Gln Asn Leu
195 200 205

Thr Val Gly Ser Gln Thr Gly Asn Asp Ile Gly Gly Arg Asp Lys Ile
210 215 220

Thr Glu Asn Pro Val Ser Thr Gly Glu Lys Asn Ala Ala Thr
225 230 235

<210> 298

<211> 238

<212> БЕЛОК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> ICOSL v54 ECD

<400> 298

Asp Thr Gln Glu Lys Glu Val Arg Ala Met Val Gly Ser Asp Val Glu
1 5 10 15

Leu Ser Cys Ala Cys Pro Glu Gly Ser Arg Phe Asp Leu Asn Asp Val
20 25 30

Tyr Val Tyr Trp Gln Thr Ser Glu Ser Lys Thr Val Val Thr His His
35 40 45

Ile Pro Gln Ser Ser Ser Leu Glu Asn Val Asp Ser Arg Tyr Arg Asn
50 55 60

Arg Ala Leu Met Ser Pro Ala Gly Met Leu Arg Gly Asp Phe Ser Leu

044346

65					70											75					80	
Arg	Leu	Phe	Asn	Val	Thr	Pro	Gln	Asp	Glu	Gln	Lys	Phe	His	Cys	Leu							
				85					90					95								
Val	Leu	Ser	Gln	Ser	Leu	Gly	Phe	Gln	Glu	Ala	Leu	Ser	Val	Glu	Val							
			100					105						110								
Thr	Leu	His	Val	Ala	Ala	Asn	Ser	Ser	Val	Pro	Val	Val	Ser	Ala	Pro							
		115					120						125									
His	Ser	Pro	Ser	Gln	Asp	Glu	Leu	Thr	Phe	Thr	Cys	Thr	Ser	Ile	Asn							
	130					135					140											
Gly	Tyr	Pro	Arg	Pro	Asn	Val	Tyr	Trp	Ile	Asn	Lys	Thr	Asp	Asn	Ser							
145					150					155				160								
Leu	Leu	Asp	Gln	Ala	Leu	Gln	Asn	Asp	Thr	Val	Phe	Leu	Asn	Met	Arg							
				165					170					175								
Gly	Leu	Tyr	Asp	Val	Val	Ser	Val	Leu	Arg	Ile	Ala	Arg	Thr	Pro	Ser							
			180					185					190									
Val	Asn	Ile	Gly	Cys	Cys	Ile	Glu	Asn	Val	Leu	Leu	Gln	Gln	Asn	Leu							
		195					200					205										
Thr	Val	Gly	Ser	Gln	Thr	Gly	Asn	Asp	Ile	Gly	Glu	Arg	Asp	Lys	Ile							
	210					215					220											
Thr	Glu	Asn	Pro	Val	Ser	Thr	Gly	Glu	Lys	Asn	Ala	Ala	Thr									
225					230					235												
<210>	299																					
<211>	238																					
<212>	БЕЛОК																					
<213>	Искусственная последовательность																					
<220>																						
<223>	ICOSL v55 ECD																					
<400>	299																					
Asp	Thr	Gln	Glu	Lys	Glu	Val	Arg	Ala	Met	Val	Gly	Ser	Asp	Val	Glu							
1				5					10					15								
Leu	Ser	Cys	Ala	Cys	Pro	Glu	Gly	Ser	Arg	Phe	Asp	Leu	Asn	Asp	Val							
			20					25					30									
Tyr	Val	Tyr	Trp	Gln	Thr	Ser	Glu	Ser	Lys	Thr	Val	Val	Thr	Tyr	His							
		35					40					45										

044346

Ile Pro Gln His Ser Ser Leu Glu Tyr Val Asp Ser Arg Tyr Arg Asn
50 55 60

Arg Ala Leu Met Ser Pro Ala Gly Met Leu Arg Gly Asp Phe Ser Leu
65 70 75 80

Arg Leu Phe Asn Val Thr Pro Gln Asp Glu Gln Lys Phe His Cys Leu
85 90 95

Val Leu Ser Arg Ser Leu Gly Phe Gln Glu Val Leu Ser Asp Glu Val
100 105 110

Thr Leu His Val Ala Ala Asn Phe Ser Val Pro Val Val Ser Ala Pro
115 120 125

His Ser Pro Phe Gln Asp Glu Leu Thr Phe Thr Cys Thr Ser Ile Asn
130 135 140

Gly Tyr Pro Arg Pro Asn Val Tyr Trp Ile Asn Lys Thr Asp Asn Ser
145 150 155 160

Leu Leu Asp Gln Ala Leu Gln Asn Asp Thr Val Phe Leu Asn Thr Arg
165 170 175

Gly Leu Tyr Asp Val Val Ser Val Leu Arg Ile Ala Arg Thr Pro Ser
180 185 190

Val Asn Ile Gly Cys Cys Ile Glu Asn Val Leu Leu Gln Gln Asn Leu
195 200 205

Thr Val Gly Ser Gln Thr Gly Asn Asp Ile Gly Glu Arg Asp Lys Ile
210 215 220

Thr Glu Asn Pro Val Ser Thr Gly Glu Lys Asn Ala Ala Thr
225 230 235

<210> 300

<211> 238

<212> БЕЛОК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> ICOSL v56 ECD

<400> 300

Asp Thr Gln Glu Lys Glu Val Arg Ala Met Val Gly Ser Asp Val Val
1 5 10 15

044346

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

<210> 301

<211> 238

<212> БЕЛОК

<213> Искусственная последовательность

<220>

044346

<223> ICOSL v57 ECD

<400> 301

Asp Thr Gln Glu Lys Glu Val Arg Ala Met Val Gly Ser Asp Val Glu
1 5 10 15

Leu Ser Cys Ala Cys Pro Glu Gly Ser Arg Phe Asp Leu Asn Asp Val
20 25 30

Tyr Val Tyr Trp Arg Thr Ser Glu Ser Lys Thr Val Val Thr Tyr His
35 40 45

Ile Pro Gln His Ser Ser Leu Glu Tyr Val Asp Ser Arg Tyr Arg Asn
50 55 60

Arg Ala Leu Met Ser Pro Ala Gly Met Leu Arg Gly Asp Phe Ser Leu
65 70 75 80

Arg Leu Phe Asn Val Thr Pro Gln Asp Glu Gln Lys Phe His Cys Leu
85 90 95

Val Leu Ser Arg Ser Leu Gly Phe Gln Glu Val Leu Ser Asn Glu Val
100 105 110

Thr Leu His Val Ala Ala Asn Phe Ser Val Pro Val Val Ser Ala Pro
115 120 125

His Ser Pro Ser Gln Asp Glu Leu Thr Phe Thr Cys Thr Phe Ile Asn
130 135 140

Gly Tyr Pro Arg Pro Asn Val Tyr Trp Ile Asn Lys Thr Asp Asn Ser
145 150 155 160

Leu Leu Asp Gln Ala Leu Gln Asn Asp Thr Val Phe Leu Asn Met Arg
165 170 175

Gly Leu Tyr Asp Val Val Ser Val Leu Arg Ile Ala Arg Thr Pro Ser
180 185 190

Val Asn Ile Gly Cys Arg Ile Glu Asn Val Leu Leu Gln Gln Asn Leu
195 200 205

Thr Val Gly Ser Gln Thr Gly Asn Val Ile Gly Glu Gly Asp Lys Ile
210 215 220

Thr Glu Asn Pro Val Ser Thr Gly Glu Lys Asn Ala Ala Thr
225 230 235

044346

<210> 302
 <211> 238
 <212> БЕЛОК
 <213> Искусственная последовательность

<220>
 <223> ICOSL v58 ECD

<400> 302

Asp Thr Gln Glu Lys Glu Val Arg Ala Met Val Gly Ser Asp Val Glu
 1 5 10 15

Leu Ser Cys Ala Cys Pro Glu Gly Ser Arg Phe Asp Leu Asn Asp Val
 20 25 30

Tyr Val Tyr Trp Gln Thr Ser Glu Ser Lys Thr Val Val Thr Tyr His
 35 40 45

Ile Pro Gln His Ser Ser Leu Glu Tyr Val Asp Ser Arg Tyr Arg Asn
 50 55 60

Arg Ala Leu Met Ser Pro Ala Gly Met Leu Arg Gly Asp Phe Ser Leu
 65 70 75 80

Arg Leu Phe Asn Val Thr Pro Gln Asp Glu Gln Lys Phe His Cys Leu
 85 90 95

Val Leu Ser Arg Ser Leu Gly Phe Gln Glu Val Leu Ser Asp Glu Val
 100 105 110

Thr Leu His Val Ala Ala Asn Phe Ser Val Pro Val Val Ser Ala Pro
 115 120 125

His Ser Pro Ser Gln Asp Glu Leu Thr Phe Thr Cys Thr Ser Ile Asn
 130 135 140

Gly Tyr Pro Arg Pro Asn Val Tyr Trp Ile Asn Lys Thr Asp Asn Ser
 145 150 155 160

Leu Leu Asp Gln Ala Leu Gln Asn Asp Thr Val Phe Leu Asn Met Arg
 165 170 175

Gly Leu Tyr Asp Val Val Ser Val Leu Arg Ile Ala Arg Thr Pro Ser
 180 185 190

Val Asn Ile Gly Cys Arg Ile Glu Asn Val Leu Leu Gln Gln Asn Leu
 195 200 205

044346

Thr Val Gly Ser Gln Thr Gly Asn Asp Ile Gly Glu Arg Asp Lys Ile
 210 215 220

Thr Glu Asn Pro Val Ser Thr Gly Glu Lys Asn Ala Ala Thr
 225 230 235

<210> 303

<211> 238

<212> БЕЛОК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> ICOSL v59 ECD

<400> 303

Asp Thr Gln Glu Lys Glu Val Arg Ala Met Val Gly Ser Asp Val Glu
 1 5 10 15

Leu Ser Cys Ala Cys Pro Glu Gly Ser Arg Phe Asp Leu Asn Asp Val
 20 25 30

Tyr Val Tyr Trp Gln Thr Ser Glu Ser Lys Thr Val Val Thr Tyr His
 35 40 45

Ile Pro Gln His Ser Ser Leu Glu Tyr Val Asp Ser Arg Tyr Arg Asn
 50 55 60

Arg Ala Leu Met Ser Pro Ala Gly Met Leu Arg Gly Asp Phe Ser Leu
 65 70 75 80

Arg Leu Phe Asn Val Thr Pro Gln Asp Glu Gln Lys Phe His Cys Leu
 85 90 95

Val Leu Ser Arg Ser Leu Gly Phe Gln Glu Val Leu Ser Asp Glu Val
 100 105 110

Thr Leu His Ala Ala Ala Asn Phe Ser Val Pro Val Val Ser Ala Pro
 115 120 125

His Ser Pro Ser Gln Asp Glu Leu Thr Phe Thr Cys Thr Ser Ile Asn
 130 135 140

Gly Tyr Pro Arg Pro Asn Val Tyr Trp Ile Asn Lys Thr Asp Asn Ser
 145 150 155 160

Met Leu Asp Gln Ala Leu Gln Asn Asp Thr Val Ser Leu Asn Met Arg
 165 170 175

Gly Leu Tyr Asp Val Val Ser Val Leu Arg Ile Ala Arg Thr Pro Gly

044346

180 185 190
 Val Asn Ile Gly Cys Arg Ile Glu Asn Val Leu Leu Gln Gln Asn Leu
 195 200 205
 Thr Val Gly Ser Gln Thr Gly Asn Asp Ile Gly Glu Arg Asp Lys Ile
 210 215 220
 Thr Glu Asn Pro Val Ser Thr Gly Glu Lys Asn Ala Ala Thr
 225 230 235
 <210> 304
 <211> 238
 <212> БЕЛОК
 <213> Искусственная последовательность
 <220>
 <223> ICOSL v60 ECD
 <400> 304
 Asp Thr Gln Glu Lys Glu Val Arg Ala Met Val Gly Ser Asp Val Glu
 1 5 10 15
 Leu Ser Cys Ala Cys Pro Glu Gly Ser Arg Ser Asp Leu Asn Asp Val
 20 25 30
 Tyr Val Tyr Trp Gln Thr Ser Glu Ser Lys Thr Val Val Thr Tyr His
 35 40 45
 Ile Pro Gln His Ser Ser Leu Glu Tyr Val Asp Ser Arg Tyr Arg Asn
 50 55 60
 Arg Ala Leu Met Ser Pro Ala Gly Met Leu Arg Gly Asp Phe Ser Leu
 65 70 75 80
 Arg Leu Phe Asn Val Thr Pro Gln Asp Glu Gln Lys Phe His Cys Leu
 85 90 95
 Val Leu Ser Gln Ser Leu Gly Phe Gln Glu Val Leu Ser Asn Glu Val
 100 105 110
 Thr Leu His Val Ala Ala Asn Phe Ser Val Pro Val Val Ser Ala Pro
 115 120 125
 His Ser Pro Ser Gln Asp Glu Leu Thr Phe Thr Cys Thr Ser Ile Asn
 130 135 140
 Gly Tyr Pro Arg Pro Asn Val Tyr Trp Ile Asn Lys Thr Asp Asn Ser
 145 150 155 160

044346

Leu Leu Asp Gln Ala Leu Gln Asn Asp Thr Val Phe Leu Asn Met Arg
 165 170 175

Gly Leu Tyr Asp Val Val Ser Val Leu Arg Ile Ala Arg Thr Pro Ser
 180 185 190

Val Asn Ile Gly Cys Cys Ile Glu Asn Val Leu Leu Gln Gln Asn Leu
 195 200 205

Thr Val Gly Ser Gln Thr Gly Asn Asp Ile Gly Glu Arg Asp Lys Ile
 210 215 220

Thr Glu Asn Pro Val Ser Thr Gly Glu Lys Asn Ala Ala Thr
 225 230 235

<210> 305

<211> 238

<212> БЕЛОК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> ICOSL v61 ECD

<400> 305

Asp Thr Gln Glu Lys Glu Val Arg Ala Met Val Gly Ser Asp Val Glu
 1 5 10 15

Leu Ser Cys Ala Cys Pro Glu Gly Ser Arg Phe Asp Leu Asn Asp Val
 20 25 30

Tyr Val Tyr Trp Gln Thr Ser Glu Ser Lys Thr Val Val Thr Tyr His
 35 40 45

Ile Pro Gln Ser Ser Ser Leu Glu Asn Val Asp Ser Arg Tyr Arg Asn
 50 55 60

Arg Ala Leu Met Ser Pro Ala Gly Met Leu Arg Gly Asp Phe Ser Leu
 65 70 75 80

Arg Leu Phe Asn Val Thr Pro Gln Asp Glu Gln Lys Phe Glu Cys Ile
 85 90 95

Val Leu Ser Gln Ser Leu Gly Phe Gln Glu Val Leu Asn Val Glu Val
 100 105 110

Thr Leu His Val Ala Ala Asn Phe Ser Val Pro Val Val Ser Ala Pro
 115 120 125

044346

His Ser Pro Ser Gln Asp Glu Leu Thr Phe Thr Cys Thr Ser Ile Asn
130 135 140

Gly Tyr Pro Arg Pro Asn Val Tyr Trp Ile Asn Lys Thr Asp Asn Ser
145 150 155 160

Leu Leu Asp Gln Ala Gln Gln Asn Asp Thr Val Phe Leu Asn Met Arg
165 170 175

Gly Leu Tyr Asp Val Val Ser Val Leu Arg Ile Ala Arg Thr Pro Ser
180 185 190

Val Asn Ile Gly Cys Cys Ile Glu Asn Val Leu Leu Gln Gln Asn Leu
195 200 205

Thr Val Gly Ser Gln Thr Gly Asn Asp Ile Gly Glu Arg Asp Lys Ile
210 215 220

Thr Glu Asn Pro Val Ser Thr Gly Glu Lys Asn Ala Ala Thr
225 230 235

<210> 306

<211> 238

<212> БЕЛОК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> ICOSL v62 ECD

<400> 306

Asp Thr Gln Glu Lys Glu Val Arg Ala Met Val Gly Ser Asp Val Glu
1 5 10 15

Leu Arg Cys Ala Cys Pro Glu Gly Ser Arg Phe Asp Leu Asn Asp Val
20 25 30

Tyr Val Tyr Trp Gln Thr Ser Glu Ser Lys Thr Val Val Thr Tyr His
35 40 45

Ile Pro Gln Ser Ser Ser Leu Glu Asn Val Asp Ser Arg Tyr Arg Asn
50 55 60

Arg Ala Leu Met Ser Pro Ala Gly Met Leu Arg Gly Asp Phe Ser Leu
65 70 75 80

Arg Leu Phe Asn Val Thr Pro Gln Asp Glu Gln Lys Leu His Cys Leu
85 90 95

044346

Val Leu Ser Gln Ser Leu Gly Phe Gln Glu Val Leu Ser Val Glu Val
100 105 110

Thr Leu His Val Ala Ala Asn Phe Ser Val Pro Val Val Ser Ala Pro
115 120 125

His Ser Pro Ser Gln Asp Glu Leu Thr Phe Thr Cys Thr Ser Val Asn
130 135 140

Gly Tyr Pro Arg Pro Asn Val Tyr Trp Ile Asn Lys Thr Asp Asn Ser
145 150 155 160

Leu Leu Asp Gln Ala Leu Gln Asn Asp Thr Val Phe Leu Asn Met Arg
165 170 175

Gly Leu Tyr Asp Val Val Ser Val Leu Arg Ile Ala Arg Thr Pro Ser
180 185 190

Val Asn Ile Gly Cys Cys Ile Glu Asn Val Leu Leu Gln Gln Asn Leu
195 200 205

Thr Val Gly Ser Gln Thr Gly Asn Asp Ile Gly Glu Gly Asp Lys Ile
210 215 220

Thr Glu Asn Pro Val Ser Thr Gly Glu Lys Asn Ala Ala Thr
225 230 235

<210> 307

<211> 238

<212> БЕЛОК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> ICOSL v63 ECD

<400> 307

Asp Thr Gln Glu Lys Glu Val Arg Ala Met Val Gly Ser Asp Val Glu
1 5 10 15

Leu Ser Cys Thr Cys Pro Glu Gly Ser Arg Phe Asp Leu Asn Asp Val
20 25 30

Tyr Val Tyr Trp Gln Thr Ser Glu Ser Lys Thr Val Val Thr Tyr His
35 40 45

Ile Pro Gln Asp Ser Ser Leu Glu Asn Val Asp Ser Arg Tyr Arg Asn
50 55 60

Arg Ala Leu Met Ser Pro Ala Gly Met Leu Arg Gly Asp Phe Ser Leu

044346

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

 <210> 308
 <211> 238
 <212> БЕЛОК
 <213> Искусственная последовательность

 <220>
 <223> ICOSL v64 ECD

 <400> 308
 Asp Thr Gln Glu Lys Glu Val Arg Ala Met Glu Gly Ser Asp Val Glu
 1 5 10 15
 Leu Ser Cys Ala Cys Pro Glu Gly Ser Arg Phe Asp Leu Asp Asp Val
 20 25 30
 Tyr Val Tyr Trp Gln Thr Ser Glu Ser Lys Thr Val Val Thr Tyr His
 35 40 45

044346

Ile Pro Gln His Ser Ser Leu Glu Tyr Val Asp Ser Arg Tyr Arg Asn
50 55 60

Arg Ala Leu Met Ser Pro Ala Gly Met Leu Arg Gly Asp Phe Ser Leu
65 70 75 80

Arg Leu Phe Asn Val Thr Pro Gln Asp Glu Gln Lys Phe Glu Cys Ile
85 90 95

Val Phe Ser Gln Ser Leu Gly Phe Gln Glu Val Leu Ser Val Glu Val
100 105 110

Thr Leu His Val Ala Ala Asn Phe Ser Val Pro Val Val Ser Ala Pro
115 120 125

His Ser Pro Ser Gln Asp Glu Leu Thr Phe Thr Cys Thr Ser Ile Asn
130 135 140

Gly Tyr Pro Arg Pro Asn Val Tyr Trp Ile Asn Lys Thr Asp Asn Ser
145 150 155 160

Leu Leu Asp Gln Ala Leu Gln Asn Asp Thr Val Phe Leu Asn Met Arg
165 170 175

Gly Leu Tyr Asp Val Val Ser Val Leu Arg Ile Ala Arg Thr Pro Ser
180 185 190

Val Asp Ile Gly Cys Cys Ile Glu Asn Val Leu Leu Gln Gln Asn Leu
195 200 205

Thr Ala Gly Ser Gln Thr Gly Asn Asp Thr Gly Glu Arg Asp Lys Ile
210 215 220

Thr Glu Asn Pro Val Ser Thr Gly Glu Lys Asn Ala Ala Thr
225 230 235

<210> 309
<211> 238
<212> БЕЛОК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> ICOSL v65 ECD

<400> 309

Asp Thr Gln Glu Lys Glu Val Arg Ala Met Val Gly Ser Asp Val Glu
1 5 10 15

044346

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

<210> 310

<211> 238

<212> БЕЛОК

<213> Искусственная последовательность

<220>

044346

<223> ICOSL v66 ECD

<400> 310

Asp Thr Gln Glu Lys Glu Val Arg Ala Met Val Gly Ser Asp Val Glu
 1 5 10 15

Leu Ser Cys Ala Cys Pro Glu Gly Ser Arg Phe Asp Leu Asn Asp Val
 20 25 30

Tyr Val Tyr Trp Gln Thr Ser Glu Ser Lys Thr Val Val Thr Tyr His
 35 40 45

Ile Pro Gln His Ser Ser Leu Glu Tyr Val Asp Ser Arg Tyr Arg Asn
 50 55 60

Arg Ala Leu Met Ser Pro Ala Gly Met Leu Arg Gly Asp Phe Ser Leu
 65 70 75 80

Arg Leu Phe Asn Val Thr Pro Gln Asp Glu Gln Lys Phe Glu Cys Ile
 85 90 95

Val Leu Ser Gln Ser Leu Gly Phe Gln Glu Val Leu Ser Val Glu Val
 100 105 110

Thr Leu His Val Ala Ala Asn Ile Ser Val Pro Val Val Thr Ala Pro
 115 120 125

His Ser Pro Ser Gln Asp Glu Leu Thr Phe Thr Cys Thr Ser Ile Asn
 130 135 140

Gly Tyr Pro Arg Pro Asn Val Tyr Arg Ile Asn Lys Thr Asp Asn Ser
 145 150 155 160

Leu Leu Asp Gln Ala Leu Gln Asn Asp Thr Val Phe Leu Asn Met Arg
 165 170 175

Gly Leu Tyr Asp Val Val Ser Val Leu Arg Ile Ala Arg Thr Pro Ser
 180 185 190

Val Asn Ile Gly Cys Cys Ile Glu Asn Val Leu Leu Gln Gln Asn Leu
 195 200 205

Thr Val Gly Ser Gln Thr Gly Asn Asp Asn Gly Glu Arg Asp Lys Ile
 210 215 220

Thr Glu Asn Pro Val Ser Thr Gly Glu Lys Asn Ala Ala Thr
 225 230 235

<210> 311
 <211> 238
 <212> БЕЛОК
 <213> Искусственная последовательность

<220>
 <223> ICOSL v67 ECD

<400> 311

Asp Thr Gln Glu Lys Glu Val Arg Ala Val Val Gly Ser Asp Val Glu
 1 5 10 15

Leu Arg Cys Ala Cys Pro Glu Gly Ser Arg Phe Asp Leu Asp Asp Val
 20 25 30

Tyr Val Tyr Trp Gln Thr Ser Glu Ser Lys Thr Val Val Thr Tyr His
 35 40 45

Ile Pro Gln Ser Ser Ser Leu Glu Asn Val Asp Ser Arg Tyr Arg Asn
 50 55 60

Arg Ala Leu Met Ser Pro Ala Gly Met Leu Arg Gly Asp Phe Ser Leu
 65 70 75 80

Arg Leu Phe Asn Val Thr Pro Gln Asp Glu Gln Lys Phe His Cys Leu
 85 90 95

Val Leu Ser Gln Ser Leu Gly Phe Gln Glu Val Leu Ser Val Glu Val
 100 105 110

Thr Leu His Val Ala Ala Asn Phe Ser Val Pro Val Val Arg Ala Pro
 115 120 125

His Ser Pro Ser Gln Asp Glu Leu Thr Phe Ser Cys Thr Ser Ile Asn
 130 135 140

Gly Tyr Pro Arg Pro Asn Val Tyr Trp Ile Asn Lys Thr Asp Asn Ser
 145 150 155 160

Leu Leu Asp Gln Ala Leu Gln Asn Asp Thr Val Phe Leu Asn Met Arg
 165 170 175

Gly Leu Tyr Asp Val Val Ser Val Leu Arg Ile Ala Arg Thr Pro Ser
 180 185 190

Val Asn Ile Gly Cys Cys Ile Glu Asn Val Phe Leu Gln Gln Asn Leu
 195 200 205

044346

Thr Val Gly Ser Gln Thr Gly Asn Asp Ile Gly Glu Arg Asp Lys Ile
 210 215 220

Thr Glu Asn Pro Val Ser Thr Gly Glu Lys Asn Ala Ala Thr
 225 230 235

<210> 312

<211> 238

<212> БЕЛОК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> ICOSL v68 ECD

<400> 312

Asp Thr Gln Glu Lys Glu Val Arg Ala Met Val Gly Ser Asp Val Glu
 1 5 10 15

Leu Ser Cys Ala Cys Pro Glu Gly Gly Arg Phe Asp Leu Asp Asp Val
 20 25 30

Tyr Val Tyr Trp Gln Thr Ser Glu Ser Lys Thr Val Val Thr Tyr His
 35 40 45

Ile Pro Gln Ser Ser Ser Leu Glu Asn Val Asp Ser Arg Tyr Arg Asn
 50 55 60

Arg Ala Leu Met Ser Pro Ala Gly Met Leu Arg Gly Asp Phe Ser Leu
 65 70 75 80

Arg Leu Phe Asn Val Thr Pro Gln Asp Glu Gln Lys Phe His Cys Leu
 85 90 95

Val Leu Ser Gln Ser Leu Gly Phe Gln Glu Val Leu Ser Val Glu Val
 100 105 110

Thr Leu His Val Ala Ala Asn Ser Ser Val Pro Val Val Ser Ala Pro
 115 120 125

His Ser Pro Ser Gln Asp Glu Leu Thr Phe Thr Cys Thr Ser Ile Asn
 130 135 140

Gly Tyr Pro Arg Pro Asn Val Tyr Trp Ile Asn Lys Thr Asp Asn Ser
 145 150 155 160 165

Leu Leu Asp Gln Ala Leu Gln Asn Asp Thr Val Phe Leu Asn Met Arg
 165 170 175

Gly Leu Tyr Asp Val Val Ser Val Leu Arg Ile Ala Arg Thr Pro Ser

044346

180 185 190

Val Asn Ile Gly Cys Cys Ile Glu Asn Val Leu Leu Gln Gln Asn Leu
195 200 205

Thr Val Gly Ser Gln Thr Gly Asn Asp Ile Gly Glu Arg Asp Lys Ile
210 215 220

Thr Glu Lys Pro Val Ser Thr Gly Glu Lys Asn Ala Ala Thr
225 230 235

<210> 313
<211> 238
<212> БЕЛОК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> ICOSL v69 ECD

<400> 313

Asp Thr Gln Glu Lys Glu Val Arg Ala Met Val Gly Ser Asp Val Glu
1 5 10 15

Leu Ser Cys Ala Cys Pro Glu Gly Ser Arg Phe Asp Leu Asp Asp Val
20 25 30

Tyr Val Tyr Trp Gln Thr Ser Glu Ser Lys Thr Val Val Thr Tyr His
35 40 45

Ile Pro Gln Ser Ser Ser Leu Glu Asn Val Asp Ser Arg Tyr Arg Asn
50 55 60

Arg Ala Pro Met Ser Pro Ala Gly Met Leu Arg Gly Asp Phe Ser Leu
65 70 75 80

Arg Leu Phe Asn Val Thr Pro Gln Asp Glu Gln Lys Phe His Cys Leu
85 90 95

Val Leu Ser Lys Ser Leu Gly Phe Gln Glu Val Leu Ser Val Glu Val
100 105 110

Thr Leu His Val Ala Ala Asn Phe Ser Val Pro Val Val Ser Ala Pro
115 120 125

His Ser Pro Ser Gln Asp Glu Leu Thr Phe Thr Cys Thr Ser Ile Asn
130 135 140

Gly Tyr Pro Arg Pro Asn Val Tyr Trp Ile Asn Lys Thr Asp Asn Ser
145 150 155 160

044346

Leu Leu Asp Gln Ala Leu Gln Asn Asp Thr Val Phe Leu Asn Met Arg
 165 170 175

Gly Leu Tyr Asp Val Val Ser Val Leu Arg Ile Ala Arg Thr Pro Ser
 180 185 190

Val Asn Ile Gly Cys Cys Ile Glu Asn Val Leu Leu Gln Gln Asn Leu
 195 200 205

Thr Val Gly Ser Gln Thr Gly Asn Gly Ile Gly Glu Lys Asp Lys Ile
 210 215 220

Ser Glu Asn Pro Val Ser Thr Gly Glu Lys Asn Ala Ala Thr
 225 230 235

<210> 314

<211> 238

<212> БЕЛОК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> ICOSL v70 ECD

<400> 314

Asp Thr Gln Glu Lys Glu Val Arg Ala Met Val Gly Ser Asp Val Glu
 1 5 10 15

Leu Ser Cys Ala Cys Pro Glu Gly Ser Arg Phe Asp Leu Asn Asp Val
 20 25 30

Tyr Val Tyr Trp Gln Thr Ser Glu Ser Lys Thr Val Val Thr Tyr His
 35 40 45

Ile Pro Gln His Ser Ser Leu Glu Tyr Val Asp Ser Arg Tyr Arg Asn
 50 55 60

Arg Ala Leu Met Ser Pro Ala Gly Met Leu Arg Gly Asp Phe Ser Leu
 65 70 75 80

Arg Leu Phe Asn Val Thr Pro Gln Asp Glu Gln Lys Phe His Cys Leu
 85 90 95

Val Leu Ser Arg Ser Leu Gly Phe Gln Glu Val Leu Ser Asp Glu Val
 100 105 110

Thr Leu His Val Thr Ala Asn Phe Ser Val Pro Val Val Ser Ala Pro
 115 120 125

044346

His Ser Pro Ser Gln Asp Glu Leu Thr Phe Thr Cys Thr Ser Ile Asn
130 135 140

Gly Tyr Pro Arg Pro Asn Val Tyr Trp Ile Asn Lys Thr Asp Asn Ser
145 150 155 160

Leu Leu Asp Gln Ala Leu Gln Asn Asp Thr Val Phe Leu Asn Met Arg
165 170 175

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

Val Asn Ile Gly Cys Arg Ile Glu Asn Val Leu Leu Gln Gln Asn Leu
195 200 205

Thr Val Gly Ser Gln Thr Gly Asn Asp Ile Gly Glu Arg Asp Lys Ile
210 215 220

Thr Glu Asn Pro Val Ser Thr Gly Glu Lys Asn Ala Ala Thr
225 230 235

<210> 315

<211> 238

<212> БЕЛОК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> ICOSL v71 ECD

<400> 315

Asp Thr Gln Glu Lys Glu Val Arg Ala Met Val Gly Ser Asp Val Glu
1 5 10 15

Leu Ser Cys Ala Cys Pro Glu Gly Ser Arg Phe Asp Leu Asn Asp Val
20 25 30

Tyr Val Tyr Trp Gln Thr Ser Glu Ser Lys Thr Val Val Thr Tyr His
35 40 45

Ile Pro Gln His Ser Ser Leu Glu Tyr Val Asp Ser Arg Tyr Arg Asn
50 55 60

Arg Ala Leu Met Ser Pro Ala Gly Met Leu Arg Gly Asp Phe Ser Leu
65 70 75 80

Arg Leu Phe Asn Val Thr Pro Gln Asp Glu Gln Lys Phe His Cys Leu
85 90 95

044346

Val Leu Ser Arg Ser Leu Gly Phe Gln Glu Val Leu Ser Asp Glu Val
100 105 110

Thr Leu His Val Ala Ala Asn Phe Ser Val Pro Val Val Ser Ala Pro
115 120 125

His Ser Pro Ser Gln Asp Glu Leu Thr Phe Thr Cys Thr Ser Ile Asn
130 135 140

Gly Tyr Pro Arg Pro Asn Val Tyr Trp Ile Asn Lys Thr Asp Asn Ser
145 150 155 160

Leu Leu Asp Gln Ala Leu Gln Asn Asp Thr Val Ser Leu Asn Met Arg
165 170 175

Gly Leu Tyr Asp Val Val Ser Val Leu Arg Ile Ala Arg Thr Pro Ser
180 185 190

Val Asn Ile Gly Cys Arg Ile Glu Asn Val Leu Leu Gln Gln Asn Leu
195 200 205

Thr Val Gly Ser Gln Thr Gly Asn Asp Ile Gly Glu Arg Asp Lys Ile
210 215 220

Thr Glu Asn Pro Val Ser Thr Gly Glu Lys Asn Ala Ala Thr
225 230 235

<210> 316

<211> 238

<212> БЕЛОК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> ICOSL v72 ECD

<400> 316

Asp Thr Gln Glu Lys Glu Val Arg Ala Met Val Gly Ser Asp Val Glu
1 5 10 15

Leu Ser Cys Ala Cys Pro Glu Gly Gly Arg Cys Asp Leu Asn Asp Val
20 25 30

Tyr Val Tyr Trp Gln Thr Ser Glu Ser Lys Thr Val Val Thr Tyr His
35 40 45

Ile Pro Gln His Ser Ser Leu Glu Tyr Val Asp Ser Arg Tyr Arg Asn
50 55 60

Arg Ala Leu Met Ser Pro Ala Gly Met Leu Arg Gly Asp Phe Ser Leu

044346

65 70 75 80

Arg Leu Phe Asn Val Thr Pro Gln Asp Glu Gln Lys Phe His Cys Leu
 85 90 95

Val Leu Ser Arg Ser Leu Gly Phe Gln Glu Val Leu Ser Asp Glu Val
 100 105 110

Thr Leu His Val Ala Ala Asn Phe Ser Val Pro Val Val Ser Ala Pro
 115 120 125

His Ser Pro Ser Gln Asp Lys Leu Thr Phe Thr Cys Thr Ser Ile Asn
 130 135 140

Gly Tyr Pro Arg Pro Asn Val Tyr Trp Ile Asn Lys Thr Asp Asn Ser
 145 150 155 160

Leu Leu Asp Gln Ala Leu Gln Asn Asp Thr Val Phe Ser Asn Met Arg
 165 170 175

Gly Leu Tyr Asp Val Val Ser Val Leu Arg Ile Ala Arg Thr Pro Ser
 180 185 190

Val Asn Ile Gly Cys Arg Ile Glu Asn Val Leu Leu Gln Gln Asn Leu
 195 200 205

Thr Val Gly Ser Gln Thr Gly Asn Asp Ile Gly Glu Arg Asp Lys Ile
 210 215 220

Thr Glu Asn Pro Val Ser Thr Gly Glu Lys Asn Ala Ala Thr
 225 230 235

<210> 317
 <211> 238
 <212> БЕЛОК
 <213> Искусственная последовательность

<220>
 <223> ICOSL v73 ECD

<400> 317

Asp Thr Gln Glu Lys Glu Val Arg Ala Met Val Gly Ser Asp Val Glu
 1 5 10 15

Leu Ser Cys Ala Cys Pro Glu Gly Ser Arg Phe Asp Leu Asn Asp Val
 20 25 30

Tyr Val Tyr Trp Gln Thr Ser Glu Ser Lys Thr Val Val Thr Tyr His
 35 40 45

Ile Pro Gln His Ser Ser Leu Glu Tyr Val Asp Ser Arg Tyr Arg Asn
50 55 60

Arg Ala Leu Met Ser Pro Ala Gly Met Leu Arg Gly Asp Phe Ser Leu
65 70 75 80

Arg Leu Phe Asn Val Thr Pro Gln Asp Glu Gln Lys Phe His Cys Leu
85 90 95

Val Leu Ser Gln Ser Leu Gly Phe Gln Glu Val Leu Ser Ala Glu Val
100 105 110

Thr Leu His Val Ala Ala Asn Phe Ser Val Pro Val Val Ser Ala Pro
115 120 125

His Ser Pro Ser Gln Asp Glu Leu Thr Phe Thr Cys Thr Ser Ile Asn
130 135 140

Gly Tyr Pro Arg Pro Asn Val Tyr Trp Ile Asn Lys Thr Asp Asn Ser
145 150 155 160

Leu Leu Asp Gln Ala Leu Gln Asn Asp Thr Val Phe Leu Asn Met Arg
165 170 175

Gly Leu Tyr Asp Val Val Ser Val Leu Arg Ile Ala Arg Thr Pro Ser
180 185 190

Val Asn Ile Gly Cys Arg Ile Glu Asn Val Leu Leu Gln Gln Asn Leu
195 200 205

Thr Val Gly Ser Gln Thr Gly Asn Asp Ile Gly Glu Ile Asp Lys Ile
210 215 220

Thr Glu Asn Pro Val Ser Thr Gly Glu Lys Asn Ala Ala Thr
225 230 235

<210> 318

<211> 238

<212> БЕЛОК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> ICOSL v74 ECD

<400> 318

Asp Thr Gln Glu Lys Glu Val Arg Ala Ile Val Gly Gly Asp Val Glu
1 5 10 15

044346

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

<210> 319

<211> 238

<212> БЕЛОК

<213> Искусственная последовательность

<220>

044346

<223> ICOSL v75 ECD

<400> 319

Asp Thr Gln Glu Lys Glu Val Arg Ala Met Val Gly Ser Asp Val Glu
 1 5 10 15

Leu Ser Cys Ala Cys Pro Glu Gly Ser Arg Phe Asp Leu Asn Asp Val
 20 25 30

Tyr Val Tyr Trp Gln Thr Ser Glu Ser Lys Thr Val Val Thr Tyr His
 35 40 45

Ile Pro Gln His Ser Ser Leu Glu Tyr Val Asp Ser Cys Phe Arg Asn
 50 55 60

Arg Ala Leu Met Ser Pro Ala Gly Met Leu Arg Gly Asp Phe Ser Leu
 65 70 75 80

Arg Leu Phe Asn Val Thr Pro Gln Asp Glu Gln Lys Phe His Cys Leu
 85 90 95

Val Leu Ser Arg Ser Leu Gly Phe Gln Glu Val Leu Ser Asn Glu Val
 100 105 110

Thr Leu His Val Ala Ala Asn Ser Ser Val Pro Val Val Ser Ala Pro
 115 120 125

His Ser Pro Ser Gln Asp Glu Leu Thr Phe Thr Cys Thr Ser Ile Asn
 130 135 140

Gly Tyr Pro Arg Pro Asn Val Tyr Trp Ile Asn Lys Thr Asp Asn Ser
 145 150 155 160

Leu Leu Asp Gln Ala Leu Gln Asn Asp Thr Val Phe Leu Asn Met Arg
 165 170 175

Gly Leu Tyr Asp Val Val Ser Val Leu Arg Ile Ala Arg Thr Pro Ser
 180 185 190

Val Asn Ile Gly Cys Arg Ile Glu Asn Val Leu Leu Gln Gln Asn Leu
 195 200 205

Thr Val Gly Ser Gln Thr Gly Asn Asp Ile Gly Glu Arg Asp Lys Ile
 210 215 220

Thr Glu Asn Pro Val Ser Thr Gly Glu Lys Asn Ala Ala Thr
 225 230 235

044346

<210> 320
 <211> 238
 <212> БЕЛОК
 <213> Искусственная последовательность

<220>
 <223> ICOSL v76 ECD

<400> 320

Asp Thr Gln Glu Lys Glu Val Arg Ala Met Val Gly Ser Asp Val Glu
 1 5 10 15

Leu Ser Cys Ala Cys Pro Glu Gly Ser Arg Phe Asp Leu Asn Asp Val
 20 25 30

Tyr Val Tyr Trp Gln Thr Ser Glu Ser Lys Thr Val Val Thr Tyr His
 35 40 45

Ile Pro Gln His Ser Ser Leu Glu Tyr Val Asp Ser Arg Tyr Arg Asn
 50 55 60

Arg Ala Leu Met Ser Pro Ala Gly Met Leu Arg Gly Asp Phe Ser Leu
 65 70 75 80

Arg Leu Phe Asn Val Thr Pro Gln Asp Glu Gln Lys Phe His Cys Leu
 85 90 95

Val Leu Ser Arg Ser Leu Gly Phe Gln Glu Val Leu Ser Asp Glu Val
 100 105 110

Thr Leu Arg Val Ala Ala Asn Phe Ser Val Pro Val Val Ser Ala Pro
 115 120 125

His Ser Pro Ser Gln Asp Glu Leu Thr Phe Thr Cys Thr Ser Ile Asn
 130 135 140

Gly Tyr Pro Arg Pro Asn Val Tyr Trp Ile Asn Lys Thr Asp Asn Ser
 145 150 155 160

Leu Leu Asp Gln Ala Leu Gln Asn Asp Thr Val Phe Leu Asn Met Arg
 165 170 175

Gly Leu Tyr Asp Val Val Ser Val Leu Arg Ile Ala Arg Thr Pro Ser
 180 185 190

Val Asn Ile Gly Cys Arg Ile Glu Asn Val Leu Leu Gln Gln Asn Leu
 195 200 205

044346

Thr Val Gly Ser Gln Thr Gly Asn Asp Ile Gly Glu Arg Asp Lys Ile
 210 215 220

Thr Glu Asn Pro Val Ser Thr Gly Glu Lys Asn Ala Ala Thr
 225 230 235

<210> 321

<211> 238

<212> БЕЛОК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> ICOSL v77 ECD

<400> 321

Asp Thr Gln Glu Lys Glu Val Arg Ala Met Val Gly Ser Asp Val Glu
 1 5 10 15

Leu Ser Cys Ala Cys Pro Glu Gly Ser Arg Phe Asp Leu Asn Asp Val
 20 25 30

Tyr Val Tyr Trp Gln Thr Ser Glu Ser Lys Thr Val Val Thr Tyr His
 35 40 45

Ile Pro Gln His Ser Ser Leu Glu Tyr Val Asp Ser Arg Tyr Arg Asn
 50 55 60

Arg Ala Leu Met Ser Pro Ala Gly Met Leu Arg Gly Asp Phe Ser Leu
 65 70 75 80

Arg Leu Phe Asn Val Thr Pro Gln Asp Glu Gln Lys Phe His Cys Leu
 85 90 95

Val Leu Ser Arg Ser Leu Gly Phe Gln Glu Val Leu Ser Asp Glu Val
 100 105 110

Thr Leu His Val Ala Ala Asn Phe Ser Val Pro Val Val Ser Ala Pro
 115 120 125

His Ser Pro Ser Gln Asp Glu Leu Thr Phe Thr Cys Thr Ser Ile Asp
 130 135 140

Gly Tyr Pro Arg Pro Asn Val Tyr Trp Ile Asn Lys Thr Asp Asn Ser
 145 150 155 160 165

Leu Leu Asp Gln Ala Leu Gln Asn Asp Thr Val Ser Leu Asn Met Arg
 165 170 175

Gly Leu Tyr Asp Val Val Ser Val Leu Arg Ile Ala Arg Thr Pro Ser

044346

180 185 190

Val Asn Ile Gly Cys Arg Ile Glu Asn Val Leu Leu Gln Gln Asn Leu
195 200 205

Thr Val Gly Ser Gln Thr Gly Asn Asp Ile Gly Glu Arg Asp Lys Ile
210 215 220

Thr Glu Asn Pro Val Ser Thr Gly Glu Lys Asn Ala Ala Thr
225 230 235

<210> 322
<211> 238
<212> БЕЛОК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> ICOSL v78 ECD

<400> 322

Asp Thr Gln Glu Lys Glu Val Arg Ala Met Val Gly Ser Asp Val Glu
1 5 10 15

Leu Ser Cys Ala Cys Pro Glu Gly Ser Arg Phe Asp Leu Asn Asp Val
20 25 30

Tyr Val Tyr Trp Gln Thr Ser Glu Ser Lys Thr Val Val Thr Tyr His
35 40 45

Ile Pro Gln Ser Ser Ser Leu Glu Asn Val Asp Ser Arg Tyr Arg Asn
50 55 60

Arg Ala Leu Met Ser Pro Ala Gly Met Leu Arg Gly Asp Phe Ser Leu
65 70 75 80

Arg Leu Phe Asn Val Thr Pro Gln Asp Glu Gln Lys Phe Glu Cys Leu
85 90 95

Val Phe Ser Arg Ser Leu Gly Phe Gln Glu Val Leu Ser Val Glu Val
100 105 110

Thr Leu His Val Ala Ala Asn Phe Ser Val Pro Val Val Ser Ala Pro
115 120 125

His Ser Pro Ser Gln Asp Glu Leu Thr Phe Thr Cys Thr Ser Ile Asn
130 135 140

Gly Tyr Pro Arg Pro Asn Val Tyr Trp Ile Asn Lys Thr Asp Asn Ser
145 150 155 160

044346

Leu Leu Asp Gln Ala Leu Gln Asn Asp Thr Val Phe Leu Asn Met Arg
 165 170 175

Gly Leu Tyr Asp Val Val Ser Val Leu Arg Ile Ala Arg Thr Pro Ser
 180 185 190

Val Asn Ile Gly Cys Cys Ile Glu Asn Val Leu Leu Gln Gln Asn Leu
 195 200 205

Thr Val Gly Ser Gln Thr Gly Asn Asp Ile Gly Glu Arg Asp Lys Ile
 210 215 220

Thr Glu Asn Pro Val Ser Thr Gly Glu Lys Asn Ala Ala Thr
 225 230 235

<210> 323

<211> 238

<212> БЕЛОК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> ICOSL v79 ECD

<400> 323

Asp Thr Gln Glu Lys Glu Val Arg Ala Met Val Gly Ser Asp Val Glu
 1 5 10 15

Leu Ser Cys Ala Cys Pro Glu Gly Ser Arg Phe Asp Leu Asn Asp Val
 20 25 30

Tyr Val Tyr Trp Gln Thr Ser Glu Ser Lys Thr Val Val Thr Tyr His
 35 40 45

Ile Pro Gln Ser Ser Ser Leu Glu Asn Val Asp Ser Arg Tyr Arg Asn
 50 55 60

Arg Ala Leu Met Ser Pro Ala Gly Met Leu Arg Gly Asp Phe Ser Leu
 65 70 75 80

Arg Leu Phe Asn Val Thr Pro Gln Asp Ala Gln Lys Phe His Cys Leu
 85 90 95

Val Leu Ser Gln Ser Leu Gly Phe Gln Glu Val Leu Ser Val Glu Val
 100 105 110

Thr Leu His Val Ala Ala Asn Phe Ser Val Pro Val Val Ser Ala Pro
 115 120 125

044346

His Ser Pro Ser Gln Asp Glu Leu Thr Phe Thr Cys Thr Ser Ile Asn
130 135 140

Gly Tyr Pro Arg Pro Asn Val Tyr Trp Ile Asn Lys Thr Asp Asn Ser
145 150 155 160

Leu Leu Asp Gln Ala Leu Gln Asn Asp Thr Val Phe Leu Asn Met Arg
165 170 175

Gly Leu Tyr Asp Val Val Ser Val Leu Arg Ile Ala Arg Thr Pro Ser
180 185 190

Val Asn Ile Gly Cys Cys Ile Glu Asn Val Leu Leu Gln Gln Asn Leu
195 200 205

Thr Val Gly Ser Gln Thr Gly Asn Asp Ile Gly Glu Arg Asp Lys Ile
210 215 220

Thr Glu Asn Pro Val Ser Thr Gly Glu Lys Asn Ala Ala Thr
225 230 235

<210> 324

<211> 238

<212> БЕЛОК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> ICOSL v80 ECD

<400> 324

Asp Thr Gln Glu Lys Glu Val Arg Ala Met Val Gly Ser Asp Val Glu
1 5 10 15

Leu Ser Cys Ala Cys Pro Glu Gly Ser Arg Phe Asp Leu Asp Asp Val
20 25 30

Tyr Val Tyr Trp Gln Thr Ser Glu Ser Glu Thr Val Val Thr Tyr His
35 40 45

Ile Pro Gln Ser Ser Ser Leu Glu Asn Val Asp Ser Arg Tyr Arg Asn
50 55 60

Arg Ala Leu Met Ser Pro Ala Gly Met Leu Arg Gly Asp Phe Ser Leu
65 70 75 80

Arg Leu Phe Asn Val Thr Pro Gln Asp Glu Gln Lys Phe His Cys Leu
85 90 95

044346

Val Leu Ser Gln Ser Leu Gly Phe Gln Glu Val Leu Ser Val Glu Val
 100 105 110

Thr Leu His Val Ala Ala Asn Phe Ser Val Pro Val Val Ser Ala Pro
 115 120 125

His Ser Pro Ser Gln Asp Glu Leu Thr Phe Thr Cys Thr Ser Ile Asn
 130 135 140

Gly Tyr Pro Arg Pro Asn Val Tyr Trp Ile Asn Lys Thr Asp Asn Ser
 145 150 155 160

Leu Leu Asp Gln Ala Leu Gln Asn Asp Thr Val Phe Leu Asn Met Arg
 165 170 175

Gly Leu Tyr Asp Val Val Ser Val Leu Arg Ile Ala Arg Thr Pro Ser
 180 185 190

Val Asn Ile Gly Cys Cys Ile Glu Asn Val Leu Leu Gln Gln Asn Leu
 195 200 205

Thr Val Gly Ser Gln Thr Gly Asn Asp Ile Gly Glu Arg Asp Lys Ile
 210 215 220

Thr Glu Asn Pro Val Ser Thr Gly Glu Lys Asn Ala Ala Thr
 225 230 235

<210> 325

<211> 238

<212> БЕЛОК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> ICOSL v81 ECD

<400> 325

Asp Thr Gln Glu Lys Glu Val Arg Ala Met Val Gly Ser Asp Val Glu
 1 5 10 15

Leu Ser Cys Ala Cys Pro Glu Gly Ser Arg Phe Asp Leu Asn Asp Val
 20 25 30

Tyr Val Tyr Trp Gln Thr Ser Glu Ser Lys Thr Val Val Thr Tyr His
 35 40 45

Ile Pro Gln Ser Ser Ser Leu Glu Asn Val Asp Ser Arg Tyr Arg Asn
 50 55 60

Arg Ala Leu Met Ser Pro Ala Gly Met Leu Arg Gly Asp Phe Ser Leu

044346

Ile Pro Gln His Ser Ser Leu Glu Asn Val Asp Ser Arg Tyr Arg Asn
50 55 60

Arg Ala Leu Met Ser Pro Ala Gly Met Leu Arg Gly Asp Leu Ser Leu
65 70 75 80

Arg Leu Phe Asn Val Thr Pro Gln Asp Glu Gln Lys Phe His Cys Leu
85 90 95

Val Leu Ser Arg Ser Leu Gly Phe Gln Glu Val Leu Ser Val Glu
100 105 110

<210> 327

<211> 111

<212> БЕЛОК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> ICOSL v37 IgV

<400> 327

Asp Thr Gln Glu Lys Glu Val Arg Ala Met Val Gly Ser Asp Val Glu
1 5 10 15

Leu Ser Cys Ala Cys Pro Glu Gly Ser Arg Phe Asp Leu Asn Asp Val
20 25 30

Tyr Val Tyr Trp Gln Thr Ser Glu Ser Lys Thr Val Val Thr Tyr His
35 40 45

Ile Pro Gln His Ser Ser Leu Glu Tyr Val Asp Ser Arg Tyr Arg Asn
50 55 60

Arg Ala Leu Met Ser Pro Ala Gly Met Leu Arg Gly Asp Phe Ser Leu
65 70 75 80

Arg Leu Phe Asn Val Thr Pro Gln Asp Glu Gln Lys Phe His Cys Leu
85 90 95

Val Leu Ser Arg Ser Leu Gly Phe Gln Glu Val Leu Ser Asp Glu
100 105 110

<210> 328

<211> 111

<212> БЕЛОК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> ICOSL v38 IgV

044346

<400> 328

Asp Thr Gln Glu Lys Glu Val Arg Ala Met Val Gly Ser Asp Val Glu
1 5 10 15

Leu Ser Cys Ala Cys Pro Glu Gly Ser Arg Phe Asp Leu Asn Asp Val
20 25 30

Tyr Val Tyr Trp Gln Thr Ser Glu Ser Lys Thr Val Val Thr Tyr His
35 40 45

Ile Pro Gln His Ser Ser Leu Glu Tyr Val Asp Ser Arg Tyr Arg Asn
50 55 60

Arg Ala Leu Met Ser Pro Ala Gly Met Leu Gln Gly Asp Phe Ser Leu
65 70 75 80

Arg Leu Phe Asn Val Thr Pro Gln Asp Glu Gln Lys Phe His Cys Leu
85 90 95

Val Leu Ser Arg Ser Leu Gly Phe Gln Glu Val Leu Ser Asp Glu
100 105 110

<210> 329

<211> 111

<212> БЕЛОК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> ICOSL v39 IgV

<400> 329

Asp Thr Gln Glu Lys Glu Val Arg Ala Met Val Gly Ser Asp Val Glu
1 5 10 15

Leu Ser Cys Ala Cys Pro Glu Gly Ser Arg Phe Asp Leu Asn Asp Val
20 25 30

Tyr Val Tyr Trp Gln Thr Ser Glu Ser Lys Thr Val Val Thr Tyr His
35 40 45

Ile Pro Gln His Ser Ser Leu Glu Tyr Val Asp Ser Arg Tyr Arg Asn
50 55 60

Arg Ala Leu Met Ser Pro Ala Gly Met Leu Arg Gly Asp Phe Ser Leu
65 70 75 80

Arg Leu Phe Asn Val Thr Pro Gln Asp Glu Gln Lys Phe His Cys Leu
85 90 95

044346

Val Leu Ser Arg Ser Leu Gly Phe Gln Glu Val Leu Ser Val Glu
 100 105 110

<210> 330
 <211> 111
 <212> БЕЛОК
 <213> Искусственная последовательность

<220>
 <223> ICOSL v40 IgV

<400> 330

Asp Thr Gln Glu Lys Glu Val Arg Ala Met Val Gly Ser Asp Val Glu
 1 5 10 15

Leu Ser Cys Ala Cys Pro Glu Gly Ser Arg Phe Asp Leu Asn Asp Val
 20 25 30

Tyr Val Tyr Trp Gln Thr Ser Glu Ser Lys Thr Val Val Thr Tyr His
 35 40 45

Ile Pro Gln His Ser Ser Leu Glu Tyr Val Asp Ser Arg Tyr Arg Asn
 50 55 60

Arg Ala Leu Met Ser Pro Ala Gly Met Gln Arg Gly Asp Phe Ser Leu
 65 70 75 80

Arg Leu Phe Asn Val Thr Pro Gln Asp Glu Gln Lys Phe His Cys Leu
 85 90 95

Val Leu Ser Arg Ser Leu Gly Phe Gln Glu Val Leu Ser Asp Glu
 100 105 110

<210> 331
 <211> 111
 <212> БЕЛОК
 <213> Искусственная последовательность

<220>
 <223> ICOSL v41 IgV

<400> 331

Asp Thr Gln Glu Lys Glu Val Arg Ala Met Val Gly Ser Asp Val Glu
 1 5 10 15

Leu Ser Cys Ala Cys Pro Glu Gly Ser Arg Phe Asp Leu Asn Asp Val
 20 25 30

Tyr Val Tyr Trp Gln Thr Ser Glu Ser Lys Thr Val Val Thr Tyr His

044346

	35		40		45																
Ile	Pro	Gln	His	Ser	Ser	Leu	Glu	Asn	Val	Asp	Ser	Arg	Tyr	Arg	Asn						
	50					55					60										
Arg	Ala	Leu	Met	Ser	Pro	Ala	Gly	Met	Leu	Arg	Gly	Asp	Phe	Ser	Leu						
65					70					75					80						
Arg	Leu	Phe	Asn	Val	Thr	Pro	Gln	Asp	Glu	Gln	Lys	Phe	His	Cys	Leu						
				85					90					95							
Val	Leu	Ser	Arg	Ser	Leu	Gly	Phe	Gln	Glu	Val	Leu	Ser	Val	Glu							
			100					105					110								

<210> 332
 <211> 111
 <212> БЕЛОК
 <213> Искусственная последовательность

<220>
 <223> ICOSL v43 IgV

<400> 332

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

<210> 333
 <211> 111
 <212> БЕЛОК
 <213> Искусственная последовательность

<220>

044346

<223> ICOSL v44 IgV

<400> 333

Asp Thr Gln Glu Lys Glu Val Arg Ala Met Val Gly Ser Asp Val Glu
 1 5 10 15

Leu Ser Cys Ala Cys Pro Glu Gly Ser Arg Phe Asp Leu Asn Asp Val
 20 25 30

Tyr Val Tyr Trp Gln Thr Ser Glu Ser Lys Thr Val Val Thr Tyr His
 35 40 45

Ile Pro Gln His Ser Ser Leu Glu Tyr Val Asp Ser Arg Tyr Arg Asn
 50 55 60

Arg Ala Leu Met Ser Pro Ala Gly Met Leu Arg Gly Asp Phe Ser Leu
 65 70 75 80

Arg Leu Phe Asn Val Thr Pro Gln Asp Glu Gln Lys Phe His Cys Leu
 85 90 95

Val Leu Ser Pro Ser Leu Gly Phe Gln Glu Val Leu Ser Val Glu
 100 105 110

<210> 334

<211> 111

<212> БЕЛОК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> ICOSL v48 IgV

<400> 334

Asp Thr Gln Glu Lys Glu Val Arg Ala Met Val Gly Ser Asp Val Glu
 1 5 10 15

Leu Ser Cys Ala Cys Pro Glu Gly Ser Arg Phe Asp Leu Asn Asp Val
 20 25 30

Tyr Val Tyr Trp Gln Thr Ser Glu Ser Lys Thr Val Val Thr Tyr His
 35 40 45

Ile Pro Gln His Ser Ser Leu Glu Tyr Val Asp Ser Arg Tyr Arg Asn
 50 55 60

Arg Ala Leu Met Ser Pro Ala Gly Met Leu Arg Gly Asp Phe Ser Leu
 65 70 75 80

Arg Leu Phe Asn Val Thr Pro Gln Asp Glu Gln Lys Phe His Cys Leu

044346

85

90

95

Val Leu Ser Gln Ser Leu Gly Phe Gln Glu Val Leu Ser Val Glu
 100 105 110

<210> 335

<211> 111

<212> БЕЛОК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> ICOSL v50 IgV

<400> 335

Asp Thr Gln Glu Lys Glu Val Arg Ala Met Val Gly Ser Asp Val Glu
 1 5 10 15

Leu Ser Cys Ala Cys Pro Glu Gly Ser Arg Phe Asp Leu Asn Asp Val
 20 25 30

Tyr Val Tyr Trp Gln Thr Ser Glu Ser Lys Thr Val Val Thr Tyr His
 35 40 45

Ile Pro Gln Ser Ser Ser Leu Glu Asn Val Asp Ser Arg Tyr Arg Asn
 50 55 60

Arg Ala Leu Met Ser Pro Ala Gly Met Leu Arg Gly Asp Phe Ser Leu
 65 70 75 80

Arg Leu Phe Asn Val Thr Pro Gln Asp Glu Gln Lys Phe His Cys Leu
 85 90 95

Ala Leu Ser Gln Ser Leu Gly Phe Gln Glu Val Leu Ser Val Glu
 100 105 110

<210> 336

<211> 111

<212> БЕЛОК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> ICOSL v51 IgV

<400> 336

Asp Thr Gln Glu Lys Glu Val Arg Ala Met Val Gly Ser Asp Val Glu
 1 5 10 15

Leu Ser Cys Ala Cys Pro Glu Gly Ser Arg Phe Asp Leu Asn Asp Val
 20 25 30

044346

Tyr Val Tyr Trp Gln Thr Ser Glu Ser Lys Thr Val Val Thr Tyr His
 35 40 45

Ile Pro Gln Ser Ser Ser Leu Glu Asn Val Asp Ser Arg Tyr Arg Asn
 50 55 60

Arg Ala Leu Met Ser Pro Ala Arg Met Leu Arg Gly Asp Phe Ser Leu
 65 70 75 80

Arg Leu Phe Asn Val Thr Pro Gln Asp Glu Gln Lys Phe His Cys Leu
 85 90 95

Val Leu Ser Gln Ser Leu Gly Phe Gln Glu Val Leu Ser Val Glu
 100 105 110

<210> 337

<211> 111

<212> БЕЛОК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> ICOSL v60 IgV

<400> 337

Asp Thr Gln Glu Lys Glu Val Arg Ala Met Val Gly Ser Asp Val Glu
 1 5 10 15

Leu Ser Cys Ala Cys Pro Glu Gly Ser Arg Ser Asp Leu Asn Asp Val
 20 25 30

Tyr Val Tyr Trp Gln Thr Ser Glu Ser Lys Thr Val Val Thr Tyr His
 35 40 45

Ile Pro Gln His Ser Ser Leu Glu Tyr Val Asp Ser Arg Tyr Arg Asn
 50 55 60

Arg Ala Leu Met Ser Pro Ala Gly Met Leu Arg Gly Asp Phe Ser Leu
 65 70 75 80

Arg Leu Phe Asn Val Thr Pro Gln Asp Glu Gln Lys Phe His Cys Leu
 85 90 95

Val Leu Ser Gln Ser Leu Gly Phe Gln Glu Val Leu Ser Asn Glu
 100 105 110

<210> 338

<211> 111

<212> БЕЛОК

<213> Искусственная последовательность

044346

<220>

<223> ICOSL v78 IgV

<400> 338

Asp Thr Gln Glu Lys Glu Val Arg Ala Met Val Gly Ser Asp Val Glu
 1 5 10 15

Leu Ser Cys Ala Cys Pro Glu Gly Ser Arg Phe Asp Leu Asn Asp Val
 20 25 30

Tyr Val Tyr Trp Gln Thr Ser Glu Ser Lys Thr Val Val Thr Tyr His
 35 40 45

Ile Pro Gln Ser Ser Ser Leu Glu Asn Val Asp Ser Arg Tyr Arg Asn
 50 55 60

Arg Ala Leu Met Ser Pro Ala Gly Met Leu Arg Gly Asp Phe Ser Leu
 65 70 75 80

Arg Leu Phe Asn Val Thr Pro Gln Asp Glu Gln Lys Phe Glu Cys Leu
 85 90 95

Val Phe Ser Arg Ser Leu Gly Phe Gln Glu Val Leu Ser Val Glu
 100 105 110

<210> 339

<211> 111

<212> БЕЛОК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> ICOSL v79 IgV

<400> 339

Asp Thr Gln Glu Lys Glu Val Arg Ala Met Val Gly Ser Asp Val Glu
 1 5 10 15

Leu Ser Cys Ala Cys Pro Glu Gly Ser Arg Phe Asp Leu Asn Asp Val
 20 25 30

Tyr Val Tyr Trp Gln Thr Ser Glu Ser Lys Thr Val Val Thr Tyr His
 35 40 45

Ile Pro Gln Ser Ser Ser Leu Glu Asn Val Asp Ser Arg Tyr Arg Asn
 50 55 60

Arg Ala Leu Met Ser Pro Ala Gly Met Leu Arg Gly Asp Phe Ser Leu
 65 70 75 80

044346

Arg Leu Phe Asn Val Thr Pro Gln Asp Ala Gln Lys Phe His Cys Leu
 85 90 95

Val Leu Ser Gln Ser Leu Gly Phe Gln Glu Val Leu Ser Val Glu
 100 105 110

<210> 340

<211> 111

<212> БЕЛОК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> ICOSL v80 IgV

<400> 340

Asp Thr Gln Glu Lys Glu Val Arg Ala Met Val Gly Ser Asp Val Glu
 1 5 10 15

Leu Ser Cys Ala Cys Pro Glu Gly Ser Arg Phe Asp Leu Asp Asp Val
 20 25 30

Tyr Val Tyr Trp Gln Thr Ser Glu Ser Glu Thr Val Val Thr Tyr His
 35 40 45

Ile Pro Gln Ser Ser Ser Leu Glu Asn Val Asp Ser Arg Tyr Arg Asn
 50 55 60

Arg Ala Leu Met Ser Pro Ala Gly Met Leu Arg Gly Asp Phe Ser Leu
 65 70 75 80

Arg Leu Phe Asn Val Thr Pro Gln Asp Glu Gln Lys Phe His Cys Leu
 85 90 95

Val Leu Ser Gln Ser Leu Gly Phe Gln Glu Val Leu Ser Val Glu
 100 105 110

<210> 341

<211> 414

<212> БЕЛОК

<213> Homo sapiens

<220>

<221> новая или редкая характеристика

<223> VSIG8

<400> 341

Met Arg Val Gly Gly Ala Phe His Leu Leu Leu Val Cys Leu Ser Pro
 1 5 10 15

Ala Leu Leu Ser Ala Val Arg Ile Asn Gly Asp Gly Gln Glu Val Leu

044346

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

Leu Leu Ala Leu Gly Cys Leu Ala Val Gly Ile Trp Gly Leu Val Cys
275 280 285

Cys Cys Cys Gly Gly Ser Gly Ala Gly Gly Ala Arg Gly Ala Phe Gly
290 295 300

Tyr Gly Asn Gly Gly Gly Val Gly Gly Gly Ala Cys Gly Asp Leu Ala
305 310 315 320

Ser Glu Ile Arg Glu Asp Ala Val Ala Pro Gly Cys Lys Ala Ser Gly
325 330 335

Arg Gly Ser Arg Val Thr His Leu Leu Gly Tyr Pro Thr Gln Asn Val
340 345 350

Ser Arg Ser Leu Arg Arg Lys Tyr Ala Pro Pro Pro Cys Gly Gly Pro
355 360 365

Glu Asp Val Ala Leu Ala Pro Cys Thr Ala Ala Ala Ala Cys Glu Ala
370 375 380

Gly Pro Ser Pro Val Tyr Val Lys Val Lys Ser Ala Glu Pro Ala Asp
385 390 395 400

Cys Ala Glu Gly Pro Val Gln Cys Lys Asn Gly Leu Leu Val
405 410

<210> 342
<211> 393
<212> БЕЛОК
<213> Homo sapiens

<220>
<221> новая или редкая характеристика
<223> Зрелый VSIG8

<400> 342

Val Arg Ile Asn Gly Asp Gly Gln Glu Val Leu Tyr Leu Ala Glu Gly
1 5 10 15

Asp Asn Val Arg Leu Gly Cys Pro Tyr Val Leu Asp Pro Glu Asp Tyr
20 25 30

Gly Pro Asn Gly Leu Asp Ile Glu Trp Met Gln Val Asn Ser Asp Pro
35 40 45

Ala His His Arg Glu Asn Val Phe Leu Ser Tyr Gln Asp Lys Arg Ile
50 55 60

044346

Asn His Gly Ser Leu Pro His Leu Gln Gln Arg Val Arg Phe Ala Ala
 65 70 75 80

Ser Asp Pro Ser Gln Tyr Asp Ala Ser Ile Asn Leu Met Asn Leu Gln
 85 90 95

Val Ser Asp Thr Ala Thr Tyr Glu Cys Arg Val Lys Lys Thr Thr Met
 100 105 110

Ala Thr Arg Lys Val Ile Val Thr Val Gln Ala Arg Pro Ala Val Pro
 115 120 125

Met Cys Trp Thr Glu Gly His Met Thr Tyr Gly Asn Asp Val Val Leu
 130 135 140

Lys Cys Tyr Ala Ser Gly Gly Ser Gln Pro Leu Ser Tyr Lys Trp Ala
 145 150 155 160

Lys Ile Ser Gly His His Tyr Pro Tyr Arg Ala Gly Ser Tyr Thr Ser
 165 170 175

Gln His Ser Tyr His Ser Glu Leu Ser Tyr Gln Glu Ser Phe His Ser
 180 185 190

Ser Ile Asn Gln Gly Leu Asn Asn Gly Asp Leu Val Leu Lys Asp Ile
 195 200 205

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

Gly Tyr Ser Val Cys Val Val Glu Val Lys Val Ser Asp Ser Arg Arg
 225 230 235 240

Ile Gly Val Ile Ile Gly Ile Val Leu Gly Ser Leu Leu Ala Leu Gly
 245 250 255

Cys Leu Ala Val Gly Ile Trp Gly Leu Val Cys Cys Cys Cys Gly Gly
 260 265 270

Ser Gly Ala Gly Gly Ala Arg Gly Ala Phe Gly Tyr Gly Asn Gly Gly
 275 280 285

Gly Val Gly Gly Gly Ala Cys Gly Asp Leu Ala Ser Glu Ile Arg Glu
 290 295 300

Asp Ala Val Ala Pro Gly Cys Lys Ala Ser Gly Arg Gly Ser Arg Val
 305 310 315 320

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

Arg Lys Tyr Ala Pro Pro Pro Cys Gly Gly Pro Glu Asp Val Ala Leu
 340 345 350

Ala Pro Cys Thr Ala Ala Ala Ala Cys Glu Ala Gly Pro Ser Pro Val
 355 360 365

Tyr Val Lys Val Lys Ser Ala Glu Pro Ala Asp Cys Ala Glu Gly Pro
 370 375 380

Val Gln Cys Lys Asn Gly Leu Leu Val
 385 390

<210> 343
 <211> 242
 <212> БЕЛОК
 <213> Homo sapiens

<220>
 <221> новая или редкая характеристика
 <223> VSIG8 ECD

<400> 343

Val Arg Ile Asn Gly Asp Gly Gln Glu Val Leu Tyr Leu Ala Glu Gly
 1 5 10 15

Asp Asn Val Arg Leu Gly Cys Pro Tyr Val Leu Asp Pro Glu Asp Tyr
 20 25 30

Gly Pro Asn Gly Leu Asp Ile Glu Trp Met Gln Val Asn Ser Asp Pro
 35 40 45

Ala His His Arg Glu Asn Val Phe Leu Ser Tyr Gln Asp Lys Arg Ile
 50 55 60

Asn His Gly Ser Leu Pro His Leu Gln Gln Arg Val Arg Phe Ala Ala
 65 70 75 80

Ser Asp Pro Ser Gln Tyr Asp Ala Ser Ile Asn Leu Met Asn Leu Gln
 85 90 95

Val Ser Asp Thr Ala Thr Tyr Glu Cys Arg Val Lys Lys Thr Thr Met
 100 105 110

Ala Thr Arg Lys Val Ile Val Thr Val Gln Ala Arg Pro Ala Val Pro

044346

115 120 125

Met Cys Trp Thr Glu Gly His Met Thr Tyr Gly Asn Asp Val Val Leu
 130 135 140

Lys Cys Tyr Ala Ser Gly Gly Ser Gln Pro Leu Ser Tyr Lys Trp Ala
 145 150 155 160

Lys Ile Ser Gly His His Tyr Pro Tyr Arg Ala Gly Ser Tyr Thr Ser
 165 170 175

Gln His Ser Tyr His Ser Glu Leu Ser Tyr Gln Glu Ser Phe His Ser
 180 185 190

Ser Ile Asn Gln Gly Leu Asn Asn Gly Asp Leu Val Leu Lys Asp Ile
 195 200 205

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

Gly Tyr Ser Val Cys Val Val Glu Val Lys Val Ser Asp Ser Arg Arg
 225 230 235 240

Ile Gly

<210> 344
 <211> 16
 <212> БЕЛОК
 <213> Искусственная последовательность

<220>
 <223> CD33 Сигнальный пептид

<400> 344

Met Pro Leu Leu Leu Leu Leu Pro Leu Leu Trp Ala Gly Ala Leu Ala
 1 5 10 15

<210> 345
 <211> 22
 <212> БЕЛОК
 <213> Искусственная последовательность

<220>
 <223> легкая цепь IgG каппа

<400> 345

Met Asp Met Arg Val Leu Ala Gln Leu Leu Gly Leu Leu Leu Leu Cys
 1 5 10 15

Phe Pro Gly Ala Arg Cys
20

<210> 346
<211> 18
<212> БЕЛОК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> HSA сигнальный пептид

<400> 346

Met Lys Trp Val Thr Phe Ile Ser Leu Leu Phe Leu Phe Ser Ser Ala
1 5 10 15

Tyr Ser

<210> 347
<211> 22
<212> БЕЛОК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> легкая цепь Ig каппа

<400> 347

Met Asp Met Arg Ala Pro Ala Gly Ile Phe Gly Phe Leu Leu Val Leu
1 5 10 15

Phe Pro Gly Tyr Arg Ser
20

<210> 348
<211> 19
<212> БЕЛОК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> сигнальная последовательность препротейна азуроцидина человека

<400> 348

Met Thr Arg Leu Thr Val Leu Ala Leu Leu Ala Gly Leu Leu Ala Ser
1 5 10 15

Ser Arg Ala

<210> 349
<211> 19
<212> БЕЛОК
<213> Искусственная последовательность

<220>
 <223> сигнальный пептид тяжелой цепи IgG

<400> 349

Met Glu Leu Gly Leu Ser Trp Ile Phe Leu Leu Ala Ile Leu Lys Gly
 1 5 10 15

Val Gln Cys

<210> 350
 <211> 19
 <212> БЕЛОК
 <213> Искусственная последовательность

<220>
 <223> сигнальный пептид тяжелой цепи IgG

<400> 350

Met Glu Leu Gly Leu Arg Trp Val Phe Leu Val Ala Ile Leu Glu Gly
 1 5 10 15

Val Gln Cys

<210> 351
 <211> 19
 <212> БЕЛОК
 <213> Искусственная последовательность

<220>
 <223> сигнальный пептид тяжелой цепи IgG

<400> 351

Met Lys His Leu Trp Phe Phe Leu Leu Leu Val Ala Ala Pro Arg Trp
 1 5 10 15

Val Leu Ser

<210> 352
 <211> 19
 <212> БЕЛОК
 <213> Искусственная последовательность

<220>
 <223> сигнальный пептид тяжелой цепи IgG

<400> 352

Met Asp Trp Thr Trp Arg Ile Leu Phe Leu Val Ala Ala Ala Thr Gly
 1 5 10 15

Ala His Ser

<210> 353
 <211> 19
 <212> БЕЛОК
 <213> Искусственная последовательность

<220>
 <223> сигнальный пептид тяжелой цепи IgG

<400> 353

Met	Asp	Trp	Thr	Trp	Arg	Phe	Leu	Phe	Val	Val	Ala	Ala	Ala	Thr	Gly
1				5					10					15	

Val Gln Ser

<210> 354
 <211> 19
 <212> БЕЛОК
 <213> Искусственная последовательность

<220>
 <223> сигнальный пептид тяжелой цепи IgG

<400> 354

Met	Glu	Phe	Gly	Leu	Ser	Trp	Leu	Phe	Leu	Val	Ala	Ile	Leu	Lys	Gly
1				5					10					15	

Val Gln Cys

<210> 355
 <211> 19
 <212> БЕЛОК
 <213> Искусственная последовательность

<220>
 <223> сигнальный пептид тяжелой цепи IgG

<400> 355

Met	Glu	Phe	Gly	Leu	Ser	Trp	Val	Phe	Leu	Val	Ala	Leu	Phe	Arg	Gly
1				5					10					15	

Val Gln Cys

<210> 356
 <211> 26
 <212> БЕЛОК
 <213> Искусственная последовательность

044346

<220>

<223> сигнальный пептид тяжелой цепи IgG

<400> 356

Met Asp Leu Leu His Lys Asn Met Lys His Leu Trp Phe Phe Leu Leu
 1 5 10 15

Leu Val Ala Ala Pro Arg Trp Val Leu Ser
 20 25

<210> 357

<211> 22

<212> БЕЛОК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> сигнальные пептиды легкой цепи IgG каппа

<400> 357

Met Asp Met Arg Val Pro Ala Gln Leu Leu Gly Leu Leu Leu Leu Trp
 1 5 10 15

Leu Ser Gly Ala Arg Cys
 20

<210> 358

<211> 22

<212> БЕЛОК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> сигнальные пептиды легкой цепи IgG каппа

<400> 358

Met Lys Tyr Leu Leu Pro Thr Ala Ala Ala Gly Leu Leu Leu Leu Ala
 1 5 10 15

Ala Gln Pro Ala Met Ala
 20

<210> 359

<211> 17

<212> БЕЛОК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> люцифераза Gaussia

<400> 359

Met Gly Val Lys Val Leu Phe Ala Leu Ile Cys Ile Ala Val Ala Glu
 1 5 10 15

Ala

<210> 360
 <211> 18
 <212> БЕЛОК
 <213> Искусственная последовательность

<220>
 <223> альбумин человека

<400> 360

Met Lys Trp Val Thr Phe Ile Ser Leu Leu Phe Leu Phe Ser Ser Ala
 1 5 10 15

Tyr Ser

<210> 361
 <211> 18
 <212> БЕЛОК
 <213> Искусственная последовательность

<220>
 <223> химотрипсиноген человека

<400> 361

Met Ala Phe Leu Trp Leu Leu Ser Cys Trp Ala Leu Leu Gly Thr Thr
 1 5 10 15

Phe Gly

<210> 362
 <211> 14
 <212> БЕЛОК
 <213> Искусственная последовательность

<220>
 <223> интерлейкин-2 человека

<400> 362

Met Gln Leu Leu Ser Cys Ile Ala Leu Ile Leu Ala Leu Val
 1 5 10

<210> 363
 <211> 15
 <212> БЕЛОК
 <213> Искусственная последовательность

<220>
 <223> трипсиноген-2 человека

<400> 363

044346

Met Asn Leu Leu Leu Ile Leu Thr Phe Val Ala Ala Ala Val Ala
 1 5 10 15

<210> 364

<211> 238

<212> БЕЛОК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> ICOSL v81 ECD

<400> 364

Asp Thr Gln Glu Lys Glu Val Arg Ala Met Val Gly Ser Asp Val Glu
 1 5 10 15

Leu Ser Cys Ala Cys Pro Glu Gly Ser Arg Phe Asp Leu Asn Asp Val
 20 25 30

Tyr Val Tyr Trp Gln Thr Ser Glu Ser Lys Thr Val Val Thr Tyr His
 35 40 45

Ile Pro Gln His Ser Ser Leu Glu Tyr Val Asp Ser Arg Tyr Arg Asn
 50 55 60

Arg Ala Leu Met Ser Pro Ala Gly Met Leu Arg Gly Asp Phe Ser Leu
 65 70 75 80

Arg Leu Phe Asn Val Thr Pro Gln Asp Glu Gln Lys Phe His Cys Leu
 85 90 95

Val Leu Ser Arg Ser Leu Gly Phe Gln Glu Val Leu Ser Asp Glu Val
 100 105 110

Thr Leu His Val Ala Ala Asn Phe Ser Val Pro Val Val Ser Ala Pro
 115 120 125

His Ser Pro Ser Gln Asp Glu Leu Thr Phe Thr Cys Thr Ser Ile Asn
 130 135 140

Gly Tyr Pro Arg Pro Asn Val Tyr Trp Ile Asn Lys Thr Asp Asn Ser
 145 150 155 160

Leu Leu Asp Gln Ala Leu Gln Asn Asp Thr Val Phe Leu Asn Met Arg
 165 170 175

Gly Leu Tyr Asp Val Val Ser Val Leu Arg Ile Ala Arg Thr Pro Ser
 180 185 190

044346

Val Asn Ile Gly Cys Arg Ile Glu Asn Val Leu Leu Gln Gln Asn Leu
 195 200 205

Thr Val Gly Gly Gln Thr Gly Asn Asp Ile Gly Glu Arg Asp Lys Ile
 210 215 220

Thr Glu Asn Pro Val Ser Thr Gly Glu Lys Asn Ala Ala Thr
 225 230 235

<210> 365

<211> 238

<212> БЕЛОК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> ICOSL v82 ECD

<400> 365

Asp Thr Gln Glu Lys Glu Val Arg Ala Met Val Gly Ser Asp Val Glu
 1 5 10 15

Leu Ser Cys Ala Cys Pro Glu Gly Ser Arg Phe Asp Leu Asn Asp Val
 20 25 30

Tyr Val Tyr Trp Gln Thr Ser Glu Ser Lys Thr Val Val Thr Tyr His
 35 40 45

Ile Pro Gln His Ser Ser Leu Glu Tyr Val Asp Ser Arg Tyr Arg Asn
 50 55 60

Arg Ala Leu Met Ser Pro Ala Gly Met Leu Arg Gly Asp Phe Ser Leu
 65 70 75 80

Arg Leu Phe Asn Val Thr Pro Gln Asp Glu Gln Lys Phe His Cys Leu
 85 90 95

Val Leu Ser Arg Ser Leu Gly Phe Gln Glu Val Leu Ser Val Glu Val
 100 105 110

Thr Leu His Val Ala Ala Asn Phe Ser Val Pro Val Val Ser Ala Pro
 115 120 125

His Ser Pro Ser Gln Asp Glu Leu Thr Phe Thr Cys Thr Ser Ile Asn
 130 135 140

Gly Tyr Pro Arg Pro Asn Val Tyr Trp Ile Asn Lys Thr Asp Asn Ser
 145 150 155 160

Leu Leu Asp Gln Ala Leu Gln Asn Asp Thr Val Phe Leu Asn Met Arg

044346

165 170 175
 Gly Leu Tyr Asp Val Val Ser Val Leu Arg Ile Ala Arg Thr Pro Ser
 180 185 190
 Val Asn Ile Gly Cys Arg Ile Glu Asn Val Leu Leu Gln Gln Asn Leu
 195 200 205
 Thr Val Gly Ser Gln Thr Gly Asn Asp Ile Gly Glu Arg Asp Lys Ile
 210 215 220
 Thr Glu Asn Pro Val Ser Thr Gly Glu Lys Asn Ala Ala Thr
 225 230 235

 <210> 366
 <211> 238
 <212> БЕЛОК
 <213> Искусственная последовательность

 <220>
 <223> ICOSL v83 ECD

 <400> 366

 Asp Thr Gln Glu Lys Glu Val Arg Ala Met Val Gly Ser Asp Val Glu
 1 5 10 15

 Leu Ser Cys Ala Cys Pro Glu Gly Ser Arg Phe Asp Leu Asn Asp Val
 20 25 30

 Tyr Val Tyr Trp Gln Thr Ser Glu Ser Lys Thr Val Val Thr Tyr His
 35 40 45

 Ile Pro Gln Ser Ser Ser Leu Glu Asn Val Asp Ser Arg Tyr Arg Asn
 50 55 60

 Arg Ala Leu Met Ser Pro Ala Gly Met Leu Arg Gly Asp Phe Ser Leu
 65 70 75 80

 Arg Leu Phe Asn Val Thr Pro Gln Asp Glu Gln Lys Phe His Cys Leu
 85 90 95

 Val Leu Ser Gln Ser Leu Gly Phe Gln Glu Val Leu Ser Val Glu Val
 100 105 110

 Thr Leu His Val Ala Ala Asn Phe Ser Val Pro Val Val Ser Ala Pro
 115 120 125

 His Ser Pro Ser Gln Asp Glu Leu Thr Phe Thr Cys Thr Ser Ile Asn
 130 135 140

044346

Gly Tyr Pro Arg Pro Asn Val Tyr Trp Ile Asn Lys Thr Asp Asn Ser
145 150 155 160

Leu Leu Asp Gln Ala Leu Gln Asn Asp Thr Val Phe Leu Asn Met Arg
165 170 175

Gly Leu Tyr Asp Val Val Ser Val Leu Arg Ile Ala Arg Thr Pro Ser
180 185 190

Val Asp Ile Gly Cys Cys Ile Glu Asn Val Leu Leu Gln Gln Asn Leu
195 200 205

Thr Val Gly Ser Gln Thr Gly Asn Asp Ile Gly Glu Arg Asp Lys Ile
210 215 220

Thr Glu Asn Pro Val Ser Thr Gly Glu Lys Asn Ala Ala Thr
225 230 235

<210> 367

<211> 238

<212> БЕЛОК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> ICOSL v84 ECD

<400> 367

Asp Thr Gln Glu Lys Glu Val Arg Ala Met Val Gly Ser Asp Val Glu
1 5 10 15

Leu Ser Cys Ala Cys Pro Glu Gly Ser Arg Phe Asp Leu Asn Asp Val
20 25 30

Tyr Val Tyr Trp Gln Thr Ser Glu Ser Lys Thr Val Val Thr Tyr His
35 40 45

Ile Pro Gln His Ser Ser Leu Glu Tyr Val Asp Ser Arg Tyr Arg Asn
50 55 60

Arg Ala Leu Met Ser Pro Ala Gly Met Leu Arg Gly Asp Phe Ser Leu
65 70 75 80

Arg Leu Phe Asn Val Thr Pro Gln Asp Glu Gln Lys Phe His Cys Leu
85 90 95

Val Leu Ser Arg Ser Arg Gly Phe Gln Glu Val Leu Ser Asp Glu Val
100 105 110

044346

Thr Leu Arg Val Ala Ala Asn Phe Ser Val Pro Val Val Ser Ala Pro
 115 120 125

His Ser Pro Ser Gln Asp Glu Leu Thr Phe Thr Cys Thr Ser Ile Asn
 130 135 140

Gly Tyr Pro Arg Pro Asn Val Tyr Trp Ile Asn Lys Thr Asp Asn Ser
 145 150 155 160

Leu Leu Asp Gln Ala Leu Gln Asn Asp Thr Val Phe Leu Asn Met Arg
 165 170 175

Gly Leu Tyr Asp Val Val Ser Val Leu Arg Ile Ala Arg Thr Pro Ser
 180 185 190

Val Asn Ile Gly Cys Arg Ile Glu Asn Val Leu Leu Gln Gln Asn Leu
 195 200 205

Thr Val Gly Ser Gln Thr Gly Asn Asp Ile Gly Glu Arg Asp Lys Ile
 210 215 220

Thr Glu Asn Pro Val Ser Thr Gly Glu Lys Asn Ala Ala Thr
 225 230 235

<210> 368

<211> 238

<212> БЕЛОК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> ICOSL v85 ECD

<400> 368

Asp Thr Gln Glu Lys Glu Val Arg Ala Met Val Gly Ser Asp Val Glu
 1 5 10 15

Leu Ser Cys Ala Cys Pro Glu Gly Ser Arg Phe Asp Leu Asn Asp Val
 20 25 30

Tyr Val Tyr Trp Gln Thr Ser Glu Ser Lys Thr Val Val Thr Tyr His
 35 40 45

Ile Pro Gln Ser Ser Pro Leu Glu Asn Val Asp Ser Arg Tyr Arg Asn
 50 55 60

Arg Ala Leu Met Ser Pro Ala Gly Met Leu Arg Gly Asp Phe Ser Leu
 65 70 75 80

044346

Arg Leu Phe Asn Val Thr Pro Gln Asp Glu Gln Lys Phe His Cys Leu
85 90 95

Val Leu Ser Gln Ser Leu Gly Phe Gln Glu Val Leu Ser Val Glu Val
100 105 110

Thr Leu His Val Ala Ala Asn Phe Ser Val Pro Val Val Ser Ala Pro
115 120 125

His Ser Pro Ser Gln Asp Glu Leu Thr Phe Thr Cys Thr Ser Ile Asn
130 135 140

Gly Tyr Pro Arg Pro Asn Val Tyr Trp Ile Asn Lys Thr Asp Asn Ser
145 150 155 160

Leu Leu Asp Gln Ala Leu Gln Asn Asp Thr Val Phe Leu Asn Met Arg
165 170 175

Gly Leu Tyr Asp Val Val Ser Val Leu Arg Ile Ala Arg Thr Pro Ser
180 185 190

Val Asn Ile Gly Cys Cys Ile Glu Asn Val Leu Leu Gln Gln Asn Leu
195 200 205

Thr Val Gly Ser Gln Thr Gly Asn Asp Ile Gly Glu Arg Asp Lys Ile
210 215 220

Thr Glu Asn Pro Val Ser Thr Gly Glu Lys Asn Ala Ala Thr
225 230 235

<210> 369

<211> 238

<212> БЕЛОК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> ICOSL v86 ECD

<400> 369

Asp Thr Gln Glu Lys Glu Val Arg Ala Met Val Gly Ser Asp Val Glu
1 5 10 15

Leu Ser Cys Ala Cys Pro Glu Gly Ser Arg Phe Asp Leu Asn Asp Val
20 25 30

Tyr Val Tyr Trp Gln Pro Ser Glu Ser Lys Thr Val Val Thr Tyr His
35 40 45

Ile Pro Gln Ser Ser Ser Leu Glu Asp Val Asp Ser Arg Tyr Arg Asn

044346

50 55 60

Arg Ala Leu Met Ser Pro Ala Gly Met Leu Arg Gly Asp Phe Ser Leu
65 70 75 80

Arg Leu Phe Asn Val Thr Pro Gln Asp Glu Gln Lys Phe His Cys Leu
85 90 95

Val Leu Ser Gln Ser Leu Gly Phe Gln Glu Val Leu Ser Val Glu Val
100 105 110

Thr Leu His Val Ala Ala Asn Phe Ser Val Pro Val Val Ser Ala Pro
115 120 125

His Ser Pro Ser Gln Asp Glu Leu Thr Phe Thr Cys Thr Ser Ile Asn
130 135 140

Gly Tyr Pro Arg Pro Asn Val Tyr Trp Ile Asn Lys Thr Asp Asn Ser
145 150 155 160

Leu Leu Asp Gln Ala Leu Gln Asn Asp Thr Val Phe Leu Asn Met Arg
165 170 175

Gly Leu Tyr Asp Val Val Ser Val Leu Arg Ile Ala Arg Thr Pro Ser
180 185 190

Val Asn Ile Gly Cys Cys Ile Glu Asn Val Leu Leu Gln Gln Asn Leu
195 200 205

Thr Val Gly Ser Gln Thr Gly Asn Asp Ile Gly Glu Arg Asp Lys Ile
210 215 220

Thr Glu Asn Pro Val Ser Thr Gly Glu Lys Asn Ala Ala Thr
225 230 235

<210> 370
<211> 237
<212> БЕЛОК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> ICOSL v87 ECD

<400> 370

Asp Thr Gln Glu Lys Glu Val Arg Ala Met Val Gly Ser Asp Val Glu
1 5 10 15

Leu Ser Cys Ala Cys Pro Glu Gly Ser Arg Phe Asp Leu Asn Asp Val
20 25 30

Tyr Val Tyr Trp Gln Thr Ser Glu Ser Lys Thr Val Val Thr Tyr His
35 40 45

Ile Pro Gln Asn Ser Ser Leu Glu Asn Val Asp Ser Arg Tyr Arg Asn
50 55 60

Arg Ala Leu Met Ser Pro Ala Gly Met Leu Arg Gly Asp Phe Ser Leu
65 70 75 80

Arg Leu Phe Asn Val Thr Pro Gln Asp Glu Gln Lys Phe His Cys Leu
85 90 95

Val Leu Ser Gln Ser Leu Gly Phe Gln Glu Val Leu Ser Val Val Thr
100 105 110

Leu His Val Ala Ala Asn Phe Ser Val Pro Val Val Ser Ala Pro His
115 120 125

Ser Pro Ser Gln Asp Glu Leu Thr Phe Thr Cys Thr Ser Ile Asn Gly
130 135 140

Tyr Pro Arg Pro Asn Val Tyr Trp Ile Asn Lys Thr Asp Asn Ser Leu
145 150 155 160

Leu Asp Gln Ala Leu Gln Asn Asp Thr Val Phe Leu Asn Met Arg Gly
165 170 175

Leu Tyr Asp Val Val Ser Val Leu Arg Ile Ala Arg Thr Pro Ser Val
180 185 190

Asn Ile Gly Cys Cys Ile Glu Asn Val Leu Leu Gln Gln Asn Leu Thr
195 200 205

Val Gly Ser Gln Thr Gly Asn Asp Ile Gly Glu Arg Asp Lys Ile Thr
210 215 220

Glu Asn Pro Val Ser Thr Gly Glu Lys Asn Ala Ala Thr
225 230 235

<210> 371

<211> 237

<212> БЕЛОК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> ICOSL v88 ECD

<400> 371

044346

Asp Thr Gln Glu Lys Glu Val Arg Ala Met Val Gly Ser Asp Val Glu
 1 5 10 15

Leu Ser Cys Ala Cys Pro Glu Gly Ser Arg Phe Asp Leu Asn Asp Val
 20 25 30

Val Tyr Trp Gln Thr Ser Glu Ser Lys Thr Val Val Thr Tyr His Ile
 35 40 45

Pro Gln Asn Ser Ser Leu Glu Asn Val Asp Ser Arg Tyr Arg Asn Arg
 50 55 60

Ala Leu Met Ser Pro Ala Gly Met Leu Arg Gly Asp Phe Ser Leu Arg
 65 70 75 80

Leu Phe Asn Val Thr Pro Gln Asp Glu Gln Lys Phe His Cys Leu Val
 85 90 95

Leu Ser Gln Ser Leu Gly Phe Gln Glu Val Leu Ser Val Glu Val Thr
 100 105 110

Leu His Val Ala Ala Asn Phe Ser Val Pro Val Val Ser Ala Pro His
 115 120 125

Ser Pro Ser Gln Asp Glu Leu Thr Phe Thr Cys Thr Ser Ile Asn Gly
 130 135 140

Tyr Pro Arg Pro Asn Val Tyr Trp Ile Asn Lys Thr Asp Asn Ser Leu
 145 150 155 160

Leu Asp Gln Ala Leu Gln Asn Asp Thr Val Phe Leu Asn Met Arg Gly
 165 170 175

Leu Tyr Asp Val Val Ser Val Leu Arg Ile Ala Arg Thr Pro Ser Val
 180 185 190

Asn Ile Gly Cys Cys Ile Glu Asn Val Leu Leu Gln Gln Asn Leu Thr
 195 200 205

Val Gly Ser Gln Thr Gly Asn Asp Ile Gly Glu Arg Asp Lys Ile Thr
 210 215 220

Glu Asn Pro Val Ser Thr Gly Glu Lys Asn Ala Ala Thr
 225 230 235

<210> 372

<211> 237

044346

<212> БЕЛОК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> ICOSL v89 ECD

<400> 372

Asp Thr Gln Glu Lys Glu Val Arg Ala Met Val Gly Ser Asp Val Glu
1 5 10 15

Leu Ser Cys Ala Cys Pro Glu Gly Ser Arg Phe Asp Leu Asn Asp Val
20 25 30

Tyr Val Tyr Trp Gln Thr Ser Glu Ser Lys Thr Val Val Thr Tyr His
35 40 45

Ile Pro Gln His Ser Ser Leu Glu Asn Val Asp Ser Arg Tyr Arg Asn
50 55 60

Arg Ala Leu Met Ser Pro Ala Gly Met Leu Arg Gly Asp Phe Ser Leu
65 70 75 80

Arg Leu Phe Asn Val Thr Pro Gln Asp Glu Gln Lys Phe His Cys Leu
85 90 95

Val Leu Ser Gln Ser Leu Gly Phe Gln Glu Val Leu Ser Val Glu Val
100 105 110

Thr Leu His Val Ala Ala Asn Phe Ser Val Pro Val Val Ser Ala Pro
115 120 125

His Ser Pro Ser Gln Asp Glu Leu Thr Phe Thr Thr Ser Ile Asn Gly
130 135 140

Tyr Pro Arg Pro Asn Val Tyr Trp Ile Asn Lys Thr Asp Asn Ser Leu
145 150 155 160

Leu Asp Gln Ala Leu Gln Asn Asp Thr Val Phe Leu Asn Met Arg Gly
165 170 175

Leu Tyr Asp Val Val Ser Val Leu Arg Ile Ala Arg Thr Pro Ser Val
180 185 190

Asn Ile Gly Cys Cys Ile Glu Asn Val Leu Leu Gln Gln Asn Leu Thr
195 200 205

Val Gly Ser Gln Thr Gly Asn Asp Ile Gly Glu Arg Asp Lys Ile Ala
210 215 220

044346

Glu Asn Pro Val Ser Thr Gly Glu Lys Asn Ala Ala Thr
 225 230 235

<210> 373

<211> 238

<212> БЕЛОК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> ICOSL v90 ECD

<400> 373

Asp Thr Gln Glu Lys Glu Val Arg Ala Met Val Gly Ser Asp Val Glu
 1 5 10 15

Leu Ser Cys Ala Cys Pro Glu Gly Ser Arg Phe Asp Leu Asn Asp Val
 20 25 30

Tyr Val Tyr Trp Gln Thr Ser Glu Ser Lys Thr Val Val Thr Tyr His
 35 40 45

Ile Pro Gln His Ser Ser Leu Glu Asn Val Asp Ser Arg Tyr Arg Asn
 50 55 60

Arg Ala Leu Met Ser Pro Ala Gly Met Leu Arg Gly Asp Leu Ser Leu
 65 70 75 80

Arg Leu Phe Asn Val Thr Pro Gln Asp Glu Gln Lys Phe His Cys Leu
 85 90 95

Val Leu Ser Arg Ser Leu Gly Phe Gln Glu Val Leu Ser Val Glu Val
 100 105 110

Thr Leu His Val Ala Ala Asn Phe Ser Val Pro Val Val Ser Ala Pro
 115 120 125

His Ser Pro Ser Gln Asp Glu Leu Thr Phe Thr Cys Thr Ser Ile Asn
 130 135 140

Gly Tyr Pro Arg Pro Asn Val Tyr Trp Ile Asn Lys Thr Asp Asn Ser
 145 150 155 160

Leu Leu Asp Gln Ala Leu Gln Asn Asp Thr Val Phe Leu Asn Met Arg
 165 170 175

Gly Leu Tyr Asp Val Val Ser Val Leu Arg Ile Ala Arg Thr Pro Ser
 180 185 190

044346

Val Asn Ile Gly Cys Arg Ile Glu Asn Val Leu Leu Gln Gln Asn Leu
 195 200 205

Thr Val Gly Ser Gln Thr Gly Asn Asp Ile Gly Glu Arg Asp Lys Ile
 210 215 220

Thr Glu Asn Pro Val Ser Thr Gly Glu Lys Asn Ala Ala Thr
 225 230 235

<210> 374

<211> 238

<212> БЕЛОК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> ICOSL v91 ECD

<400> 374

Asp Thr Gln Glu Lys Glu Val Arg Ala Met Val Gly Ser Asp Val Glu
 1 5 10 15

Leu Ser Cys Ala Cys Pro Glu Gly Ser Arg Phe Asp Leu Asn Asp Val
 20 25 30

Tyr Val Tyr Trp Gln Thr Ser Glu Ser Lys Thr Val Val Thr Tyr His
 35 40 45

Ile Pro Gln His Ser Ser Leu Glu Tyr Val Asp Ser Arg Tyr Arg Asn
 50 55 60

Arg Ala Leu Met Ser Pro Ala Gly Met Leu Gln Gly Asp Phe Ser Leu
 65 70 75 80

Arg Leu Phe Asn Val Thr Pro Gln Asp Glu Gln Lys Phe His Cys Leu
 85 90 95

Val Leu Ser Pro Ser Leu Gly Phe Gln Glu Val Leu Ser Asp Glu Val
 100 105 110

Thr Leu His Val Ala Ala Asn Phe Ser Val Pro Val Val Ser Ala Pro
 115 120 125

His Ser Pro Ser Gln Asp Glu Leu Thr Phe Thr Cys Thr Ser Ile Asn
 130 135 140

Gly Tyr Pro Arg Pro Asn Val Tyr Trp Ile Asn Lys Thr Asp Asn Ser
 145 150 155 160

Leu Leu Asp Gln Ala Leu Gln Asn Asp Thr Val Phe Leu Asn Met Arg

044346

165 170 175
 Gly Leu Tyr Asp Val Val Ser Val Leu Arg Ile Ala Arg Thr Pro Ser
 180 185 190
 Val Asn Ile Gly Cys Cys Ile Glu Asn Val Leu Leu Gln Gln Asn Leu
 195 200 205
 Thr Val Gly Ser Gln Thr Gly Asn Asp Ile Gly Glu Arg Asp Lys Ile
 210 215 220
 Thr Glu Asn Pro Val Ser Thr Gly Glu Lys Asn Ala Ala Thr
 225 230 235

 <210> 375
 <211> 238
 <212> БЕЛОК
 <213> Искусственная последовательность

 <220>
 <223> ICOSL v92 ECD

 <400> 375
 Asp Thr Gln Glu Lys Glu Val Arg Ala Met Val Gly Ser Asp Val Glu
 1 5 10 15
 Leu Ser Cys Ala Cys Pro Glu Gly Ser Arg Phe Asp Leu Asn Asp Val
 20 25 30
 Tyr Val Tyr Trp Gln Thr Ser Glu Ser Lys Thr Val Val Thr Tyr His
 35 40 45
 Ile Pro Gln His Ser Ser Leu Glu Tyr Val Asp Ser Arg Tyr Arg Asn
 50 55 60
 Arg Ala Leu Met Ser Pro Ala Gly Met Gln Arg Gly Asp Phe Ser Leu
 65 70 75 80
 Arg Leu Phe Asn Val Thr Pro Gln Asp Glu Gln Lys Phe His Cys Leu
 85 90 95
 Val Leu Ser Gln Ser Leu Gly Phe Gln Glu Val Leu Ser Asp Glu Val
 100 105 110
 Thr Leu His Val Ala Ala Asn Phe Ser Val Pro Val Val Ser Ala Pro
 115 120 125
 His Ser Pro Ser Gln Asp Glu Leu Thr Phe Thr Cys Thr Ser Ile Asn
 130 135 140

044346

Gly Tyr Pro Arg Pro Asn Val Tyr Trp Ile Asn Lys Thr Asp Asn Ser
145 150 155 160

Leu Leu Asp Gln Ala Leu Gln Asn Asp Thr Val Phe Leu Asn Met Arg
165 170 175

Gly Leu Tyr Asp Val Val Ser Val Leu Arg Ile Ala Arg Thr Pro Gly
180 185 190

Val Asn Ile Gly Cys Cys Ile Glu Asn Val Leu Leu Gln Gln Asn Leu
195 200 205

Thr Val Gly Ser Gln Thr Gly Asn Asp Ile Gly Glu Arg Asp Lys Ile
210 215 220

Thr Glu Asn Pro Val Ser Thr Gly Glu Lys Asn Ala Ala Thr
225 230 235

<210> 376

<211> 238

<212> БЕЛОК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> ICOSL v93 ECD

<400> 376

Asp Thr Gln Glu Lys Glu Val Arg Ala Met Val Gly Ser Asp Val Glu
1 5 10 15

Leu Ser Cys Ala Cys Pro Glu Gly Ser Arg Phe Asp Leu Asn Asp Val
20 25 30

Tyr Val Tyr Trp Gln Thr Ser Glu Ser Lys Thr Val Val Thr Tyr His
35 40 45

Ile Pro Gln His Ser Ser Leu Glu Asn Val Asp Ser Arg Tyr Arg Asn
50 55 60

Arg Ala Leu Met Ser Pro Ala Gly Met Leu Arg Gly Asp Phe Ser Leu
65 70 75 80

Arg Leu Phe Asn Val Thr Pro Gln Asp Glu Gln Lys Phe His Cys Leu
85 90 95

Val Leu Ser Gln Ser Leu Gly Phe Gln Glu Val Leu Ser Val Glu Val
100 105 110

044346

Thr Leu His Val Ala Ala Asn Phe Gly Val Pro Val Val Ser Ala Pro
 115 120 125

His Ser Pro Ser Gln Asp Glu Leu Thr Phe Thr Cys Thr Ser Ile Asn
 130 135 140

Gly Tyr Pro Arg Pro Asn Val Tyr Trp Ile Asn Lys Thr Asp Asn Ser
 145 150 155 160

Leu Leu Asp Gln Ala Leu Gln Asn Asp Thr Val Phe Leu Asn Met Arg
 165 170 175

Gly Leu Tyr Asp Val Val Ser Val Leu Arg Ile Ala Arg Thr Pro Ser
 180 185 190

Val Asn Ile Gly Cys Arg Ile Glu Asn Val Leu Leu Gln Gln Asn Leu
 195 200 205

Thr Val Gly Ser Gln Thr Gly Asn Asp Ile Gly Glu Arg Asp Lys Ile
 210 215 220

Thr Glu Asn Pro Val Ser Thr Gly Glu Lys Asn Ala Ala Thr
 225 230 235

<210> 377

<211> 238

<212> БЕЛОК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> ICOSL v94 ECD

<400> 377

Asp Thr Gln Glu Lys Glu Val Arg Ala Met Val Gly Ser Asp Val Glu
 1 5 10 15

Leu Ser Cys Ala Cys Pro Glu Gly Ser Arg Phe Asp Leu Asn Asp Val
 20 25 30

Tyr Val Tyr Trp Gln Thr Ser Glu Ser Lys Thr Val Val Thr Tyr His
 35 40 45

Ile Pro Gln Ser Ser Ser Leu Glu Asn Val Asp Ser Arg Tyr Arg Asn
 50 55 60

Arg Ala Leu Met Ser Pro Ala Gly Met Leu Arg Gly Asp Phe Ser Leu
 65 70 75 80

044346

Arg Leu Phe Asn Val Thr Pro Gln Asp Glu Gln Lys Phe His Cys Leu
85 90 95

Val Leu Ser Gln Ser Leu Gly Phe Gln Glu Val Leu Ser Val Glu Val
100 105 110

Thr Leu His Val Ala Ala Asn Ser Ser Val Pro Val Val Ser Ala Pro
115 120 125

His Ser Pro Ser Gln Asp Glu Leu Thr Phe Thr Cys Thr Ser Ile Asn
130 135 140

Gly Tyr Pro Arg Pro Asn Val Tyr Trp Ile Asn Lys Thr Asp Asn Ser
145 150 155 160

Leu Leu Asp Gln Ala Leu Gln Asn Asp Thr Val Phe Leu Asn Met Arg
165 170 175

Gly Leu Tyr Asp Val Val Ser Val Leu Arg Ile Ala Arg Thr Pro Ser
180 185 190

Val Asn Ile Gly Cys Cys Ile Glu Asn Val Leu Leu Gln Gln Asn Leu
195 200 205

Thr Val Gly Ser Gln Thr Gly Asn Asp Ile Gly Glu Arg Asp Lys Ile
210 215 220

Thr Glu Lys Pro Val Ser Thr Gly Glu Lys Asn Ala Ala Thr
225 230 235

<210> 378

<211> 238

<212> БЕЛОК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> ICOSL v96 ECD

<400> 378

Asp Thr Gln Glu Lys Glu Val Arg Ala Met Val Gly Ser Asp Val Glu
1 5 10 15

Leu Ser Cys Ala Cys Pro Glu Gly Ser Arg Phe Asp Leu Asn Asp Val
20 25 30

Tyr Val Tyr Trp Gln Thr Ser Glu Ser Lys Thr Val Val Thr Tyr His
35 40 45

Ile Pro Gln Ser Ser Ser Leu Glu Asn Val Asp Ser Arg Tyr Arg Asn

044346

50						55						60					
Arg	Ala	Leu	Met	Ser	Pro	Thr	Gly	Met	Leu	Arg	Gly	Asp	Phe	Ser	Leu		
65					70					75					80		
Arg	Leu	Phe	Asn	Val	Thr	Pro	Gln	Asp	Glu	Gln	Lys	Phe	His	Cys	Leu		
			85						90					95			
Val	Leu	Ser	Gln	Ser	Leu	Gly	Phe	Gln	Glu	Val	Leu	Ser	Val	Glu	Val		
			100					105					110				
Thr	Leu	His	Val	Thr	Ala	Asn	Phe	Ser	Val	Pro	Val	Val	Ser	Ala	Pro		
		115					120						125				
His	Ser	Pro	Ser	Gln	Asp	Glu	Leu	Thr	Phe	Thr	Cys	Thr	Ser	Ile	Asn		
	130					135					140						
Gly	Tyr	Pro	Arg	Pro	Asn	Val	Tyr	Trp	Ile	Asn	Lys	Thr	Asp	Asn	Ser		
145					150					155					160		
Leu	Leu	Asp	Gln	Ala	Leu	Gln	Asn	Asp	Thr	Val	Phe	Leu	Asn	Met	Arg		
				165					170					175			
Gly	Leu	Tyr	Asp	Val	Val	Ser	Val	Leu	Arg	Ile	Ala	Arg	Ala	Pro	Ser		
			180					185					190				
Val	Asn	Ile	Gly	Cys	Arg	Ile	Glu	Asn	Val	Leu	Leu	Gln	Gln	Asn	Leu		
		195					200						205				
Thr	Val	Gly	Ser	Gln	Thr	Gly	Asn	Asp	Ile	Gly	Glu	Arg	Asp	Lys	Ile		
	210					215						220					
Thr	Glu	Asn	Pro	Val	Ser	Thr	Gly	Glu	Lys	Asn	Ala	Ala	Thr				
225					230					235							
<210>	379																
<211>	238																
<212>	БЕЛОК																
<213>	Искусственная последовательность																
<220>																	
<223>	ICOSL v96 ECD																
<400>	379																
Asp	Thr	Gln	Glu	Lys	Glu	Val	Arg	Ala	Met	Val	Gly	Ser	Asp	Val	Glu		
1				5					10					15			
Leu	Ser	Cys	Ala	Cys	Pro	Glu	Gly	Ser	Arg	Phe	Asp	Leu	Asn	Asp	Val		
			20					25					30				

Tyr Val Tyr Trp Gln Thr Ser Glu Ser Lys Ala Val Val Thr Tyr His
35 40 45

Ile Pro Gln His Ser Ser Leu Glu Tyr Val Asp Ser Arg Tyr Arg Asn
50 55 60

Arg Ala Leu Met Ser Pro Ala Gly Met Gln Arg Gly Asp Phe Ser Leu
65 70 75 80

Arg Leu Phe Asn Val Thr Pro Gln Gly Glu Gln Lys Phe His Cys Leu
85 90 95

Val Leu Ser Gln Ser Leu Gly Phe Gln Glu Val Leu Ser Asp Glu Val
100 105 110

Thr Leu His Val Ala Ala Asn Phe Ser Val Pro Val Val Ser Ala Pro
115 120 125

His Ser Pro Ser Gln Asp Glu Leu Thr Phe Thr Cys Thr Ser Ile Asn
130 135 140

Gly Tyr Pro Arg Pro Asn Val Tyr Trp Ile Asn Lys Thr Asp Asn Ser
145 150 155 160

Leu Leu Asp Gln Ala Leu Gln Asn Asp Thr Val Ser Leu Asn Met Arg
165 170 175

Gly Leu Tyr Asp Val Val Ser Val Leu Arg Ile Ala Arg Thr Pro Ser
180 185 190

Val Asn Ile Gly Cys Cys Ile Glu Asn Val Leu Leu Gln Gln Asn Leu
195 200 205

Thr Val Gly Ser Gln Thr Gly Asn Asp Ile Gly Glu Arg Asp Lys Ile
210 215 220

Thr Glu Asn Pro Val Ser Thr Gly Glu Lys Asn Ala Ala Thr
225 230 235

<210> 380

<211> 238

<212> БЕЛОК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> ICOSL v97 ECD

<400> 380

044346

Asp Thr Gln Glu Lys Glu Val Arg Ala Met Val Gly Ser Asp Val Glu
1 5 10 15

Leu Ser Cys Ala Cys Pro Glu Gly Ser Arg Phe Asp Leu Asn Asp Val
20 25 30

Tyr Val Tyr Trp Gln Thr Ser Glu Ser Lys Thr Val Val Thr Tyr His
35 40 45

Ile Pro Gln His Ser Ser Leu Glu Tyr Val Asp Ser Arg Tyr Arg Asn
50 55 60

Arg Ala Leu Met Ser Pro Ala Gly Met Leu Arg Gly Asp Phe Ser Leu
65 70 75 80

Arg Leu Phe Asn Val Thr Pro Gln Asp Glu Gln Lys Phe His Cys Leu
85 90 95

Val Leu Ser Arg Ser Leu Gly Phe Gln Glu Val Leu Ser Asp Glu Val
100 105 110

Thr Leu His Val Ala Ala Asn Phe Ser Val Pro Val Val Ser Ala Pro
115 120 125

His Ser Pro Phe Gln Asp Glu Leu Thr Phe Thr Cys Thr Ser Ile Asn
130 135 140

Gly Tyr Pro Arg Pro Asn Val Tyr Trp Ile Asn Lys Thr Asp Asn Ser
145 150 155 160

Leu Leu Asp Gln Ala Leu Gln Asn Asp Thr Val Phe Leu Asn Thr Arg
165 170 175

Gly Leu Tyr Asp Val Val Ser Val Leu Arg Ile Ala Arg Thr Pro Ser
180 185 190

Val Asn Ile Gly Cys Cys Ile Glu Asn Val Leu Leu Gln Gln Asn Leu
195 200 205

Thr Val Gly Ser Gln Thr Gly Asn Asp Ile Gly Glu Arg Asp Lys Ile
210 215 220

Thr Glu Asn Pro Val Ser Thr Gly Glu Lys Asn Ala Ala Thr
225 230 235

<210> 381

<211> 238

<212> БЕЛОК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> ICOSL v98 ECD

<400> 381

Asp Thr Gln Glu Lys Glu Val Arg Ala Met Val Gly Ser Asp Val Glu
 1 5 10 15

Leu Ser Cys Ala Cys Pro Glu Gly Ser Arg Phe Asp Leu Asn Asp Val
 20 25 30

Tyr Val Tyr Trp Gln Thr Ser Glu Ser Lys Thr Val Val Thr Tyr His
 35 40 45

Ile Pro Gln His Ser Ser Leu Glu Tyr Val Asp Ser Arg Tyr Arg Asn
 50 55 60

Arg Ala Leu Met Ser Pro Ala Gly Met Leu Arg Gly Asp Phe Ser Leu
 65 70 75 80

Arg Leu Phe Asn Val Thr Pro Gln Asp Glu Gln Lys Phe His Cys Leu
 85 90 95

Val Leu Ser Arg Ser Leu Gly Phe Gln Glu Ile Leu Ser Asp Glu Val
 100 105 110

Thr Leu His Val Ala Ala Asn Phe Ser Val Pro Val Val Ser Ala Pro
 115 120 125

His Ser Pro Ser Gln Asp Glu Leu Thr Phe Thr Cys Thr Ser Ile Asn
 130 135 140

Gly Tyr Pro Arg Pro Asn Val Tyr Trp Phe Asn Lys Thr Asp Asn Ser
 145 150 155 160

Leu Leu Asp Gln Ala Leu Gln Asn Asp Thr Val Phe Leu Asn Met Arg
 165 170 175

Gly Leu Tyr Asp Val Val Ser Val Leu Arg Ile Ala Arg Thr Pro Ser
 180 185 190

Val Asn Ile Gly Cys Arg Ile Glu Asn Val Leu Leu Gln Gln Asn Leu
 195 200 205

Thr Val Gly Ser Gln Thr Gly Asn Asp Ile Gly Glu Gly Asp Lys Ile
 210 215 220

044346

Thr Glu Asn Pro Val Ser Thr Gly Glu Lys Asn Ala Ala Thr
 225 230 235

<210> 382
 <211> 111
 <212> БЕЛОК
 <213> Искусственная последовательность

<220>
 <223> ICOSL v85 IgV

<400> 382

Asp Thr Gln Glu Lys Glu Val Arg Ala Met Val Gly Ser Asp Val Glu
 1 5 10 15

Leu Ser Cys Ala Cys Pro Glu Gly Ser Arg Phe Asp Leu Asn Asp Val
 20 25 30

Tyr Val Tyr Trp Gln Thr Ser Glu Ser Lys Thr Val Val Thr Tyr His
 35 40 45

Ile Pro Gln Ser Ser Pro Leu Glu Asn Val Asp Ser Arg Tyr Arg Asn
 50 55 60

Arg Ala Leu Met Ser Pro Ala Gly Met Leu Arg Gly Asp Phe Ser Leu
 65 70 75 80

Arg Leu Phe Asn Val Thr Pro Gln Asp Glu Gln Lys Phe His Cys Leu
 85 90 95

Val Leu Ser Gln Ser Leu Gly Phe Gln Glu Val Leu Ser Val Glu
 100 105 110

<210> 383
 <211> 111
 <212> БЕЛОК
 <213> Искусственная последовательность

<220>
 <223> ICOSL v86 IgV

<400> 383

Asp Thr Gln Glu Lys Glu Val Arg Ala Met Val Gly Ser Asp Val Glu
 1 5 10 15

Leu Ser Cys Ala Cys Pro Glu Gly Ser Arg Phe Asp Leu Asn Asp Val
 20 25 30

Tyr Val Tyr Trp Gln Pro Ser Glu Ser Lys Thr Val Val Thr Tyr His
 35 40 45

044346

Ile Pro Gln Ser Ser Ser Leu Glu Asp Val Asp Ser Arg Tyr Arg Asn
 50 55 60

Arg Ala Leu Met Ser Pro Ala Gly Met Leu Arg Gly Asp Phe Ser Leu
 65 70 75 80

Arg Leu Phe Asn Val Thr Pro Gln Asp Glu Gln Lys Phe His Cys Leu
 85 90 95

Val Leu Ser Gln Ser Leu Gly Phe Gln Glu Val Leu Ser Val Glu
 100 105 110

<210> 384
 <211> 110
 <212> БЕЛОК
 <213> Искусственная последовательность

<220>
 <223> ICOSL v87 IgV

<400> 384

Asp Thr Gln Glu Lys Glu Val Arg Ala Met Val Gly Ser Asp Val Glu
 1 5 10 15

Leu Ser Cys Ala Cys Pro Glu Gly Ser Arg Phe Asp Leu Asn Asp Val
 20 25 30

Tyr Val Tyr Trp Gln Thr Ser Glu Ser Lys Thr Val Val Thr Tyr His
 35 40 45

Ile Pro Gln Asn Ser Ser Leu Glu Asn Val Asp Ser Arg Tyr Arg Asn
 50 55 60

Arg Ala Leu Met Ser Pro Ala Gly Met Leu Arg Gly Asp Phe Ser Leu
 65 70 75 80

Arg Leu Phe Asn Val Thr Pro Gln Asp Glu Gln Lys Phe His Cys Leu
 85 90 95

Val Leu Ser Gln Ser Leu Gly Phe Gln Glu Val Leu Ser Val
 100 105 110

<210> 385
 <211> 110
 <212> БЕЛОК
 <213> Искусственная последовательность

<220>
 <223> ICOSL v88 IgV

<400> 385

Asp Thr Gln Glu Lys Glu Val Arg Ala Met Val Gly Ser Asp Val Glu
1 5 10 15

Leu Ser Cys Ala Cys Pro Glu Gly Ser Arg Phe Asp Leu Asn Asp Val
20 25 30

Val Tyr Trp Gln Thr Ser Glu Ser Lys Thr Val Val Thr Tyr His Ile
35 40 45

Pro Gln Asn Ser Ser Leu Glu Asn Val Asp Ser Arg Tyr Arg Asn Arg
50 55 60

Ala Leu Met Ser Pro Ala Gly Met Leu Arg Gly Asp Phe Ser Leu Arg
65 70 75 80

Leu Phe Asn Val Thr Pro Gln Asp Glu Gln Lys Phe His Cys Leu Val
85 90 95

Leu Ser Gln Ser Leu Gly Phe Gln Glu Val Leu Ser Val Glu
100 105 110

<210> 386

<211> 111

<212> БЕЛОК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> ICOSL v91 IgV

<400> 386

Asp Thr Gln Glu Lys Glu Val Arg Ala Met Val Gly Ser Asp Val Glu
1 5 10 15

Leu Ser Cys Ala Cys Pro Glu Gly Ser Arg Phe Asp Leu Asn Asp Val
20 25 30

Tyr Val Tyr Trp Gln Thr Ser Glu Ser Lys Thr Val Val Thr Tyr His
35 40 45

Ile Pro Gln His Ser Ser Leu Glu Tyr Val Asp Ser Arg Tyr Arg Asn
50 55 60

Arg Ala Leu Met Ser Pro Ala Gly Met Leu Gln Gly Asp Phe Ser Leu
65 70 75 80

Arg Leu Phe Asn Val Thr Pro Gln Asp Glu Gln Lys Phe His Cys Leu
85 90 95

Val Leu Ser Pro Ser Leu Gly Phe Gln Glu Val Leu Ser Asp Glu
 100 105 110

<210> 387

<211> 238

<212> БЕЛОК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> ICOSL v99 ECD

<400> 387

Asp Thr Gln Glu Lys Glu Val Arg Ala Met Val Gly Ser Asp Val Glu
 1 5 10 15

Leu Ser Cys Ala Cys Pro Glu Gly Ser Arg Phe Asp Leu Asn Asp Val
 20 25 30

Tyr Val Tyr Trp Gln Thr Ser Glu Ser Lys Thr Val Val Thr Tyr His
 35 40 45

Ile Pro Gln Asn Ser Ser Leu Glu Asn Val Asp Ser Arg Tyr Arg Asn
 50 55 60

Arg Ala Leu Met Ser Pro Ala Gly Met Leu Arg Gly Asp Phe Ser Leu
 65 70 75 80

Arg Leu Phe Gln Val Thr Pro Gln Asp Glu Gln Lys Phe His Cys Leu
 85 90 95

Val Leu Ser Gln Ser Leu Gly Phe Gln Glu Val Leu Ser Val Glu Val
 100 105 110

Thr Leu His Val Ala Ala Asn Phe Ser Val Pro Val Val Ser Ala Pro
 115 120 125

His Ser Pro Ser Gln Asp Glu Leu Thr Phe Thr Cys Thr Ser Ile Asn
 130 135 140

Gly Tyr Pro Arg Pro Asn Val Tyr Trp Ile Asn Lys Thr Asp Asn Ser
 145 150 155 160

Leu Leu Asp Gln Ala Leu Gln Asn Asp Thr Val Phe Leu Asn Met Arg
 165 170 175

Gly Leu Tyr Asp Val Val Ser Val Leu Arg Ile Ala Arg Thr Pro Ser
 180 185 190

044346

Val Asn Ile Gly Cys Cys Ile Glu Asn Val Leu Leu Gln Gln Asn Leu
195 200 205

Thr Val Gly Ser Gln Thr Gly Asn Asp Ile Gly Glu Arg Asp Lys Ile
210 215 220

Thr Glu Asn Pro Val Ser Thr Gly Glu Lys Asn Ala Ala Thr
225 230 235

<210> 388

<211> 238

<212> БЕЛОК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> ICOSL v100 ECD

<400> 388

Asp Thr Gln Glu Lys Glu Val Arg Ala Met Val Gly Ser Asp Val Glu
1 5 10 15

Leu Ser Cys Ala Cys Pro Glu Gly Ser Arg Phe Asp Leu Asn Asp Val
20 25 30

Tyr Val Tyr Trp Gln Thr Ser Glu Ser Lys Thr Val Val Thr Tyr His
35 40 45

Ile Pro Gln Asn Ser Ser Leu Glu Asn Val Asp Ser Arg Tyr Arg Asn
50 55 60

Arg Ala Leu Met Ser Pro Ala Gly Met Leu Arg Gly Asp Phe Ser Leu
65 70 75 80

Arg Leu Phe Asn Val Thr Pro Gln Asp Glu Gln Lys Phe His Cys Leu
85 90 95

Val Leu Ser Gln Ser Leu Gly Phe Gln Glu Val Leu Ser Val Glu Val
100 105 110

Thr Leu His Val Ala Ala Gln Phe Ser Val Pro Val Val Ser Ala Pro
115 120 125

His Ser Pro Ser Gln Asp Glu Leu Thr Phe Thr Cys Thr Ser Ile Asn
130 135 140

Gly Tyr Pro Arg Pro Asn Val Tyr Trp Ile Asn Lys Thr Asp Asn Ser
145 150 155 160

044346

Leu Leu Asp Gln Ala Leu Gln Asn Asp Thr Val Phe Leu Asn Met Arg
 165 170 175

Gly Leu Tyr Asp Val Val Ser Val Leu Arg Ile Ala Arg Thr Pro Ser
 180 185 190

Val Asn Ile Gly Cys Cys Ile Glu Asn Val Leu Leu Gln Gln Asn Leu
 195 200 205

Thr Val Gly Ser Gln Thr Gly Asn Asp Ile Gly Glu Arg Asp Lys Ile
 210 215 220

Thr Glu Asn Pro Val Ser Thr Gly Glu Lys Asn Ala Ala Thr
 225 230 235

<210> 389

<211> 238

<212> БЕЛОК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> ICOSL v101 ECD

<400> 389

Asp Thr Gln Glu Lys Glu Val Arg Ala Met Val Gly Ser Asp Val Glu
 1 5 10 15

Leu Ser Cys Ala Cys Pro Glu Gly Ser Arg Phe Asp Leu Asn Asp Val
 20 25 30

Tyr Val Tyr Trp Gln Thr Ser Glu Ser Lys Thr Val Val Thr Tyr His
 35 40 45

Ile Pro Gln Asn Ser Ser Leu Glu Asn Val Asp Ser Arg Tyr Arg Asn
 50 55 60

Arg Ala Leu Met Ser Pro Ala Gly Met Leu Arg Gly Asp Phe Ser Leu
 65 70 75 80

Arg Leu Phe Asn Val Thr Pro Gln Asp Glu Gln Lys Phe His Cys Leu
 85 90 95

Val Leu Ser Gln Ser Leu Gly Phe Gln Glu Val Leu Ser Val Glu Val
 100 105 110

Thr Leu His Val Ala Ala Asn Phe Ser Val Pro Val Val Ser Ala Pro
 115 120 125

His Ser Pro Ser Gln Asp Glu Leu Thr Phe Thr Cys Thr Ser Ile Asn

044346

130 135 140

Gly Tyr Pro Arg Pro Asn Val Tyr Trp Ile Asn Lys Thr Asp Asn Ser
 145 150 155 160

Leu Leu Asp Gln Ala Leu Gln Gln Asp Thr Val Phe Leu Asn Met Arg
 165 170 175

Gly Leu Tyr Asp Val Val Ser Val Leu Arg Ile Ala Arg Thr Pro Ser
 180 185 190

Val Asn Ile Gly Cys Cys Ile Glu Asn Val Leu Leu Gln Gln Asn Leu
 195 200 205

Thr Val Gly Ser Gln Thr Gly Asn Asp Ile Gly Glu Arg Asp Lys Ile
 210 215 220

Thr Glu Asn Pro Val Ser Thr Gly Glu Lys Asn Ala Ala Thr
 225 230 235

<210> 390
 <211> 238
 <212> БЕЛОК
 <213> Искусственная последовательность

<220>
 <223> ICOSL v102 ECD

<400> 390

Asp Thr Gln Glu Lys Glu Val Arg Ala Met Val Gly Ser Asp Val Glu
 1 5 10 15

Leu Ser Cys Ala Cys Pro Glu Gly Ser Arg Phe Asp Leu Asn Asp Val
 20 25 30

Tyr Val Tyr Trp Gln Thr Ser Glu Ser Lys Thr Val Val Thr Tyr His
 35 40 45

Ile Pro Gln Asn Ser Ser Leu Glu Asn Val Asp Ser Arg Tyr Arg Asn
 50 55 60

Arg Ala Leu Met Ser Pro Ala Gly Met Leu Arg Gly Asp Phe Ser Leu
 65 70 75 80

Arg Leu Phe Asn Val Thr Pro Gln Asp Glu Gln Lys Phe His Cys Leu
 85 90 95

Val Leu Ser Gln Ser Leu Gly Phe Gln Glu Val Leu Ser Val Glu Val
 100 105 110

Thr Leu His Val Ala Ala Asn Phe Ser Val Pro Val Val Ser Ala Pro
 115 120 125

His Ser Pro Ser Gln Asp Glu Leu Thr Phe Thr Cys Thr Ser Ile Asn
 130 135 140

Gly Tyr Pro Arg Pro Asn Val Tyr Trp Ile Asn Lys Thr Asp Asn Ser
 145 150 155 160

Leu Leu Asp Gln Ala Leu Gln Asn Asp Thr Val Phe Leu Asn Met Arg
 165 170 175

Gly Leu Tyr Asp Val Val Ser Val Leu Arg Ile Ala Arg Thr Pro Ser
 180 185 190

Val Asn Ile Gly Cys Cys Ile Glu Asn Val Leu Leu Gln Gln Gln Leu
 195 200 205

Thr Val Gly Ser Gln Thr Gly Asn Asp Ile Gly Glu Arg Asp Lys Ile
 210 215 220

Thr Glu Asn Pro Val Ser Thr Gly Glu Lys Asn Ala Ala Thr
 225 230 235

<210> 391

<211> 238

<212> БЕЛОК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> ICOSL v103 ECD

<220>

<221> ВАРИАНТ

<222> (207)..(207)

<223> X = N или Q

<400> 391

Asp Thr Gln Glu Lys Glu Val Arg Ala Met Val Gly Ser Asp Val Glu
 1 5 10 15

Leu Ser Cys Ala Cys Pro Glu Gly Ser Arg Phe Asp Leu Asn Asp Val
 20 25 30

Tyr Val Tyr Trp Gln Thr Ser Glu Ser Lys Thr Val Val Thr Tyr His
 35 40 45

Ile Pro Gln Gln Ser Ser Leu Glu Asn Val Asp Ser Arg Tyr Arg Asn

044346

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

<210> 392
 <211> 238
 <212> БЕЛОК
 <213> Искусственная последовательность

<220>
 <223> ICOSL v104 ECD

<220>
 <221> ВАРИАНТ
 <222> (168)..(168)
 <223> X = N или Q

<220>
 <221> ВАРИАНТ

<222> (207)..(207)

<223> X = N или Q

<400> 392

Asp Thr Gln Glu Lys Glu Val Arg Ala Met Val Gly Ser Asp Val Glu
1 5 10 15

Leu Ser Cys Ala Cys Pro Glu Gly Ser Arg Phe Asp Leu Asn Asp Val
20 25 30

Tyr Val Tyr Trp Gln Thr Ser Glu Ser Lys Thr Val Val Thr Tyr His
35 40 45

Ile Pro Gln Asn Ser Ser Leu Glu Asn Val Asp Ser Arg Tyr Arg Asn
50 55 60

Arg Ala Leu Met Ser Pro Ala Gly Met Leu Arg Gly Asp Phe Ser Leu
65 70 75 80

Arg Leu Phe Asn Val Thr Pro Gln Asp Glu Gln Lys Phe His Cys Leu
85 90 95

Val Leu Ser Gln Ser Leu Gly Phe Gln Glu Val Leu Ser Val Glu Val
100 105 110

Thr Leu His Val Ala Ala Asn Phe Ser Val Pro Val Val Ser Ala Pro
115 120 125

His Ser Pro Ser Gln Asp Glu Leu Thr Phe Thr Cys Thr Ser Ile Asn
130 135 140

Gly Tyr Pro Arg Pro Asn Val Tyr Trp Ile Asn Lys Thr Asp Asn Ser
145 150 155 160

Leu Leu Asp Gln Ala Leu Gln Xaa Asp Thr Val Phe Leu Asn Met Arg
165 170 175

Gly Leu Tyr Asp Val Val Ser Val Leu Arg Ile Ala Arg Thr Pro Ser
180 185 190

Val Asn Ile Gly Cys Cys Ile Glu Asn Val Leu Leu Gln Gln Xaa Leu
195 200 205

Thr Val Gly Ser Gln Thr Gly Asn Asp Ile Gly Glu Arg Asp Lys Ile
210 215 220

Thr Glu Asn Pro Val Ser Thr Gly Glu Lys Asn Ala Ala Thr
225 230 235

<210> 393
 <211> 238
 <212> БЕЛОК
 <213> Искусственная последовательность

 <220>
 <223> ICOSL v105 ECD

 <400> 393

 Asp Thr Gln Glu Lys Glu Val Arg Ala Met Val Gly Ser Asp Val Glu
 1 5 10 15

 Leu Ser Cys Ala Cys Pro Glu Gly Ser Arg Phe Asp Leu Asn Asp Val
 20 25 30

 Tyr Val Tyr Trp Gln Thr Ser Glu Ser Lys Thr Val Val Thr Tyr His
 35 40 45

 Ile Pro Gln Gln Ser Ser Leu Glu Asn Val Asp Ser Arg Tyr Arg Asn
 50 55 60

 Arg Ala Leu Met Ser Pro Ala Gly Met Leu Arg Gly Asp Phe Ser Leu
 65 70 75 80

 Arg Leu Phe Asn Val Thr Pro Gln Asp Glu Gln Lys Phe His Cys Leu
 85 90 95

 Val Leu Ser Gln Ser Leu Gly Phe Gln Glu Val Leu Ser Val Glu Val
 100 105 110

 Thr Leu His Val Ala Ala Asn Phe Ser Val Pro Val Val Ser Ala Pro
 115 120 125

 His Ser Pro Ser Gln Asp Glu Leu Thr Phe Thr Cys Thr Ser Ile Asn
 130 135 140

 Gly Tyr Pro Arg Pro Asn Val Tyr Trp Ile Asn Lys Thr Asp Asn Ser
 145 150 155 160

 Leu Leu Asp Gln Ala Leu Gln Gln Asp Thr Val Phe Leu Asn Met Arg
 165 170 175

 Gly Leu Tyr Asp Val Val Ser Val Leu Arg Ile Ala Arg Thr Pro Ser
 180 185 190

 Val Asn Ile Gly Cys Cys Ile Glu Asn Val Leu Leu Gln Gln Asn Leu
 195 200 205

044346

Thr Val Gly Ser Gln Thr Gly Asn Asp Ile Gly Glu Arg Asp Lys Ile
 210 215 220

Thr Glu Asn Pro Val Ser Thr Gly Glu Lys Asn Ala Ala Thr
 225 230 235

<210> 394

<211> 238

<212> БЕЛОК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> ICOSL v106 ECD

<400> 394

Asp Thr Gln Glu Lys Glu Val Arg Ala Met Val Gly Ser Asp Val Glu
 1 5 10 15

Leu Ser Cys Ala Cys Pro Glu Gly Ser Arg Phe Asp Leu Asn Asp Val
 20 25 30

Tyr Val Tyr Trp Gln Thr Ser Glu Ser Lys Thr Val Val Thr Tyr His
 35 40 45

Ile Pro Gln Asn Ser Ser Leu Glu Asn Val Asp Ser Arg Tyr Arg Asn
 50 55 60

Arg Ala Leu Met Ser Pro Ala Gly Met Leu Arg Gly Asp Phe Ser Leu
 65 70 75 80

Arg Leu Phe Gln Val Thr Pro Gln Asp Glu Gln Lys Phe His Cys Leu
 85 90 95

Val Leu Ser Gln Ser Leu Gly Phe Gln Glu Val Leu Ser Val Glu Val
 100 105 110

Thr Leu His Val Ala Ala Asn Phe Ser Val Pro Val Val Ser Ala Pro
 115 120 125

His Ser Pro Ser Gln Asp Glu Leu Thr Phe Thr Cys Thr Ser Ile Asn
 130 135 140

Gly Tyr Pro Arg Pro Asn Val Tyr Trp Ile Asn Lys Thr Asp Asn Ser
 145 150 155 160 165

Leu Leu Asp Gln Ala Leu Gln Asn Asp Thr Val Phe Leu Asn Met Arg
 165 170 175

044346

Gly Leu Tyr Asp Val Val Ser Val Leu Arg Ile Ala Arg Thr Pro Ser
180 185 190

Val Asn Ile Gly Cys Cys Ile Glu Asn Val Leu Leu Gln Gln Gln Leu
195 200 205

Thr Val Gly Ser Gln Thr Gly Asn Asp Ile Gly Glu Arg Asp Lys Ile
210 215 220

Thr Glu Asn Pro Val Ser Thr Gly Glu Lys Asn Ala Ala Thr
225 230 235

<210> 395

<211> 238

<212> БЕЛОК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> ICOSL v107 ECD

<400> 395

Asp Thr Gln Glu Lys Glu Val Arg Ala Met Val Gly Ser Asp Val Glu
1 5 10 15

Leu Ser Cys Ala Cys Pro Glu Gly Ser Arg Phe Asp Leu Asn Asp Val
20 25 30

Tyr Val Tyr Trp Gln Thr Ser Glu Ser Lys Thr Val Val Thr Tyr His
35 40 45

Ile Pro Gln Asn Ser Ser Leu Glu Asn Val Asp Ser Arg Tyr Arg Asn
50 55 60

Arg Ala Leu Met Ser Pro Ala Gly Met Leu Arg Gly Asp Phe Ser Leu
65 70 75 80

Arg Leu Phe Asn Val Thr Pro Gln Asp Glu Gln Lys Phe His Cys Leu
85 90 95

Val Leu Ser Gln Ser Leu Gly Phe Gln Glu Val Leu Ser Val Glu Val
100 105 110

Thr Leu His Val Ala Ala Asn Phe Ser Val Pro Val Val Ser Ala Pro
115 120 125

His Ser Pro Ser Gln Asp Glu Leu Thr Phe Thr Cys Thr Ser Ile Asn
130 135 140

Gly Tyr Pro Arg Pro Asn Val Tyr Trp Ile Gln Lys Thr Asp Asn Ser

044346

145 150 155 160
Leu Leu Asp Gln Ala Leu Gln Asn Asp Thr Val Phe Leu Asn Met Arg
 165 170 175

Gly Leu Tyr Asp Val Val Ser Val Leu Arg Ile Ala Arg Thr Pro Ser
 180 185 190

Val Asn Ile Gly Cys Cys Ile Glu Asn Val Leu Leu Gln Gln Gln Leu
 195 200 205

Thr Val Gly Ser Gln Thr Gly Asn Asp Ile Gly Glu Arg Asp Lys Ile
 210 215 220

Thr Glu Asn Pro Val Ser Thr Gly Glu Lys Asn Ala Ala Thr
225 230 235

- <210> 396
- <211> 238
- <212> БЕЛОК
- <213> Искусственная последовательность

- <220>
- <223> ICOSL v108 ECD

- <400> 396

Asp Thr Gln Glu Lys Glu Val Arg Ala Met Val Gly Ser Asp Val Glu
1 5 10 15

Leu Ser Cys Ala Cys Pro Glu Gly Ser Arg Phe Asp Leu Asn Asp Val
20 25 30

Tyr Val Tyr Trp Gln Thr Ser Glu Ser Lys Thr Val Val Thr Tyr His
35 40 45

Ile Pro Gln Asn Ser Ser Leu Glu Asn Val Asp Ser Arg Tyr Arg Asn
50 55 60

Arg Ala Leu Met Ser Pro Ala Gly Met Leu Arg Gly Asp Phe Ser Leu
65 70 75 80

Arg Leu Phe Asn Val Thr Pro Gln Asp Glu Gln Lys Phe His Cys Leu
85 90 95

Val Leu Ser Gln Ser Leu Gly Phe Gln Glu Val Leu Ser Val Glu Val
100 105 110

Thr Leu His Val Ala Ala Gln Phe Ser Val Pro Val Val Ser Ala Pro
115 120 125

044346

His Ser Pro Ser Gln Asp Glu Leu Thr Phe Thr Cys Thr Ser Ile Asn
 130 135 140

Gly Tyr Pro Arg Pro Asn Val Tyr Trp Ile Asn Lys Thr Asp Asn Ser
 145 150 155 160

Leu Leu Asp Gln Ala Leu Gln Gln Asp Thr Val Phe Leu Asn Met Arg
 165 170 175

Gly Leu Tyr Asp Val Val Ser Val Leu Arg Ile Ala Arg Thr Pro Ser
 180 185 190

Val Asn Ile Gly Cys Cys Ile Glu Asn Val Leu Leu Gln Gln Asn Leu
 195 200 205

Thr Val Gly Ser Gln Thr Gly Asn Asp Ile Gly Glu Arg Asp Lys Ile
 210 215 220

Thr Glu Asn Pro Val Ser Thr Gly Glu Lys Asn Ala Ala Thr
 225 230 235

<210> 397

<211> 238

<212> БЕЛОК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> ICOSL v109 ECD

<400> 397

Asp Thr Gln Glu Lys Glu Val Arg Ala Met Val Gly Ser Asp Val Glu
 1 5 10 15

Leu Ser Cys Ala Cys Pro Glu Gly Ser Arg Phe Asp Leu Asn Asp Val
 20 25 30

Tyr Val Tyr Trp Gln Thr Ser Glu Ser Lys Thr Val Val Thr Tyr His
 35 40 45

Ile Pro Gln Asn Ser Ser Leu Glu Asn Val Asp Ser Arg Tyr Arg Asn
 50 55 60

Arg Ala Leu Met Ser Pro Ala Gly Met Leu Arg Gly Asp Phe Ser Leu
 65 70 75 80

Arg Leu Phe Asn Val Thr Pro Gln Asp Glu Gln Lys Phe His Cys Leu
 85 90 95

044346

Val Leu Ser Gln Ser Leu Gly Phe Gln Glu Val Leu Ser Val Glu Val
 100 105 110

Thr Leu His Val Ala Ala Gln Phe Ser Val Pro Val Val Ser Ala Pro
 115 120 125

His Ser Pro Ser Gln Asp Glu Leu Thr Phe Thr Cys Thr Ser Ile Asn
 130 135 140

Gly Tyr Pro Arg Pro Asn Val Tyr Trp Ile Asn Lys Thr Asp Asn Ser
 145 150 155 160

Leu Leu Asp Gln Ala Leu Gln Asn Asp Thr Val Phe Leu Asn Met Arg
 165 170 175

Gly Leu Tyr Asp Val Val Ser Val Leu Arg Ile Ala Arg Thr Pro Ser
 180 185 190

Val Asn Ile Gly Cys Cys Ile Glu Asn Val Leu Leu Gln Gln Gln Leu
 195 200 205

Thr Val Gly Ser Gln Thr Gly Asn Asp Ile Gly Glu Arg Asp Lys Ile
 210 215 220

Thr Glu Asn Pro Val Ser Thr Gly Glu Lys Asn Ala Ala Thr
 225 230 235

<210> 398

<211> 238

<212> БЕЛОК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> ICOSL v110 ECD

<220>

<221> ВАРИАНТ

<222> (155)..(155)

<223> X = N или Q

<400> 398

Asp Thr Gln Glu Lys Glu Val Arg Ala Met Val Gly Ser Asp Val Glu
 1 5 10 15

Leu Ser Cys Ala Cys Pro Glu Gly Ser Arg Phe Asp Leu Asn Asp Val
 20 25 30

Tyr Val Tyr Trp Gln Thr Ser Glu Ser Lys Thr Val Val Thr Tyr His
 35 40 45

044346

Ile Pro Gln Asn Ser Ser Leu Glu Asn Val Asp Ser Arg Tyr Arg Asn
50 55 60

Arg Ala Leu Met Ser Pro Ala Gly Met Leu Arg Gly Asp Phe Ser Leu
65 70 75 80

Arg Leu Phe Asn Val Thr Pro Gln Asp Glu Gln Lys Phe His Cys Leu
85 90 95

Val Leu Ser Gln Ser Leu Gly Phe Gln Glu Val Leu Ser Val Glu Val
100 105 110

Thr Leu His Val Ala Ala Gln Phe Ser Val Pro Val Val Ser Ala Pro
115 120 125

His Ser Pro Ser Gln Asp Glu Leu Thr Phe Thr Cys Thr Ser Ile Asn
130 135 140

Gly Tyr Pro Arg Pro Asn Val Tyr Trp Ile Xaa Lys Thr Asp Asn Ser
145 150 155 160

Leu Leu Asp Gln Ala Leu Gln Asn Asp Thr Val Phe Leu Asn Met Arg
165 170 175

Gly Leu Tyr Asp Val Val Ser Val Leu Arg Ile Ala Arg Thr Pro Ser
180 185 190

Val Asn Ile Gly Cys Cys Ile Glu Asn Val Leu Leu Gln Gln Asn Leu
195 200 205

Thr Val Gly Ser Gln Thr Gly Asn Asp Ile Gly Glu Arg Asp Lys Ile
210 215 220

Thr Glu Asn Pro Val Ser Thr Gly Glu Lys Asn Ala Ala Thr
225 230 235

<210> 399

<211> 238

<212> БЕЛОК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> ICOSL v111 ECD

<400> 399

Asp Thr Gln Glu Lys Glu Val Arg Ala Met Val Gly Ser Asp Val Glu
1 5 10 15

044346

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

<210> 400

<211> 238

<212> БЕЛОК

<213> Искусственная последовательность

<220>

044346

<223> ICOSL v112 ECD

<400> 400

Asp Thr Gln Glu Lys Glu Val Arg Ala Met Val Gly Ser Asp Val Glu
1 5 10 15

Leu Ser Cys Ala Cys Pro Glu Gly Ser Arg Phe Asp Leu Asn Asp Val
20 25 30

Tyr Val Tyr Trp Gln Thr Ser Glu Ser Lys Thr Val Val Thr Tyr His
35 40 45

Ile Pro Gln Gln Ser Ser Leu Glu Asn Val Asp Ser Arg Tyr Arg Asn
50 55 60

Arg Ala Leu Met Ser Pro Ala Gly Met Leu Arg Gly Asp Phe Ser Leu
65 70 75 80

Arg Leu Phe Asn Val Thr Pro Gln Asp Glu Gln Lys Phe His Cys Leu
85 90 95

Val Leu Ser Gln Ser Leu Gly Phe Gln Glu Val Leu Ser Val Glu Val
100 105 110

Thr Leu His Val Ala Ala Gln Phe Ser Val Pro Val Val Ser Ala Pro
115 120 125

His Ser Pro Ser Gln Asp Glu Leu Thr Phe Thr Cys Thr Ser Ile Asn
130 135 140

Gly Tyr Pro Arg Pro Asn Val Tyr Trp Ile Asn Lys Thr Asp Asn Ser
145 150 155 160

Leu Leu Asp Gln Ala Leu Gln Asn Asp Thr Val Phe Leu Asn Met Arg
165 170 175

Gly Leu Tyr Asp Val Val Ser Val Leu Arg Ile Ala Arg Thr Pro Ser
180 185 190

Val Asn Ile Gly Cys Cys Ile Glu Asn Val Leu Leu Gln Gln Asn Leu
195 200 205

Thr Val Gly Ser Gln Thr Gly Asn Asp Ile Gly Glu Arg Asp Lys Ile
210 215 220

Thr Glu Asn Pro Val Ser Thr Gly Glu Lys Asn Ala Ala Thr
225 230 235

044346

<210> 401
 <211> 238
 <212> БЕЛОК
 <213> Искусственная последовательность

<220>
 <223> ICOSL v113 ECD

<400> 401

Asp Thr Gln Glu Lys Glu Val Arg Ala Met Val Gly Ser Asp Val Glu
 1 5 10 15

Leu Ser Cys Ala Cys Pro Glu Gly Ser Arg Phe Asp Leu Asn Asp Val
 20 25 30

Tyr Val Tyr Trp Gln Thr Ser Glu Ser Lys Thr Val Val Thr Tyr His
 35 40 45

Ile Pro Gln Asn Ser Ser Leu Glu Asn Val Asp Ser Arg Tyr Arg Asn
 50 55 60

Arg Ala Leu Met Ser Pro Ala Gly Met Leu Arg Gly Asp Phe Ser Leu
 65 70 75 80

Arg Leu Phe Gln Val Thr Pro Gln Asp Glu Gln Lys Phe His Cys Leu
 85 90 95

Val Leu Ser Gln Ser Leu Gly Phe Gln Glu Val Leu Ser Val Glu Val
 100 105 110

Thr Leu His Val Ala Ala Gln Phe Ser Val Pro Val Val Ser Ala Pro
 115 120 125

His Ser Pro Ser Gln Asp Glu Leu Thr Phe Thr Cys Thr Ser Ile Asn
 130 135 140

Gly Tyr Pro Arg Pro Asn Val Tyr Trp Ile Asn Lys Thr Asp Asn Ser
 145 150 155 160

Leu Leu Asp Gln Ala Leu Gln Asn Asp Thr Val Phe Leu Asn Met Arg
 165 170 175

Gly Leu Tyr Asp Val Val Ser Val Leu Arg Ile Ala Arg Thr Pro Ser
 180 185 190

Val Asn Ile Gly Cys Cys Ile Glu Asn Val Leu Leu Gln Gln Asn Leu
 195 200 205

044346

Thr Val Gly Ser Gln Thr Gly Asn Asp Ile Gly Glu Arg Asp Lys Ile
 210 215 220

Thr Glu Asn Pro Val Ser Thr Gly Glu Lys Asn Ala Ala Thr
 225 230 235

<210> 402

<211> 238

<212> БЕЛОК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Искусственная последовательность

<400> 402

Asp Thr Gln Glu Lys Glu Val Arg Ala Met Val Gly Ser Asp Val Glu
 1 5 10 15

Leu Ser Cys Ala Cys Pro Glu Gly Ser Arg Phe Asp Leu Asn Asp Val
 20 25 30

Tyr Val Tyr Trp Gln Thr Ser Glu Ser Lys Thr Val Val Thr Tyr His
 35 40 45

Ile Pro Gln Gln Ser Ser Leu Glu Asn Val Asp Ser Arg Tyr Arg Asn
 50 55 60

Arg Ala Leu Met Ser Pro Ala Gly Met Leu Arg Gly Asp Phe Ser Leu
 65 70 75 80

Arg Leu Phe Gln Val Thr Pro Gln Asp Glu Gln Lys Phe His Cys Leu
 85 90 95

Val Leu Ser Gln Ser Leu Gly Phe Gln Glu Val Leu Ser Val Glu Val
 100 105 110

Thr Leu His Val Ala Ala Asn Phe Ser Val Pro Val Val Ser Ala Pro
 115 120 125

His Ser Pro Ser Gln Asp Glu Leu Thr Phe Thr Cys Thr Ser Ile Asn
 130 135 140

Gly Tyr Pro Arg Pro Asn Val Tyr Trp Ile Asn Lys Thr Asp Asn Ser
 145 150 155 160 165

Leu Leu Asp Gln Ala Leu Gln Gln Asp Thr Val Phe Leu Asn Met Arg
 165 170 175

Gly Leu Tyr Asp Val Val Ser Val Leu Arg Ile Ala Arg Thr Pro Ser

044346

180 185 190

Val Asn Ile Gly Cys Cys Ile Glu Asn Val Leu Leu Gln Gln Asn Leu
195 200 205

Thr Val Gly Ser Gln Thr Gly Asn Asp Ile Gly Glu Arg Asp Lys Ile
210 215 220

Thr Glu Asn Pro Val Ser Thr Gly Glu Lys Asn Ala Ala Thr
225 230 235

<210> 403
<211> 238
<212> БЕЛОК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> ICOSL v115 ECD

<400> 403

Asp Thr Gln Glu Lys Glu Val Arg Ala Met Val Gly Ser Asp Val Glu
1 5 10 15

Leu Ser Cys Ala Cys Pro Glu Gly Ser Arg Phe Asp Leu Asn Asp Val
20 25 30

Tyr Val Tyr Trp Gln Thr Ser Glu Ser Lys Thr Val Val Thr Tyr His
35 40 45

Ile Pro Gln Gln Ser Ser Leu Glu Asn Val Asp Ser Arg Tyr Arg Asn
50 55 60

Arg Ala Leu Met Ser Pro Ala Gly Met Leu Arg Gly Asp Phe Ser Leu
65 70 75 80

Arg Leu Phe Gln Val Thr Pro Gln Asp Glu Gln Lys Phe His Cys Leu
85 90 95

Val Leu Ser Gln Ser Leu Gly Phe Gln Glu Val Leu Ser Val Glu Val
100 105 110

Thr Leu His Val Ala Ala Asn Phe Ser Val Pro Val Val Ser Ala Pro
115 120 125

His Ser Pro Ser Gln Asp Glu Leu Thr Phe Thr Cys Thr Ser Ile Asn
130 135 140

Gly Tyr Pro Arg Pro Asn Val Tyr Trp Ile Asn Lys Thr Asp Asn Ser
145 150 155 160

044346

Leu Leu Asp Gln Ala Leu Gln Asn Asp Thr Val Phe Leu Asn Met Arg
 165 170 175

Gly Leu Tyr Asp Val Val Ser Val Leu Arg Ile Ala Arg Thr Pro Ser
 180 185 190

Val Asn Ile Gly Cys Cys Ile Glu Asn Val Leu Leu Gln Gln Gln Leu
 195 200 205

Thr Val Gly Ser Gln Thr Gly Asn Asp Ile Gly Glu Arg Asp Lys Ile
 210 215 220

Thr Glu Asn Pro Val Ser Thr Gly Glu Lys Asn Ala Ala Thr
 225 230 235

<210> 404

<211> 238

<212> БЕЛОК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> ICOSL v116 ECD

<400> 404

Asp Thr Gln Glu Lys Glu Val Arg Ala Met Val Gly Ser Asp Val Glu
 1 5 10 15

Leu Ser Cys Ala Cys Pro Glu Gly Ser Arg Phe Asp Leu Asn Asp Val
 20 25 30

Tyr Val Tyr Trp Gln Thr Ser Glu Ser Lys Thr Val Val Thr Tyr His
 35 40 45

Ile Pro Gln Asn Ser Ser Leu Glu Asn Val Asp Ser Arg Tyr Arg Asn
 50 55 60

Arg Ala Leu Met Ser Pro Ala Gly Met Leu Arg Gly Asp Phe Ser Leu
 65 70 75 80

Arg Leu Phe Gln Val Thr Pro Gln Asp Glu Gln Lys Phe His Cys Leu
 85 90 95

Val Leu Ser Gln Ser Leu Gly Phe Gln Glu Val Leu Ser Val Glu Val
 100 105 110

Thr Leu His Val Ala Ala Asn Phe Ser Val Pro Val Val Ser Ala Pro
 115 120 125

044346

His Ser Pro Ser Gln Asp Glu Leu Thr Phe Thr Cys Thr Ser Ile Asn
 130 135 140

Gly Tyr Pro Arg Pro Asn Val Tyr Trp Ile Gln Lys Thr Asp Asn Ser
 145 150 155 160

Leu Leu Asp Gln Ala Leu Gln Gln Asp Thr Val Phe Leu Asn Met Arg
 165 170 175

Gly Leu Tyr Asp Val Val Ser Val Leu Arg Ile Ala Arg Thr Pro Ser
 180 185 190

Val Asn Ile Gly Cys Cys Ile Glu Asn Val Leu Leu Gln Gln Asn Leu
 195 200 205

Thr Val Gly Ser Gln Thr Gly Asn Asp Ile Gly Glu Arg Asp Lys Ile
 210 215 220

Thr Glu Asn Pro Val Ser Thr Gly Glu Lys Asn Ala Ala Thr
 225 230 235

<210> 405
 <211> 238
 <212> БЕЛОК
 <213> Искусственная последовательность

<220>
 <223> ICOSL v117 ECD

<400> 405

Asp Thr Gln Glu Lys Glu Val Arg Ala Met Val Gly Ser Asp Val Glu
 1 5 10 15

Leu Ser Cys Ala Cys Pro Glu Gly Ser Arg Phe Asp Leu Asn Asp Val
 20 25 30

Tyr Val Tyr Trp Gln Thr Ser Glu Ser Lys Thr Val Val Thr Tyr His
 35 40 45

Ile Pro Gln Asn Ser Ser Leu Glu Asn Val Asp Ser Arg Tyr Arg Asn
 50 55 60

Arg Ala Leu Met Ser Pro Ala Gly Met Leu Arg Gly Asp Phe Ser Leu
 65 70 75 80

Arg Leu Phe Gln Val Thr Pro Gln Asp Glu Gln Lys Phe His Cys Leu
 85 90 95

044346

Val Leu Ser Gln Ser Leu Gly Phe Gln Glu Val Leu Ser Val Glu Val
 100 105 110

Thr Leu His Val Ala Ala Asn Phe Ser Val Pro Val Val Ser Ala Pro
 115 120 125

His Ser Pro Ser Gln Asp Glu Leu Thr Phe Thr Cys Thr Ser Ile Asn
 130 135 140

Gly Tyr Pro Arg Pro Asn Val Tyr Trp Ile Asn Lys Thr Asp Asn Ser
 145 150 155 160

Leu Leu Asp Gln Ala Leu Gln Gln Asp Thr Val Phe Leu Asn Met Arg
 165 170 175

Gly Leu Tyr Asp Val Val Ser Val Leu Arg Ile Ala Arg Thr Pro Ser
 180 185 190

Val Asn Ile Gly Cys Cys Ile Glu Asn Val Leu Leu Gln Gln Gln Leu
 195 200 205

Thr Val Gly Ser Gln Thr Gly Asn Asp Ile Gly Glu Arg Asp Lys Ile
 210 215 220

Thr Glu Asn Pro Val Ser Thr Gly Glu Lys Asn Ala Ala Thr
 225 230 235

<210> 406

<211> 238

<212> БЕЛОК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> ICOSL v118 ECD

<400> 406

Asp Thr Gln Glu Lys Glu Val Arg Ala Met Val Gly Ser Asp Val Glu
 1 5 10 15

Leu Ser Cys Ala Cys Pro Glu Gly Ser Arg Phe Asp Leu Asn Asp Val
 20 25 30

Tyr Val Tyr Trp Gln Thr Ser Glu Ser Lys Thr Val Val Thr Tyr His
 35 40 45

Ile Pro Gln Asn Ser Ser Leu Glu Asn Val Asp Ser Arg Tyr Arg Asn
 50 55 60

Arg Ala Leu Met Ser Pro Ala Gly Met Leu Arg Gly Asp Phe Ser Leu

044346

65 70 75 80

Arg Leu Phe Gln Val Thr Pro Gln Asp Glu Gln Lys Phe His Cys Leu
85 90 95

Val Leu Ser Gln Ser Leu Gly Phe Gln Glu Val Leu Ser Val Glu Val
100 105 110

Thr Leu His Val Ala Ala Asn Phe Ser Val Pro Val Val Ser Ala Pro
115 120 125

His Ser Pro Ser Gln Asp Glu Leu Thr Phe Thr Cys Thr Ser Ile Asn
130 135 140

Gly Tyr Pro Arg Pro Asn Val Tyr Trp Ile His Lys Thr Asp Asn Ser
145 150 155 160

Leu Leu Asp Gln Ala Leu Gln Asn Asp Thr Val Phe Leu Asn Met Arg
165 170 175

Gly Leu Tyr Asp Val Val Ser Val Leu Arg Ile Ala Arg Thr Pro Ser
180 185 190

Val Asn Ile Gly Cys Cys Ile Glu Asn Val Leu Leu Gln Gln Gln Leu
195 200 205

Thr Val Gly Ser Gln Thr Gly Asn Asp Ile Gly Glu Arg Asp Lys Ile
210 215 220

Thr Glu Asn Pro Val Ser Thr Gly Glu Lys Asn Ala Ala Thr
225 230 235

<210> 407
<211> 238
<212> БЕЛОК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> ICOSL v119 ECD

<400> 407

Asp Thr Gln Glu Lys Glu Val Arg Ala Met Val Gly Ser Asp Val Glu
1 5 10 15

Leu Ser Cys Ala Cys Pro Glu Gly Ser Arg Phe Asp Leu Asn Asp Val
20 25 30

Tyr Val Tyr Trp Gln Thr Ser Glu Ser Lys Thr Val Val Thr Tyr His
35 40 45

044346

Ile Pro Gln Asn Ser Ser Leu Glu Asn Val Asp Ser Arg Tyr Arg Asn
50 55 60

Arg Ala Leu Met Ser Pro Ala Gly Met Leu Arg Gly Asp Phe Ser Leu
65 70 75 80

Arg Leu Phe Asn Val Thr Pro Gln Asp Glu Gln Lys Phe His Cys Leu
85 90 95

Val Leu Ser Gln Ser Leu Gly Phe Gln Glu Val Leu Ser Val Glu Val
100 105 110

Thr Leu His Val Ala Ala Asn Phe Ser Val Pro Val Val Ser Ala Pro
115 120 125

His Ser Pro Ser Gln Asp Glu Leu Thr Phe Thr Cys Thr Ser Ile Asn
130 135 140

Gly Tyr Pro Arg Pro Asn Val Tyr Trp Ile Gln Lys Thr Asp Asn Ser
145 150 155 160

Leu Leu Asp Gln Ala Leu Gln Gln Asp Thr Val Phe Leu Asn Met Arg
165 170 175

Gly Leu Tyr Asp Val Val Ser Val Leu Arg Ile Ala Arg Thr Pro Ser
180 185 190

Val Asn Ile Gly Cys Cys Ile Glu Asn Val Leu Leu Gln Gln Gln Leu
195 200 205

Thr Val Gly Ser Gln Thr Gly Asn Asp Ile Gly Glu Arg Asp Lys Ile
210 215 220

Thr Glu Asn Pro Val Ser Thr Gly Glu Lys Asn Ala Ala Thr
225 230 235

<210> 408

<211> 238

<212> БЕЛОК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> ICOSL v120 ECD

<400> 408

Asp Thr Gln Glu Lys Glu Val Arg Ala Met Val Gly Ser Asp Val Glu
1 5 10 15

044346

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

<210> 409

<211> 238

<212> БЕЛОК

<213> Искусственная последовательность

<220>

044346

<223> ICOSL v121 ECD

<400> 409

Asp Thr Gln Glu Lys Glu Val Arg Ala Met Val Gly Ser Asp Val Glu
 1 5 10 15

Leu Ser Cys Ala Cys Pro Glu Gly Ser Arg Phe Asp Leu Asn Asp Val
 20 25 30

Tyr Val Tyr Trp Gln Thr Ser Glu Ser Lys Thr Val Val Thr Tyr His
 35 40 45

Ile Pro Gln Asn Ser Ser Leu Glu Asn Val Asp Ser Arg Tyr Arg Asn
 50 55 60

Arg Ala Leu Met Ser Pro Ala Gly Met Leu Arg Gly Asp Phe Ser Leu
 65 70 75 80

Arg Leu Phe Asn Val Thr Pro Gln Asp Glu Gln Lys Phe His Cys Leu
 85 90 95

Val Leu Ser Gln Ser Leu Gly Phe Gln Glu Val Leu Ser Val Glu Val
 100 105 110

Thr Leu His Val Ala Ala Gln Phe Ser Val Pro Val Val Ser Ala Pro
 115 120 125

His Ser Pro Ser Gln Asp Glu Leu Thr Phe Thr Cys Thr Ser Ile Asn
 130 135 140

Gly Tyr Pro Arg Pro Asn Val Tyr Trp Ile Asn Lys Thr Asp Asn Ser
 145 150 155 160

Leu Leu Asp Gln Ala Leu Gln Gln Asp Thr Val Phe Leu Asn Met Arg
 165 170 175

Gly Leu Tyr Asp Val Val Ser Val Leu Arg Ile Ala Arg Thr Pro Ser
 180 185 190

Val Asn Ile Gly Cys Cys Ile Glu Asn Val Leu Leu Gln Gln Gln Leu
 195 200 205

Thr Val Gly Ser Gln Thr Gly Asn Asp Ile Gly Glu Arg Asp Lys Ile
 210 215 220

Thr Glu Asn Pro Val Ser Thr Gly Glu Lys Asn Ala Ala Thr
 225 230 235

044346

<210> 410
 <211> 238
 <212> БЕЛОК
 <213> Искусственная последовательность

<220>
 <223> ICOSL v122 ECD

<400> 410

Asp Thr Gln Glu Lys Glu Val Arg Ala Met Val Gly Ser Asp Val Glu
 1 5 10 15

Leu Ser Cys Ala Cys Pro Glu Gly Ser Arg Phe Asp Leu Asn Asp Val
 20 25 30

Tyr Val Tyr Trp Gln Thr Ser Glu Ser Lys Thr Val Val Thr Tyr His
 35 40 45

Ile Pro Gln Asn Ser Ser Leu Glu Asn Val Asp Ser Arg Tyr Arg Asn
 50 55 60

Arg Ala Leu Met Ser Pro Ala Gly Met Leu Arg Gly Asp Phe Ser Leu
 65 70 75 80

Arg Leu Phe Gln Val Thr Pro Gln Asp Glu Gln Lys Phe His Cys Leu
 85 90 95

Val Leu Ser Gln Ser Leu Gly Phe Gln Glu Val Leu Ser Val Glu Val
 100 105 110

Thr Leu His Val Ala Ala Gln Phe Ser Val Pro Val Val Ser Ala Pro
 115 120 125

His Ser Pro Ser Gln Asp Glu Leu Thr Phe Thr Cys Thr Ser Ile Asn
 130 135 140

Gly Tyr Pro Arg Pro Asn Val Tyr Trp Ile Asn Lys Thr Asp Asn Ser
 145 150 155 160

Leu Leu Asp Gln Ala Leu Gln Asn Asp Thr Val Phe Leu Asn Met Arg
 165 170 175

Gly Leu Tyr Asp Val Val Ser Val Leu Arg Ile Ala Arg Thr Pro Ser
 180 185 190

Val Asn Ile Gly Cys Cys Ile Glu Asn Val Leu Leu Gln Gln Gln Leu
 195 200 205

044346

Thr Val Gly Ser Gln Thr Gly Asn Asp Ile Gly Glu Arg Asp Lys Ile
 210 215 220

Thr Glu Asn Pro Val Ser Thr Gly Glu Lys Asn Ala Ala Thr
 225 230 235

<210> 411

<211> 238

<212> БЕЛОК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> ICOSL v123 ECD

<400> 411

Asp Thr Gln Glu Lys Glu Val Arg Ala Met Val Gly Ser Asp Val Glu
 1 5 10 15

Leu Ser Cys Ala Cys Pro Glu Gly Ser Arg Phe Asp Leu Asn Asp Val
 20 25 30

Tyr Val Tyr Trp Gln Thr Ser Glu Ser Lys Thr Val Val Thr Tyr His
 35 40 45

Ile Pro Gln Asn Ser Ser Leu Glu Asn Val Asp Ser Arg Tyr Arg Asn
 50 55 60

Arg Ala Leu Met Ser Pro Ala Gly Met Leu Arg Gly Asp Phe Ser Leu
 65 70 75 80

Arg Leu Phe Asn Val Thr Pro Gln Asp Glu Gln Lys Phe His Cys Leu
 85 90 95

Val Leu Ser Gln Ser Leu Gly Phe Gln Glu Val Leu Ser Val Glu Val
 100 105 110

Thr Leu His Val Ala Ala Gln Phe Ser Val Pro Val Val Ser Ala Pro
 115 120 125

His Ser Pro Ser Gln Asp Glu Leu Thr Phe Thr Cys Thr Ser Ile Asn
 130 135 140

Gly Tyr Pro Arg Pro Asn Val Tyr Trp Ile His Lys Thr Asp Asn Ser
 145 150 155 160 165

Leu Leu Asp Gln Ala Leu Gln Asn Asp Thr Val Phe Leu Asn Met Arg
 165 170 175

Gly Leu Tyr Asp Val Val Ser Val Leu Arg Ile Ala Arg Thr Pro Ser

044346

180 185 190

Val Asn Ile Gly Cys Cys Ile Glu Asn Val Leu Leu Gln Gln Gln Leu
 195 200 205

Thr Val Gly Ser Gln Thr Gly Asn Asp Ile Gly Glu Arg Asp Lys Ile
 210 215 220

Thr Glu Asn Pro Val Ser Thr Gly Glu Lys Asn Ala Ala Thr
 225 230 235

<210> 412
 <211> 238
 <212> БЕЛОК
 <213> Искусственная последовательность

<220>
 <223> ICOSL v124 ECD

<400> 412

Asp Thr Gln Glu Lys Glu Val Arg Ala Met Val Gly Ser Asp Val Glu
 1 5 10 15

Leu Ser Cys Ala Cys Pro Glu Gly Ser Arg Phe Asp Leu Asn Asp Val
 20 25 30

Tyr Val Tyr Trp Gln Thr Ser Glu Ser Lys Thr Val Val Thr Tyr His
 35 40 45

Ile Pro Gln Asn Ser Ser Leu Glu Asn Val Asp Ser Arg Tyr Arg Asn
 50 55 60

Arg Ala Leu Met Ser Pro Ala Gly Met Leu Arg Gly Asp Phe Ser Leu
 65 70 75 80

Arg Leu Phe Gln Val Thr Pro Gln Asp Glu Gln Lys Phe His Cys Leu
 85 90 95

Val Leu Ser Gln Ser Leu Gly Phe Gln Glu Val Leu Ser Val Glu Val
 100 105 110

Thr Leu His Val Ala Ala Gln Phe Ser Val Pro Val Val Ser Ala Pro
 115 120 125

His Ser Pro Ser Gln Asp Glu Leu Thr Phe Thr Cys Thr Ser Ile Asn
 130 135 140

Gly Tyr Pro Arg Pro Asn Val Tyr Trp Ile Gln Lys Thr Asp Asn Ser
 145 150 155 160

044346

Leu Leu Asp Gln Ala Leu Gln Asn Asp Thr Val Phe Leu Asn Met Arg
 165 170 175

Gly Leu Tyr Asp Val Val Ser Val Leu Arg Ile Ala Arg Thr Pro Ser
 180 185 190

Val Asn Ile Gly Cys Cys Ile Glu Asn Val Leu Leu Gln Gln Asn Leu
 195 200 205

Thr Val Gly Ser Gln Thr Gly Asn Asp Ile Gly Glu Arg Asp Lys Ile
 210 215 220

Thr Glu Asn Pro Val Ser Thr Gly Glu Lys Asn Ala Ala Thr
 225 230 235

<210> 413

<211> 238

<212> БЕЛОК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> ICOSL v125 ECD

<400> 413

Asp Thr Gln Glu Lys Glu Val Arg Ala Met Val Gly Ser Asp Val Glu
 1 5 10 15

Leu Ser Cys Ala Cys Pro Glu Gly Ser Arg Phe Asp Leu Asn Asp Val
 20 25 30

Tyr Val Tyr Trp Gln Thr Ser Glu Ser Lys Thr Val Val Thr Tyr His
 35 40 45

Ile Pro Gln Gln Ser Ser Leu Glu Asn Val Asp Ser Arg Tyr Arg Asn
 50 55 60

Arg Ala Leu Met Ser Pro Ala Gly Met Leu Arg Gly Asp Phe Ser Leu
 65 70 75 80

Arg Leu Phe Asn Val Thr Pro Gln Asp Glu Gln Lys Phe His Cys Leu
 85 90 95

Val Leu Ser Gln Ser Leu Gly Phe Gln Glu Val Leu Ser Val Glu Val
 100 105 110

Thr Leu His Val Ala Ala Gln Phe Ser Val Pro Val Val Ser Ala Pro
 115 120 125

044346

His Ser Pro Ser Gln Asp Glu Leu Thr Phe Thr Cys Thr Ser Ile Asn
130 135 140

Gly Tyr Pro Arg Pro Asn Val Tyr Trp Ile Gln Lys Thr Asp Asn Ser
145 150 155 160

Leu Leu Asp Gln Ala Leu Gln Asn Asp Thr Val Phe Leu Asn Met Arg
165 170 175

Gly Leu Tyr Asp Val Val Ser Val Leu Arg Ile Ala Arg Thr Pro Ser
180 185 190

Val Asn Ile Gly Cys Cys Ile Glu Asn Val Leu Leu Gln Gln Asn Leu
195 200 205

Thr Val Gly Ser Gln Thr Gly Asn Asp Ile Gly Glu Arg Asp Lys Ile
210 215 220

Thr Glu Asn Pro Val Ser Thr Gly Glu Lys Asn Ala Ala Thr
225 230 235

<210> 414

<211> 238

<212> БЕЛОК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> ICOSL v126 ECD

<400> 414

Asp Thr Gln Glu Lys Glu Val Arg Ala Met Val Gly Ser Asp Val Glu
1 5 10 15

Leu Ser Cys Ala Cys Pro Glu Gly Ser Arg Phe Asp Leu Asn Asp Val
20 25 30

Tyr Val Tyr Trp Gln Thr Ser Glu Ser Lys Thr Val Val Thr Tyr His
35 40 45

Ile Pro Gln His Ser Ser Leu Glu Asn Val Asp Ser Arg Tyr Arg Asn
50 55 60

Arg Ala Leu Met Ser Pro Ala Gly Met Leu Arg Gly Asp Phe Ser Leu
65 70 75 80

Arg Leu Phe Gln Val Thr Pro Gln Asp Glu Gln Lys Phe His Cys Leu
85 90 95

044346

Val Leu Ser Gln Ser Leu Gly Phe Gln Glu Val Leu Ser Val Glu Val
 100 105 110

Thr Leu His Val Ala Ala Gln Phe Ser Val Pro Val Val Ser Ala Pro
 115 120 125

His Ser Pro Ser Gln Asp Glu Leu Thr Phe Thr Cys Thr Ser Ile Asn
 130 135 140

Gly Tyr Pro Arg Pro Asn Val Tyr Trp Ile Asn Lys Thr Asp Asn Ser
 145 150 155 160

Leu Leu Asp Gln Ala Leu Gln Asn Asp Thr Val Phe Leu Asn Met Arg
 165 170 175

Gly Leu Tyr Asp Val Val Ser Val Leu Arg Ile Ala Arg Thr Pro Ser
 180 185 190

Val Asn Ile Gly Cys Cys Ile Glu Asn Val Leu Leu Gln Gln Asn Leu
 195 200 205

Thr Val Gly Ser Gln Thr Gly Asn Asp Ile Gly Glu Arg Asp Lys Ile
 210 215 220

Thr Glu Asn Pro Val Ser Thr Gly Glu Lys Asn Ala Ala Thr
 225 230 235

<210> 415
 <211> 238
 <212> БЕЛОК
 <213> Искусственная последовательность

<220>
 <223> ICOSL v127 ECD

<220>
 <221> ВАРИАНТ
 <222> (168)..(168)
 <223> X = N или Q

<220>
 <221> ВАРИАНТ
 <222> (207)..(207)
 <223> X = N или Q

<400> 415

Asp Thr Gln Glu Lys Glu Val Arg Ala Met Val Gly Ser Asp Val Glu
 1 5 10 15

Leu Ser Cys Ala Cys Pro Glu Gly Ser Arg Phe Asp Leu Asn Asp Val
 20 25 30

044346

Tyr Val Tyr Trp Gln Thr Ser Glu Ser Lys Thr Val Val Thr Tyr His
35 40 45

Ile Pro Gln His Ser Ser Leu Glu Asn Val Asp Ser Arg Tyr Arg Asn
50 55 60

Arg Ala Leu Met Ser Pro Ala Gly Met Leu Arg Gly Asp Phe Ser Leu
65 70 75 80

Arg Leu Phe Gln Val Thr Pro Gln Asp Glu Gln Lys Phe His Cys Leu
85 90 95

Val Leu Ser Gln Ser Leu Gly Phe Gln Glu Val Leu Ser Val Glu Val
100 105 110

Thr Leu His Val Ala Ala Asn Phe Ser Val Pro Val Val Ser Ala Pro
115 120 125

His Ser Pro Ser Gln Asp Glu Leu Thr Phe Thr Cys Thr Ser Ile Asn
130 135 140

Gly Tyr Pro Arg Pro Asn Val Tyr Trp Ile Asn Lys Thr Asp Asn Ser
145 150 155 160

Leu Leu Asp Gln Ala Leu Gln Xaa Asp Thr Val Phe Leu Asn Met Arg
165 170 175

Gly Leu Tyr Asp Val Val Ser Val Leu Arg Ile Ala Arg Thr Pro Ser
180 185 190

Val Asn Ile Gly Cys Cys Ile Glu Asn Val Leu Leu Gln Gln Xaa Leu
195 200 205

Thr Val Gly Ser Gln Thr Gly Asn Asp Ile Gly Glu Arg Asp Lys Ile
210 215 220

Thr Glu Asn Pro Val Ser Thr Gly Glu Lys Asn Ala Ala Thr
225 230 235

<210> 416

<211> 238

<212> БЕЛОК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> ICOSL v128 ECD

<220>
 <221> ВАРИАНТ
 <222> (155)..(155)
 <223> X = N или Q

<220>
 <221> ВАРИАНТ
 <222> (168)..(168)
 <223> X = N или Q

<400> 416

Asp Thr Gln Glu Lys Glu Val Arg Ala Met Val Gly Ser Asp Val Glu
 1 5 10 15

Leu Ser Cys Ala Cys Pro Glu Gly Ser Arg Phe Asp Leu Asn Asp Val
 20 25 30

Tyr Val Tyr Trp Gln Thr Ser Glu Ser Lys Thr Val Val Thr Tyr His
 35 40 45

Ile Pro Gln Gln Ser Ser Leu Glu Asn Val Asp Ser Arg Tyr Arg Asn
 50 55 60

Arg Ala Leu Met Ser Pro Ala Gly Met Leu Arg Gly Asp Phe Ser Leu
 65 70 75 80

Arg Leu Phe Gln Val Thr Pro Gln Asp Glu Gln Lys Phe His Cys Leu
 85 90 95

Val Leu Ser Gln Ser Leu Gly Phe Gln Glu Val Leu Ser Val Glu Val
 100 105 110

Thr Leu His Val Ala Ala Asn Phe Ser Val Pro Val Val Ser Ala Pro
 115 120 125

His Ser Pro Ser Gln Asp Glu Leu Thr Phe Thr Cys Thr Ser Ile Asn
 130 135 140

Gly Tyr Pro Arg Pro Asn Val Tyr Trp Ile Xaa Lys Thr Asp Asn Ser
 145 150 155 160

Leu Leu Asp Gln Ala Leu Gln Xaa Asp Thr Val Phe Leu Asn Met Arg
 165 170 175

Gly Leu Tyr Asp Val Val Ser Val Leu Arg Ile Ala Arg Thr Pro Ser
 180 185 190

Val Asn Ile Gly Cys Cys Ile Glu Asn Val Leu Leu Gln Gln Asn Leu
 195 200 205

044346

Thr Val Gly Ser Gln Thr Gly Asn Asp Ile Gly Glu Arg Asp Lys Ile
 210 215 220

Thr Glu Asn Pro Val Ser Thr Gly Glu Lys Asn Ala Ala Thr
 225 230 235

<210> 417

<211> 238

<212> БЕЛОК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> ICOSL v129 ECD

<400> 417

Asp Thr Gln Glu Lys Glu Val Arg Ala Met Val Gly Ser Asp Val Glu
 1 5 10 15

Leu Ser Cys Ala Cys Pro Glu Gly Ser Arg Phe Asp Leu Asn Asp Val
 20 25 30

Tyr Val Tyr Trp Gln Thr Ser Glu Ser Lys Thr Val Val Thr Tyr His
 35 40 45

Ile Pro Gln Gln Ser Ser Leu Glu Asn Val Asp Ser Arg Tyr Arg Asn
 50 55 60

Arg Ala Leu Met Ser Pro Ala Gly Met Leu Arg Gly Asp Phe Ser Leu
 65 70 75 80

Arg Leu Phe Gln Val Thr Pro Gln Asp Glu Gln Lys Phe His Cys Leu
 85 90 95

Val Leu Ser Gln Ser Leu Gly Phe Gln Glu Val Leu Ser Val Glu Val
 100 105 110

Thr Leu His Val Ala Ala Gln Phe Ser Val Pro Val Val Ser Ala Pro
 115 120 125

His Ser Pro Ser Gln Asp Glu Leu Thr Phe Thr Cys Thr Ser Ile Asn
 130 135 140

Gly Tyr Pro Arg Pro Asn Val Tyr Trp Ile Asn Lys Thr Asp Asn Ser
 145 150 155 160 165

Leu Leu Asp Gln Ala Leu Gln Gln Asp Thr Val Phe Leu Asn Met Arg
 165 170 175

044346

Gly Leu Tyr Asp Val Val Ser Val Leu Arg Ile Ala Arg Thr Pro Ser
180 185 190

Val Asn Ile Gly Cys Cys Ile Glu Asn Val Leu Leu Gln Gln Asn Leu
195 200 205

Thr Val Gly Ser Gln Thr Gly Asn Asp Ile Gly Glu Arg Asp Lys Ile
210 215 220

Thr Glu Asn Pro Val Ser Thr Gly Glu Lys Asn Ala Ala Thr
225 230 235

<210> 418

<211> 238

<212> БЕЛОК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> ICOSL v131 ECD

<400> 418

Asp Thr Gln Glu Lys Glu Val Arg Ala Met Val Gly Ser Asp Val Glu
1 5 10 15

Leu Ser Cys Ala Cys Pro Glu Gly Ser Arg Phe Asp Leu Asn Asp Val
20 25 30

Tyr Val Tyr Trp Gln Thr Ser Glu Ser Lys Thr Val Val Thr Tyr His
35 40 45

Ile Pro Gln Asn Ser Ser Leu Glu Asn Val Asp Ser Arg Tyr Arg Asn
50 55 60

Arg Ala Leu Met Ser Pro Ala Gly Met Leu Arg Gly Asp Phe Ser Leu
65 70 75 80

Arg Leu Phe Gln Val Thr Pro Gln Asp Glu Gln Lys Phe His Cys Leu
85 90 95

Val Leu Ser Gln Ser Leu Gly Phe Gln Glu Val Leu Ser Val Glu Val
100 105 110

Thr Leu His Val Ala Ala Gln Phe Ser Val Pro Val Val Ser Ala Pro
115 120 125

His Ser Pro Ser Gln Asp Glu Leu Thr Phe Thr Cys Thr Ser Ile Asn
130 135 140

Gly Tyr Pro Arg Pro Asn Val Tyr Trp Ile Gln Lys Thr Asp Asn Ser

044346

145 150 155 160
 Leu Leu Asp Gln Ala Leu Gln Gln Asp Thr Val Phe Leu Asn Met Arg
 165 170 175
 Gly Leu Tyr Asp Val Val Ser Val Leu Arg Ile Ala Arg Thr Pro Ser
 180 185 190
 Val Asn Ile Gly Cys Cys Ile Glu Asn Val Leu Leu Gln Gln Asn Leu
 195 200 205
 Thr Val Gly Ser Gln Thr Gly Asn Asp Ile Gly Glu Arg Asp Lys Ile
 210 215 220
 Thr Glu Asn Pro Val Ser Thr Gly Glu Lys Asn Ala Ala Thr
 225 230 235
 <210> 419
 <211> 238
 <212> БЕЛОК
 <213> Искусственная последовательность
 <220>
 <223> ICOSL v131 ECD
 <400> 419
 Asp Thr Gln Glu Lys Glu Val Arg Ala Met Val Gly Ser Asp Val Glu
 1 5 10 15
 Leu Ser Cys Ala Cys Pro Glu Gly Ser Arg Phe Asp Leu Asn Asp Val
 20 25 30
 Tyr Val Tyr Trp Gln Thr Ser Glu Ser Lys Thr Val Val Thr Tyr His
 35 40 45
 Ile Pro Gln Asn Ser Ser Leu Glu Asn Val Asp Ser Arg Tyr Arg Asn
 50 55 60
 Arg Ala Leu Met Ser Pro Ala Gly Met Leu Arg Gly Asp Phe Ser Leu
 65 70 75 80
 Arg Leu Phe Gln Val Thr Pro Gln Asp Glu Gln Lys Phe His Cys Leu
 85 90 95
 Val Leu Ser Gln Ser Leu Gly Phe Gln Glu Val Leu Ser Val Glu Val
 100 105 110
 Thr Leu His Val Ala Ala Asn Phe Ser Val Pro Val Val Ser Ala Pro
 115 120 125

044346

His Ser Pro Ser Gln Asp Glu Leu Thr Phe Thr Cys Thr Ser Ile Asn
 130 135 140

Gly Tyr Pro Arg Pro Asn Val Tyr Trp Ile Gln Lys Thr Asp Asn Ser
 145 150 155 160

Leu Leu Asp Gln Ala Leu Gln Gln Asp Thr Val Phe Leu Asn Met Arg
 165 170 175

Gly Leu Tyr Asp Val Val Ser Val Leu Arg Ile Ala Arg Thr Pro Ser
 180 185 190

Val Asn Ile Gly Cys Cys Ile Glu Asn Val Leu Leu Gln Gln Gln Leu
 195 200 205

Thr Val Gly Ser Gln Thr Gly Asn Asp Ile Gly Glu Arg Asp Lys Ile
 210 215 220

Thr Glu Asn Pro Val Ser Thr Gly Glu Lys Asn Ala Ala Thr
 225 230 235

<210> 420

<211> 238

<212> БЕЛОК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> ICOSL v132 ECD

<400> 420

Asp Thr Gln Glu Lys Glu Val Arg Ala Met Val Gly Ser Asp Val Glu
 1 5 10 15

Leu Ser Cys Ala Cys Pro Glu Gly Ser Arg Phe Asp Leu Asn Asp Val
 20 25 30

Tyr Val Tyr Trp Gln Thr Ser Glu Ser Lys Thr Val Val Thr Tyr His
 35 40 45

Ile Pro Gln Asn Ser Ser Leu Glu Asn Val Asp Ser Arg Tyr Arg Asn
 50 55 60

Arg Ala Leu Met Ser Pro Ala Gly Met Leu Arg Gly Asp Phe Ser Leu
 65 70 75 80

Arg Leu Phe Gln Val Thr Pro Gln Asp Glu Gln Lys Phe His Cys Leu
 85 90 95

044346

Val Leu Ser Gln Ser Leu Gly Phe Gln Glu Val Leu Ser Val Glu Val
100 105 110

Thr Leu His Val Ala Ala Gln Phe Ser Val Pro Val Val Ser Ala Pro
115 120 125

His Ser Pro Ser Gln Asp Glu Leu Thr Phe Thr Cys Thr Ser Ile Asn
130 135 140

Gly Tyr Pro Arg Pro Asn Val Tyr Trp Ile Gln Lys Thr Asp Asn Ser
145 150 155 160

Leu Leu Asp Gln Ala Leu Gln Asn Asp Thr Val Phe Leu Asn Met Arg
165 170 175

Gly Leu Tyr Asp Val Val Ser Val Leu Arg Ile Ala Arg Thr Pro Ser
180 185 190

Val Asn Ile Gly Cys Cys Ile Glu Asn Val Leu Leu Gln Gln Gln Leu
195 200 205

Thr Val Gly Ser Gln Thr Gly Asn Asp Ile Gly Glu Arg Asp Lys Ile
210 215 220

Thr Glu Asn Pro Val Ser Thr Gly Glu Lys Asn Ala Ala Thr
225 230 235

<210> 421

<211> 238

<212> БЕЛОК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> ICOSL v133 ECD

<400> 421

Asp Thr Gln Glu Lys Glu Val Arg Ala Met Val Gly Ser Asp Val Glu
1 5 10 15

Leu Ser Cys Ala Cys Pro Glu Gly Ser Arg Phe Asp Leu Asn Asp Val
20 25 30

Tyr Val Tyr Trp Gln Thr Ser Glu Ser Lys Thr Val Val Thr Tyr His
35 40 45

Ile Pro Gln Gln Ser Ser Leu Glu Asn Val Asp Ser Arg Tyr Arg Asn
50 55 60

044346

Arg Ala Leu Met Ser Pro Ala Gly Met Leu Arg Gly Asp Phe Ser Leu
65 70 75 80

Arg Leu Phe Gln Val Thr Pro Gln Asp Glu Gln Lys Phe His Cys Leu
85 90 95

Val Leu Ser Gln Ser Leu Gly Phe Gln Glu Val Leu Ser Val Glu Val
100 105 110

Thr Leu His Val Ala Ala Gln Phe Ser Val Pro Val Val Ser Ala Pro
115 120 125

His Ser Pro Ser Gln Asp Glu Leu Thr Phe Thr Cys Thr Ser Ile Asn
130 135 140

Gly Tyr Pro Arg Pro Asn Val Tyr Trp Ile Asn Lys Thr Asp Asn Ser
145 150 155 160

Leu Leu Asp Gln Ala Leu Gln Asn Asp Thr Val Phe Leu Asn Met Arg
165 170 175

Gly Leu Tyr Asp Val Val Ser Val Leu Arg Ile Ala Arg Thr Pro Ser
180 185 190

Val Asn Ile Gly Cys Cys Ile Glu Asn Val Leu Leu Gln Gln Gln Leu
195 200 205

Thr Val Gly Ser Gln Thr Gly Asn Asp Ile Gly Glu Arg Asp Lys Ile
210 215 220

Thr Glu Asn Pro Val Ser Thr Gly Glu Lys Asn Ala Ala Thr
225 230 235

<210> 422

<211> 238

<212> БЕЛОК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> ICOSL v134 ECD

<400> 422

Asp Thr Gln Glu Lys Glu Val Arg Ala Met Val Gly Ser Asp Val Glu
1 5 10 15

Leu Ser Cys Ala Cys Pro Glu Gly Ser Arg Phe Asp Leu Asn Asp Val
20 25 30

Tyr Val Tyr Trp Gln Thr Ser Glu Ser Lys Thr Val Val Thr Tyr His

044346

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

 <210> 423
 <211> 238
 <212> БЕЛОК
 <213> Искусственная последовательность

 <220>
 <223> ICOSL v135 ECD

 <400> 423
 Asp Thr Gln Glu Lys Glu Val Arg Ala Met Val Gly Ser Asp Val Glu
 1 5 10 15

044346

Leu Ser Cys Ala Cys Pro Glu Gly Ser Arg Phe Asp Leu Asn Asp Val
20 25 30

Tyr Val Tyr Trp Gln Thr Ser Glu Ser Lys Thr Val Val Thr Tyr His
35 40 45

Ile Pro Gln Gln Ser Ser Leu Glu Asn Val Asp Ser Arg Tyr Arg Asn
50 55 60

Arg Ala Leu Met Ser Pro Ala Gly Met Leu Arg Gly Asp Phe Ser Leu
65 70 75 80

Arg Leu Phe Gln Val Thr Pro Gln Asp Glu Gln Lys Phe His Cys Leu
85 90 95

Val Leu Ser Gln Ser Leu Gly Phe Gln Glu Val Leu Ser Val Glu Val
100 105 110

Thr Leu His Val Ala Ala Gln Phe Ser Val Pro Val Val Ser Ala Pro
115 120 125

His Ser Pro Ser Gln Asp Glu Leu Thr Phe Thr Cys Thr Ser Ile Asn
130 135 140

Gly Tyr Pro Arg Pro Asn Val Tyr Trp Ile Gln Lys Thr Asp Asn Ser
145 150 155 160

Leu Leu Asp Gln Ala Leu Gln Asn Asp Thr Val Phe Leu Asn Met Arg
165 170 175

Gly Leu Tyr Asp Val Val Ser Val Leu Arg Ile Ala Arg Thr Pro Ser
180 185 190

Val Asn Ile Gly Cys Cys Ile Glu Asn Val Leu Leu Gln Gln Gln Leu
195 200 205

Thr Val Gly Ser Gln Thr Gly Asn Asp Ile Gly Glu Arg Asp Lys Ile
210 215 220

Thr Glu Asn Pro Val Ser Thr Gly Glu Lys Asn Ala Ala Thr
225 230 235

<210> 424

<211> 238

<212> БЕЛОК

<213> Искусственная последовательность

044346

<220>

<223> ICOSL v136 ECD

<400> 424

Asp Thr Gln Glu Lys Glu Val Arg Ala Met Val Gly Ser Asp Val Glu
1 5 10 15

Leu Ser Cys Ala Cys Pro Glu Gly Ser Arg Phe Asp Leu Asn Asp Val
20 25 30

Tyr Val Tyr Trp Gln Thr Ser Glu Ser Lys Thr Val Val Thr Tyr His
35 40 45

Ile Pro Gln Asn Ser Ser Leu Glu Asn Val Asp Ser Arg Tyr Arg Asn
50 55 60

Arg Ala Leu Met Ser Pro Ala Gly Met Leu Arg Gly Asp Phe Ser Leu
65 70 75 80

Arg Leu Phe Gln Val Thr Pro Gln Asp Glu Gln Lys Phe His Cys Leu
85 90 95

Val Leu Ser Gln Ser Leu Gly Phe Gln Glu Val Leu Ser Val Glu Val
100 105 110

Thr Leu His Val Ala Ala Gln Phe Ser Val Pro Val Val Ser Ala Pro
115 120 125

His Ser Pro Ser Gln Asp Glu Leu Thr Phe Thr Cys Thr Ser Ile Asn
130 135 140

Gly Tyr Pro Arg Pro Asn Val Tyr Trp Ile Gln Lys Thr Asp Asn Ser
145 150 155 160

Leu Leu Asp Gln Ala Leu Gln Gln Asp Thr Val Phe Leu Asn Met Arg
165 170 175

Gly Leu Tyr Asp Val Val Ser Val Leu Arg Ile Ala Arg Thr Pro Ser
180 185 190

Val Asn Ile Gly Cys Cys Ile Glu Asn Val Leu Leu Gln Gln Gln Leu
195 200 205

Thr Val Gly Ser Gln Thr Gly Asn Asp Ile Gly Glu Arg Asp Lys Ile
210 215 220

Thr Glu Asn Pro Val Ser Thr Gly Glu Lys Asn Ala Ala Thr
225 230 235

<210> 425
 <211> 111
 <212> БЕЛОК
 <213> Искусственная последовательность

<220>
 <223> ICOSL v99 IgV

<400> 425

Asp Thr Gln Glu Lys Glu Val Arg Ala Met Val Gly Ser Asp Val Glu
 1 5 10 15

Leu Ser Cys Ala Cys Pro Glu Gly Ser Arg Phe Asp Leu Asn Asp Val
 20 25 30

Tyr Val Tyr Trp Gln Thr Ser Glu Ser Lys Thr Val Val Thr Tyr His
 35 40 45

Ile Pro Gln Asn Ser Ser Leu Glu Asn Val Asp Ser Arg Tyr Arg Asn
 50 55 60

Arg Ala Leu Met Ser Pro Ala Gly Met Leu Arg Gly Asp Phe Ser Leu
 65 70 75 80

Arg Leu Phe Gln Val Thr Pro Gln Asp Glu Gln Lys Phe His Cys Leu
 85 90 95

Val Leu Ser Gln Ser Leu Gly Phe Gln Glu Val Leu Ser Val Glu
 100 105 110

<210> 426
 <211> 111
 <212> БЕЛОК
 <213> Искусственная последовательность

<220>
 <223> ICOSL v111 IgV

<400> 426

Asp Thr Gln Glu Lys Glu Val Arg Ala Met Val Gly Ser Asp Val Glu
 1 5 10 15

Leu Ser Cys Ala Cys Pro Glu Gly Ser Arg Phe Asp Leu Asn Asp Val
 20 25 30

Tyr Val Tyr Trp Gln Thr Ser Glu Ser Lys Thr Val Val Thr Tyr His
 35 40 45

Ile Pro Gln Gln Ser Ser Leu Glu Asn Val Asp Ser Arg Tyr Arg Asn

044346

50 55 60

Arg Ala Leu Met Ser Pro Ala Gly Met Leu Arg Gly Asp Phe Ser Leu
65 70 75 80

Arg Leu Phe Gln Val Thr Pro Gln Asp Glu Gln Lys Phe His Cys Leu
85 90 95

Val Leu Ser Gln Ser Leu Gly Phe Gln Glu Val Leu Ser Val Glu
100 105 110

<210> 427
<211> 238
<212> БЕЛОК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> ICOSL v137 ECD

<400> 427

Asp Thr Gln Glu Lys Glu Val Arg Ala Met Val Gly Ser Asp Val Glu
1 5 10 15

Leu Ser Cys Ala Cys Pro Glu Gly Ser Arg Phe Asp Leu Asn Asp Val
20 25 30

Tyr Val Tyr Trp Gln Thr Ser Glu Ser Lys Thr Val Val Thr Tyr His
35 40 45

Ile Pro Gln Asn Ser Ser Leu Glu Asn Val Asp Ser Arg Tyr Arg Asn
50 55 60

Arg Ala Leu Met Ser Pro Ala Gly Met Leu Arg Gly Asp Phe Ser Leu
65 70 75 80

Arg Leu Phe Asn Val Thr Pro Gln Asp Glu Gln Lys Phe His Cys Leu
85 90 95

Val Leu Ser Arg Ser Leu Gly Phe Gln Glu Val Leu Ser Val Glu Val
100 105 110

Thr Leu His Val Ala Ala Asn Phe Ser Val Pro Val Val Ser Ala Pro
115 120 125

His Ser Pro Ser Gln Asp Glu Leu Thr Phe Thr Cys Thr Ser Ile Asn
130 135 140

Gly Tyr Pro Arg Pro Asn Val Tyr Trp Ile Asn Lys Thr Asp Asn Ser
145 150 155 160

044346

Leu Leu Asp Gln Ala Leu Gln Asn Asp Thr Val Phe Leu Asn Met Arg
 165 170 175

Gly Leu Tyr Asp Val Val Ser Val Leu Arg Ile Ala Arg Thr Pro Ser
 180 185 190

Val Asn Ile Gly Cys Cys Ile Glu Asn Val Leu Leu Gln Gln Asn Leu
 195 200 205

Thr Val Gly Ser Gln Thr Gly Asn Asp Ile Gly Glu Arg Asp Lys Ile
 210 215 220

Thr Glu Asn Pro Val Ser Thr Gly Glu Lys Asn Ala Ala Thr
 225 230 235

<210> 428

<211> 238

<212> БЕЛОК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> ICOSL v138 ECD

<400> 428

Asp Thr Gln Glu Lys Glu Val Arg Ala Met Val Gly Ser Asp Val Glu
 1 5 10 15

Leu Ser Cys Ala Cys Pro Glu Gly Ser Arg Phe Asp Leu Asn Asp Val
 20 25 30

Tyr Val Tyr Trp Gln Thr Ser Glu Ser Lys Thr Val Val Thr Tyr His
 35 40 45

Ile Pro Gln Asn Ser Ser Leu Glu Asn Val Asp Ser Arg Tyr Arg Asn
 50 55 60

Arg Ala Leu Met Ser Pro Ala Gly Met Leu Arg Gly Asp Phe Ser Leu
 65 70 75 80

Arg Leu Phe Asn Val Thr Pro Gln Asp Glu Gln Lys Phe His Cys Leu
 85 90 95

Val Leu Ser Gln Ser Leu Gly Phe Gln Glu Val Leu Ser Val Glu Val
 100 105 110

Thr Leu His Val Ala Ala Asn Phe Ser Val Pro Val Val Ser Ala Pro
 115 120 125

044346

His Ser Pro Ser Gln Asp Glu Leu Thr Leu Thr Cys Thr Ser Ile Asn
130 135 140

Gly Tyr Pro Arg Pro Asn Val Tyr Trp Ile Asn Lys Thr Asp Asn Ser
145 150 155 160

Leu Leu Asp Gln Ala Leu Gln Asn Asp Thr Val Phe Leu Asn Met Arg
165 170 175

Gly Leu Tyr Asp Val Val Ser Val Leu Arg Ile Ala Arg Thr Pro Ser
180 185 190

Val Asn Ile Gly Cys Cys Ile Glu Asn Val Pro Leu Gln Gln Asn Leu
195 200 205

Thr Val Gly Ser Gln Thr Gly Asn Asp Ile Gly Glu Arg Asp Lys Ile
210 215 220

Thr Glu Asn Pro Val Ser Thr Gly Glu Lys Asn Ala Ala Thr
225 230 235

<210> 429

<211> 238

<212> БЕЛОК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> ICOSL v139 ECD

<400> 429

Asp Thr Gln Glu Lys Glu Val Arg Ala Met Val Gly Ser Asp Val Glu
1 5 10 15

Leu Ser Cys Ala Cys Pro Glu Gly Ser Arg Phe Asp Leu Asn Asp Val
20 25 30

Tyr Val Tyr Trp Gln Thr Ser Glu Ser Lys Thr Val Val Thr Tyr His
35 40 45

Ile Pro Gln Tyr Ser Ser Leu Glu Asn Val Asp Ser Arg Tyr Arg Asn
50 55 60

Arg Ala Leu Met Ser Pro Ala Gly Met Leu Arg Gly Asp Phe Ser Leu
65 70 75 80

Arg Leu Phe Asn Val Thr Pro Gln Asp Glu Gln Lys Phe His Cys Leu
85 90 95

044346

Val Leu Ser Gln Ser Leu Gly Phe Gln Glu Val Leu Ser Val Glu Val
100 105 110

Thr Leu His Val Ala Ala Asn Phe Ser Val Pro Val Val Ser Ala Pro
115 120 125

His Ser Pro Ser Gln Asp Glu Leu Thr Leu Thr Cys Thr Ser Ile Asn
130 135 140

Gly Tyr Pro Arg Pro Asn Val Tyr Trp Ile Asn Lys Thr Asp Asn Ser
145 150 155 160

Leu Leu Asp Gln Ala Leu Gln Asn Asp Thr Val Phe Leu Asn Met Arg
165 170 175

Gly Leu Tyr Asp Val Val Ser Val Leu Arg Ile Ala Arg Thr Pro Ser
180 185 190

Val Asn Ile Gly Cys Cys Ile Glu Asn Val Pro Leu Gln Gln Asn Leu
195 200 205

Thr Val Gly Ser Gln Thr Gly Asn Asp Ile Gly Glu Arg Asp Lys Ile
210 215 220

Thr Glu Asn Pro Val Ser Thr Gly Glu Lys Asn Ala Ala Thr
225 230 235

<210> 430

<211> 238

<212> БЕЛОК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> ICOSL v140 ECD

<400> 430

Asp Thr Gln Glu Lys Glu Val Arg Ala Met Val Gly Ser Asp Val Glu
1 5 10 15

Leu Ser Cys Ala Cys Pro Glu Gly Ser Arg Phe Asp Leu Asn Asp Val
20 25 30

Tyr Val Tyr Trp Gln Thr Ser Glu Ser Lys Thr Val Val Thr Tyr His
35 40 45

Ile Pro Gln Asn Ser Ser Leu Glu Tyr Val Asp Ser Arg Tyr Arg Asn
50 55 60

Arg Ala Leu Met Ser Pro Ala Gly Met Leu Arg Gly Asp Phe Ser Leu

Ile Pro Gln Asn Ser Ser Leu Glu Tyr Val Asp Ser Arg Tyr Arg Asn
50 55 60

Arg Ala Leu Met Ser Pro Ala Gly Met Leu Arg Gly Asp Phe Ser Leu
65 70 75 80

Arg Leu Phe Asn Val Thr Pro Gln Asp Glu Gln Lys Phe His Cys Leu
85 90 95

Val Leu Ser Gln Ser Leu Gly Phe Gln Glu Val Leu Ser Val Glu Val
100 105 110

Thr Leu His Val Ala Ala Asn Phe Ser Val Pro Val Val Ser Ala Pro
115 120 125

His Ser Pro Ser Gln Asp Glu Leu Thr Leu Thr Cys Thr Ser Ile Asn
130 135 140

Gly Tyr Pro Arg Pro Asn Val Tyr Trp Ile Asn Lys Thr Asp Asn Ser
145 150 155 160

Leu Leu Asp Gln Ala Leu Gln Asn Asp Thr Val Phe Leu Asn Met Arg
165 170 175

Gly Leu Tyr Asp Val Val Ser Val Leu Arg Ile Ala Arg Thr Pro Ser
180 185 190

Val Asn Ile Gly Cys Cys Ile Glu Asn Val Pro Leu Gln Gln Asn Leu
195 200 205

Thr Val Gly Ser Gln Thr Gly Asn Asp Ile Gly Glu Arg Asp Lys Ile
210 215 220

Thr Glu Asn Pro Val Ser Thr Gly Glu Lys Asn Ala Ala Thr
225 230 235

<210> 432

<211> 238

<212> БЕЛОК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> ICOSL v142 ECD

<400> 432

Asp Thr Gln Glu Lys Glu Val Arg Ala Met Val Gly Ser Asp Val Glu
1 5 10 15

044346

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

<210> 433

<211> 238

<212> БЕЛОК

<213> Искусственная последовательность

<220>

044346

<223> ICOSL v143 ECD

<400> 433

Asp Thr Gln Glu Lys Glu Val Arg Ala Met Val Gly Ser Asp Val Glu
1 5 10 15

Leu Ser Cys Ala Cys Pro Glu Gly Ser Arg Phe Asp Leu Asn Asp Val
20 25 30

Tyr Val Tyr Trp Gln Thr Ser Glu Ser Lys Thr Val Val Thr Tyr His
35 40 45

Ile Pro Gln Asn Ser Ser Leu Glu Asn Val Asp Ser Arg Tyr Arg Asn
50 55 60

Arg Ala Leu Met Ser Pro Ala Gly Met Leu Arg Gly Asp Phe Ser Leu
65 70 75 80

Arg Leu Phe Asn Val Thr Pro Gln Asp Glu Gln Lys Phe His Cys Leu
85 90 95

Val Leu Ser Gln Ser Leu Gly Phe Gln Glu Val Leu Ser Val Glu Val
100 105 110

Thr Leu His Val Ala Ala Asn Phe Ser Val Pro Val Val Ser Ala Pro
115 120 125

His Ser Pro Ser Gln Asp Glu Leu Thr Phe Thr Cys Thr Ser Ile Asn
130 135 140

Gly Tyr Pro Arg Pro Asn Val Tyr Trp Ile Asn Lys Thr Asp Asn Ser
145 150 155 160

Leu Leu Asp Gln Ala Leu Gln Asn Asp Thr Val Phe Leu Asn Met Arg
165 170 175

Gly Leu Tyr Asp Val Val Ser Val Leu Arg Ile Ala Arg Thr Pro Ser
180 185 190

Val Asn Ile Gly Cys Cys Ile Glu Asn Val Pro Leu Gln Gln Asn Leu
195 200 205

Thr Val Gly Ser Gln Thr Gly Asn Asp Ile Gly Glu Arg Asp Lys Ile
210 215 220

Thr Glu Asn Pro Val Ser Thr Gly Glu Lys Asn Ala Ala Thr
225 230 235

044346

<210> 434
 <211> 111
 <212> БЕЛОК
 <213> Искусственная последовательность

<220>
 <223> ICOSL v137 IgV

<400> 434

Asp Thr Gln Glu Lys Glu Val Arg Ala Met Val Gly Ser Asp Val Glu
 1 5 10 15

Leu Ser Cys Ala Cys Pro Glu Gly Ser Arg Phe Asp Leu Asn Asp Val
 20 25 30

Tyr Val Tyr Trp Gln Thr Ser Glu Ser Lys Thr Val Val Thr Tyr His
 35 40 45

Ile Pro Gln Asn Ser Ser Leu Glu Asn Val Asp Ser Arg Tyr Arg Asn
 50 55 60

Arg Ala Leu Met Ser Pro Ala Gly Met Leu Arg Gly Asp Phe Ser Leu
 65 70 75 80

Arg Leu Phe Asn Val Thr Pro Gln Asp Glu Gln Lys Phe His Cys Leu
 85 90 95

Val Leu Ser Arg Ser Leu Gly Phe Gln Glu Val Leu Ser Val Glu
 100 105 110

<210> 435
 <211> 238
 <212> БЕЛОК
 <213> Искусственная последовательность

<220>
 <223> ICOSL v144 ECD

<400> 435

Asp Thr Gln Glu Lys Glu Val Arg Ala Met Val Gly Ser Asp Val Glu
 1 5 10 15

Leu Ser Cys Ala Cys Pro Glu Gly Ser Arg Phe Asp Leu Asn Asp Val
 20 25 30

Tyr Val Tyr Trp Gln Thr Ser Glu Ser Lys Thr Val Val Thr Tyr His
 35 40 45

Ile Pro Gln His Ser Ser Leu Glu Tyr Val Asp Ser Arg Tyr Arg Asn
 50 55 60

044346

Arg Ala Leu Met Ser Pro Ala Gly Met Leu Arg Gly Asp Phe Ser Leu
65 70 75 80

Arg Leu Phe Asn Val Thr Pro Gln Asp Glu Gln Lys Phe His Cys Leu
85 90 95

Val Leu Ser Arg Ser Leu Gly Phe Gln Glu Val Leu Ser Val Glu Val
100 105 110

Thr Leu Arg Val Ala Ala Asn Phe Ser Val Pro Val Val Ser Ala Pro
115 120 125

His Ser Pro Ser Gln Asp Glu Leu Thr Phe Thr Cys Thr Ser Ile Asn
130 135 140

Gly Tyr Pro Arg Pro Asn Val Tyr Trp Ile Asn Lys Thr Asp Asn Ser
145 150 155 160

Leu Leu Asp Gln Ala Leu Gln Asn Asp Thr Val Phe Leu Asn Met Arg
165 170 175

Gly Leu Tyr Asp Val Val Ser Val Leu Arg Ile Ala Arg Thr Pro Ser
180 185 190

Val Asn Ile Gly Cys Arg Ile Glu Asn Val Leu Leu Gln Gln Asn Leu
195 200 205

Thr Val Gly Ser Gln Thr Gly Asn Asp Ile Gly Glu Arg Asp Lys Ile
210 215 220

Thr Glu Asn Pro Val Ser Thr Gly Glu Lys Asn Ala Ala Thr
225 230 235

<210> 436

<211> 238

<212> БЕЛОК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> ICOSL v145 ECD

<400> 436

Asp Thr Gln Glu Lys Glu Val Arg Ala Met Val Gly Ser Asp Val Glu
1 5 10 15

Leu Ser Cys Ala Cys Pro Glu Gly Ser Arg Phe Asp Leu Asn Asp Val
20 25 30

044346

Tyr Val Tyr Trp Gln Thr Ser Glu Ser Lys Thr Val Val Thr Tyr His
35 40 45

Ile Pro Gln His Ser Ser Leu Glu Tyr Val Asp Ser Arg Tyr Arg Asn
50 55 60

Arg Ala Leu Met Ser Pro Ala Gly Met Leu Arg Gly Asp Phe Ser Leu
65 70 75 80

Arg Leu Phe Asn Val Thr Pro Gln Asp Glu Gln Lys Phe His Cys Leu
85 90 95

Val Leu Ser Arg Ser Leu Gly Phe Gln Glu Val Leu Ser Val Glu Val
100 105 110

Thr Leu His Val Ala Ala Asn Phe Ser Val Pro Val Val Ser Ala Pro
115 120 125

His Ser Pro Ser Gln Asp Glu Leu Thr Phe Thr Cys Thr Ser Ile Asn
130 135 140

Gly Tyr Pro Arg Pro Asn Val Tyr Trp Ile Asn Lys Thr Asp Asn Ser
145 150 155 160

Leu Leu Asp Gln Ala Leu Gln Asn Asp Thr Val Ser Leu Asn Met Arg
165 170 175

Gly Leu Tyr Asp Val Val Ser Val Leu Arg Ile Ala Arg Thr Pro Ser
180 185 190

Val Asn Ile Gly Cys Arg Ile Glu Asn Val Leu Leu Gln Gln Asn Leu
195 200 205

Thr Val Gly Ser Gln Thr Gly Asn Asp Ile Gly Glu Arg Asp Lys Ile
210 215 220

Thr Glu Asn Pro Val Ser Thr Gly Glu Lys Asn Ala Ala Thr
225 230 235

<210> 437

<211> 238

<212> БЕЛОК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> ICOSL v146 ECD

<400> 437

044346

Asp Thr Gln Glu Lys Glu Val Arg Ala Met Val Gly Ser Asp Val Glu
1 5 10 15

Leu Ser Cys Ala Cys Pro Glu Gly Ser Arg Phe Asp Leu Asn Asp Val
20 25 30

Tyr Val Tyr Trp Gln Thr Ser Glu Ser Lys Thr Val Val Thr Tyr His
35 40 45

Ile Pro Gln His Ser Ser Leu Glu Tyr Val Asp Ser Arg Tyr Arg Asn
50 55 60

Arg Ala Leu Met Ser Pro Ala Gly Met Leu Arg Gly Asp Phe Ser Leu
65 70 75 80

Arg Leu Phe Asn Val Thr Pro Gln Asp Glu Gln Lys Phe His Cys Leu
85 90 95

Val Leu Ser Arg Ser Leu Gly Phe Gln Glu Val Leu Ser Val Glu Val
100 105 110

Thr Leu Arg Val Ala Ala Asn Phe Ser Val Pro Val Val Ser Ala Pro
115 120 125

His Ser Pro Ser Gln Asp Glu Leu Thr Phe Thr Cys Thr Ser Ile Asn
130 135 140

Gly Tyr Pro Arg Pro Asn Val Tyr Trp Ile Asn Lys Thr Asp Asn Ser
145 150 155 160

Leu Leu Asp Gln Ala Leu Gln Asn Asp Thr Val Ser Leu Asn Met Arg
165 170 175

Gly Leu Tyr Asp Val Val Ser Val Leu Arg Ile Ala Arg Thr Pro Ser
180 185 190

Val Asn Ile Gly Cys Arg Ile Glu Asn Val Leu Leu Gln Gln Asn Leu
195 200 205

Thr Val Gly Ser Gln Thr Gly Asn Asp Ile Gly Glu Arg Asp Lys Ile
210 215 220

Thr Glu Asn Pro Val Ser Thr Gly Glu Lys Asn Ala Ala Thr
225 230 235

<210> 438

<211> 238

<212> БЕЛОК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> ICOSL v147 ECD

<400> 438

Asp Thr Gln Glu Lys Glu Val Arg Ala Met Val Gly Ser Asp Val Glu
1 5 10 15

Leu Ser Cys Ala Cys Pro Glu Gly Ser Arg Phe Asp Leu Asn Asp Val
20 25 30

Tyr Val Tyr Trp Gln Thr Ser Glu Ser Lys Thr Val Val Thr Tyr His
35 40 45

Ile Pro Gln His Ser Ser Leu Glu Tyr Val Asp Ser Arg Tyr Arg Asn
50 55 60

Arg Ala Leu Met Ser Pro Ala Gly Met Leu Arg Gly Asp Phe Ser Leu
65 70 75 80

Arg Leu Phe Asn Val Thr Pro Gln Asp Glu Gln Lys Phe His Cys Leu
85 90 95

Val Leu Ser Arg Ser Leu Gly Phe Gln Glu Val Leu Ser Val Glu Val
100 105 110

Thr Leu Arg Val Ala Ala Asn Phe Ser Val Pro Val Val Ser Ala Pro
115 120 125

His Ser Pro Ser Gln Asp Glu Leu Thr Phe Thr Cys Thr Ser Val Asn
130 135 140

Gly Tyr Pro Arg Pro Asn Val Tyr Trp Ile Asn Lys Thr Asp Asn Ser
145 150 155 160

Leu Leu Asp Gln Ala Leu Gln Asn Asp Thr Val Ser Leu Asn Met Arg
165 170 175

Gly Leu Tyr Asp Val Val Ser Val Leu Arg Ile Ala Arg Thr Pro Ser
180 185 190

Val Asn Ile Gly Cys Arg Ile Glu Asn Val Leu Leu Gln Gln Asn Leu
195 200 205

Thr Val Gly Ser Gln Thr Gly Asn Asp Ile Gly Glu Arg Asp Lys Ile
210 215 220

044346

Thr Glu Asn Pro Val Ser Thr Gly Glu Lys Asn Ala Ala Thr
 225 230 235

<210> 439
 <211> 238
 <212> БЕЛОК
 <213> Искусственная последовательность

<220>
 <223> ICOSL v148 ECD

<400> 439

Asp Thr Gln Glu Lys Glu Val Arg Ala Met Val Gly Ser Asp Val Glu
 1 5 10 15

Leu Ser Cys Ala Cys Pro Glu Gly Ser Arg Phe Asp Leu Asn Asp Val
 20 25 30

Tyr Val Tyr Trp Gln Thr Ser Glu Ser Lys Thr Val Val Thr Tyr His
 35 40 45

Ile Pro Gln His Ser Ser Leu Glu Tyr Val Asp Ser Arg Tyr Arg Asn
 50 55 60

Arg Ala Leu Met Ser Pro Ala Gly Met Leu Arg Gly Asp Phe Ser Leu
 65 70 75 80

Arg Leu Phe Asn Val Thr Pro Gln Asp Glu Gln Lys Phe His Cys Leu
 85 90 95

Val Leu Ser Arg Ser Arg Gly Phe Gln Glu Val Leu Ser Val Glu Val
 100 105 110

Thr Leu Arg Val Ala Ala Asn Phe Ser Val Pro Val Val Ser Ala Pro
 115 120 125

His Ser Pro Ser Gln Asp Glu Leu Thr Phe Thr Cys Thr Ser Ile Asn
 130 135 140

Gly Tyr Pro Arg Pro Asn Val Tyr Trp Ile Asn Lys Thr Asp Asn Ser
 145 150 155 160

Leu Leu Asp Gln Ala Leu Gln Asn Asp Thr Val Ser Leu Asn Met Arg
 165 170 175

Gly Leu Tyr Asp Val Val Ser Val Leu Arg Ile Ala Arg Thr Pro Ser
 180 185 190

Val Asn Ile Gly Cys Arg Ile Glu Asn Val Leu Leu Gln Gln Asn Leu

044346

195 200 205
Thr Val Gly Ser Gln Thr Gly Asn Asp Ile Gly Glu Arg Asp Lys Ile
210 215 220

Thr Glu Asn Pro Val Ser Thr Gly Glu Lys Asn Ala Ala Thr
225 230 235

<210> 440
<211> 238
<212> БЕЛОК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> ICOSL v149 ECD

<400> 440

Asp Thr Gln Glu Lys Glu Val Arg Ala Met Val Gly Ser Asp Val Glu
1 5 10 15

Leu Ser Cys Ala Cys Pro Glu Gly Ser Arg Phe Asp Leu Asn Asp Val
20 25 30

Tyr Val Tyr Trp Gln Thr Ser Glu Ser Lys Thr Val Val Thr Tyr His
35 40 45

Ile Pro Gln His Ser Ser Leu Glu Asn Val Asp Ser Arg Tyr Arg Asn
50 55 60

Arg Ala Leu Met Ser Pro Ala Gly Met Leu Arg Gly Asp Phe Ser Leu
65 70 75 80

Arg Leu Phe Asn Val Thr Pro Gln Asp Glu Gln Lys Phe His Cys Leu
85 90 95

Val Leu Ser Gln Ser Leu Gly Phe Gln Glu Val Leu Ser Val Glu Val
100 105 110

Thr Leu His Val Ala Ala Asn Phe Ser Ala Pro Val Val Ser Ala Pro
115 120 125

His Ser Pro Ser Gln Asp Glu Leu Thr Phe Thr Cys Thr Ser Ile Asn
130 135 140

Gly Tyr Pro Arg Pro Asn Val Tyr Trp Ile Asn Lys Thr Asp Asn Ser
145 150 155 160

Leu Leu Asp Gln Ala Leu Gln Asn Asp Thr Val Ser Leu Asn Met Arg
165 170 175

044346

Gly Leu Tyr Asp Val Val Ser Val Leu Arg Ile Ala Arg Thr Pro Ser
 180 185 190

Val Asn Ile Gly Cys Arg Ile Glu Asn Val Leu Leu Gln Gln Asn Leu
 195 200 205

Thr Val Gly Ser Gln Thr Gly Asn Asp Ile Gly Glu Arg Asp Lys Ile
 210 215 220

Thr Glu Asn Pro Val Ser Thr Gly Glu Lys Asn Ala Ala Thr
 225 230 235

<210> 441
 <211> 238
 <212> БЕЛОК
 <213> Искусственная последовательность

<220>
 <223> ICOSL v150 ECD

<400> 441

Asp Thr Gln Glu Lys Glu Val Arg Ala Met Val Gly Ser Asp Val Glu
 1 5 10 15

Leu Ser Cys Ala Cys Pro Glu Gly Ser Arg Phe Asp Leu Asn Asp Val
 20 25 30

Tyr Val Tyr Trp Gln Thr Ser Glu Ser Lys Thr Val Val Thr Tyr His
 35 40 45

Ile Pro Gln His Ser Ser Leu Glu Tyr Val Asp Ser Arg Tyr Arg Asn
 50 55 60

Arg Ala Leu Met Ser Pro Ala Gly Met Leu Arg Gly Asp Phe Ser Leu
 65 70 75 80

Arg Leu Phe Asn Val Thr Pro Gln Asp Glu Gln Lys Phe His Cys Leu
 85 90 95

Val Leu Ser Arg Ser Leu Gly Phe Gln Glu Val Leu Ser Val Glu Val
 100 105 110

Thr Leu Arg Val Ala Ala Asn Phe Ser Val Pro Val Val Ser Ala Pro
 115 120 125

His Ser Pro Ser Gln Asp Glu Leu Thr Phe Thr Cys Thr Ser Ile Asn
 130 135 140

044346

Gly Tyr Pro Arg Pro Asn Val Tyr Trp Ile Asn Lys Thr Asp Asn Ser
145 150 155 160

Leu Leu Asp Gln Ala Leu Gln Asn Asp Thr Val Ser Leu Asn Met Arg
165 170 175

Gly Leu Tyr Asp Val Val Ser Val Leu Arg Ile Ala Arg Thr Pro Ser
180 185 190

Val Asp Ile Gly Cys Cys Ile Glu Asn Val Leu Leu Gln Gln Asn Leu
195 200 205

Thr Val Gly Ser Gln Thr Gly Asn Asp Ile Gly Glu Arg Asp Lys Ile
210 215 220

Thr Glu Asn Pro Val Ser Thr Gly Glu Lys Asn Ala Ala Thr
225 230 235

<210> 442

<211> 238

<212> БЕЛОК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> ICOSL v151 ECD

<400> 442

Asp Thr Gln Glu Lys Glu Val Arg Ala Met Val Gly Ser Asp Val Glu
1 5 10 15

Leu Ser Cys Ala Cys Pro Glu Gly Ser Arg Phe Asp Leu Asn Asp Val
20 25 30

Tyr Val Tyr Trp Gln Thr Ser Glu Ser Lys Thr Val Val Thr Tyr His
35 40 45

Ile Pro Gln His Ser Ser Leu Glu Tyr Val Asp Ser Arg Tyr Arg Asn
50 55 60

Arg Ala Leu Met Ser Pro Ala Gly Met Leu Arg Gly Asp Phe Ser Leu
65 70 75 80

Arg Leu Phe Asn Val Thr Pro Gln Asp Glu Gln Lys Phe His Cys Leu
85 90 95

Val Leu Ser Gln Ser Leu Gly Phe Gln Glu Val Leu Ser Val Glu Val
100 105 110

044346

Thr Leu Arg Val Ala Ala Asn Phe Ser Val Pro Val Val Ser Ala Pro
 115 120 125

His Ser Pro Ser Gln Asp Glu Leu Thr Phe Thr Cys Thr Ser Ile Asn
 130 135 140

Gly Tyr Pro Arg Pro Asn Val Tyr Trp Ile Asn Lys Thr Asp Asn Ser
 145 150 155 160

Leu Leu Asp Gln Ala Leu Gln Asn Asp Thr Val Ser Leu Asn Met Arg
 165 170 175

Gly Leu Tyr Asp Val Val Ser Val Leu Arg Ile Ala Arg Thr Pro Ser
 180 185 190

Val Asn Ile Gly Cys Arg Ile Glu Asn Val Leu Leu Gln Gln Asn Leu
 195 200 205

Thr Val Gly Ser Gln Thr Gly Asn Asp Ile Gly Glu Arg Asp Lys Ile
 210 215 220

Thr Glu Asn Pro Val Ser Thr Gly Glu Lys Asn Ala Ala Thr
 225 230 235

<210> 443

<211> 238

<212> БЕЛОК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> ICOSL v152 ECD

<400> 443

Asp Thr Gln Glu Lys Glu Val Arg Ala Met Val Gly Ser Asp Val Glu
 1 5 10 15

Leu Ser Cys Ala Cys Pro Glu Gly Ser Arg Phe Asp Leu Asn Asp Val
 20 25 30

Tyr Val Tyr Trp Gln Thr Ser Glu Ser Lys Thr Val Val Thr Tyr His
 35 40 45

Ile Pro Gln His Ser Ser Leu Glu Tyr Val Asp Ser Arg Tyr Arg Asn
 50 55 60

Arg Ala Leu Met Ser Pro Ala Gly Met Leu Arg Gly Asp Phe Ser Leu
 65 70 75 80

Arg Leu Phe Asn Val Thr Pro Gln Asp Glu Gln Lys Phe His Cys Leu

044346

85 90 95
 Val Leu Ser Arg Ser Leu Gly Phe Gln Glu Val Leu Ser Val Glu Val
 100 105 110
 Thr Leu Arg Val Ala Ala Asn Phe Ser Val Pro Val Val Ser Ala Pro
 115 120 125
 His Ser Pro Ser Gln Asp Glu Leu Thr Phe Thr Cys Thr Ser Ile Asn
 130 135 140
 Gly Tyr Pro Arg Pro Asn Val Tyr Trp Ile Asn Lys Thr Asp Asn Ser
 145 150 155 160
 Leu Leu Asp Gln Ala Leu Gln Asn Asp Thr Val Phe Leu Asn Met Arg
 165 170 175
 Gly Leu Tyr Asp Val Val Ser Val Leu Arg Ile Ala Arg Thr Pro Ser
 180 185 190
 Val Asn Ile Gly Cys Arg Ile Glu Asn Val Leu Leu Gln Gln Asn Leu
 195 200 205
 Thr Val Gly Ser Gln Thr Gly Asn Asp Ile Gly Glu Arg Asp Lys Ile
 210 215 220
 Thr Glu Asn Pro Val Ser Thr Gly Glu Lys Asn Ala Ala Thr
 225 230 235

 <210> 444
 <211> 238
 <212> БЕЛОК
 <213> Искусственная последовательность

 <220>
 <223> ICOSL v153 ECD

 <400> 444

 Asp Thr Gln Glu Lys Glu Val Arg Ala Met Val Gly Ser Asp Val Glu
 1 5 10 15

 Leu Ser Cys Ala Cys Pro Glu Gly Ser Arg Phe Asp Leu Asn Asp Val
 20 25 30

 Tyr Val Tyr Trp Gln Thr Ser Glu Ser Lys Thr Val Val Thr Tyr His
 35 40 45

 Ile Pro Gln His Ser Ser Leu Glu Tyr Val Asp Ser Arg Tyr Arg Asn
 50 55 60

044346

Arg Ala Leu Met Ser Pro Ala Gly Met Leu Arg Gly Asp Phe Ser Leu
65 70 75 80

Arg Leu Phe Asn Val Thr Pro Gln Asp Glu Gln Lys Phe His Cys Leu
85 90 95

Val Leu Ser Gln Ser Leu Gly Phe Gln Glu Val Leu Ser Val Glu Val
100 105 110

Thr Leu Arg Val Ala Ala Asn Phe Ser Val Pro Val Val Ser Ala Pro
115 120 125

His Ser Pro Ser Gln Asp Glu Leu Thr Phe Thr Cys Thr Ser Ile Asn
130 135 140

Gly Tyr Pro Arg Pro Asn Val Tyr Trp Ile Asn Lys Thr Asp Asn Ser
145 150 155 160

Leu Leu Asp Gln Ala Leu Gln Asn Asp Thr Val Phe Leu Asn Met Arg
165 170 175

Gly Leu Tyr Asp Val Val Ser Val Leu Arg Ile Ala Arg Thr Pro Ser
180 185 190

Val Asn Ile Gly Cys Cys Ile Glu Asn Val Leu Leu Gln Gln Asn Leu
195 200 205

Thr Val Gly Ser Gln Thr Gly Asn Asp Ile Gly Glu Arg Asp Lys Ile
210 215 220

Thr Glu Asn Pro Val Ser Thr Gly Glu Lys Asn Ala Ala Thr
225 230 235

<210> 445

<211> 238

<212> БЕЛОК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> ICOSL v154 ECD

<400> 445

Asp Thr Gln Glu Lys Glu Val Arg Ala Met Val Gly Ser Asp Val Glu
1 5 10 15

Leu Ser Cys Ala Cys Pro Glu Gly Ser Arg Phe Asp Leu Asn Asp Val
20 25 30

044346

Tyr Val Tyr Trp Gln Thr Ser Glu Ser Lys Thr Val Val Thr Tyr His
35 40 45

Ile Pro Gln His Ser Ser Leu Glu Tyr Val Asp Ser Arg Tyr Arg Asn
50 55 60

Arg Ala Leu Met Ser Pro Ala Gly Met Leu Arg Gly Asp Phe Ser Leu
65 70 75 80

Arg Leu Phe Asn Val Thr Pro Gln Asp Glu Gln Lys Phe His Cys Leu
85 90 95

Val Leu Ser Arg Ser Leu Gly Phe Gln Glu Val Leu Ser Val Glu Val
100 105 110

Thr Leu Arg Val Ala Ala Asn Phe Ser Val Pro Val Val Ser Ala Pro
115 120 125

His Ser Pro Ser Gln Asp Glu Leu Thr Phe Thr Cys Thr Ser Ile Asn
130 135 140

Gly Tyr Pro Arg Pro Asn Val Tyr Trp Ile Asn Lys Thr Asp Asn Ser
145 150 155 160

Leu Leu Asp Gln Ala Leu Gln Asn Asp Thr Val Phe Leu Asn Met Arg
165 170 175

Gly Leu Tyr Asp Val Val Ser Val Leu Arg Ile Ala Arg Thr Pro Ser
180 185 190

Val Asn Ile Gly Cys Cys Ile Glu Asn Val Leu Leu Gln Gln Asn Leu
195 200 205

Thr Val Gly Ser Gln Thr Gly Asn Asp Ile Gly Glu Arg Asp Lys Ile
210 215 220

Thr Glu Asn Pro Val Ser Thr Gly Glu Lys Asn Ala Ala Thr
225 230 235

<210> 446

<211> 238

<212> БЕЛОК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> ICOSL v155 ECD

<400> 446

044346

Asp Thr Gln Glu Lys Glu Val Arg Ala Met Val Gly Ser Asp Val Glu
1 5 10 15

Leu Ser Cys Ala Cys Pro Glu Gly Ser Arg Phe Asp Leu Asn Asp Val
20 25 30

Tyr Val Tyr Trp Gln Thr Ser Glu Ser Lys Thr Val Val Thr Tyr His
35 40 45

Ile Pro Gln His Ser Ser Leu Glu Tyr Val Asp Ser Arg Tyr Arg Asn
50 55 60

Arg Ala Leu Met Ser Pro Ala Gly Met Leu Arg Gly Asp Phe Ser Leu
65 70 75 80

Arg Leu Phe Asn Val Thr Pro Gln Asp Glu Gln Lys Phe His Cys Leu
85 90 95

Val Leu Ser Arg Ser Leu Gly Phe Gln Glu Val Leu Ser Val Glu Val
100 105 110

Thr Leu Arg Val Ala Ala Asn Phe Ser Val Pro Val Val Ser Ala Pro
115 120 125

His Ser Pro Ser Gln Asp Glu Leu Thr Phe Thr Cys Thr Ser Ile Asn
130 135 140

Gly Tyr Pro Arg Pro Asn Val Tyr Trp Ile Asn Lys Thr Asp Asn Ser
145 150 155 160 165

Leu Leu Asp Gln Ala Leu Gln Asn Asp Thr Val Ser Leu Asn Met Arg
165 170 175

Gly Leu Tyr Asp Val Val Ser Val Leu Arg Ile Ala Arg Thr Pro Ser
180 185 190

Val Asn Ile Gly Cys Cys Ile Glu Asn Val Leu Leu Gln Gln Asn Leu
195 200 205

Thr Val Gly Ser Gln Thr Gly Asn Asp Ile Gly Glu Arg Asp Lys Val
210 215 220

Thr Glu Asn Pro Val Ser Thr Gly Glu Lys Asn Ala Ala Thr
225 230 235

<210> 447

<211> 238

<212> БЕЛОК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> ICOSL v156 ECD

<400> 447

Asp Thr Gln Glu Lys Glu Val Arg Ala Met Val Gly Ser Asp Val Glu
1 5 10 15

Leu Ser Cys Ala Cys Pro Glu Gly Ser Arg Phe Asp Leu Asn Asp Val
20 25 30

Tyr Val Tyr Trp Gln Thr Ser Glu Ser Lys Thr Val Val Thr Tyr His
35 40 45

Ile Pro Gln His Ser Ser Leu Glu Tyr Val Asp Ser Arg Tyr Arg Asn
50 55 60

Arg Ala Leu Met Ser Pro Ala Gly Met Leu Arg Gly Asp Phe Ser Leu
65 70 75 80

Arg Leu Phe Asn Val Thr Pro Gln Asp Glu Gln Lys Phe His Cys Leu
85 90 95

Val Leu Ser Arg Ser Leu Gly Phe Gln Glu Val Leu Ser Val Glu Val
100 105 110

Thr Leu Arg Val Ala Ala Asn Phe Ser Val Pro Val Val Ser Ala Pro
115 120 125

His Ser Pro Ser Gln Asp Glu Leu Thr Phe Thr Cys Thr Ser Ile Asn
130 135 140

Gly Tyr Pro Arg Pro Asn Val Tyr Trp Ile Asn Lys Thr Asp Asn Ser
145 150 155 160

Leu Leu Asp Gln Ala Leu Gln Asn Asp Thr Val Ser Leu Asn Met Arg
165 170 175

Gly Leu Tyr Asp Val Val Ser Val Leu Arg Ile Ala Arg Thr Pro Ser
180 185 190

Val Asn Ile Gly Cys Cys Ile Glu Asn Val Leu Leu Gln Gln Asn Leu
195 200 205

Thr Val Gly Ser Gln Thr Gly Asn Asp Ile Gly Glu Arg Asp Lys Ile
210 215 220

044346

Thr Glu Asn Pro Val Ser Thr Gly Glu Lys Asn Ala Ala Thr
 225 230 235

<210> 448
 <211> 238
 <212> БЕЛОК
 <213> Искусственная последовательность

<220>
 <223> ICOSL v157 ECD

<400> 448

Asp Thr Gln Glu Lys Glu Val Arg Ala Met Val Gly Ser Asp Val Glu
 1 5 10 15

Leu Ser Cys Ala Cys Pro Glu Gly Ser Arg Phe Asp Leu Asn Asp Val
 20 25 30

Tyr Val Tyr Trp Gln Thr Ser Glu Ser Lys Thr Val Val Thr Tyr His
 35 40 45

Ile Pro Gln His Ser Ser Leu Glu Tyr Val Asp Ser Arg Tyr Arg Asn
 50 55 60

Arg Ala Leu Met Ser Pro Ala Gly Met Leu Arg Gly Asp Phe Ser Leu
 65 70 75 80

Arg Leu Phe Asn Val Thr Pro Gln Asp Glu Gln Lys Phe His Cys Leu
 85 90 95

Val Leu Ser Arg Ser Leu Gly Phe Gln Glu Val Leu Ser Val Glu Val
 100 105 110

Thr Leu His Val Ala Ala Asn Phe Ser Val Pro Val Val Ser Ala Pro
 115 120 125

His Ser Pro Ser Gln Asp Glu Leu Thr Phe Thr Cys Thr Ser Ile Asn
 130 135 140

Gly Tyr Pro Arg Pro Asn Val Tyr Trp Ile Asn Lys Thr Asp Asn Ser
 145 150 155 160

Leu Leu Asp Gln Ala Leu Gln Asn Asp Thr Val Ser Leu Asn Met Arg
 165 170 175

Gly Leu Tyr Asp Val Val Ser Val Leu Arg Ile Ala Arg Thr Pro Ser
 180 185 190

Val Asn Ile Gly Cys Cys Ile Glu Asn Val Leu Leu Gln Gln Asn Leu

044346

195 200 205

Thr Val Gly Ser Gln Thr Gly Asn Asp Ile Gly Glu Arg Asp Lys Ile
210 215 220

Thr Glu Asn Pro Val Ser Thr Gly Glu Lys Asn Ala Ala Thr
225 230 235

<210> 449
<211> 238
<212> БЕЛОК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> ICOSL v158 ECD

<400> 449

Asp Thr Gln Glu Lys Glu Val Arg Ala Met Val Gly Ser Asp Val Glu
1 5 10 15

Leu Ser Cys Ala Cys Pro Glu Gly Ser Arg Phe Asp Leu Asn Asp Val
20 25 30

Tyr Val Tyr Trp Gln Thr Ser Glu Ser Lys Thr Val Val Thr Tyr His
35 40 45

Ile Pro Gln His Ser Ser Leu Glu Asn Val Asp Ser Arg Tyr Arg Asn
50 55 60

Arg Ala Leu Met Ser Pro Ala Gly Met Leu Arg Gly Asp Phe Ser Leu
65 70 75 80

Arg Leu Phe Asn Val Thr Pro Gln Asp Glu Gln Lys Phe His Cys Leu
85 90 95

Val Leu Ser Arg Ser Leu Gly Phe Gln Glu Val Leu Ser Val Glu Val
100 105 110

Thr Leu Arg Val Ala Ala Asn Phe Ser Val Pro Val Val Ser Ala Pro
115 120 125

His Ser Pro Ser Gln Asp Glu Leu Thr Phe Thr Cys Thr Ser Thr Asn
130 135 140

Gly Tyr Pro Arg Pro Asn Val Tyr Trp Ile Asn Lys Thr Asp Asn Ser
145 150 155 160

Leu Leu Asp Gln Ala Leu Gln Asn Asp Thr Val Ser Leu Asn Met Arg
165 170 175

Gly Leu Tyr Asp Val Val Ser Val Leu Arg Ile Ala Arg Thr Pro Ser
180 185 190

Val Asn Ile Gly Cys Cys Ile Glu Asn Val Leu Leu Gln Gln Asn Leu
195 200 205

Thr Val Gly Ser Gln Thr Gly Asn Asp Ile Gly Glu Arg Asp Lys Ile
210 215 220

Thr Glu Asn Pro Val Ser Thr Gly Glu Lys Asn Ala Ala Thr
225 230 235

<210> 450

<211> 238

<212> БЕЛОК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> ICOSL v159 ECD

<400> 450

Asp Thr Gln Glu Lys Glu Val Arg Ala Met Val Gly Ser Asp Val Glu
1 5 10 15

Leu Ser Cys Ala Cys Pro Glu Gly Ser Arg Phe Asp Leu Asn Asp Val
20 25 30

Tyr Val Tyr Trp Gln Thr Ser Glu Ser Lys Thr Val Val Thr Tyr His
35 40 45

Ile Pro Gln His Ser Ser Leu Glu Tyr Val Asp Ser Arg Tyr Arg Asn
50 55 60

Arg Ala Leu Met Ser Pro Ala Gly Met Leu Arg Gly Asp Phe Ser Leu
65 70 75 80

Arg Leu Phe Asn Val Thr Pro Gln Asp Glu Gln Lys Phe His Cys Leu
85 90 95

Val Leu Ser Pro Ser Leu Gly Phe Gln Glu Val Leu Ser Val Glu Val
100 105 110

Thr Leu Arg Val Ala Ala Asn Phe Ser Val Pro Val Val Ser Ala Pro
115 120 125

His Ser Pro Ser Gln Asp Glu Leu Thr Phe Thr Cys Thr Ser Ile Asn
130 135 140

044346

Gly Tyr Pro Arg Pro Asn Val Tyr Trp Ile Asn Lys Thr Asp Asn Ser
145 150 155 160

Leu Leu Asp Gln Ala Leu Gln Asn Asp Thr Val Ser Leu Asn Met Arg
165 170 175

Gly Leu Tyr Asp Val Val Ser Val Leu Arg Ile Ala Arg Thr Pro Ser
180 185 190

Val Asn Ile Gly Cys Cys Ile Glu Asn Val Leu Leu Gln Gln Asn Leu
195 200 205

Thr Val Gly Ser Gln Thr Gly Asn Asp Ile Gly Glu Arg Asp Lys Ile
210 215 220

Thr Glu Asn Pro Val Ser Thr Gly Glu Lys Asn Ala Ala Thr
225 230 235

<210> 451

<211> 238

<212> БЕЛОК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> ICOSL v160 ECD

<400> 451

Asp Thr Gln Glu Lys Glu Val Arg Ala Met Val Gly Ser Asp Val Glu
1 5 10 15

Leu Ser Cys Ala Cys Pro Glu Gly Ser Arg Phe Asp Leu Asn Asp Val
20 25 30

Tyr Val Tyr Trp Gln Thr Ser Glu Ser Lys Thr Val Val Thr Tyr His
35 40 45

Ile Pro Gln Tyr Ser Ser Leu Glu Tyr Val Asp Ser Arg Tyr Arg Asn
50 55 60

Arg Ala Leu Met Ser Pro Ala Gly Met Leu Arg Gly Asp Phe Ser Leu
65 70 75 80

Arg Leu Phe Asn Val Thr Pro Gln Asp Glu Gln Lys Phe His Cys Leu
85 90 95

Val Leu Ser Pro Ser Leu Gly Phe Gln Glu Val Leu Ser Val Glu Val
100 105 110

044346

Thr Leu His Val Ala Ala Asn Phe Ser Val Pro Val Val Ser Ala Pro
 115 120 125

His Ser Pro Ser Gln Asp Glu Leu Thr Phe Thr Cys Thr Ser Ile Asn
 130 135 140

Gly Tyr Pro Arg Pro Asn Val Tyr Trp Ile Asn Lys Thr Asp Asn Ser
 145 150 155 160

Leu Leu Asp Gln Ala Leu Gln Asn Asp Thr Val Ser Leu Asn Met Arg
 165 170 175

Gly Leu Tyr Asp Val Val Ser Val Leu Arg Ile Ala Arg Thr Pro Ser
 180 185 190

Val Asn Ile Gly Cys Cys Ile Glu Asn Val Leu Leu Gln Gln Asn Leu
 195 200 205

Thr Val Gly Ser Gln Thr Gly Asn Asp Ile Gly Glu Arg Asp Lys Ile
 210 215 220

Thr Glu Asn Pro Val Ser Thr Gly Glu Lys Asn Ala Ala Thr
 225 230 235

<210> 452
 <211> 238
 <212> БЕЛОК
 <213> Искусственная последовательность

<220>
 <223> ICOSL v161 ECD

<400> 452

Asp Thr Gln Glu Lys Glu Val Arg Ala Met Val Gly Ser Asp Val Val
 1 5 10 15

Leu Ser Cys Ala Cys Pro Glu Gly Ser Arg Phe Asp Leu Asn Asp Val
 20 25 30

Tyr Val Tyr Trp Gln Thr Ser Glu Ser Lys Thr Val Val Thr Tyr His
 35 40 45

Ile Pro Gln His Ser Ser Leu Glu Tyr Val Asp Ser Arg Tyr Arg Asn
 50 55 60

Arg Ala Leu Met Ser Pro Ala Gly Met Leu Arg Gly Asp Phe Ser Leu
 65 70 75 80

Arg Leu Phe Asn Val Thr Pro Gln Asp Glu Gln Lys Phe His Cys Leu

044346

85 90 95
 Val Leu Ser Arg Ser Leu Gly Phe Gln Glu Val Leu Ser Asp Glu Val
 100 105 110
 Thr Leu Arg Val Ala Ala Asn Phe Ser Val Pro Val Val Ser Ala Pro
 115 120 125
 His Ser Pro Ser Gln Asp Glu Leu Thr Phe Thr Cys Thr Ser Ile Asn
 130 135 140
 Gly Tyr Pro Arg Pro Asn Val Tyr Trp Ile Asn Lys Thr Asp Asn Ser
 145 150 155 160
 Leu Leu Asp Gln Ala Leu Gln Asn Asp Thr Val Phe Leu Asn Met Arg
 165 170 175
 Gly Leu Tyr Asp Val Val Ser Val Leu Arg Ile Ala Arg Thr Pro Ser
 180 185 190
 Val Asn Ile Gly Cys Arg Ile Glu Asn Val Leu Leu Gln Gln Asn Leu
 195 200 205
 Thr Val Gly Ser Gln Thr Gly Asn Asp Ile Gly Glu Arg Asp Lys Ile
 210 215 220
 Thr Glu Asn Pro Val Ser Thr Gly Glu Lys Asn Ala Ala Thr
 225 230 235

 <210> 453
 <211> 238
 <212> БЕЛОК
 <213> Искусственная последовательность

 <220>
 <223> ICOSL v162 ECD

 <400> 453

 Asp Thr Gln Glu Lys Glu Val Arg Ala Met Val Gly Ser Asp Val Val
 1 5 10 15

 Leu Ser Cys Ala Cys Pro Glu Gly Ser Arg Phe Asp Leu Asn Asp Val
 20 25 30

 Tyr Val Tyr Trp Gln Thr Ser Glu Ser Lys Thr Val Val Thr Tyr His
 35 40 45

 Ile Pro Gln His Ser Ser Leu Glu Tyr Val Asp Ser Arg Tyr Arg Asn
 50 55 60

044346

Arg Ala Leu Met Ser Pro Ala Gly Met Leu Arg Gly Asp Phe Ser Leu
65 70 75 80

Arg Leu Phe Asn Val Thr Pro Gln Asp Glu Gln Lys Phe His Cys Leu
85 90 95

Val Leu Ser Arg Ser Leu Gly Phe Gln Glu Val Leu Ser Asp Glu Val
100 105 110

Thr Leu Arg Val Ala Ala Asn Phe Ser Val Pro Val Val Ser Ala Pro
115 120 125

His Ser Pro Ser Gln Asp Glu Leu Thr Phe Thr Cys Thr Ser Ile Asn
130 135 140

Gly Tyr Pro Arg Pro Asn Val Cys Trp Ile Asn Met Thr Asp Asn Ser
145 150 155 160

Leu Leu Asp Gln Ala Leu Gln Asn Asp Thr Val Ser Leu Asn Met Arg
165 170 175

Gly Leu Tyr Asp Val Val Ser Val Leu Arg Ile Ala Arg Thr Pro Ser
180 185 190

Val Asn Ile Gly Cys Arg Ile Glu Asn Val Leu Leu Gln Gln Asn Leu
195 200 205

Thr Val Gly Ser Gln Thr Gly Asn Asp Ile Gly Glu Arg Asp Lys Ile
210 215 220

Thr Glu Asn Pro Val Ser Thr Gly Glu Lys Asn Ala Ala Thr
225 230 235

<210> 454

<211> 238

<212> БЕЛОК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> ICOSL v163 ECD

<400> 454

Asp Thr Gln Glu Lys Glu Val Arg Ala Met Val Gly Ser Asp Val Glu
1 5 10 15

Leu Ser Cys Ala Cys Pro Glu Gly Ser Arg Phe Asp Leu Asp Asp Val
20 25 30

044346

Tyr Val Tyr Trp Gln Thr Ser Glu Ser Glu Thr Val Val Thr Tyr His
35 40 45

Ile Pro Gln Ser Ser Ser Leu Glu Asn Val Asp Ser Arg Tyr Arg Asn
50 55 60

Arg Ala Leu Met Ser Pro Ala Gly Met Leu Arg Gly Asp Phe Ser Leu
65 70 75 80

Arg Leu Phe Asn Val Thr Pro Gln Asp Glu Gln Lys Phe His Cys Leu
85 90 95

Val Leu Ser Gln Ser Leu Gly Phe Gln Glu Val Leu Ser Val Glu Val
100 105 110

Thr Leu Arg Val Ala Ala Asn Phe Ser Val Pro Val Val Ser Ala Pro
115 120 125

His Ser Pro Ser Gln Asp Glu Leu Thr Phe Thr Cys Thr Ser Ile Asn
130 135 140

Gly Tyr Pro Arg Pro Asn Val Tyr Trp Ile Asn Lys Thr Asp Asn Ser
145 150 155 160

Leu Leu Asp Gln Ala Leu Gln Asn Asp Thr Val Phe Leu Asn Met Arg
165 170 175

Gly Leu Tyr Asp Val Val Ser Val Leu Arg Ile Ala Arg Thr Pro Ser
180 185 190

Val Asn Ile Gly Cys Cys Ile Glu Asn Val Leu Leu Gln Gln Asn Leu
195 200 205

Thr Val Gly Ser Gln Thr Gly Asn Asp Ile Gly Glu Arg Asp Lys Ile
210 215 220

Thr Glu Asn Pro Val Ser Thr Gly Glu Lys Asn Ala Ala Thr
225 230 235

<210> 455

<211> 238

<212> БЕЛОК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> ICOSL v164 ECD

<400> 455

044346

Asp Thr Gln Glu Lys Glu Val Arg Ala Met Val Gly Ser Asp Val Glu
1 5 10 15

Leu Ser Cys Ala Cys Pro Glu Gly Ser Arg Phe Asp Leu Asp Asp Val
20 25 30

Tyr Val Tyr Trp Gln Thr Ser Glu Ser Glu Thr Val Val Thr Tyr His
35 40 45

Ile Pro Gln Ser Ser Ser Leu Glu Asn Val Asp Ser Arg Tyr Arg Asn
50 55 60

Arg Ala Leu Met Ser Pro Ala Gly Met Leu Arg Gly Asp Phe Ser Leu
65 70 75 80

Arg Leu Phe Asn Val Thr Pro Gln Asp Glu Gln Lys Phe His Cys Leu
85 90 95

Val Leu Ser Gln Ser Leu Gly Phe Gln Glu Val Leu Ser Val Glu Val
100 105 110

Thr Leu Arg Val Ala Ala Asn Phe Ser Val Pro Val Val Ser Ala Pro
115 120 125

His Ser Pro Ser Gln Asp Glu Leu Thr Phe Thr Cys Thr Ser Ile Asn
130 135 140

Gly Tyr Pro Arg Pro Asn Val Tyr Trp Ile Asn Lys Thr Asp Asn Ser
145 150 155 160

Leu Leu Asp Gln Ala Leu Gln Asn Asp Thr Val Phe Leu Asn Met Arg
165 170 175

Gly Leu Tyr Asp Val Val Ser Val Leu Arg Ile Ala Arg Thr Pro Ser
180 185 190

Val Asn Ile Gly Cys Cys Ile Glu Asn Val Leu Leu Gln Gln Asn Leu
195 200 205

Thr Val Gly Ser Gln Thr Gly Asn Asp Ile Gly Glu Arg Asp Lys Ile
210 215 220

Thr Glu Asn Pro Val Ser Thr Gly Glu Lys Asn Ala Ala Thr
225 230 235

<210> 456

<211> 238

<212> БЕЛОК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> ICOSL v165 ECD

<400> 456

Asp Thr Gln Glu Lys Glu Val Arg Ala Met Val Gly Ser Asp Val Glu
1 5 10 15

Leu Ser Cys Ala Cys Pro Glu Gly Ser Arg Phe Asp Leu Asp Asp Val
20 25 30

Tyr Val Tyr Trp Gln Thr Ser Glu Ser Glu Thr Val Val Thr Tyr His
35 40 45

Ile Pro Gln Ser Ser Ser Leu Glu Asn Val Asp Ser Arg Tyr Arg Asn
50 55 60

Arg Ala Leu Met Ser Pro Ala Gly Met Leu Arg Gly Asp Phe Ser Leu
65 70 75 80

Arg Leu Phe Asn Val Thr Pro Gln Asp Glu Gln Lys Phe His Cys Leu
85 90 95

Val Leu Ser Gln Ser Leu Gly Phe Gln Glu Val Leu Ser Val Glu Val
100 105 110

Thr Leu Arg Val Ala Ala Asn Phe Ser Val Pro Val Val Ser Ala Pro
115 120 125

His Ser Pro Ser Gln Asp Glu Leu Thr Phe Thr Cys Thr Ser Ile Asn
130 135 140

Gly Tyr Pro Arg Pro Asn Val Tyr Trp Ile Asn Lys Thr Asp Asn Ser
145 150 155 160

Leu Leu Asp Gln Ala Leu Gln Asn Asp Thr Val Phe Leu Asn Met Arg
165 170 175

Gly Leu Tyr Asp Val Val Ser Val Leu Arg Ile Ala Arg Thr Pro Ser
180 185 190

Val Asn Ile Gly Cys Arg Ile Glu Asn Val Leu Leu Gln Gln Asn Leu
195 200 205

Thr Val Gly Ser Gln Thr Gly Asn Asp Ile Gly Glu Ile Asp Lys Ile
210 215 220

044346

Thr Glu Asn Pro Val Ser Thr Gly Glu Lys Asn Ala Ala Thr
 225 230 235

<210> 457
 <211> 238
 <212> БЕЛОК
 <213> Искусственная последовательность

<220>
 <223> ICOSL v166 ECD

<400> 457

Asp Thr Gln Glu Lys Glu Val Arg Ala Met Val Gly Ser Asp Val Glu
 1 5 10 15

Leu Ser Cys Ala Cys Pro Glu Gly Ser Arg Phe Asp Leu Asp Asp Val
 20 25 30

Tyr Val Tyr Trp Gln Thr Ser Glu Ser Glu Thr Val Val Thr Tyr His
 35 40 45

Ile Pro Gln Ser Ser Ser Leu Glu Asn Val Asp Ser Arg Tyr Arg Asn
 50 55 60

Arg Ala Leu Met Ser Pro Ala Gly Met Leu Arg Gly Asp Phe Ser Leu
 65 70 75 80

Arg Leu Phe Asn Val Thr Pro Gln Asp Glu Gln Lys Phe His Cys Leu
 85 90 95

Val Leu Ser Gln Ser Leu Gly Phe Gln Glu Val Leu Ser Val Glu Val
 100 105 110

Thr Leu Arg Val Ala Ala Asn Phe Ser Val Pro Val Val Ser Ala Pro
 115 120 125

His Ser Pro Ser Gln Asp Glu Leu Thr Phe Thr Cys Thr Ser Ile Asn
 130 135 140

Gly Tyr Pro Arg Pro Asn Val Tyr Trp Ile Asn Lys Thr Asp Asn Ser
 145 150 155 160

Leu Leu Asp Gln Ala Leu Gln Asn Asp Thr Val Phe Leu Asn Met Arg
 165 170 175

Gly Leu Tyr Asp Val Val Ser Val Leu Arg Ile Ala Arg Thr Pro Ser
 180 185 190

Val Asn Ile Gly Cys Arg Ile Glu Asn Val Leu Leu Gln Gln Asn Leu

195

200

205

Thr Val Gly Ser Gln Thr Gly Asn Asp Ile Gly Glu Arg Asp Lys Ile
 210 215 220

Thr Glu Asn Pro Val Ser Thr Gly Glu Lys Asn Ala Ala Thr
 225 230 235

<210> 458

<211> 238

<212> БЕЛОК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> ICOSL v167 ECD

<400> 458

Asp Thr Gln Glu Lys Glu Val Arg Ala Met Val Gly Ser Asp Val Glu
 1 5 10 15

Leu Ser Cys Ala Cys Pro Glu Gly Ser Arg Phe Asp Leu Asp Asp Val
 20 25 30

Tyr Val Tyr Trp Gln Thr Ser Glu Ser Glu Thr Val Val Thr Tyr His
 35 40 45

Ile Pro Gln Ser Ser Ser Leu Glu Asn Val Asp Ser Arg Tyr Arg Asn
 50 55 60

Arg Ala Leu Met Ser Pro Ala Gly Met Leu Arg Gly Asp Phe Ser Leu
 65 70 75 80

Arg Leu Phe Asn Val Thr Pro Gln Asp Glu Gln Lys Phe His Cys Leu
 85 90 95

Val Leu Ser Gln Ser Leu Gly Phe Gln Glu Val Leu Ser Val Glu Val
 100 105 110

Thr Leu Arg Val Ala Ala Asn Phe Ser Val Pro Val Val Ser Ala Pro
 115 120 125

His Ser Pro Ser Gln Asp Glu Leu Thr Phe Thr Cys Thr Ser Ile Asn
 130 135 140

Gly Tyr Pro Arg Pro Asn Val Tyr Trp Ile Asn Lys Thr Asp Asn Ser
 145 150 155 160

Leu Leu Asp Gln Ala Leu Gln Asn Asp Thr Val Ser Leu Asn Met Arg
 165 170 175

Gly Leu Tyr Asp Val Val Ser Val Leu Arg Ile Ala Arg Thr Pro Ser
180 185 190

Val Asp Ile Gly Cys Cys Ile Glu Asn Val Leu Leu Gln Gln Asn Leu
195 200 205

Thr Val Gly Ser Gln Thr Gly Asn Asp Ile Gly Glu Arg Asp Lys Ile
210 215 220

Thr Glu Asn Pro Val Ser Thr Gly Glu Lys Asn Ala Ala Thr
225 230 235

<210> 459

<211> 238

<212> БЕЛОК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> ICOSL v168 ECD

<400> 459

Asp Thr Gln Glu Lys Glu Val Arg Ala Met Val Gly Ser Asp Val Glu
1 5 10 15

Leu Ser Cys Ala Cys Pro Glu Gly Ser Arg Phe Asp Leu Asn Asp Val
20 25 30

Tyr Val Tyr Trp Gln Thr Ser Glu Ser Lys Thr Val Val Thr Tyr His
35 40 45

Ile Pro Gln Ser Ser Ser Leu Glu Asn Val Asp Ser Arg Tyr Arg Asn
50 55 60

Arg Ala Leu Met Ser Pro Ala Gly Met Leu Arg Gly Asp Phe Ser Leu
65 70 75 80

Arg Leu Phe Asn Val Thr Pro Gln Asp Glu Gln Lys Phe His Cys Leu
85 90 95

Val Leu Ser Gln Ser Leu Gly Phe Gln Glu Val Leu Ser Val Glu Val
100 105 110

Thr Leu Arg Val Ala Ala Asn Ser Ser Val Pro Val Val Ser Ala Pro
115 120 125

His Ser Pro Ser Gln Asp Glu Leu Thr Phe Thr Cys Thr Ser Val Asn
130 135 140

044346

Gly Tyr Pro Arg Pro Asn Val Tyr Trp Ile Asn Lys Thr Asp Asn Ser
145 150 155 160

Leu Leu Asp Gln Ala Leu Gln Asn Asp Thr Val Phe Leu Asn Met Arg
165 170 175

Gly Leu Tyr Asp Val Val Ser Val Leu Arg Ile Ala Arg Thr Pro Ser
180 185 190

Val Asn Ile Gly Cys Arg Ile Glu Asn Val Leu Leu Gln Gln Asn Leu
195 200 205

Thr Val Gly Ser Gln Thr Gly Asn Asp Ile Gly Glu Arg Asp Lys Ile
210 215 220

Thr Glu Asn Pro Val Ser Thr Gly Glu Lys Asn Ala Ala Thr
225 230 235

<210> 460

<211> 238

<212> БЕЛОК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> ICOSL v169 ECD

<400> 460

Asp Thr Gln Glu Lys Glu Val Arg Ala Met Val Gly Ser Asp Val Glu
1 5 10 15

Leu Ser Cys Ala Cys Pro Glu Gly Ser Arg Phe Asp Leu Asn Asp Val
20 25 30

Tyr Val Tyr Trp Gln Thr Ser Glu Ser Lys Thr Val Val Thr Tyr His
35 40 45

Ile Pro Gln Ser Ser Ser Leu Glu Asn Val Asp Ser Arg Tyr Arg Asn
50 55 60

Arg Ala Leu Met Ser Pro Ala Gly Met Leu Arg Gly Asp Phe Ser Leu
65 70 75 80

Arg Leu Phe Asn Val Thr Pro Gln Asp Glu Gln Lys Phe His Cys Leu
85 90 95

Val Leu Ser Gln Ser Leu Gly Phe Gln Glu Val Leu Ser Val Glu Val
100 105 110

044346

Thr Leu Arg Val Ala Ala Asn Phe Ser Val Pro Val Val Ser Ala Pro
 115 120 125

His Ser Pro Ser Gln Asp Glu Leu Thr Phe Thr Cys Thr Ser Ile Asn
 130 135 140

Gly Tyr Pro Arg Pro Asn Val Tyr Trp Ile Asn Lys Thr Asp Asn Ser
 145 150 155 160

Leu Leu Asp Gln Ala Leu Gln Asn Asp Thr Val Ser Leu Asn Met Arg
 165 170 175

Gly Leu Tyr Asp Val Val Ser Val Leu Arg Ile Ala Arg Thr Pro Ser
 180 185 190

Val Asn Ile Gly Cys Arg Ile Glu Asn Val Leu Leu Gln Gln Asn Leu
 195 200 205

Thr Val Gly Ser Gln Thr Gly Asn Asp Ile Gly Glu Arg Asp Lys Ile
 210 215 220

Thr Glu Asn Pro Val Ser Thr Gly Glu Lys Asn Ala Ala Thr
 225 230 235

<210> 461

<211> 238

<212> БЕЛОК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> ICOSL v170 ECD

<400> 461

Asp Thr Gln Glu Lys Glu Val Arg Ala Met Val Gly Ser Asp Val Glu
 1 5 10 15

Leu Ser Cys Ala Cys Pro Glu Gly Ser Arg Phe Asp Leu Asn Asp Val
 20 25 30

Tyr Val Tyr Trp Gln Thr Ser Glu Ser Lys Thr Val Val Thr Tyr His
 35 40 45

Ile Pro Gln His Ser Ser Leu Glu Tyr Val Asp Ser Arg Tyr Arg Asn
 50 55 60

Arg Ala Leu Met Ser Pro Ala Gly Met Leu Arg Gly Asp Phe Ser Leu
 65 70 75 80

Arg Leu Phe Asn Val Thr Pro Gln Asp Glu Gln Lys Phe His Cys Leu

044346

85 90 95
 Val Leu Ser Pro Ser Leu Gly Phe Gln Glu Val Leu Ser Val Glu Val
 100 105 110
 Thr Leu His Val Ala Ala Asn Phe Ser Val Pro Val Val Ser Ala Pro
 115 120 125
 His Ser Pro Ser Gln Asp Glu Leu Thr Phe Thr Cys Thr Ser Ile Asn
 130 135 140
 Gly Tyr Pro Arg Pro Asn Val Tyr Trp Ile Asn Lys Thr Asp Asn Ser
 145 150 155 160
 Leu Leu Asp Gln Ala Leu Gln Asn Asp Thr Val Phe Leu Asn Met Arg
 165 170 175
 Gly Leu Tyr Asp Val Val Ser Val Leu Arg Ile Ala Arg Thr Pro Ser
 180 185 190
 Val Asn Ile Gly Cys Arg Ile Glu Asn Val Leu Leu Gln Gln Asn Leu
 195 200 205
 Thr Val Gly Ser Gln Thr Gly Asn Asp Ile Gly Glu Arg Asp Lys Ile
 210 215 220
 Thr Glu Asn Pro Val Ser Thr Gly Glu Lys Asn Ala Ala Thr
 225 230 235

 <210> 462
 <211> 238
 <212> БЕЛОК
 <213> Искусственная последовательность

 <220>
 <223> ICOSL v171 ECD

 <400> 462

 Asp Thr Gln Glu Lys Glu Val Arg Ala Met Val Gly Ser Asp Val Glu
 1 5 10 15

 Leu Ser Cys Ala Cys Pro Glu Gly Ser Arg Phe Asp Leu Asn Asp Val
 20 25 30

 Tyr Val Tyr Trp Gln Thr Ser Glu Ser Lys Thr Val Val Thr Tyr His
 35 40 45

 Ile Pro Gln His Ser Ser Leu Glu Tyr Val Asp Ser Arg Tyr Arg Asn
 50 55 60

044346

Arg Ala Leu Met Ser Pro Ala Gly Met Leu Arg Gly Asp Phe Ser Leu
65 70 75 80

Arg Leu Phe Asn Val Thr Pro Gln Asp Glu Gln Lys Phe His Cys Leu
85 90 95

Val Leu Ser Pro Ser Leu Gly Phe Gln Glu Val Leu Ser Val Glu Val
100 105 110

Thr Leu Arg Val Ala Ala Asn Phe Ser Val Pro Val Val Ser Ala Pro
115 120 125

His Ser Pro Ser Gln Asp Glu Leu Thr Phe Thr Cys Thr Ser Ile Asn
130 135 140

Gly Tyr Pro Arg Pro Asn Val Tyr Trp Ile Asn Lys Thr Asp Asn Ser
145 150 155 160

Leu Leu Asp Gln Ala Leu Gln Asn Asp Thr Val Ser Leu Asn Met Arg
165 170 175

Gly Leu Tyr Asp Val Val Ser Val Leu Arg Ile Ala Arg Thr Pro Ser
180 185 190

Val Asn Ile Gly Cys Arg Ile Glu Asn Val Leu Leu Gln Gln Asn Leu
195 200 205

Thr Val Gly Ser Gln Thr Gly Asn Asp Ile Gly Glu Arg Asp Lys Ile
210 215 220

Thr Glu Asn Pro Val Ser Thr Gly Glu Lys Asn Ala Ala Thr
225 230 235

<210> 463

<211> 238

<212> БЕЛОК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> ICOSL v172 ECD

<400> 463

Asp Thr Gln Glu Lys Glu Val Arg Ala Met Val Gly Ser Asp Val Glu
1 5 10 15

Leu Ser Cys Ala Cys Pro Glu Gly Ser Arg Phe Asp Leu Asn Asp Val
20 25 30

044346

Tyr Val Tyr Trp Gln Thr Ser Glu Ser Lys Thr Val Val Thr Tyr His
35 40 45

Ile Pro Gln His Ser Ser Leu Glu Tyr Val Asp Ser Arg Tyr Arg Asn
50 55 60

Arg Ala Leu Met Ser Pro Ala Gly Met Leu Arg Gly Asp Phe Ser Leu
65 70 75 80

Arg Leu Phe Asn Val Thr Pro Gln Asp Glu Gln Lys Phe His Cys Leu
85 90 95

Val Leu Ser Pro Ser Leu Gly Phe Gln Glu Val Leu Ser Val Glu Val
100 105 110

Thr Leu His Val Ala Ala Asn Phe Ser Val Pro Val Val Ser Ala Pro
115 120 125

His Ser Pro Ser Gln Asp Glu Leu Thr Phe Thr Cys Thr Ser Ile Asn
130 135 140

Gly Tyr Pro Arg Pro Asn Val Tyr Trp Ile Asn Lys Thr Asp Asn Ser
145 150 155 160

Leu Leu Asp Gln Ala Leu Gln Asn Asp Thr Val Ser Leu Asn Met Arg
165 170 175

Gly Leu Tyr Asp Val Val Ser Val Leu Arg Ile Ala Arg Thr Pro Ser
180 185 190

Val Asn Ile Gly Cys Arg Ile Glu Asn Val Leu Leu Gln Gln Asn Leu
195 200 205

Thr Val Gly Ser Gln Thr Gly Asn Asp Ile Gly Glu Arg Asp Lys Ile
210 215 220

Thr Glu Asn Pro Val Ser Thr Gly Glu Lys Asn Ala Ala Thr
225 230 235

<210> 464

<211> 238

<212> БЕЛОК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> ICOSL v173 ECD

<400> 464

044346

Asp Thr Gln Glu Lys Glu Val Arg Ala Met Val Gly Ser Asp Val Glu
1 5 10 15

Leu Ser Cys Ala Cys Pro Glu Gly Ser Arg Phe Asp Leu Asn Asp Val
20 25 30

Tyr Val Tyr Trp Gln Thr Ser Glu Ser Lys Thr Val Val Thr Tyr His
35 40 45

Ile Pro Gln His Ser Ser Leu Glu Tyr Val Asp Ser Arg Tyr Arg Asn
50 55 60

Arg Ala Leu Met Ser Pro Ala Gly Met Leu Arg Gly Asp Phe Ser Leu
65 70 75 80

Arg Leu Phe Asn Val Thr Pro Gln Asp Glu Gln Lys Phe His Cys Leu
85 90 95

Val Leu Ser Pro Ser Leu Gly Phe Gln Glu Val Leu Ser Val Glu Val
100 105 110

Thr Leu Arg Val Ala Ala Asn Phe Ser Val Pro Val Val Ser Ala Pro
115 120 125

His Ser Pro Ser Gln Asp Glu Leu Thr Phe Thr Cys Thr Ser Ile Asn
130 135 140

Gly Tyr Pro Arg Pro Asn Val Tyr Trp Ile Asn Lys Thr Asp Asn Ser
145 150 155 160

Leu Leu Asp Gln Ala Leu Gln Asn Asp Thr Val Phe Leu Asn Met Arg
165 170 175

Gly Leu Tyr Asp Val Val Ser Val Leu Arg Ile Ala Arg Thr Pro Ser
180 185 190

Val Asn Ile Gly Cys Cys Ile Glu Asn Val Leu Leu Gln Gln Asn Leu
195 200 205

Thr Val Gly Ser Gln Thr Gly Asn Asp Ile Gly Glu Arg Asp Lys Ile
210 215 220

Thr Glu Asn Pro Val Ser Thr Gly Glu Lys Asn Ala Ala Thr
225 230 235

<210> 465

<211> 238

<212> БЕЛОК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> ICOSL v174 ECD

<400> 465

Asp Thr Gln Glu Lys Glu Val Arg Ala Met Val Gly Ser Asp Val Glu
1 5 10 15

Leu Ser Cys Ala Cys Pro Glu Gly Ser Arg Phe Asp Leu Asn Asp Val
20 25 30

Tyr Val Tyr Trp Gln Thr Ser Glu Ser Lys Thr Val Val Thr Tyr His
35 40 45

Ile Pro Gln His Ser Ser Leu Glu Tyr Val Asp Ser Arg Tyr Arg Asn
50 55 60

Arg Ala Leu Met Ser Pro Ala Gly Met Leu Arg Gly Asp Phe Ser Leu
65 70 75 80

Arg Leu Phe Asn Val Thr Pro Gln Asp Glu Gln Lys Phe His Cys Leu
85 90 95

Val Leu Ser Pro Ser Leu Gly Phe Gln Glu Val Leu Ser Val Glu Val
100 105 110

Thr Leu Arg Val Ala Ala Asn Phe Ser Val Pro Val Val Ser Ala Pro
115 120 125

His Ser Pro Ser Gln Asp Glu Leu Thr Phe Thr Cys Thr Ser Ile Asn
130 135 140

Gly Tyr Pro Arg Pro Asn Val Tyr Trp Ile Asn Lys Thr Asp Asn Ser
145 150 155 160

Leu Leu Asp Gln Ala Leu Gln Asn Asp Thr Val Phe Leu Asn Met Arg
165 170 175

Gly Leu Tyr Asp Val Val Ser Val Leu Arg Ile Ala Arg Thr Pro Ser
180 185 190

Val Asn Ile Gly Cys Arg Ile Glu Asn Val Leu Leu Gln Gln Asn Leu
195 200 205

Thr Val Gly Ser Gln Thr Gly Asn Asp Ile Gly Glu Arg Asp Lys Ile
210 215 220

044346

Thr Glu Asn Pro Val Ser Thr Gly Glu Lys Asn Ala Ala Thr
 225 230 235

<210> 466
 <211> 238
 <212> БЕЛОК
 <213> Искусственная последовательность

<220>
 <223> ICOSL v175 ECD

<400> 466

Asp Thr Gln Glu Lys Glu Val Arg Ala Met Val Gly Ser Asp Val Glu
 1 5 10 15

Leu Ser Cys Ala Cys Pro Glu Gly Ser Arg Phe Asp Leu Asn Asp Val
 20 25 30

Tyr Val Tyr Trp Gln Thr Ser Glu Ser Lys Thr Val Val Thr Tyr His
 35 40 45

Ile Pro Gln His Ser Ser Leu Glu Asn Val Asp Ser Arg Tyr Arg Asn
 50 55 60

Arg Ala Leu Met Ser Pro Ala Gly Met Leu Arg Gly Asp Phe Ser Leu
 65 70 75 80

Arg Leu Phe Asn Val Thr Pro Gln Asp Glu Gln Lys Phe His Cys Leu
 85 90 95

Val Leu Ser Arg Ser Leu Gly Phe Gln Glu Val Leu Ser Val Glu Val
 100 105 110

Thr Leu His Val Ala Ala Asn Phe Ser Val Pro Val Val Ser Ala Pro
 115 120 125

His Ser Pro Ser Gln Asp Glu Leu Thr Phe Thr Cys Thr Ser Ile Asn
 130 135 140

Gly Tyr Pro Arg Pro Asn Val Tyr Trp Ile Asn Lys Thr Asp Asn Ser
 145 150 155 160

Leu Leu Asp Gln Ala Leu Gln Asn Asp Thr Val Phe Leu Asn Met Arg
 165 170 175

Gly Leu Tyr Asp Val Val Ser Val Leu Arg Ile Ala Arg Thr Pro Ser
 180 185 190

Val Asn Ile Gly Cys Arg Ile Glu Asn Val Leu Leu Gln Gln Asn Leu

044346

195 200 205
 Thr Val Gly Ser Gln Thr Gly Asn Asp Ile Gly Glu Arg Asp Lys Ile
 210 215 220

 Thr Glu Asn Pro Val Ser Thr Gly Glu Lys Asn Ala Ala Thr
 225 230 235

 <210> 467
 <211> 238
 <212> БЕЛОК
 <213> Искусственная последовательность

 <220>
 <223> ICOSL v176 ECD

 <400> 467

 Asp Thr Gln Glu Lys Glu Val Arg Ala Met Val Gly Ser Asp Val Glu
 1 5 10 15

 Leu Ser Cys Ala Cys Pro Glu Gly Ser Arg Phe Asp Leu Asn Asp Val
 20 25 30

 Tyr Val Tyr Trp Gln Thr Ser Glu Ser Lys Thr Val Val Thr Tyr His
 35 40 45

 Ile Pro Gln His Ser Ser Leu Glu Asn Val Asp Ser Arg Tyr Arg Asn
 50 55 60

 Arg Ala Leu Met Ser Pro Ala Gly Met Leu Arg Gly Asp Phe Ser Leu
 65 70 75 80

 Arg Leu Phe Asn Val Thr Pro Gln Asp Glu Gln Lys Phe His Cys Leu
 85 90 95

 Val Leu Ser Arg Ser Leu Gly Phe Gln Glu Val Leu Ser Val Glu Val
 100 105 110

 Thr Leu Arg Val Ala Ala Asn Phe Ser Val Pro Val Val Ser Ala Pro
 115 120 125

 His Ser Pro Ser Gln Asp Glu Leu Thr Phe Thr Cys Thr Ser Ile Asn
 130 135 140

 Gly Tyr Pro Arg Pro Asn Val Tyr Trp Ile Asn Lys Thr Asp Asn Ser
 145 150 155 160

 Leu Leu Asp Gln Ala Leu Gln Asn Asp Thr Val Ser Leu Asn Met Arg
 165 170 175

044346

Gly Leu Tyr Asp Val Val Ser Val Leu Arg Ile Ala Arg Thr Pro Ser
 180 185 190

Val Asn Ile Gly Cys Cys Ile Glu Asn Val Leu Leu Gln Gln Asn Leu
 195 200 205

Thr Val Gly Ser Gln Thr Gly Asn Asp Ile Gly Glu Arg Asp Lys Ile
 210 215 220

Thr Glu Asn Pro Val Ser Thr Gly Glu Lys Asn Ala Ala Thr
 225 230 235

<210> 468
 <211> 238
 <212> БЕЛОК
 <213> Искусственная последовательность

<220>
 <223> ICOSL v177 ECD

<220>
 <221> ВАРИАНТ
 <222> (115)..(115)
 <223> X представляет собой H или Q

<400> 468

Asp Thr Gln Glu Lys Glu Val Arg Ala Met Val Gly Ser Asp Val Glu
 1 5 10 15

Leu Ser Cys Ala Cys Pro Glu Gly Ser Arg Phe Asp Leu Asn Asp Val
 20 25 30

Tyr Val Tyr Trp Gln Thr Ser Glu Ser Lys Thr Val Val Thr Tyr His
 35 40 45

Ile Pro Gln His Ser Ser Leu Glu Asn Val Asp Ser Arg Tyr Arg Asn
 50 55 60

Arg Ala Leu Met Ser Pro Ala Gly Met Leu Arg Gly Asp Phe Ser Leu
 65 70 75 80

Arg Leu Phe Asn Val Thr Pro Gln Asp Glu Gln Lys Phe His Cys Leu
 85 90 95

Val Leu Ser Arg Ser Leu Gly Phe Gln Glu Val Leu Ser Val Glu Val
 100 105 110

Thr Leu Xaa Val Ala Ala Asn Phe Ser Val Pro Val Val Ser Ala Pro

044346

115 120 125

His Ser Pro Ser Gln Asp Glu Leu Thr Phe Thr Cys Thr Ser Ile Asn
130 135 140

Gly Tyr Pro Arg Pro Asn Val Tyr Trp Ile Asn Lys Thr Asp Asn Ser
145 150 155 160

Leu Leu Asp Gln Ala Leu Gln Asn Asp Thr Val Ser Leu Asn Met Arg
165 170 175

Gly Leu Tyr Asp Val Val Ser Val Leu Arg Ile Ala Arg Thr Pro Ser
180 185 190

Val Asn Ile Gly Cys Arg Ile Glu Asn Val Leu Leu Gln Gln Asn Leu
195 200 205

Thr Val Gly Ser Gln Thr Gly Asn Asp Ile Gly Glu Arg Asp Lys Ile
210 215 220

Thr Glu Asn Pro Val Ser Thr Gly Glu Lys Asn Ala Ala Thr
225 230 235

<210> 469
<211> 238
<212> БЕЛОК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> ICOSL v178 ECD

<400> 469

Asp Thr Gln Glu Lys Glu Val Arg Ala Met Val Gly Ser Asp Val Glu
1 5 10 15

Leu Ser Cys Ala Cys Pro Glu Gly Ser Arg Phe Asp Leu Asn Asp Val
20 25 30

Tyr Val Tyr Trp Gln Thr Ser Glu Ser Lys Thr Val Val Thr Tyr His
35 40 45

Ile Pro Gln His Ser Ser Leu Glu Asn Val Asp Ser Arg Tyr Arg Asn
50 55 60

Arg Ala Leu Met Ser Pro Ala Gly Met Leu Arg Gly Asp Phe Ser Leu
65 70 75 80

Arg Leu Phe Asn Val Thr Pro Gln Asp Glu Gln Lys Phe His Cys Leu
85 90 95

Val Leu Ser Arg Ser Leu Gly Phe Gln Glu Val Leu Ser Val Glu Val
 100 105 110

Thr Leu Arg Val Ala Ala Asn Phe Ser Val Pro Val Val Ser Ala Pro
 115 120 125

His Ser Pro Ser Gln Asp Glu Leu Thr Phe Thr Cys Thr Ser Ile Asn
 130 135 140

Gly Tyr Pro Arg Pro Asn Val Tyr Trp Ile Asn Lys Thr Asp Asn Ser
 145 150 155 160

Leu Leu Asp Gln Ala Leu Gln Asn Asp Thr Val Ser Leu Asn Met Arg
 165 170 175

Gly Leu Tyr Asp Val Val Ser Val Leu Arg Ile Ala Arg Thr Pro Ser
 180 185 190

Val Asn Ile Gly Cys Arg Ile Glu Asn Val Leu Leu Gln Gln Asn Leu
 195 200 205

Thr Val Gly Ser Gln Thr Gly Asn Asp Ile Gly Glu Arg Asp Lys Ile
 210 215 220

Thr Glu Asn Pro Val Ser Thr Gly Glu Lys Asn Ala Ala Thr
 225 230 235

<210> 470

<211> 238

<212> БЕЛОК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> ICOSL v179 ECD

<400> 470

Asp Thr Gln Glu Lys Glu Val Arg Ala Met Val Gly Ser Asp Val Glu
 1 5 10 15

Leu Ser Cys Ala Cys Pro Glu Gly Ser Arg Phe Asp Leu Asn Asp Val
 20 25 30

Tyr Val Tyr Trp Gln Thr Ser Glu Ser Lys Thr Val Val Thr Tyr His
 35 40 45

Ile Pro Gln His Ser Ser Leu Glu Tyr Val Asp Ser Arg Tyr Arg Asn
 50 55 60

044346

Arg Ala Leu Met Ser Pro Ala Gly Met Leu Arg Gly Asp Phe Ser Leu
65 70 75 80

Arg Leu Phe Asn Val Thr Pro Gln Asp Glu Gln Lys Phe His Cys Leu
85 90 95

Val Leu Ser Arg Ser Leu Gly Phe Gln Glu Val Leu Ser Val Glu Val
100 105 110

Thr Leu His Val Ala Ala Asn Phe Ser Val Pro Val Val Ser Ala Pro
115 120 125

His Ser Pro Ser Gln Asp Glu Leu Thr Phe Thr Cys Thr Ser Ile Asn
130 135 140

Gly Tyr Pro Arg Pro Asn Val Tyr Trp Ile Asn Lys Thr Asp Asn Ser
145 150 155 160

Leu Leu Asp Gln Ala Leu Gln Asn Asp Thr Val Ser Leu Asn Met Arg
165 170 175

Gly Leu Tyr Asp Val Val Ser Val Leu Arg Ile Ala Arg Thr Pro Ser
180 185 190

Val Asn Ile Gly Cys Arg Ile Glu Asn Val Leu Leu Gln Gln Asn Leu
195 200 205

Thr Val Gly Ser Gln Thr Gly Asn Asp Ile Gly Glu Arg Asp Lys Ile
210 215 220

Thr Glu Asn Pro Val Ser Thr Gly Glu Lys Asn Ala Ala Thr
225 230 235

<210> 471

<211> 18

<212> БЕЛОК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> CD80 WT линкер 1 (включая первые 3 ак)

<400> 471

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

Ile Pro

<210> 472
 <211> 232
 <212> БЕЛОК
 <213> Искусственная последовательность

<220>
 <223> Fc с выступом

<400> 472

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

Pro Glu Ala Glu Gly Ala Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro
 20 25 30

Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val
 35 40 45

Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val
 50 55 60

Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln
 65 70 75 80

Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln
 85 90 95

Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala
 100 105 110

Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro
 115 120 125

Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Cys Arg Glu Glu Met Thr
 130 135 140

Lys Asn Gln Val Ser Leu Trp Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser
 145 150 155 160

Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr
 165 170 175

Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr
 180 185 190

Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe
 195 200 205

Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys

044346

210 215 220

Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
 225 230

<210> 473
 <211> 232
 <212> БЕЛОК
 <213> Искусственная последовательность

<220>
 <223> Fc с углублением

<400> 473

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

Pro Glu Ala Glu Gly Ala Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro
 20 25 30

Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val
 35 40 45

Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val
 50 55 60

Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln
 65 70 75 80

Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln
 85 90 95

Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala
 100 105 110

Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro
 115 120 125

Arg Glu Pro Gln Val Cys Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr
 130 135 140

Lys Asn Gln Val Ser Leu Ser Cys Ala Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser
 145 150 155 160

Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr
 165 170 175

Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Val
 180 185 190

Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe
 195 200 205

Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys
 210 215 220

Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
 225 230

<210> 474

<211> 232

<212> БЕЛОК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Fc-область

<400> 474

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

Pro Glu Ala Glu Gly Ala Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro
 20 25 30

Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val
 35 40 45

Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val
 50 55 60

Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln
 65 70 75 80

Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln
 85 90 95

Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala
 100 105 110

Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro
 115 120 125

Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr
 130 135 140

Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser
 145 150 155 160

044346

Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr
165 170 175

Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr
180 185 190

Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe
195 200 205

Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys
210 215 220

Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
225 230

<210> 475
<211> 8
<212> БЕЛОК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Stuffer

<400> 475

His Met Ser Ser Val Ser Ala Gln
1 5

<210> 476
<211> 232
<212> БЕЛОК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Fc (C5S (C220S), R77C, (R292C), N82G (N297G), V87C (V302C))

<400> 476

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

Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro
20 25 30

Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val
35 40 45

Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val
50 55 60

Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Cys Glu Glu Gln
65 70 75 80

Tyr Gly Ser Thr Tyr Arg Cys Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln
85 90 95

Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala
100 105 110

Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro
115 120 125

Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr
130 135 140

Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser
145 150 155 160

Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr
165 170 175

Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr
180 185 190

Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe
195 200 205

Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys
210 215 220

Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
225 230

<210> 477

<211> 232

<212> БЕЛОК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Fc с C220S/L234A/L235E/G237A

<400> 477

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

Pro Glu Ala Glu Gly Ala Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro
20 25 30

Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val
35 40 45

044346

Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val
50 55 60

Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln
65 70 75 80

Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln
85 90 95

Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala
100 105 110

Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro
115 120 125

Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr
130 135 140

Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser
145 150 155 160

Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr
165 170 175

Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr
180 185 190

Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe
195 200 205

Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys
210 215 220

Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
225 230

<210> 478

<211> 231

<212> БЕЛОК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Fc с C220S/E233P/L234V/L235A/G236del/S267K

<400> 478

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

044346

Pro Pro Val Ala Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys
20 25 30

Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val
35 40 45

Asp Val Lys His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp
50 55 60

Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr
65 70 75 80

Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp
85 90 95

Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu
100 105 110

Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg
115 120 125

Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys
130 135 140

Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp
145 150 155 160

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

Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser
180 185 190

Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser
195 200 205

Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser
210 215 220

Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
225 230

<210> 479

<211> 431

<212> БЕЛОК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> химерный антигенный рецептор antiCD19z

044346

<400> 479

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

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

Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Asp Gly Thr Val Lys Leu Leu Ile
 35 40 45

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

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

Glu Asp Ile Ala Thr Tyr Phe Cys Gln Gln Gly Asn Thr Leu Pro Tyr
 85 90 95

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Thr Gly Ser Thr Ser Gly
 100 105 110

Ser Gly Lys Pro Gly Ser Gly Glu Gly Ser Thr Lys Gly Glu Val Lys
 115 120 125

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

Val Thr Cys Thr Val Ser Gly Val Ser Leu Pro Asp Tyr Gly Val Ser
 145 150 155 160

Trp Ile Arg Gln Pro Pro Arg Lys Gly Leu Glu Trp Leu Gly Val Ile
 165 170 175

Trp Gly Ser Glu Thr Thr Tyr Tyr Asn Ser Ala Leu Lys Ser Arg Leu
 180 185 190

Thr Ile Ile Lys Asp Asn Ser Lys Ser Gln Val Phe Leu Lys Met Asn
 195 200 205

Ser Leu Gln Thr Asp Asp Thr Ala Ile Tyr Tyr Cys Ala Lys His Tyr
 210 215 220

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

044346

Val Thr Val Ser Ser Ala Ala Ala Lys Pro Thr Thr Thr Pro Ala Pro
245 250 255

Arg Pro Pro Thr Pro Ala Pro Thr Ile Ala Ser Gln Pro Leu Ser Leu
260 265 270

Arg Pro Glu Ala Ser Arg Pro Ala Ala Gly Gly Ala Val His Thr Arg
275 280 285

Gly Leu Asp Phe Ala Ser Asp Ile Tyr Ile Trp Ala Pro Leu Ala Gly
290 295 300

Thr Cys Gly Val Leu Leu Leu Ser Leu Val Ile Thr Leu Tyr Cys Arg
305 310 315 320

Val Lys Phe Ser Arg Ser Ala Asp Ala Pro Ala Tyr Gln Gln Gly Gln
325 330 335

Asn Gln Leu Tyr Asn Glu Leu Asn Leu Gly Arg Arg Glu Tyr Asp
340 345 350

Val Leu Asp Lys Arg Arg Gly Arg Asp Pro Glu Met Gly Gly Lys Pro
355 360 365

Arg Arg Lys Asn Pro Gln Glu Gly Leu Tyr Asn Glu Leu Gln Lys Asp
370 375 380

Lys Met Ala Glu Ala Tyr Ser Glu Ile Gly Met Lys Gly Glu Arg Arg
385 390 395 400

Arg Gly Lys Gly His Asp Gly Leu Tyr Gln Gly Leu Ser Thr Ala Thr
405 410 415

Lys Asp Thr Tyr Asp Ala Leu His Met Gln Ala Leu Pro Pro Arg
420 425 430

<210> 480

<211> 21

<212> БЕЛОК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> сигнальная последовательность, полученная из CD8

<400> 480

Met Ala Leu Pro Val Thr Ala Leu Leu Leu Pro Leu Ala Leu Leu Leu
1 5 10 15

His Ala Ala Arg Pro

20

<210> 481
 <211> 23
 <212> БЕЛОК
 <213> Искусственная последовательность

<220>
 <223> сигнальная последовательность, полученная из CD8

<400> 481

Met Ala Leu Pro Val Thr Ala Leu Leu Leu Pro Leu Ala Leu Leu Leu
 1 5 10 15

His Ala Ala Arg Pro Gly Ser
 20

<210> 482
 <211> 245
 <212> БЕЛОК
 <213> Искусственная последовательность

<220>
 <223> анти-CD19 scFv

<400> 482

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

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

Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Asp Gly Thr Val Lys Leu Leu Ile
 35 40 45

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

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

Glu Asp Ile Ala Thr Tyr Phe Cys Gln Gln Gly Asn Thr Leu Pro Tyr
 85 90 95

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Thr Gly Ser Thr Ser Gly
 100 105 110

Ser Gly Lys Pro Gly Ser Gly Glu Gly Ser Thr Lys Gly Glu Val Lys
 115 120 125

044346

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

Val Thr Cys Thr Val Ser Gly Val Ser Leu Pro Asp Tyr Gly Val Ser
 145 150 155 160

Trp Ile Arg Gln Pro Pro Arg Lys Gly Leu Glu Trp Leu Gly Val Ile
 165 170 175

Trp Gly Ser Glu Thr Thr Tyr Tyr Asn Ser Ala Leu Lys Ser Arg Leu
 180 185 190

Thr Ile Ile Lys Asp Asn Ser Lys Ser Gln Val Phe Leu Lys Met Asn
 195 200 205

Ser Leu Gln Thr Asp Asp Thr Ala Ile Tyr Tyr Cys Ala Lys His Tyr
 210 215 220

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

Val Thr Val Ser Ser
 245

<210> 483

<211> 69

<212> БЕЛОК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> шарнир из CD8 и трансмембранный домен

<400> 483

Ala Lys Pro Thr Thr Thr Pro Ala Pro Arg Pro Pro Thr Pro Ala Pro
 1 5 10 15

Thr Ile Ala Ser Gln Pro Leu Ser Leu Arg Pro Glu Ala Cys Arg Pro
 20 25 30

Ala Ala Gly Gly Ala Val His Thr Arg Gly Leu Asp Phe Ala Cys Asp
 35 40 45

Ile Tyr Ile Trp Ala Pro Leu Ala Gly Thr Cys Gly Val Leu Leu Leu
 50 55 60

Ser Leu Val Ile Thr
 65

<210> 484

044346

<211> 42
 <212> БЕЛОК
 <213> Искусственная последовательность
 <220>
 <223> костимулирующий домен, полученный из 4-1BB
 <400> 484

Lys Arg Gly Arg Lys Lys Leu Leu Tyr Ile Phe Lys Gln Pro Phe Met
 1 5 10 15

Arg Pro Val Gln Thr Thr Gln Glu Glu Asp Gly Cys Ser Cys Arg Phe
 20 25 30

Pro Glu Glu Glu Glu Gly Gly Cys Glu Leu
 35 40

<210> 485
 <211> 40
 <212> БЕЛОК
 <213> Искусственная последовательность
 <220>
 <223> костимулирующий домен, полученный из CD28
 <400> 485

Ser Lys Arg Ser Arg Leu Leu His Ser Asp Tyr Met Asn Met Thr Pro
 1 5 10 15

Arg Arg Pro Gly Pro Thr Arg Lys His Tyr Gln Pro Tyr Ala Pro Pro
 20 25 30

Arg Asp Phe Ala Ala Tyr Arg Ser
 35 40

<210> 486
 <211> 41
 <212> БЕЛОК
 <213> Искусственная последовательность
 <220>
 <223> костимулирующий домен, полученный из CD28
 <400> 486

Arg Ser Lys Arg Ser Arg Leu Leu His Ser Asp Tyr Met Asn Met Thr
 1 5 10 15

Pro Arg Arg Pro Gly Pro Thr Arg Lys His Tyr Gln Pro Tyr Ala Pro
 20 25 30

Pro Arg Asp Phe Ala Ala Tyr Arg Ser
 35 40

<210> 487
 <211> 44
 <212> БЕЛОК
 <213> Искусственная последовательность
 <220>
 <223> костимулирующий домен, полученный из CD28
 <400> 487

Phe Trp Val Arg Ser Lys Arg Ser Arg Leu Leu His Ser Asp Tyr Met
 1 5 10 15

Asn Met Thr Pro Arg Arg Pro Gly Pro Thr Arg Lys His Tyr Gln Pro
 20 25 30

Tyr Ala Pro Pro Arg Asp Phe Ala Ala Tyr Arg Ser
 35 40

<210> 488
 <211> 20
 <212> БЕЛОК
 <213> Искусственная последовательность
 <220>
 <223> белок T2A
 <400> 488

Ser Gly Glu Gly Arg Gly Ser Leu Leu Thr Cys Gly Asp Val Glu Glu
 1 5 10 15

Asn Pro Gly Pro
 20

<210> 489
 <211> 232
 <212> БЕЛОК
 <213> Искусственная последовательность
 <220>
 <223> синий флуоресцентный белок
 <400> 489

Ser Glu Leu Ile Lys Glu Asn Met His Met Lys Leu Tyr Met Glu Gly
 1 5 10 15

Thr Val Asp Asn His His Phe Lys Cys Thr Ser Glu Gly Glu Gly Lys
 20 25 30

Pro Tyr Glu Gly Thr Gln Thr Met Arg Ile Lys Val Val Glu Gly Gly
 35 40 45

044346

Pro Leu Pro Phe Ala Phe Asp Ile Leu Ala Thr Ser Phe Leu Tyr Gly
50 55 60

Ser Lys Thr Phe Ile Asn His Thr Gln Gly Ile Pro Asp Phe Phe Lys
65 70 75 80

Gln Ser Phe Pro Glu Gly Phe Thr Trp Glu Arg Val Thr Thr Tyr Glu
85 90 95

Asp Gly Gly Val Leu Thr Ala Thr Gln Asp Thr Ser Leu Gln Asp Gly
100 105 110

Cys Leu Ile Tyr Asn Val Lys Ile Arg Gly Val Asn Phe Thr Ser Asn
115 120 125

Gly Pro Val Met Gln Lys Lys Thr Leu Gly Trp Glu Ala Phe Thr Glu
130 135 140

Thr Leu Tyr Pro Ala Asp Gly Gly Leu Glu Gly Arg Asn Asp Met Ala
145 150 155 160

Leu Lys Leu Val Gly Gly Ser His Leu Ile Ala Asn Ile Lys Thr Thr
165 170 175

Tyr Arg Ser Lys Lys Pro Ala Lys Asn Leu Lys Met Pro Gly Val Tyr
180 185 190

Tyr Val Asp Tyr Arg Leu Glu Arg Ile Lys Glu Ala Asn Asn Glu Thr
195 200 205

Tyr Val Glu Gln His Glu Val Ala Val Ala Arg Tyr Cys Asp Leu Pro
210 215 220

Ser Lys Leu Gly His Lys Leu Asn
225 230

<210> 490

<211> 472

<212> БЕЛОК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> CAR 2-го поколения (без сигнальной последовательности или T2A или BFP)

<400> 490

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

044346

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

Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Asp Gly Thr Val Lys Leu Leu Ile
 35 40 45

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

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

Glu Asp Ile Ala Thr Tyr Phe Cys Gln Gln Gly Asn Thr Leu Pro Tyr
 85 90 95

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Thr Gly Ser Thr Ser Gly
 100 105 110

Ser Gly Lys Pro Gly Ser Gly Glu Gly Ser Thr Lys Gly Glu Val Lys
 115 120 125

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

Val Thr Cys Thr Val Ser Gly Val Ser Leu Pro Asp Tyr Gly Val Ser
 145 150 155 160

Trp Ile Arg Gln Pro Pro Arg Lys Gly Leu Glu Trp Leu Gly Val Ile
 165 170 175

Trp Gly Ser Glu Thr Thr Tyr Tyr Asn Ser Ala Leu Lys Ser Arg Leu
 180 185 190

Thr Ile Ile Lys Asp Asn Ser Lys Ser Gln Val Phe Leu Lys Met Asn
 195 200 205

Ser Leu Gln Thr Asp Asp Thr Ala Ile Tyr Tyr Cys Ala Lys His Tyr
 210 215 220

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

Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Ala Lys Pro Thr Thr Thr Pro Ala Pro
 245 250 255

Arg Pro Pro Thr Pro Ala Pro Thr Ile Ala Ser Gln Pro Leu Ser Leu
 260 265 270

Arg Pro Glu Ala Cys Arg Pro Ala Ala Gly Gly Ala Val His Thr Arg
275 280 285

Gly Leu Asp Phe Ala Cys Asp Ile Tyr Ile Trp Ala Pro Leu Ala Gly
290 295 300

Thr Cys Gly Val Leu Leu Leu Ser Leu Val Ile Thr Met His Lys Arg
305 310 315 320

Gly Arg Lys Lys Leu Leu Tyr Ile Phe Lys Gln Pro Phe Met Arg Pro
325 330 335

Val Gln Thr Thr Gln Glu Glu Asp Gly Cys Ser Cys Arg Phe Pro Glu
340 345 350

Glu Glu Glu Gly Gly Cys Glu Leu Arg Val Lys Phe Ser Arg Ser Ala
355 360 365

Asp Ala Pro Ala Tyr Gln Gln Gly Gln Asn Gln Leu Tyr Asn Glu Leu
370 375 380

Asn Leu Gly Arg Arg Glu Glu Tyr Asp Val Leu Asp Lys Arg Arg Gly
385 390 395 400

Arg Asp Pro Glu Met Gly Gly Lys Pro Arg Arg Lys Asn Pro Gln Glu
405 410 415

Gly Leu Tyr Asn Glu Leu Gln Lys Asp Lys Met Ala Glu Ala Tyr Ser
420 425 430

Glu Ile Gly Met Lys Gly Glu Arg Arg Arg Gly Lys Gly His Asp Gly
435 440 445

Leu Tyr Gln Gly Leu Ser Thr Ala Thr Lys Asp Thr Tyr Asp Ala Leu
450 455 460

His Met Gln Ala Leu Pro Pro Arg
465 470

<210> 491

<211> 497

<212> БЕЛОК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> CAR 2-го поколения с T2A

<400> 491

044346

Asp Ile Gln Met Thr Gln Thr Thr Ser Ser Leu Ser Ala Ser Leu Gly
 1 5 10 15
 Asp Arg Val Thr Ile Ser Cys Arg Ala Ser Gln Asp Ile Ser Lys Tyr
 20 25 30
 Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Asp Gly Thr Val Lys Leu Leu Ile
 35 40 45
 Tyr His Thr Ser Arg Leu His Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
 50 55 60
 Ser Gly Ser Gly Thr Asp Tyr Ser Leu Thr Ile Ser Asn Leu Glu Gln
 65 70 75 80
 Glu Asp Ile Ala Thr Tyr Phe Cys Gln Gln Gly Asn Thr Leu Pro Tyr
 85 90 95
 Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Thr Gly Ser Thr Ser Gly
 100 105 110
 Ser Gly Lys Pro Gly Ser Gly Glu Gly Ser Thr Lys Gly Glu Val Lys
 115 120 125
 Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Ala Pro Ser Gln Ser Leu Ser
 130 135 140
 Val Thr Cys Thr Val Ser Gly Val Ser Leu Pro Asp Tyr Gly Val Ser
 145 150 155 160
 Trp Ile Arg Gln Pro Pro Arg Lys Gly Leu Glu Trp Leu Gly Val Ile
 165 170 175
 Trp Gly Ser Glu Thr Thr Tyr Tyr Asn Ser Ala Leu Lys Ser Arg Leu
 180 185 190
 Thr Ile Ile Lys Asp Asn Ser Lys Ser Gln Val Phe Leu Lys Met Asn
 195 200 205
 Ser Leu Gln Thr Asp Asp Thr Ala Ile Tyr Tyr Cys Ala Lys His Tyr
 210 215 220
 Tyr Tyr Gly Gly Ser Tyr Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Ser
 225 230 235 240
 Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Ala Lys Pro Thr Thr Thr Pro Ala Pro
 245 250 255

044346

Arg Pro Pro Thr Pro Ala Pro Thr Ile Ala Ser Gln Pro Leu Ser Leu
 260 265 270

Arg Pro Glu Ala Cys Arg Pro Ala Ala Gly Gly Ala Val His Thr Arg
 275 280 285

Gly Leu Asp Phe Ala Cys Asp Ile Tyr Ile Trp Ala Pro Leu Ala Gly
 290 295 300

Thr Cys Gly Val Leu Leu Leu Ser Leu Val Ile Thr Met His Lys Arg
 305 310 315 320

Gly Arg Lys Lys Leu Leu Tyr Ile Phe Lys Gln Pro Phe Met Arg Pro
 325 330 335

Val Gln Thr Thr Gln Glu Glu Asp Gly Cys Ser Cys Arg Phe Pro Glu
 340 345 350

Glu Glu Glu Gly Gly Cys Glu Leu Arg Val Lys Phe Ser Arg Ser Ala
 355 360 365

Asp Ala Pro Ala Tyr Gln Gln Gly Gln Asn Gln Leu Tyr Asn Glu Leu
 370 375 380

Asn Leu Gly Arg Arg Glu Glu Tyr Asp Val Leu Asp Lys Arg Arg Gly
 385 390 395 400

Arg Asp Pro Glu Met Gly Gly Lys Pro Arg Arg Lys Asn Pro Gln Glu
 405 410 415

Gly Leu Tyr Asn Glu Leu Gln Lys Asp Lys Met Ala Glu Ala Tyr Ser
 420 425 430

Glu Ile Gly Met Lys Gly Glu Arg Arg Arg Gly Lys Gly His Asp Gly
 435 440 445

Leu Tyr Gln Gly Leu Ser Thr Ala Thr Lys Asp Thr Tyr Asp Ala Leu
 450 455 460

His Met Gln Ala Leu Pro Pro Arg Gly Gly Arg Ser Gly Glu Gly Arg
 465 470 475 480

Gly Ser Leu Leu Thr Cys Gly Asp Val Glu Glu Asn Pro Gly Pro Ser
 485 490 495

Arg

<210> 492
 <211> 471
 <212> БЕЛОК
 <213> Искусственная последовательность

<220>
 <223> CAR 2-го поколения с костимулирующим доменом, полученным из CD28
 (без
 сигнальной последовательности или T2A или BFP)

<400> 492

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

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

Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Asp Gly Thr Val Lys Leu Leu Ile
 35 40 45

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

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

Glu Asp Ile Ala Thr Tyr Phe Cys Gln Gln Gly Asn Thr Leu Pro Tyr
 85 90 95

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Thr Gly Ser Thr Ser Gly
 100 105 110

Ser Gly Lys Pro Gly Ser Gly Glu Gly Ser Thr Lys Gly Glu Val Lys
 115 120 125

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

Val Thr Cys Thr Val Ser Gly Val Ser Leu Pro Asp Tyr Gly Val Ser
 145 150 155 160

Trp Ile Arg Gln Pro Pro Arg Lys Gly Leu Glu Trp Leu Gly Val Ile
 165 170 175

Trp Gly Ser Glu Thr Thr Tyr Tyr Asn Ser Ala Leu Lys Ser Arg Leu
 180 185 190

044346

Thr Ile Ile Lys Asp Asn Ser Lys Ser Gln Val Phe Leu Lys Met Asn
 195 200 205

Ser Leu Gln Thr Asp Asp Thr Ala Ile Tyr Tyr Cys Ala Lys His Tyr
 210 215 220

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

Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Ala Lys Pro Thr Thr Thr Pro Ala Pro
 245 250 255

Arg Pro Pro Thr Pro Ala Pro Thr Ile Ala Ser Gln Pro Leu Ser Leu
 260 265 270

Arg Pro Glu Ala Cys Arg Pro Ala Ala Gly Gly Ala Val His Thr Arg
 275 280 285

Gly Leu Asp Phe Ala Cys Asp Ile Tyr Ile Trp Ala Pro Leu Ala Gly
 290 295 300

Thr Cys Gly Val Leu Leu Leu Ser Leu Val Ile Thr Met His Arg Ser
 305 310 315 320

Lys Arg Ser Arg Leu Leu His Ser Asp Tyr Met Asn Met Thr Pro Arg
 325 330 335

Arg Pro Gly Pro Thr Arg Lys His Tyr Gln Pro Tyr Ala Pro Pro Arg
 340 345 350

Asp Phe Ala Ala Tyr Arg Ser Arg Val Lys Phe Ser Arg Ser Ala Asp
 355 360 365

Ala Pro Ala Tyr Gln Gln Gly Gln Asn Gln Leu Tyr Asn Glu Leu Asn
 370 375 380

Leu Gly Arg Arg Glu Glu Tyr Asp Val Leu Asp Lys Arg Arg Gly Arg
 385 390 395 400

Asp Pro Glu Met Gly Gly Lys Pro Arg Arg Lys Asn Pro Gln Glu Gly
 405 410 415

Leu Tyr Asn Glu Leu Gln Lys Asp Lys Met Ala Glu Ala Tyr Ser Glu
 420 425 430

Ile Gly Met Lys Gly Glu Arg Arg Arg Gly Lys Gly His Asp Gly Leu
 435 440 445

044346

Tyr Gln Gly Leu Ser Thr Ala Thr Lys Asp Thr Tyr Asp Ala Leu His
 450 455 460

Met Gln Ala Leu Pro Pro Arg
 465 470

<210> 493

<211> 270

<212> БЕЛОК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> стек Nkp30

<400> 493

Asp Thr Gln Glu Lys Glu Val Arg Ala Met Val Gly Ser Asp Val Glu
 1 5 10 15

Leu Ser Cys Ala Cys Pro Glu Gly Ser Arg Phe Asp Leu Asn Asp Val
 20 25 30

Tyr Val Tyr Trp Gln Thr Ser Glu Ser Lys Thr Val Val Thr Tyr His
 35 40 45

Ile Pro Gln His Ser Ser Leu Glu Tyr Val Asp Ser Arg Tyr Arg Asn
 50 55 60

Arg Ala Leu Met Ser Pro Ala Gly Met Leu Arg Gly Asp Phe Ser Leu
 65 70 75 80

Arg Leu Phe Asn Val Thr Pro Gln Asp Glu Gln Lys Phe His Cys Leu
 85 90 95

Val Leu Ser Pro Ser Leu Gly Phe Gln Glu Val Leu Ser Val Glu Val
 100 105 110

Thr Leu His Val Ala Ala Asn Phe Ser Val Gly Gly Gly Gly Ser Gly
 115 120 125

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Leu Trp Val Ser Gln Pro Pro
 130 135 140

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

Asn Ala Ser Gln Gly Arg Val Ala Ile Gly Ser Val Thr Trp Phe Arg
 165 170 175

044346

Asp Glu Val Val Pro Gly Lys Glu Val Arg Asn Gly Thr Pro Glu Phe
180 185 190

Arg Gly Arg Leu Val Pro Leu Ala Pro Ser Arg Phe Leu His Asp His
195 200 205

Gln Ala Glu Leu His Ile Arg Asp Val Arg Gly His Asp Ala Gly Ile
210 215 220

Tyr Val Cys Arg Val Glu Val Leu Gly Leu Gly Val Gly Thr Gly Asn
225 230 235 240

Gly Thr Arg Leu Val Val Glu Lys Glu His Pro Gln Leu Gly Gly Gly
245 250 255

Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Ala Ala Ala Glu Pro Lys
260 265 270

<210> 494

<211> 302

<212> БЕЛОК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> TIP v1

<400> 494

Met Arg Leu Gly Ser Pro Gly Leu Leu Phe Leu Leu Phe Ser Ser Leu
1 5 10 15

Arg Ala Asp Thr Gln Glu Lys Glu Val Arg Ala Met Val Gly Ser Asp
20 25 30

Val Glu Leu Ser Cys Ala Cys Pro Glu Gly Ser Arg Phe Asp Leu Asn
35 40 45

Asp Val Tyr Val Tyr Trp Gln Thr Ser Glu Ser Lys Thr Val Val Thr
50 55 60

Tyr His Ile Pro Gln Asn Ser Ser Leu Glu Asn Val Asp Ser Arg Tyr
65 70 75 80

Arg Asn Arg Ala Leu Met Ser Pro Ala Gly Met Leu Arg Gly Asp Phe
85 90 95

Ser Leu Arg Leu Phe Asn Val Thr Pro Gln Asp Glu Gln Lys Phe His
100 105 110

Cys Leu Val Leu Ser Gln Ser Leu Gly Phe Gln Glu Val Leu Ser Val

044346

115 120 125

Glu Val Thr Leu His Val Ala Ala Asn Phe Ser Val Pro Val Val Ser
 130 135 140

Ala Pro His Ser Pro Ser Gln Asp Glu Leu Thr Phe Thr Cys Thr Ser
 145 150 155 160

Ile Asn Gly Tyr Pro Arg Pro Asn Val Tyr Trp Ile Asn Lys Thr Asp
 165 170 175

Asn Ser Leu Leu Asp Gln Ala Leu Gln Asn Asp Thr Val Phe Leu Asn
 180 185 190

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

Pro Ser Val Asn Ile Gly Cys Cys Ile Glu Asn Val Leu Leu Gln Gln
 210 215 220

Asn Leu Thr Val Gly Ser Gln Thr Gly Asn Asp Ile Gly Glu Arg Asp
 225 230 235 240

Lys Ile Thr Glu Asn Pro Val Ser Thr Gly Glu Lys Asn Ala Ala Thr
 245 250 255

Trp Ser Ile Leu Ala Val Leu Cys Leu Leu Val Val Val Ala Val Ala
 260 265 270

Ile Gly Trp Val Cys Arg Asp Arg Cys Leu Gln His Ser Tyr Ala Gly
 275 280 285

Ala Trp Ala Val Ser Pro Glu Thr Glu Leu Thr Gly His Val
 290 295 300

<210> 495
 <211> 284
 <212> БЕЛОК
 <213> Искусственная последовательность

<220>
 <223> TIP v1 без сигнального пептида

<400> 495

Asp Thr Gln Glu Lys Glu Val Arg Ala Met Val Gly Ser Asp Val Glu
 1 5 10 15

Leu Ser Cys Ala Cys Pro Glu Gly Ser Arg Phe Asp Leu Asn Asp Val
 20 25 30

044346

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

044346

275

280

<210> 496

<211> 302

<212> БЕЛОК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> TIP v2

<400> 496

Met Arg Leu Gly Ser Pro Gly Leu Leu Phe Leu Leu Phe Ser Ser Leu
 1 5 10 15

Arg Ala Asp Thr Gln Glu Lys Glu Val Arg Ala Met Val Gly Ser Asp
 20 25 30

Val Glu Leu Ser Cys Ala Cys Pro Glu Gly Ser Arg Phe Asp Leu Asn
 35 40 45

Asp Val Tyr Val Tyr Trp Gln Thr Ser Glu Ser Lys Thr Val Val Thr
 50 55 60

Tyr His Ile Pro Gln Asp Ser Ser Leu Glu Asn Val Asp Ser Arg Tyr
 65 70 75 80

Arg Asn Arg Ala Leu Met Ser Pro Ala Gly Met Leu Arg Gly Asp Phe
 85 90 95

Ser Leu Arg Leu Phe Asn Val Thr Pro Gln Asp Glu Gln Lys Phe His
 100 105 110

Cys Leu Val Leu Ser Gln Ser Leu Gly Phe Gln Glu Val Leu Ser Val
 115 120 125

Glu Val Thr Leu His Val Ala Ala Asn Phe Ser Val Pro Val Val Ser
 130 135 140

Ala Pro His Ser Pro Ser Gln Asp Glu Leu Thr Phe Thr Cys Thr Ser
 145 150 155 160

Ile Asn Gly Tyr Pro Arg Pro Asn Val Tyr Trp Ile Asn Lys Thr Asp
 165 170 175

Asn Ser Leu Leu Asp Gln Ala Leu Gln Asn Asp Thr Val Phe Leu Asn
 180 185 190

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

044346

Pro Ser Val Asn Ile Gly Cys Cys Ile Glu Asn Val Leu Leu Gln Gln
 210 215 220

Asn Leu Thr Val Gly Ser Gln Thr Gly Asn Asp Ile Gly Glu Arg Asp
 225 230 235 240

Lys Ile Thr Glu Asn Pro Val Ser Thr Gly Glu Lys Asn Ala Ala Thr
 245 250 255

Trp Ser Ile Leu Ala Val Leu Cys Leu Leu Val Val Val Ala Val Ala
 260 265 270

Ile Gly Trp Val Cys Arg Asp Arg Cys Leu Gln His Ser Tyr Ala Gly
 275 280 285

Ala Trp Ala Val Ser Pro Glu Thr Glu Leu Thr Gly His Val
 290 295 300

<210> 497

<211> 284

<212> БЕЛОК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> TIP v2 без сигнального пептида

<400> 497

Asp Thr Gln Glu Lys Glu Val Arg Ala Met Val Gly Ser Asp Val Glu
 1 5 10 15

Leu Ser Cys Ala Cys Pro Glu Gly Ser Arg Phe Asp Leu Asn Asp Val
 20 25 30

Tyr Val Tyr Trp Gln Thr Ser Glu Ser Lys Thr Val Val Thr Tyr His
 35 40 45

Ile Pro Gln Asp Ser Ser Leu Glu Asn Val Asp Ser Arg Tyr Arg Asn
 50 55 60

Arg Ala Leu Met Ser Pro Ala Gly Met Leu Arg Gly Asp Phe Ser Leu
 65 70 75 80

Arg Leu Phe Asn Val Thr Pro Gln Asp Glu Gln Lys Phe His Cys Leu
 85 90 95

Val Leu Ser Gln Ser Leu Gly Phe Gln Glu Val Leu Ser Val Glu Val
 100 105 110

044346

Thr Leu His Val Ala Ala Asn Phe Ser Val Pro Val Val Ser Ala Pro
 115 120 125

His Ser Pro Ser Gln Asp Glu Leu Thr Phe Thr Cys Thr Ser Ile Asn
 130 135 140

Gly Tyr Pro Arg Pro Asn Val Tyr Trp Ile Asn Lys Thr Asp Asn Ser
 145 150 155 160

Leu Leu Asp Gln Ala Leu Gln Asn Asp Thr Val Phe Leu Asn Met Arg
 165 170 175

Gly Leu Tyr Asp Val Val Ser Val Leu Arg Ile Ala Arg Thr Pro Ser
 180 185 190

Val Asn Ile Gly Cys Cys Ile Glu Asn Val Leu Leu Gln Gln Asn Leu
 195 200 205

Thr Val Gly Ser Gln Thr Gly Asn Asp Ile Gly Glu Arg Asp Lys Ile
 210 215 220

Thr Glu Asn Pro Val Ser Thr Gly Glu Lys Asn Ala Ala Thr Trp Ser
 225 230 235 240

Ile Leu Ala Val Leu Cys Leu Leu Val Val Val Ala Val Ala Ile Gly
 245 250 255

Trp Val Cys Arg Asp Arg Cys Leu Gln His Ser Tyr Ala Gly Ala Trp
 260 265 270

Ala Val Ser Pro Glu Thr Glu Leu Thr Gly His Val
 275 280

<210> 498

<211> 302

<212> БЕЛОК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> TIP v3

<400> 498

Met Arg Leu Gly Ser Pro Gly Leu Leu Phe Leu Leu Phe Ser Ser Leu
 1 5 10 15

Arg Ala Asp Thr Gln Glu Lys Glu Val Arg Ala Met Val Gly Ser Asp
 20 25 30

044346

Val Glu Leu Ser Cys Ala Cys Pro Glu Gly Ser Arg Phe Asp Leu Asn
35 40 45

Asp Val Tyr Val Tyr Trp Gln Thr Ser Glu Ser Lys Thr Val Val Thr
50 55 60

Tyr His Ile Pro Gln His Ser Ser Leu Glu Tyr Val Asp Ser Arg Tyr
65 70 75 80

Arg Asn Arg Ala Leu Met Ser Pro Ala Gly Met Leu Arg Gly Asp Phe
85 90 95

Ser Leu Arg Leu Phe Asn Val Thr Pro Gln Asp Glu Gln Lys Phe His
100 105 110

Cys Leu Val Leu Ser Pro Ser Leu Gly Phe Gln Glu Val Leu Ser Val
115 120 125

Glu Val Thr Leu His Val Ala Ala Asn Phe Ser Val Pro Val Val Ser
130 135 140

Ala Pro His Ser Pro Ser Gln Asp Glu Leu Thr Phe Thr Cys Thr Ser
145 150 155 160

Ile Asn Gly Tyr Pro Arg Pro Asn Val Tyr Trp Ile Asn Lys Thr Asp
165 170 175

Asn Ser Leu Leu Asp Gln Ala Leu Gln Asn Asp Thr Val Phe Leu Asn
180 185 190

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

Pro Ser Val Asn Ile Gly Cys Cys Ile Glu Asn Val Leu Leu Gln Gln
210 215 220

Asn Leu Thr Val Gly Ser Gln Thr Gly Asn Asp Ile Gly Glu Arg Asp
225 230 235 240

Lys Ile Thr Glu Asn Pro Val Ser Thr Gly Glu Lys Asn Ala Ala Thr
245 250 255

Trp Ser Ile Leu Ala Val Leu Cys Leu Leu Val Val Val Ala Val Ala
260 265 270

Ile Gly Trp Val Cys Arg Asp Arg Cys Leu Gln His Ser Tyr Ala Gly
275 280 285

044346

Ala Trp Ala Val Ser Pro Glu Thr Glu Leu Thr Gly His Val
 290 295 300

<210> 499

<211> 284

<212> БЕЛОК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> TIP v3 без сигнального пептида

<400> 499

Asp Thr Gln Glu Lys Glu Val Arg Ala Met Val Gly Ser Asp Val Glu
 1 5 10 15

Leu Ser Cys Ala Cys Pro Glu Gly Ser Arg Phe Asp Leu Asn Asp Val
 20 25 30

Tyr Val Tyr Trp Gln Thr Ser Glu Ser Lys Thr Val Val Thr Tyr His
 35 40 45

Ile Pro Gln His Ser Ser Leu Glu Tyr Val Asp Ser Arg Tyr Arg Asn
 50 55 60

Arg Ala Leu Met Ser Pro Ala Gly Met Leu Arg Gly Asp Phe Ser Leu
 65 70 75 80

Arg Leu Phe Asn Val Thr Pro Gln Asp Glu Gln Lys Phe His Cys Leu
 85 90 95

Val Leu Ser Pro Ser Leu Gly Phe Gln Glu Val Leu Ser Val Glu Val
 100 105 110

Thr Leu His Val Ala Ala Asn Phe Ser Val Pro Val Val Ser Ala Pro
 115 120 125

His Ser Pro Ser Gln Asp Glu Leu Thr Phe Thr Cys Thr Ser Ile Asn
 130 135 140

Gly Tyr Pro Arg Pro Asn Val Tyr Trp Ile Asn Lys Thr Asp Asn Ser
 145 150 155 160

Leu Leu Asp Gln Ala Leu Gln Asn Asp Thr Val Phe Leu Asn Met Arg
 165 170 175

Gly Leu Tyr Asp Val Val Ser Val Leu Arg Ile Ala Arg Thr Pro Ser
 180 185 190

044346

Val Asn Ile Gly Cys Cys Ile Glu Asn Val Leu Leu Gln Gln Asn Leu
195 200 205

Thr Val Gly Ser Gln Thr Gly Asn Asp Ile Gly Glu Arg Asp Lys Ile
210 215 220

Thr Glu Asn Pro Val Ser Thr Gly Glu Lys Asn Ala Ala Thr Trp Ser
225 230 235 240

Ile Leu Ala Val Leu Cys Leu Leu Val Val Val Ala Val Ala Ile Gly
245 250 255

Trp Val Cys Arg Asp Arg Cys Leu Gln His Ser Tyr Ala Gly Ala Trp
260 265 270

Ala Val Ser Pro Glu Thr Glu Leu Thr Gly His Val
275 280

<210> 500

<211> 302

<212> БЕЛОК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> TIP v4

<400> 500

Met Arg Leu Gly Ser Pro Gly Leu Leu Phe Leu Leu Phe Ser Ser Leu
1 5 10 15

Arg Ala Asp Thr Gln Glu Lys Glu Val Arg Ala Met Val Gly Ser Asp
20 25 30

Val Val Leu Ser Cys Ala Cys Pro Glu Gly Ser Arg Phe Asp Leu Asn
35 40 45

Asp Val Tyr Val Tyr Trp Gln Thr Ser Glu Ser Lys Thr Val Val Thr
50 55 60

Tyr His Ile Pro Gln His Ser Ser Leu Glu Tyr Val Asp Ser Arg Tyr
65 70 75 80

Arg Asn Arg Ala Leu Met Ser Pro Ala Gly Met Leu Arg Gly Asp Phe
85 90 95

Ser Leu Arg Leu Phe Asn Val Thr Pro Gln Asp Glu Gln Lys Phe His
100 105 110

Cys Leu Val Leu Ser Arg Ser Leu Gly Phe Gln Glu Val Leu Ser Asp

044346

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

<210> 501
 <211> 284
 <212> БЕЛОК
 <213> Искусственная последовательность

<220>
 <223> TIP v4 без сигнального пептида

<400> 501

Asp Thr Gln Glu Lys Glu Val Arg Ala Met Val Gly Ser Asp Val Val
 1 5 10 15
 Leu Ser Cys Ala Cys Pro Glu Gly Ser Arg Phe Asp Leu Asn Asp Val
 20 25 30

044346

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

275

280

<210> 502

<211> 302

<212> БЕЛОК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> TIP v5

<400> 502

Met Arg Leu Gly Ser Pro Gly Leu Leu Phe Leu Leu Phe Ser Ser Leu
1 5 10 15

Arg Ala Asp Thr Gln Glu Lys Glu Val Arg Ala Met Val Gly Ser Asp
20 25 30

Val Glu Leu Ser Cys Ala Cys Pro Glu Gly Ser Arg Phe Asp Leu Asn
35 40 45

Asp Val Tyr Val Tyr Trp Gln Thr Ser Glu Ser Lys Thr Val Val Thr
50 55 60

Tyr His Ile Pro Gln His Ser Ser Leu Glu Tyr Val Asp Ser Arg Tyr
65 70 75 80

Arg Asn Arg Ala Leu Met Ser Pro Ala Gly Met Leu Arg Gly Asp Phe
85 90 95

Ser Leu Arg Leu Phe Asn Val Thr Pro Gln Asp Glu Gln Lys Phe His
100 105 110

Cys Leu Val Leu Ser Arg Ser Leu Gly Phe Gln Glu Val Leu Ser Val
115 120 125

Glu Val Thr Leu His Val Ala Ala Asn Phe Ser Val Pro Val Val Ser
130 135 140

Ala Pro His Ser Pro Ser Gln Asp Glu Leu Thr Phe Thr Cys Thr Ser
145 150 155 160

Ile Asn Gly Tyr Pro Arg Pro Asn Val Tyr Trp Ile Asn Lys Thr Asp
165 170 175

Asn Ser Leu Leu Asp Gln Ala Leu Gln Asn Asp Thr Val Phe Leu Asn
180 185 190

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

044346

Pro Ser Val Asn Ile Gly Cys Cys Ile Glu Asn Val Leu Leu Gln Gln
 210 215 220

Asn Leu Thr Val Gly Ser Gln Thr Gly Asn Asp Ile Gly Glu Arg Asp
 225 230 235 240

Lys Ile Thr Glu Asn Pro Val Ser Thr Gly Glu Lys Asn Ala Ala Thr
 245 250 255

Trp Ser Ile Leu Ala Val Leu Cys Leu Leu Val Val Val Ala Val Ala
 260 265 270

Ile Gly Trp Val Cys Arg Asp Arg Cys Leu Gln His Ser Tyr Ala Gly
 275 280 285

Ala Trp Ala Val Ser Pro Glu Thr Glu Leu Thr Gly His Val
 290 295 300

<210> 503

<211> 284

<212> БЕЛОК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> TIP v5 без сигнального пептида

<400> 503

Asp Thr Gln Glu Lys Glu Val Arg Ala Met Val Gly Ser Asp Val Glu
 1 5 10 15

Leu Ser Cys Ala Cys Pro Glu Gly Ser Arg Phe Asp Leu Asn Asp Val
 20 25 30

Tyr Val Tyr Trp Gln Thr Ser Glu Ser Lys Thr Val Val Thr Tyr His
 35 40 45

Ile Pro Gln His Ser Ser Leu Glu Tyr Val Asp Ser Arg Tyr Arg Asn
 50 55 60

Arg Ala Leu Met Ser Pro Ala Gly Met Leu Arg Gly Asp Phe Ser Leu
 65 70 75 80

Arg Leu Phe Asn Val Thr Pro Gln Asp Glu Gln Lys Phe His Cys Leu
 85 90 95

Val Leu Ser Arg Ser Leu Gly Phe Gln Glu Val Leu Ser Val Glu Val
 100 105 110

044346

Thr Leu His Val Ala Ala Asn Phe Ser Val Pro Val Val Ser Ala Pro
 115 120 125

His Ser Pro Ser Gln Asp Glu Leu Thr Phe Thr Cys Thr Ser Ile Asn
 130 135 140

Gly Tyr Pro Arg Pro Asn Val Tyr Trp Ile Asn Lys Thr Asp Asn Ser
 145 150 155 160

Leu Leu Asp Gln Ala Leu Gln Asn Asp Thr Val Phe Leu Asn Met Arg
 165 170 175

Gly Leu Tyr Asp Val Val Ser Val Leu Arg Ile Ala Arg Thr Pro Ser
 180 185 190

Val Asn Ile Gly Cys Cys Ile Glu Asn Val Leu Leu Gln Gln Asn Leu
 195 200 205

Thr Val Gly Ser Gln Thr Gly Asn Asp Ile Gly Glu Arg Asp Lys Ile
 210 215 220

Thr Glu Asn Pro Val Ser Thr Gly Glu Lys Asn Ala Ala Thr Trp Ser
 225 230 235 240

Ile Leu Ala Val Leu Cys Leu Leu Val Val Val Ala Val Ala Ile Gly
 245 250 255

Trp Val Cys Arg Asp Arg Cys Leu Gln His Ser Tyr Ala Gly Ala Trp
 260 265 270

Ala Val Ser Pro Glu Thr Glu Leu Thr Gly His Val
 275 280

<210> 504

<211> 116

<212> БЕЛОК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> NKp30 v1 IgV-подобный

<400> 504

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

Ala Phe Leu Pro Cys Ser Phe Asn Ala Ser Gln Gly Arg Val Ala Ile
 20 25 30

044346

Gly Ser Val Thr Trp Phe Arg Asp Glu Val Val Pro Gly Lys Glu Val
 35 40 45

Arg Asn Gly Thr Pro Glu Phe Arg Gly Arg Leu Val Pro Leu Ala Pro
 50 55 60

Ser Arg Phe Leu His Asp His Gln Ala Glu Leu His Ile Arg Asp Val
 65 70 75 80

Arg Gly His Asp Ala Gly Ile Tyr Val Cys Arg Val Glu Val Leu Gly
 85 90 95

Leu Gly Val Gly Thr Gly Asn Gly Thr Arg Leu Val Val Glu Lys Glu
 100 105 110

His Pro Gln Leu
 115

<210> 505

<211> 229

<212> БЕЛОК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> IgG4 Fc

<400> 505

Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Ser Cys Pro Ala Pro Glu Phe
 1 5 10 15

Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr
 20 25 30

Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val
 35 40 45

Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val
 50 55 60

Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser
 65 70 75 80

Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu
 85 90 95

Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser
 100 105 110

Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro

044346

115 120 125

Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln
 130 135 140

Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala
 145 150 155 160

Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr
 165 170 175

Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu
 180 185 190

Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser
 195 200 205

Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser
 210 215 220

Leu Ser Leu Gly Lys
 225

<210> 506
 <211> 229
 <212> БЕЛОК
 <213> Искусственная последовательность

<220>
 <223> IgG4 Fc S228P

<400> 506

Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe
 1 5 10 15

Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr
 20 25 30

Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val
 35 40 45

Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val
 50 55 60

Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser
 65 70 75 80

Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu
 85 90 95

Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser
100 105 110

Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro
115 120 125

Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln
130 135 140

Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala
145 150 155 160

Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr
165 170 175

Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu
180 185 190

Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser
195 200 205

Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser
210 215 220

Leu Ser Leu Gly Lys
225

<210> 507

<211> 232

<212> БЕЛОК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> IgG1 Fc C220S

<400> 507

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

Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro
20 25 30

Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val
35 40 45

Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val
50 55 60

044346

Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln
65 70 75 80

Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln
85 90 95

Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala
100 105 110

Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro
115 120 125

Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr
130 135 140

Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser
145 150 155 160

Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr
165 170 175

Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr
180 185 190

Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe
195 200 205

Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys
210 215 220

Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
225 230

<210> 508

<211> 208

<212> БЕЛОК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> CD80 v55 ECD

<400> 508

Val Ile His Val Thr Lys Glu Val Lys Glu Val Ala Thr Leu Ser Cys
1 5 10 15

Gly His Asn Val Ser Val Glu Glu Leu Ala Gln Thr Arg Ile Tyr Trp
20 25 30

044346

Gln Lys Glu Lys Lys Met Val Leu Thr Met Met Ser Gly Asp Met Asn
35 40 45

Ile Trp Pro Glu Tyr Lys Asn Arg Thr Ile Phe Asp Ile Thr Asn Asn
50 55 60

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

Glu Cys Val Val Leu Lys Tyr Glu Lys Asp Gly Phe Lys Arg Glu His
85 90 95

Leu Ala Glu Val Thr Leu Ser Val Lys Ala Asp Phe Pro Thr Pro Ser
100 105 110

Ile Ser Asp Phe Glu Ile Pro Thr Ser Asn Ile Arg Arg Ile Ile Cys
115 120 125

Ser Thr Ser Gly Gly Phe Pro Glu Pro His Leu Ser Trp Leu Glu Asp
130 135 140

Gly Glu Glu Leu Asn Ala Ile Asn Thr Thr Val Ser Gln Asp Pro Glu
145 150 155 160

Thr Glu Leu Tyr Ala Val Ser Ser Lys Leu Asp Phe Asn Met Thr Thr
165 170 175

Asn His Ser Phe Met Cys Leu Ile Lys Tyr Gly His Leu Arg Val Asn
180 185 190

Gln Thr Phe Asn Trp Asn Thr Thr Lys Gln Glu His Phe Pro Asp Asn
195 200 205

<210> 509

<211> 208

<212> БЕЛОК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> CD80 v56 ECD

<400> 509

Val Ile His Val Thr Lys Glu Val Lys Glu Val Ala Thr Leu Ser Cys
1 5 10 15

Gly His Asn Val Ser Val Glu Glu Leu Ala Gln Thr Arg Ile Tyr Trp
20 25 30

Gln Lys Glu Lys Lys Met Val Leu Thr Met Met Ser Gly Asp Met Asn

044346

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

 <210> 510
 <211> 208
 <212> БЕЛОК
 <213> Искусственная последовательность

 <220>
 <223> CD80 v57 ECD

 <400> 510

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

044346

Ile Trp Pro Glu Tyr Lys Asn Arg Thr Ile Phe Asp Ile Thr Asn Asn
50 55 60

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

Glu Cys Val Val Leu Lys Tyr Glu Lys Asp Gly Phe Lys Arg Glu His
85 90 95

Leu Ala Glu Val Thr Leu Ser Val Lys Ala Asp Phe Pro Thr Pro Ser
100 105 110

Ile Ser Asp Phe Glu Val Pro Ser Ser Asn Ile Arg Arg Ile Ile Cys
115 120 125

Ser Ala Ser Gly Gly Phe Pro Glu Pro His Leu Ser Trp Leu Glu Asn
130 135 140

Gly Glu Glu Leu Asn Ala Ile Asn Thr Thr Val Ser Gln Asp Pro Glu
145 150 155 160

Thr Glu Leu Tyr Ala Val Ser Ser Glu Leu Asp Phe Asn Met Thr Thr
165 170 175

Asn His Ser Phe Met Cys Leu Ile Lys Tyr Gly His Leu Arg Val Asn
180 185 190

Gln Thr Phe Asn Trp Asn Thr Thr Lys Gln Glu His Phe Pro Asp Asn
195 200 205

<210> 511

<211> 208

<212> БЕЛОК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> CD80 v58 ECD

<400> 511

Val Ile His Val Thr Lys Glu Val Lys Glu Val Ala Thr Leu Ser Cys
1 5 10 15

Gly His Asn Val Ser Val Glu Glu Leu Ala Gln Thr Arg Ile Tyr Trp
20 25 30

Gln Lys Glu Lys Lys Met Val Leu Thr Met Met Ser Gly Asp Met Asn
35 40 45

044346

Ile Trp Pro Glu Tyr Lys Asn Arg Thr Ile Phe Asp Ile Thr Asn Asn
50 55 60

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

Glu Cys Val Val Leu Lys Tyr Glu Lys Asp Gly Phe Lys Arg Glu His
85 90 95

Leu Ala Glu Val Thr Leu Ser Val Lys Ala Asp Phe Pro Thr Pro Ser
100 105 110

Ile Ser Asp Phe Glu Val Pro Ser Ser Asn Ile Arg Arg Ile Ile Cys
115 120 125

Ser Ala Ser Gly Gly Phe Pro Glu Pro His Leu Ser Trp Leu Glu Asn
130 135 140

Gly Glu Glu Leu Asn Ala Ile Asn Thr Thr Val Ser Gln Asp Pro Glu
145 150 155 160

Thr Glu Leu Tyr Ala Val Ser Ser Glu Leu Asp Phe Asn Met Thr Thr
165 170 175

Asn His Ser Phe Met Cys Leu Ile Lys Tyr Gly His Leu Arg Val Asn
180 185 190

Gln Thr Phe Asn Trp Asn Thr Thr Lys Gln Glu His Phe Pro Asp Asn
195 200 205

<210> 512

<211> 208

<212> БЕЛОК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> CD80 v59 ECD

<400> 512

Val Ile His Val Thr Lys Glu Val Lys Glu Val Ala Thr Leu Ser Cys
1 5 10 15

Gly His Asn Val Ser Val Glu Glu Leu Ala Gln Thr Arg Ile Tyr Trp
20 25 30

Gln Lys Glu Lys Lys Met Val Leu Thr Met Met Ser Gly Asp Met Asn
35 40 45

044346

Ile Trp Pro Glu Tyr Lys Asn Arg Thr Ile Phe Asp Ile Thr Asn Asn
50 55 60

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

Glu Cys Val Val Leu Lys Tyr Glu Lys Asp Gly Phe Lys Arg Glu His
85 90 95

Leu Ala Glu Val Thr Leu Ser Val Lys Ala Asp Phe Pro Thr Pro Ser
100 105 110

Ile Ser Asp Phe Glu Val Pro Ser Ser Asn Ile Arg Arg Ile Ile Cys
115 120 125

Ser Ala Ser Gly Gly Phe Pro Glu Pro His Leu Ser Trp Leu Glu Asn
130 135 140

Gly Glu Glu Leu Asn Ala Ile Asn Thr Thr Val Ser Gln Asp Pro Glu
145 150 155 160

Thr Glu Leu Tyr Ala Val Ser Ser Lys Leu Asp Phe Asn Met Thr Thr
165 170 175

Asn His Ser Phe Met Cys Leu Ile Lys Tyr Gly His Leu Arg Val Ser
180 185 190

Gln Thr Phe Asn Trp Asn Thr Thr Lys Gln Glu His Phe Pro Asp Asn
195 200 205

<210> 513

<211> 208

<212> БЕЛОК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> CD80 v60 ECD

<400> 513

Val Ile His Val Thr Lys Glu Val Lys Glu Val Ala Thr Leu Ser Cys
1 5 10 15

Gly His Asn Leu Ser Val Glu Glu Leu Ala Gln Thr Arg Ile Tyr Trp
20 25 30

Gln Lys Glu Lys Lys Met Val Leu Thr Met Met Ser Gly Asp Met Asn
35 40 45

Ile Trp Pro Glu Tyr Lys Asn Arg Thr Ile Phe Asp Ile Thr Asn Asn

044346

50

55

60

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

Glu Cys Val Val Leu Lys Tyr Glu Lys Asp Gly Phe Lys Arg Glu His
 85 90 95

Leu Ala Glu Val Thr Leu Ser Val Lys Ala Asp Phe Pro Thr Pro Ser
 100 105 110

Ile Ser Asp Phe Glu Val Pro Ser Ser Asn Ile Arg Arg Ile Ile Cys
 115 120 125

Ser Ala Ser Gly Gly Phe Pro Glu Pro His Leu Ser Trp Leu Glu Asn
 130 135 140

Gly Glu Glu Leu Asn Ala Ile Asn Thr Thr Val Ser Gln Asp Pro Glu
 145 150 155 160

Thr Glu Leu Tyr Ala Val Ser Ser Lys Leu Asp Phe Asn Met Thr Thr
 165 170 175

Asn His Ser Phe Met Cys Leu Ile Lys Tyr Gly His Leu Arg Val Asn
 180 185 190

Gln Thr Phe Asn Trp Asn Thr Thr Lys Gln Glu His Phe Pro Asp Asn
 195 200 205

<210> 514

<211> 208

<212> БЕЛОК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> CD80 v61 ECD

<400> 514

Val Ile His Val Thr Lys Glu Val Lys Glu Val Ala Thr Leu Ser Cys
 1 5 10 15

Gly His Asn Val Ser Val Glu Glu Leu Ala Gln Thr Arg Ile Tyr Trp
 20 25 30

Gln Lys Glu Lys Lys Met Val Leu Thr Met Met Ser Gly Asp Met Asn
 35 40 45

Ile Trp Pro Glu Tyr Lys Asn Arg Thr Ile Phe Asp Ile Thr Asn Asn
 50 55 60

044346

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

Glu Cys Val Val Leu Lys Tyr Glu Lys Asp Gly Phe Lys Arg Glu His
85 90 95

Leu Ala Glu Val Thr Leu Ser Val Lys Ala Asp Phe Pro Thr Pro Ser
100 105 110

Ile Ser Asp Phe Gly Val Pro Ser Ser Asn Ile Arg Arg Ile Ile Cys
115 120 125

Ser Ala Ser Gly Gly Phe Pro Glu Pro His Leu Ser Trp Leu Glu Asn
130 135 140

Gly Glu Glu Leu Asn Ala Ile Asn Thr Thr Val Ser Gln Asp Pro Glu
145 150 155 160

Thr Glu Leu Tyr Ala Val Ser Ser Lys Leu Asp Phe Asn Met Thr Thr
165 170 175

Asn His Ser Phe Met Cys Leu Ile Lys Tyr Gly His Leu Arg Val Asn
180 185 190

Gln Thr Phe Asn Trp Asn Thr Thr Lys Gln Glu His Phe Pro Asp Asn
195 200 205

<210> 515

<211> 208

<212> БЕЛОК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> CD80 v62 ECD

<400> 515

Val Ile His Val Thr Lys Glu Val Lys Glu Val Ala Thr Leu Ser Cys
1 5 10 15

Gly His Asn Val Ser Val Glu Glu Leu Ala Gln Thr Arg Ile Tyr Trp
20 25 30

Gln Lys Glu Lys Lys Met Val Leu Thr Met Met Ser Gly Asp Met Asn
35 40 45

Ile Trp Pro Glu Tyr Lys Asn Arg Thr Ile Phe Asp Ile Thr Asn Asn
50 55 60

044346

Leu Ser Ile Val Ile Leu Ala Leu Arg Pro Ser Asp Glu Gly Thr Tyr
65 70 75 80

Glu Cys Val Val Leu Lys Tyr Glu Lys Asp Gly Phe Lys Arg Glu His
85 90 95

Leu Ala Glu Val Thr Leu Ser Val Lys Ala Asp Phe Pro Thr Pro Ser
100 105 110

Ile Ser Asp Phe Glu Val Pro Ser Ser Asn Ile Arg Arg Ile Ile Cys
115 120 125

Ser Ala Ser Gly Gly Phe Pro Glu Pro His Leu Ser Trp Leu Glu Asn
130 135 140

Gly Glu Glu Leu Asn Ala Ile Asn Thr Thr Val Ser Gln Asp Pro Glu
145 150 155 160

Thr Glu Leu Tyr Ala Val Ser Ser Lys Leu Asp Phe Asn Met Thr Thr
165 170 175

Asn His Ser Phe Met Cys Leu Ile Lys Tyr Gly His Leu Arg Val Asn
180 185 190

Gln Thr Phe Asn Trp Asn Thr Thr Lys Gln Glu His Phe Pro Asp Asn
195 200 205

<210> 516

<211> 208

<212> БЕЛОК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> CD80 v63 ECD

<400> 516

Val Ile His Val Thr Lys Glu Val Lys Glu Val Ala Thr Leu Ser Cys
1 5 10 15

Gly His Asn Val Ser Val Glu Glu Leu Ala Gln Thr Arg Ile Tyr Trp
20 25 30

Gln Lys Glu Lys Lys Met Val Leu Thr Met Met Ser Gly Asp Met Asn
35 40 45

Ile Trp Pro Glu Tyr Lys Asn Arg Thr Ile Phe Asp Ile Thr Asn Asn
50 55 60

044346

Leu Ser Ile Val Ile Arg Ala Leu Arg Pro Ser Asp Glu Gly Thr Tyr
65 70 75 80

Glu Cys Val Val Leu Lys Tyr Glu Lys Asp Gly Phe Lys Arg Glu His
85 90 95

Leu Ala Glu Val Thr Leu Ser Val Lys Ala Asp Phe Pro Thr Pro Ser
100 105 110

Ile Ser Asp Phe Glu Val Pro Ser Ser Asn Ile Arg Arg Ile Ile Cys
115 120 125

Ser Ala Ser Gly Gly Phe Pro Glu Pro His Leu Ser Trp Leu Glu Asn
130 135 140

Gly Glu Glu Leu Asn Ala Ile Asn Thr Thr Val Ser Gln Asp Pro Glu
145 150 155 160

Thr Glu Leu Tyr Ala Val Ser Ser Lys Leu Asp Phe Asn Met Thr Thr
165 170 175

Asn His Ser Phe Met Cys Leu Ile Lys Tyr Gly His Leu Arg Val Asn
180 185 190

Gln Thr Phe Asn Trp Asn Ser Thr Lys Gln Glu His Phe Pro Asp Asn
195 200 205

<210> 517

<211> 208

<212> БЕЛОК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> CD80 v64 ECD

<400> 517

Val Ile His Val Thr Lys Glu Val Lys Glu Val Ala Thr Leu Ser Cys
1 5 10 15

Gly His Asn Val Ser Val Glu Glu Leu Ala Gln Thr Arg Ile Tyr Trp
20 25 30

Gln Lys Glu Lys Lys Met Val Leu Thr Met Met Ser Gly Asp Met Asn
35 40 45

Ile Trp Pro Glu Tyr Lys Asn Arg Thr Ile Phe Asp Ile Thr Asn Asn
50 55 60

Leu Ser Ile Val Ile Gln Ala Leu Arg Pro Ser Asp Glu Gly Thr Tyr

044346

65 70 75 80
Ala Cys Val Val Leu Lys Tyr Glu Lys Asp Gly Phe Lys Arg Glu His
 85 90 95
Leu Ala Glu Val Thr Leu Ser Val Lys Ala Asp Phe Pro Thr Pro Ser
 100 105 110
Ile Ser Asp Phe Glu Val Pro Ser Ser Asn Ile Arg Arg Ile Thr Cys
 115 120 125
Ser Ala Ser Gly Gly Phe Pro Glu Pro His Leu Ser Trp Leu Glu Asn
 130 135 140
Gly Glu Glu Leu Asn Ala Ile Asn Thr Thr Val Ser Gln Asp Pro Glu
145 150 155 160
Thr Glu Leu Tyr Ala Val Ser Ser Lys Leu Asp Phe Asn Met Thr Thr
 165 170 175
Asn His Ser Phe Met Cys Leu Ile Lys Tyr Gly His Leu Arg Val Asn
 180 185 190
Gln Thr Phe Asn Trp Asn Thr Thr Lys Gln Glu His Phe Pro Asp Asn
 195 200 205

<210> 518
<211> 208
<212> БЕЛОК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> CD80 v65 ECD

<400> 518
Val Ile His Val Thr Lys Glu Val Lys Glu Val Ala Thr Leu Ser Cys
1 5 10 15
Gly His Asn Val Ser Val Glu Glu Leu Ala Gln Ser Arg Ile Tyr Trp
 20 25 30
Gln Lys Glu Lys Lys Met Val Leu Thr Met Met Ser Gly Asp Met Asn
 35 40 45
Ile Trp Pro Glu Tyr Lys Asn Arg Thr Ile Phe Asp Ile Thr Asn Asn
 50 55 60
Leu Ser Ile Val Ile Gln Ala Leu Arg Pro Ser Asp Glu Gly Thr Tyr
65 70 75 80

044346

Glu Cys Val Val Leu Lys Tyr Glu Lys Asp Gly Phe Lys Arg Lys His
85 90 95

Leu Ala Glu Val Thr Leu Ser Val Lys Ala Asp Phe Pro Thr Pro Ser
100 105 110

Ile Ser Asp Phe Glu Val Pro Ser Ser Asn Ile Arg Arg Val Ile Cys
115 120 125

Ser Ala Ser Gly Gly Phe Pro Glu Pro His Leu Ser Trp Leu Glu Asn
130 135 140

Gly Glu Glu Leu Asn Ala Ile Asn Thr Thr Val Ser Gln Asp Pro Glu
145 150 155 160

Thr Glu Leu Tyr Ala Val Ser Asn Lys Leu Asp Phe Asn Met Thr Thr
165 170 175

Asn His Ser Phe Met Cys Leu Ile Lys Tyr Gly His Leu Arg Val Asn
180 185 190

Gln Thr Phe Asn Trp Asn Thr Thr Lys Gln Glu His Phe Pro Asp Asn
195 200 205

<210> 519

<211> 208

<212> БЕЛОК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> CD80 v66 ECD

<400> 519

Val Ile His Val Thr Lys Glu Val Lys Glu Val Ala Thr Leu Ser Cys
1 5 10 15

Gly His Asn Val Ser Val Glu Glu Leu Ala Gln Thr Arg Ile Tyr Trp
20 25 30

Gln Lys Glu Lys Lys Met Val Leu Thr Met Met Ser Gly Asp Met Asn
35 40 45

Ile Trp Pro Glu Tyr Lys Asn Arg Thr Ile Phe Asp Ile Thr Ser Asn
50 55 60

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

044346

Glu Cys Val Val Leu Lys Tyr Glu Lys Asp Gly Phe Lys Arg Glu His
85 90 95

Leu Ala Glu Val Thr Leu Ser Val Lys Ala Asp Phe Pro Thr Pro Ser
100 105 110

Ile Thr Asp Phe Glu Val Pro Ser Ser Asn Ile Arg Arg Ile Ile Cys
115 120 125

Ser Ala Ser Gly Gly Phe Pro Glu Pro His Leu Ser Trp Leu Glu Asn
130 135 140

Gly Glu Glu Leu Asn Ala Ile Asn Thr Thr Val Ser Gln Asp Pro Glu
145 150 155 160

Thr Glu Leu Tyr Ala Val Ser Ser Lys Leu Asp Phe Asn Met Thr Thr
165 170 175

Asn His Ser Phe Met Cys Leu Ile Lys Tyr Gly Asp Leu Arg Val Asn
180 185 190

Gln Thr Phe Asn Trp Asn Thr Thr Lys Gln Glu His Phe Pro Asp Asn
195 200 205

<210> 520

<211> 208

<212> БЕЛОК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> CD80 v67 ECD

<400> 520

Val Ile His Val Thr Lys Glu Val Lys Glu Val Ala Thr Leu Ser Cys
1 5 10 15

Gly His Asn Val Ser Val Glu Glu Leu Ala Gln Thr Arg Ile Tyr Trp
20 25 30

Gln Lys Glu Glu Lys Met Val Leu Thr Met Met Ser Gly Asp Met Asn
35 40 45

Ile Trp Pro Glu Tyr Lys Asn Arg Thr Ile Phe Asp Ile Thr Asn Asn
50 55 60

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

044346

Glu Cys Val Val Leu Lys Tyr Glu Lys Asp Gly Phe Lys Arg Glu His
85 90 95

Leu Ala Glu Val Thr Leu Ser Val Lys Ala Asp Phe Pro Thr Pro Ser
100 105 110

Ile Ser Asp Phe Glu Val Pro Ser Ser Asn Ile Arg Arg Ile Ile Cys
115 120 125

Ser Ala Ser Gly Gly Phe Pro Glu Pro His Leu Ser Trp Leu Glu Asn
130 135 140

Gly Glu Glu Leu Asn Ala Ile Thr Thr Thr Val Ser Gln Asp Pro Glu
145 150 155 160

Thr Glu Leu Tyr Ala Val Ser Ser Lys Leu Asp Phe Asn Met Thr Thr
165 170 175

Asn His Ser Phe Met Cys Leu Ile Lys Tyr Gly His Leu Arg Val Asn
180 185 190

Gln Thr Phe Asn Trp Asn Thr Thr Lys Gln Glu His Phe Pro Asp Asn
195 200 205

<210> 521

<211> 208

<212> БЕЛОК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> CD80 v68 ECD

<400> 521

Val Ile His Val Thr Lys Glu Val Lys Glu Val Ala Thr Leu Ser Cys
1 5 10 15

Gly His Asn Val Ser Val Glu Glu Leu Ala Gln Thr Arg Ile Tyr Trp
20 25 30

Gln Lys Glu Lys Lys Met Val Leu Thr Met Met Ser Gly Asp Met Asn
35 40 45

Ile Trp Pro Gly Tyr Lys Asn Arg Thr Ile Phe Asp Ile Thr Asn Asn
50 55 60

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

Glu Cys Val Val Leu Lys Tyr Glu Lys Asp Gly Phe Lys Arg Glu His

044346

85 90 95

Leu Ala Glu Val Thr Leu Ser Val Lys Ala Asn Phe Pro Thr Pro Ser
100 105 110

Ile Ser Asp Phe Glu Val Pro Ser Ser Asn Ile Arg Arg Ile Ile Cys
115 120 125

Ser Ala Ser Gly Gly Phe Pro Glu Pro His Leu Ser Trp Leu Glu Asn
130 135 140

Gly Glu Glu Leu Asn Ala Ile Asn Thr Thr Val Ser Gln Asp Pro Glu
145 150 155 160

Thr Glu Leu Tyr Ala Val Ser Ser Glu Leu Asp Phe Asn Met Thr Thr
165 170 175

Asn His Ser Phe Met Cys Leu Ile Lys Tyr Gly His Leu Arg Val Asn
180 185 190

Gln Thr Phe Asn Trp Asn Thr Thr Lys Gln Glu His Phe Pro Asp Asn
195 200 205

<210> 522
<211> 208
<212> БЕЛОК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> CD80 v69 ECD

<400> 522

Val Ile His Val Thr Lys Glu Val Lys Glu Val Ala Thr Leu Ser Cys
1 5 10 15

Gly His Asn Val Ser Val Glu Glu Leu Ala Gln Thr Arg Ile Tyr Trp
20 25 30

Gln Lys Glu Lys Glu Met Val Leu Thr Met Met Ser Gly Asp Met Asn
35 40 45

Ile Trp Pro Glu Tyr Lys Asn Arg Thr Ile Ser Asp Ile Thr Asn Asn
50 55 60

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

Glu Cys Val Val Leu Lys Tyr Glu Lys Asp Gly Phe Lys Arg Glu His
85 90 95

044346

Leu Ala Glu Val Thr Leu Ser Val Lys Ala Asp Phe Pro Thr Pro Ser
 100 105 110

Ile Ser Asp Phe Glu Val Pro Ser Ser Asn Ile Arg Arg Ile Ile Cys
 115 120 125

Ser Ala Ser Gly Gly Phe Pro Glu Pro His Leu Ser Trp Leu Glu Asn
 130 135 140

Gly Glu Glu Leu Asn Ala Ile Asn Thr Thr Val Ser Gln Asp Pro Glu
 145 150 155 160

Thr Glu Leu Tyr Ala Val Ser Ser Lys Leu Asp Phe Asn Met Thr Thr
 165 170 175

Asn His Ser Phe Met Cys Leu Ile Glu Tyr Gly His Leu Arg Val Asn
 180 185 190

Gln Thr Phe Asn Trp Asn Thr Thr Lys Gln Glu His Phe Pro Asp Asn
 195 200 205

<210> 523

<211> 208

<212> БЕЛОК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> CD80 v70 ECD

<400> 523

Val Ile His Val Thr Lys Glu Val Lys Glu Val Ala Thr Leu Ser Cys
 1 5 10 15

Gly His Asn Val Ser Val Glu Glu Leu Ala Gln Thr Arg Ile Tyr Trp
 20 25 30

Gln Lys Glu Lys Lys Met Val Leu Thr Met Met Ser Gly Asp Met Asn
 35 40 45

Ile Trp Pro Glu Tyr Lys Asn Arg Thr Ile Phe Val Ile Thr Asn Asn
 50 55 60

Leu Ser Ile Val Ile Leu Ala Leu Arg Pro Ser Asp Glu Gly Thr Tyr
 65 70 75 80

Glu Cys Val Val Leu Lys Tyr Glu Lys Asp Gly Phe Lys Arg Glu His
 85 90 95

044346

Leu Ala Glu Val Thr Leu Ser Val Lys Ala Asp Phe Pro Thr Pro Ser
100 105 110

Ile Ser Asp Phe Glu Val Pro Ser Ser Asn Ile Arg Arg Ile Ile Cys
115 120 125

Ser Ala Ser Gly Gly Phe Pro Glu Pro His Leu Ser Trp Leu Glu Asn
130 135 140

Gly Glu Glu Leu Asn Ala Ile Asn Thr Thr Val Ser Gln Asp Pro Glu
145 150 155 160

Thr Glu Leu Tyr Ala Val Ser Ser Glu Leu Asp Phe Asn Met Thr Thr
165 170 175

Asn His Ser Phe Met Cys Leu Ile Lys Tyr Gly His Leu Arg Val Asn
180 185 190

Gln Thr Phe Asn Trp Asn Thr Thr Lys Gln Glu His Phe Pro Asp Asn
195 200 205

<210> 524

<211> 208

<212> БЕЛОК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> CD80 v71 ECD

<400> 524

Val Ile His Val Thr Lys Glu Val Lys Glu Val Ala Thr Leu Ser Cys
1 5 10 15

Gly His Asn Val Ser Val Glu Glu Leu Ala Gln Thr Arg Ile Tyr Trp
20 25 30

Gln Lys Glu Lys Lys Met Val Leu Thr Met Met Ser Gly Asp Met Asn
35 40 45

Ile Trp Pro Glu Tyr Met Asn Arg Thr Ile Phe Asp Ile Thr Asn Asn
50 55 60

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

Glu Cys Val Val Leu Lys Tyr Glu Lys Asp Gly Phe Lys Arg Glu His
85 90 95

044346

Leu Ala Glu Val Thr Leu Ser Val Lys Ala Asp Phe Pro Thr Pro Ser
100 105 110

Ile Ser Asp Phe Glu Ile Pro Thr Ser Asn Ile Arg Arg Ile Ile Cys
115 120 125

Ser Thr Ser Gly Gly Phe Pro Glu Pro His Leu Ser Trp Leu Glu Asn
130 135 140

Gly Glu Glu Leu Asn Ala Ile Asn Thr Thr Val Ser Gln Asp Pro Glu
145 150 155 160

Thr Glu Leu His Ala Val Ser Ser Lys Leu Asp Phe Asn Met Thr Thr
165 170 175

Asn His Ser Phe Met Cys Leu Ile Lys Tyr Gly Asp Leu Arg Val Asn
180 185 190

Gln Thr Phe Asn Trp Asn Thr Thr Lys Gln Glu His Phe Pro Asp Asn
195 200 205

<210> 525

<211> 208

<212> БЕЛОК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> CD80 v72 ECD

<400> 525

Val Ile His Val Thr Lys Glu Val Lys Glu Val Ala Thr Leu Ser Cys
1 5 10 15

Gly His Asn Val Ser Val Glu Glu Leu Ala Gln Thr Arg Ile Tyr Trp
20 25 30

Gln Lys Glu Lys Lys Thr Val Leu Thr Met Met Ser Gly Asp Met Asn
35 40 45

Ile Trp Pro Glu Tyr Lys Asn Arg Thr Ile Phe Asp Ile Thr Asn Asn
50 55 60

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

Glu Cys Val Val Leu Lys Tyr Glu Lys Asp Gly Phe Lys Arg Glu His
85 90 95

Leu Ala Glu Val Thr Leu Ser Val Lys Ala Asp Phe Pro Thr Pro Ser

044346

100 105 110
 Ile Ser Asp Phe Glu Val Pro Ser Ser Asn Ile Arg Arg Ile Ile Cys
 115 120 125
 Ser Ala Ser Gly Gly Phe Pro Glu Pro His Leu Ser Trp Leu Glu Asn
 130 135 140
 Gly Glu Glu Leu Asn Ala Ile Thr Thr Thr Val Ser Gln Asp Pro Glu
 145 150 155 160
 Thr Glu Leu Tyr Ala Val Ser Ser Lys Leu Asp Phe Asn Met Thr Thr
 165 170 175
 Asn His Ser Phe Met Cys Leu Ile Lys Tyr Gly His Leu Arg Val Asn
 180 185 190
 Gln Thr Phe Asn Trp Asn Thr Thr Lys Gln Glu His Phe Pro Asp Asn
 195 200 205

 <210> 526
 <211> 208
 <212> БЕЛОК
 <213> Искусственная последовательность

 <220>
 <223> CD80 v73 ECD

 <400> 526

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

044346

Ile Ser Asp Phe Glu Val Pro Ser Ser Asn Ile Arg Arg Val Ile Cys
 115 120 125

Ser Ala Ser Gly Gly Phe Pro Glu Pro His Leu Ser Trp Leu Glu Asn
 130 135 140

Gly Glu Glu Leu Asn Ala Ile Asn Thr Thr Val Ser Gln Asp Pro Glu
 145 150 155 160

Thr Glu Leu Tyr Ala Val Ser Ser Lys Leu Asp Phe Asn Met Thr Thr
 165 170 175

Asn His Ser Phe Met Cys Leu Ile Lys Tyr Gly His Leu Arg Val Asn
 180 185 190

Gln Thr Phe Asn Trp Asn Thr Thr Lys Gln Glu His Phe Pro Asp Asn
 195 200 205

<210> 527

<211> 208

<212> БЕЛОК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> CD80 v74 ECD

<400> 527

Val Ile His Val Thr Lys Glu Val Lys Glu Val Ala Thr Leu Ser Cys
 1 5 10 15

Gly His Asn Val Ser Val Glu Glu Leu Ala Gln Thr Arg Ile Tyr Trp
 20 25 30

Gln Lys Glu Lys Lys Met Val Leu Thr Met Met Ser Gly Asp Met Asn
 35 40 45

Ile Trp Pro Glu Tyr Lys Asn Arg Thr Ile Phe Asp Ile Thr Asn Asn
 50 55 60

His Ser Ile Val Ile Leu Ala Leu Arg Pro Ser Asp Glu Gly Thr Tyr
 65 70 75 80

Glu Cys Val Val Leu Lys Tyr Glu Lys Gly Ala Phe Lys Arg Glu His
 85 90 95

Leu Ala Glu Val Thr Leu Ser Val Lys Ala Asp Phe Pro Ala Pro Ser
 100 105 110

044346

Ile Ser Asp Leu Glu Ile Pro Thr Ser Asn Ile Arg Arg Ile Ile Cys
 115 120 125

Ser Thr Ser Gly Gly Phe Pro Glu Pro His Leu Ser Trp Leu Glu Asn
 130 135 140

Gly Glu Glu Leu Asn Ala Ile Asn Thr Thr Val Ser Gln Asp Pro Glu
 145 150 155 160

Thr Glu Leu Tyr Ala Val Ser Ser Lys Leu Asp Phe Asn Met Thr Thr
 165 170 175

Asn His Ser Phe Met Cys Leu Ile Lys Tyr Gly His Leu Arg Val Asn
 180 185 190

Gln Thr Phe Asn Trp Asn Thr Thr Lys Gln Glu His Phe Pro Asp Asn
 195 200 205

<210> 528

<211> 208

<212> БЕЛОК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> CD80 v75 ECD

<400> 528

Val Ile His Val Thr Lys Glu Val Lys Glu Val Ala Thr Leu Ser Cys
 1 5 10 15

Gly His Asn Val Ser Val Glu Glu Leu Ala Gln Thr His Ile Tyr Trp
 20 25 30

Gln Lys Glu Lys Lys Met Val Leu Thr Met Met Ser Gly Asp Met Asn
 35 40 45

Ile Trp Pro Gly Tyr Lys Asn Arg Thr Ile Phe Asp Ile Thr Asn Asn
 50 55 60

Leu Ser Ile Val Ile Leu Ala Leu Arg Pro Ser Asp Glu Gly Thr Tyr
 65 70 75 80

Glu Cys Val Val Leu Lys Tyr Glu Lys Asn Ala Phe Lys Arg Glu His
 85 90 95

Leu Ala Glu Val Thr Leu Ser Val Lys Ala Asp Phe Pro Thr Pro Ser
 100 105 110

044346

Ile Ser Asp Phe Glu Val Pro Ser Ser Asn Ile Arg Arg Ile Ile Cys
 115 120 125

Ser Ala Ser Gly Gly Phe Pro Glu Pro His Leu Ser Trp Leu Glu Asn
 130 135 140

Gly Glu Glu Leu Asn Ala Ile Asn Thr Thr Val Ser Gln Asp Pro Glu
 145 150 155 160

Thr Glu Leu Tyr Ala Val Ser Ser Lys Leu Asp Phe Asn Met Thr Thr
 165 170 175

Asn His Ser Phe Met Cys Leu Ile Lys Tyr Gly His Leu Arg Val Asn
 180 185 190

Gln Thr Phe Asn Trp Asn Thr Thr Lys Gln Glu His Phe Pro Asp Asn
 195 200 205

<210> 529

<211> 208

<212> БЕЛОК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> CD80 v76 ECD

<400> 529

Val Ile His Val Thr Lys Glu Val Lys Glu Val Ala Thr Leu Ser Cys
 1 5 10 15

Gly His Asn Val Ser Val Glu Glu Leu Ala Gln Thr His Ile Tyr Trp
 20 25 30

Gln Lys Glu Lys Lys Met Val Leu Thr Met Met Ser Gly Asp Met Asn
 35 40 45

Ile Trp Pro Gly Tyr Lys Asn Arg Thr Ile Phe Asp Ile Thr Asn Asn
 50 55 60

Leu Ser Ile Val Ile Leu Ala Leu Arg Pro Ser Asp Glu Gly Thr Tyr
 65 70 75 80

Glu Cys Val Val Leu Lys Tyr Glu Lys Asn Ala Phe Lys Arg Glu His
 85 90 95

Leu Ala Glu Val Thr Leu Ser Val Lys Ala Asp Phe Pro Thr Pro Ser
 100 105 110

Ile Ser Asp Phe Glu Val Pro Ser Ser Asn Ile Arg Arg Ile Ile Cys

044346

115	120	125
Ser Ala Ser Gly Gly Phe Pro Glu Pro His Leu Ser Trp Leu Glu Asn 130 135 140		
Gly Glu Glu Leu Asn Ala Ile Asn Thr Thr Val Ser Gln Asp Pro Glu 145 150 155 160		
Thr Glu Leu Tyr Ala Val Ser Ser Lys Leu Asp Phe Asn Met Thr Thr 165 170 175		
Asn His Ser Phe Met Cys Leu Ile Lys Tyr Gly His Leu Arg Val Asn 180 185 190		
Gln Thr Phe Asn Trp Asn Thr Thr Lys Gln Glu His Phe Pro Asp Asn 195 200 205		
<210> 530		
<211> 208		
<212> БЕЛОК		
<213> Искусственная последовательность		
<220>		
<223> CD80 v77 ECD		
<400> 530		
Val Ile His Val Thr Lys Glu Val Lys Glu Val Ala Thr Leu Ser Cys 1 5 10 15		
Gly His Asn Val Ser Val Glu Glu Leu Ala Gln Thr Arg Ile Tyr Trp 20 25 30		
Gln Lys Glu Lys Lys Met Val Leu Thr Met Met Ser Gly Asp Met Asn 35 40 45		
Ile Trp Pro Glu Tyr Lys Asn Arg Thr Ile Phe Asp Ile Thr Asn Asn 50 55 60		
Leu Ser Thr Val Ile Gln Ala Leu Arg Pro Ser Asp Glu Gly Thr Tyr 65 70 75 80		
Glu Cys Val Val Leu Lys Tyr Glu Lys Asp Gly Phe Lys Arg Glu His 85 90 95		
Leu Ala Glu Val Thr Leu Ser Val Lys Ala Asp Phe Pro Thr Pro Ser 100 105 110		
Ile Ser Asp Phe Glu Val Pro Ser Ser Asn Ile Arg Arg Ile Ile Cys 115 120 125		

044346

Ser Thr Ser Gly Gly Phe Pro Glu Pro His Leu Ser Trp Leu Glu Asn
130 135 140

Gly Glu Glu Leu Asn Ala Ile Asn Thr Thr Val Ser Gln Asp Pro Glu
145 150 155 160

Thr Glu Leu Tyr Ala Val Ser Ser Lys Leu Asp Phe Asn Met Thr Thr
165 170 175

Asn His Ser Phe Met Cys Leu Ile Lys Tyr Gly His Leu Arg Val Asn
180 185 190

Gln Thr Phe His Trp Asn Thr Thr Lys Gln Glu His Phe Pro Asp Asn
195 200 205

<210> 531

<211> 208

<212> БЕЛОК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> CD80 v78 ECD

<400> 531

Val Ile His Val Thr Lys Glu Val Lys Glu Val Ala Thr Leu Ser Cys
1 5 10 15

Gly His Asn Val Ser Val Glu Glu Leu Ala Gln Thr Arg Ile Tyr Trp
20 25 30

Gln Lys Glu Lys Lys Met Val Leu Thr Met Met Ser Gly Asp Met Asn
35 40 45

Ile Trp Pro Glu Tyr Lys Asn Arg Thr Ile Phe Asp Ile Thr Asn Asn
50 55 60

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

Glu Cys Val Val Leu Lys Tyr Glu Lys Asp Gly Phe Lys Arg Glu His
85 90 95

Leu Ala Glu Val Thr Leu Ser Val Lys Ala Asp Phe Pro Ala Pro Ser
100 105 110

Ile Ser Asp Phe Glu Val Pro Ser Ser Asn Ile Arg Arg Ile Ile Cys
115 120 125

044346

Ser Ala Ser Gly Gly Phe Pro Glu Pro His Leu Ser Trp Leu Glu Asn
 130 135 140

Gly Glu Glu Leu Asn Ala Ile Asn Thr Thr Val Ser Gln Asp Pro Glu
 145 150 155 160

Thr Glu Leu Tyr Ala Val Ser Ser Lys Leu Asp Phe Asn Met Thr Thr
 165 170 175

Asn His Ser Phe Met Cys Leu Ile Lys Tyr Gly His Leu Arg Val Asn
 180 185 190

Gln Thr Phe Asn Trp Asn Thr Thr Lys Gln Glu His Phe Pro Asp Asn
 195 200 205

<210> 532

<211> 208

<212> БЕЛОК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> CD80 v79 ECD

<400> 532

Val Ile His Val Thr Lys Glu Val Lys Glu Val Ala Thr Leu Ser Cys
 1 5 10 15

Gly His Asn Val Ser Val Glu Glu Leu Ala Gln Thr Arg Ile Tyr Trp
 20 25 30

Gln Lys Glu Lys Lys Val Val Leu Asp Met Ile Ser Gly Asp Met Asn
 35 40 45

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

Leu Ser Ile Val Ile Leu Ala Leu Arg Pro Ser Gly Glu Gly Thr Tyr
 65 70 75 80

Glu Cys Ala Val Leu Lys Tyr Glu Glu Asp Ala Phe Lys Arg Glu His
 85 90 95

Leu Ala Glu Val Thr Leu Ser Val Lys Ala Asp Phe Pro Thr Pro Ser
 100 105 110

Ile Ser Asp Phe Glu Val Pro Ser Ser Asn Ile Arg Arg Val Ile Cys
 115 120 125

044346

Ser Ala Ser Gly Gly Phe Pro Glu Pro His Leu Ser Trp Leu Glu Asn
 130 135 140

Gly Glu Glu Leu Asn Ala Ile Asn Thr Thr Val Ser Gln Asp Pro Glu
 145 150 155 160

Thr Glu Leu Tyr Ala Val Ser Ser Lys Leu Asp Phe Asn Met Thr Thr
 165 170 175

Asn His Ser Phe Met Cys Leu Ile Lys Tyr Gly His Leu Arg Val Asn
 180 185 190

Gln Thr Phe Asn Trp Asn Thr Thr Lys Gln Glu His Phe Pro Asp Asn
 195 200 205

<210> 533

<211> 208

<212> БЕЛОК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> CD80 v80 ECD

<400> 533

Val Ile His Val Thr Lys Glu Val Lys Glu Val Val Thr Leu Phe Cys
 1 5 10 15

Gly His Asn Val Ser Val Glu Glu Leu Ala Gln Thr Arg Ile His Trp
 20 25 30

Gln Lys Glu Lys Lys Leu Val Leu Gly Met Leu Ser Gly Asp Met Asn
 35 40 45

Ile Trp Pro Glu Tyr Lys Asn Arg Thr Ile Phe Asp Ile Thr Asn Asn
 50 55 60

Leu Ser Ile Val Ile Leu Ala Leu Arg Pro Ser Asp Glu Gly Thr Tyr
 65 70 75 80

Glu Cys Val Val Leu Lys Tyr Glu Lys Asn Ala Phe Lys Arg Glu His
 85 90 95

Leu Ala Glu Val Thr Leu Ser Val Lys Ala Asp Phe Pro Thr Pro Ser
 100 105 110

Ile Ser Asp Phe Glu Ile Pro Thr Ser Asn Ile Arg Arg Ile Ile Cys
 115 120 125

Ser Ala Ser Gly Gly Phe Pro Glu Leu His Leu Ser Trp Leu Glu Asn

044346

130 135 140

Gly Glu Glu Leu Asp Ala Ile Thr Thr Thr Val Ser Gln Asp Pro Glu
 145 150 155 160

Thr Glu Leu Tyr Ala Val Ser Ser Lys Leu Asp Phe Asn Met Thr Thr
 165 170 175

Asn His Ser Phe Met Cys Leu Ile Lys Tyr Gly His Leu Arg Val Asn
 180 185 190

Gln Thr Phe Asn Trp Asn Thr Thr Lys Gln Glu His Phe Pro Asp Asn
 195 200 205

<210> 534
 <211> 208
 <212> БЕЛОК
 <213> Искусственная последовательность

<220>
 <223> CD80 v81 ECD

<400> 534

Val Ile His Val Thr Lys Glu Val Lys Glu Val Ala Thr Leu Ser Cys
 1 5 10 15

Gly His Asn Val Ser Val Glu Glu Leu Ala Gln Thr Arg Ile Tyr Trp
 20 25 30

Gln Lys Glu Lys Lys Met Val Leu Thr Met Met Ser Gly Asp Met Asn
 35 40 45

Ile Trp Pro Glu Tyr Lys Asn Arg Thr Ile Phe Asp Ile Thr Asn Asn
 50 55 60

Leu Ser Phe Val Ile Arg Ala Leu Arg Pro Ser Asp Glu Gly Thr Tyr
 65 70 75 80

Glu Cys Val Val Leu Lys Tyr Gly Lys Asp Gly Phe Lys Arg Glu His
 85 90 95

Leu Ala Glu Val Thr Leu Ser Val Lys Ala Asp Phe Pro Thr Pro Ser
 100 105 110

Ile Ser Asp Phe Glu Val Pro Ser Ser Asn Ile Arg Arg Ile Ile Cys
 115 120 125

Ser Ala Ser Gly Gly Phe Pro Glu Pro His Leu Ser Trp Leu Glu Asn
 130 135 140

044346

Gly Glu Glu Leu Asn Ala Ile Asn Thr Thr Val Ser Gln Asp Pro Glu
145 150 155 160

Thr Glu Leu Tyr Ala Val Ser Ser Lys Leu Asp Phe Asn Met Thr Thr
165 170 175

Asn His Ser Phe Met Cys Leu Ile Lys Tyr Gly His Leu Arg Val Asn
180 185 190

Gln Thr Phe Asn Trp Asn Thr Thr Lys Gln Glu His Phe Pro Asp Asn
195 200 205

<210> 535

<211> 208

<212> БЕЛОК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> CD80 v82 ECD

<400> 535

Val Ile His Val Thr Lys Glu Val Lys Glu Val Ala Thr Leu Ser Cys
1 5 10 15

Gly His Asn Val Ser Val Glu Gly Pro Ala Gln Thr Arg Ile Tyr Trp
20 25 30

Gln Lys Glu Lys Lys Met Val Leu Thr Met Met Ser Gly Asp Met Asn
35 40 45

Ile Trp Pro Glu Tyr Lys Asn Arg Thr Ile Phe Asp Ile Thr Asn Asn
50 55 60

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

Glu Cys Val Val Leu Lys Tyr Glu Lys Asp Gly Phe Lys Arg Glu His
85 90 95

Leu Ala Glu Val Thr Leu Ser Val Lys Ala Asp Phe Pro Thr Pro Ser
100 105 110

Ile Ser Asp Phe Glu Val Pro Ser Ser Asn Ile Arg Arg Ile Ile Cys
115 120 125

Ser Thr Ser Gly Gly Phe Pro Glu Pro His Leu Ser Trp Leu Glu Asn
130 135 140

044346

Gly Glu Glu Leu Asn Ala Ile Thr Thr Thr Val Ser Gln Asp Pro Glu
145 150 155 160

Thr Glu Leu Tyr Ala Val Ser Ser Lys Leu Asp Phe Asn Met Thr Thr
165 170 175

Asn His Ser Phe Met Cys Leu Ile Lys Tyr Gly His Leu Arg Val Asn
180 185 190

Gln Thr Phe Asn Trp Asn Thr Thr Lys Gln Glu His Phe Pro Asp Asn
195 200 205

<210> 536

<211> 208

<212> БЕЛОК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> CD80 v83 ECD

<400> 536

Val Ile His Val Thr Lys Glu Val Lys Glu Val Ala Thr Leu Ser Cys
1 5 10 15

Gly His Asn Val Ser Val Glu Glu Leu Ala Gln Thr Arg Ile Tyr Trp
20 25 30

Gln Lys Glu Lys Lys Met Val Leu Thr Met Met Ser Gly Asp Met Asn
35 40 45

Ile Trp Pro Glu Tyr Lys Asn Arg Thr Ile Phe Asp Ile Thr Asn Asn
50 55 60

Leu Ser Ile Val Ile Leu Ala Leu Arg Pro Ser Asp Glu Gly Thr Tyr
65 70 75 80

Glu Cys Val Val Leu Lys Tyr Glu Lys Asp Gly Leu Lys Arg Glu His
85 90 95

Leu Ala Glu Val Thr Leu Ser Val Lys Ala Asp Leu Pro Thr Pro Ser
100 105 110

Ile Ser Asp Phe Glu Val Pro Ser Ser Asn Ile Arg Arg Ile Ile Cys
115 120 125

Ser Thr Ser Gly Gly Phe Pro Glu Pro His Leu Ser Trp Leu Glu Asn
130 135 140

044346

Gly Glu Glu Leu Asn Ala Ile Asn Thr Thr Val Ser Gln Asp Pro Glu
145 150 155 160

Thr Glu Leu Tyr Ala Val Ser Ser Lys Leu Asp Phe Asn Met Thr Thr
165 170 175

Asn His Ser Phe Met Cys Leu Ile Lys Tyr Gly His Leu Arg Val Asn
180 185 190

Gln Thr Phe Asn Trp Asn Thr Thr Lys Gln Glu His Phe Pro Asp Asn
195 200 205

<210> 537

<211> 208

<212> БЕЛОК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> CD80 v84 ECD

<400> 537

Val Ile His Val Thr Lys Glu Val Lys Glu Val Ala Thr Leu Ser Cys
1 5 10 15

Gly His Asn Val Ser Val Glu Glu Leu Ala Gln Thr Arg Ile Tyr Trp
20 25 30

Gln Lys Glu Lys Lys Met Val Leu Thr Met Met Ser Gly Asp Met Asn
35 40 45

Ile Trp Pro Glu Tyr Lys Asn Arg Thr Ile Phe Asp Ile Thr Asn Asn
50 55 60

Leu Ser Ile Val Ile Leu Ala Leu Arg Pro Ser Asp Glu Gly Thr Tyr
65 70 75 80

Glu Cys Val Val Leu Lys Tyr Asp Arg Lys Gly Tyr Arg Arg Glu His
85 90 95

Leu Ala Glu Val Thr Leu Ser Val Lys Ala Asp Phe Pro Thr Pro Ser
100 105 110

Ile Ser Asp Phe Glu Ile Pro Thr Ser Ser Ile Arg Arg Ile Ile Cys
115 120 125

Ser Thr Ser Gly Gly Phe Pro Glu Pro His Leu Ser Trp Leu Glu Asn
130 135 140

Gly Glu Glu Leu Asn Ala Ile Asn Thr Thr Val Ser Gln Asp Pro Glu

044346

Thr Glu Leu Tyr Ala Val Ser Ser Lys Leu Asp Phe Asn Met Thr Thr
 165 170 175

Asn His Ser Phe Met Cys Leu Ile Lys Tyr Gly His Leu Arg Val Asn
 180 185 190

Gln Thr Phe Asn Trp Asn Thr Thr Lys Gln Glu His Phe Pro Asp Asn
 195 200 205

<210> 539

<211> 208

<212> БЕЛОК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> CD80 v86 ECD

<400> 539

Val Ile His Val Thr Lys Glu Val Lys Glu Val Ala Thr Leu Ser Cys
 1 5 10 15

Gly His Asn Val Ser Val Glu Glu Leu Ala Gln Thr Arg Ile Tyr Trp
 20 25 30

Gln Lys Glu Gly Gln Ile Val Met Thr Met Met Ser Gly Asp Met Asn
 35 40 45

Ile Trp Pro Glu Tyr Lys Asn Arg Thr Ile Leu Asp Ile Thr Asn Asn
 50 55 60

Leu Ser Ile Val Ile Leu Ala Leu Arg Pro Ser Asp Glu Gly Thr Tyr
 65 70 75 80

Val Cys Val Val Arg Lys Tyr Glu Asn Asp Thr Pro Val Leu Glu His
 85 90 95

Leu Ala Gly Val Thr Leu Ser Val Lys Ala Asp Phe Pro Thr Pro Ser
 100 105 110

Ile Ser Asp Phe Glu Ile Pro Thr Ser Asn Ile Arg Arg Ile Ile Cys
 115 120 125

Ser Ala Ser Gly Gly Phe Pro Glu Pro His Leu Ser Trp Leu Glu Asn
 130 135 140

Gly Glu Glu Leu Ser Ala Ile Asn Thr Thr Val Ser Gln Asp Pro Glu
 145 150 155 160

044346

Thr Glu Leu Tyr Ala Val Ser Ser Lys Leu Asp Phe Asn Met Thr Thr
165 170 175

Asn His Ser Phe Met Cys Leu Ile Lys Tyr Gly His Leu Arg Val Asn
180 185 190

Gln Thr Phe Asn Trp Asn Thr Thr Lys Gln Glu His Phe Pro Asp Asn
195 200 205

<210> 540

<211> 208

<212> БЕЛОК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> CD80 v87 ECD

<400> 540

Val Ile His Val Thr Lys Glu Val Lys Glu Val Ala Thr Leu Ser Cys
1 5 10 15

Gly His Asn Val Ser Val Glu Glu Leu Ala Gln Thr Arg Ile Tyr Trp
20 25 30

Gln Lys Glu Gly Lys Met Val Met Thr Met Met Ser Gly Asp Met Asn
35 40 45

Ile Trp Pro Glu Tyr Lys Asn Arg Thr Ile Phe Asp Ile Thr Asn Asn
50 55 60

Leu Ser Ile Val Ile Leu Ala Leu Arg Pro Ser Asp Glu Gly Thr Tyr
65 70 75 80

Glu Cys Val Val Leu Lys Tyr Glu Lys Asp Ala Phe Lys Arg Glu His
85 90 95

Leu Ala Glu Val Thr Leu Ser Val Lys Ala Asp Phe Pro Thr Pro Ser
100 105 110

Ile Ser Asp Phe Glu Ile Pro Thr Ser Asn Ile Arg Arg Ile Ile Cys
115 120 125

Ser Thr Ser Gly Gly Phe Pro Glu Pro His Leu Ser Trp Leu Glu Asn
130 135 140

Gly Glu Glu Leu Asn Ala Ile Asn Thr Thr Val Ser Gln Asp Pro Glu
145 150 155 160

044346

Thr Glu Leu Tyr Ala Val Ser Ser Lys Leu Asp Phe Asn Met Thr Thr
 165 170 175

Asn His Ser Phe Met Cys Leu Ile Lys Tyr Gly His Leu Arg Val Asn
 180 185 190

Gln Thr Phe Asn Trp Asn Thr Thr Lys Gln Glu His Phe Pro Asp Asn
 195 200 205

<210> 541

<211> 101

<212> БЕЛОК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> CD80 v85 IgV

<400> 541

Val Ile His Val Thr Lys Glu Val Lys Glu Val Ala Thr Leu Ser Cys
 1 5 10 15

Gly His Asn Val Ser Val Glu Glu Leu Ala Gln Thr Arg Ile Tyr Trp
 20 25 30

Gln Lys Glu Lys Lys Met Val Leu Thr Met Met Ser Gly Asp Met Asn
 35 40 45

Ile Trp Pro Glu Tyr Lys Asn Arg Thr Ile Phe Asp Ile Thr Asn Asn
 50 55 60

Leu Ser Ile Val Ile Leu Ala Leu Arg Pro Ser Asp Glu Gly Thr Tyr
 65 70 75 80

Glu Cys Val Val Leu Lys Tyr Asp Arg Lys Gly Tyr Arg Arg Glu His
 85 90 95

Leu Ala Glu Val Thr
 100

<210> 542

<211> 101

<212> БЕЛОК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> CD80 v87 IgV

<220>

<221> ВАРИАНТ

<222> (94)..(94)

<223> X представляет собой R или Q

044346

<400> 542

Val Ile His Val Thr Lys Glu Val Lys Glu Val Ala Thr Leu Ser Cys
1 5 10 15

Gly His Asn Val Ser Val Glu Glu Leu Ala Gln Thr Arg Ile Tyr Trp
20 25 30

Gln Lys Glu Gly Lys Met Val Met Thr Met Met Ser Gly Asp Met Asn
35 40 45

Ile Trp Pro Glu Tyr Lys Asn Arg Thr Ile Phe Asp Ile Thr Asn Asn
50 55 60

Leu Ser Ile Val Ile Leu Ala Leu Arg Pro Ser Asp Glu Gly Thr Tyr
65 70 75 80

Glu Cys Val Val Leu Lys Tyr Glu Lys Asp Ala Phe Lys Arg Glu His
85 90 95

Leu Ala Glu Val Thr
100

<210> 543

<211> 107

<212> БЕЛОК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> CD80 v85 IgV

<400> 543

Val Ile His Val Thr Lys Glu Val Lys Glu Val Ala Thr Leu Ser Cys
1 5 10 15

Gly His Asn Val Ser Val Glu Glu Leu Ala Gln Thr Arg Ile Tyr Trp
20 25 30

Gln Lys Glu Lys Lys Met Val Leu Thr Met Met Ser Gly Asp Met Asn
35 40 45

Ile Trp Pro Glu Tyr Lys Asn Arg Thr Ile Phe Asp Ile Thr Asn Asn
50 55 60

Leu Ser Ile Val Ile Leu Ala Leu Arg Pro Ser Asp Glu Gly Thr Tyr
65 70 75 80

Glu Cys Val Val Leu Lys Tyr Asp Arg Lys Gly Tyr Arg Arg Glu His
85 90 95

044346

Leu Ala Glu Val Thr Leu Ser Val Lys Ala Asp
 100 105

<210> 544
 <211> 107
 <212> БЕЛОК
 <213> Искусственная последовательность

<220>
 <223> CD80 v87 IgV

<400> 544

Val Ile His Val Thr Lys Glu Val Lys Glu Val Ala Thr Leu Ser Cys
 1 5 10 15

Gly His Asn Val Ser Val Glu Glu Leu Ala Gln Thr Arg Ile Tyr Trp
 20 25 30

Gln Lys Glu Gly Lys Met Val Met Thr Met Met Ser Gly Asp Met Asn
 35 40 45

Ile Trp Pro Glu Tyr Lys Asn Arg Thr Ile Phe Asp Ile Thr Asn Asn
 50 55 60

Leu Ser Ile Val Ile Leu Ala Leu Arg Pro Ser Asp Glu Gly Thr Tyr
 65 70 75 80

Glu Cys Val Val Leu Lys Tyr Glu Lys Asp Ala Phe Lys Arg Glu His
 85 90 95

Leu Ala Glu Val Thr Leu Ser Val Lys Ala Asp
 100 105

<210> 545
 <211> 122
 <212> БЕЛОК
 <213> Homo sapiens

<400> 545

Asp Thr Gln Glu Lys Glu Val Arg Ala Met Val Gly Ser Asp Val Glu
 1 5 10 15

Leu Ser Cys Ala Cys Pro Glu Gly Ser Arg Phe Asp Leu Asn Asp Val
 20 25 30

Tyr Val Tyr Trp Gln Thr Ser Glu Ser Lys Thr Val Val Thr Tyr His
 35 40 45

044346

Ile Pro Gln Asn Ser Ser Leu Glu Asn Val Asp Ser Arg Tyr Arg Asn
50 55 60

Arg Ala Leu Met Ser Pro Ala Gly Met Leu Arg Gly Asp Phe Ser Leu
65 70 75 80

Arg Leu Phe Asn Val Thr Pro Gln Asp Glu Gln Lys Phe His Cys Leu
85 90 95

Val Leu Ser Gln Ser Leu Gly Phe Gln Glu Val Leu Ser Val Glu Val
100 105 110

Thr Leu His Val Ala Ala Asn Phe Ser Val
115 120

<210> 546

<211> 122

<212> БЕЛОК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> ICOSL v1 IgV

<400> 546

Asp Thr Gln Glu Lys Glu Val Arg Ala Met Val Gly Ser Asp Val Glu
1 5 10 15

Leu Ser Cys Ala Cys Pro Glu Gly Ser Arg Phe Asp Leu Asn Asp Val
20 25 30

Tyr Val Tyr Trp Gln Thr Ser Glu Ser Lys Thr Val Val Thr Tyr His
35 40 45

Ile Pro Gln Ser Ser Ser Leu Glu Asn Val Asp Ser Arg Tyr Arg Asn
50 55 60

Arg Ala Leu Met Ser Pro Ala Gly Met Leu Arg Gly Asp Phe Ser Leu
65 70 75 80

Arg Leu Phe Asn Val Thr Pro Gln Asp Glu Gln Lys Phe His Cys Leu
85 90 95

Val Leu Ser Gln Ser Leu Gly Phe Gln Glu Val Leu Ser Val Glu Val
100 105 110

Thr Leu His Val Ala Ala Asn Phe Ser Val
115 120

<210> 547

044346

<211> 122
 <212> БЕЛОК
 <213> Искусственная последовательность

<220>
 <223> ICOSL v2 IgV

<400> 547

Asp Thr Gln Glu Lys Glu Val Arg Ala Met Val Gly Ser Asp Val Glu
 1 5 10 15

Leu Ser Cys Ala Cys Pro Glu Gly Ser Arg Phe Asp Leu Asn Asp Val
 20 25 30

Tyr Val Tyr Trp Gln Thr Ser Glu Ser Lys Thr Val Val Thr Tyr His
 35 40 45

Ile Pro Gln His Ser Ser Leu Glu Asn Val Asp Ser Arg Tyr Arg Asn
 50 55 60

Arg Ala Leu Met Ser Pro Ala Gly Met Leu Arg Gly Asp Phe Ser Leu
 65 70 75 80

Arg Leu Phe Asn Val Thr Pro Gln Asp Glu Gln Lys Phe His Cys Leu
 85 90 95

Val Leu Ser Gln Ser Leu Gly Phe Gln Glu Val Leu Ser Val Glu Val
 100 105 110

Thr Leu His Val Ala Ala Asn Phe Ser Val
 115 120

<210> 548
 <211> 122
 <212> БЕЛОК
 <213> Искусственная последовательность

<220>
 <223> ICOSL v3 IgV

<400> 548

Asp Thr Gln Glu Lys Glu Val Arg Ala Met Val Gly Ser Asp Val Glu
 1 5 10 15

Leu Ser Cys Ala Cys Pro Glu Gly Ser Arg Phe Asp Leu Asn Asp Val
 20 25 30

Tyr Val Tyr Trp Gln Thr Ser Glu Ser Lys Thr Val Val Thr Tyr His
 35 40 45

044346

Ile Pro Gln Asp Ser Ser Leu Glu Asn Val Asp Ser Arg Tyr Arg Asn
 50 55 60

Arg Ala Leu Met Ser Pro Ala Gly Met Leu Arg Gly Asp Phe Ser Leu
 65 70 75 80

Arg Leu Phe Asn Val Thr Pro Gln Asp Glu Gln Lys Phe His Cys Leu
 85 90 95

Val Leu Ser Gln Ser Leu Gly Phe Gln Glu Val Leu Ser Val Glu Val
 100 105 110

Thr Leu His Val Ala Ala Asn Phe Ser Val
 115 120

<210> 549

<211> 122

<212> БЕЛОК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> ICOSL v5 IgV

<400> 549

Asp Thr Gln Glu Lys Glu Val Arg Ala Met Val Gly Ser Asp Val Glu
 1 5 10 15

Leu Ser Cys Ala Cys Pro Glu Gly Ser Arg Phe Asp Leu Asn Asp Val
 20 25 30

Tyr Val Tyr Trp Gln Thr Ser Glu Ser Lys Thr Val Val Thr Tyr His
 35 40 45

Ile Pro Gln His Ser Ser Leu Glu Tyr Val Asp Ser Arg Tyr Arg Asn
 50 55 60

Arg Ala Leu Met Ser Pro Ala Gly Met Leu Arg Gly Asp Phe Ser Leu
 65 70 75 80

Arg Leu Phe Asn Val Thr Pro Gln Asp Glu Gln Lys Phe His Cys Leu
 85 90 95

Val Leu Ser Pro Ser Leu Gly Phe Gln Glu Val Leu Ser Val Glu Val
 100 105 110

Thr Leu His Val Ala Ala Asn Phe Ser Val
 115 120

<210> 550

044346

<211> 122
 <212> БЕЛОК
 <213> Искусственная последовательность

<220>
 <223> ICOSL v10 IgV

<400> 550

Asp Thr Gln Glu Lys Glu Val Arg Ala Met Val Gly Ser Asp Val Glu
 1 5 10 15

Leu Ser Cys Ala Cys Pro Glu Gly Ser Arg Phe Asp Leu Asn Asp Val
 20 25 30

Tyr Val Tyr Trp Gln Thr Ser Glu Ser Lys Thr Val Val Thr Tyr His
 35 40 45

Ile Pro Gln His Ser Ser Leu Glu Asn Val Asp Ser Arg Tyr Arg Asn
 50 55 60

Arg Ala Leu Met Ser Pro Ala Gly Met Leu Arg Gly Asp Phe Ser Leu
 65 70 75 80

Arg Leu Phe Asn Val Thr Pro Gln Asp Glu Gln Arg Phe His Cys Leu
 85 90 95

Val Leu Ser Gln Ser Leu Gly Phe Gln Glu Val Leu Ser Val Glu Val
 100 105 110

Thr Leu His Val Ala Ala Asn Phe Ser Val
 115 120

<210> 551
 <211> 122
 <212> БЕЛОК
 <213> Искусственная последовательность

<220>
 <223> ICOSL v11 IgV

<400> 551

Asp Thr Gln Glu Lys Glu Val Arg Ala Met Val Gly Ser Asp Val Glu
 1 5 10 15

Leu Ser Cys Ala Cys Pro Glu Gly Ser Arg Phe Asp Leu Asn Asp Val
 20 25 30

Tyr Val Tyr Trp Gln Thr Ser Glu Ser Lys Thr Val Val Thr Tyr His
 35 40 45

044346

Ile Pro Gln His Ser Ser Leu Glu Asn Val Asp Ser Arg Tyr Arg Asn
50 55 60

Arg Ala Leu Met Ser Pro Ala Gly Met Leu Arg Gly Asp Phe Ser Leu
65 70 75 80

Arg Leu Phe Asn Val Thr Pro Gln Asp Glu Gln Lys Phe His Cys Leu
85 90 95

Val Leu Gly Gln Ser Leu Gly Phe Gln Glu Val Leu Ser Val Glu Val
100 105 110

Thr Leu His Val Ala Ala Asn Phe Ser Val
115 120

<210> 552

<211> 122

<212> БЕЛОК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> ICOSL v12 IgV

<400> 552

Asp Thr Gln Glu Lys Glu Val Arg Ala Met Val Gly Ser Asp Val Glu
1 5 10 15

Leu Ser Cys Ala Cys Pro Glu Gly Ser Arg Phe Asp Leu Asn Asp Val
20 25 30

Tyr Val Tyr Trp Gln Thr Ser Glu Ser Lys Thr Val Val Thr Tyr His
35 40 45

Ile Pro Gln Tyr Ser Ser Leu Glu Asn Val Asp Ser Arg Tyr Arg Asn
50 55 60

Arg Ala Leu Met Ser Pro Ala Gly Met Leu Arg Gly Asp Phe Ser Leu
65 70 75 80

Arg Leu Phe Asn Val Thr Pro Gln Asp Glu Gln Lys Phe His Cys Leu
85 90 95

Val Leu Ser Gln Ser Leu Gly Phe Gln Glu Val Leu Ser Val Glu Val
100 105 110

Thr Leu His Val Ala Ala Asn Phe Ser Val
115 120

<210> 553

044346

<211> 122
 <212> БЕЛОК
 <213> Искусственная последовательность

<220>
 <223> ICOSL v13 IgV

<400> 553

Asp Thr Gln Glu Lys Glu Val Arg Ala Met Val Gly Ser Asp Val Glu
 1 5 10 15

Leu Ser Cys Ala Cys Pro Glu Gly Ser Arg Phe Asp Leu Asn Asp Val
 20 25 30

Tyr Val Tyr Trp Gln Thr Ser Glu Ser Lys Thr Val Val Thr Tyr His
 35 40 45

Ile Pro Gln Asn Ser Ser Leu Glu Tyr Val Asp Ser Arg Tyr Arg Asn
 50 55 60

Arg Ala Leu Met Ser Pro Ala Gly Met Leu Arg Gly Asp Phe Ser Leu
 65 70 75 80

Arg Leu Phe Asn Val Thr Pro Gln Asp Glu Gln Lys Phe His Cys Leu
 85 90 95

Val Leu Ser Gln Ser Leu Gly Phe Gln Glu Val Leu Ser Val Glu Val
 100 105 110

Thr Leu His Val Ala Ala Asn Phe Ser Val
 115 120

<210> 554
 <211> 122
 <212> БЕЛОК
 <213> Искусственная последовательность

<220>
 <223> ICOSL v14 IgV

<400> 554

Asp Thr Gln Glu Lys Glu Val Arg Ala Met Val Gly Ser Asp Val Glu
 1 5 10 15

Leu Ser Cys Ala Cys Pro Glu Gly Ser Arg Phe Asp Leu Asn Asp Val
 20 25 30

Tyr Val Tyr Trp Gln Thr Ser Glu Ser Lys Thr Val Val Thr Tyr His
 35 40 45

044346

Ile Pro Gln Asn Ser Ser Leu Glu Tyr Val Asp Ser Arg Tyr Arg Asn
 50 55 60

Arg Ala Leu Met Ser Pro Ala Gly Met Leu Arg Gly Asp Phe Ser Leu
 65 70 75 80

Arg Leu Phe Asn Val Thr Pro Gln Asp Glu Gln Lys Phe His Cys Leu
 85 90 95

Val Leu Ser Pro Ser Leu Gly Phe Gln Glu Val Leu Ser Val Glu Val
 100 105 110

Thr Leu His Val Ala Ala Asn Phe Ser Val
 115 120

<210> 555

<211> 122

<212> БЕЛОК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> ICOSL v21 IgV

<400> 555

Asp Thr Gln Glu Lys Glu Val Arg Ala Met Val Gly Ser Asp Val Glu
 1 5 10 15

Leu Ser Cys Ala Cys Pro Glu Gly Ser Arg Phe Asp Leu Asn Asp Val
 20 25 30

Tyr Val Tyr Trp Gln Thr Ser Glu Ser Lys Thr Val Val Thr Tyr His
 35 40 45

Ile Pro Gln Ser Ser Ser Leu Glu Asn Val Asp Ser Arg Tyr Arg Asn
 50 55 60

Arg Ala Leu Met Ser Pro Ala Gly Met Leu Arg Gly Asp Phe Ser Leu
 65 70 75 80

Arg Leu Phe Asn Val Thr Pro Gln Asp Glu Gln Lys Phe His Cys Leu
 85 90 95

Val Leu Ser Gln Ser Leu Gly Phe Gln Glu Val Leu Ser Val Glu Val
 100 105 110

Glu Leu His Val Ala Ala Asn Phe Ser Val
 115 120

<210> 556

044346

<211> 122
 <212> БЕЛОК
 <213> Искусственная последовательность

<220>
 <223> ICOSL v22 IgV

<400> 556

Asp Thr Gln Glu Lys Glu Val Arg Ala Met Val Gly Ser Asp Val Glu
 1 5 10 15

Leu Ser Cys Ala Cys Pro Glu Gly Ser Arg Phe Asp Leu Asn Asp Val
 20 25 30

Tyr Val Tyr Trp Gln Thr Ser Glu Ser Lys Thr Val Val Thr Tyr His
 35 40 45

Ile Pro Gln Asn Ser Ala Leu Glu Asn Val Asp Ser Arg Tyr Arg Asn
 50 55 60

Arg Ala Leu Met Ser Pro Ala Gly Met Leu Arg Gly Asp Phe Ser Leu
 65 70 75 80

Arg Leu Phe Asn Val Thr Pro Gln Asp Glu Gln Lys Phe His Cys Leu
 85 90 95

Val Leu Ser Gln Ser Leu Gly Phe Gln Glu Val Leu Ser Val Glu Val
 100 105 110

Thr Leu His Val Ala Ala Asn Phe Ser Val
 115 120

<210> 557
 <211> 122
 <212> БЕЛОК
 <213> Искусственная последовательность

<220>
 <223> ICOSL v23 IgV

<400> 557

Asp Thr Gln Glu Lys Glu Val Arg Ala Met Val Gly Ser Asp Val Glu
 1 5 10 15

Leu Ser Cys Ala Cys Pro Glu Gly Ser Arg Phe Asp Leu Asn Asp Val
 20 25 30

Tyr Val Tyr Trp Gln Thr Ser Glu Ser Lys Thr Val Val Thr Tyr His
 35 40 45

044346

Ile Pro Gln Asp Ser Pro Leu Glu Asn Val Asp Ser Arg Tyr Arg Asn
50 55 60

Arg Ala Leu Met Ser Pro Ala Gly Met Leu Arg Gly Asp Phe Ser Leu
65 70 75 80

Arg Leu Phe Asn Val Thr Pro Gln Asp Glu Gln Lys Phe His Cys Leu
85 90 95

Val Leu Ser Gln Ser Leu Gly Phe Gln Glu Val Leu Ser Val Glu Val
100 105 110

Thr Leu His Val Ala Ala Asn Phe Ser Val
115 120

<210> 558

<211> 122

<212> БЕЛОК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> ICOSL v28 IgV

<400> 558

Asp Thr Gln Glu Lys Glu Val Arg Ala Met Val Gly Ser Asp Val Glu
1 5 10 15

Leu Ser Cys Ala Cys Pro Glu Gly Ser Arg Phe Asp Leu Asn Asp Val
20 25 30

Tyr Val Tyr Trp Gln Thr Ser Glu Ser Lys Thr Val Val Thr Tyr His
35 40 45

Ile Pro Gln Ser Ser Ser Leu Glu Asn Val Asp Ser Arg Tyr Arg Asn
50 55 60

Arg Ala Leu Met Ser Pro Ala Gly Met Leu Arg Gly Asp Phe Ser Pro
65 70 75 80

Arg Leu Phe Asn Val Thr Pro Gln Asp Glu Gln Lys Phe His Cys Leu
85 90 95

Val Leu Ser Gln Ser Leu Gly Phe Gln Glu Val Leu Ser Val Glu Val
100 105 110

Thr Leu His Val Ala Ala Asn Phe Ser Val
115 120

<210> 559

044346

<211> 122
 <212> БЕЛОК
 <213> Искусственная последовательность

<220>
 <223> ICOSL v33 IgV

<400> 559

Asp Thr Gln Glu Lys Glu Val Arg Ala Met Val Gly Ser Asp Val Glu
 1 5 10 15

Leu Ser Cys Ala Cys Pro Glu Gly Ser Arg Phe Asp Leu Asn Asp Val
 20 25 30

Tyr Val Tyr Trp Gln Thr Ser Glu Ser Lys Thr Val Val Thr Tyr His
 35 40 45

Ile Pro Gln Ser Ser Ser Leu Glu Tyr Val Asp Ser Arg Tyr Arg Asn
 50 55 60

Arg Ala Leu Met Ser Pro Ala Gly Met Leu Arg Gly Asp Phe Ser Leu
 65 70 75 80

Arg Leu Phe Asn Val Thr Pro Gln Asp Glu Gln Lys Phe Asp Cys Phe
 85 90 95

Val Phe Ser Arg Ser Leu Gly Phe Gln Glu Val Leu Ser Val Glu Val
 100 105 110

Thr Leu His Val Ala Ala Asn Phe Ser Val
 115 120

<210> 560
 <211> 122
 <212> БЕЛОК
 <213> Искусственная последовательность

<220>
 <223> ICOSL v34 IgV

<400> 560

Asp Thr Gln Glu Lys Glu Val Arg Ala Met Val Gly Ser Asp Val Glu
 1 5 10 15

Leu Ser Cys Ala Cys Pro Glu Gly Ser Arg Phe Asp Leu Asn Asp Val
 20 25 30

Tyr Val Tyr Trp Gln Thr Ser Glu Ser Lys Thr Val Val Thr Tyr His
 35 40 45

044346

Ile Pro Gln Ser Ser Ser Leu Glu Tyr Val Asp Ser Arg Tyr Arg Asn
 50 55 60

Arg Ala Leu Met Ser Pro Ala Gly Met Leu Arg Gly Asp Phe Ser Leu
 65 70 75 80

Arg Leu Phe Asn Val Thr Pro Gln Asp Glu Gln Lys Phe Asp Cys Phe
 85 90 95

Val Phe Ser Arg Ser Leu Glu Phe Gln Glu Val Leu Ser Val Glu Val
 100 105 110

Thr Leu His Val Ala Ala Asn Ser Ser Val
 115 120

<210> 561

<211> 122

<212> БЕЛОК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> ICOSL v35 IgV

<400> 561

Asp Thr Gln Glu Lys Glu Val Arg Ala Met Val Gly Ser Asp Val Glu
 1 5 10 15

Leu Ser Cys Ala Cys Pro Glu Gly Ser Arg Phe Asp Leu Asn Asp Val
 20 25 30

Tyr Val Tyr Trp Gln Thr Ser Glu Ser Lys Thr Val Val Thr Tyr His
 35 40 45

Ile Pro Gln Ser Ser Ser Leu Glu Asn Val Asp Ser Arg Tyr Arg Asn
 50 55 60

Arg Ala Leu Met Ser Pro Ala Gly Met Leu Arg Gly Asp Phe Ser Leu
 65 70 75 80

Arg Leu Phe Asn Val Thr Pro Gln Asp Glu Gln Lys Phe His Cys Leu
 85 90 95

Val Leu Ser Gln Ser Leu Glu Phe Gln Glu Val Leu Ser Val Glu Val
 100 105 110

Thr Leu His Val Ala Ala Asn Phe Ser Val
 115 120

<210> 562

044346

<211> 122
 <212> БЕЛОК
 <213> Искусственная последовательность

<220>
 <223> ICOSL v36 IgV

<400> 562

Asp Thr Gln Glu Lys Glu Val Arg Ala Met Val Gly Ser Asp Val Glu
 1 5 10 15

Leu Ser Cys Ala Cys Pro Glu Gly Ser Arg Phe Asp Leu Asn Asp Val
 20 25 30

Tyr Val Tyr Trp Gln Thr Ser Glu Ser Lys Thr Val Val Thr Tyr His
 35 40 45

Ile Pro Gln His Ser Ser Leu Glu Asn Val Asp Ser Arg Tyr Arg Asn
 50 55 60

Arg Ala Leu Met Ser Pro Ala Gly Met Leu Arg Gly Asp Leu Ser Leu
 65 70 75 80

Arg Leu Phe Asn Val Thr Pro Gln Asp Glu Gln Lys Phe His Cys Leu
 85 90 95

Val Leu Ser Arg Ser Leu Gly Phe Gln Glu Val Leu Ser Val Glu Val
 100 105 110

Thr Leu His Val Ala Ala Asn Phe Ser Val
 115 120

<210> 563
 <211> 122
 <212> БЕЛОК
 <213> Искусственная последовательность

<220>
 <223> ICOSL v37 IgV

<400> 563

Asp Thr Gln Glu Lys Glu Val Arg Ala Met Val Gly Ser Asp Val Glu
 1 5 10 15

Leu Ser Cys Ala Cys Pro Glu Gly Ser Arg Phe Asp Leu Asn Asp Val
 20 25 30

Tyr Val Tyr Trp Gln Thr Ser Glu Ser Lys Thr Val Val Thr Tyr His
 35 40 45

044346

Ile Pro Gln His Ser Ser Leu Glu Tyr Val Asp Ser Arg Tyr Arg Asn
 50 55 60

Arg Ala Leu Met Ser Pro Ala Gly Met Leu Arg Gly Asp Phe Ser Leu
 65 70 75 80

Arg Leu Phe Asn Val Thr Pro Gln Asp Glu Gln Lys Phe His Cys Leu
 85 90 95

Val Leu Ser Arg Ser Leu Gly Phe Gln Glu Val Leu Ser Asp Glu Val
 100 105 110

Thr Leu His Val Ala Ala Asn Phe Ser Val
 115 120

<210> 564

<211> 122

<212> БЕЛОК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> ICOSL v38 IgV

<400> 564

Asp Thr Gln Glu Lys Glu Val Arg Ala Met Val Gly Ser Asp Val Glu
 1 5 10 15

Leu Ser Cys Ala Cys Pro Glu Gly Ser Arg Phe Asp Leu Asn Asp Val
 20 25 30

Tyr Val Tyr Trp Gln Thr Ser Glu Ser Lys Thr Val Val Thr Tyr His
 35 40 45

Ile Pro Gln His Ser Ser Leu Glu Tyr Val Asp Ser Arg Tyr Arg Asn
 50 55 60

Arg Ala Leu Met Ser Pro Ala Gly Met Leu Gln Gly Asp Phe Ser Leu
 65 70 75 80

Arg Leu Phe Asn Val Thr Pro Gln Asp Glu Gln Lys Phe His Cys Leu
 85 90 95

Val Leu Ser Arg Ser Leu Gly Phe Gln Glu Val Leu Ser Asp Glu Val
 100 105 110

Thr Leu His Val Ala Ala Asn Phe Ser Val
 115 120

<210> 565

044346

<211> 122
 <212> БЕЛОК
 <213> Искусственная последовательность

<220>
 <223> ICOSL v39 IgV

<400> 565

Asp Thr Gln Glu Lys Glu Val Arg Ala Met Val Gly Ser Asp Val Glu
 1 5 10 15

Leu Ser Cys Ala Cys Pro Glu Gly Ser Arg Phe Asp Leu Asn Asp Val
 20 25 30

Tyr Val Tyr Trp Gln Thr Ser Glu Ser Lys Thr Val Val Thr Tyr His
 35 40 45

Ile Pro Gln His Ser Ser Leu Glu Tyr Val Asp Ser Arg Tyr Arg Asn
 50 55 60

Arg Ala Leu Met Ser Pro Ala Gly Met Leu Arg Gly Asp Phe Ser Leu
 65 70 75 80

Arg Leu Phe Asn Val Thr Pro Gln Asp Glu Gln Lys Phe His Cys Leu
 85 90 95

Val Leu Ser Arg Ser Leu Gly Phe Gln Glu Val Leu Ser Val Glu Val
 100 105 110

Thr Leu His Val Ala Ala Asn Phe Ser Val
 115 120

<210> 566
 <211> 122
 <212> БЕЛОК
 <213> Искусственная последовательность

<220>
 <223> ICOSL v40 IgV

<400> 566

Asp Thr Gln Glu Lys Glu Val Arg Ala Met Val Gly Ser Asp Val Glu
 1 5 10 15

Leu Ser Cys Ala Cys Pro Glu Gly Ser Arg Phe Asp Leu Asn Asp Val
 20 25 30

Tyr Val Tyr Trp Gln Thr Ser Glu Ser Lys Thr Val Val Thr Tyr His
 35 40 45

044346

Ile Pro Gln His Ser Ser Leu Glu Tyr Val Asp Ser Arg Tyr Arg Asn
 50 55 60

Arg Ala Leu Met Ser Pro Ala Gly Met Gln Arg Gly Asp Phe Ser Leu
 65 70 75 80

Arg Leu Phe Asn Val Thr Pro Gln Asp Glu Gln Lys Phe His Cys Leu
 85 90 95

Val Leu Ser Arg Ser Leu Gly Phe Gln Glu Val Leu Ser Asp Glu Val
 100 105 110

Thr Leu His Val Ala Ala Asn Phe Ser Val
 115 120

<210> 567

<211> 122

<212> БЕЛОК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> ICOSL v41 IgV

<400> 567

Asp Thr Gln Glu Lys Glu Val Arg Ala Met Val Gly Ser Asp Val Glu
 1 5 10 15

Leu Ser Cys Ala Cys Pro Glu Gly Ser Arg Phe Asp Leu Asn Asp Val
 20 25 30

Tyr Val Tyr Trp Gln Thr Ser Glu Ser Lys Thr Val Val Thr Tyr His
 35 40 45

Ile Pro Gln His Ser Ser Leu Glu Asn Val Asp Ser Arg Tyr Arg Asn
 50 55 60

Arg Ala Leu Met Ser Pro Ala Gly Met Leu Arg Gly Asp Phe Ser Leu
 65 70 75 80

Arg Leu Phe Asn Val Thr Pro Gln Asp Glu Gln Lys Phe His Cys Leu
 85 90 95

Val Leu Ser Arg Ser Leu Gly Phe Gln Glu Val Leu Ser Val Glu Val
 100 105 110

Thr Leu His Val Ala Ala Asn Phe Ser Val
 115 120

<210> 568

044346

<211> 122
 <212> БЕЛОК
 <213> Искусственная последовательность

<220>
 <223> ICOSL v42 IgV

<400> 568

Asp Thr Gln Glu Lys Glu Val Arg Ala Met Val Gly Ser Asp Val Glu
 1 5 10 15

Leu Ser Cys Ala Cys Pro Glu Gly Ser Arg Phe Asp Leu Asn Asp Val
 20 25 30

Tyr Val Tyr Trp Gln Thr Ser Glu Ser Lys Thr Val Val Thr Tyr His
 35 40 45

Ile Pro Gln His Ser Ser Leu Glu Asn Val Asp Ser Arg Tyr Arg Asn
 50 55 60

Arg Ala Leu Met Ser Pro Ala Gly Met Leu Arg Gly Asp Phe Ser Leu
 65 70 75 80

Arg Leu Phe Asn Val Thr Pro Gln Asp Glu Gln Lys Phe His Cys Leu
 85 90 95

Val Leu Ser Gln Ser Leu Gly Phe Gln Glu Val Leu Ser Val Glu Val
 100 105 110

Thr Leu His Val Ala Ala Asn Phe Gly Val
 115 120

<210> 569
 <211> 122
 <212> БЕЛОК
 <213> Искусственная последовательность

<220>
 <223> ICOSL v43 IgV

<400> 569

Asp Thr Gln Glu Lys Glu Val Arg Ala Met Val Gly Ser Asp Val Glu
 1 5 10 15

Leu Ser Cys Val Cys Pro Glu Gly Ser Arg Phe Asp Leu Asn Asp Val
 20 25 30

Tyr Val Tyr Trp Gln Thr Ser Glu Ser Lys Thr Val Val Thr Tyr His
 35 40 45

044346

Ile Pro Gln His Ser Ser Leu Glu Tyr Val Asp Ser Arg Tyr Arg Asn
 50 55 60

Arg Ala Leu Met Ser Pro Ala Gly Met Leu Arg Gly Asp Phe Ser Leu
 65 70 75 80

Arg Leu Phe Asn Val Thr Pro Gln Asp Glu Gln Lys Phe His Cys Leu
 85 90 95

Val Leu Ser Arg Ser Leu Gly Phe Gln Glu Val Leu Gly Val Glu Val
 100 105 110

Thr Leu His Val Ala Ala Asn Phe Ser Val
 115 120

<210> 570

<211> 122

<212> БЕЛОК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> ICOSL v44 IgV

<400> 570

Asp Thr Gln Glu Lys Glu Val Arg Ala Met Val Gly Ser Asp Val Glu
 1 5 10 15

Leu Ser Cys Ala Cys Pro Glu Gly Ser Arg Phe Asp Leu Asn Asp Val
 20 25 30

Tyr Val Tyr Trp Gln Thr Ser Glu Ser Lys Thr Val Val Thr Tyr His
 35 40 45

Ile Pro Gln His Ser Ser Leu Glu Tyr Val Asp Ser Arg Tyr Arg Asn
 50 55 60

Arg Ala Leu Met Ser Pro Ala Gly Met Leu Arg Gly Asp Phe Ser Leu
 65 70 75 80

Arg Leu Phe Asn Val Thr Pro Gln Asp Glu Gln Lys Phe His Cys Leu
 85 90 95

Val Leu Ser Pro Ser Leu Gly Phe Gln Glu Val Leu Ser Val Glu Val
 100 105 110

Thr Leu His Val Ala Ala Asn Phe Ser Val
 115 120

<210> 571

044346

<211> 122
 <212> БЕЛОК
 <213> Искусственная последовательность

<220>
 <223> ICOSL v46 IgV

<400> 571

Asp Thr Gln Glu Lys Glu Val Arg Ala Met Val Gly Ser Asp Val Glu
 1 5 10 15

Leu Ser Cys Ala Cys Pro Glu Gly Ser Arg Phe Asp Leu Asn Asp Val
 20 25 30

Tyr Val Tyr Trp Gln Thr Ser Glu Ser Lys Thr Val Val Thr Tyr His
 35 40 45

Ile Pro Gln His Ser Ser Leu Glu Tyr Val Asp Ser Arg Tyr Arg Asn
 50 55 60

Arg Ala Leu Met Ser Pro Ala Gly Met Leu Arg Gly Asp Phe Ser Leu
 65 70 75 80

Arg Leu Phe Asn Val Thr Pro Gln Asp Glu Gln Lys Phe His Cys Leu
 85 90 95

Val Leu Ser Arg Ser Leu Gly Phe Gln Glu Val Leu Ser Val Glu Val
 100 105 110

Thr Leu His Val Ala Ala Asn Phe Ser Ala
 115 120

<210> 572
 <211> 122
 <212> БЕЛОК
 <213> Искусственная последовательность

<220>
 <223> ICOSL v48 IgV

<400> 572

Asp Thr Gln Glu Lys Glu Val Arg Ala Met Val Gly Ser Asp Val Glu
 1 5 10 15

Leu Ser Cys Ala Cys Pro Glu Gly Ser Arg Phe Asp Leu Asn Asp Val
 20 25 30

Tyr Val Tyr Trp Gln Thr Ser Glu Ser Lys Thr Val Val Thr Tyr His
 35 40 45

044346

Ile Pro Gln His Ser Ser Leu Glu Tyr Val Asp Ser Arg Tyr Arg Asn
 50 55 60

Arg Ala Leu Met Ser Pro Ala Gly Met Leu Arg Gly Asp Phe Ser Leu
 65 70 75 80

Arg Leu Phe Asn Val Thr Pro Gln Asp Glu Gln Lys Phe His Cys Leu
 85 90 95

Val Leu Ser Gln Ser Leu Gly Phe Gln Glu Val Leu Ser Val Glu Val
 100 105 110

Thr Leu His Val Ala Ala Asn Phe Ser Val
 115 120

<210> 573

<211> 122

<212> БЕЛОК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> ICOSL v49 IgV

<400> 573

Asp Thr Gln Glu Lys Glu Val Arg Ala Met Val Gly Ser Asp Val Glu
 1 5 10 15

Leu Ser Cys Ala Cys Pro Glu Gly Ser Arg Phe Asp Leu Asn Asp Val
 20 25 30

Tyr Val Tyr Trp Gln Thr Ser Glu Ser Lys Thr Val Val Thr Tyr His
 35 40 45

Ile Pro Gln Ser Ser Ser Leu Glu Asn Val Asp Ser Arg Tyr Arg Asn
 50 55 60

Arg Ala Leu Met Ser Pro Ala Gly Met Leu Arg Gly Asp Phe Ser Leu
 65 70 75 80

Arg Leu Phe Asn Val Thr Pro Gln Asp Glu Gln Lys Phe His Cys Leu
 85 90 95

Val Leu Ser Gln Ser Leu Gly Phe Gln Glu Val Leu Ser Val Glu Val
 100 105 110

Thr Leu His Val Ala Ala Asn Ser Ser Val
 115 120

<210> 574

044346

<211> 122
 <212> БЕЛОК
 <213> Искусственная последовательность

<220>
 <223> ICOSL v50 IgV

<400> 574

Asp Thr Gln Glu Lys Glu Val Arg Ala Met Val Gly Ser Asp Val Glu
 1 5 10 15

Leu Ser Cys Ala Cys Pro Glu Gly Ser Arg Phe Asp Leu Asn Asp Val
 20 25 30

Tyr Val Tyr Trp Gln Thr Ser Glu Ser Lys Thr Val Val Thr Tyr His
 35 40 45

Ile Pro Gln Ser Ser Ser Leu Glu Asn Val Asp Ser Arg Tyr Arg Asn
 50 55 60

Arg Ala Leu Met Ser Pro Ala Gly Met Leu Arg Gly Asp Phe Ser Leu
 65 70 75 80

Arg Leu Phe Asn Val Thr Pro Gln Asp Glu Gln Lys Phe His Cys Leu
 85 90 95

Ala Leu Ser Gln Ser Leu Gly Phe Gln Glu Val Leu Ser Val Glu Val
 100 105 110

Thr Leu His Val Ala Ala Asn Phe Ser Val
 115 120

<210> 575
 <211> 122
 <212> БЕЛОК
 <213> Искусственная последовательность

<220>
 <223> ICOSL v51 IgV

<400> 575

Asp Thr Gln Glu Lys Glu Val Arg Ala Met Val Gly Ser Asp Val Glu
 1 5 10 15

Leu Ser Cys Ala Cys Pro Glu Gly Ser Arg Phe Asp Leu Asn Asp Val
 20 25 30

Tyr Val Tyr Trp Gln Thr Ser Glu Ser Lys Thr Val Val Thr Tyr His
 35 40 45

044346

Ile Pro Gln Ser Ser Ser Leu Glu Asn Val Asp Ser Arg Tyr Arg Asn
 50 55 60

Arg Ala Leu Met Ser Pro Ala Arg Met Leu Arg Gly Asp Phe Ser Leu
 65 70 75 80

Arg Leu Phe Asn Val Thr Pro Gln Asp Glu Gln Lys Phe His Cys Leu
 85 90 95

Val Leu Ser Gln Ser Leu Gly Phe Gln Glu Val Leu Ser Val Glu Val
 100 105 110

Thr Leu His Val Ala Ala Asn Phe Ser Val
 115 120

<210> 576

<211> 122

<212> БЕЛОК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> ICOSL v52 IgV

<400> 576

Asp Thr Gln Glu Lys Glu Val Arg Ala Met Val Gly Ser Asp Val Glu
 1 5 10 15

Leu Ser Cys Ala Cys Pro Glu Gly Ser Arg Phe Asp Leu Asn Asp Val
 20 25 30

Tyr Val Tyr Trp Gln Thr Ser Glu Ser Lys Thr Val Val Thr Tyr His
 35 40 45

Ile Pro Gln Ser Ser Ser Leu Glu Asn Val Asp Ser Arg Tyr Arg Asn
 50 55 60

Arg Ala Leu Met Ser Pro Thr Gly Met Leu Arg Gly Asp Phe Ser Leu
 65 70 75 80

Arg Leu Phe Asn Val Thr Pro Gln Asp Glu Gln Lys Phe His Cys Leu
 85 90 95

Val Leu Ser Gln Ser Leu Gly Phe Gln Glu Val Leu Ser Val Glu Val
 100 105 110

Thr Leu His Val Thr Ala Asn Phe Ser Val
 115 120

<210> 577

044346

<211> 122
 <212> БЕЛОК
 <213> Искусственная последовательность

<220>
 <223> ICOSL v54 IgV

<400> 577

Asp Thr Gln Glu Lys Glu Val Arg Ala Met Val Gly Ser Asp Val Glu
 1 5 10 15

Leu Ser Cys Ala Cys Pro Glu Gly Ser Arg Phe Asp Leu Asn Asp Val
 20 25 30

Tyr Val Tyr Trp Gln Thr Ser Glu Ser Lys Thr Val Val Thr His His
 35 40 45

Ile Pro Gln Ser Ser Ser Leu Glu Asn Val Asp Ser Arg Tyr Arg Asn
 50 55 60

Arg Ala Leu Met Ser Pro Ala Gly Met Leu Arg Gly Asp Phe Ser Leu
 65 70 75 80

Arg Leu Phe Asn Val Thr Pro Gln Asp Glu Gln Lys Phe His Cys Leu
 85 90 95

Val Leu Ser Gln Ser Leu Gly Phe Gln Glu Ala Leu Ser Val Glu Val
 100 105 110

Thr Leu His Val Ala Ala Asn Ser Ser Val
 115 120

<210> 578
 <211> 122
 <212> БЕЛОК
 <213> Искусственная последовательность

<220>
 <223> ICOSL v60 IgV

<400> 578

Asp Thr Gln Glu Lys Glu Val Arg Ala Met Val Gly Ser Asp Val Glu
 1 5 10 15

Leu Ser Cys Ala Cys Pro Glu Gly Ser Arg Ser Asp Leu Asn Asp Val
 20 25 30

Tyr Val Tyr Trp Gln Thr Ser Glu Ser Lys Thr Val Val Thr Tyr His
 35 40 45

044346

Ile Pro Gln His Ser Ser Leu Glu Tyr Val Asp Ser Arg Tyr Arg Asn
 50 55 60

Arg Ala Leu Met Ser Pro Ala Gly Met Leu Arg Gly Asp Phe Ser Leu
 65 70 75 80

Arg Leu Phe Asn Val Thr Pro Gln Asp Glu Gln Lys Phe His Cys Leu
 85 90 95

Val Leu Ser Gln Ser Leu Gly Phe Gln Glu Val Leu Ser Asn Glu Val
 100 105 110

Thr Leu His Val Ala Ala Asn Phe Ser Val
 115 120

<210> 579

<211> 122

<212> БЕЛОК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> ICOSL v65 IgV

<400> 579

Asp Thr Gln Glu Lys Glu Val Arg Ala Met Val Gly Ser Asp Val Glu
 1 5 10 15

Leu Ser Cys Ala Cys Pro Glu Gly Ser Arg Phe Asp Leu Asn Asp Val
 20 25 30

Tyr Val Tyr Trp Gln Thr Ser Glu Ser Lys Thr Val Val Thr Tyr His
 35 40 45

Ile Pro Gln Ser Ser Ser Leu Glu Asn Val Asp Ser Arg Tyr Arg Asn
 50 55 60

Arg Ala Leu Met Ser Pro Ala Gly Met Leu Arg Gly Asp Phe Ser Leu
 65 70 75 80

Arg Leu Phe Asn Val Thr Pro Gln Asp Glu Gln Lys Phe Glu Cys Ile
 85 90 95

Val Leu Ser Gln Ser Leu Gly Phe Gln Glu Val Leu Ser Val Glu Val
 100 105 110

Thr Leu His Val Ala Ala Asn Phe Ser Met
 115 120

<210> 580

044346

<211> 122
 <212> БЕЛОК
 <213> Искусственная последовательность

<220>
 <223> ICOSL v78 IgV

<400> 580

Asp Thr Gln Glu Lys Glu Val Arg Ala Met Val Gly Ser Asp Val Glu
 1 5 10 15

Leu Ser Cys Ala Cys Pro Glu Gly Ser Arg Phe Asp Leu Asn Asp Val
 20 25 30

Tyr Val Tyr Trp Gln Thr Ser Glu Ser Lys Thr Val Val Thr Tyr His
 35 40 45

Ile Pro Gln Ser Ser Ser Leu Glu Asn Val Asp Ser Arg Tyr Arg Asn
 50 55 60

Arg Ala Leu Met Ser Pro Ala Gly Met Leu Arg Gly Asp Phe Ser Leu
 65 70 75 80

Arg Leu Phe Asn Val Thr Pro Gln Asp Glu Gln Lys Phe Glu Cys Leu
 85 90 95

Val Phe Ser Arg Ser Leu Gly Phe Gln Glu Val Leu Ser Val Glu Val
 100 105 110

Thr Leu His Val Ala Ala Asn Phe Ser Val
 115 120

<210> 581
 <211> 122
 <212> БЕЛОК
 <213> Искусственная последовательность

<220>
 <223> ICOSL v79 IgV

<400> 581

Asp Thr Gln Glu Lys Glu Val Arg Ala Met Val Gly Ser Asp Val Glu
 1 5 10 15

Leu Ser Cys Ala Cys Pro Glu Gly Ser Arg Phe Asp Leu Asn Asp Val
 20 25 30

Tyr Val Tyr Trp Gln Thr Ser Glu Ser Lys Thr Val Val Thr Tyr His
 35 40 45

044346

Ile Pro Gln Ser Ser Ser Leu Glu Asn Val Asp Ser Arg Tyr Arg Asn
50 55 60

Arg Ala Leu Met Ser Pro Ala Gly Met Leu Arg Gly Asp Phe Ser Leu
65 70 75 80

Arg Leu Phe Asn Val Thr Pro Gln Asp Ala Gln Lys Phe His Cys Leu
85 90 95

Val Leu Ser Gln Ser Leu Gly Phe Gln Glu Val Leu Ser Val Glu Val
100 105 110

Thr Leu His Val Ala Ala Asn Phe Ser Val
115 120

<210> 582

<211> 122

<212> БЕЛОК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> ICOSL v80 IgV

<400> 582

Asp Thr Gln Glu Lys Glu Val Arg Ala Met Val Gly Ser Asp Val Glu
1 5 10 15

Leu Ser Cys Ala Cys Pro Glu Gly Ser Arg Phe Asp Leu Asp Asp Val
20 25 30

Tyr Val Tyr Trp Gln Thr Ser Glu Ser Glu Thr Val Val Thr Tyr His
35 40 45

Ile Pro Gln Ser Ser Ser Leu Glu Asn Val Asp Ser Arg Tyr Arg Asn
50 55 60

Arg Ala Leu Met Ser Pro Ala Gly Met Leu Arg Gly Asp Phe Ser Leu
65 70 75 80

Arg Leu Phe Asn Val Thr Pro Gln Asp Glu Gln Lys Phe His Cys Leu
85 90 95

Val Leu Ser Gln Ser Leu Gly Phe Gln Glu Val Leu Ser Val Glu Val
100 105 110

Thr Leu His Val Ala Ala Asn Phe Ser Val
115 120

<210> 583

044346

<211> 122
 <212> БЕЛОК
 <213> Искусственная последовательность

<220>
 <223> ICOSL v85 IgV

<400> 583

Asp Thr Gln Glu Lys Glu Val Arg Ala Met Val Gly Ser Asp Val Glu
 1 5 10 15

Leu Ser Cys Ala Cys Pro Glu Gly Ser Arg Phe Asp Leu Asn Asp Val
 20 25 30

Tyr Val Tyr Trp Gln Thr Ser Glu Ser Lys Thr Val Val Thr Tyr His
 35 40 45

Ile Pro Gln Ser Ser Pro Leu Glu Asn Val Asp Ser Arg Tyr Arg Asn
 50 55 60

Arg Ala Leu Met Ser Pro Ala Gly Met Leu Arg Gly Asp Phe Ser Leu
 65 70 75 80

Arg Leu Phe Asn Val Thr Pro Gln Asp Glu Gln Lys Phe His Cys Leu
 85 90 95

Val Leu Ser Gln Ser Leu Gly Phe Gln Glu Val Leu Ser Val Glu Val
 100 105 110

Thr Leu His Val Ala Ala Asn Phe Ser Val
 115 120

<210> 584
 <211> 122
 <212> БЕЛОК
 <213> Искусственная последовательность

<220>
 <223> ICOSL v86 IgV

<400> 584

Asp Thr Gln Glu Lys Glu Val Arg Ala Met Val Gly Ser Asp Val Glu
 1 5 10 15

Leu Ser Cys Ala Cys Pro Glu Gly Ser Arg Phe Asp Leu Asn Asp Val
 20 25 30

Tyr Val Tyr Trp Gln Pro Ser Glu Ser Lys Thr Val Val Thr Tyr His
 35 40 45

044346

Ile Pro Gln Ser Ser Ser Leu Glu Asp Val Asp Ser Arg Tyr Arg Asn
 50 55 60

Arg Ala Leu Met Ser Pro Ala Gly Met Leu Arg Gly Asp Phe Ser Leu
 65 70 75 80

Arg Leu Phe Asn Val Thr Pro Gln Asp Glu Gln Lys Phe His Cys Leu
 85 90 95

Val Leu Ser Gln Ser Leu Gly Phe Gln Glu Val Leu Ser Val Glu Val
 100 105 110

Thr Leu His Val Ala Ala Asn Phe Ser Val
 115 120

<210> 585

<211> 121

<212> БЕЛОК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> ICOSL v87 IgV

<400> 585

Asp Thr Gln Glu Lys Glu Val Arg Ala Met Val Gly Ser Asp Val Glu
 1 5 10 15

Leu Ser Cys Ala Cys Pro Glu Gly Ser Arg Phe Asp Leu Asn Asp Val
 20 25 30

Tyr Val Tyr Trp Gln Thr Ser Glu Ser Lys Thr Val Val Thr Tyr His
 35 40 45

Ile Pro Gln Asn Ser Ser Leu Glu Asn Val Asp Ser Arg Tyr Arg Asn
 50 55 60

Arg Ala Leu Met Ser Pro Ala Gly Met Leu Arg Gly Asp Phe Ser Leu
 65 70 75 80

Arg Leu Phe Asn Val Thr Pro Gln Asp Glu Gln Lys Phe His Cys Leu
 85 90 95

Val Leu Ser Gln Ser Leu Gly Phe Gln Glu Val Leu Ser Val Val Thr
 100 105 110

Leu His Val Ala Ala Asn Phe Ser Val
 115 120

<210> 586

044346

<211> 121
 <212> БЕЛОК
 <213> Искусственная последовательность

<220>
 <223> ICOSL v88 IgV

<400> 586

Asp Thr Gln Glu Lys Glu Val Arg Ala Met Val Gly Ser Asp Val Glu
 1 5 10 15

Leu Ser Cys Ala Cys Pro Glu Gly Ser Arg Phe Asp Leu Asn Asp Val
 20 25 30

Val Tyr Trp Gln Thr Ser Glu Ser Lys Thr Val Val Thr Tyr His Ile
 35 40 45

Pro Gln Asn Ser Ser Leu Glu Asn Val Asp Ser Arg Tyr Arg Asn Arg
 50 55 60

Ala Leu Met Ser Pro Ala Gly Met Leu Arg Gly Asp Phe Ser Leu Arg
 65 70 75 80

Leu Phe Asn Val Thr Pro Gln Asp Glu Gln Lys Phe His Cys Leu Val
 85 90 95

Leu Ser Gln Ser Leu Gly Phe Gln Glu Val Leu Ser Val Glu Val Thr
 100 105 110

Leu His Val Ala Ala Asn Phe Ser Val
 115 120

<210> 587
 <211> 122
 <212> БЕЛОК
 <213> Искусственная последовательность

<220>
 <223> ICOSL v91 IgV

<400> 587

Asp Thr Gln Glu Lys Glu Val Arg Ala Met Val Gly Ser Asp Val Glu
 1 5 10 15

Leu Ser Cys Ala Cys Pro Glu Gly Ser Arg Phe Asp Leu Asn Asp Val
 20 25 30

Tyr Val Tyr Trp Gln Thr Ser Glu Ser Lys Thr Val Val Thr Tyr His
 35 40 45

044346

Ile Pro Gln His Ser Ser Leu Glu Tyr Val Asp Ser Arg Tyr Arg Asn
 50 55 60

Arg Ala Leu Met Ser Pro Ala Gly Met Gln Arg Gly Asp Phe Ser Leu
 65 70 75 80

Arg Leu Phe Asn Val Thr Pro Gln Asp Glu Gln Lys Phe His Cys Leu
 85 90 95

Val Leu Ser Gln Ser Leu Gly Phe Gln Glu Val Leu Ser Asp Glu Val
 100 105 110

Thr Leu His Val Ala Ala Asn Phe Ser Val
 115 120

<210> 588

<211> 122

<212> БЕЛОК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> ICOSL v99 IgV

<400> 588

Asp Thr Gln Glu Lys Glu Val Arg Ala Met Val Gly Ser Asp Val Glu
 1 5 10 15

Leu Ser Cys Ala Cys Pro Glu Gly Ser Arg Phe Asp Leu Asn Asp Val
 20 25 30

Tyr Val Tyr Trp Gln Thr Ser Glu Ser Lys Thr Val Val Thr Tyr His
 35 40 45

Ile Pro Gln Asn Ser Ser Leu Glu Asn Val Asp Ser Arg Tyr Arg Asn
 50 55 60

Arg Ala Leu Met Ser Pro Ala Gly Met Leu Arg Gly Asp Phe Ser Leu
 65 70 75 80

Arg Leu Phe Gln Val Thr Pro Gln Asp Glu Gln Lys Phe His Cys Leu
 85 90 95

Val Leu Ser Gln Ser Leu Gly Phe Gln Glu Val Leu Ser Val Glu Val
 100 105 110

Thr Leu His Val Ala Ala Asn Phe Ser Val
 115 120

<210> 589

044346

<211> 122
 <212> БЕЛОК
 <213> Искусственная последовательность

<220>
 <223> ICOSL v100 IgV

<400> 589

Asp Thr Gln Glu Lys Glu Val Arg Ala Met Val Gly Ser Asp Val Glu
 1 5 10 15

Leu Ser Cys Ala Cys Pro Glu Gly Ser Arg Phe Asp Leu Asn Asp Val
 20 25 30

Tyr Val Tyr Trp Gln Thr Ser Glu Ser Lys Thr Val Val Thr Tyr His
 35 40 45

Ile Pro Gln Asn Ser Ser Leu Glu Asn Val Asp Ser Arg Tyr Arg Asn
 50 55 60

Arg Ala Leu Met Ser Pro Ala Gly Met Leu Arg Gly Asp Phe Ser Leu
 65 70 75 80

Arg Leu Phe Asn Val Thr Pro Gln Asp Glu Gln Lys Phe His Cys Leu
 85 90 95

Val Leu Ser Gln Ser Leu Gly Phe Gln Glu Val Leu Ser Val Glu Val
 100 105 110

Thr Leu His Val Ala Ala Gln Phe Ser Val
 115 120

<210> 590
 <211> 122
 <212> БЕЛОК
 <213> Искусственная последовательность

<220>
 <223> ICOSL v111 IgV

<400> 590

Asp Thr Gln Glu Lys Glu Val Arg Ala Met Val Gly Ser Asp Val Glu
 1 5 10 15

Leu Ser Cys Ala Cys Pro Glu Gly Ser Arg Phe Asp Leu Asn Asp Val
 20 25 30

Tyr Val Tyr Trp Gln Thr Ser Glu Ser Lys Thr Val Val Thr Tyr His
 35 40 45

044346

Ile Pro Gln Gln Ser Ser Leu Glu Asn Val Asp Ser Arg Tyr Arg Asn
50 55 60

Arg Ala Leu Met Ser Pro Ala Gly Met Leu Arg Gly Asp Phe Ser Leu
65 70 75 80

Arg Leu Phe Gln Val Thr Pro Gln Asp Glu Gln Lys Phe His Cys Leu
85 90 95

Val Leu Ser Gln Ser Leu Gly Phe Gln Glu Val Leu Ser Val Glu Val
100 105 110

Thr Leu His Val Ala Ala Asn Phe Ser Val
115 120

<210> 591

<211> 122

<212> БЕЛОК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> ICOSL v112 IgV

<400> 591

Asp Thr Gln Glu Lys Glu Val Arg Ala Met Val Gly Ser Asp Val Glu
1 5 10 15

Leu Ser Cys Ala Cys Pro Glu Gly Ser Arg Phe Asp Leu Asn Asp Val
20 25 30

Tyr Val Tyr Trp Gln Thr Ser Glu Ser Lys Thr Val Val Thr Tyr His
35 40 45

Ile Pro Gln Gln Ser Ser Leu Glu Asn Val Asp Ser Arg Tyr Arg Asn
50 55 60

Arg Ala Leu Met Ser Pro Ala Gly Met Leu Arg Gly Asp Phe Ser Leu
65 70 75 80

Arg Leu Phe Asn Val Thr Pro Gln Asp Glu Gln Lys Phe His Cys Leu
85 90 95

Val Leu Ser Gln Ser Leu Gly Phe Gln Glu Val Leu Ser Val Glu Val
100 105 110

Thr Leu His Val Ala Ala Gln Phe Ser Val
115 120

<210> 592

044346

<211> 122
 <212> БЕЛОК
 <213> Искусственная последовательность

<220>
 <223> ICOSL v113 IgV

<400> 592

Asp Thr Gln Glu Lys Glu Val Arg Ala Met Val Gly Ser Asp Val Glu
 1 5 10 15

Leu Ser Cys Ala Cys Pro Glu Gly Ser Arg Phe Asp Leu Asn Asp Val
 20 25 30

Tyr Val Tyr Trp Gln Thr Ser Glu Ser Lys Thr Val Val Thr Tyr His
 35 40 45

Ile Pro Gln Asn Ser Ser Leu Glu Asn Val Asp Ser Arg Tyr Arg Asn
 50 55 60

Arg Ala Leu Met Ser Pro Ala Gly Met Leu Arg Gly Asp Phe Ser Leu
 65 70 75 80

Arg Leu Phe Gln Val Thr Pro Gln Asp Glu Gln Lys Phe His Cys Leu
 85 90 95

Val Leu Ser Gln Ser Leu Gly Phe Gln Glu Val Leu Ser Val Glu Val
 100 105 110

Thr Leu His Val Ala Ala Gln Phe Ser Val
 115 120

<210> 593
 <211> 122
 <212> БЕЛОК
 <213> Искусственная последовательность

<220>
 <223> ICOSL v126 IgV

<400> 593

Asp Thr Gln Glu Lys Glu Val Arg Ala Met Val Gly Ser Asp Val Glu
 1 5 10 15

Leu Ser Cys Ala Cys Pro Glu Gly Ser Arg Phe Asp Leu Asn Asp Val
 20 25 30

Tyr Val Tyr Trp Gln Thr Ser Glu Ser Lys Thr Val Val Thr Tyr His
 35 40 45

044346

Ile Pro Gln His Ser Ser Leu Glu Asn Val Asp Ser Arg Tyr Arg Asn
 50 55 60

Arg Ala Leu Met Ser Pro Ala Gly Met Leu Arg Gly Asp Phe Ser Leu
 65 70 75 80

Arg Leu Phe Gln Val Thr Pro Gln Asp Glu Gln Lys Phe His Cys Leu
 85 90 95

Val Leu Ser Gln Ser Leu Gly Phe Gln Glu Val Leu Ser Val Glu Val
 100 105 110

Thr Leu His Val Ala Ala Gln Phe Ser Val
 115 120

<210> 594

<211> 122

<212> БЕЛОК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> ICOSL v137 IgV

<400> 594

Asp Thr Gln Glu Lys Glu Val Arg Ala Met Val Gly Ser Asp Val Glu
 1 5 10 15

Leu Ser Cys Ala Cys Pro Glu Gly Ser Arg Phe Asp Leu Asn Asp Val
 20 25 30

Tyr Val Tyr Trp Gln Thr Ser Glu Ser Lys Thr Val Val Thr Tyr His
 35 40 45

Ile Pro Gln Asn Ser Ser Leu Glu Asn Val Asp Ser Arg Tyr Arg Asn
 50 55 60

Arg Ala Leu Met Ser Pro Ala Gly Met Leu Arg Gly Asp Phe Ser Leu
 65 70 75 80

Arg Leu Phe Asn Val Thr Pro Gln Asp Glu Gln Lys Phe His Cys Leu
 85 90 95

Val Leu Ser Arg Ser Leu Gly Phe Gln Glu Val Leu Ser Val Glu Val
 100 105 110

Thr Leu His Val Ala Ala Asn Phe Ser Val
 115 120

<210> 595

044346

<211> 122
 <212> БЕЛОК
 <213> Искусственная последовательность

<220>
 <223> ICOSL v153 IgV

<400> 595

Asp Thr Gln Glu Lys Glu Val Arg Ala Met Val Gly Ser Asp Val Glu
 1 5 10 15

Leu Ser Cys Ala Cys Pro Glu Gly Ser Arg Phe Asp Leu Asn Asp Val
 20 25 30

Tyr Val Tyr Trp Gln Thr Ser Glu Ser Lys Thr Val Val Thr Tyr His
 35 40 45

Ile Pro Gln His Ser Ser Leu Glu Tyr Val Asp Ser Arg Tyr Arg Asn
 50 55 60

Arg Ala Leu Met Ser Pro Ala Gly Met Leu Arg Gly Asp Phe Ser Leu
 65 70 75 80

Arg Leu Phe Asn Val Thr Pro Gln Asp Glu Gln Lys Phe His Cys Leu
 85 90 95

Val Leu Ser Gln Ser Leu Gly Phe Gln Glu Val Leu Ser Val Glu Val
 100 105 110

Thr Leu Arg Val Ala Ala Asn Phe Ser Val
 115 120

<210> 596
 <211> 122
 <212> БЕЛОК
 <213> Искусственная последовательность

<220>
 <223> ICOSL v154 IgV

<400> 596

Asp Thr Gln Glu Lys Glu Val Arg Ala Met Val Gly Ser Asp Val Glu
 1 5 10 15

Leu Ser Cys Ala Cys Pro Glu Gly Ser Arg Phe Asp Leu Asn Asp Val
 20 25 30

Tyr Val Tyr Trp Gln Thr Ser Glu Ser Lys Thr Val Val Thr Tyr His
 35 40 45

044346

Ile Pro Gln His Ser Ser Leu Glu Tyr Val Asp Ser Arg Tyr Arg Asn
50 55 60

Arg Ala Leu Met Ser Pro Ala Gly Met Leu Arg Gly Asp Phe Ser Leu
65 70 75 80

Arg Leu Phe Asn Val Thr Pro Gln Asp Glu Gln Lys Phe His Cys Leu
85 90 95

Val Leu Ser Arg Ser Leu Gly Phe Gln Glu Val Leu Ser Val Glu Val
100 105 110

Thr Leu Arg Val Ala Ala Asn Phe Ser Val
115 120

<210> 597

<211> 122

<212> БЕЛОК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> ICOSL v163 IgV

<400> 597

Asp Thr Gln Glu Lys Glu Val Arg Ala Met Val Gly Ser Asp Val Glu
1 5 10 15

Leu Ser Cys Ala Cys Pro Glu Gly Ser Arg Phe Asp Leu Asp Asp Val
20 25 30

Tyr Val Tyr Trp Gln Thr Ser Glu Ser Glu Thr Val Val Thr Tyr His
35 40 45

Ile Pro Gln Ser Ser Ser Leu Glu Asn Val Asp Ser Arg Tyr Arg Asn
50 55 60

Arg Ala Leu Met Ser Pro Ala Gly Met Leu Arg Gly Asp Phe Ser Leu
65 70 75 80

Arg Leu Phe Asn Val Thr Pro Gln Asp Glu Gln Lys Phe His Cys Leu
85 90 95

Val Leu Ser Gln Ser Leu Gly Phe Gln Glu Val Leu Ser Val Glu Val
100 105 110

Thr Leu Arg Val Ala Ala Asn Phe Ser Val
115 120

<210> 598

044346

<211> 122
 <212> БЕЛОК
 <213> Искусственная последовательность

<220>
 <223> ICOSL v164 IgV

<400> 598

Asp Thr Gln Glu Lys Glu Val Arg Ala Met Val Gly Ser Asp Val Glu
 1 5 10 15

Leu Ser Cys Ala Cys Pro Glu Gly Ser Arg Phe Asp Leu Asp Asp Val
 20 25 30

Tyr Val Tyr Trp Gln Thr Ser Glu Ser Glu Thr Val Val Thr Tyr His
 35 40 45

Ile Pro Gln Ser Ser Ser Leu Glu Asn Val Asp Ser Arg Tyr Arg Asn
 50 55 60

Arg Ala Leu Met Ser Pro Ala Gly Met Leu Arg Gly Asp Phe Ser Leu
 65 70 75 80

Arg Leu Phe Asn Val Thr Pro Gln Asp Glu Gln Lys Phe His Cys Leu
 85 90 95

Val Leu Ser Gln Ser Leu Gly Phe Gln Glu Val Leu Ser Val Glu Val
 100 105 110

Thr Leu Arg Val Ala Ala Asn Phe Ser Val
 115 120

<210> 599
 <211> 122
 <212> БЕЛОК
 <213> Искусственная последовательность

<220>
 <223> ICOSL v173 IgV

<400> 599

Asp Thr Gln Glu Lys Glu Val Arg Ala Met Val Gly Ser Asp Val Glu
 1 5 10 15

Leu Ser Cys Ala Cys Pro Glu Gly Ser Arg Phe Asp Leu Asn Asp Val
 20 25 30

Tyr Val Tyr Trp Gln Thr Ser Glu Ser Lys Thr Val Val Thr Tyr His
 35 40 45

044346

Ile Pro Gln His Ser Ser Leu Glu Tyr Val Asp Ser Arg Tyr Arg Asn
 50 55 60

Arg Ala Leu Met Ser Pro Ala Gly Met Leu Arg Gly Asp Phe Ser Leu
 65 70 75 80

Arg Leu Phe Asn Val Thr Pro Gln Asp Glu Gln Lys Phe His Cys Leu
 85 90 95

Val Leu Ser Pro Ser Leu Gly Phe Gln Glu Val Leu Ser Val Glu Val
 100 105 110

Thr Leu Arg Val Ala Ala Asn Phe Ser Val
 115 120

<210> 600

<211> 208

<212> БЕЛОК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> ICOSL WT ECD Укороченный вариант 2

<400> 600

Asp Thr Gln Glu Lys Glu Val Arg Ala Met Val Gly Ser Asp Val Glu
 1 5 10 15

Leu Ser Cys Ala Cys Pro Glu Gly Ser Arg Phe Asp Leu Asn Asp Val
 20 25 30

Tyr Val Tyr Trp Gln Thr Ser Glu Ser Lys Thr Val Val Thr Tyr His
 35 40 45

Ile Pro Gln Asn Ser Ser Leu Glu Asn Val Asp Ser Arg Tyr Arg Asn
 50 55 60

Arg Ala Leu Met Ser Pro Ala Gly Met Leu Arg Gly Asp Phe Ser Leu
 65 70 75 80

Arg Leu Phe Asn Val Thr Pro Gln Asp Glu Gln Lys Phe His Cys Leu
 85 90 95

Val Leu Ser Gln Ser Leu Gly Phe Gln Glu Val Leu Ser Val Glu Val
 100 105 110

Thr Leu His Val Ala Ala Asn Phe Ser Val Pro Val Val Ser Ala Pro
 115 120 125

His Ser Pro Ser Gln Asp Glu Leu Thr Phe Thr Cys Thr Ser Ile Asn

044346

130 135 140

Gly Tyr Pro Arg Pro Asn Val Tyr Trp Ile Asn Lys Thr Asp Asn Ser
145 150 155 160

Leu Leu Asp Gln Ala Leu Gln Asn Asp Thr Val Phe Leu Asn Met Arg
165 170 175

Gly Leu Tyr Asp Val Val Ser Val Leu Arg Ile Ala Arg Thr Pro Ser
180 185 190

Val Asn Ile Gly Cys Cys Ile Glu Asn Val Leu Leu Gln Gln Asn Leu
195 200 205

<210> 601
<211> 213
<212> БЕЛОК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> ICOSL WT ECD Укороченный вариант 3

<400> 601

Asp Thr Gln Glu Lys Glu Val Arg Ala Met Val Gly Ser Asp Val Glu
1 5 10 15

Leu Ser Cys Ala Cys Pro Glu Gly Ser Arg Phe Asp Leu Asn Asp Val
20 25 30

Tyr Val Tyr Trp Gln Thr Ser Glu Ser Lys Thr Val Val Thr Tyr His
35 40 45

Ile Pro Gln Asn Ser Ser Leu Glu Asn Val Asp Ser Arg Tyr Arg Asn
50 55 60

Arg Ala Leu Met Ser Pro Ala Gly Met Leu Arg Gly Asp Phe Ser Leu
65 70 75 80

Arg Leu Phe Asn Val Thr Pro Gln Asp Glu Gln Lys Phe His Cys Leu
85 90 95

Val Leu Ser Gln Ser Leu Gly Phe Gln Glu Val Leu Ser Val Glu Val
100 105 110

Thr Leu His Val Ala Ala Asn Phe Ser Val Pro Val Val Ser Ala Pro
115 120 125

His Ser Pro Ser Gln Asp Glu Leu Thr Phe Thr Cys Thr Ser Ile Asn
130 135 140

044346

Gly Tyr Pro Arg Pro Asn Val Tyr Trp Ile Asn Lys Thr Asp Asn Ser
145 150 155 160

Leu Leu Asp Gln Ala Leu Gln Asn Asp Thr Val Phe Leu Asn Met Arg
165 170 175

Gly Leu Tyr Asp Val Val Ser Val Leu Arg Ile Ala Arg Thr Pro Ser
180 185 190

Val Asn Ile Gly Cys Cys Ile Glu Asn Val Leu Leu Gln Gln Asn Leu
195 200 205

Thr Val Gly Ser Gln
210

<210> 602

<211> 207

<212> БЕЛОК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> ICOSL WT ECD Укороченный вариант 4

<400> 602

Asp Thr Gln Glu Lys Glu Val Arg Ala Met Val Gly Ser Asp Val Glu
1 5 10 15

Leu Ser Cys Ala Cys Pro Glu Gly Ser Arg Phe Asp Leu Asn Asp Val
20 25 30

Tyr Val Tyr Trp Gln Thr Ser Glu Ser Lys Thr Val Val Thr Tyr His
35 40 45

Ile Pro Gln Asn Ser Ser Leu Glu Asn Val Asp Ser Arg Tyr Arg Asn
50 55 60

Arg Ala Leu Met Ser Pro Ala Gly Met Leu Arg Gly Asp Phe Ser Leu
65 70 75 80

Arg Leu Phe Asn Val Thr Pro Gln Asp Glu Gln Lys Phe His Cys Leu
85 90 95

Val Leu Ser Gln Ser Leu Gly Phe Gln Glu Val Leu Ser Val Glu Val
100 105 110

Thr Leu His Val Ala Ala Asn Phe Ser Val Pro Val Val Ser Ala Pro
115 120 125

044346

His Ser Pro Ser Gln Asp Glu Leu Thr Phe Thr Cys Thr Ser Ile Asn
130 135 140

Gly Tyr Pro Arg Pro Asn Val Tyr Trp Ile Asn Lys Thr Asp Asn Ser
145 150 155 160

Leu Leu Asp Gln Ala Leu Gln Asn Asp Thr Val Phe Leu Asn Met Arg
165 170 175

Gly Leu Tyr Asp Val Val Ser Val Leu Arg Ile Ala Arg Thr Pro Ser
180 185 190

Val Asn Ile Gly Cys Cys Ile Glu Asn Val Leu Leu Gln Gln Asn
195 200 205

<210> 603

<211> 206

<212> БЕЛОК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> ICOSL WT ECD Укороченный вариант 5

<400> 603

Asp Thr Gln Glu Lys Glu Val Arg Ala Met Val Gly Ser Asp Val Glu
1 5 10 15

Leu Ser Cys Ala Cys Pro Glu Gly Ser Arg Phe Asp Leu Asn Asp Val
20 25 30

Tyr Val Tyr Trp Gln Thr Ser Glu Ser Lys Thr Val Val Thr Tyr His
35 40 45

Ile Pro Gln Asn Ser Ser Leu Glu Asn Val Asp Ser Arg Tyr Arg Asn
50 55 60

Arg Ala Leu Met Ser Pro Ala Gly Met Leu Arg Gly Asp Phe Ser Leu
65 70 75 80

Arg Leu Phe Asn Val Thr Pro Gln Asp Glu Gln Lys Phe His Cys Leu
85 90 95

Val Leu Ser Gln Ser Leu Gly Phe Gln Glu Val Leu Ser Val Glu Val
100 105 110

Thr Leu His Val Ala Ala Asn Phe Ser Val Pro Val Val Ser Ala Pro
115 120 125

044346

His Ser Pro Ser Gln Asp Glu Leu Thr Phe Thr Cys Thr Ser Ile Asn
 130 135 140

Gly Tyr Pro Arg Pro Asn Val Tyr Trp Ile Asn Lys Thr Asp Asn Ser
 145 150 155 160

Leu Leu Asp Gln Ala Leu Gln Asn Asp Thr Val Phe Leu Asn Met Arg
 165 170 175

Gly Leu Tyr Asp Val Val Ser Val Leu Arg Ile Ala Arg Thr Pro Ser
 180 185 190

Val Asn Ile Gly Cys Cys Ile Glu Asn Val Leu Leu Gln Gln
 195 200 205

<210> 604

<211> 204

<212> БЕЛОК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> ICOSL WT ECD Укороченный вариант 6

<400> 604

Asp Thr Gln Glu Lys Glu Val Arg Ala Met Val Gly Ser Asp Val Glu
 1 5 10 15

Leu Ser Cys Ala Cys Pro Glu Gly Ser Arg Phe Asp Leu Asn Asp Val
 20 25 30

Tyr Val Tyr Trp Gln Thr Ser Glu Ser Lys Thr Val Val Thr Tyr His
 35 40 45

Ile Pro Gln Asn Ser Ser Leu Glu Asn Val Asp Ser Arg Tyr Arg Asn
 50 55 60

Arg Ala Leu Met Ser Pro Ala Gly Met Leu Arg Gly Asp Phe Ser Leu
 65 70 75 80

Arg Leu Phe Asn Val Thr Pro Gln Asp Glu Gln Lys Phe His Cys Leu
 85 90 95

Val Leu Ser Gln Ser Leu Gly Phe Gln Glu Val Leu Ser Val Glu Val
 100 105 110

Thr Leu His Val Ala Ala Asn Phe Ser Val Pro Val Val Ser Ala Pro
 115 120 125

His Ser Pro Ser Gln Asp Glu Leu Thr Phe Thr Cys Thr Ser Ile Asn

044346

130 135 140

Gly Tyr Pro Arg Pro Asn Val Tyr Trp Ile Asn Lys Thr Asp Asn Ser
 145 150 155 160

Leu Leu Asp Gln Ala Leu Gln Asn Asp Thr Val Phe Leu Asn Met Arg
 165 170 175

Gly Leu Tyr Asp Val Val Ser Val Leu Arg Ile Ala Arg Thr Pro Ser
 180 185 190

Val Asn Ile Gly Cys Cys Ile Glu Asn Val Leu Leu
 195 200

<210> 605
 <211> 201
 <212> БЕЛОК
 <213> Искусственная последовательность

<220>
 <223> ICOSL WT ECD Укороченный вариант 7

<400> 605

Asp Thr Gln Glu Lys Glu Val Arg Ala Met Val Gly Ser Asp Val Glu
 1 5 10 15

Leu Ser Cys Ala Cys Pro Glu Gly Ser Arg Phe Asp Leu Asn Asp Val
 20 25 30

Tyr Val Tyr Trp Gln Thr Ser Glu Ser Lys Thr Val Val Thr Tyr His
 35 40 45

Ile Pro Gln Asn Ser Ser Leu Glu Asn Val Asp Ser Arg Tyr Arg Asn
 50 55 60

Arg Ala Leu Met Ser Pro Ala Gly Met Leu Arg Gly Asp Phe Ser Leu
 65 70 75 80

Arg Leu Phe Asn Val Thr Pro Gln Asp Glu Gln Lys Phe His Cys Leu
 85 90 95

Val Leu Ser Gln Ser Leu Gly Phe Gln Glu Val Leu Ser Val Glu Val
 100 105 110

Thr Leu His Val Ala Ala Asn Phe Ser Val Pro Val Val Ser Ala Pro
 115 120 125

His Ser Pro Ser Gln Asp Glu Leu Thr Phe Thr Cys Thr Ser Ile Asn
 130 135 140

Gly Tyr Pro Arg Pro Asn Val Tyr Trp Ile Asn Lys Thr Asp Asn Ser
145 150 155 160

Leu Leu Asp Gln Ala Leu Gln Asn Asp Thr Val Phe Leu Asn Met Arg
165 170 175

Gly Leu Tyr Asp Val Val Ser Val Leu Arg Ile Ala Arg Thr Pro Ser
180 185 190

Val Asn Ile Gly Cys Cys Ile Glu Asn
195 200

<210> 606

<211> 209

<212> БЕЛОК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> ICOSL WT ECD Укороченный вариант 8

<400> 606

Asp Thr Gln Glu Lys Glu Val Arg Ala Met Val Gly Ser Asp Val Glu
1 5 10 15

Leu Ser Cys Ala Cys Pro Glu Gly Ser Arg Phe Asp Leu Asn Asp Val
20 25 30

Tyr Val Tyr Trp Gln Thr Ser Glu Ser Lys Thr Val Val Thr Tyr His
35 40 45

Ile Pro Gln Asn Ser Ser Leu Glu Asn Val Asp Ser Arg Tyr Arg Asn
50 55 60

Arg Ala Leu Met Ser Pro Ala Gly Met Leu Arg Gly Asp Phe Ser Leu
65 70 75 80

Arg Leu Phe Asn Val Thr Pro Gln Asp Glu Gln Lys Phe His Cys Leu
85 90 95

Val Leu Ser Gln Ser Leu Gly Phe Gln Glu Val Leu Ser Val Glu Val
100 105 110

Thr Leu His Val Ala Ala Asn Phe Ser Val Pro Val Val Ser Ala Pro
115 120 125

His Ser Pro Ser Gln Asp Glu Leu Thr Phe Thr Cys Thr Ser Ile Asn
130 135 140

044346

Gly Tyr Pro Arg Pro Asn Val Tyr Trp Ile Asn Lys Thr Asp Asn Ser
145 150 155 160

Leu Leu Asp Gln Ala Leu Gln Asn Asp Thr Val Phe Leu Asn Met Arg
165 170 175

Gly Leu Tyr Asp Val Val Ser Val Leu Arg Ile Ala Arg Thr Pro Ser
180 185 190

Val Asn Ile Gly Cys Cys Ile Glu Asn Val Leu Leu Gln Gln Asn Leu
195 200 205

Thr

<210> 607

<211> 208

<212> БЕЛОК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> ICOSL N207A ECD Укороченный вариант 2

<400> 607

Asp Thr Gln Glu Lys Glu Val Arg Ala Met Val Gly Ser Asp Val Glu
1 5 10 15

Leu Ser Cys Ala Cys Pro Glu Gly Ser Arg Phe Asp Leu Asn Asp Val
20 25 30

Tyr Val Tyr Trp Gln Thr Ser Glu Ser Lys Thr Val Val Thr Tyr His
35 40 45

Ile Pro Gln Asn Ser Ser Leu Glu Asn Val Asp Ser Arg Tyr Arg Asn
50 55 60

Arg Ala Leu Met Ser Pro Ala Gly Met Leu Arg Gly Asp Phe Ser Leu
65 70 75 80

Arg Leu Phe Asn Val Thr Pro Gln Asp Glu Gln Lys Phe His Cys Leu
85 90 95

Val Leu Ser Gln Ser Leu Gly Phe Gln Glu Val Leu Ser Val Glu Val
100 105 110

Thr Leu His Val Ala Ala Asn Phe Ser Val Pro Val Val Ser Ala Pro
115 120 125

044346

His Ser Pro Ser Gln Asp Glu Leu Thr Phe Thr Cys Thr Ser Ile Asn
 130 135 140

Gly Tyr Pro Arg Pro Asn Val Tyr Trp Ile Asn Lys Thr Asp Asn Ser
 145 150 155 160

Leu Leu Asp Gln Ala Leu Gln Asn Asp Thr Val Phe Leu Asn Met Arg
 165 170 175

Gly Leu Tyr Asp Val Val Ser Val Leu Arg Ile Ala Arg Thr Pro Ser
 180 185 190

Val Asn Ile Gly Cys Cys Ile Glu Asn Val Leu Leu Gln Gln Ala Leu
 195 200 205

<210> 608

<211> 208

<212> БЕЛОК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> ICOSL N207G ECD Укороченный вариант 2

<400> 608

Asp Thr Gln Glu Lys Glu Val Arg Ala Met Val Gly Ser Asp Val Glu
 1 5 10 15

Leu Ser Cys Ala Cys Pro Glu Gly Ser Arg Phe Asp Leu Asn Asp Val
 20 25 30

Tyr Val Tyr Trp Gln Thr Ser Glu Ser Lys Thr Val Val Thr Tyr His
 35 40 45

Ile Pro Gln Asn Ser Ser Leu Glu Asn Val Asp Ser Arg Tyr Arg Asn
 50 55 60

Arg Ala Leu Met Ser Pro Ala Gly Met Leu Arg Gly Asp Phe Ser Leu
 65 70 75 80

Arg Leu Phe Asn Val Thr Pro Gln Asp Glu Gln Lys Phe His Cys Leu
 85 90 95

Val Leu Ser Gln Ser Leu Gly Phe Gln Glu Val Leu Ser Val Glu Val
 100 105 110

Thr Leu His Val Ala Ala Asn Phe Ser Val Pro Val Val Ser Ala Pro
 115 120 125

His Ser Pro Ser Gln Asp Glu Leu Thr Phe Thr Cys Thr Ser Ile Asn

044346

130 135 140

Gly Tyr Pro Arg Pro Asn Val Tyr Trp Ile Asn Lys Thr Asp Asn Ser
 145 150 155 160

Leu Leu Asp Gln Ala Leu Gln Asn Asp Thr Val Phe Leu Asn Met Arg
 165 170 175

Gly Leu Tyr Asp Val Val Ser Val Leu Arg Ile Ala Arg Thr Pro Ser
 180 185 190

Val Asn Ile Gly Cys Cys Ile Glu Asn Val Leu Leu Gln Gln Gly Leu
 195 200 205

<210> 609
 <211> 208
 <212> БЕЛОК
 <213> Искусственная последовательность

<220>
 <223> ICOSL L208G ECD Укороченный вариант 2

<400> 609

Asp Thr Gln Glu Lys Glu Val Arg Ala Met Val Gly Ser Asp Val Glu
 1 5 10 15

Leu Ser Cys Ala Cys Pro Glu Gly Ser Arg Phe Asp Leu Asn Asp Val
 20 25 30

Tyr Val Tyr Trp Gln Thr Ser Glu Ser Lys Thr Val Val Thr Tyr His
 35 40 45

Ile Pro Gln Asn Ser Ser Leu Glu Asn Val Asp Ser Arg Tyr Arg Asn
 50 55 60

Arg Ala Leu Met Ser Pro Ala Gly Met Leu Arg Gly Asp Phe Ser Leu
 65 70 75 80

Arg Leu Phe Asn Val Thr Pro Gln Asp Glu Gln Lys Phe His Cys Leu
 85 90 95

Val Leu Ser Gln Ser Leu Gly Phe Gln Glu Val Leu Ser Val Glu Val
 100 105 110

Thr Leu His Val Ala Ala Asn Phe Ser Val Pro Val Val Ser Ala Pro
 115 120 125

His Ser Pro Ser Gln Asp Glu Leu Thr Phe Thr Cys Thr Ser Ile Asn
 130 135 140

044346

Gly Tyr Pro Arg Pro Asn Val Tyr Trp Ile Asn Lys Thr Asp Asn Ser
145 150 155 160

Leu Leu Asp Gln Ala Leu Gln Asn Asp Thr Val Phe Leu Asn Met Arg
165 170 175

Gly Leu Tyr Asp Val Val Ser Val Leu Arg Ile Ala Arg Thr Pro Ser
180 185 190

Val Asn Ile Gly Cys Cys Ile Glu Asn Val Leu Leu Gln Gln Asn Gly
195 200 205

<210> 610

<211> 213

<212> БЕЛОК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> ICOSL N207A ECD Укороченный вариант 3

<400> 610

Asp Thr Gln Glu Lys Glu Val Arg Ala Met Val Gly Ser Asp Val Glu
1 5 10 15

Leu Ser Cys Ala Cys Pro Glu Gly Ser Arg Phe Asp Leu Asn Asp Val
20 25 30

Tyr Val Tyr Trp Gln Thr Ser Glu Ser Lys Thr Val Val Thr Tyr His
35 40 45

Ile Pro Gln Asn Ser Ser Leu Glu Asn Val Asp Ser Arg Tyr Arg Asn
50 55 60

Arg Ala Leu Met Ser Pro Ala Gly Met Leu Arg Gly Asp Phe Ser Leu
65 70 75 80

Arg Leu Phe Asn Val Thr Pro Gln Asp Glu Gln Lys Phe His Cys Leu
85 90 95

Val Leu Ser Gln Ser Leu Gly Phe Gln Glu Val Leu Ser Val Glu Val
100 105 110

Thr Leu His Val Ala Ala Asn Phe Ser Val Pro Val Val Ser Ala Pro
115 120 125

His Ser Pro Ser Gln Asp Glu Leu Thr Phe Thr Cys Thr Ser Ile Asn
130 135 140

044346

Gly Tyr Pro Arg Pro Asn Val Tyr Trp Ile Asn Lys Thr Asp Asn Ser
145 150 155 160

Leu Leu Asp Gln Ala Leu Gln Asn Asp Thr Val Phe Leu Asn Met Arg
165 170 175

Gly Leu Tyr Asp Val Val Ser Val Leu Arg Ile Ala Arg Thr Pro Ser
180 185 190

Val Asn Ile Gly Cys Cys Ile Glu Asn Val Leu Leu Gln Gln Ala Leu
195 200 205

Thr Val Gly Ser Gln
210

<210> 611

<211> 213

<212> БЕЛОК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> ICOSL N207G ECD Укороченный вариант 3

<400> 611

Asp Thr Gln Glu Lys Glu Val Arg Ala Met Val Gly Ser Asp Val Glu
1 5 10 15

Leu Ser Cys Ala Cys Pro Glu Gly Ser Arg Phe Asp Leu Asn Asp Val
20 25 30

Tyr Val Tyr Trp Gln Thr Ser Glu Ser Lys Thr Val Val Thr Tyr His
35 40 45

Ile Pro Gln Asn Ser Ser Leu Glu Asn Val Asp Ser Arg Tyr Arg Asn
50 55 60

Arg Ala Leu Met Ser Pro Ala Gly Met Leu Arg Gly Asp Phe Ser Leu
65 70 75 80

Arg Leu Phe Asn Val Thr Pro Gln Asp Glu Gln Lys Phe His Cys Leu
85 90 95

Val Leu Ser Gln Ser Leu Gly Phe Gln Glu Val Leu Ser Val Glu Val
100 105 110

Thr Leu His Val Ala Ala Asn Phe Ser Val Pro Val Val Ser Ala Pro
115 120 125

044346

His Ser Pro Ser Gln Asp Glu Leu Thr Phe Thr Cys Thr Ser Ile Asn
 130 135 140

Gly Tyr Pro Arg Pro Asn Val Tyr Trp Ile Asn Lys Thr Asp Asn Ser
 145 150 155 160

Leu Leu Asp Gln Ala Leu Gln Asn Asp Thr Val Phe Leu Asn Met Arg
 165 170 175

Gly Leu Tyr Asp Val Val Ser Val Leu Arg Ile Ala Arg Thr Pro Ser
 180 185 190

Val Asn Ile Gly Cys Cys Ile Glu Asn Val Leu Leu Gln Gln Gly Leu
 195 200 205

Thr Val Gly Ser Gln
 210

<210> 612

<211> 213

<212> БЕЛОК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> ICOSL L208G ECD Укороченный вариант 3

<400> 612

Asp Thr Gln Glu Lys Glu Val Arg Ala Met Val Gly Ser Asp Val Glu
 1 5 10 15

Leu Ser Cys Ala Cys Pro Glu Gly Ser Arg Phe Asp Leu Asn Asp Val
 20 25 30

Tyr Val Tyr Trp Gln Thr Ser Glu Ser Lys Thr Val Val Thr Tyr His
 35 40 45

Ile Pro Gln Asn Ser Ser Leu Glu Asn Val Asp Ser Arg Tyr Arg Asn
 50 55 60

Arg Ala Leu Met Ser Pro Ala Gly Met Leu Arg Gly Asp Phe Ser Leu
 65 70 75 80

Arg Leu Phe Asn Val Thr Pro Gln Asp Glu Gln Lys Phe His Cys Leu
 85 90 95

Val Leu Ser Gln Ser Leu Gly Phe Gln Glu Val Leu Ser Val Glu Val
 100 105 110

Thr Leu His Val Ala Ala Asn Phe Ser Val Pro Val Val Ser Ala Pro

044346

115 120 125
 His Ser Pro Ser Gln Asp Glu Leu Thr Phe Thr Cys Thr Ser Ile Asn
 130 135 140
 Gly Tyr Pro Arg Pro Asn Val Tyr Trp Ile Asn Lys Thr Asp Asn Ser
 145 150 155 160
 Leu Leu Asp Gln Ala Leu Gln Asn Asp Thr Val Phe Leu Asn Met Arg
 165 170 175
 Gly Leu Tyr Asp Val Val Ser Val Leu Arg Ile Ala Arg Thr Pro Ser
 180 185 190
 Val Asn Ile Gly Cys Cys Ile Glu Asn Val Leu Leu Gln Gln Asn Gly
 195 200 205
 Thr Val Gly Ser Gln
 210
 <210> 613
 <211> 207
 <212> БЕЛОК
 <213> Искусственная последовательность
 <220>
 <223> ICOSL N207A ECD Укороченный вариант 4
 <400> 613
 Asp Thr Gln Glu Lys Glu Val Arg Ala Met Val Gly Ser Asp Val Glu
 1 5 10 15
 Leu Ser Cys Ala Cys Pro Glu Gly Ser Arg Phe Asp Leu Asn Asp Val
 20 25 30
 Tyr Val Tyr Trp Gln Thr Ser Glu Ser Lys Thr Val Val Thr Tyr His
 35 40 45
 Ile Pro Gln Asn Ser Ser Leu Glu Asn Val Asp Ser Arg Tyr Arg Asn
 50 55 60
 Arg Ala Leu Met Ser Pro Ala Gly Met Leu Arg Gly Asp Phe Ser Leu
 65 70 75 80
 Arg Leu Phe Asn Val Thr Pro Gln Asp Glu Gln Lys Phe His Cys Leu
 85 90 95
 Val Leu Ser Gln Ser Leu Gly Phe Gln Glu Val Leu Ser Val Glu Val
 100 105 110

044346

Thr Leu His Val Ala Ala Asn Phe Ser Val Pro Val Val Ser Ala Pro
 115 120 125

His Ser Pro Ser Gln Asp Glu Leu Thr Phe Thr Cys Thr Ser Ile Asn
 130 135 140

Gly Tyr Pro Arg Pro Asn Val Tyr Trp Ile Asn Lys Thr Asp Asn Ser
 145 150 155 160

Leu Leu Asp Gln Ala Leu Gln Asn Asp Thr Val Phe Leu Asn Met Arg
 165 170 175

Gly Leu Tyr Asp Val Val Ser Val Leu Arg Ile Ala Arg Thr Pro Ser
 180 185 190

Val Asn Ile Gly Cys Cys Ile Glu Asn Val Leu Leu Gln Gln Ala
 195 200 205

<210> 614

<211> 207

<212> БЕЛОК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> ICOSL N207G ECD Укороченный вариант 4

<400> 614

Asp Thr Gln Glu Lys Glu Val Arg Ala Met Val Gly Ser Asp Val Glu
 1 5 10 15

Leu Ser Cys Ala Cys Pro Glu Gly Ser Arg Phe Asp Leu Asn Asp Val
 20 25 30

Tyr Val Tyr Trp Gln Thr Ser Glu Ser Lys Thr Val Val Thr Tyr His
 35 40 45

Ile Pro Gln Asn Ser Ser Leu Glu Asn Val Asp Ser Arg Tyr Arg Asn
 50 55 60

Arg Ala Leu Met Ser Pro Ala Gly Met Leu Arg Gly Asp Phe Ser Leu
 65 70 75 80

Arg Leu Phe Asn Val Thr Pro Gln Asp Glu Gln Lys Phe His Cys Leu
 85 90 95

Val Leu Ser Gln Ser Leu Gly Phe Gln Glu Val Leu Ser Val Glu Val
 100 105 110

044346

Thr Leu His Val Ala Ala Asn Phe Ser Val Pro Val Val Ser Ala Pro
 115 120 125

His Ser Pro Ser Gln Asp Glu Leu Thr Phe Thr Cys Thr Ser Ile Asn
 130 135 140

Gly Tyr Pro Arg Pro Asn Val Tyr Trp Ile Asn Lys Thr Asp Asn Ser
 145 150 155 160

Leu Leu Asp Gln Ala Leu Gln Asn Asp Thr Val Phe Leu Asn Met Arg
 165 170 175

Gly Leu Tyr Asp Val Val Ser Val Leu Arg Ile Ala Arg Thr Pro Ser
 180 185 190

Val Asn Ile Gly Cys Cys Ile Glu Asn Val Leu Leu Gln Gln Gly
 195 200 205

<210> 615

<211> 209

<212> БЕЛОК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> ICOSL N207A ECD Укороченный вариант 8

<400> 615

Asp Thr Gln Glu Lys Glu Val Arg Ala Met Val Gly Ser Asp Val Glu
 1 5 10 15

Leu Ser Cys Ala Cys Pro Glu Gly Ser Arg Phe Asp Leu Asn Asp Val
 20 25 30

Tyr Val Tyr Trp Gln Thr Ser Glu Ser Lys Thr Val Val Thr Tyr His
 35 40 45

Ile Pro Gln Asn Ser Ser Leu Glu Asn Val Asp Ser Arg Tyr Arg Asn
 50 55 60

Arg Ala Leu Met Ser Pro Ala Gly Met Leu Arg Gly Asp Phe Ser Leu
 65 70 75 80

Arg Leu Phe Asn Val Thr Pro Gln Asp Glu Gln Lys Phe His Cys Leu
 85 90 95

Val Leu Ser Gln Ser Leu Gly Phe Gln Glu Val Leu Ser Val Glu Val
 100 105 110

044346

Thr Leu His Val Ala Ala Asn Phe Ser Val Pro Val Val Ser Ala Pro
 115 120 125

His Ser Pro Ser Gln Asp Glu Leu Thr Phe Thr Cys Thr Ser Ile Asn
 130 135 140

Gly Tyr Pro Arg Pro Asn Val Tyr Trp Ile Asn Lys Thr Asp Asn Ser
 145 150 155 160

Leu Leu Asp Gln Ala Leu Gln Asn Asp Thr Val Phe Leu Asn Met Arg
 165 170 175

Gly Leu Tyr Asp Val Val Ser Val Leu Arg Ile Ala Arg Thr Pro Ser
 180 185 190

Val Asn Ile Gly Cys Cys Ile Glu Asn Val Leu Leu Gln Gln Ala Leu
 195 200 205

Thr

<210> 616

<211> 209

<212> БЕЛОК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> ICOSL N207G ECD Укороченный вариант 8

<400> 616

Asp Thr Gln Glu Lys Glu Val Arg Ala Met Val Gly Ser Asp Val Glu
 1 5 10 15

Leu Ser Cys Ala Cys Pro Glu Gly Ser Arg Phe Asp Leu Asn Asp Val
 20 25 30

Tyr Val Tyr Trp Gln Thr Ser Glu Ser Lys Thr Val Val Thr Tyr His
 35 40 45

Ile Pro Gln Asn Ser Ser Leu Glu Asn Val Asp Ser Arg Tyr Arg Asn
 50 55 60

Arg Ala Leu Met Ser Pro Ala Gly Met Leu Arg Gly Asp Phe Ser Leu
 65 70 75 80

Arg Leu Phe Asn Val Thr Pro Gln Asp Glu Gln Lys Phe His Cys Leu
 85 90 95

Val Leu Ser Gln Ser Leu Gly Phe Gln Glu Val Leu Ser Val Glu Val

044346

100 105 110

Thr Leu His Val Ala Ala Asn Phe Ser Val Pro Val Val Ser Ala Pro
 115 120 125

His Ser Pro Ser Gln Asp Glu Leu Thr Phe Thr Cys Thr Ser Ile Asn
 130 135 140

Gly Tyr Pro Arg Pro Asn Val Tyr Trp Ile Asn Lys Thr Asp Asn Ser
 145 150 155 160

Leu Leu Asp Gln Ala Leu Gln Asn Asp Thr Val Phe Leu Asn Met Arg
 165 170 175

Gly Leu Tyr Asp Val Val Ser Val Leu Arg Ile Ala Arg Thr Pro Ser
 180 185 190

Val Asn Ile Gly Cys Cys Ile Glu Asn Val Leu Leu Gln Gln Gly Leu
 195 200 205

Thr

<210> 617
 <211> 209
 <212> БЕЛОК
 <213> Искусственная последовательность

<220>
 <223> ICOSL L208G ECD Укороченный вариант 8

<400> 617

Asp Thr Gln Glu Lys Glu Val Arg Ala Met Val Gly Ser Asp Val Glu
 1 5 10 15

Leu Ser Cys Ala Cys Pro Glu Gly Ser Arg Phe Asp Leu Asn Asp Val
 20 25 30

Tyr Val Tyr Trp Gln Thr Ser Glu Ser Lys Thr Val Val Thr Tyr His
 35 40 45

Ile Pro Gln Asn Ser Ser Leu Glu Asn Val Asp Ser Arg Tyr Arg Asn
 50 55 60

Arg Ala Leu Met Ser Pro Ala Gly Met Leu Arg Gly Asp Phe Ser Leu
 65 70 75 80

Arg Leu Phe Asn Val Thr Pro Gln Asp Glu Gln Lys Phe His Cys Leu
 85 90 95

044346

Val Leu Ser Gln Ser Leu Gly Phe Gln Glu Val Leu Ser Val Glu Val
 100 105 110

Thr Leu His Val Ala Ala Asn Phe Ser Val Pro Val Val Ser Ala Pro
 115 120 125

His Ser Pro Ser Gln Asp Glu Leu Thr Phe Thr Cys Thr Ser Ile Asn
 130 135 140

Gly Tyr Pro Arg Pro Asn Val Tyr Trp Ile Asn Lys Thr Asp Asn Ser
 145 150 155 160

Leu Leu Asp Gln Ala Leu Gln Asn Asp Thr Val Phe Leu Asn Met Arg
 165 170 175

Gly Leu Tyr Asp Val Val Ser Val Leu Arg Ile Ala Arg Thr Pro Ser
 180 185 190

Val Asn Ile Gly Cys Cys Ile Glu Asn Val Leu Leu Gln Gln Asn Gly
 195 200 205

Thr

<210> 618

<211> 208

<212> БЕЛОК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> ICOSL N207A/L208G ECD Укороченный вариант 2

<400> 618

Asp Thr Gln Glu Lys Glu Val Arg Ala Met Val Gly Ser Asp Val Glu
 1 5 10 15

Leu Ser Cys Ala Cys Pro Glu Gly Ser Arg Phe Asp Leu Asn Asp Val
 20 25 30

Tyr Val Tyr Trp Gln Thr Ser Glu Ser Lys Thr Val Val Thr Tyr His
 35 40 45

Ile Pro Gln Asn Ser Ser Leu Glu Asn Val Asp Ser Arg Tyr Arg Asn
 50 55 60

Arg Ala Leu Met Ser Pro Ala Gly Met Leu Arg Gly Asp Phe Ser Leu
 65 70 75 80

044346

Arg Leu Phe Asn Val Thr Pro Gln Asp Glu Gln Lys Phe His Cys Leu
85 90 95

Val Leu Ser Gln Ser Leu Gly Phe Gln Glu Val Leu Ser Val Glu Val
100 105 110

Thr Leu His Val Ala Ala Asn Phe Ser Val Pro Val Val Ser Ala Pro
115 120 125

His Ser Pro Ser Gln Asp Glu Leu Thr Phe Thr Cys Thr Ser Ile Asn
130 135 140

Gly Tyr Pro Arg Pro Asn Val Tyr Trp Ile Asn Lys Thr Asp Asn Ser
145 150 155 160

Leu Leu Asp Gln Ala Leu Gln Asn Asp Thr Val Phe Leu Asn Met Arg
165 170 175

Gly Leu Tyr Asp Val Val Ser Val Leu Arg Ile Ala Arg Thr Pro Ser
180 185 190

Val Asn Ile Gly Cys Cys Ile Glu Asn Val Leu Leu Gln Gln Ala Gly
195 200 205

<210> 619

<211> 208

<212> БЕЛОК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> ICOSL N207G/L208G ECD Укороченный вариант 2

<400> 619

Asp Thr Gln Glu Lys Glu Val Arg Ala Met Val Gly Ser Asp Val Glu
1 5 10 15

Leu Ser Cys Ala Cys Pro Glu Gly Ser Arg Phe Asp Leu Asn Asp Val
20 25 30

Tyr Val Tyr Trp Gln Thr Ser Glu Ser Lys Thr Val Val Thr Tyr His
35 40 45

Ile Pro Gln Asn Ser Ser Leu Glu Asn Val Asp Ser Arg Tyr Arg Asn
50 55 60

Arg Ala Leu Met Ser Pro Ala Gly Met Leu Arg Gly Asp Phe Ser Leu
65 70 75 80

044346

Arg Leu Phe Asn Val Thr Pro Gln Asp Glu Gln Lys Phe His Cys Leu
85 90 95

Val Leu Ser Gln Ser Leu Gly Phe Gln Glu Val Leu Ser Val Glu Val
100 105 110

Thr Leu His Val Ala Ala Asn Phe Ser Val Pro Val Val Ser Ala Pro
115 120 125

His Ser Pro Ser Gln Asp Glu Leu Thr Phe Thr Cys Thr Ser Ile Asn
130 135 140

Gly Tyr Pro Arg Pro Asn Val Tyr Trp Ile Asn Lys Thr Asp Asn Ser
145 150 155 160

Leu Leu Asp Gln Ala Leu Gln Asn Asp Thr Val Phe Leu Asn Met Arg
165 170 175

Gly Leu Tyr Asp Val Val Ser Val Leu Arg Ile Ala Arg Thr Pro Ser
180 185 190

Val Asn Ile Gly Cys Cys Ile Glu Asn Val Leu Leu Gln Gln Gly Gly
195 200 205

<210> 620

<211> 213

<212> БЕЛОК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> ICOSL N207A/L208G ECD Укороченный вариант 3

<400> 620

Asp Thr Gln Glu Lys Glu Val Arg Ala Met Val Gly Ser Asp Val Glu
1 5 10 15

Leu Ser Cys Ala Cys Pro Glu Gly Ser Arg Phe Asp Leu Asn Asp Val
20 25 30

Tyr Val Tyr Trp Gln Thr Ser Glu Ser Lys Thr Val Val Thr Tyr His
35 40 45

Ile Pro Gln Asn Ser Ser Leu Glu Asn Val Asp Ser Arg Tyr Arg Asn
50 55 60

Arg Ala Leu Met Ser Pro Ala Gly Met Leu Arg Gly Asp Phe Ser Leu
65 70 75 80

Arg Leu Phe Asn Val Thr Pro Gln Asp Glu Gln Lys Phe His Cys Leu

044346

85 90 95
 Val Leu Ser Gln Ser Leu Gly Phe Gln Glu Val Leu Ser Val Glu Val
 100 105 110
 Thr Leu His Val Ala Ala Asn Phe Ser Val Pro Val Val Ser Ala Pro
 115 120 125
 His Ser Pro Ser Gln Asp Glu Leu Thr Phe Thr Cys Thr Ser Ile Asn
 130 135 140
 Gly Tyr Pro Arg Pro Asn Val Tyr Trp Ile Asn Lys Thr Asp Asn Ser
 145 150 155 160
 Leu Leu Asp Gln Ala Leu Gln Asn Asp Thr Val Phe Leu Asn Met Arg
 165 170 175
 Gly Leu Tyr Asp Val Val Ser Val Leu Arg Ile Ala Arg Thr Pro Ser
 180 185 190
 Val Asn Ile Gly Cys Cys Ile Glu Asn Val Leu Leu Gln Gln Ala Gly
 195 200 205
 Thr Val Gly Ser Gln
 210
 <210> 621
 <211> 213
 <212> БЕЛОК
 <213> Искусственная последовательность
 <220>
 <223> ICOSL N207G/L208G ECD Укороченный вариант 3
 <400> 621
 Asp Thr Gln Glu Lys Glu Val Arg Ala Met Val Gly Ser Asp Val Glu
 1 5 10 15
 Leu Ser Cys Ala Cys Pro Glu Gly Ser Arg Phe Asp Leu Asn Asp Val
 20 25 30
 Tyr Val Tyr Trp Gln Thr Ser Glu Ser Lys Thr Val Val Thr Tyr His
 35 40 45
 Ile Pro Gln Asn Ser Ser Leu Glu Asn Val Asp Ser Arg Tyr Arg Asn
 50 55 60
 Arg Ala Leu Met Ser Pro Ala Gly Met Leu Arg Gly Asp Phe Ser Leu
 65 70 75 80

044346

Arg Leu Phe Asn Val Thr Pro Gln Asp Glu Gln Lys Phe His Cys Leu
85 90 95

Val Leu Ser Gln Ser Leu Gly Phe Gln Glu Val Leu Ser Val Glu Val
100 105 110

Thr Leu His Val Ala Ala Asn Phe Ser Val Pro Val Val Ser Ala Pro
115 120 125

His Ser Pro Ser Gln Asp Glu Leu Thr Phe Thr Cys Thr Ser Ile Asn
130 135 140

Gly Tyr Pro Arg Pro Asn Val Tyr Trp Ile Asn Lys Thr Asp Asn Ser
145 150 155 160

Leu Leu Asp Gln Ala Leu Gln Asn Asp Thr Val Phe Leu Asn Met Arg
165 170 175

Gly Leu Tyr Asp Val Val Ser Val Leu Arg Ile Ala Arg Thr Pro Ser
180 185 190

Val Asn Ile Gly Cys Cys Ile Glu Asn Val Leu Leu Gln Gln Gly Gly
195 200 205

Thr Val Gly Ser Gln
210

<210> 622

<211> 209

<212> БЕЛОК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> ICOSL N207A/L208G ECD Укороченный вариант 8

<400> 622

Asp Thr Gln Glu Lys Glu Val Arg Ala Met Val Gly Ser Asp Val Glu
1 5 10 15

Leu Ser Cys Ala Cys Pro Glu Gly Ser Arg Phe Asp Leu Asn Asp Val
20 25 30

Tyr Val Tyr Trp Gln Thr Ser Glu Ser Lys Thr Val Val Thr Tyr His
35 40 45

Ile Pro Gln Asn Ser Ser Leu Glu Asn Val Asp Ser Arg Tyr Arg Asn
50 55 60

044346

Arg Ala Leu Met Ser Pro Ala Gly Met Leu Arg Gly Asp Phe Ser Leu
65 70 75 80

Arg Leu Phe Asn Val Thr Pro Gln Asp Glu Gln Lys Phe His Cys Leu
85 90 95

Val Leu Ser Gln Ser Leu Gly Phe Gln Glu Val Leu Ser Val Glu Val
100 105 110

Thr Leu His Val Ala Ala Asn Phe Ser Val Pro Val Val Ser Ala Pro
115 120 125

His Ser Pro Ser Gln Asp Glu Leu Thr Phe Thr Cys Thr Ser Ile Asn
130 135 140

Gly Tyr Pro Arg Pro Asn Val Tyr Trp Ile Asn Lys Thr Asp Asn Ser
145 150 155 160

Leu Leu Asp Gln Ala Leu Gln Asn Asp Thr Val Phe Leu Asn Met Arg
165 170 175

Gly Leu Tyr Asp Val Val Ser Val Leu Arg Ile Ala Arg Thr Pro Ser
180 185 190

Val Asn Ile Gly Cys Cys Ile Glu Asn Val Leu Leu Gln Gln Ala Gly
195 200 205

Thr

<210> 623

<211> 209

<212> БЕЛОК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> ICOSL N207G/L208G ECD Укороченный вариант 8

<400> 623

Asp Thr Gln Glu Lys Glu Val Arg Ala Met Val Gly Ser Asp Val Glu
1 5 10 15

Leu Ser Cys Ala Cys Pro Glu Gly Ser Arg Phe Asp Leu Asn Asp Val
20 25 30

Tyr Val Tyr Trp Gln Thr Ser Glu Ser Lys Thr Val Val Thr Tyr His
35 40 45

044346

Ile Pro Gln Asn Ser Ser Leu Glu Asn Val Asp Ser Arg Tyr Arg Asn
50 55 60

Arg Ala Leu Met Ser Pro Ala Gly Met Leu Arg Gly Asp Phe Ser Leu
65 70 75 80

Arg Leu Phe Asn Val Thr Pro Gln Asp Glu Gln Lys Phe His Cys Leu
85 90 95

Val Leu Ser Gln Ser Leu Gly Phe Gln Glu Val Leu Ser Val Glu Val
100 105 110

Thr Leu His Val Ala Ala Asn Phe Ser Val Pro Val Val Ser Ala Pro
115 120 125

His Ser Pro Ser Gln Asp Glu Leu Thr Phe Thr Cys Thr Ser Ile Asn
130 135 140

Gly Tyr Pro Arg Pro Asn Val Tyr Trp Ile Asn Lys Thr Asp Asn Ser
145 150 155 160

Leu Leu Asp Gln Ala Leu Gln Asn Asp Thr Val Phe Leu Asn Met Arg
165 170 175

Gly Leu Tyr Asp Val Val Ser Val Leu Arg Ile Ala Arg Thr Pro Ser
180 185 190

Val Asn Ile Gly Cys Cys Ile Glu Asn Val Leu Leu Gln Gln Gly Gly
195 200 205

Thr

<210> 624

<211> 238

<212> БЕЛОК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> ICOSL N207A Полноразмерный ECD

<400> 624

Asp Thr Gln Glu Lys Glu Val Arg Ala Met Val Gly Ser Asp Val Glu
1 5 10 15

Leu Ser Cys Ala Cys Pro Glu Gly Ser Arg Phe Asp Leu Asn Asp Val
20 25 30

Tyr Val Tyr Trp Gln Thr Ser Glu Ser Lys Thr Val Val Thr Tyr His

044346

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

<210> 625
 <211> 238
 <212> БЕЛОК
 <213> Искусственная последовательность

<220>
 <223> ICOSL N207G Полноразмерный ECD

<400> 625

Asp	Thr	Gln	Glu	Lys	Glu	Val	Arg	Ala	Met	Val	Gly	Ser	Asp	Val	Glu
1				5					10					15	

044346

Leu Ser Cys Ala Cys Pro Glu Gly Ser Arg Phe Asp Leu Asn Asp Val
20 25 30

Tyr Val Tyr Trp Gln Thr Ser Glu Ser Lys Thr Val Val Thr Tyr His
35 40 45

Ile Pro Gln Asn Ser Ser Leu Glu Asn Val Asp Ser Arg Tyr Arg Asn
50 55 60

Arg Ala Leu Met Ser Pro Ala Gly Met Leu Arg Gly Asp Phe Ser Leu
65 70 75 80

Arg Leu Phe Asn Val Thr Pro Gln Asp Glu Gln Lys Phe His Cys Leu
85 90 95

Val Leu Ser Gln Ser Leu Gly Phe Gln Glu Val Leu Ser Val Glu Val
100 105 110

Thr Leu His Val Ala Ala Asn Phe Ser Val Pro Val Val Ser Ala Pro
115 120 125

His Ser Pro Ser Gln Asp Glu Leu Thr Phe Thr Cys Thr Ser Ile Asn
130 135 140

Gly Tyr Pro Arg Pro Asn Val Tyr Trp Ile Asn Lys Thr Asp Asn Ser
145 150 155 160

Leu Leu Asp Gln Ala Leu Gln Asn Asp Thr Val Phe Leu Asn Met Arg
165 170 175

Gly Leu Tyr Asp Val Val Ser Val Leu Arg Ile Ala Arg Thr Pro Ser
180 185 190

Val Asn Ile Gly Cys Cys Ile Glu Asn Val Leu Leu Gln Gln Gly Leu
195 200 205

Thr Val Gly Ser Gln Thr Gly Asn Asp Ile Gly Glu Arg Asp Lys Ile
210 215 220

Thr Glu Asn Pro Val Ser Thr Gly Glu Lys Asn Ala Ala Thr
225 230 235

<210> 626

<211> 238

<212> БЕЛОК

<213> Искусственная последовательность

044346

<220>

<223> ICOSL L208G Полноразмерный ECD

<400> 626

Asp Thr Gln Glu Lys Glu Val Arg Ala Met Val Gly Ser Asp Val Glu
 1 5 10 15

Leu Ser Cys Ala Cys Pro Glu Gly Ser Arg Phe Asp Leu Asn Asp Val
 20 25 30

Tyr Val Tyr Trp Gln Thr Ser Glu Ser Lys Thr Val Val Thr Tyr His
 35 40 45

Ile Pro Gln Asn Ser Ser Leu Glu Asn Val Asp Ser Arg Tyr Arg Asn
 50 55 60

Arg Ala Leu Met Ser Pro Ala Gly Met Leu Arg Gly Asp Phe Ser Leu
 65 70 75 80

Arg Leu Phe Asn Val Thr Pro Gln Asp Glu Gln Lys Phe His Cys Leu
 85 90 95

Val Leu Ser Gln Ser Leu Gly Phe Gln Glu Val Leu Ser Val Glu Val
 100 105 110

Thr Leu His Val Ala Ala Asn Phe Ser Val Pro Val Val Ser Ala Pro
 115 120 125

His Ser Pro Ser Gln Asp Glu Leu Thr Phe Thr Cys Thr Ser Ile Asn
 130 135 140

Gly Tyr Pro Arg Pro Asn Val Tyr Trp Ile Asn Lys Thr Asp Asn Ser
 145 150 155 160

Leu Leu Asp Gln Ala Leu Gln Asn Asp Thr Val Phe Leu Asn Met Arg
 165 170 175

Gly Leu Tyr Asp Val Val Ser Val Leu Arg Ile Ala Arg Thr Pro Ser
 180 185 190

Val Asn Ile Gly Cys Cys Ile Glu Asn Val Leu Leu Gln Gln Asn Gly
 195 200 205

Thr Val Gly Ser Gln Thr Gly Asn Asp Ile Gly Glu Arg Asp Lys Ile
 210 215 220

Thr Glu Asn Pro Val Ser Thr Gly Glu Lys Asn Ala Ala Thr
 225 230 235

<210> 627
 <211> 238
 <212> БЕЛОК
 <213> Искусственная последовательность
 <220>
 <223> ICOSL N207A/L208G Полноразмерный ECD

<400> 627

Asp Thr Gln Glu Lys Glu Val Arg Ala Met Val Gly Ser Asp Val Glu
 1 5 10 15

Leu Ser Cys Ala Cys Pro Glu Gly Ser Arg Phe Asp Leu Asn Asp Val
 20 25 30

Tyr Val Tyr Trp Gln Thr Ser Glu Ser Lys Thr Val Val Thr Tyr His
 35 40 45

Ile Pro Gln Asn Ser Ser Leu Glu Asn Val Asp Ser Arg Tyr Arg Asn
 50 55 60

Arg Ala Leu Met Ser Pro Ala Gly Met Leu Arg Gly Asp Phe Ser Leu
 65 70 75 80

Arg Leu Phe Asn Val Thr Pro Gln Asp Glu Gln Lys Phe His Cys Leu
 85 90 95

Val Leu Ser Gln Ser Leu Gly Phe Gln Glu Val Leu Ser Val Glu Val
 100 105 110

Thr Leu His Val Ala Ala Asn Phe Ser Val Pro Val Val Ser Ala Pro
 115 120 125

His Ser Pro Ser Gln Asp Glu Leu Thr Phe Thr Cys Thr Ser Ile Asn
 130 135 140

Gly Tyr Pro Arg Pro Asn Val Tyr Trp Ile Asn Lys Thr Asp Asn Ser
 145 150 155 160

Leu Leu Asp Gln Ala Leu Gln Asn Asp Thr Val Phe Leu Asn Met Arg
 165 170 175

Gly Leu Tyr Asp Val Val Ser Val Leu Arg Ile Ala Arg Thr Pro Ser
 180 185 190

Val Asn Ile Gly Cys Cys Ile Glu Asn Val Leu Leu Gln Gln Ala Gly
 195 200 205

044346

Thr Val Gly Ser Gln Thr Gly Asn Asp Ile Gly Glu Arg Asp Lys Ile
 210 215 220

Thr Glu Asn Pro Val Ser Thr Gly Glu Lys Asn Ala Ala Thr
 225 230 235

<210> 628

<211> 238

<212> БЕЛОК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> ICOSL N207G/L208G Полноразмерный ECD

<400> 628

Asp Thr Gln Glu Lys Glu Val Arg Ala Met Val Gly Ser Asp Val Glu
 1 5 10 15

Leu Ser Cys Ala Cys Pro Glu Gly Ser Arg Phe Asp Leu Asn Asp Val
 20 25 30

Tyr Val Tyr Trp Gln Thr Ser Glu Ser Lys Thr Val Val Thr Tyr His
 35 40 45

Ile Pro Gln Asn Ser Ser Leu Glu Asn Val Asp Ser Arg Tyr Arg Asn
 50 55 60

Arg Ala Leu Met Ser Pro Ala Gly Met Leu Arg Gly Asp Phe Ser Leu
 65 70 75 80

Arg Leu Phe Asn Val Thr Pro Gln Asp Glu Gln Lys Phe His Cys Leu
 85 90 95

Val Leu Ser Gln Ser Leu Gly Phe Gln Glu Val Leu Ser Val Glu Val
 100 105 110

Thr Leu His Val Ala Ala Asn Phe Ser Val Pro Val Val Ser Ala Pro
 115 120 125

His Ser Pro Ser Gln Asp Glu Leu Thr Phe Thr Cys Thr Ser Ile Asn
 130 135 140

Gly Tyr Pro Arg Pro Asn Val Tyr Trp Ile Asn Lys Thr Asp Asn Ser
 145 150 155 160 165

Leu Leu Asp Gln Ala Leu Gln Asn Asp Thr Val Phe Leu Asn Met Arg
 165 170 175

044346

Gly Leu Tyr Asp Val Val Ser Val Leu Arg Ile Ala Arg Thr Pro Ser
 180 185 190

Val Asn Ile Gly Cys Cys Ile Glu Asn Val Leu Leu Gln Gln Gly Gly
 195 200 205

Thr Val Gly Ser Gln Thr Gly Asn Asp Ile Gly Glu Arg Asp Lys Ile
 210 215 220

Thr Glu Asn Pro Val Ser Thr Gly Glu Lys Asn Ala Ala Thr
 225 230 235

<210> 629
 <211> 5
 <212> БЕЛОК
 <213> Искусственная последовательность

<220>
 <223> линкер EAAAK

<400> 629

Glu Ala Ala Ala Lys
 1 5

<210> 630
 <211> 15
 <212> БЕЛОК
 <213> Искусственная последовательность

<220>
 <223> 3x линкер EAAAK

<400> 630

Glu Ala Ala Ala Lys Glu Ala Ala Ala Lys Glu Ala Ala Ala Lys
 1 5 10 15

<210> 631
 <211> 25
 <212> БЕЛОК
 <213> Искусственная последовательность

<220>
 <223> 5x линкер EAAAK

<400> 631

Glu Ala Ala Ala Lys Glu Ala Ala Ala Lys Glu Ala Ala Ala Lys Glu
 1 5 10 15

Ala Ala Ala Lys Glu Ala Ala Ala Lys
 20 25

<210> 632

044346

<211> 231
 <212> БЕЛОК
 <213> Искусственная последовательность

 <220>
 <223> Fc (C5S (C220S), R77C, (R292C), N82G (N297G), V87C (V302C),
 L232del (K447del))

 <400> 632

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

 Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro
 20 25 30

 Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val
 35 40 45

 Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val
 50 55 60

 Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Cys Glu Glu Gln
 65 70 75 80

 Tyr Gly Ser Thr Tyr Arg Cys Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln
 85 90 95

 Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala
 100 105 110

 Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro
 115 120 125

 Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr
 130 135 140

 Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser
 145 150 155 160

 Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr
 165 170 175

 Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr
 180 185 190

 Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe
 195 200 205

 Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys

044346

210 215 220

Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
 225 230

<210> 633
 <211> 231
 <212> БЕЛОК
 <213> Искусственная последовательность

<220>
 <223> Fc с C220S/L234A/L235E/G237A/K447del

<400> 633

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

Pro Glu Ala Glu Gly Ala Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro
 20 25 30

Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val
 35 40 45

Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val
 50 55 60

Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln
 65 70 75 80

Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln
 85 90 95

Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala
 100 105 110

Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro
 115 120 125

Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr
 130 135 140

Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser
 145 150 155 160

Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr
 165 170 175

Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr
 180 185 190

044346

Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe
195 200 205

Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys
210 215 220

Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
225 230

<210> 634

<211> 230

<212> БЕЛОК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Fc с C220S/E233P/L234V/L235A/G236del/S267K/K447del

<400> 634

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

Pro Pro Val Ala Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys
20 25 30

Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val
35 40 45

Asp Val Lys His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp
50 55 60

Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr
65 70 75 80

Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp
85 90 95

Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu
100 105 110

Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg
115 120 125

Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys
130 135 140

Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp
145 150 155 160

044346

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

Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser
 180 185 190

Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser
 195 200 205

Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser
 210 215 220

Leu Ser Leu Ser Pro Gly
 225 230

<210> 635
 <211> 7
 <212> БЕЛОК
 <213> Искусственная последовательность

<220>
 <223> Linker

<400> 635

Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser
 1 5

<210> 636
 <211> 5
 <212> БЕЛОК
 <213> Искусственная последовательность

<220>
 <223> 4GS Linker

<400> 636

Gly Gly Gly Gly Ser
 1 5

<210> 637
 <211> 231
 <212> БЕЛОК
 <213> Искусственная последовательность

<220>
 <223> Fc-область

<400> 637

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

044346

Pro Glu Ala Glu Gly Ala Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro
20 25 30

Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val
35 40 45

Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val
50 55 60

Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln
65 70 75 80

Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln
85 90 95

Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala
100 105 110

Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro
115 120 125

Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr
130 135 140

Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser
145 150 155 160

Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr
165 170 175

Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr
180 185 190

Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe
195 200 205

Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys
210 215 220

Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
225 230

<210> 638

<211> 238

<212> БЕЛОК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> ICOSL v180 ECD

044346

<400> 638

Asp Thr Gln Glu Lys Glu Val Arg Ala Met Val Gly Ser Asp Val Glu
1 5 10 15

Leu Ser Cys Ala Cys Pro Glu Gly Ser Arg Phe Asp Leu Asn Asp Val
20 25 30

Tyr Val Tyr Trp Gln Thr Ser Glu Ser Lys Thr Val Val Thr Tyr His
35 40 45

Ile Pro Gln Ala Ser Ser Leu Glu Phe Val Asp Ser Arg Tyr Arg Asn
50 55 60

Arg Ala Leu Met Ser Pro Ala Gly Met Leu Arg Gly Asp Phe Ser Leu
65 70 75 80

Arg Leu Phe Asn Val Thr Pro Gln Asp Glu Gln Lys Phe His Cys Leu
85 90 95

Val Leu Ser Ser Ser Leu Gly Phe Gln Glu Val Leu Ser Val Glu Val
100 105 110

Thr Leu His Val Ala Ala Asn Phe Ser Val Pro Val Val Ser Ala Pro
115 120 125

His Ser Pro Ser Gln Asp Glu Leu Thr Phe Thr Cys Thr Ser Ile Asn
130 135 140

Gly Tyr Pro Arg Pro Asn Val Tyr Trp Ile Asn Lys Thr Asp Asn Ser
145 150 155 160

Leu Leu Asp Gln Ala Leu Gln Asn Asp Thr Val Phe Leu Asn Met Arg
165 170 175

Gly Leu Tyr Asp Val Val Ser Val Leu Arg Ile Ala Arg Thr Pro Ser
180 185 190

Val Asn Ile Gly Cys Cys Ile Glu Asn Val Leu Leu Gln Gln Asn Leu
195 200 205

Thr Val Gly Ser Gln Thr Gly Asn Asp Ile Gly Glu Arg Asp Lys Ile
210 215 220

Thr Glu Asn Pro Val Ser Thr Gly Glu Lys Asn Ala Ala Thr
225 230 235

044346

<210> 639
 <211> 238
 <212> БЕЛОК
 <213> Искусственная последовательность

<220>
 <223> ICOSL v181 ECD

<400> 639

Asp Thr Gln Glu Lys Glu Val Arg Ala Met Val Gly Ser Asp Val Glu
 1 5 10 15

Leu Ser Cys Ala Cys Pro Glu Gly Ser Arg Phe Asp Leu Asn Asp Val
 20 25 30

Tyr Val Tyr Trp Gln Thr Ser Glu Ser Lys Thr Val Val Thr Tyr His
 35 40 45

Ile Pro Gln Ala Ser Ser Leu Glu His Val Asp Ser Arg Tyr Arg Asn
 50 55 60

Arg Ala Leu Met Ser Pro Ala Gly Met Leu Arg Gly Asp Phe Ser Leu
 65 70 75 80

Arg Leu Phe Asn Val Thr Pro Gln Asp Glu Gln Lys Phe His Cys Leu
 85 90 95

Val Leu Ser Ser Ser Leu Gly Phe Gln Glu Val Leu Ser Val Glu Val
 100 105 110

Thr Leu His Val Ala Ala Asn Phe Ser Val Pro Val Val Ser Ala Pro
 115 120 125

His Ser Pro Ser Gln Asp Glu Leu Thr Phe Thr Cys Thr Ser Ile Asn
 130 135 140

Gly Tyr Pro Arg Pro Asn Val Tyr Trp Ile Asn Lys Thr Asp Asn Ser
 145 150 155 160

Leu Leu Asp Gln Ala Leu Gln Asn Asp Thr Val Phe Leu Asn Met Arg
 165 170 175

Gly Leu Tyr Asp Val Val Ser Val Leu Arg Ile Ala Arg Thr Pro Ser
 180 185 190

Val Asn Ile Gly Cys Cys Ile Glu Asn Val Leu Leu Gln Gln Asn Leu
 195 200 205

Thr Val Gly Ser Gln Thr Gly Asn Asp Ile Gly Glu Arg Asp Lys Ile

044346

210	215	220																																
Thr	Glu	Asn	Pro	Val	Ser	Thr	Gly	Glu	Lys	Asn	Ala	Ala	Thr																					
225						230						235																						
<210>	640																																	
<211>	238																																	
<212>	БЕЛОК																																	
<213>	Искусственная последовательность																																	
<220>																																		
<223>	ICOSL v182 ECD																																	
<400>	640																																	
Asp	Thr	Gln	Glu	Lys	Glu	Val	Arg	Ala	Met	Val	Gly	Ser	Asp	Val	Glu	1						5						10						15
Leu	Ser	Cys	Ala	Cys	Pro	Glu	Gly	Ser	Arg	Phe	Asp	Leu	Asn	Asp	Val	20						25						30						
Tyr	Val	Tyr	Trp	Gln	Thr	Ser	Glu	Ser	Lys	Thr	Val	Val	Thr	Tyr	His	35						40						45						
Ile	Pro	Gln	Ala	Ser	Ser	Leu	Glu	Tyr	Val	Asp	Ser	Arg	Tyr	Arg	Asn	50						55						60						
Arg	Ala	Leu	Met	Ser	Pro	Ala	Gly	Met	Leu	Arg	Gly	Asp	Phe	Ser	Leu	65						70						75						80
Arg	Leu	Phe	Asn	Val	Thr	Pro	Gln	Asp	Glu	Gln	Lys	Phe	His	Cys	Leu	85						90						95						
Val	Leu	Ser	Ala	Ser	Leu	Gly	Phe	Gln	Glu	Val	Leu	Ser	Val	Glu	Val	100						105						110						
Thr	Leu	His	Val	Ala	Ala	Asn	Phe	Ser	Val	Pro	Val	Val	Ser	Ala	Pro	115						120						125						
His	Ser	Pro	Ser	Gln	Asp	Glu	Leu	Thr	Phe	Thr	Cys	Thr	Ser	Ile	Asn	130						135						140						
Gly	Tyr	Pro	Arg	Pro	Asn	Val	Tyr	Trp	Ile	Asn	Lys	Thr	Asp	Asn	Ser	145						150						155						160
Leu	Leu	Asp	Gln	Ala	Leu	Gln	Asn	Asp	Thr	Val	Phe	Leu	Asn	Met	Arg	165						170						175						
Gly	Leu	Tyr	Asp	Val	Val	Ser	Val	Leu	Arg	Ile	Ala	Arg	Thr	Pro	Ser	180						185						190						

Val Asn Ile Gly Cys Cys Ile Glu Asn Val Leu Leu Gln Gln Asn Leu
195 200 205

Thr Val Gly Ser Gln Thr Gly Asn Asp Ile Gly Glu Arg Asp Lys Ile
210 215 220

Thr Glu Asn Pro Val Ser Thr Gly Glu Lys Asn Ala Ala Thr
225 230 235

<210> 641

<211> 238

<212> БЕЛОК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> ICOSL v183 ECD

<400> 641

Asp Thr Gln Glu Lys Glu Val Arg Ala Met Val Gly Ser Asp Val Glu
1 5 10 15

Leu Ser Cys Ala Cys Pro Glu Gly Ser Arg Phe Asp Leu Asn Asp Val
20 25 30

Tyr Val Tyr Trp Gln Thr Ser Glu Ser Lys Thr Val Val Thr Tyr His
35 40 45

Ile Pro Gln Asp Ser Ser Leu Glu Ala Val Asp Ser Arg Tyr Arg Asn
50 55 60

Arg Ala Leu Met Ser Pro Ala Gly Met Leu Arg Gly Asp Phe Ser Leu
65 70 75 80

Arg Leu Phe Asn Val Thr Pro Gln Asp Glu Gln Lys Phe His Cys Leu
85 90 95

Val Leu Ser Ala Ser Leu Gly Phe Gln Glu Val Leu Ser Val Glu Val
100 105 110

Thr Leu His Val Ala Ala Asn Phe Ser Val Pro Val Val Ser Ala Pro
115 120 125

His Ser Pro Ser Gln Asp Glu Leu Thr Phe Thr Cys Thr Ser Ile Asn
130 135 140

Gly Tyr Pro Arg Pro Asn Val Tyr Trp Ile Asn Lys Thr Asp Asn Ser
145 150 155 160

044346

Leu Leu Asp Gln Ala Leu Gln Asn Asp Thr Val Phe Leu Asn Met Arg
 165 170 175

Gly Leu Tyr Asp Val Val Ser Val Leu Arg Ile Ala Arg Thr Pro Ser
 180 185 190

Val Asn Ile Gly Cys Cys Ile Glu Asn Val Leu Leu Gln Gln Asn Leu
 195 200 205

Thr Val Gly Ser Gln Thr Gly Asn Asp Ile Gly Glu Arg Asp Lys Ile
 210 215 220

Thr Glu Asn Pro Val Ser Thr Gly Glu Lys Asn Ala Ala Thr
 225 230 235

<210> 642

<211> 238

<212> БЕЛОК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> ICOSL v184 ECD

<400> 642

Asp Thr Gln Glu Lys Glu Val Arg Ala Met Val Gly Ser Asp Val Glu
 1 5 10 15

Leu Ser Cys Ala Cys Pro Glu Gly Ser Arg Phe Asp Leu Asn Asp Val
 20 25 30

Tyr Val Tyr Trp Gln Thr Ser Glu Ser Lys Thr Val Val Thr Tyr His
 35 40 45

Ile Pro Gln Asp Ser Ser Leu Glu Asn Val Asp Ser Arg Tyr Arg Asn
 50 55 60

Arg Ala Leu Met Ser Pro Ala Gly Met Leu Arg Gly Asp Phe Ser Leu
 65 70 75 80

Arg Leu Phe Asn Val Thr Pro Gln Asp Glu Gln Lys Phe His Cys Leu
 85 90 95

Val Leu Ser Ser Ser Leu Gly Phe Gln Glu Val Leu Ser Val Glu Val
 100 105 110

Thr Leu His Val Ala Ala Asn Phe Ser Val Pro Val Val Ser Ala Pro
 115 120 125

044346

His Ser Pro Ser Gln Asp Glu Leu Thr Phe Thr Cys Thr Ser Ile Asn
130 135 140

Gly Tyr Pro Arg Pro Asn Val Tyr Trp Ile Asn Lys Thr Asp Asn Ser
145 150 155 160

Leu Leu Asp Gln Ala Leu Gln Asn Asp Thr Val Phe Leu Asn Met Arg
165 170 175

Gly Leu Tyr Asp Val Val Ser Val Leu Arg Ile Ala Arg Thr Pro Ser
180 185 190

Val Asn Ile Gly Cys Cys Ile Glu Asn Val Leu Leu Gln Gln Asn Leu
195 200 205

Thr Val Gly Ser Gln Thr Gly Asn Asp Ile Gly Glu Arg Asp Lys Ile
210 215 220

Thr Glu Asn Pro Val Ser Thr Gly Glu Lys Asn Ala Ala Thr
225 230 235

<210> 643

<211> 238

<212> БЕЛОК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> ICOSL v185 ECD

<400> 643

Asp Thr Gln Glu Lys Glu Val Arg Ala Met Val Gly Ser Asp Val Glu
1 5 10 15

Leu Ser Cys Ala Cys Pro Glu Gly Ser Arg Phe Asp Leu Asn Asp Val
20 25 30

Tyr Val Tyr Trp Gln Thr Ser Glu Ser Lys Thr Val Val Thr Tyr His
35 40 45

Ile Pro Gln Gly Ser Ser Leu Glu Asn Val Asp Ser Arg Tyr Arg Asn
50 55 60

Arg Ala Leu Met Ser Pro Ala Gly Met Leu Arg Gly Asp Phe Ser Leu
65 70 75 80

Arg Leu Phe Asn Val Thr Pro Gln Asp Glu Gln Lys Phe His Cys Leu
85 90 95

Val Leu Ser Ala Ser Leu Gly Phe Gln Glu Val Leu Ser Val Glu Val

044346

100 105 110

Thr Leu His Val Ala Ala Asn Phe Ser Val Pro Val Val Ser Ala Pro
115 120 125

His Ser Pro Ser Gln Asp Glu Leu Thr Phe Thr Cys Thr Ser Ile Asn
130 135 140

Gly Tyr Pro Arg Pro Asn Val Tyr Trp Ile Asn Lys Thr Asp Asn Ser
145 150 155 160

Leu Leu Asp Gln Ala Leu Gln Asn Asp Thr Val Phe Leu Asn Met Arg
165 170 175

Gly Leu Tyr Asp Val Val Ser Val Leu Arg Ile Ala Arg Thr Pro Ser
180 185 190

Val Asn Ile Gly Cys Cys Ile Glu Asn Val Leu Leu Gln Gln Asn Leu
195 200 205

Thr Val Gly Ser Gln Thr Gly Asn Asp Ile Gly Glu Arg Asp Lys Ile
210 215 220

Thr Glu Asn Pro Val Ser Thr Gly Glu Lys Asn Ala Ala Thr
225 230 235

<210> 644
<211> 238
<212> БЕЛОК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> ICOSL v186 ECD

<400> 644

Asp Thr Gln Glu Lys Glu Val Arg Ala Met Val Gly Ser Asp Val Glu
1 5 10 15

Leu Ser Cys Ala Cys Pro Glu Gly Ser Arg Phe Asp Leu Asn Asp Val
20 25 30

Tyr Val Tyr Trp Gln Thr Ser Glu Ser Lys Thr Val Val Thr Tyr His
35 40 45

Ile Pro Gln His Ser Ser Leu Glu Asn Val Asp Ser Arg Tyr Arg Asn
50 55 60

Arg Ala Leu Met Ser Pro Ala Gly Met Leu Arg Gly Asp Phe Ser Leu
65 70 75 80

044346

Arg Leu Phe Asn Val Thr Pro Gln Asp Glu Gln Lys Phe His Cys Leu
85 90 95

Val Leu Ser Ala Ser Leu Gly Phe Gln Glu Val Leu Ser Val Glu Val
100 105 110

Thr Leu His Val Ala Ala Asn Phe Ser Val Pro Val Val Ser Ala Pro
115 120 125

His Ser Pro Ser Gln Asp Glu Leu Thr Phe Thr Cys Thr Ser Ile Asn
130 135 140

Gly Tyr Pro Arg Pro Asn Val Tyr Trp Ile Asn Lys Thr Asp Asn Ser
145 150 155 160

Leu Leu Asp Gln Ala Leu Gln Asn Asp Thr Val Phe Leu Asn Met Arg
165 170 175

Gly Leu Tyr Asp Val Val Ser Val Leu Arg Ile Ala Arg Thr Pro Ser
180 185 190

Val Asn Ile Gly Cys Cys Ile Glu Asn Val Leu Leu Gln Gln Asn Leu
195 200 205

Thr Val Gly Ser Gln Thr Gly Asn Asp Ile Gly Glu Arg Asp Lys Ile
210 215 220

Thr Glu Asn Pro Val Ser Thr Gly Glu Lys Asn Ala Ala Thr
225 230 235

<210> 645

<211> 238

<212> БЕЛОК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> ICOSL v187 ECD

<400> 645

Asp Thr Gln Glu Lys Glu Val Arg Ala Met Val Gly Ser Asp Val Glu
1 5 10 15

Leu Ser Cys Ala Cys Pro Glu Gly Ser Arg Phe Asp Leu Asn Asp Val
20 25 30

Tyr Val Tyr Trp Gln Thr Ser Glu Ser Lys Thr Val Val Thr Tyr His
35 40 45

044346

Ile Pro Gln Met Ser Ser Leu Glu His Val Asp Ser Arg Tyr Arg Asn
50 55 60

Arg Ala Leu Met Ser Pro Ala Gly Met Leu Arg Gly Asp Phe Ser Leu
65 70 75 80

Arg Leu Phe Asn Val Thr Pro Gln Asp Glu Gln Lys Phe His Cys Leu
85 90 95

Val Leu Ser Ser Ser Leu Gly Phe Gln Glu Val Leu Ser Val Glu Val
100 105 110

Thr Leu His Val Ala Ala Asn Phe Ser Val Pro Val Val Ser Ala Pro
115 120 125

His Ser Pro Ser Gln Asp Glu Leu Thr Phe Thr Cys Thr Ser Ile Asn
130 135 140

Gly Tyr Pro Arg Pro Asn Val Tyr Trp Ile Asn Lys Thr Asp Asn Ser
145 150 155 160

Leu Leu Asp Gln Ala Leu Gln Asn Asp Thr Val Phe Leu Asn Met Arg
165 170 175

Gly Leu Tyr Asp Val Val Ser Val Leu Arg Ile Ala Arg Thr Pro Ser
180 185 190

Val Asn Ile Gly Cys Cys Ile Glu Asn Val Leu Leu Gln Gln Asn Leu
195 200 205

Thr Val Gly Ser Gln Thr Gly Asn Asp Ile Gly Glu Arg Asp Lys Ile
210 215 220

Thr Glu Asn Pro Val Ser Thr Gly Glu Lys Asn Ala Ala Thr
225 230 235

<210> 646

<211> 238

<212> БЕЛОК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> ICOSL v188 ECD

<400> 646

Asp Thr Gln Glu Lys Glu Val Arg Ala Met Val Gly Ser Asp Val Glu
1 5 10 15

044346

Leu Ser Cys Ala Cys Pro Glu Gly Ser Arg Phe Asp Leu Asn Asp Val
20 25 30

Tyr Val Tyr Trp Gln Thr Ser Glu Ser Lys Thr Val Val Thr Tyr His
35 40 45

Ile Pro Gln Met Ser Ser Leu Glu Trp Val Asp Ser Arg Tyr Arg Asn
50 55 60

Arg Ala Leu Met Ser Pro Ala Gly Met Leu Arg Gly Asp Phe Ser Leu
65 70 75 80

Arg Leu Phe Asn Val Thr Pro Gln Asp Glu Gln Lys Phe His Cys Leu
85 90 95

Val Leu Ser Pro Ser Leu Gly Phe Gln Glu Val Leu Ser Val Glu Val
100 105 110

Thr Leu His Val Ala Ala Asn Phe Ser Val Pro Val Val Ser Ala Pro
115 120 125

His Ser Pro Ser Gln Asp Glu Leu Thr Phe Thr Cys Thr Ser Ile Asn
130 135 140

Gly Tyr Pro Arg Pro Asn Val Tyr Trp Ile Asn Lys Thr Asp Asn Ser
145 150 155 160

Leu Leu Asp Gln Ala Leu Gln Asn Asp Thr Val Phe Leu Asn Met Arg
165 170 175

Gly Leu Tyr Asp Val Val Ser Val Leu Arg Ile Ala Arg Thr Pro Ser
180 185 190

Val Asn Ile Gly Cys Cys Ile Glu Asn Val Leu Leu Gln Gln Asn Leu
195 200 205

Thr Val Gly Ser Gln Thr Gly Asn Asp Ile Gly Glu Arg Asp Lys Ile
210 215 220

Thr Glu Asn Pro Val Ser Thr Gly Glu Lys Asn Ala Ala Thr
225 230 235

<210> 647

<211> 238

<212> БЕЛОК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> ICOSL v189 ECD

044346

<400> 647

Asp Thr Gln Glu Lys Glu Val Arg Ala Met Val Gly Ser Asp Val Glu
1 5 10 15

Leu Ser Cys Ala Cys Pro Glu Gly Ser Arg Phe Asp Leu Asn Asp Val
20 25 30

Tyr Val Tyr Trp Gln Thr Ser Glu Ser Lys Thr Val Val Thr Tyr His
35 40 45

Ile Pro Gln Gln Ser Ser Leu Glu Phe Val Asp Ser Arg Tyr Arg Asn
50 55 60

Arg Ala Leu Met Ser Pro Ala Gly Met Leu Arg Gly Asp Phe Ser Leu
65 70 75 80

Arg Leu Phe Asn Val Thr Pro Gln Asp Glu Gln Lys Phe His Cys Leu
85 90 95

Val Leu Ser Gln Ser Leu Gly Phe Gln Glu Val Leu Ser Val Glu Val
100 105 110

Thr Leu His Val Ala Ala Asn Phe Ser Val Pro Val Val Ser Ala Pro
115 120 125

His Ser Pro Ser Gln Asp Glu Leu Thr Phe Thr Cys Thr Ser Ile Asn
130 135 140

Gly Tyr Pro Arg Pro Asn Val Tyr Trp Ile Asn Lys Thr Asp Asn Ser
145 150 155 160

Leu Leu Asp Gln Ala Leu Gln Asn Asp Thr Val Phe Leu Asn Met Arg
165 170 175

Gly Leu Tyr Asp Val Val Ser Val Leu Arg Ile Ala Arg Thr Pro Ser
180 185 190

Val Asn Ile Gly Cys Cys Ile Glu Asn Val Leu Leu Gln Gln Asn Leu
195 200 205

Thr Val Gly Ser Gln Thr Gly Asn Asp Ile Gly Glu Arg Asp Lys Ile
210 215 220

Thr Glu Asn Pro Val Ser Thr Gly Glu Lys Asn Ala Ala Thr
225 230 235

044346

<210> 648
 <211> 238
 <212> БЕЛОК
 <213> Искусственная последовательность

<220>
 <223> ICOSL v190 ECD

<400> 648

Asp Thr Gln Glu Lys Glu Val Arg Ala Met Val Gly Ser Asp Val Glu
 1 5 10 15

Leu Ser Cys Ala Cys Pro Glu Gly Ser Arg Phe Asp Leu Asn Asp Val
 20 25 30

Tyr Val Tyr Trp Gln Thr Ser Glu Ser Lys Thr Val Val Thr Tyr His
 35 40 45

Ile Pro Gln Gln Ser Ser Leu Glu Ser Val Asp Ser Arg Tyr Arg Asn
 50 55 60

Arg Ala Leu Met Ser Pro Ala Gly Met Leu Arg Gly Asp Phe Ser Leu
 65 70 75 80

Arg Leu Phe Asn Val Thr Pro Gln Asp Glu Gln Lys Phe His Cys Leu
 85 90 95

Val Leu Ser Ala Ser Leu Gly Phe Gln Glu Val Leu Ser Val Glu Val
 100 105 110

Thr Leu His Val Ala Ala Asn Phe Ser Val Pro Val Val Ser Ala Pro
 115 120 125

His Ser Pro Ser Gln Asp Glu Leu Thr Phe Thr Cys Thr Ser Ile Asn
 130 135 140

Gly Tyr Pro Arg Pro Asn Val Tyr Trp Ile Asn Lys Thr Asp Asn Ser
 145 150 155 160

Leu Leu Asp Gln Ala Leu Gln Asn Asp Thr Val Phe Leu Asn Met Arg
 165 170 175

Gly Leu Tyr Asp Val Val Ser Val Leu Arg Ile Ala Arg Thr Pro Ser
 180 185 190

Val Asn Ile Gly Cys Cys Ile Glu Asn Val Leu Leu Gln Gln Asn Leu
 195 200 205

Thr Val Gly Ser Gln Thr Gly Asn Asp Ile Gly Glu Arg Asp Lys Ile

044346

210 215 220

Thr Glu Asn Pro Val Ser Thr Gly Glu Lys Asn Ala Ala Thr
 225 230 235

<210> 649
 <211> 238
 <212> БЕЛОК
 <213> Искусственная последовательность

<220>
 <223> ICOSL v191 ECD

<400> 649

Asp Thr Gln Glu Lys Glu Val Arg Ala Met Val Gly Ser Asp Val Glu
 1 5 10 15

Leu Ser Cys Ala Cys Pro Glu Gly Ser Arg Phe Asp Leu Asn Asp Val
 20 25 30

Tyr Val Tyr Trp Gln Thr Ser Glu Ser Lys Thr Val Val Thr Tyr His
 35 40 45

Ile Pro Gln Arg Ser Ser Leu Glu Leu Val Asp Ser Arg Tyr Arg Asn
 50 55 60

Arg Ala Leu Met Ser Pro Ala Gly Met Leu Arg Gly Asp Phe Ser Leu
 65 70 75 80

Arg Leu Phe Asn Val Thr Pro Gln Asp Glu Gln Lys Phe His Cys Leu
 85 90 95

Val Leu Ser Ala Ser Leu Gly Phe Gln Glu Val Leu Ser Val Glu Val
 100 105 110

Thr Leu His Val Ala Ala Asn Phe Ser Val Pro Val Val Ser Ala Pro
 115 120 125

His Ser Pro Ser Gln Asp Glu Leu Thr Phe Thr Cys Thr Ser Ile Asn
 130 135 140

Gly Tyr Pro Arg Pro Asn Val Tyr Trp Ile Asn Lys Thr Asp Asn Ser
 145 150 155 160

Leu Leu Asp Gln Ala Leu Gln Asn Asp Thr Val Phe Leu Asn Met Arg
 165 170 175

Gly Leu Tyr Asp Val Val Ser Val Leu Arg Ile Ala Arg Thr Pro Ser
 180 185 190

Val Asn Ile Gly Cys Cys Ile Glu Asn Val Leu Leu Gln Gln Asn Leu
195 200 205

Thr Val Gly Ser Gln Thr Gly Asn Asp Ile Gly Glu Arg Asp Lys Ile
210 215 220

Thr Glu Asn Pro Val Ser Thr Gly Glu Lys Asn Ala Ala Thr
225 230 235

<210> 650

<211> 238

<212> БЕЛОК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> ICOSL v192 ECD

<400> 650

Asp Thr Gln Glu Lys Glu Val Arg Ala Met Val Gly Ser Asp Val Glu
1 5 10 15

Leu Ser Cys Ala Cys Pro Glu Gly Ser Arg Phe Asp Leu Asn Asp Val
20 25 30

Tyr Val Tyr Trp Gln Thr Ser Glu Ser Lys Thr Val Val Thr Tyr His
35 40 45

Ile Pro Gln Arg Ser Ser Leu Glu Tyr Val Asp Ser Arg Tyr Arg Asn
50 55 60

Arg Ala Leu Met Ser Pro Ala Gly Met Leu Arg Gly Asp Phe Ser Leu
65 70 75 80

Arg Leu Phe Asn Val Thr Pro Gln Asp Glu Gln Lys Phe His Cys Leu
85 90 95

Val Leu Ser Pro Ser Leu Gly Phe Gln Glu Val Leu Ser Val Glu Val
100 105 110

Thr Leu His Val Ala Ala Asn Phe Ser Val Pro Val Val Ser Ala Pro
115 120 125

His Ser Pro Ser Gln Asp Glu Leu Thr Phe Thr Cys Thr Ser Ile Asn
130 135 140

Gly Tyr Pro Arg Pro Asn Val Tyr Trp Ile Asn Lys Thr Asp Asn Ser
145 150 155 160

044346

Leu Leu Asp Gln Ala Leu Gln Asn Asp Thr Val Phe Leu Asn Met Arg
 165 170 175

Gly Leu Tyr Asp Val Val Ser Val Leu Arg Ile Ala Arg Thr Pro Ser
 180 185 190

Val Asn Ile Gly Cys Cys Ile Glu Asn Val Leu Leu Gln Gln Asn Leu
 195 200 205

Thr Val Gly Ser Gln Thr Gly Asn Asp Ile Gly Glu Arg Asp Lys Ile
 210 215 220

Thr Glu Asn Pro Val Ser Thr Gly Glu Lys Asn Ala Ala Thr
 225 230 235

<210> 651

<211> 238

<212> БЕЛОК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> ICOSL v193 ECD

<400> 651

Asp Thr Gln Glu Lys Glu Val Arg Ala Met Val Gly Ser Asp Val Glu
 1 5 10 15

Leu Ser Cys Ala Cys Pro Glu Gly Ser Arg Phe Asp Leu Asn Asp Val
 20 25 30

Tyr Val Tyr Trp Gln Thr Ser Glu Ser Lys Thr Val Val Thr Tyr His
 35 40 45

Ile Pro Gln Arg Ser Ser Leu Glu Tyr Val Asp Ser Arg Tyr Arg Asn
 50 55 60

Arg Ala Leu Met Ser Pro Ala Gly Met Leu Arg Gly Asp Phe Ser Leu
 65 70 75 80

Arg Leu Phe Asn Val Thr Pro Gln Asp Glu Gln Lys Phe His Cys Leu
 85 90 95

Val Leu Ser Ser Ser Leu Gly Phe Gln Glu Val Leu Ser Val Glu Val
 100 105 110

Thr Leu His Val Ala Ala Asn Phe Ser Val Pro Val Val Ser Ala Pro
 115 120 125

044346

His Ser Pro Ser Gln Asp Glu Leu Thr Phe Thr Cys Thr Ser Ile Asn
 130 135 140

Gly Tyr Pro Arg Pro Asn Val Tyr Trp Ile Asn Lys Thr Asp Asn Ser
 145 150 155 160

Leu Leu Asp Gln Ala Leu Gln Asn Asp Thr Val Phe Leu Asn Met Arg
 165 170 175

Gly Leu Tyr Asp Val Val Ser Val Leu Arg Ile Ala Arg Thr Pro Ser
 180 185 190

Val Asn Ile Gly Cys Cys Ile Glu Asn Val Leu Leu Gln Gln Asn Leu
 195 200 205

Thr Val Gly Ser Gln Thr Gly Asn Asp Ile Gly Glu Arg Asp Lys Ile
 210 215 220

Thr Glu Asn Pro Val Ser Thr Gly Glu Lys Asn Ala Ala Thr
 225 230 235

<210> 652
 <211> 238
 <212> БЕЛОК
 <213> Искусственная последовательность

<220>
 <223> ICOSL v194 ECD

<400> 652

Asp Thr Gln Glu Lys Glu Val Arg Ala Met Val Gly Ser Asp Val Glu
 1 5 10 15

Leu Ser Cys Ala Cys Pro Glu Gly Ser Arg Phe Asp Leu Asn Asp Val
 20 25 30

Tyr Val Tyr Trp Gln Thr Ser Glu Ser Lys Thr Val Val Thr Tyr His
 35 40 45

Ile Pro Gln Ser Ser Ser Leu Glu Ala Val Asp Ser Arg Tyr Arg Asn
 50 55 60

Arg Ala Leu Met Ser Pro Ala Gly Met Leu Arg Gly Asp Phe Ser Leu
 65 70 75 80

Arg Leu Phe Asn Val Thr Pro Gln Asp Glu Gln Lys Phe His Cys Leu
 85 90 95

Val Leu Ser Ala Ser Leu Gly Phe Gln Glu Val Leu Ser Val Glu Val

044346

100 105 110
 Thr Leu His Val Ala Ala Asn Phe Ser Val Pro Val Val Ser Ala Pro
 115 120 125
 His Ser Pro Ser Gln Asp Glu Leu Thr Phe Thr Cys Thr Ser Ile Asn
 130 135 140
 Gly Tyr Pro Arg Pro Asn Val Tyr Trp Ile Asn Lys Thr Asp Asn Ser
 145 150 155 160
 Leu Leu Asp Gln Ala Leu Gln Asn Asp Thr Val Phe Leu Asn Met Arg
 165 170 175
 Gly Leu Tyr Asp Val Val Ser Val Leu Arg Ile Ala Arg Thr Pro Ser
 180 185 190
 Val Asn Ile Gly Cys Cys Ile Glu Asn Val Leu Leu Gln Gln Asn Leu
 195 200 205
 Thr Val Gly Ser Gln Thr Gly Asn Asp Ile Gly Glu Arg Asp Lys Ile
 210 215 220
 Thr Glu Asn Pro Val Ser Thr Gly Glu Lys Asn Ala Ala Thr
 225 230 235
 <210> 653
 <211> 238
 <212> БЕЛОК
 <213> Искусственная последовательность
 <220>
 <223> ICOSL v195 ECD
 <400> 653
 Asp Thr Gln Glu Lys Glu Val Arg Ala Met Val Gly Ser Asp Val Glu
 1 5 10 15
 Leu Ser Cys Ala Cys Pro Glu Gly Ser Arg Phe Asp Leu Asn Asp Val
 20 25 30
 Tyr Val Tyr Trp Gln Thr Ser Glu Ser Lys Thr Val Val Thr Tyr His
 35 40 45
 Ile Pro Gln Ser Ser Ser Leu Glu His Val Asp Ser Arg Tyr Arg Asn
 50 55 60
 Arg Ala Leu Met Ser Pro Ala Gly Met Leu Arg Gly Asp Phe Ser Leu
 65 70 75 80

044346

Arg Leu Phe Asn Val Thr Pro Gln Asp Glu Gln Lys Phe His Cys Leu
85 90 95

Val Leu Ser Glu Ser Leu Gly Phe Gln Glu Val Leu Ser Val Glu Val
100 105 110

Thr Leu His Val Ala Ala Asn Phe Ser Val Pro Val Val Ser Ala Pro
115 120 125

His Ser Pro Ser Gln Asp Glu Leu Thr Phe Thr Cys Thr Ser Ile Asn
130 135 140

Gly Tyr Pro Arg Pro Asn Val Tyr Trp Ile Asn Lys Thr Asp Asn Ser
145 150 155 160

Leu Leu Asp Gln Ala Leu Gln Asn Asp Thr Val Phe Leu Asn Met Arg
165 170 175

Gly Leu Tyr Asp Val Val Ser Val Leu Arg Ile Ala Arg Thr Pro Ser
180 185 190

Val Asn Ile Gly Cys Cys Ile Glu Asn Val Leu Leu Gln Gln Asn Leu
195 200 205

Thr Val Gly Ser Gln Thr Gly Asn Asp Ile Gly Glu Arg Asp Lys Ile
210 215 220

Thr Glu Asn Pro Val Ser Thr Gly Glu Lys Asn Ala Ala Thr
225 230 235

<210> 654

<211> 238

<212> БЕЛОК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> ICOSL v196 ECD

<400> 654

Asp Thr Gln Glu Lys Glu Val Arg Ala Met Val Gly Ser Asp Val Glu
1 5 10 15

Leu Ser Cys Ala Cys Pro Glu Gly Ser Arg Phe Asp Leu Asn Asp Val
20 25 30

Tyr Val Tyr Trp Gln Thr Ser Glu Ser Lys Thr Val Val Thr Tyr His
35 40 45

044346

Ile Pro Gln Ser Ser Ser Leu Glu Leu Val Asp Ser Arg Tyr Arg Asn
50 55 60

Arg Ala Leu Met Ser Pro Ala Gly Met Leu Arg Gly Asp Phe Ser Leu
65 70 75 80

Arg Leu Phe Asn Val Thr Pro Gln Asp Glu Gln Lys Phe His Cys Leu
85 90 95

Val Leu Ser Ser Ser Leu Gly Phe Gln Glu Val Leu Ser Val Glu Val
100 105 110

Thr Leu His Val Ala Ala Asn Phe Ser Val Pro Val Val Ser Ala Pro
115 120 125

His Ser Pro Ser Gln Asp Glu Leu Thr Phe Thr Cys Thr Ser Ile Asn
130 135 140

Gly Tyr Pro Arg Pro Asn Val Tyr Trp Ile Asn Lys Thr Asp Asn Ser
145 150 155 160

Leu Leu Asp Gln Ala Leu Gln Asn Asp Thr Val Phe Leu Asn Met Arg
165 170 175

Gly Leu Tyr Asp Val Val Ser Val Leu Arg Ile Ala Arg Thr Pro Ser
180 185 190

Val Asn Ile Gly Cys Cys Ile Glu Asn Val Leu Leu Gln Gln Asn Leu
195 200 205

Thr Val Gly Ser Gln Thr Gly Asn Asp Ile Gly Glu Arg Asp Lys Ile
210 215 220

Thr Glu Asn Pro Val Ser Thr Gly Glu Lys Asn Ala Ala Thr
225 230 235

<210> 655

<211> 238

<212> БЕЛОК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> ICOSL v197 ECD

<400> 655

Asp Thr Gln Glu Lys Glu Val Arg Ala Met Val Gly Ser Asp Val Glu
1 5 10 15

044346

Leu Ser Cys Ala Cys Pro Glu Gly Ser Arg Phe Asp Leu Asn Asp Val
20 25 30

Tyr Val Tyr Trp Gln Thr Ser Glu Ser Lys Thr Val Val Thr Tyr His
35 40 45

Ile Pro Gln Ser Ser Ser Leu Glu Met Val Asp Ser Arg Tyr Arg Asn
50 55 60

Arg Ala Leu Met Ser Pro Ala Gly Met Leu Arg Gly Asp Phe Ser Leu
65 70 75 80

Arg Leu Phe Asn Val Thr Pro Gln Asp Glu Gln Lys Phe His Cys Leu
85 90 95

Val Leu Ser Ser Ser Leu Gly Phe Gln Glu Val Leu Ser Val Glu Val
100 105 110

Thr Leu His Val Ala Ala Asn Phe Ser Val Pro Val Val Ser Ala Pro
115 120 125

His Ser Pro Ser Gln Asp Glu Leu Thr Phe Thr Cys Thr Ser Ile Asn
130 135 140

Gly Tyr Pro Arg Pro Asn Val Tyr Trp Ile Asn Lys Thr Asp Asn Ser
145 150 155 160

Leu Leu Asp Gln Ala Leu Gln Asn Asp Thr Val Phe Leu Asn Met Arg
165 170 175

Gly Leu Tyr Asp Val Val Ser Val Leu Arg Ile Ala Arg Thr Pro Ser
180 185 190

Val Asn Ile Gly Cys Cys Ile Glu Asn Val Leu Leu Gln Gln Asn Leu
195 200 205

Thr Val Gly Ser Gln Thr Gly Asn Asp Ile Gly Glu Arg Asp Lys Ile
210 215 220

Thr Glu Asn Pro Val Ser Thr Gly Glu Lys Asn Ala Ala Thr
225 230 235

<210> 656

<211> 238

<212> БЕЛОК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> ICOSL v198 ECD

044346

<400> 656

Asp Thr Gln Glu Lys Glu Val Arg Ala Met Val Gly Ser Asp Val Glu
1 5 10 15

Leu Ser Cys Ala Cys Pro Glu Gly Ser Arg Phe Asp Leu Asn Asp Val
20 25 30

Tyr Val Tyr Trp Gln Thr Ser Glu Ser Lys Thr Val Val Thr Tyr His
35 40 45

Ile Pro Gln Ser Ser Ser Leu Glu Tyr Val Asp Ser Arg Tyr Arg Asn
50 55 60

Arg Ala Leu Met Ser Pro Ala Gly Met Leu Arg Gly Asp Phe Ser Leu
65 70 75 80

Arg Leu Phe Asn Val Thr Pro Gln Asp Glu Gln Lys Phe His Cys Leu
85 90 95

Val Leu Ser Ser Ser Leu Gly Phe Gln Glu Val Leu Ser Val Glu Val
100 105 110

Thr Leu His Val Ala Ala Asn Phe Ser Val Pro Val Val Ser Ala Pro
115 120 125

His Ser Pro Ser Gln Asp Glu Leu Thr Phe Thr Cys Thr Ser Ile Asn
130 135 140

Gly Tyr Pro Arg Pro Asn Val Tyr Trp Ile Asn Lys Thr Asp Asn Ser
145 150 155 160

Leu Leu Asp Gln Ala Leu Gln Asn Asp Thr Val Phe Leu Asn Met Arg
165 170 175

Gly Leu Tyr Asp Val Val Ser Val Leu Arg Ile Ala Arg Thr Pro Ser
180 185 190

Val Asn Ile Gly Cys Cys Ile Glu Asn Val Leu Leu Gln Gln Asn Leu
195 200 205

Thr Val Gly Ser Gln Thr Gly Asn Asp Ile Gly Glu Arg Asp Lys Ile
210 215 220

Thr Glu Asn Pro Val Ser Thr Gly Glu Lys Asn Ala Ala Thr
225 230 235

<210> 657
 <211> 238
 <212> БЕЛОК
 <213> Искусственная последовательность

<220>
 <223> ICOSL v199 ECD

<400> 657

Asp Thr Gln Glu Lys Glu Val Arg Ala Met Val Gly Ser Asp Val Glu
 1 5 10 15

Leu Ser Cys Ala Cys Pro Glu Gly Ser Arg Phe Asp Leu Asn Asp Val
 20 25 30

Tyr Val Tyr Trp Gln Thr Ser Glu Ser Lys Thr Val Val Thr Tyr His
 35 40 45

Ile Pro Gln Ser Ser Ser Leu Glu Tyr Val Asp Ser Arg Tyr Arg Asn
 50 55 60

Arg Ala Leu Met Ser Pro Ala Gly Met Leu Arg Gly Asp Phe Ser Leu
 65 70 75 80

Arg Leu Phe Asn Val Thr Pro Gln Asp Glu Gln Lys Phe His Cys Leu
 85 90 95

Val Leu Ser Met Ser Leu Gly Phe Gln Glu Val Leu Ser Val Glu Val
 100 105 110

Thr Leu His Val Ala Ala Asn Phe Ser Val Pro Val Val Ser Ala Pro
 115 120 125

His Ser Pro Ser Gln Asp Glu Leu Thr Phe Thr Cys Thr Ser Ile Asn
 130 135 140

Gly Tyr Pro Arg Pro Asn Val Tyr Trp Ile Asn Lys Thr Asp Asn Ser
 145 150 155 160

Leu Leu Asp Gln Ala Leu Gln Asn Asp Thr Val Phe Leu Asn Met Arg
 165 170 175

Gly Leu Tyr Asp Val Val Ser Val Leu Arg Ile Ala Arg Thr Pro Ser
 180 185 190

Val Asn Ile Gly Cys Cys Ile Glu Asn Val Leu Leu Gln Gln Asn Leu
 195 200 205

Thr Val Gly Ser Gln Thr Gly Asn Asp Ile Gly Glu Arg Asp Lys Ile

210 215 220

Thr Glu Asn Pro Val Ser Thr Gly Glu Lys Asn Ala Ala Thr
 225 230 235

<210> 658
 <211> 238
 <212> БЕЛОК
 <213> Искусственная последовательность

<220>
 <223> ICOSL v200 ECD

<400> 658

Asp Thr Gln Glu Lys Glu Val Arg Ala Met Val Gly Ser Asp Val Glu
 1 5 10 15

Leu Ser Cys Ala Cys Pro Glu Gly Ser Arg Phe Asp Leu Asn Asp Val
 20 25 30

Tyr Val Tyr Trp Gln Thr Ser Glu Ser Lys Thr Val Val Thr Tyr His
 35 40 45

Ile Pro Gln Ser Ser Ser Leu Glu Tyr Val Asp Ser Arg Tyr Arg Asn
 50 55 60

Arg Ala Leu Met Ser Pro Ala Gly Met Leu Arg Gly Asp Phe Ser Leu
 65 70 75 80

Arg Leu Phe Asn Val Thr Pro Gln Asp Glu Gln Lys Phe His Cys Leu
 85 90 95

Val Leu Ser Val Ser Leu Gly Phe Gln Glu Val Leu Ser Val Glu Val
 100 105 110

Thr Leu His Val Ala Ala Asn Phe Ser Val Pro Val Val Ser Ala Pro
 115 120 125

His Ser Pro Ser Gln Asp Glu Leu Thr Phe Thr Cys Thr Ser Ile Asn
 130 135 140

Gly Tyr Pro Arg Pro Asn Val Tyr Trp Ile Asn Lys Thr Asp Asn Ser
 145 150 155 160

Leu Leu Asp Gln Ala Leu Gln Asn Asp Thr Val Phe Leu Asn Met Arg
 165 170 175

Gly Leu Tyr Asp Val Val Ser Val Leu Arg Ile Ala Arg Thr Pro Ser
 180 185 190

Val Asn Ile Gly Cys Cys Ile Glu Asn Val Leu Leu Gln Gln Asn Leu
195 200 205

Thr Val Gly Ser Gln Thr Gly Asn Asp Ile Gly Glu Arg Asp Lys Ile
210 215 220

Thr Glu Asn Pro Val Ser Thr Gly Glu Lys Asn Ala Ala Thr
225 230 235

<210> 659

<211> 238

<212> БЕЛОК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> ICOSL v201 ECD

<400> 659

Asp Thr Gln Glu Lys Glu Val Arg Ala Met Val Gly Ser Asp Val Glu
1 5 10 15

Leu Ser Cys Ala Cys Pro Glu Gly Ser Arg Phe Asp Leu Asn Asp Val
20 25 30

Tyr Val Tyr Trp Gln Thr Ser Glu Ser Lys Thr Val Val Thr Tyr His
35 40 45

Ile Pro Gln Thr Ser Ser Leu Glu His Val Asp Ser Arg Tyr Arg Asn
50 55 60

Arg Ala Leu Met Ser Pro Ala Gly Met Leu Arg Gly Asp Phe Ser Leu
65 70 75 80

Arg Leu Phe Asn Val Thr Pro Gln Asp Glu Gln Lys Phe His Cys Leu
85 90 95

Val Leu Ser Ser Ser Leu Gly Phe Gln Glu Val Leu Ser Val Glu Val
100 105 110

Thr Leu His Val Ala Ala Asn Phe Ser Val Pro Val Val Ser Ala Pro
115 120 125

His Ser Pro Ser Gln Asp Glu Leu Thr Phe Thr Cys Thr Ser Ile Asn
130 135 140

Gly Tyr Pro Arg Pro Asn Val Tyr Trp Ile Asn Lys Thr Asp Asn Ser
145 150 155 160

044346

Leu Leu Asp Gln Ala Leu Gln Asn Asp Thr Val Phe Leu Asn Met Arg
 165 170 175

Gly Leu Tyr Asp Val Val Ser Val Leu Arg Ile Ala Arg Thr Pro Ser
 180 185 190

Val Asn Ile Gly Cys Cys Ile Glu Asn Val Leu Leu Gln Gln Asn Leu
 195 200 205

Thr Val Gly Ser Gln Thr Gly Asn Asp Ile Gly Glu Arg Asp Lys Ile
 210 215 220

Thr Glu Asn Pro Val Ser Thr Gly Glu Lys Asn Ala Ala Thr
 225 230 235

<210> 660

<211> 238

<212> БЕЛОК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> ICOSL v202 ECD

<400> 660

Asp Thr Gln Glu Lys Glu Val Arg Ala Met Val Gly Ser Asp Val Glu
 1 5 10 15

Leu Ser Cys Ala Cys Pro Glu Gly Ser Arg Phe Asp Leu Asn Asp Val
 20 25 30

Tyr Val Tyr Trp Gln Thr Ser Glu Ser Lys Thr Val Val Thr Tyr His
 35 40 45

Ile Pro Gln Thr Ser Ser Leu Glu His Val Asp Ser Arg Tyr Arg Asn
 50 55 60

Arg Ala Leu Met Ser Pro Ala Gly Met Leu Arg Gly Asp Phe Ser Leu
 65 70 75 80

Arg Leu Phe Asn Val Thr Pro Gln Asp Glu Gln Lys Phe His Cys Leu
 85 90 95

Val Leu Ser Ala Ser Leu Gly Phe Gln Glu Val Leu Ser Val Glu Val
 100 105 110

Thr Leu His Val Ala Ala Asn Phe Ser Val Pro Val Val Ser Ala Pro
 115 120 125

044346

His Ser Pro Ser Gln Asp Glu Leu Thr Phe Thr Cys Thr Ser Ile Asn
 130 135 140

Gly Tyr Pro Arg Pro Asn Val Tyr Trp Ile Asn Lys Thr Asp Asn Ser
 145 150 155 160

Leu Leu Asp Gln Ala Leu Gln Asn Asp Thr Val Phe Leu Asn Met Arg
 165 170 175

Gly Leu Tyr Asp Val Val Ser Val Leu Arg Ile Ala Arg Thr Pro Ser
 180 185 190

Val Asn Ile Gly Cys Cys Ile Glu Asn Val Leu Leu Gln Gln Asn Leu
 195 200 205

Thr Val Gly Ser Gln Thr Gly Asn Asp Ile Gly Glu Arg Asp Lys Ile
 210 215 220

Thr Glu Asn Pro Val Ser Thr Gly Glu Lys Asn Ala Ala Thr
 225 230 235

<210> 661

<211> 238

<212> БЕЛОК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> ICOSL v203 ECD

<400> 661

Asp Thr Gln Glu Lys Glu Val Arg Ala Met Val Gly Ser Asp Val Glu
 1 5 10 15

Leu Ser Cys Ala Cys Pro Glu Gly Ser Arg Phe Asp Leu Asn Asp Val
 20 25 30

Tyr Val Tyr Trp Gln Thr Ser Glu Ser Lys Thr Val Val Thr Tyr His
 35 40 45

Ile Pro Gln Thr Ser Ser Leu Glu Tyr Val Asp Ser Arg Tyr Arg Asn
 50 55 60

Arg Ala Leu Met Ser Pro Ala Gly Met Leu Arg Gly Asp Phe Ser Leu
 65 70 75 80

Arg Leu Phe Asn Val Thr Pro Gln Asp Glu Gln Lys Phe His Cys Leu
 85 90 95

Val Leu Ser Ala Ser Leu Gly Phe Gln Glu Val Leu Ser Val Glu Val

044346

100 105 110
 Thr Leu His Val Ala Ala Asn Phe Ser Val Pro Val Val Ser Ala Pro
 115 120 125
 His Ser Pro Ser Gln Asp Glu Leu Thr Phe Thr Cys Thr Ser Ile Asn
 130 135 140
 Gly Tyr Pro Arg Pro Asn Val Tyr Trp Ile Asn Lys Thr Asp Asn Ser
 145 150 155 160
 Leu Leu Asp Gln Ala Leu Gln Asn Asp Thr Val Phe Leu Asn Met Arg
 165 170 175
 Gly Leu Tyr Asp Val Val Ser Val Leu Arg Ile Ala Arg Thr Pro Ser
 180 185 190
 Val Asn Ile Gly Cys Cys Ile Glu Asn Val Leu Leu Gln Gln Asn Leu
 195 200 205
 Thr Val Gly Ser Gln Thr Gly Asn Asp Ile Gly Glu Arg Asp Lys Ile
 210 215 220
 Thr Glu Asn Pro Val Ser Thr Gly Glu Lys Asn Ala Ala Thr
 225 230 235
 <210> 662
 <211> 238
 <212> БЕЛОК
 <213> Искусственная последовательность
 <220>
 <223> ICOSL v204 ECD
 <400> 662
 Asp Thr Gln Glu Lys Glu Val Arg Ala Met Val Gly Ser Asp Val Glu
 1 5 10 15
 Leu Ser Cys Ala Cys Pro Glu Gly Ser Arg Phe Asp Leu Asn Asp Val
 20 25 30
 Tyr Val Tyr Trp Gln Thr Ser Glu Ser Lys Thr Val Val Thr Tyr His
 35 40 45
 Ile Pro Gln Val Ser Ser Leu Glu Leu Val Asp Ser Arg Tyr Arg Asn
 50 55 60
 Arg Ala Leu Met Ser Pro Ala Gly Met Leu Arg Gly Asp Phe Ser Leu
 65 70 75 80

044346

Arg Leu Phe Asn Val Thr Pro Gln Asp Glu Gln Lys Phe His Cys Leu
85 90 95

Val Leu Ser Ala Ser Leu Gly Phe Gln Glu Val Leu Ser Val Glu Val
100 105 110

Thr Leu His Val Ala Ala Asn Phe Ser Val Pro Val Val Ser Ala Pro
115 120 125

His Ser Pro Ser Gln Asp Glu Leu Thr Phe Thr Cys Thr Ser Ile Asn
130 135 140

Gly Tyr Pro Arg Pro Asn Val Tyr Trp Ile Asn Lys Thr Asp Asn Ser
145 150 155 160

Leu Leu Asp Gln Ala Leu Gln Asn Asp Thr Val Phe Leu Asn Met Arg
165 170 175

Gly Leu Tyr Asp Val Val Ser Val Leu Arg Ile Ala Arg Thr Pro Ser
180 185 190

Val Asn Ile Gly Cys Cys Ile Glu Asn Val Leu Leu Gln Gln Asn Leu
195 200 205

Thr Val Gly Ser Gln Thr Gly Asn Asp Ile Gly Glu Arg Asp Lys Ile
210 215 220

Thr Glu Asn Pro Val Ser Thr Gly Glu Lys Asn Ala Ala Thr
225 230 235

<210> 663

<211> 238

<212> БЕЛОК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> ICOSL v205 ECD

<400> 663

Asp Thr Gln Glu Lys Glu Val Arg Ala Met Val Gly Ser Asp Val Glu
1 5 10 15

Leu Ser Cys Ala Cys Pro Glu Gly Ser Arg Phe Asp Leu Asn Asp Val
20 25 30

Tyr Val Tyr Trp Gln Thr Ser Glu Ser Lys Thr Val Val Thr Tyr His
35 40 45

044346

Ile Pro Gln His Ser Ser Leu Glu Tyr Val Asp Ser Arg Tyr Arg Asn
50 55 60

Arg Ala Leu Met Ser Pro Ala Gly Met Leu Arg Gly Asp Phe Ser Leu
65 70 75 80

Arg Leu Phe Asn Val Thr Pro Gln Asp Glu Gln Lys Phe His Cys Leu
85 90 95

Val Leu Ser Lys Ser Leu Gly Phe Gln Glu Val Leu Ser Val Glu Val
100 105 110

Thr Leu His Val Ala Ala Asn Phe Ser Val Pro Val Val Ser Ala Pro
115 120 125

His Ser Pro Ser Gln Asp Glu Leu Thr Phe Thr Cys Thr Ser Ile Asn
130 135 140

Gly Tyr Pro Arg Pro Asn Val Tyr Trp Ile Asn Lys Thr Asp Asn Ser
145 150 155 160

Leu Leu Asp Gln Ala Leu Gln Asn Asp Thr Val Phe Leu Asn Met Arg
165 170 175

Gly Leu Tyr Asp Val Val Ser Val Leu Arg Ile Ala Arg Thr Pro Ser
180 185 190

Val Asn Ile Gly Cys Cys Ile Glu Asn Val Leu Leu Gln Gln Asn Leu
195 200 205

Thr Val Gly Ser Gln Thr Gly Asn Asp Ile Gly Glu Arg Asp Lys Ile
210 215 220

Thr Glu Asn Pro Val Ser Thr Gly Glu Lys Asn Ala Ala Thr
225 230 235

<210> 664

<211> 238

<212> БЕЛОК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> ICOSL v206 ECD

<400> 664

Asp Thr Gln Glu Lys Glu Val Arg Ala Met Val Gly Ser Asp Val Glu
1 5 10 15

044346

Leu Ser Cys Ala Cys Pro Glu Gly Ser Arg Phe Asp Leu Asn Asp Val
20 25 30

Tyr Val Tyr Trp Gln Thr Ser Glu Ser Lys Thr Val Val Thr Tyr His
35 40 45

Ile Pro Gln Lys Ser Ser Leu Glu Tyr Val Asp Ser Arg Tyr Arg Asn
50 55 60

Arg Ala Leu Met Ser Pro Ala Gly Met Leu Arg Gly Asp Phe Ser Leu
65 70 75 80

Arg Leu Phe Asn Val Thr Pro Gln Asp Glu Gln Lys Phe His Cys Leu
85 90 95

Val Leu Ser Arg Ser Leu Gly Phe Gln Glu Val Leu Ser Val Glu Val
100 105 110

Thr Leu His Val Ala Ala Asn Phe Ser Val Pro Val Val Ser Ala Pro
115 120 125

His Ser Pro Ser Gln Asp Glu Leu Thr Phe Thr Cys Thr Ser Ile Asn
130 135 140

Gly Tyr Pro Arg Pro Asn Val Tyr Trp Ile Asn Lys Thr Asp Asn Ser
145 150 155 160

Leu Leu Asp Gln Ala Leu Gln Asn Asp Thr Val Phe Leu Asn Met Arg
165 170 175

Gly Leu Tyr Asp Val Val Ser Val Leu Arg Ile Ala Arg Thr Pro Ser
180 185 190

Val Asn Ile Gly Cys Cys Ile Glu Asn Val Leu Leu Gln Gln Asn Leu
195 200 205

Thr Val Gly Ser Gln Thr Gly Asn Asp Ile Gly Glu Arg Asp Lys Ile
210 215 220

Thr Glu Asn Pro Val Ser Thr Gly Glu Lys Asn Ala Ala Thr
225 230 235

<210> 665

<211> 238

<212> БЕЛОК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> ICOSL v207 ECD

044346

<400> 665

Asp Thr Gln Glu Lys Glu Val Arg Ala Met Val Gly Ser Asp Val Glu
1 5 10 15

Leu Ser Cys Ala Cys Pro Glu Gly Ser Arg Phe Asp Leu Asn Asp Val
20 25 30

Tyr Val Tyr Trp Gln Thr Ser Glu Ser Lys Thr Val Val Thr Tyr His
35 40 45

Ile Pro Gln Leu Ser Ser Leu Glu His Val Asp Ser Arg Tyr Arg Asn
50 55 60

Arg Ala Leu Met Ser Pro Ala Gly Met Leu Arg Gly Asp Phe Ser Leu
65 70 75 80

Arg Leu Phe Asn Val Thr Pro Gln Asp Glu Gln Lys Phe His Cys Leu
85 90 95

Val Leu Ser Arg Ser Leu Gly Phe Gln Glu Val Leu Ser Val Glu Val
100 105 110

Thr Leu His Val Ala Ala Asn Phe Ser Val Pro Val Val Ser Ala Pro
115 120 125

His Ser Pro Ser Gln Asp Glu Leu Thr Phe Thr Cys Thr Ser Ile Asn
130 135 140

Gly Tyr Pro Arg Pro Asn Val Tyr Trp Ile Asn Lys Thr Asp Asn Ser
145 150 155 160

Leu Leu Asp Gln Ala Leu Gln Asn Asp Thr Val Phe Leu Asn Met Arg
165 170 175

Gly Leu Tyr Asp Val Val Ser Val Leu Arg Ile Ala Arg Thr Pro Ser
180 185 190

Val Asn Ile Gly Cys Cys Ile Glu Asn Val Leu Leu Gln Gln Asn Leu
195 200 205

Thr Val Gly Ser Gln Thr Gly Asn Asp Ile Gly Glu Arg Asp Lys Ile
210 215 220

Thr Glu Asn Pro Val Ser Thr Gly Glu Lys Asn Ala Ala Thr
225 230 235

<210> 666
 <211> 238
 <212> БЕЛОК
 <213> Искусственная последовательность

<220>
 <223> ICOSL v208 ECD

<400> 666

Asp Thr Gln Glu Lys Glu Val Arg Ala Met Val Gly Ser Asp Val Glu
 1 5 10 15

Leu Ser Cys Ala Cys Pro Glu Gly Ser Arg Phe Asp Leu Asn Asp Val
 20 25 30

Tyr Val Tyr Trp Gln Thr Ser Glu Ser Lys Thr Val Val Thr Tyr His
 35 40 45

Ile Pro Gln Arg Ser Ser Leu Glu Phe Val Asp Ser Arg Tyr Arg Asn
 50 55 60

Arg Ala Leu Met Ser Pro Ala Gly Met Leu Arg Gly Asp Phe Ser Leu
 65 70 75 80

Arg Leu Phe Asn Val Thr Pro Gln Asp Glu Gln Lys Phe His Cys Leu
 85 90 95

Val Leu Ser Asn Ser Leu Gly Phe Gln Glu Val Leu Ser Val Glu Val
 100 105 110

Thr Leu His Val Ala Ala Asn Phe Ser Val Pro Val Val Ser Ala Pro
 115 120 125

His Ser Pro Ser Gln Asp Glu Leu Thr Phe Thr Cys Thr Ser Ile Asn
 130 135 140

Gly Tyr Pro Arg Pro Asn Val Tyr Trp Ile Asn Lys Thr Asp Asn Ser
 145 150 155 160

Leu Leu Asp Gln Ala Leu Gln Asn Asp Thr Val Phe Leu Asn Met Arg
 165 170 175

Gly Leu Tyr Asp Val Val Ser Val Leu Arg Ile Ala Arg Thr Pro Ser
 180 185 190

Val Asn Ile Gly Cys Cys Ile Glu Asn Val Leu Leu Gln Gln Asn Leu
 195 200 205

Thr Val Gly Ser Gln Thr Gly Asn Asp Ile Gly Glu Arg Asp Lys Ile

044346

210 215 220

Thr Glu Asn Pro Val Ser Thr Gly Glu Lys Asn Ala Ala Thr
 225 230 235

<210> 667
 <211> 238
 <212> БЕЛОК
 <213> Искусственная последовательность

<220>
 <223> ICOSL v209 ECD

<400> 667

Asp Thr Gln Glu Lys Glu Val Arg Ala Met Val Gly Ser Asp Val Glu
 1 5 10 15

Leu Ser Cys Ala Cys Pro Glu Gly Ser Arg Phe Asp Leu Asn Asp Val
 20 25 30

Tyr Val Tyr Trp Gln Thr Ser Glu Ser Lys Thr Val Val Thr Tyr His
 35 40 45

Ile Pro Gln Arg Ser Ser Leu Glu Phe Val Asp Ser Arg Tyr Arg Asn
 50 55 60

Arg Ala Leu Met Ser Pro Ala Gly Met Leu Arg Gly Asp Phe Ser Leu
 65 70 75 80

Arg Leu Phe Asn Val Thr Pro Gln Asp Glu Gln Lys Phe His Cys Leu
 85 90 95

Val Leu Ser Pro Ser Leu Gly Phe Gln Glu Val Leu Ser Val Glu Val
 100 105 110

Thr Leu His Val Ala Ala Asn Phe Ser Val Pro Val Val Ser Ala Pro
 115 120 125

His Ser Pro Ser Gln Asp Glu Leu Thr Phe Thr Cys Thr Ser Ile Asn
 130 135 140

Gly Tyr Pro Arg Pro Asn Val Tyr Trp Ile Asn Lys Thr Asp Asn Ser
 145 150 155 160

Leu Leu Asp Gln Ala Leu Gln Asn Asp Thr Val Phe Leu Asn Met Arg
 165 170 175

Gly Leu Tyr Asp Val Val Ser Val Leu Arg Ile Ala Arg Thr Pro Ser
 180 185 190

Val Asn Ile Gly Cys Cys Ile Glu Asn Val Leu Leu Gln Gln Asn Leu
 195 200 205

Thr Val Gly Ser Gln Thr Gly Asn Asp Ile Gly Glu Arg Asp Lys Ile
 210 215 220

Thr Glu Asn Pro Val Ser Thr Gly Glu Lys Asn Ala Ala Thr
 225 230 235

<210> 668

<211> 238

<212> БЕЛОК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> N52R, N57F, Q100R

<400> 668

Asp Thr Gln Glu Lys Glu Val Arg Ala Met Val Gly Ser Asp Val Glu
 1 5 10 15

Leu Ser Cys Ala Cys Pro Glu Gly Ser Arg Phe Asp Leu Asn Asp Val
 20 25 30

Tyr Val Tyr Trp Gln Thr Ser Glu Ser Lys Thr Val Val Thr Tyr His
 35 40 45

Ile Pro Gln Arg Ser Ser Leu Glu Phe Val Asp Ser Arg Tyr Arg Asn
 50 55 60

Arg Ala Leu Met Ser Pro Ala Gly Met Leu Arg Gly Asp Phe Ser Leu
 65 70 75 80

Arg Leu Phe Asn Val Thr Pro Gln Asp Glu Gln Lys Phe His Cys Leu
 85 90 95

Val Leu Ser Arg Ser Leu Gly Phe Gln Glu Val Leu Ser Val Glu Val
 100 105 110

Thr Leu His Val Ala Ala Asn Phe Ser Val Pro Val Val Ser Ala Pro
 115 120 125

His Ser Pro Ser Gln Asp Glu Leu Thr Phe Thr Cys Thr Ser Ile Asn
 130 135 140

Gly Tyr Pro Arg Pro Asn Val Tyr Trp Ile Asn Lys Thr Asp Asn Ser
 145 150 155 160

044346

Leu Leu Asp Gln Ala Leu Gln Asn Asp Thr Val Phe Leu Asn Met Arg
 165 170 175

Gly Leu Tyr Asp Val Val Ser Val Leu Arg Ile Ala Arg Thr Pro Ser
 180 185 190

Val Asn Ile Gly Cys Cys Ile Glu Asn Val Leu Leu Gln Gln Asn Leu
 195 200 205

Thr Val Gly Ser Gln Thr Gly Asn Asp Ile Gly Glu Arg Asp Lys Ile
 210 215 220

Thr Glu Asn Pro Val Ser Thr Gly Glu Lys Asn Ala Ala Thr
 225 230 235

<210> 669

<211> 238

<212> БЕЛОК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> ICOSL v211 ECD

<400> 669

Asp Thr Gln Glu Lys Glu Val Arg Ala Met Val Gly Ser Asp Val Glu
 1 5 10 15

Leu Ser Cys Ala Cys Pro Glu Gly Ser Arg Phe Asp Leu Asn Asp Val
 20 25 30

Tyr Val Tyr Trp Gln Thr Ser Glu Ser Lys Thr Val Val Thr Tyr His
 35 40 45

Ile Pro Gln Arg Ser Ser Leu Glu Phe Val Asp Ser Arg Tyr Arg Asn
 50 55 60

Arg Ala Leu Met Ser Pro Ala Gly Met Leu Arg Gly Asp Phe Ser Leu
 65 70 75 80

Arg Leu Phe Asn Val Thr Pro Gln Asp Glu Gln Lys Phe His Cys Leu
 85 90 95

Val Leu Ser Thr Ser Leu Gly Phe Gln Glu Val Leu Ser Val Glu Val
 100 105 110

Thr Leu His Val Ala Ala Asn Phe Ser Val Pro Val Val Ser Ala Pro
 115 120 125

044346

His Ser Pro Ser Gln Asp Glu Leu Thr Phe Thr Cys Thr Ser Ile Asn
 130 135 140

Gly Tyr Pro Arg Pro Asn Val Tyr Trp Ile Asn Lys Thr Asp Asn Ser
 145 150 155 160

Leu Leu Asp Gln Ala Leu Gln Asn Asp Thr Val Phe Leu Asn Met Arg
 165 170 175

Gly Leu Tyr Asp Val Val Ser Val Leu Arg Ile Ala Arg Thr Pro Ser
 180 185 190

Val Asn Ile Gly Cys Cys Ile Glu Asn Val Leu Leu Gln Gln Asn Leu
 195 200 205

Thr Val Gly Ser Gln Thr Gly Asn Asp Ile Gly Glu Arg Asp Lys Ile
 210 215 220

Thr Glu Asn Pro Val Ser Thr Gly Glu Lys Asn Ala Ala Thr
 225 230 235

<210> 670

<211> 238

<212> БЕЛОК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> ICOSL v212 ECD

<400> 670

Asp Thr Gln Glu Lys Glu Val Arg Ala Met Val Gly Ser Asp Val Glu
 1 5 10 15

Leu Ser Cys Ala Cys Pro Glu Gly Ser Arg Phe Asp Leu Asn Asp Val
 20 25 30

Tyr Val Tyr Trp Gln Thr Ser Glu Ser Lys Thr Val Val Thr Tyr His
 35 40 45

Ile Pro Gln Arg Ser Ser Leu Glu His Val Asp Ser Arg Tyr Arg Asn
 50 55 60

Arg Ala Leu Met Ser Pro Ala Gly Met Leu Arg Gly Asp Phe Ser Leu
 65 70 75 80

Arg Leu Phe Asn Val Thr Pro Gln Asp Glu Gln Lys Phe His Cys Leu
 85 90 95

Val Leu Ser Lys Ser Leu Gly Phe Gln Glu Val Leu Ser Val Glu Val

044346

100 105 110
 Thr Leu His Val Ala Ala Asn Phe Ser Val Pro Val Val Ser Ala Pro
 115 120 125
 His Ser Pro Ser Gln Asp Glu Leu Thr Phe Thr Cys Thr Ser Ile Asn
 130 135 140
 Gly Tyr Pro Arg Pro Asn Val Tyr Trp Ile Asn Lys Thr Asp Asn Ser
 145 150 155 160
 Leu Leu Asp Gln Ala Leu Gln Asn Asp Thr Val Phe Leu Asn Met Arg
 165 170 175
 Gly Leu Tyr Asp Val Val Ser Val Leu Arg Ile Ala Arg Thr Pro Ser
 180 185 190
 Val Asn Ile Gly Cys Cys Ile Glu Asn Val Leu Leu Gln Gln Asn Leu
 195 200 205
 Thr Val Gly Ser Gln Thr Gly Asn Asp Ile Gly Glu Arg Asp Lys Ile
 210 215 220
 Thr Glu Asn Pro Val Ser Thr Gly Glu Lys Asn Ala Ala Thr
 225 230 235
 <210> 671
 <211> 238
 <212> БЕЛОК
 <213> Искусственная последовательность
 <220>
 <223> ICOSL v213 ECD
 <400> 671
 Asp Thr Gln Glu Lys Glu Val Arg Ala Met Val Gly Ser Asp Val Glu
 1 5 10 15
 Leu Ser Cys Ala Cys Pro Glu Gly Ser Arg Phe Asp Leu Asn Asp Val
 20 25 30
 Tyr Val Tyr Trp Gln Thr Ser Glu Ser Lys Thr Val Val Thr Tyr His
 35 40 45
 Ile Pro Gln Arg Ser Ser Leu Glu Leu Val Asp Ser Arg Tyr Arg Asn
 50 55 60
 Arg Ala Leu Met Ser Pro Ala Gly Met Leu Arg Gly Asp Phe Ser Leu
 65 70 75 80

044346

Arg Leu Phe Asn Val Thr Pro Gln Asp Glu Gln Lys Phe His Cys Leu
85 90 95

Val Leu Ser Ser Ser Leu Gly Phe Gln Glu Val Leu Ser Val Glu Val
100 105 110

Thr Leu His Val Ala Ala Asn Phe Ser Val Pro Val Val Ser Ala Pro
115 120 125

His Ser Pro Ser Gln Asp Glu Leu Thr Phe Thr Cys Thr Ser Ile Asn
130 135 140

Gly Tyr Pro Arg Pro Asn Val Tyr Trp Ile Asn Lys Thr Asp Asn Ser
145 150 155 160

Leu Leu Asp Gln Ala Leu Gln Asn Asp Thr Val Phe Leu Asn Met Arg
165 170 175

Gly Leu Tyr Asp Val Val Ser Val Leu Arg Ile Ala Arg Thr Pro Ser
180 185 190

Val Asn Ile Gly Cys Cys Ile Glu Asn Val Leu Leu Gln Gln Asn Leu
195 200 205

Thr Val Gly Ser Gln Thr Gly Asn Asp Ile Gly Glu Arg Asp Lys Ile
210 215 220

Thr Glu Asn Pro Val Ser Thr Gly Glu Lys Asn Ala Ala Thr
225 230 235

<210> 672

<211> 238

<212> БЕЛОК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> ICOSL v214 ECD

<400> 672

Asp Thr Gln Glu Lys Glu Val Arg Ala Met Val Gly Ser Asp Val Glu
1 5 10 15

Leu Ser Cys Ala Cys Pro Glu Gly Ser Arg Phe Asp Leu Asn Asp Val
20 25 30

Tyr Val Tyr Trp Gln Thr Ser Glu Ser Lys Thr Val Val Thr Tyr His
35 40 45

044346

Ile Pro Gln Arg Ser Ser Leu Glu Trp Val Asp Ser Arg Tyr Arg Asn
50 55 60

Arg Ala Leu Met Ser Pro Ala Gly Met Leu Arg Gly Asp Phe Ser Leu
65 70 75 80

Arg Leu Phe Asn Val Thr Pro Gln Asp Glu Gln Lys Phe His Cys Leu
85 90 95

Val Leu Ser Lys Ser Leu Gly Phe Gln Glu Val Leu Ser Val Glu Val
100 105 110

Thr Leu His Val Ala Ala Asn Phe Ser Val Pro Val Val Ser Ala Pro
115 120 125

His Ser Pro Ser Gln Asp Glu Leu Thr Phe Thr Cys Thr Ser Ile Asn
130 135 140

Gly Tyr Pro Arg Pro Asn Val Tyr Trp Ile Asn Lys Thr Asp Asn Ser
145 150 155 160

Leu Leu Asp Gln Ala Leu Gln Asn Asp Thr Val Phe Leu Asn Met Arg
165 170 175

Gly Leu Tyr Asp Val Val Ser Val Leu Arg Ile Ala Arg Thr Pro Ser
180 185 190

Val Asn Ile Gly Cys Cys Ile Glu Asn Val Leu Leu Gln Gln Asn Leu
195 200 205

Thr Val Gly Ser Gln Thr Gly Asn Asp Ile Gly Glu Arg Asp Lys Ile
210 215 220

Thr Glu Asn Pro Val Ser Thr Gly Glu Lys Asn Ala Ala Thr
225 230 235

<210> 673

<211> 238

<212> БЕЛОК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> ICOSL v215 ECD

<400> 673

Asp Thr Gln Glu Lys Glu Val Arg Ala Met Val Gly Ser Asp Val Glu
1 5 10 15

044346

Leu Ser Cys Ala Cys Pro Glu Gly Ser Arg Phe Asp Leu Asn Asp Val
 20 25 30

Tyr Val Tyr Trp Gln Thr Ser Glu Ser Lys Thr Val Val Thr Tyr His
 35 40 45

Ile Pro Gln Arg Ser Ser Leu Glu Trp Val Asp Ser Arg Tyr Arg Asn
 50 55 60

Arg Ala Leu Met Ser Pro Ala Gly Met Leu Arg Gly Asp Phe Ser Leu
 65 70 75 80

Arg Leu Phe Asn Val Thr Pro Gln Asp Glu Gln Lys Phe His Cys Leu
 85 90 95

Val Leu Ser Gln Ser Leu Gly Phe Gln Glu Val Leu Ser Val Glu Val
 100 105 110

Thr Leu His Val Ala Ala Asn Phe Ser Val Pro Val Val Ser Ala Pro
 115 120 125

His Ser Pro Ser Gln Asp Glu Leu Thr Phe Thr Cys Thr Ser Ile Asn
 130 135 140

Gly Tyr Pro Arg Pro Asn Val Tyr Trp Ile Asn Lys Thr Asp Asn Ser
 145 150 155 160

Leu Leu Asp Gln Ala Leu Gln Asn Asp Thr Val Phe Leu Asn Met Arg
 165 170 175

Gly Leu Tyr Asp Val Val Ser Val Leu Arg Ile Ala Arg Thr Pro Ser
 180 185 190

Val Asn Ile Gly Cys Cys Ile Glu Asn Val Leu Leu Gln Gln Asn Leu
 195 200 205

Thr Val Gly Ser Gln Thr Gly Asn Asp Ile Gly Glu Arg Asp Lys Ile
 210 215 220

Thr Glu Asn Pro Val Ser Thr Gly Glu Lys Asn Ala Ala Thr
 225 230 235

<210> 674

<211> 238

<212> БЕЛОК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> ICOSL v216 ECD

044346

<400> 674

Asp Thr Gln Glu Lys Glu Val Arg Ala Met Val Gly Ser Asp Val Glu
 1 5 10 15

Leu Ser Cys Ala Cys Pro Glu Gly Ser Arg Phe Asp Leu Asn Asp Val
 20 25 30

Tyr Val Tyr Trp Gln Thr Ser Glu Ser Lys Thr Val Val Thr Tyr His
 35 40 45

Ile Pro Gln Arg Ser Ser Leu Glu Tyr Val Asp Ser Arg Tyr Arg Asn
 50 55 60

Arg Ala Leu Met Ser Pro Ala Gly Met Leu Arg Gly Asp Phe Ser Leu
 65 70 75 80

Arg Leu Phe Asn Val Thr Pro Gln Asp Glu Gln Lys Phe His Cys Leu
 85 90 95

Val Leu Ser Arg Ser Leu Gly Phe Gln Glu Val Leu Ser Val Glu Val
 100 105 110

Thr Leu His Val Ala Ala Asn Phe Ser Val Pro Val Val Ser Ala Pro
 115 120 125

His Ser Pro Ser Gln Asp Glu Leu Thr Phe Thr Cys Thr Ser Ile Asn
 130 135 140

Gly Tyr Pro Arg Pro Asn Val Tyr Trp Ile Asn Lys Thr Asp Asn Ser
 145 150 155 160

Leu Leu Asp Gln Ala Leu Gln Asn Asp Thr Val Phe Leu Asn Met Arg
 165 170 175

Gly Leu Tyr Asp Val Val Ser Val Leu Arg Ile Ala Arg Thr Pro Ser
 180 185 190

Val Asn Ile Gly Cys Cys Ile Glu Asn Val Leu Leu Gln Gln Asn Leu
 195 200 205

Thr Val Gly Ser Gln Thr Gly Asn Asp Ile Gly Glu Arg Asp Lys Ile
 210 215 220

Thr Glu Asn Pro Val Ser Thr Gly Glu Lys Asn Ala Ala Thr
 225 230 235

<210> 675
 <211> 238
 <212> БЕЛОК
 <213> Искусственная последовательность

<220>
 <223> ICOSL v217 ECD

<400> 675

Asp Thr Gln Glu Lys Glu Val Arg Ala Met Val Gly Ser Asp Val Glu
 1 5 10 15

Leu Ser Cys Ala Cys Pro Glu Gly Ser Arg Phe Asp Leu Asn Asp Val
 20 25 30

Tyr Val Tyr Trp Gln Thr Ser Glu Ser Lys Thr Val Val Thr Tyr His
 35 40 45

Ile Pro Gln Cys Ser Ser Leu Glu Glu Val Asp Ser Arg Tyr Arg Asn
 50 55 60

Arg Ala Leu Met Ser Pro Ala Gly Met Leu Arg Gly Asp Phe Ser Leu
 65 70 75 80

Arg Leu Phe Asn Val Thr Pro Gln Asp Glu Gln Lys Phe His Cys Leu
 85 90 95

Val Leu Ser Ser Ser Leu Gly Phe Gln Glu Val Leu Ser Val Glu Val
 100 105 110

Thr Leu His Val Ala Ala Asn Phe Ser Val Pro Val Val Ser Ala Pro
 115 120 125

His Ser Pro Ser Gln Asp Glu Leu Thr Phe Thr Cys Thr Ser Ile Asn
 130 135 140

Gly Tyr Pro Arg Pro Asn Val Tyr Trp Ile Asn Lys Thr Asp Asn Ser
 145 150 155 160

Leu Leu Asp Gln Ala Leu Gln Asn Asp Thr Val Phe Leu Asn Met Arg
 165 170 175

Gly Leu Tyr Asp Val Val Ser Val Leu Arg Ile Ala Arg Thr Pro Ser
 180 185 190

Val Asn Ile Gly Cys Cys Ile Glu Asn Val Leu Leu Gln Gln Asn Leu
 195 200 205

Thr Val Gly Ser Gln Thr Gly Asn Asp Ile Gly Glu Arg Asp Lys Ile

044346

210 215 220

Thr Glu Asn Pro Val Ser Thr Gly Glu Lys Asn Ala Ala Thr
 225 230 235

<210> 676
 <211> 238
 <212> БЕЛОК
 <213> Искусственная последовательность

<220>
 <223> ICOSL v218 ECD

<400> 676

Asp Thr Gln Glu Lys Glu Val Arg Ala Met Val Gly Ser Asp Val Glu
 1 5 10 15

Leu Ser Cys Ala Cys Pro Glu Gly Ser Arg Phe Asp Leu Asn Asp Val
 20 25 30

Tyr Val Tyr Trp Gln Thr Ser Glu Ser Lys Thr Val Val Thr Tyr His
 35 40 45

Ile Pro Gln Gly Ser Ser Leu Glu Pro Val Asp Ser Arg Tyr Arg Asn
 50 55 60

Arg Ala Leu Met Ser Pro Ala Gly Met Leu Arg Gly Asp Phe Ser Leu
 65 70 75 80

Arg Leu Phe Asn Val Thr Pro Gln Asp Glu Gln Lys Phe His Cys Leu
 85 90 95

Val Leu Ser Asp Ser Leu Gly Phe Gln Glu Val Leu Ser Val Glu Val
 100 105 110

Thr Leu His Val Ala Ala Asn Phe Ser Val Pro Val Val Ser Ala Pro
 115 120 125

His Ser Pro Ser Gln Asp Glu Leu Thr Phe Thr Cys Thr Ser Ile Asn
 130 135 140

Gly Tyr Pro Arg Pro Asn Val Tyr Trp Ile Asn Lys Thr Asp Asn Ser
 145 150 155 160

Leu Leu Asp Gln Ala Leu Gln Asn Asp Thr Val Phe Leu Asn Met Arg
 165 170 175

Gly Leu Tyr Asp Val Val Ser Val Leu Arg Ile Ala Arg Thr Pro Ser
 180 185 190

Val Asn Ile Gly Cys Cys Ile Glu Asn Val Leu Leu Gln Gln Asn Leu
 195 200 205

Thr Val Gly Ser Gln Thr Gly Asn Asp Ile Gly Glu Arg Asp Lys Ile
 210 215 220

Thr Glu Asn Pro Val Ser Thr Gly Glu Lys Asn Ala Ala Thr
 225 230 235

<210> 677

<211> 238

<212> БЕЛОК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> ICOSL v219 ECD

<400> 677

Asp Thr Gln Glu Lys Glu Val Arg Ala Met Val Gly Ser Asp Val Glu
 1 5 10 15

Leu Ser Cys Ala Cys Pro Glu Gly Ser Arg Phe Asp Leu Asn Asp Val
 20 25 30

Tyr Val Tyr Trp Gln Thr Ser Glu Ser Lys Thr Val Val Thr Tyr His
 35 40 45

Ile Pro Gln Gly Ser Ser Leu Glu Val Val Asp Ser Arg Tyr Arg Asn
 50 55 60

Arg Ala Leu Met Ser Pro Ala Gly Met Leu Arg Gly Asp Phe Ser Leu
 65 70 75 80

Arg Leu Phe Asn Val Thr Pro Gln Asp Glu Gln Lys Phe His Cys Leu
 85 90 95

Val Leu Ser Gly Ser Leu Gly Phe Gln Glu Val Leu Ser Val Glu Val
 100 105 110

Thr Leu His Val Ala Ala Asn Phe Ser Val Pro Val Val Ser Ala Pro
 115 120 125

His Ser Pro Ser Gln Asp Glu Leu Thr Phe Thr Cys Thr Ser Ile Asn
 130 135 140

Gly Tyr Pro Arg Pro Asn Val Tyr Trp Ile Asn Lys Thr Asp Asn Ser
 145 150 155 160

044346

Leu Leu Asp Gln Ala Leu Gln Asn Asp Thr Val Phe Leu Asn Met Arg
 165 170 175

Gly Leu Tyr Asp Val Val Ser Val Leu Arg Ile Ala Arg Thr Pro Ser
 180 185 190

Val Asn Ile Gly Cys Cys Ile Glu Asn Val Leu Leu Gln Gln Asn Leu
 195 200 205

Thr Val Gly Ser Gln Thr Gly Asn Asp Ile Gly Glu Arg Asp Lys Ile
 210 215 220

Thr Glu Asn Pro Val Ser Thr Gly Glu Lys Asn Ala Ala Thr
 225 230 235

<210> 678

<211> 238

<212> БЕЛОК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> ICOSL v220 ECD

<400> 678

Asp Thr Gln Glu Lys Glu Val Arg Ala Met Val Gly Ser Asp Val Glu
 1 5 10 15

Leu Ser Cys Ala Cys Pro Glu Gly Ser Arg Phe Asp Leu Asn Asp Val
 20 25 30

Tyr Val Tyr Trp Gln Thr Ser Glu Ser Lys Thr Val Val Thr Tyr His
 35 40 45

Ile Pro Gln Gly Ser Ser Leu Glu Val Val Asp Ser Arg Tyr Arg Asn
 50 55 60

Arg Ala Leu Met Ser Pro Ala Gly Met Leu Arg Gly Asp Phe Ser Leu
 65 70 75 80

Arg Leu Phe Asn Val Thr Pro Gln Asp Glu Gln Lys Phe His Cys Leu
 85 90 95

Val Leu Ser Gln Ser Leu Gly Phe Gln Glu Val Leu Ser Val Glu Val
 100 105 110

Thr Leu His Val Ala Ala Asn Phe Ser Val Pro Val Val Ser Ala Pro
 115 120 125

044346

His Ser Pro Ser Gln Asp Glu Leu Thr Phe Thr Cys Thr Ser Ile Asn
 130 135 140

Gly Tyr Pro Arg Pro Asn Val Tyr Trp Ile Asn Lys Thr Asp Asn Ser
 145 150 155 160

Leu Leu Asp Gln Ala Leu Gln Asn Asp Thr Val Phe Leu Asn Met Arg
 165 170 175

Gly Leu Tyr Asp Val Val Ser Val Leu Arg Ile Ala Arg Thr Pro Ser
 180 185 190

Val Asn Ile Gly Cys Cys Ile Glu Asn Val Leu Leu Gln Gln Asn Leu
 195 200 205

Thr Val Gly Ser Gln Thr Gly Asn Asp Ile Gly Glu Arg Asp Lys Ile
 210 215 220

Thr Glu Asn Pro Val Ser Thr Gly Glu Lys Asn Ala Ala Thr
 225 230 235

<210> 679
 <211> 238
 <212> БЕЛОК
 <213> Искусственная последовательность

<220>
 <223> ICOSL v221 ECD

<400> 679

Asp Thr Gln Glu Lys Glu Val Arg Ala Met Val Gly Ser Asp Val Glu
 1 5 10 15

Leu Ser Cys Ala Cys Pro Glu Gly Ser Arg Phe Asp Leu Asn Asp Val
 20 25 30

Tyr Val Tyr Trp Gln Thr Ser Glu Ser Lys Thr Val Val Thr Tyr His
 35 40 45

Ile Pro Gln Leu Ser Ser Leu Glu Val Val Asp Ser Arg Tyr Arg Asn
 50 55 60

Arg Ala Leu Met Ser Pro Ala Gly Met Leu Arg Gly Asp Phe Ser Leu
 65 70 75 80

Arg Leu Phe Asn Val Thr Pro Gln Asp Glu Gln Lys Phe His Cys Leu
 85 90 95

Val Leu Ser Gln Ser Leu Gly Phe Gln Glu Val Leu Ser Val Glu Val

044346

100 105 110
 Thr Leu His Val Ala Ala Asn Phe Ser Val Pro Val Val Ser Ala Pro
 115 120 125
 His Ser Pro Ser Gln Asp Glu Leu Thr Phe Thr Cys Thr Ser Ile Asn
 130 135 140
 Gly Tyr Pro Arg Pro Asn Val Tyr Trp Ile Asn Lys Thr Asp Asn Ser
 145 150 155 160
 Leu Leu Asp Gln Ala Leu Gln Asn Asp Thr Val Phe Leu Asn Met Arg
 165 170 175
 Gly Leu Tyr Asp Val Val Ser Val Leu Arg Ile Ala Arg Thr Pro Ser
 180 185 190
 Val Asn Ile Gly Cys Cys Ile Glu Asn Val Leu Leu Gln Gln Asn Leu
 195 200 205
 Thr Val Gly Ser Gln Thr Gly Asn Asp Ile Gly Glu Arg Asp Lys Ile
 210 215 220
 Thr Glu Asn Pro Val Ser Thr Gly Glu Lys Asn Ala Ala Thr
 225 230 235
 <210> 680
 <211> 238
 <212> БЕЛОК
 <213> Искусственная последовательность
 <220>
 <223> ICOSL v222 ECD
 <400> 680
 Asp Thr Gln Glu Lys Glu Val Arg Ala Met Val Gly Ser Asp Val Glu
 1 5 10 15
 Leu Ser Cys Ala Cys Pro Glu Gly Ser Arg Phe Asp Leu Asn Asp Val
 20 25 30
 Tyr Val Tyr Trp Gln Thr Ser Glu Ser Lys Thr Val Val Thr Tyr His
 35 40 45
 Ile Pro Gln Pro Ser Ser Leu Glu Pro Val Asp Ser Arg Tyr Arg Asn
 50 55 60
 Arg Ala Leu Met Ser Pro Ala Gly Met Leu Arg Gly Asp Phe Ser Leu
 65 70 75 80

044346

Arg Leu Phe Asn Val Thr Pro Gln Asp Glu Gln Lys Phe His Cys Leu
85 90 95

Val Leu Ser Gln Ser Leu Gly Phe Gln Glu Val Leu Ser Val Glu Val
100 105 110

Thr Leu His Val Ala Ala Asn Phe Ser Val Pro Val Val Ser Ala Pro
115 120 125

His Ser Pro Ser Gln Asp Glu Leu Thr Phe Thr Cys Thr Ser Ile Asn
130 135 140

Gly Tyr Pro Arg Pro Asn Val Tyr Trp Ile Asn Lys Thr Asp Asn Ser
145 150 155 160

Leu Leu Asp Gln Ala Leu Gln Asn Asp Thr Val Phe Leu Asn Met Arg
165 170 175

Gly Leu Tyr Asp Val Val Ser Val Leu Arg Ile Ala Arg Thr Pro Ser
180 185 190

Val Asn Ile Gly Cys Cys Ile Glu Asn Val Leu Leu Gln Gln Asn Leu
195 200 205

Thr Val Gly Ser Gln Thr Gly Asn Asp Ile Gly Glu Arg Asp Lys Ile
210 215 220

Thr Glu Asn Pro Val Ser Thr Gly Glu Lys Asn Ala Ala Thr
225 230 235

<210> 681

<211> 238

<212> БЕЛОК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> ICOSL v223 ECD

<400> 681

Asp Thr Gln Glu Lys Glu Val Arg Ala Met Val Gly Ser Asp Val Glu
1 5 10 15

Leu Ser Cys Ala Cys Pro Glu Gly Ser Arg Phe Asp Leu Asn Asp Val
20 25 30

Tyr Val Tyr Trp Gln Thr Ser Glu Ser Lys Thr Val Val Thr Tyr His
35 40 45

044346

Ile Pro Gln Pro Ser Ser Leu Glu Ser Val Asp Ser Arg Tyr Arg Asn
50 55 60

Arg Ala Leu Met Ser Pro Ala Gly Met Leu Arg Gly Asp Phe Ser Leu
65 70 75 80

Arg Leu Phe Asn Val Thr Pro Gln Asp Glu Gln Lys Phe His Cys Leu
85 90 95

Val Leu Ser Gly Ser Leu Gly Phe Gln Glu Val Leu Ser Val Glu Val
100 105 110

Thr Leu His Val Ala Ala Asn Phe Ser Val Pro Val Val Ser Ala Pro
115 120 125

His Ser Pro Ser Gln Asp Glu Leu Thr Phe Thr Cys Thr Ser Ile Asn
130 135 140

Gly Tyr Pro Arg Pro Asn Val Tyr Trp Ile Asn Lys Thr Asp Asn Ser
145 150 155 160

Leu Leu Asp Gln Ala Leu Gln Asn Asp Thr Val Phe Leu Asn Met Arg
165 170 175

Gly Leu Tyr Asp Val Val Ser Val Leu Arg Ile Ala Arg Thr Pro Ser
180 185 190

Val Asn Ile Gly Cys Cys Ile Glu Asn Val Leu Leu Gln Gln Asn Leu
195 200 205

Thr Val Gly Ser Gln Thr Gly Asn Asp Ile Gly Glu Arg Asp Lys Ile
210 215 220

Thr Glu Asn Pro Val Ser Thr Gly Glu Lys Asn Ala Ala Thr
225 230 235

<210> 682

<211> 238

<212> БЕЛОК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> ICOSL v224 ECD

<400> 682

Asp Thr Gln Glu Lys Glu Val Arg Ala Met Val Gly Ser Asp Val Glu
1 5 10 15

044346

Leu Ser Cys Ala Cys Pro Glu Gly Ser Arg Phe Asp Leu Asn Asp Val
20 25 30

Tyr Val Tyr Trp Gln Thr Ser Glu Ser Lys Thr Val Val Thr Tyr His
35 40 45

Ile Pro Gln Ser Ser Ser Leu Glu Leu Val Asp Ser Arg Tyr Arg Asn
50 55 60

Arg Ala Leu Met Ser Pro Ala Gly Met Leu Arg Gly Asp Phe Ser Leu
65 70 75 80

Arg Leu Phe Asn Val Thr Pro Gln Asp Glu Gln Lys Phe His Cys Leu
85 90 95

Val Leu Ser Gly Ser Leu Gly Phe Gln Glu Val Leu Ser Val Glu Val
100 105 110

Thr Leu His Val Ala Ala Asn Phe Ser Val Pro Val Val Ser Ala Pro
115 120 125

His Ser Pro Ser Gln Asp Glu Leu Thr Phe Thr Cys Thr Ser Ile Asn
130 135 140

Gly Tyr Pro Arg Pro Asn Val Tyr Trp Ile Asn Lys Thr Asp Asn Ser
145 150 155 160

Leu Leu Asp Gln Ala Leu Gln Asn Asp Thr Val Phe Leu Asn Met Arg
165 170 175

Gly Leu Tyr Asp Val Val Ser Val Leu Arg Ile Ala Arg Thr Pro Ser
180 185 190

Val Asn Ile Gly Cys Cys Ile Glu Asn Val Leu Leu Gln Gln Asn Leu
195 200 205

Thr Val Gly Ser Gln Thr Gly Asn Asp Ile Gly Glu Arg Asp Lys Ile
210 215 220

Thr Glu Asn Pro Val Ser Thr Gly Glu Lys Asn Ala Ala Thr
225 230 235

<210> 683

<211> 238

<212> БЕЛОК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> ICOSL v225 ECD

044346

<400> 683

Asp Thr Gln Glu Lys Glu Val Arg Ala Met Val Gly Ser Asp Val Glu
1 5 10 15

Leu Ser Cys Ala Cys Pro Glu Gly Ser Arg Phe Asp Leu Asn Asp Val
20 25 30

Tyr Val Tyr Trp Gln Thr Ser Glu Ser Lys Thr Val Val Thr Tyr His
35 40 45

Ile Pro Gln Thr Ser Ser Leu Glu Lys Val Asp Ser Arg Tyr Arg Asn
50 55 60

Arg Ala Leu Met Ser Pro Ala Gly Met Leu Arg Gly Asp Phe Ser Leu
65 70 75 80

Arg Leu Phe Asn Val Thr Pro Gln Asp Glu Gln Lys Phe His Cys Leu
85 90 95

Val Leu Ser Pro Ser Leu Gly Phe Gln Glu Val Leu Ser Val Glu Val
100 105 110

Thr Leu His Val Ala Ala Asn Phe Ser Val Pro Val Val Ser Ala Pro
115 120 125

His Ser Pro Ser Gln Asp Glu Leu Thr Phe Thr Cys Thr Ser Ile Asn
130 135 140

Gly Tyr Pro Arg Pro Asn Val Tyr Trp Ile Asn Lys Thr Asp Asn Ser
145 150 155 160

Leu Leu Asp Gln Ala Leu Gln Asn Asp Thr Val Phe Leu Asn Met Arg
165 170 175

Gly Leu Tyr Asp Val Val Ser Val Leu Arg Ile Ala Arg Thr Pro Ser
180 185 190

Val Asn Ile Gly Cys Cys Ile Glu Asn Val Leu Leu Gln Gln Asn Leu
195 200 205

Thr Val Gly Ser Gln Thr Gly Asn Asp Ile Gly Glu Arg Asp Lys Ile
210 215 220

Thr Glu Asn Pro Val Ser Thr Gly Glu Lys Asn Ala Ala Thr
225 230 235

044346

<210> 684
 <211> 238
 <212> БЕЛОК
 <213> Искусственная последовательность

<220>
 <223> ICOSL v226 ECD

<400> 684

Asp Thr Gln Glu Lys Glu Val Arg Ala Met Val Gly Ser Asp Val Glu
 1 5 10 15

Leu Ser Cys Ala Cys Pro Glu Gly Ser Arg Phe Asp Leu Asn Asp Val
 20 25 30

Tyr Val Tyr Trp Gln Thr Ser Glu Ser Lys Thr Val Val Thr Tyr His
 35 40 45

Ile Pro Gln Val Ser Ser Leu Glu Thr Val Asp Ser Arg Tyr Arg Asn
 50 55 60

Arg Ala Leu Met Ser Pro Ala Gly Met Leu Arg Gly Asp Phe Ser Leu
 65 70 75 80

Arg Leu Phe Asn Val Thr Pro Gln Asp Glu Gln Lys Phe His Cys Leu
 85 90 95

Val Leu Ser Leu Ser Leu Gly Phe Gln Glu Val Leu Ser Val Glu Val
 100 105 110

Thr Leu His Val Ala Ala Asn Phe Ser Val Pro Val Val Ser Ala Pro
 115 120 125

His Ser Pro Ser Gln Asp Glu Leu Thr Phe Thr Cys Thr Ser Ile Asn
 130 135 140

Gly Tyr Pro Arg Pro Asn Val Tyr Trp Ile Asn Lys Thr Asp Asn Ser
 145 150 155 160

Leu Leu Asp Gln Ala Leu Gln Asn Asp Thr Val Phe Leu Asn Met Arg
 165 170 175

Gly Leu Tyr Asp Val Val Ser Val Leu Arg Ile Ala Arg Thr Pro Ser
 180 185 190

Val Asn Ile Gly Cys Cys Ile Glu Asn Val Leu Leu Gln Gln Asn Leu
 195 200 205

Thr Val Gly Ser Gln Thr Gly Asn Asp Ile Gly Glu Arg Asp Lys Ile

044346

210 215 220
Thr Glu Asn Pro Val Ser Thr Gly Glu Lys Asn Ala Ala Thr
225 230 235
<210> 685
<211> 238
<212> БЕЛОК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> ICOSL v227 ECD
<400> 685
Asp Thr Gln Glu Lys Glu Val Arg Ala Met Val Gly Ser Asp Val Glu
1 5 10 15
Leu Ser Cys Ala Cys Pro Glu Gly Ser Arg Phe Asp Leu Asn Asp Val
20 25 30
Tyr Val Tyr Trp Gln Thr Ser Glu Ser Lys Thr Val Val Thr Tyr His
35 40 45
Ile Pro Gln Asn Ser Ser Leu Glu Gln Val Asp Ser Arg Tyr Arg Asn
50 55 60
Arg Ala Leu Met Ser Pro Ala Gly Met Leu Arg Gly Asp Phe Ser Leu
65 70 75 80
Arg Leu Phe Asn Val Thr Pro Gln Asp Glu Gln Lys Phe His Cys Leu
85 90 95
Val Leu Ser Pro Ser Leu Gly Phe Gln Glu Val Leu Ser Val Glu Val
100 105 110
Thr Leu His Val Ala Ala Asn Phe Ser Val Pro Val Val Ser Ala Pro
115 120 125
His Ser Pro Ser Gln Asp Glu Leu Thr Phe Thr Cys Thr Ser Ile Asn
130 135 140
Gly Tyr Pro Arg Pro Asn Val Tyr Trp Ile Asn Lys Thr Asp Asn Ser
145 150 155 160
Leu Leu Asp Gln Ala Leu Gln Asn Asp Thr Val Phe Leu Asn Met Arg
165 170 175
Gly Leu Tyr Asp Val Val Ser Val Leu Arg Ile Ala Arg Thr Pro Ser
180 185 190

044346

Val Asn Ile Gly Cys Cys Ile Glu Asn Val Leu Leu Gln Gln Asn Leu
 195 200 205

Thr Val Gly Ser Gln Thr Gly Asn Asp Ile Gly Glu Arg Asp Lys Ile
 210 215 220

Thr Glu Asn Pro Val Ser Thr Gly Glu Lys Asn Ala Ala Thr
 225 230 235

<210> 686

<211> 111

<212> БЕЛОК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> ICOSL v180 IgV

<400> 686

Asp Thr Gln Glu Lys Glu Val Arg Ala Met Val Gly Ser Asp Val Glu
 1 5 10 15

Leu Ser Cys Ala Cys Pro Glu Gly Ser Arg Phe Asp Leu Asn Asp Val
 20 25 30

Tyr Val Tyr Trp Gln Thr Ser Glu Ser Lys Thr Val Val Thr Tyr His
 35 40 45

Ile Pro Gln Ala Ser Ser Leu Glu Phe Val Asp Ser Arg Tyr Arg Asn
 50 55 60

Arg Ala Leu Met Ser Pro Ala Gly Met Leu Arg Gly Asp Phe Ser Leu
 65 70 75 80

Arg Leu Phe Asn Val Thr Pro Gln Asp Glu Gln Lys Phe His Cys Leu
 85 90 95

Val Leu Ser Ser Ser Leu Gly Phe Gln Glu Val Leu Ser Val Glu
 100 105 110

<210> 687

<211> 111

<212> БЕЛОК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> ICOSL v181 IgV

<400> 687

Asp Thr Gln Glu Lys Glu Val Arg Ala Met Val Gly Ser Asp Val Glu

044346

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

 <210> 688
 <211> 111
 <212> БЕЛОК
 <213> Искусственная последовательность

 <220>
 <223> ICOSL v182 IgV

 <400> 688

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

<210> 689
 <211> 111
 <212> БЕЛОК
 <213> Искусственная последовательность

<220>
 <223> ICOSL v183 IgV

<400> 689

Asp Thr Gln Glu Lys Glu Val Arg Ala Met Val Gly Ser Asp Val Glu
 1 5 10 15

Leu Ser Cys Ala Cys Pro Glu Gly Ser Arg Phe Asp Leu Asn Asp Val
 20 25 30

Tyr Val Tyr Trp Gln Thr Ser Glu Ser Lys Thr Val Val Thr Tyr His
 35 40 45

Ile Pro Gln Asp Ser Ser Leu Glu Ala Val Asp Ser Arg Tyr Arg Asn
 50 55 60

Arg Ala Leu Met Ser Pro Ala Gly Met Leu Arg Gly Asp Phe Ser Leu
 65 70 75 80

Arg Leu Phe Asn Val Thr Pro Gln Asp Glu Gln Lys Phe His Cys Leu
 85 90 95

Val Leu Ser Ala Ser Leu Gly Phe Gln Glu Val Leu Ser Val Glu
 100 105 110

<210> 690
 <211> 111
 <212> БЕЛОК
 <213> Искусственная последовательность

<220>
 <223> ICOSL v184 IgV

<400> 690

Asp Thr Gln Glu Lys Glu Val Arg Ala Met Val Gly Ser Asp Val Glu
 1 5 10 15

Leu Ser Cys Ala Cys Pro Glu Gly Ser Arg Phe Asp Leu Asn Asp Val
 20 25 30

Tyr Val Tyr Trp Gln Thr Ser Glu Ser Lys Thr Val Val Thr Tyr His
 35 40 45

Ile Pro Gln Asp Ser Ser Leu Glu Asn Val Asp Ser Arg Tyr Arg Asn

044346

50 55 60
 Arg Ala Leu Met Ser Pro Ala Gly Met Leu Arg Gly Asp Phe Ser Leu
 65 70 75 80
 Arg Leu Phe Asn Val Thr Pro Gln Asp Glu Gln Lys Phe His Cys Leu
 85 90 95
 Val Leu Ser Ser Ser Leu Gly Phe Gln Glu Val Leu Ser Val Glu
 100 105 110

<210> 691
 <211> 111
 <212> БЕЛОК
 <213> Искусственная последовательность

<220>
 <223> ICOSL v185 IgV

<400> 691

Asp Thr Gln Glu Lys Glu Val Arg Ala Met Val Gly Ser Asp Val Glu
 1 5 10 15

Leu Ser Cys Ala Cys Pro Glu Gly Ser Arg Phe Asp Leu Asn Asp Val
 20 25 30

Tyr Val Tyr Trp Gln Thr Ser Glu Ser Lys Thr Val Val Thr Tyr His
 35 40 45

Ile Pro Gln Gly Ser Ser Leu Glu Asn Val Asp Ser Arg Tyr Arg Asn
 50 55 60

Arg Ala Leu Met Ser Pro Ala Gly Met Leu Arg Gly Asp Phe Ser Leu
 65 70 75 80

Arg Leu Phe Asn Val Thr Pro Gln Asp Glu Gln Lys Phe His Cys Leu
 85 90 95

Val Leu Ser Ala Ser Leu Gly Phe Gln Glu Val Leu Ser Val Glu
 100 105 110

<210> 692
 <211> 111
 <212> БЕЛОК
 <213> Искусственная последовательность

<220>
 <223> ICOSL v186 IgV

<400> 692

044346

Asp Thr Gln Glu Lys Glu Val Arg Ala Met Val Gly Ser Asp Val Glu
1 5 10 15

Leu Ser Cys Ala Cys Pro Glu Gly Ser Arg Phe Asp Leu Asn Asp Val
20 25 30

Tyr Val Tyr Trp Gln Thr Ser Glu Ser Lys Thr Val Val Thr Tyr His
35 40 45

Ile Pro Gln His Ser Ser Leu Glu Asn Val Asp Ser Arg Tyr Arg Asn
50 55 60

Arg Ala Leu Met Ser Pro Ala Gly Met Leu Arg Gly Asp Phe Ser Leu
65 70 75 80

Arg Leu Phe Asn Val Thr Pro Gln Asp Glu Gln Lys Phe His Cys Leu
85 90 95

Val Leu Ser Ala Ser Leu Gly Phe Gln Glu Val Leu Ser Val Glu
100 105 110

<210> 693

<211> 111

<212> БЕЛОК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> ICOSL v187 IgV

<400> 693

Asp Thr Gln Glu Lys Glu Val Arg Ala Met Val Gly Ser Asp Val Glu
1 5 10 15

Leu Ser Cys Ala Cys Pro Glu Gly Ser Arg Phe Asp Leu Asn Asp Val
20 25 30

Tyr Val Tyr Trp Gln Thr Ser Glu Ser Lys Thr Val Val Thr Tyr His
35 40 45

Ile Pro Gln Met Ser Ser Leu Glu His Val Asp Ser Arg Tyr Arg Asn
50 55 60

Arg Ala Leu Met Ser Pro Ala Gly Met Leu Arg Gly Asp Phe Ser Leu
65 70 75 80

Arg Leu Phe Asn Val Thr Pro Gln Asp Glu Gln Lys Phe His Cys Leu
85 90 95

Val Leu Ser Ser Ser Leu Gly Phe Gln Glu Val Leu Ser Val Glu

044346

100

105

110

<210> 694
 <211> 111
 <212> БЕЛОК
 <213> Искусственная последовательность

<220>
 <223> ICOSL v188 IgV

<400> 694

Asp Thr Gln Glu Lys Glu Val Arg Ala Met Val Gly Ser Asp Val Glu
 1 5 10 15

Leu Ser Cys Ala Cys Pro Glu Gly Ser Arg Phe Asp Leu Asn Asp Val
 20 25 30

Tyr Val Tyr Trp Gln Thr Ser Glu Ser Lys Thr Val Val Thr Tyr His
 35 40 45

Ile Pro Gln Met Ser Ser Leu Glu Trp Val Asp Ser Arg Tyr Arg Asn
 50 55 60

Arg Ala Leu Met Ser Pro Ala Gly Met Leu Arg Gly Asp Phe Ser Leu
 65 70 75 80

Arg Leu Phe Asn Val Thr Pro Gln Asp Glu Gln Lys Phe His Cys Leu
 85 90 95

Val Leu Ser Pro Ser Leu Gly Phe Gln Glu Val Leu Ser Val Glu
 100 105 110

<210> 695
 <211> 111
 <212> БЕЛОК
 <213> Искусственная последовательность

<220>
 <223> ICOSL v189 IgV

<400> 695

Asp Thr Gln Glu Lys Glu Val Arg Ala Met Val Gly Ser Asp Val Glu
 1 5 10 15

Leu Ser Cys Ala Cys Pro Glu Gly Ser Arg Phe Asp Leu Asn Asp Val
 20 25 30

Tyr Val Tyr Trp Gln Thr Ser Glu Ser Lys Thr Val Val Thr Tyr His
 35 40 45

044346

Ile Pro Gln Gln Ser Ser Leu Glu Phe Val Asp Ser Arg Tyr Arg Asn
 50 55 60

Arg Ala Leu Met Ser Pro Ala Gly Met Leu Arg Gly Asp Phe Ser Leu
 65 70 75 80

Arg Leu Phe Asn Val Thr Pro Gln Asp Glu Gln Lys Phe His Cys Leu
 85 90 95

Val Leu Ser Gln Ser Leu Gly Phe Gln Glu Val Leu Ser Val Glu
 100 105 110

<210> 696

<211> 111

<212> БЕЛОК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> ICOSL v190 IgV

<400> 696

Asp Thr Gln Glu Lys Glu Val Arg Ala Met Val Gly Ser Asp Val Glu
 1 5 10 15

Leu Ser Cys Ala Cys Pro Glu Gly Ser Arg Phe Asp Leu Asn Asp Val
 20 25 30

Tyr Val Tyr Trp Gln Thr Ser Glu Ser Lys Thr Val Val Thr Tyr His
 35 40 45

Ile Pro Gln Gln Ser Ser Leu Glu Ser Val Asp Ser Arg Tyr Arg Asn
 50 55 60

Arg Ala Leu Met Ser Pro Ala Gly Met Leu Arg Gly Asp Phe Ser Leu
 65 70 75 80

Arg Leu Phe Asn Val Thr Pro Gln Asp Glu Gln Lys Phe His Cys Leu
 85 90 95

Val Leu Ser Ala Ser Leu Gly Phe Gln Glu Val Leu Ser Val Glu
 100 105 110

<210> 697

<211> 111

<212> БЕЛОК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> ICOSL v191 IgV

<400> 697

044346

Asp Thr Gln Glu Lys Glu Val Arg Ala Met Val Gly Ser Asp Val Glu
1 5 10 15

Leu Ser Cys Ala Cys Pro Glu Gly Ser Arg Phe Asp Leu Asn Asp Val
20 25 30

Tyr Val Tyr Trp Gln Thr Ser Glu Ser Lys Thr Val Val Thr Tyr His
35 40 45

Ile Pro Gln Arg Ser Ser Leu Glu Leu Val Asp Ser Arg Tyr Arg Asn
50 55 60

Arg Ala Leu Met Ser Pro Ala Gly Met Leu Arg Gly Asp Phe Ser Leu
65 70 75 80

Arg Leu Phe Asn Val Thr Pro Gln Asp Glu Gln Lys Phe His Cys Leu
85 90 95

Val Leu Ser Ala Ser Leu Gly Phe Gln Glu Val Leu Ser Val Glu
100 105 110

<210> 698

<211> 111

<212> БЕЛОК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> ICOSL v192 IgV

<400> 698

Asp Thr Gln Glu Lys Glu Val Arg Ala Met Val Gly Ser Asp Val Glu
1 5 10 15

Leu Ser Cys Ala Cys Pro Glu Gly Ser Arg Phe Asp Leu Asn Asp Val
20 25 30

Tyr Val Tyr Trp Gln Thr Ser Glu Ser Lys Thr Val Val Thr Tyr His
35 40 45

Ile Pro Gln Arg Ser Ser Leu Glu Tyr Val Asp Ser Arg Tyr Arg Asn
50 55 60

Arg Ala Leu Met Ser Pro Ala Gly Met Leu Arg Gly Asp Phe Ser Leu
65 70 75 80

Arg Leu Phe Asn Val Thr Pro Gln Asp Glu Gln Lys Phe His Cys Leu
85 90 95

044346

Val Leu Ser Pro Ser Leu Gly Phe Gln Glu Val Leu Ser Val Glu
 100 105 110

<210> 699
 <211> 111
 <212> БЕЛОК
 <213> Искусственная последовательность

<220>
 <223> ICOSL v193 IgV

<400> 699

Asp Thr Gln Glu Lys Glu Val Arg Ala Met Val Gly Ser Asp Val Glu
 1 5 10 15

Leu Ser Cys Ala Cys Pro Glu Gly Ser Arg Phe Asp Leu Asn Asp Val
 20 25 30

Tyr Val Tyr Trp Gln Thr Ser Glu Ser Lys Thr Val Val Thr Tyr His
 35 40 45

Ile Pro Gln Arg Ser Ser Leu Glu Tyr Val Asp Ser Arg Tyr Arg Asn
 50 55 60

Arg Ala Leu Met Ser Pro Ala Gly Met Leu Arg Gly Asp Phe Ser Leu
 65 70 75 80

Arg Leu Phe Asn Val Thr Pro Gln Asp Glu Gln Lys Phe His Cys Leu
 85 90 95

Val Leu Ser Ser Ser Leu Gly Phe Gln Glu Val Leu Ser Val Glu
 100 105 110

<210> 700
 <211> 111
 <212> БЕЛОК
 <213> Искусственная последовательность

<220>
 <223> ICOSL v194 IgV

<400> 700

Asp Thr Gln Glu Lys Glu Val Arg Ala Met Val Gly Ser Asp Val Glu
 1 5 10 15

Leu Ser Cys Ala Cys Pro Glu Gly Ser Arg Phe Asp Leu Asn Asp Val
 20 25 30

Tyr Val Tyr Trp Gln Thr Ser Glu Ser Lys Thr Val Val Thr Tyr His
 35 40 45

044346

Ile Pro Gln Ser Ser Ser Leu Glu Ala Val Asp Ser Arg Tyr Arg Asn
50 55 60

Arg Ala Leu Met Ser Pro Ala Gly Met Leu Arg Gly Asp Phe Ser Leu
65 70 75 80

Arg Leu Phe Asn Val Thr Pro Gln Asp Glu Gln Lys Phe His Cys Leu
85 90 95

Val Leu Ser Ala Ser Leu Gly Phe Gln Glu Val Leu Ser Val Glu
100 105 110

<210> 701

<211> 111

<212> БЕЛОК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> ICOSL v195 IgV

<400> 701

Asp Thr Gln Glu Lys Glu Val Arg Ala Met Val Gly Ser Asp Val Glu
1 5 10 15

Leu Ser Cys Ala Cys Pro Glu Gly Ser Arg Phe Asp Leu Asn Asp Val
20 25 30

Tyr Val Tyr Trp Gln Thr Ser Glu Ser Lys Thr Val Val Thr Tyr His
35 40 45

Ile Pro Gln Ser Ser Ser Leu Glu His Val Asp Ser Arg Tyr Arg Asn
50 55 60

Arg Ala Leu Met Ser Pro Ala Gly Met Leu Arg Gly Asp Phe Ser Leu
65 70 75 80

Arg Leu Phe Asn Val Thr Pro Gln Asp Glu Gln Lys Phe His Cys Leu
85 90 95

Val Leu Ser Glu Ser Leu Gly Phe Gln Glu Val Leu Ser Val Glu
100 105 110

<210> 702

<211> 111

<212> БЕЛОК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> ICOSL v196 IgV

044346

<400> 702

Asp Thr Gln Glu Lys Glu Val Arg Ala Met Val Gly Ser Asp Val Glu
 1 5 10 15

Leu Ser Cys Ala Cys Pro Glu Gly Ser Arg Phe Asp Leu Asn Asp Val
 20 25 30

Tyr Val Tyr Trp Gln Thr Ser Glu Ser Lys Thr Val Val Thr Tyr His
 35 40 45

Ile Pro Gln Ser Ser Ser Leu Glu Leu Val Asp Ser Arg Tyr Arg Asn
 50 55 60

Arg Ala Leu Met Ser Pro Ala Gly Met Leu Arg Gly Asp Phe Ser Leu
 65 70 75 80

Arg Leu Phe Asn Val Thr Pro Gln Asp Glu Gln Lys Phe His Cys Leu
 85 90 95

Val Leu Ser Ser Ser Leu Gly Phe Gln Glu Val Leu Ser Val Glu
 100 105 110

<210> 703

<211> 111

<212> БЕЛОК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> ICOSL v197 IgV

<400> 703

Asp Thr Gln Glu Lys Glu Val Arg Ala Met Val Gly Ser Asp Val Glu
 1 5 10 15

Leu Ser Cys Ala Cys Pro Glu Gly Ser Arg Phe Asp Leu Asn Asp Val
 20 25 30

Tyr Val Tyr Trp Gln Thr Ser Glu Ser Lys Thr Val Val Thr Tyr His
 35 40 45

Ile Pro Gln Ser Ser Ser Leu Glu Met Val Asp Ser Arg Tyr Arg Asn
 50 55 60

Arg Ala Leu Met Ser Pro Ala Gly Met Leu Arg Gly Asp Phe Ser Leu
 65 70 75 80

Arg Leu Phe Asn Val Thr Pro Gln Asp Glu Gln Lys Phe His Cys Leu
 85 90 95

044346

Val Leu Ser Ser Ser Leu Gly Phe Gln Glu Val Leu Ser Val Glu
 100 105 110

<210> 704
 <211> 111
 <212> БЕЛОК
 <213> Искусственная последовательность

<220>
 <223> ICOSL v198 IgV

<400> 704

Asp Thr Gln Glu Lys Glu Val Arg Ala Met Val Gly Ser Asp Val Glu
 1 5 10 15

Leu Ser Cys Ala Cys Pro Glu Gly Ser Arg Phe Asp Leu Asn Asp Val
 20 25 30

Tyr Val Tyr Trp Gln Thr Ser Glu Ser Lys Thr Val Val Thr Tyr His
 35 40 45

Ile Pro Gln Ser Ser Ser Leu Glu Tyr Val Asp Ser Arg Tyr Arg Asn
 50 55 60

Arg Ala Leu Met Ser Pro Ala Gly Met Leu Arg Gly Asp Phe Ser Leu
 65 70 75 80

Arg Leu Phe Asn Val Thr Pro Gln Asp Glu Gln Lys Phe His Cys Leu
 85 90 95

Val Leu Ser Ser Ser Leu Gly Phe Gln Glu Val Leu Ser Val Glu
 100 105 110

<210> 705
 <211> 111
 <212> БЕЛОК
 <213> Искусственная последовательность

<220>
 <223> ICOSL v199 IgV

<400> 705

Asp Thr Gln Glu Lys Glu Val Arg Ala Met Val Gly Ser Asp Val Glu
 1 5 10 15

Leu Ser Cys Ala Cys Pro Glu Gly Ser Arg Phe Asp Leu Asn Asp Val
 20 25 30

Tyr Val Tyr Trp Gln Thr Ser Glu Ser Lys Thr Val Val Thr Tyr His
 35 40 45

044346

Ile Pro Gln Ser Ser Ser Leu Glu Tyr Val Asp Ser Arg Tyr Arg Asn
50 55 60

Arg Ala Leu Met Ser Pro Ala Gly Met Leu Arg Gly Asp Phe Ser Leu
65 70 75 80

Arg Leu Phe Asn Val Thr Pro Gln Asp Glu Gln Lys Phe His Cys Leu
85 90 95

Val Leu Ser Met Ser Leu Gly Phe Gln Glu Val Leu Ser Val Glu
100 105 110

<210> 706

<211> 111

<212> БЕЛОК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> ICOSL v200 IgV

<400> 706

Asp Thr Gln Glu Lys Glu Val Arg Ala Met Val Gly Ser Asp Val Glu
1 5 10 15

Leu Ser Cys Ala Cys Pro Glu Gly Ser Arg Phe Asp Leu Asn Asp Val
20 25 30

Tyr Val Tyr Trp Gln Thr Ser Glu Ser Lys Thr Val Val Thr Tyr His
35 40 45

Ile Pro Gln Ser Ser Ser Leu Glu Tyr Val Asp Ser Arg Tyr Arg Asn
50 55 60

Arg Ala Leu Met Ser Pro Ala Gly Met Leu Arg Gly Asp Phe Ser Leu
65 70 75 80

Arg Leu Phe Asn Val Thr Pro Gln Asp Glu Gln Lys Phe His Cys Leu
85 90 95

Val Leu Ser Val Ser Leu Gly Phe Gln Glu Val Leu Ser Val Glu
100 105 110

<210> 707

<211> 111

<212> БЕЛОК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> ICOSL v201 IgV

044346

<400> 707

Asp Thr Gln Glu Lys Glu Val Arg Ala Met Val Gly Ser Asp Val Glu
1 5 10 15

Leu Ser Cys Ala Cys Pro Glu Gly Ser Arg Phe Asp Leu Asn Asp Val
20 25 30

Tyr Val Tyr Trp Gln Thr Ser Glu Ser Lys Thr Val Val Thr Tyr His
35 40 45

Ile Pro Gln Thr Ser Ser Leu Glu His Val Asp Ser Arg Tyr Arg Asn
50 55 60

Arg Ala Leu Met Ser Pro Ala Gly Met Leu Arg Gly Asp Phe Ser Leu
65 70 75 80

Arg Leu Phe Asn Val Thr Pro Gln Asp Glu Gln Lys Phe His Cys Leu
85 90 95

Val Leu Ser Ser Ser Leu Gly Phe Gln Glu Val Leu Ser Val Glu
100 105 110

<210> 708

<211> 111

<212> БЕЛОК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> ICOSL v202 IgV

<400> 708

Asp Thr Gln Glu Lys Glu Val Arg Ala Met Val Gly Ser Asp Val Glu
1 5 10 15

Leu Ser Cys Ala Cys Pro Glu Gly Ser Arg Phe Asp Leu Asn Asp Val
20 25 30

Tyr Val Tyr Trp Gln Thr Ser Glu Ser Lys Thr Val Val Thr Tyr His
35 40 45

Ile Pro Gln Thr Ser Ser Leu Glu His Val Asp Ser Arg Tyr Arg Asn
50 55 60

Arg Ala Leu Met Ser Pro Ala Gly Met Leu Arg Gly Asp Phe Ser Leu
65 70 75 80

Arg Leu Phe Asn Val Thr Pro Gln Asp Glu Gln Lys Phe His Cys Leu
85 90 95

044346

Val Leu Ser Ala Ser Leu Gly Phe Gln Glu Val Leu Ser Val Glu
 100 105 110

<210> 709

<211> 111

<212> БЕЛОК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> ICOSL v203 IgV

<400> 709

Asp Thr Gln Glu Lys Glu Val Arg Ala Met Val Gly Ser Asp Val Glu
 1 5 10 15

Leu Ser Cys Ala Cys Pro Glu Gly Ser Arg Phe Asp Leu Asn Asp Val
 20 25 30

Tyr Val Tyr Trp Gln Thr Ser Glu Ser Lys Thr Val Val Thr Tyr His
 35 40 45

Ile Pro Gln Thr Ser Ser Leu Glu Tyr Val Asp Ser Arg Tyr Arg Asn
 50 55 60

Arg Ala Leu Met Ser Pro Ala Gly Met Leu Arg Gly Asp Phe Ser Leu
 65 70 75 80

Arg Leu Phe Asn Val Thr Pro Gln Asp Glu Gln Lys Phe His Cys Leu
 85 90 95

Val Leu Ser Ala Ser Leu Gly Phe Gln Glu Val Leu Ser Val Glu
 100 105 110

<210> 710

<211> 111

<212> БЕЛОК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> ICOSL v204 IgV

<400> 710

Asp Thr Gln Glu Lys Glu Val Arg Ala Met Val Gly Ser Asp Val Glu
 1 5 10 15

Leu Ser Cys Ala Cys Pro Glu Gly Ser Arg Phe Asp Leu Asn Asp Val
 20 25 30

Tyr Val Tyr Trp Gln Thr Ser Glu Ser Lys Thr Val Val Thr Tyr His

044346

35		40		45											
Ile	Pro	Gln	Val	Ser	Ser	Leu	Glu	Leu	Val	Asp	Ser	Arg	Tyr	Arg	Asn
	50					55					60				
Arg	Ala	Leu	Met	Ser	Pro	Ala	Gly	Met	Leu	Arg	Gly	Asp	Phe	Ser	Leu
65					70					75					80
Arg	Leu	Phe	Asn	Val	Thr	Pro	Gln	Asp	Glu	Gln	Lys	Phe	His	Cys	Leu
				85					90					95	
Val	Leu	Ser	Ala	Ser	Leu	Gly	Phe	Gln	Glu	Val	Leu	Ser	Val	Glu	
			100					105					110		

<210> 711
 <211> 111
 <212> БЕЛОК
 <213> Искусственная последовательность

<220>
 <223> ICOSL v205 IgV

<400>	711
-------	-----

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

<210> 712
 <211> 111
 <212> БЕЛОК
 <213> Искусственная последовательность

<220>

044346

<223> ICOSL v206 IgV

<400> 712

Asp Thr Gln Glu Lys Glu Val Arg Ala Met Val Gly Ser Asp Val Glu
 1 5 10 15

Leu Ser Cys Ala Cys Pro Glu Gly Ser Arg Phe Asp Leu Asn Asp Val
 20 25 30

Tyr Val Tyr Trp Gln Thr Ser Glu Ser Lys Thr Val Val Thr Tyr His
 35 40 45

Ile Pro Gln Lys Ser Ser Leu Glu Tyr Val Asp Ser Arg Tyr Arg Asn
 50 55 60

Arg Ala Leu Met Ser Pro Ala Gly Met Leu Arg Gly Asp Phe Ser Leu
 65 70 75 80

Arg Leu Phe Asn Val Thr Pro Gln Asp Glu Gln Lys Phe His Cys Leu
 85 90 95

Val Leu Ser Arg Ser Leu Gly Phe Gln Glu Val Leu Ser Val Glu
 100 105 110

<210> 713

<211> 111

<212> БЕЛОК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> ICOSL v207 IgV

<400> 713

Asp Thr Gln Glu Lys Glu Val Arg Ala Met Val Gly Ser Asp Val Glu
 1 5 10 15

Leu Ser Cys Ala Cys Pro Glu Gly Ser Arg Phe Asp Leu Asn Asp Val
 20 25 30

Tyr Val Tyr Trp Gln Thr Ser Glu Ser Lys Thr Val Val Thr Tyr His
 35 40 45

Ile Pro Gln Leu Ser Ser Leu Glu His Val Asp Ser Arg Tyr Arg Asn
 50 55 60

Arg Ala Leu Met Ser Pro Ala Gly Met Leu Arg Gly Asp Phe Ser Leu
 65 70 75 80

Arg Leu Phe Asn Val Thr Pro Gln Asp Glu Gln Lys Phe His Cys Leu

044346

85

90

95

Val Leu Ser Arg Ser Leu Gly Phe Gln Glu Val Leu Ser Val Glu
 100 105 110

<210> 714

<211> 111

<212> БЕЛОК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> ICOSL v208 IgV

<400> 714

Asp Thr Gln Glu Lys Glu Val Arg Ala Met Val Gly Ser Asp Val Glu
 1 5 10 15

Leu Ser Cys Ala Cys Pro Glu Gly Ser Arg Phe Asp Leu Asn Asp Val
 20 25 30

Tyr Val Tyr Trp Gln Thr Ser Glu Ser Lys Thr Val Val Thr Tyr His
 35 40 45

Ile Pro Gln Arg Ser Ser Leu Glu Phe Val Asp Ser Arg Tyr Arg Asn
 50 55 60

Arg Ala Leu Met Ser Pro Ala Gly Met Leu Arg Gly Asp Phe Ser Leu
 65 70 75 80

Arg Leu Phe Asn Val Thr Pro Gln Asp Glu Gln Lys Phe His Cys Leu
 85 90 95

Val Leu Ser Asn Ser Leu Gly Phe Gln Glu Val Leu Ser Val Glu
 100 105 110

<210> 715

<211> 111

<212> БЕЛОК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> ICOSL v209 IgV

<400> 715

Asp Thr Gln Glu Lys Glu Val Arg Ala Met Val Gly Ser Asp Val Glu
 1 5 10 15

Leu Ser Cys Ala Cys Pro Glu Gly Ser Arg Phe Asp Leu Asn Asp Val
 20 25 30

044346

Tyr Val Tyr Trp Gln Thr Ser Glu Ser Lys Thr Val Val Thr Tyr His
 35 40 45

Ile Pro Gln Arg Ser Ser Leu Glu Phe Val Asp Ser Arg Tyr Arg Asn
 50 55 60

Arg Ala Leu Met Ser Pro Ala Gly Met Leu Arg Gly Asp Phe Ser Leu
 65 70 75 80

Arg Leu Phe Asn Val Thr Pro Gln Asp Glu Gln Lys Phe His Cys Leu
 85 90 95

Val Leu Ser Pro Ser Leu Gly Phe Gln Glu Val Leu Ser Val Glu
 100 105 110

<210> 716

<211> 111

<212> БЕЛОК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> ICOSL v210 IgV

<400> 716

Asp Thr Gln Glu Lys Glu Val Arg Ala Met Val Gly Ser Asp Val Glu
 1 5 10 15

Leu Ser Cys Ala Cys Pro Glu Gly Ser Arg Phe Asp Leu Asn Asp Val
 20 25 30

Tyr Val Tyr Trp Gln Thr Ser Glu Ser Lys Thr Val Val Thr Tyr His
 35 40 45

Ile Pro Gln Arg Ser Ser Leu Glu Phe Val Asp Ser Arg Tyr Arg Asn
 50 55 60

Arg Ala Leu Met Ser Pro Ala Gly Met Leu Arg Gly Asp Phe Ser Leu
 65 70 75 80

Arg Leu Phe Asn Val Thr Pro Gln Asp Glu Gln Lys Phe His Cys Leu
 85 90 95

Val Leu Ser Arg Ser Leu Gly Phe Gln Glu Val Leu Ser Val Glu
 100 105 110

<210> 717

<211> 111

<212> БЕЛОК

<213> Искусственная последовательность

044346

<220>

<223> ICOSL v211 IgV

<400> 717

Asp Thr Gln Glu Lys Glu Val Arg Ala Met Val Gly Ser Asp Val Glu
 1 5 10 15

Leu Ser Cys Ala Cys Pro Glu Gly Ser Arg Phe Asp Leu Asn Asp Val
 20 25 30

Tyr Val Tyr Trp Gln Thr Ser Glu Ser Lys Thr Val Val Thr Tyr His
 35 40 45

Ile Pro Gln Arg Ser Ser Leu Glu Phe Val Asp Ser Arg Tyr Arg Asn
 50 55 60

Arg Ala Leu Met Ser Pro Ala Gly Met Leu Arg Gly Asp Phe Ser Leu
 65 70 75 80

Arg Leu Phe Asn Val Thr Pro Gln Asp Glu Gln Lys Phe His Cys Leu
 85 90 95

Val Leu Ser Thr Ser Leu Gly Phe Gln Glu Val Leu Ser Val Glu
 100 105 110

<210> 718

<211> 111

<212> БЕЛОК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> ICOSL v212 IgV

<400> 718

Asp Thr Gln Glu Lys Glu Val Arg Ala Met Val Gly Ser Asp Val Glu
 1 5 10 15

Leu Ser Cys Ala Cys Pro Glu Gly Ser Arg Phe Asp Leu Asn Asp Val
 20 25 30

Tyr Val Tyr Trp Gln Thr Ser Glu Ser Lys Thr Val Val Thr Tyr His
 35 40 45

Ile Pro Gln Arg Ser Ser Leu Glu His Val Asp Ser Arg Tyr Arg Asn
 50 55 60

Arg Ala Leu Met Ser Pro Ala Gly Met Leu Arg Gly Asp Phe Ser Leu
 65 70 75 80

044346

Arg Leu Phe Asn Val Thr Pro Gln Asp Glu Gln Lys Phe His Cys Leu
85 90 95

Val Leu Ser Lys Ser Leu Gly Phe Gln Glu Val Leu Ser Val Glu
100 105 110

<210> 719

<211> 111

<212> БЕЛОК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> ICOSL v213 IgV

<400> 719

Asp Thr Gln Glu Lys Glu Val Arg Ala Met Val Gly Ser Asp Val Glu
1 5 10 15

Leu Ser Cys Ala Cys Pro Glu Gly Ser Arg Phe Asp Leu Asn Asp Val
20 25 30

Tyr Val Tyr Trp Gln Thr Ser Glu Ser Lys Thr Val Val Thr Tyr His
35 40 45

Ile Pro Gln Arg Ser Ser Leu Glu Leu Val Asp Ser Arg Tyr Arg Asn
50 55 60

Arg Ala Leu Met Ser Pro Ala Gly Met Leu Arg Gly Asp Phe Ser Leu
65 70 75 80

Arg Leu Phe Asn Val Thr Pro Gln Asp Glu Gln Lys Phe His Cys Leu
85 90 95

Val Leu Ser Ser Ser Leu Gly Phe Gln Glu Val Leu Ser Val Glu
100 105 110

<210> 720

<211> 111

<212> БЕЛОК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> ICOSL v214 IgV

<400> 720

Asp Thr Gln Glu Lys Glu Val Arg Ala Met Val Gly Ser Asp Val Glu
1 5 10 15

Leu Ser Cys Ala Cys Pro Glu Gly Ser Arg Phe Asp Leu Asn Asp Val
20 25 30

044346

Tyr Val Tyr Trp Gln Thr Ser Glu Ser Lys Thr Val Val Thr Tyr His
35 40 45

Ile Pro Gln Arg Ser Ser Leu Glu Trp Val Asp Ser Arg Tyr Arg Asn
50 55 60

Arg Ala Leu Met Ser Pro Ala Gly Met Leu Arg Gly Asp Phe Ser Leu
65 70 75 80

Arg Leu Phe Asn Val Thr Pro Gln Asp Glu Gln Lys Phe His Cys Leu
85 90 95

Val Leu Ser Lys Ser Leu Gly Phe Gln Glu Val Leu Ser Val Glu
100 105 110

<210> 721

<211> 111

<212> БЕЛОК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> ICOSL v215 IgV

<400> 721

Asp Thr Gln Glu Lys Glu Val Arg Ala Met Val Gly Ser Asp Val Glu
1 5 10 15

Leu Ser Cys Ala Cys Pro Glu Gly Ser Arg Phe Asp Leu Asn Asp Val
20 25 30

Tyr Val Tyr Trp Gln Thr Ser Glu Ser Lys Thr Val Val Thr Tyr His
35 40 45

Ile Pro Gln Arg Ser Ser Leu Glu Trp Val Asp Ser Arg Tyr Arg Asn
50 55 60

Arg Ala Leu Met Ser Pro Ala Gly Met Leu Arg Gly Asp Phe Ser Leu
65 70 75 80

Arg Leu Phe Asn Val Thr Pro Gln Asp Glu Gln Lys Phe His Cys Leu
85 90 95

Val Leu Ser Gln Ser Leu Gly Phe Gln Glu Val Leu Ser Val Glu
100 105 110

<210> 722

<211> 111

<212> БЕЛОК

<213> Искусственная последовательность

044346

<220>

<223> ICOSL v216 IgV

<400> 722

Asp Thr Gln Glu Lys Glu Val Arg Ala Met Val Gly Ser Asp Val Glu
 1 5 10 15

Leu Ser Cys Ala Cys Pro Glu Gly Ser Arg Phe Asp Leu Asn Asp Val
 20 25 30

Tyr Val Tyr Trp Gln Thr Ser Glu Ser Lys Thr Val Val Thr Tyr His
 35 40 45

Ile Pro Gln Arg Ser Ser Leu Glu Tyr Val Asp Ser Arg Tyr Arg Asn
 50 55 60

Arg Ala Leu Met Ser Pro Ala Gly Met Leu Arg Gly Asp Phe Ser Leu
 65 70 75 80

Arg Leu Phe Asn Val Thr Pro Gln Asp Glu Gln Lys Phe His Cys Leu
 85 90 95

Val Leu Ser Arg Ser Leu Gly Phe Gln Glu Val Leu Ser Val Glu
 100 105 110

<210> 723

<211> 111

<212> БЕЛОК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> ICOSL v217 IgV

<400> 723

Asp Thr Gln Glu Lys Glu Val Arg Ala Met Val Gly Ser Asp Val Glu
 1 5 10 15

Leu Ser Cys Ala Cys Pro Glu Gly Ser Arg Phe Asp Leu Asn Asp Val
 20 25 30

Tyr Val Tyr Trp Gln Thr Ser Glu Ser Lys Thr Val Val Thr Tyr His
 35 40 45

Ile Pro Gln Cys Ser Ser Leu Glu Glu Val Asp Ser Arg Tyr Arg Asn
 50 55 60

Arg Ala Leu Met Ser Pro Ala Gly Met Leu Arg Gly Asp Phe Ser Leu
 65 70 75 80

044346

Arg Leu Phe Asn Val Thr Pro Gln Asp Glu Gln Lys Phe His Cys Leu
85 90 95

Val Leu Ser Ser Ser Leu Gly Phe Gln Glu Val Leu Ser Val Glu
100 105 110

<210> 724

<211> 111

<212> БЕЛОК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> ICOSL v218 IgV

<400> 724

Asp Thr Gln Glu Lys Glu Val Arg Ala Met Val Gly Ser Asp Val Glu
1 5 10 15

Leu Ser Cys Ala Cys Pro Glu Gly Ser Arg Phe Asp Leu Asn Asp Val
20 25 30

Tyr Val Tyr Trp Gln Thr Ser Glu Ser Lys Thr Val Val Thr Tyr His
35 40 45

Ile Pro Gln Gly Ser Ser Leu Glu Pro Val Asp Ser Arg Tyr Arg Asn
50 55 60

Arg Ala Leu Met Ser Pro Ala Gly Met Leu Arg Gly Asp Phe Ser Leu
65 70 75 80

Arg Leu Phe Asn Val Thr Pro Gln Asp Glu Gln Lys Phe His Cys Leu
85 90 95

Val Leu Ser Asp Ser Leu Gly Phe Gln Glu Val Leu Ser Val Glu
100 105 110

<210> 725

<211> 111

<212> БЕЛОК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> ICOSL v219 IgV

<400> 725

Asp Thr Gln Glu Lys Glu Val Arg Ala Met Val Gly Ser Asp Val Glu
1 5 10 15

Leu Ser Cys Ala Cys Pro Glu Gly Ser Arg Phe Asp Leu Asn Asp Val
20 25 30

044346

Tyr Val Tyr Trp Gln Thr Ser Glu Ser Lys Thr Val Val Thr Tyr His
 35 40 45

Ile Pro Gln Gly Ser Ser Leu Glu Val Val Asp Ser Arg Tyr Arg Asn
 50 55 60

Arg Ala Leu Met Ser Pro Ala Gly Met Leu Arg Gly Asp Phe Ser Leu
 65 70 75 80

Arg Leu Phe Asn Val Thr Pro Gln Asp Glu Gln Lys Phe His Cys Leu
 85 90 95

Val Leu Ser Gly Ser Leu Gly Phe Gln Glu Val Leu Ser Val Glu
 100 105 110

<210> 726

<211> 111

<212> БЕЛОК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> ICOSL v220 IgV

<400> 726

Asp Thr Gln Glu Lys Glu Val Arg Ala Met Val Gly Ser Asp Val Glu
 1 5 10 15

Leu Ser Cys Ala Cys Pro Glu Gly Ser Arg Phe Asp Leu Asn Asp Val
 20 25 30

Tyr Val Tyr Trp Gln Thr Ser Glu Ser Lys Thr Val Val Thr Tyr His
 35 40 45

Ile Pro Gln Gly Ser Ser Leu Glu Val Val Asp Ser Arg Tyr Arg Asn
 50 55 60

Arg Ala Leu Met Ser Pro Ala Gly Met Leu Arg Gly Asp Phe Ser Leu
 65 70 75 80

Arg Leu Phe Asn Val Thr Pro Gln Asp Glu Gln Lys Phe His Cys Leu
 85 90 95

Val Leu Ser Gln Ser Leu Gly Phe Gln Glu Val Leu Ser Val Glu
 100 105 110

<210> 727

<211> 111

<212> БЕЛОК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> ICOSL v221 IgV

<400> 727

Asp Thr Gln Glu Lys Glu Val Arg Ala Met Val Gly Ser Asp Val Glu
1 5 10 15

Leu Ser Cys Ala Cys Pro Glu Gly Ser Arg Phe Asp Leu Asn Asp Val
20 25 30

Tyr Val Tyr Trp Gln Thr Ser Glu Ser Lys Thr Val Val Thr Tyr His
35 40 45

Ile Pro Gln Leu Ser Ser Leu Glu Val Val Asp Ser Arg Tyr Arg Asn
50 55 60

Arg Ala Leu Met Ser Pro Ala Gly Met Leu Arg Gly Asp Phe Ser Leu
65 70 75 80

Arg Leu Phe Asn Val Thr Pro Gln Asp Glu Gln Lys Phe His Cys Leu
85 90 95

Val Leu Ser Gln Ser Leu Gly Phe Gln Glu Val Leu Ser Val Glu
100 105 110

<210> 728

<211> 111

<212> БЕЛОК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> ICOSL v222 IgV

<400> 728

Asp Thr Gln Glu Lys Glu Val Arg Ala Met Val Gly Ser Asp Val Glu
1 5 10 15

Leu Ser Cys Ala Cys Pro Glu Gly Ser Arg Phe Asp Leu Asn Asp Val
20 25 30

Tyr Val Tyr Trp Gln Thr Ser Glu Ser Lys Thr Val Val Thr Tyr His
35 40 45

Ile Pro Gln Pro Ser Ser Leu Glu Pro Val Asp Ser Arg Tyr Arg Asn
50 55 60

Arg Ala Leu Met Ser Pro Ala Gly Met Leu Arg Gly Asp Phe Ser Leu
65 70 75 80

044346

Arg Leu Phe Asn Val Thr Pro Gln Asp Glu Gln Lys Phe His Cys Leu
85 90 95

Val Leu Ser Gln Ser Leu Gly Phe Gln Glu Val Leu Ser Val Glu
100 105 110

<210> 729
<211> 111
<212> БЕЛОК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> ICOSL v223 IgV

<400> 729

Asp Thr Gln Glu Lys Glu Val Arg Ala Met Val Gly Ser Asp Val Glu
1 5 10 15

Leu Ser Cys Ala Cys Pro Glu Gly Ser Arg Phe Asp Leu Asn Asp Val
20 25 30

Tyr Val Tyr Trp Gln Thr Ser Glu Ser Lys Thr Val Val Thr Tyr His
35 40 45

Ile Pro Gln Pro Ser Ser Leu Glu Ser Val Asp Ser Arg Tyr Arg Asn
50 55 60

Arg Ala Leu Met Ser Pro Ala Gly Met Leu Arg Gly Asp Phe Ser Leu
65 70 75 80

Arg Leu Phe Asn Val Thr Pro Gln Asp Glu Gln Lys Phe His Cys Leu
85 90 95

Val Leu Ser Gly Ser Leu Gly Phe Gln Glu Val Leu Ser Val Glu
100 105 110

<210> 730
<211> 111
<212> БЕЛОК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> ICOSL v224 IgV

<400> 730

Asp Thr Gln Glu Lys Glu Val Arg Ala Met Val Gly Ser Asp Val Glu
1 5 10 15

Leu Ser Cys Ala Cys Pro Glu Gly Ser Arg Phe Asp Leu Asn Asp Val

044346

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

<210> 731
 <211> 111
 <212> БЕЛОК
 <213> Искусственная последовательность

<220>
 <223> ICOSL v225 IgV

<400> 731

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

<210> 732
 <211> 111

<212> БЕЛОК
 <213> Искусственная последовательность

<220>
 <223> ICOSL v226 IgV

<400> 732

Asp Thr Gln Glu Lys Glu Val Arg Ala Met Val Gly Ser Asp Val Glu
 1 5 10 15

Leu Ser Cys Ala Cys Pro Glu Gly Ser Arg Phe Asp Leu Asn Asp Val
 20 25 30

Tyr Val Tyr Trp Gln Thr Ser Glu Ser Lys Thr Val Val Thr Tyr His
 35 40 45

Ile Pro Gln Val Ser Ser Leu Glu Thr Val Asp Ser Arg Tyr Arg Asn
 50 55 60

Arg Ala Leu Met Ser Pro Ala Gly Met Leu Arg Gly Asp Phe Ser Leu
 65 70 75 80

Arg Leu Phe Asn Val Thr Pro Gln Asp Glu Gln Lys Phe His Cys Leu
 85 90 95

Val Leu Ser Leu Ser Leu Gly Phe Gln Glu Val Leu Ser Val Glu
 100 105 110

<210> 733
 <211> 111
 <212> БЕЛОК
 <213> Искусственная последовательность

<220>
 <223> ICOSL v227 IgV

<400> 733

Asp Thr Gln Glu Lys Glu Val Arg Ala Met Val Gly Ser Asp Val Glu
 1 5 10 15

Leu Ser Cys Ala Cys Pro Glu Gly Ser Arg Phe Asp Leu Asn Asp Val
 20 25 30

Tyr Val Tyr Trp Gln Thr Ser Glu Ser Lys Thr Val Val Thr Tyr His
 35 40 45

Ile Pro Gln Asn Ser Ser Leu Glu Gln Val Asp Ser Arg Tyr Arg Asn
 50 55 60

Arg Ala Leu Met Ser Pro Ala Gly Met Leu Arg Gly Asp Phe Ser Leu

044346

Asp Thr Gln Glu Lys Glu Val Arg Ala Met Val Gly Ser Asp Val Glu
1 5 10 15

Leu Ser Cys Ala Cys Pro Glu Gly Ser Arg Phe Asp Leu Asn Asp Val
20 25 30

Tyr Val Tyr Trp Gln Thr Ser Glu Ser Lys Thr Val Val Thr Tyr His
35 40 45

Ile Pro Gln Ala Ser Ser Leu Glu His Val Asp Ser Arg Tyr Arg Asn
50 55 60

Arg Ala Leu Met Ser Pro Ala Gly Met Leu Arg Gly Asp Phe Ser Leu
65 70 75 80

Arg Leu Phe Asn Val Thr Pro Gln Asp Glu Gln Lys Phe His Cys Leu
85 90 95

Val Leu Ser Ser Ser Leu Gly Phe Gln Glu Val Leu Ser Val Glu Val
100 105 110

Thr Leu His Val Ala Ala Asn Phe Ser Val
115 120

<210> 736

<211> 122

<212> БЕЛОК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> ICOSL v182 IgV

<400> 736

Asp Thr Gln Glu Lys Glu Val Arg Ala Met Val Gly Ser Asp Val Glu
1 5 10 15

Leu Ser Cys Ala Cys Pro Glu Gly Ser Arg Phe Asp Leu Asn Asp Val
20 25 30

Tyr Val Tyr Trp Gln Thr Ser Glu Ser Lys Thr Val Val Thr Tyr His
35 40 45

Ile Pro Gln Ala Ser Ser Leu Glu Tyr Val Asp Ser Arg Tyr Arg Asn
50 55 60

Arg Ala Leu Met Ser Pro Ala Gly Met Leu Arg Gly Asp Phe Ser Leu
65 70 75 80

Arg Leu Phe Asn Val Thr Pro Gln Asp Glu Gln Lys Phe His Cys Leu

044346

85

90

95

Val Leu Ser Ala Ser Leu Gly Phe Gln Glu Val Leu Ser Val Glu Val
 100 105 110

Thr Leu His Val Ala Ala Asn Phe Ser Val
 115 120

<210> 737

<211> 122

<212> БЕЛОК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> ICOSL v183 IgV

<400> 737

Asp Thr Gln Glu Lys Glu Val Arg Ala Met Val Gly Ser Asp Val Glu
 1 5 10 15

Leu Ser Cys Ala Cys Pro Glu Gly Ser Arg Phe Asp Leu Asn Asp Val
 20 25 30

Tyr Val Tyr Trp Gln Thr Ser Glu Ser Lys Thr Val Val Thr Tyr His
 35 40 45

Ile Pro Gln Asp Ser Ser Leu Glu Ala Val Asp Ser Arg Tyr Arg Asn
 50 55 60

Arg Ala Leu Met Ser Pro Ala Gly Met Leu Arg Gly Asp Phe Ser Leu
 65 70 75 80

Arg Leu Phe Asn Val Thr Pro Gln Asp Glu Gln Lys Phe His Cys Leu
 85 90 95

Val Leu Ser Ala Ser Leu Gly Phe Gln Glu Val Leu Ser Val Glu Val
 100 105 110

Thr Leu His Val Ala Ala Asn Phe Ser Val
 115 120

<210> 738

<211> 122

<212> БЕЛОК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> ICOSL v184 IgV

<400> 738

044346

Asp Thr Gln Glu Lys Glu Val Arg Ala Met Val Gly Ser Asp Val Glu
1 5 10 15

Leu Ser Cys Ala Cys Pro Glu Gly Ser Arg Phe Asp Leu Asn Asp Val
20 25 30

Tyr Val Tyr Trp Gln Thr Ser Glu Ser Lys Thr Val Val Thr Tyr His
35 40 45

Ile Pro Gln Asp Ser Ser Leu Glu Asn Val Asp Ser Arg Tyr Arg Asn
50 55 60

Arg Ala Leu Met Ser Pro Ala Gly Met Leu Arg Gly Asp Phe Ser Leu
65 70 75 80

Arg Leu Phe Asn Val Thr Pro Gln Asp Glu Gln Lys Phe His Cys Leu
85 90 95

Val Leu Ser Ser Ser Leu Gly Phe Gln Glu Val Leu Ser Val Glu Val
100 105 110

Thr Leu His Val Ala Ala Asn Phe Ser Val
115 120

<210> 739

<211> 122

<212> БЕЛОК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> ICOSL v185 IgV

<400> 739

Asp Thr Gln Glu Lys Glu Val Arg Ala Met Val Gly Ser Asp Val Glu
1 5 10 15

Leu Ser Cys Ala Cys Pro Glu Gly Ser Arg Phe Asp Leu Asn Asp Val
20 25 30

Tyr Val Tyr Trp Gln Thr Ser Glu Ser Lys Thr Val Val Thr Tyr His
35 40 45

Ile Pro Gln Gly Ser Ser Leu Glu Asn Val Asp Ser Arg Tyr Arg Asn
50 55 60

Arg Ala Leu Met Ser Pro Ala Gly Met Leu Arg Gly Asp Phe Ser Leu
65 70 75 80

Arg Leu Phe Asn Val Thr Pro Gln Asp Glu Gln Lys Phe His Cys Leu

044346

85

90

95

Val Leu Ser Ala Ser Leu Gly Phe Gln Glu Val Leu Ser Val Glu Val
 100 105 110

Thr Leu His Val Ala Ala Asn Phe Ser Val
 115 120

<210> 740

<211> 122

<212> БЕЛОК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> ICOSL v186 IgV

<400> 740

Asp Thr Gln Glu Lys Glu Val Arg Ala Met Val Gly Ser Asp Val Glu
 1 5 10 15

Leu Ser Cys Ala Cys Pro Glu Gly Ser Arg Phe Asp Leu Asn Asp Val
 20 25 30

Tyr Val Tyr Trp Gln Thr Ser Glu Ser Lys Thr Val Val Thr Tyr His
 35 40 45

Ile Pro Gln His Ser Ser Leu Glu Asn Val Asp Ser Arg Tyr Arg Asn
 50 55 60

Arg Ala Leu Met Ser Pro Ala Gly Met Leu Arg Gly Asp Phe Ser Leu
 65 70 75 80

Arg Leu Phe Asn Val Thr Pro Gln Asp Glu Gln Lys Phe His Cys Leu
 85 90 95

Val Leu Ser Ala Ser Leu Gly Phe Gln Glu Val Leu Ser Val Glu Val
 100 105 110

Thr Leu His Val Ala Ala Asn Phe Ser Val
 115 120

<210> 741

<211> 122

<212> БЕЛОК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> ICOSL v187 IgV

<400> 741

044346

Asp Thr Gln Glu Lys Glu Val Arg Ala Met Val Gly Ser Asp Val Glu
1 5 10 15

Leu Ser Cys Ala Cys Pro Glu Gly Ser Arg Phe Asp Leu Asn Asp Val
20 25 30

Tyr Val Tyr Trp Gln Thr Ser Glu Ser Lys Thr Val Val Thr Tyr His
35 40 45

Ile Pro Gln Met Ser Ser Leu Glu His Val Asp Ser Arg Tyr Arg Asn
50 55 60

Arg Ala Leu Met Ser Pro Ala Gly Met Leu Arg Gly Asp Phe Ser Leu
65 70 75 80

Arg Leu Phe Asn Val Thr Pro Gln Asp Glu Gln Lys Phe His Cys Leu
85 90 95

Val Leu Ser Ser Ser Leu Gly Phe Gln Glu Val Leu Ser Val Glu Val
100 105 110

Thr Leu His Val Ala Ala Asn Phe Ser Val
115 120

<210> 742

<211> 122

<212> БЕЛОК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> ICOSL v188 IgV

<400> 742

Asp Thr Gln Glu Lys Glu Val Arg Ala Met Val Gly Ser Asp Val Glu
1 5 10 15

Leu Ser Cys Ala Cys Pro Glu Gly Ser Arg Phe Asp Leu Asn Asp Val
20 25 30

Tyr Val Tyr Trp Gln Thr Ser Glu Ser Lys Thr Val Val Thr Tyr His
35 40 45

Ile Pro Gln Met Ser Ser Leu Glu Trp Val Asp Ser Arg Tyr Arg Asn
50 55 60

Arg Ala Leu Met Ser Pro Ala Gly Met Leu Arg Gly Asp Phe Ser Leu
65 70 75 80

Arg Leu Phe Asn Val Thr Pro Gln Asp Glu Gln Lys Phe His Cys Leu

044346

85

90

95

Val Leu Ser Pro Ser Leu Gly Phe Gln Glu Val Leu Ser Val Glu Val
 100 105 110

Thr Leu His Val Ala Ala Asn Phe Ser Val
 115 120

<210> 743

<211> 122

<212> БЕЛОК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> ICOSL v189 IgV

<400> 743

Asp Thr Gln Glu Lys Glu Val Arg Ala Met Val Gly Ser Asp Val Glu
 1 5 10 15

Leu Ser Cys Ala Cys Pro Glu Gly Ser Arg Phe Asp Leu Asn Asp Val
 20 25 30

Tyr Val Tyr Trp Gln Thr Ser Glu Ser Lys Thr Val Val Thr Tyr His
 35 40 45

Ile Pro Gln Gln Ser Ser Leu Glu Phe Val Asp Ser Arg Tyr Arg Asn
 50 55 60

Arg Ala Leu Met Ser Pro Ala Gly Met Leu Arg Gly Asp Phe Ser Leu
 65 70 75 80

Arg Leu Phe Asn Val Thr Pro Gln Asp Glu Gln Lys Phe His Cys Leu
 85 90 95

Val Leu Ser Gln Ser Leu Gly Phe Gln Glu Val Leu Ser Val Glu Val
 100 105 110

Thr Leu His Val Ala Ala Asn Phe Ser Val
 115 120

<210> 744

<211> 122

<212> БЕЛОК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> ICOSL v190 IgV

<400> 744

044346

Asp Thr Gln Glu Lys Glu Val Arg Ala Met Val Gly Ser Asp Val Glu
1 5 10 15

Leu Ser Cys Ala Cys Pro Glu Gly Ser Arg Phe Asp Leu Asn Asp Val
20 25 30

Tyr Val Tyr Trp Gln Thr Ser Glu Ser Lys Thr Val Val Thr Tyr His
35 40 45

Ile Pro Gln Gln Ser Ser Leu Glu Ser Val Asp Ser Arg Tyr Arg Asn
50 55 60

Arg Ala Leu Met Ser Pro Ala Gly Met Leu Arg Gly Asp Phe Ser Leu
65 70 75 80

Arg Leu Phe Asn Val Thr Pro Gln Asp Glu Gln Lys Phe His Cys Leu
85 90 95

Val Leu Ser Ala Ser Leu Gly Phe Gln Glu Val Leu Ser Val Glu Val
100 105 110

Thr Leu His Val Ala Ala Asn Phe Ser Val
115 120

<210> 745

<211> 122

<212> БЕЛОК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> ICOSL v191 IgV

<400> 745

Asp Thr Gln Glu Lys Glu Val Arg Ala Met Val Gly Ser Asp Val Glu
1 5 10 15

Leu Ser Cys Ala Cys Pro Glu Gly Ser Arg Phe Asp Leu Asn Asp Val
20 25 30

Tyr Val Tyr Trp Gln Thr Ser Glu Ser Lys Thr Val Val Thr Tyr His
35 40 45

Ile Pro Gln Arg Ser Ser Leu Glu Leu Val Asp Ser Arg Tyr Arg Asn
50 55 60

Arg Ala Leu Met Ser Pro Ala Gly Met Leu Arg Gly Asp Phe Ser Leu
65 70 75 80

Arg Leu Phe Asn Val Thr Pro Gln Asp Glu Gln Lys Phe His Cys Leu

044346

85

90

95

Val Leu Ser Ala Ser Leu Gly Phe Gln Glu Val Leu Ser Val Glu Val
 100 105 110

Thr Leu His Val Ala Ala Asn Phe Ser Val
 115 120

<210> 746

<211> 122

<212> БЕЛОК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> ICOSL v192 IgV

<400> 746

Asp Thr Gln Glu Lys Glu Val Arg Ala Met Val Gly Ser Asp Val Glu
 1 5 10 15

Leu Ser Cys Ala Cys Pro Glu Gly Ser Arg Phe Asp Leu Asn Asp Val
 20 25 30

Tyr Val Tyr Trp Gln Thr Ser Glu Ser Lys Thr Val Val Thr Tyr His
 35 40 45

Ile Pro Gln Arg Ser Ser Leu Glu Tyr Val Asp Ser Arg Tyr Arg Asn
 50 55 60

Arg Ala Leu Met Ser Pro Ala Gly Met Leu Arg Gly Asp Phe Ser Leu
 65 70 75 80

Arg Leu Phe Asn Val Thr Pro Gln Asp Glu Gln Lys Phe His Cys Leu
 85 90 95

Val Leu Ser Pro Ser Leu Gly Phe Gln Glu Val Leu Ser Val Glu Val
 100 105 110

Thr Leu His Val Ala Ala Asn Phe Ser Val
 115 120

<210> 747

<211> 122

<212> БЕЛОК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> ICOSL v193 IgV

<400> 747

044346

Asp Thr Gln Glu Lys Glu Val Arg Ala Met Val Gly Ser Asp Val Glu
1 5 10 15

Leu Ser Cys Ala Cys Pro Glu Gly Ser Arg Phe Asp Leu Asn Asp Val
20 25 30

Tyr Val Tyr Trp Gln Thr Ser Glu Ser Lys Thr Val Val Thr Tyr His
35 40 45

Ile Pro Gln Arg Ser Ser Leu Glu Tyr Val Asp Ser Arg Tyr Arg Asn
50 55 60

Arg Ala Leu Met Ser Pro Ala Gly Met Leu Arg Gly Asp Phe Ser Leu
65 70 75 80

Arg Leu Phe Asn Val Thr Pro Gln Asp Glu Gln Lys Phe His Cys Leu
85 90 95

Val Leu Ser Ser Ser Leu Gly Phe Gln Glu Val Leu Ser Val Glu Val
100 105 110

Thr Leu His Val Ala Ala Asn Phe Ser Val
115 120

<210> 748

<211> 122

<212> БЕЛОК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> ICOSL v194 IgV

<400> 748

Asp Thr Gln Glu Lys Glu Val Arg Ala Met Val Gly Ser Asp Val Glu
1 5 10 15

Leu Ser Cys Ala Cys Pro Glu Gly Ser Arg Phe Asp Leu Asn Asp Val
20 25 30

Tyr Val Tyr Trp Gln Thr Ser Glu Ser Lys Thr Val Val Thr Tyr His
35 40 45

Ile Pro Gln Ser Ser Ser Leu Glu Ala Val Asp Ser Arg Tyr Arg Asn
50 55 60

Arg Ala Leu Met Ser Pro Ala Gly Met Leu Arg Gly Asp Phe Ser Leu
65 70 75 80

Arg Leu Phe Asn Val Thr Pro Gln Asp Glu Gln Lys Phe His Cys Leu

044346

85

90

95

Val Leu Ser Ala Ser Leu Gly Phe Gln Glu Val Leu Ser Val Glu Val
 100 105 110

Thr Leu His Val Ala Ala Asn Phe Ser Val
 115 120

<210> 749

<211> 122

<212> БЕЛОК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> ICOSL v195 IgV

<400> 749

Asp Thr Gln Glu Lys Glu Val Arg Ala Met Val Gly Ser Asp Val Glu
 1 5 10 15

Leu Ser Cys Ala Cys Pro Glu Gly Ser Arg Phe Asp Leu Asn Asp Val
 20 25 30

Tyr Val Tyr Trp Gln Thr Ser Glu Ser Lys Thr Val Val Thr Tyr His
 35 40 45

Ile Pro Gln Ser Ser Ser Leu Glu His Val Asp Ser Arg Tyr Arg Asn
 50 55 60

Arg Ala Leu Met Ser Pro Ala Gly Met Leu Arg Gly Asp Phe Ser Leu
 65 70 75 80

Arg Leu Phe Asn Val Thr Pro Gln Asp Glu Gln Lys Phe His Cys Leu
 85 90 95

Val Leu Ser Glu Ser Leu Gly Phe Gln Glu Val Leu Ser Val Glu Val
 100 105 110

Thr Leu His Val Ala Ala Asn Phe Ser Val
 115 120

<210> 750

<211> 122

<212> БЕЛОК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> ICOSL v196 IgV

<400> 750

044346

Asp Thr Gln Glu Lys Glu Val Arg Ala Met Val Gly Ser Asp Val Glu
1 5 10 15

Leu Ser Cys Ala Cys Pro Glu Gly Ser Arg Phe Asp Leu Asn Asp Val
20 25 30

Tyr Val Tyr Trp Gln Thr Ser Glu Ser Lys Thr Val Val Thr Tyr His
35 40 45

Ile Pro Gln Ser Ser Ser Leu Glu Leu Val Asp Ser Arg Tyr Arg Asn
50 55 60

Arg Ala Leu Met Ser Pro Ala Gly Met Leu Arg Gly Asp Phe Ser Leu
65 70 75 80

Arg Leu Phe Asn Val Thr Pro Gln Asp Glu Gln Lys Phe His Cys Leu
85 90 95

Val Leu Ser Ser Ser Leu Gly Phe Gln Glu Val Leu Ser Val Glu Val
100 105 110

Thr Leu His Val Ala Ala Asn Phe Ser Val
115 120

<210> 751

<211> 122

<212> БЕЛОК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> ICOSL v197 IgV

<400> 751

Asp Thr Gln Glu Lys Glu Val Arg Ala Met Val Gly Ser Asp Val Glu
1 5 10 15

Leu Ser Cys Ala Cys Pro Glu Gly Ser Arg Phe Asp Leu Asn Asp Val
20 25 30

Tyr Val Tyr Trp Gln Thr Ser Glu Ser Lys Thr Val Val Thr Tyr His
35 40 45

Ile Pro Gln Ser Ser Ser Leu Glu Met Val Asp Ser Arg Tyr Arg Asn
50 55 60

Arg Ala Leu Met Ser Pro Ala Gly Met Leu Arg Gly Asp Phe Ser Leu
65 70 75 80

Arg Leu Phe Asn Val Thr Pro Gln Asp Glu Gln Lys Phe His Cys Leu

044346

85

90

95

Val Leu Ser Ser Ser Leu Gly Phe Gln Glu Val Leu Ser Val Glu Val
 100 105 110

Thr Leu His Val Ala Ala Asn Phe Ser Val
 115 120

<210> 752

<211> 122

<212> БЕЛОК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> ICOSL v198 IgV

<400> 752

Asp Thr Gln Glu Lys Glu Val Arg Ala Met Val Gly Ser Asp Val Glu
 1 5 10 15

Leu Ser Cys Ala Cys Pro Glu Gly Ser Arg Phe Asp Leu Asn Asp Val
 20 25 30

Tyr Val Tyr Trp Gln Thr Ser Glu Ser Lys Thr Val Val Thr Tyr His
 35 40 45

Ile Pro Gln Ser Ser Ser Leu Glu Tyr Val Asp Ser Arg Tyr Arg Asn
 50 55 60

Arg Ala Leu Met Ser Pro Ala Gly Met Leu Arg Gly Asp Phe Ser Leu
 65 70 75 80

Arg Leu Phe Asn Val Thr Pro Gln Asp Glu Gln Lys Phe His Cys Leu
 85 90 95

Val Leu Ser Ser Ser Leu Gly Phe Gln Glu Val Leu Ser Val Glu Val
 100 105 110

Thr Leu His Val Ala Ala Asn Phe Ser Val
 115 120

<210> 753

<211> 122

<212> БЕЛОК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> ICOSL v199 IgV

<400> 753

044346

Asp Thr Gln Glu Lys Glu Val Arg Ala Met Val Gly Ser Asp Val Glu
1 5 10 15

Leu Ser Cys Ala Cys Pro Glu Gly Ser Arg Phe Asp Leu Asn Asp Val
20 25 30

Tyr Val Tyr Trp Gln Thr Ser Glu Ser Lys Thr Val Val Thr Tyr His
35 40 45

Ile Pro Gln Ser Ser Ser Leu Glu Tyr Val Asp Ser Arg Tyr Arg Asn
50 55 60

Arg Ala Leu Met Ser Pro Ala Gly Met Leu Arg Gly Asp Phe Ser Leu
65 70 75 80

Arg Leu Phe Asn Val Thr Pro Gln Asp Glu Gln Lys Phe His Cys Leu
85 90 95

Val Leu Ser Met Ser Leu Gly Phe Gln Glu Val Leu Ser Val Glu Val
100 105 110

Thr Leu His Val Ala Ala Asn Phe Ser Val
115 120

<210> 754

<211> 122

<212> БЕЛОК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> ICOSL v200 IgV

<400> 754

Asp Thr Gln Glu Lys Glu Val Arg Ala Met Val Gly Ser Asp Val Glu
1 5 10 15

Leu Ser Cys Ala Cys Pro Glu Gly Ser Arg Phe Asp Leu Asn Asp Val
20 25 30

Tyr Val Tyr Trp Gln Thr Ser Glu Ser Lys Thr Val Val Thr Tyr His
35 40 45

Ile Pro Gln Ser Ser Ser Leu Glu Tyr Val Asp Ser Arg Tyr Arg Asn
50 55 60

Arg Ala Leu Met Ser Pro Ala Gly Met Leu Arg Gly Asp Phe Ser Leu
65 70 75 80

Arg Leu Phe Asn Val Thr Pro Gln Asp Glu Gln Lys Phe His Cys Leu

044346

85

90

95

Val Leu Ser Val Ser Leu Gly Phe Gln Glu Val Leu Ser Val Glu Val
 100 105 110

Thr Leu His Val Ala Ala Asn Phe Ser Val
 115 120

<210> 755

<211> 122

<212> БЕЛОК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> ICOSL v201 IgV

<400> 755

Asp Thr Gln Glu Lys Glu Val Arg Ala Met Val Gly Ser Asp Val Glu
 1 5 10 15

Leu Ser Cys Ala Cys Pro Glu Gly Ser Arg Phe Asp Leu Asn Asp Val
 20 25 30

Tyr Val Tyr Trp Gln Thr Ser Glu Ser Lys Thr Val Val Thr Tyr His
 35 40 45

Ile Pro Gln Thr Ser Ser Leu Glu His Val Asp Ser Arg Tyr Arg Asn
 50 55 60

Arg Ala Leu Met Ser Pro Ala Gly Met Leu Arg Gly Asp Phe Ser Leu
 65 70 75 80

Arg Leu Phe Asn Val Thr Pro Gln Asp Glu Gln Lys Phe His Cys Leu
 85 90 95

Val Leu Ser Ser Ser Leu Gly Phe Gln Glu Val Leu Ser Val Glu Val
 100 105 110

Thr Leu His Val Ala Ala Asn Phe Ser Val
 115 120

<210> 756

<211> 122

<212> БЕЛОК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> ICOSL v202 IgV

<400> 756

044346

Asp Thr Gln Glu Lys Glu Val Arg Ala Met Val Gly Ser Asp Val Glu
1 5 10 15

Leu Ser Cys Ala Cys Pro Glu Gly Ser Arg Phe Asp Leu Asn Asp Val
20 25 30

Tyr Val Tyr Trp Gln Thr Ser Glu Ser Lys Thr Val Val Thr Tyr His
35 40 45

Ile Pro Gln Thr Ser Ser Leu Glu His Val Asp Ser Arg Tyr Arg Asn
50 55 60

Arg Ala Leu Met Ser Pro Ala Gly Met Leu Arg Gly Asp Phe Ser Leu
65 70 75 80

Arg Leu Phe Asn Val Thr Pro Gln Asp Glu Gln Lys Phe His Cys Leu
85 90 95

Val Leu Ser Ala Ser Leu Gly Phe Gln Glu Val Leu Ser Val Glu Val
100 105 110

Thr Leu His Val Ala Ala Asn Phe Ser Val
115 120

<210> 757

<211> 122

<212> БЕЛОК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> ICOSL v203 IgV

<400> 757

Asp Thr Gln Glu Lys Glu Val Arg Ala Met Val Gly Ser Asp Val Glu
1 5 10 15

Leu Ser Cys Ala Cys Pro Glu Gly Ser Arg Phe Asp Leu Asn Asp Val
20 25 30

Tyr Val Tyr Trp Gln Thr Ser Glu Ser Lys Thr Val Val Thr Tyr His
35 40 45

Ile Pro Gln Thr Ser Ser Leu Glu Tyr Val Asp Ser Arg Tyr Arg Asn
50 55 60

Arg Ala Leu Met Ser Pro Ala Gly Met Leu Arg Gly Asp Phe Ser Leu
65 70 75 80

Arg Leu Phe Asn Val Thr Pro Gln Asp Glu Gln Lys Phe His Cys Leu

044346

85

90

95

Val Leu Ser Ala Ser Leu Gly Phe Gln Glu Val Leu Ser Val Glu Val
 100 105 110

Thr Leu His Val Ala Ala Asn Phe Ser Val
 115 120

<210> 758

<211> 122

<212> БЕЛОК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> ICOSL v204 IgV

<400> 758

Asp Thr Gln Glu Lys Glu Val Arg Ala Met Val Gly Ser Asp Val Glu
 1 5 10 15

Leu Ser Cys Ala Cys Pro Glu Gly Ser Arg Phe Asp Leu Asn Asp Val
 20 25 30

Tyr Val Tyr Trp Gln Thr Ser Glu Ser Lys Thr Val Val Thr Tyr His
 35 40 45

Ile Pro Gln Val Ser Ser Leu Glu Leu Val Asp Ser Arg Tyr Arg Asn
 50 55 60

Arg Ala Leu Met Ser Pro Ala Gly Met Leu Arg Gly Asp Phe Ser Leu
 65 70 75 80

Arg Leu Phe Asn Val Thr Pro Gln Asp Glu Gln Lys Phe His Cys Leu
 85 90 95

Val Leu Ser Ala Ser Leu Gly Phe Gln Glu Val Leu Ser Val Glu Val
 100 105 110

Thr Leu His Val Ala Ala Asn Phe Ser Val
 115 120

<210> 759

<211> 122

<212> БЕЛОК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> ICOSL v205 IgV

<400> 759

044346

Asp Thr Gln Glu Lys Glu Val Arg Ala Met Val Gly Ser Asp Val Glu
1 5 10 15

Leu Ser Cys Ala Cys Pro Glu Gly Ser Arg Phe Asp Leu Asn Asp Val
20 25 30

Tyr Val Tyr Trp Gln Thr Ser Glu Ser Lys Thr Val Val Thr Tyr His
35 40 45

Ile Pro Gln His Ser Ser Leu Glu Tyr Val Asp Ser Arg Tyr Arg Asn
50 55 60

Arg Ala Leu Met Ser Pro Ala Gly Met Leu Arg Gly Asp Phe Ser Leu
65 70 75 80

Arg Leu Phe Asn Val Thr Pro Gln Asp Glu Gln Lys Phe His Cys Leu
85 90 95

Val Leu Ser Lys Ser Leu Gly Phe Gln Glu Val Leu Ser Val Glu Val
100 105 110

Thr Leu His Val Ala Ala Asn Phe Ser Val
115 120

<210> 760

<211> 122

<212> БЕЛОК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> ICOSL v206 IgV

<400> 760

Asp Thr Gln Glu Lys Glu Val Arg Ala Met Val Gly Ser Asp Val Glu
1 5 10 15

Leu Ser Cys Ala Cys Pro Glu Gly Ser Arg Phe Asp Leu Asn Asp Val
20 25 30

Tyr Val Tyr Trp Gln Thr Ser Glu Ser Lys Thr Val Val Thr Tyr His
35 40 45

Ile Pro Gln Lys Ser Ser Leu Glu Tyr Val Asp Ser Arg Tyr Arg Asn
50 55 60

Arg Ala Leu Met Ser Pro Ala Gly Met Leu Arg Gly Asp Phe Ser Leu
65 70 75 80

Arg Leu Phe Asn Val Thr Pro Gln Asp Glu Gln Lys Phe His Cys Leu

044346

85

90

95

Val Leu Ser Arg Ser Leu Gly Phe Gln Glu Val Leu Ser Val Glu Val
 100 105 110

Thr Leu His Val Ala Ala Asn Phe Ser Val
 115 120

<210> 761

<211> 122

<212> БЕЛОК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> ICOSL v207 IgV

<400> 761

Asp Thr Gln Glu Lys Glu Val Arg Ala Met Val Gly Ser Asp Val Glu
 1 5 10 15

Leu Ser Cys Ala Cys Pro Glu Gly Ser Arg Phe Asp Leu Asn Asp Val
 20 25 30

Tyr Val Tyr Trp Gln Thr Ser Glu Ser Lys Thr Val Val Thr Tyr His
 35 40 45

Ile Pro Gln Leu Ser Ser Leu Glu His Val Asp Ser Arg Tyr Arg Asn
 50 55 60

Arg Ala Leu Met Ser Pro Ala Gly Met Leu Arg Gly Asp Phe Ser Leu
 65 70 75 80

Arg Leu Phe Asn Val Thr Pro Gln Asp Glu Gln Lys Phe His Cys Leu
 85 90 95

Val Leu Ser Arg Ser Leu Gly Phe Gln Glu Val Leu Ser Val Glu Val
 100 105 110

Thr Leu His Val Ala Ala Asn Phe Ser Val
 115 120

<210> 762

<211> 122

<212> БЕЛОК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> ICOSL v208 IgV

<400> 762

044346

Asp Thr Gln Glu Lys Glu Val Arg Ala Met Val Gly Ser Asp Val Glu
1 5 10 15

Leu Ser Cys Ala Cys Pro Glu Gly Ser Arg Phe Asp Leu Asn Asp Val
20 25 30

Tyr Val Tyr Trp Gln Thr Ser Glu Ser Lys Thr Val Val Thr Tyr His
35 40 45

Ile Pro Gln Arg Ser Ser Leu Glu Phe Val Asp Ser Arg Tyr Arg Asn
50 55 60

Arg Ala Leu Met Ser Pro Ala Gly Met Leu Arg Gly Asp Phe Ser Leu
65 70 75 80

Arg Leu Phe Asn Val Thr Pro Gln Asp Glu Gln Lys Phe His Cys Leu
85 90 95

Val Leu Ser Asn Ser Leu Gly Phe Gln Glu Val Leu Ser Val Glu Val
100 105 110

Thr Leu His Val Ala Ala Asn Phe Ser Val
115 120

<210> 763

<211> 122

<212> БЕЛОК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> ICOSL v209 IgV

<400> 763

Asp Thr Gln Glu Lys Glu Val Arg Ala Met Val Gly Ser Asp Val Glu
1 5 10 15

Leu Ser Cys Ala Cys Pro Glu Gly Ser Arg Phe Asp Leu Asn Asp Val
20 25 30

Tyr Val Tyr Trp Gln Thr Ser Glu Ser Lys Thr Val Val Thr Tyr His
35 40 45

Ile Pro Gln Arg Ser Ser Leu Glu Phe Val Asp Ser Arg Tyr Arg Asn
50 55 60

Arg Ala Leu Met Ser Pro Ala Gly Met Leu Arg Gly Asp Phe Ser Leu
65 70 75 80

Arg Leu Phe Asn Val Thr Pro Gln Asp Glu Gln Lys Phe His Cys Leu

044346

85

90

95

Val Leu Ser Pro Ser Leu Gly Phe Gln Glu Val Leu Ser Val Glu Val
 100 105 110

Thr Leu His Val Ala Ala Asn Phe Ser Val
 115 120

<210> 764

<211> 122

<212> БЕЛОК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> ICOSL v210 IgV

<400> 764

Asp Thr Gln Glu Lys Glu Val Arg Ala Met Val Gly Ser Asp Val Glu
 1 5 10 15

Leu Ser Cys Ala Cys Pro Glu Gly Ser Arg Phe Asp Leu Asn Asp Val
 20 25 30

Tyr Val Tyr Trp Gln Thr Ser Glu Ser Lys Thr Val Val Thr Tyr His
 35 40 45

Ile Pro Gln Arg Ser Ser Leu Glu Phe Val Asp Ser Arg Tyr Arg Asn
 50 55 60

Arg Ala Leu Met Ser Pro Ala Gly Met Leu Arg Gly Asp Phe Ser Leu
 65 70 75 80

Arg Leu Phe Asn Val Thr Pro Gln Asp Glu Gln Lys Phe His Cys Leu
 85 90 95

Val Leu Ser Arg Ser Leu Gly Phe Gln Glu Val Leu Ser Val Glu Val
 100 105 110

Thr Leu His Val Ala Ala Asn Phe Ser Val
 115 120

<210> 765

<211> 122

<212> БЕЛОК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> ICOSL v211 IgV

<400> 765

044346

Asp Thr Gln Glu Lys Glu Val Arg Ala Met Val Gly Ser Asp Val Glu
1 5 10 15

Leu Ser Cys Ala Cys Pro Glu Gly Ser Arg Phe Asp Leu Asn Asp Val
20 25 30

Tyr Val Tyr Trp Gln Thr Ser Glu Ser Lys Thr Val Val Thr Tyr His
35 40 45

Ile Pro Gln Arg Ser Ser Leu Glu Phe Val Asp Ser Arg Tyr Arg Asn
50 55 60

Arg Ala Leu Met Ser Pro Ala Gly Met Leu Arg Gly Asp Phe Ser Leu
65 70 75 80

Arg Leu Phe Asn Val Thr Pro Gln Asp Glu Gln Lys Phe His Cys Leu
85 90 95

Val Leu Ser Thr Ser Leu Gly Phe Gln Glu Val Leu Ser Val Glu Val
100 105 110

Thr Leu His Val Ala Ala Asn Phe Ser Val
115 120

<210> 766

<211> 122

<212> БЕЛОК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> ICOSL v212 IgV

<400> 766

Asp Thr Gln Glu Lys Glu Val Arg Ala Met Val Gly Ser Asp Val Glu
1 5 10 15

Leu Ser Cys Ala Cys Pro Glu Gly Ser Arg Phe Asp Leu Asn Asp Val
20 25 30

Tyr Val Tyr Trp Gln Thr Ser Glu Ser Lys Thr Val Val Thr Tyr His
35 40 45

Ile Pro Gln Arg Ser Ser Leu Glu His Val Asp Ser Arg Tyr Arg Asn
50 55 60

Arg Ala Leu Met Ser Pro Ala Gly Met Leu Arg Gly Asp Phe Ser Leu
65 70 75 80

Arg Leu Phe Asn Val Thr Pro Gln Asp Glu Gln Lys Phe His Cys Leu

044346

85

90

95

Val Leu Ser Lys Ser Leu Gly Phe Gln Glu Val Leu Ser Val Glu Val
 100 105 110

Thr Leu His Val Ala Ala Asn Phe Ser Val
 115 120

<210> 767

<211> 122

<212> БЕЛОК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> ICOSL v213 IgV

<400> 767

Asp Thr Gln Glu Lys Glu Val Arg Ala Met Val Gly Ser Asp Val Glu
 1 5 10 15

Leu Ser Cys Ala Cys Pro Glu Gly Ser Arg Phe Asp Leu Asn Asp Val
 20 25 30

Tyr Val Tyr Trp Gln Thr Ser Glu Ser Lys Thr Val Val Thr Tyr His
 35 40 45

Ile Pro Gln Arg Ser Ser Leu Glu Leu Val Asp Ser Arg Tyr Arg Asn
 50 55 60

Arg Ala Leu Met Ser Pro Ala Gly Met Leu Arg Gly Asp Phe Ser Leu
 65 70 75 80

Arg Leu Phe Asn Val Thr Pro Gln Asp Glu Gln Lys Phe His Cys Leu
 85 90 95

Val Leu Ser Ser Ser Leu Gly Phe Gln Glu Val Leu Ser Val Glu Val
 100 105 110

Thr Leu His Val Ala Ala Asn Phe Ser Val
 115 120

<210> 768

<211> 122

<212> БЕЛОК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> ICOSL v214 IgV

<400> 768

044346

Asp Thr Gln Glu Lys Glu Val Arg Ala Met Val Gly Ser Asp Val Glu
1 5 10 15

Leu Ser Cys Ala Cys Pro Glu Gly Ser Arg Phe Asp Leu Asn Asp Val
20 25 30

Tyr Val Tyr Trp Gln Thr Ser Glu Ser Lys Thr Val Val Thr Tyr His
35 40 45

Ile Pro Gln Arg Ser Ser Leu Glu Trp Val Asp Ser Arg Tyr Arg Asn
50 55 60

Arg Ala Leu Met Ser Pro Ala Gly Met Leu Arg Gly Asp Phe Ser Leu
65 70 75 80

Arg Leu Phe Asn Val Thr Pro Gln Asp Glu Gln Lys Phe His Cys Leu
85 90 95

Val Leu Ser Lys Ser Leu Gly Phe Gln Glu Val Leu Ser Val Glu Val
100 105 110

Thr Leu His Val Ala Ala Asn Phe Ser Val
115 120

<210> 769

<211> 122

<212> БЕЛОК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> ICOSL v215 IgV

<400> 769

Asp Thr Gln Glu Lys Glu Val Arg Ala Met Val Gly Ser Asp Val Glu
1 5 10 15

Leu Ser Cys Ala Cys Pro Glu Gly Ser Arg Phe Asp Leu Asn Asp Val
20 25 30

Tyr Val Tyr Trp Gln Thr Ser Glu Ser Lys Thr Val Val Thr Tyr His
35 40 45

Ile Pro Gln Arg Ser Ser Leu Glu Trp Val Asp Ser Arg Tyr Arg Asn
50 55 60

Arg Ala Leu Met Ser Pro Ala Gly Met Leu Arg Gly Asp Phe Ser Leu
65 70 75 80

Arg Leu Phe Asn Val Thr Pro Gln Asp Glu Gln Lys Phe His Cys Leu

044346

85

90

95

Val Leu Ser Gln Ser Leu Gly Phe Gln Glu Val Leu Ser Val Glu Val
 100 105 110

Thr Leu His Val Ala Ala Asn Phe Ser Val
 115 120

<210> 770

<211> 122

<212> БЕЛОК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> ICOSL v216 IgV

<400> 770

Asp Thr Gln Glu Lys Glu Val Arg Ala Met Val Gly Ser Asp Val Glu
 1 5 10 15

Leu Ser Cys Ala Cys Pro Glu Gly Ser Arg Phe Asp Leu Asn Asp Val
 20 25 30

Tyr Val Tyr Trp Gln Thr Ser Glu Ser Lys Thr Val Val Thr Tyr His
 35 40 45

Ile Pro Gln Arg Ser Ser Leu Glu Tyr Val Asp Ser Arg Tyr Arg Asn
 50 55 60

Arg Ala Leu Met Ser Pro Ala Gly Met Leu Arg Gly Asp Phe Ser Leu
 65 70 75 80

Arg Leu Phe Asn Val Thr Pro Gln Asp Glu Gln Lys Phe His Cys Leu
 85 90 95

Val Leu Ser Arg Ser Leu Gly Phe Gln Glu Val Leu Ser Val Glu Val
 100 105 110

Thr Leu His Val Ala Ala Asn Phe Ser Val
 115 120

<210> 771

<211> 122

<212> БЕЛОК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> ICOSL v217 IgV

<400> 771

044346

Asp Thr Gln Glu Lys Glu Val Arg Ala Met Val Gly Ser Asp Val Glu
1 5 10 15

Leu Ser Cys Ala Cys Pro Glu Gly Ser Arg Phe Asp Leu Asn Asp Val
20 25 30

Tyr Val Tyr Trp Gln Thr Ser Glu Ser Lys Thr Val Val Thr Tyr His
35 40 45

Ile Pro Gln Cys Ser Ser Leu Glu Glu Val Asp Ser Arg Tyr Arg Asn
50 55 60

Arg Ala Leu Met Ser Pro Ala Gly Met Leu Arg Gly Asp Phe Ser Leu
65 70 75 80

Arg Leu Phe Asn Val Thr Pro Gln Asp Glu Gln Lys Phe His Cys Leu
85 90 95

Val Leu Ser Ser Ser Leu Gly Phe Gln Glu Val Leu Ser Val Glu Val
100 105 110

Thr Leu His Val Ala Ala Asn Phe Ser Val
115 120

<210> 772

<211> 122

<212> БЕЛОК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> ICOSL v218 IgV

<400> 772

Asp Thr Gln Glu Lys Glu Val Arg Ala Met Val Gly Ser Asp Val Glu
1 5 10 15

Leu Ser Cys Ala Cys Pro Glu Gly Ser Arg Phe Asp Leu Asn Asp Val
20 25 30

Tyr Val Tyr Trp Gln Thr Ser Glu Ser Lys Thr Val Val Thr Tyr His
35 40 45

Ile Pro Gln Gly Ser Ser Leu Glu Pro Val Asp Ser Arg Tyr Arg Asn
50 55 60

Arg Ala Leu Met Ser Pro Ala Gly Met Leu Arg Gly Asp Phe Ser Leu
65 70 75 80

Arg Leu Phe Asn Val Thr Pro Gln Asp Glu Gln Lys Phe His Cys Leu

044346

85

90

95

Val Leu Ser Asp Ser Leu Gly Phe Gln Glu Val Leu Ser Val Glu Val
 100 105 110

Thr Leu His Val Ala Ala Asn Phe Ser Val
 115 120

<210> 773

<211> 122

<212> БЕЛОК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> ICOSL v219 IgV

<400> 773

Asp Thr Gln Glu Lys Glu Val Arg Ala Met Val Gly Ser Asp Val Glu
 1 5 10 15

Leu Ser Cys Ala Cys Pro Glu Gly Ser Arg Phe Asp Leu Asn Asp Val
 20 25 30

Tyr Val Tyr Trp Gln Thr Ser Glu Ser Lys Thr Val Val Thr Tyr His
 35 40 45

Ile Pro Gln Gly Ser Ser Leu Glu Val Val Asp Ser Arg Tyr Arg Asn
 50 55 60

Arg Ala Leu Met Ser Pro Ala Gly Met Leu Arg Gly Asp Phe Ser Leu
 65 70 75 80

Arg Leu Phe Asn Val Thr Pro Gln Asp Glu Gln Lys Phe His Cys Leu
 85 90 95

Val Leu Ser Gly Ser Leu Gly Phe Gln Glu Val Leu Ser Val Glu Val
 100 105 110

Thr Leu His Val Ala Ala Asn Phe Ser Val
 115 120

<210> 774

<211> 122

<212> БЕЛОК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> ICOSL v220 IgV

<400> 774

044346

Asp Thr Gln Glu Lys Glu Val Arg Ala Met Val Gly Ser Asp Val Glu
1 5 10 15

Leu Ser Cys Ala Cys Pro Glu Gly Ser Arg Phe Asp Leu Asn Asp Val
20 25 30

Tyr Val Tyr Trp Gln Thr Ser Glu Ser Lys Thr Val Val Thr Tyr His
35 40 45

Ile Pro Gln Gly Ser Ser Leu Glu Val Val Asp Ser Arg Tyr Arg Asn
50 55 60

Arg Ala Leu Met Ser Pro Ala Gly Met Leu Arg Gly Asp Phe Ser Leu
65 70 75 80

Arg Leu Phe Asn Val Thr Pro Gln Asp Glu Gln Lys Phe His Cys Leu
85 90 95

Val Leu Ser Gln Ser Leu Gly Phe Gln Glu Val Leu Ser Val Glu Val
100 105 110

Thr Leu His Val Ala Ala Asn Phe Ser Val
115 120

<210> 775

<211> 122

<212> БЕЛОК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> ICOSL v221 IgV

<400> 775

Asp Thr Gln Glu Lys Glu Val Arg Ala Met Val Gly Ser Asp Val Glu
1 5 10 15

Leu Ser Cys Ala Cys Pro Glu Gly Ser Arg Phe Asp Leu Asn Asp Val
20 25 30

Tyr Val Tyr Trp Gln Thr Ser Glu Ser Lys Thr Val Val Thr Tyr His
35 40 45

Ile Pro Gln Leu Ser Ser Leu Glu Val Val Asp Ser Arg Tyr Arg Asn
50 55 60

Arg Ala Leu Met Ser Pro Ala Gly Met Leu Arg Gly Asp Phe Ser Leu
65 70 75 80

Arg Leu Phe Asn Val Thr Pro Gln Asp Glu Gln Lys Phe His Cys Leu

044346

85

90

95

Val Leu Ser Gln Ser Leu Gly Phe Gln Glu Val Leu Ser Val Glu Val
 100 105 110

Thr Leu His Val Ala Ala Asn Phe Ser Val
 115 120

<210> 776

<211> 122

<212> БЕЛОК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> ICOSL v222 IgV

<400> 776

Asp Thr Gln Glu Lys Glu Val Arg Ala Met Val Gly Ser Asp Val Glu
 1 5 10 15

Leu Ser Cys Ala Cys Pro Glu Gly Ser Arg Phe Asp Leu Asn Asp Val
 20 25 30

Tyr Val Tyr Trp Gln Thr Ser Glu Ser Lys Thr Val Val Thr Tyr His
 35 40 45

Ile Pro Gln Pro Ser Ser Leu Glu Pro Val Asp Ser Arg Tyr Arg Asn
 50 55 60

Arg Ala Leu Met Ser Pro Ala Gly Met Leu Arg Gly Asp Phe Ser Leu
 65 70 75 80

Arg Leu Phe Asn Val Thr Pro Gln Asp Glu Gln Lys Phe His Cys Leu
 85 90 95

Val Leu Ser Gln Ser Leu Gly Phe Gln Glu Val Leu Ser Val Glu Val
 100 105 110

Thr Leu His Val Ala Ala Asn Phe Ser Val
 115 120

<210> 777

<211> 122

<212> БЕЛОК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> ICOSL v223 IgV

<400> 777

044346

Asp Thr Gln Glu Lys Glu Val Arg Ala Met Val Gly Ser Asp Val Glu
1 5 10 15

Leu Ser Cys Ala Cys Pro Glu Gly Ser Arg Phe Asp Leu Asn Asp Val
20 25 30

Tyr Val Tyr Trp Gln Thr Ser Glu Ser Lys Thr Val Val Thr Tyr His
35 40 45

Ile Pro Gln Pro Ser Ser Leu Glu Ser Val Asp Ser Arg Tyr Arg Asn
50 55 60

Arg Ala Leu Met Ser Pro Ala Gly Met Leu Arg Gly Asp Phe Ser Leu
65 70 75 80

Arg Leu Phe Asn Val Thr Pro Gln Asp Glu Gln Lys Phe His Cys Leu
85 90 95

Val Leu Ser Gly Ser Leu Gly Phe Gln Glu Val Leu Ser Val Glu Val
100 105 110

Thr Leu His Val Ala Ala Asn Phe Ser Val
115 120

<210> 778

<211> 122

<212> БЕЛОК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> ICOSL v224 IgV

<400> 778

Asp Thr Gln Glu Lys Glu Val Arg Ala Met Val Gly Ser Asp Val Glu
1 5 10 15

Leu Ser Cys Ala Cys Pro Glu Gly Ser Arg Phe Asp Leu Asn Asp Val
20 25 30

Tyr Val Tyr Trp Gln Thr Ser Glu Ser Lys Thr Val Val Thr Tyr His
35 40 45

Ile Pro Gln Ser Ser Ser Leu Glu Leu Val Asp Ser Arg Tyr Arg Asn
50 55 60

Arg Ala Leu Met Ser Pro Ala Gly Met Leu Arg Gly Asp Phe Ser Leu
65 70 75 80

Arg Leu Phe Asn Val Thr Pro Gln Asp Glu Gln Lys Phe His Cys Leu

044346

85

90

95

Val Leu Ser Gly Ser Leu Gly Phe Gln Glu Val Leu Ser Val Glu Val
 100 105 110

Thr Leu His Val Ala Ala Asn Phe Ser Val
 115 120

<210> 779

<211> 122

<212> БЕЛОК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> ICOSL v225 IgV

<400> 779

Asp Thr Gln Glu Lys Glu Val Arg Ala Met Val Gly Ser Asp Val Glu
 1 5 10 15

Leu Ser Cys Ala Cys Pro Glu Gly Ser Arg Phe Asp Leu Asn Asp Val
 20 25 30

Tyr Val Tyr Trp Gln Thr Ser Glu Ser Lys Thr Val Val Thr Tyr His
 35 40 45

Ile Pro Gln Thr Ser Ser Leu Glu Lys Val Asp Ser Arg Tyr Arg Asn
 50 55 60

Arg Ala Leu Met Ser Pro Ala Gly Met Leu Arg Gly Asp Phe Ser Leu
 65 70 75 80

Arg Leu Phe Asn Val Thr Pro Gln Asp Glu Gln Lys Phe His Cys Leu
 85 90 95

Val Leu Ser Pro Ser Leu Gly Phe Gln Glu Val Leu Ser Val Glu Val
 100 105 110

Thr Leu His Val Ala Ala Asn Phe Ser Val
 115 120

<210> 780

<211> 122

<212> БЕЛОК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> ICOSL v226 IgV

<400> 780

044346

Asp Thr Gln Glu Lys Glu Val Arg Ala Met Val Gly Ser Asp Val Glu
1 5 10 15

Leu Ser Cys Ala Cys Pro Glu Gly Ser Arg Phe Asp Leu Asn Asp Val
20 25 30

Tyr Val Tyr Trp Gln Thr Ser Glu Ser Lys Thr Val Val Thr Tyr His
35 40 45

Ile Pro Gln Val Ser Ser Leu Glu Thr Val Asp Ser Arg Tyr Arg Asn
50 55 60

Arg Ala Leu Met Ser Pro Ala Gly Met Leu Arg Gly Asp Phe Ser Leu
65 70 75 80

Arg Leu Phe Asn Val Thr Pro Gln Asp Glu Gln Lys Phe His Cys Leu
85 90 95

Val Leu Ser Leu Ser Leu Gly Phe Gln Glu Val Leu Ser Val Glu Val
100 105 110

Thr Leu His Val Ala Ala Asn Phe Ser Val
115 120

<210> 781

<211> 122

<212> БЕЛОК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> ICOSL v227 IgV

<400> 781

Asp Thr Gln Glu Lys Glu Val Arg Ala Met Val Gly Ser Asp Val Glu
1 5 10 15

Leu Ser Cys Ala Cys Pro Glu Gly Ser Arg Phe Asp Leu Asn Asp Val
20 25 30

Tyr Val Tyr Trp Gln Thr Ser Glu Ser Lys Thr Val Val Thr Tyr His
35 40 45

Ile Pro Gln Asn Ser Ser Leu Glu Gln Val Asp Ser Arg Tyr Arg Asn
50 55 60

Arg Ala Leu Met Ser Pro Ala Gly Met Leu Arg Gly Asp Phe Ser Leu
65 70 75 80

Arg Leu Phe Asn Val Thr Pro Gln Asp Glu Gln Lys Phe His Cys Leu

044346

85

90

95

Val Leu Ser Pro Ser Leu Gly Phe Gln Glu Val Leu Ser Val Glu Val
 100 105 110

Thr Leu His Val Ala Ala Asn Phe Ser Val
 115 120

<210> 782

<211> 111

<212> БЕЛОК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> ICOSL v4 IgV

<400> 782

Asp Thr Gln Glu Lys Glu Val Arg Ala Met Val Gly Ser Asp Val Glu
 1 5 10 15

Leu Ser Cys Ala Cys Pro Glu Gly Ser Arg Phe Asp Leu Asn Asp Val
 20 25 30

Tyr Val Tyr Trp Gln Thr Ser Glu Ser Lys Thr Val Val Thr Tyr His
 35 40 45

Ile Pro Gln Tyr Ser Ser Leu Glu Tyr Val Asp Ser Arg Tyr Arg Asn
 50 55 60

Arg Ala Leu Met Ser Pro Ala Gly Met Leu Arg Gly Asp Phe Ser Leu
 65 70 75 80

Arg Leu Phe Asn Val Thr Pro Gln Asp Glu Gln Lys Phe His Cys Leu
 85 90 95

Val Leu Ser Gln Ser Leu Gly Phe Gln Glu Val Leu Ser Val Glu
 100 105 110

<210> 783

<211> 122

<212> БЕЛОК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> ICOSL v4 IgV

<400> 783

Asp Thr Gln Glu Lys Glu Val Arg Ala Met Val Gly Ser Asp Val Glu
 1 5 10 15

044346

Leu Ser Cys Ala Cys Pro Glu Gly Ser Arg Phe Asp Leu Asn Asp Val
 20 25 30

Tyr Val Tyr Trp Gln Thr Ser Glu Ser Lys Thr Val Val Thr Tyr His
 35 40 45

Ile Pro Gln Tyr Ser Ser Leu Glu Tyr Val Asp Ser Arg Tyr Arg Asn
 50 55 60

Arg Ala Leu Met Ser Pro Ala Gly Met Leu Arg Gly Asp Phe Ser Leu
 65 70 75 80

Arg Leu Phe Asn Val Thr Pro Gln Asp Glu Gln Lys Phe His Cys Leu
 85 90 95

Val Leu Ser Gln Ser Leu Gly Phe Gln Glu Val Leu Ser Val Glu Val
 100 105 110

Thr Leu His Val Ala Ala Asn Phe Ser Val
 115 120

<210> 784
 <211> 111
 <212> БЕЛОК
 <213> Искусственная последовательность

<220>
 <223> ICOSL v21 IgV

<400> 784

Asp Thr Gln Glu Lys Glu Val Arg Ala Met Val Gly Ser Asp Val Glu
 1 5 10 15

Leu Ser Cys Ala Cys Pro Glu Gly Ser Arg Phe Asp Leu Asn Asp Val
 20 25 30

Tyr Val Tyr Trp Gln Thr Ser Glu Ser Lys Thr Val Val Thr Tyr His
 35 40 45

Ile Pro Gln Ser Ser Ser Leu Glu Asn Val Asp Ser Arg Tyr Arg Asn
 50 55 60

Arg Ala Leu Met Ser Pro Ala Gly Met Leu Arg Gly Asp Phe Ser Leu
 65 70 75 80

Arg Leu Phe Asn Val Thr Pro Gln Asp Glu Gln Lys Phe His Cys Leu
 85 90 95

Val Leu Ser Gln Ser Leu Gly Phe Gln Glu Val Leu Ser Val Glu

044346

100

105

110

<210> 785
 <211> 111
 <212> БЕЛОК
 <213> Искусственная последовательность

<220>
 <223> ICOSL v24 IgV

<400> 785

Asp Thr Gln Glu Lys Glu Val Arg Ala Met Val Gly Ser Asp Val Glu
 1 5 10 15

Leu Ser Cys Ala Cys Pro Glu Gly Ser Arg Phe Asp Leu Asn Asp Val
 20 25 30

Tyr Val Tyr Trp Gln Thr Ser Glu Ser Lys Thr Val Val Thr Tyr His
 35 40 45

Ile Pro Gln Lys Ser Ser Leu Glu Asn Val Asp Ser Arg Tyr Arg Asn
 50 55 60

Arg Ala Leu Met Ser Pro Ala Gly Met Leu Arg Gly Asp Phe Ser Leu
 65 70 75 80

Arg Leu Phe Asn Val Thr Pro Gln Asp Glu Gln Lys Phe His Cys Leu
 85 90 95

Val Leu Ser Gln Ser Leu Gly Phe Gln Glu Val Leu Ser Val Glu
 100 105 110

<210> 786
 <211> 122
 <212> БЕЛОК
 <213> Искусственная последовательность

<220>
 <223> ICOSL v24 IgV

<400> 786

Asp Thr Gln Glu Lys Glu Val Arg Ala Met Val Gly Ser Asp Val Glu
 1 5 10 15

Leu Ser Cys Ala Cys Pro Glu Gly Ser Arg Phe Asp Leu Asn Asp Val
 20 25 30

Tyr Val Tyr Trp Gln Thr Ser Glu Ser Lys Thr Val Val Thr Tyr His
 35 40 45

044346

Ile Pro Gln Lys Ser Ser Leu Glu Asn Val Asp Ser Arg Tyr Arg Asn
50 55 60

Arg Ala Leu Met Ser Pro Ala Gly Met Leu Arg Gly Asp Phe Ser Leu
65 70 75 80

Arg Leu Phe Asn Val Thr Pro Gln Asp Glu Gln Lys Phe His Cys Leu
85 90 95

Val Leu Ser Gln Ser Leu Gly Phe Gln Glu Val Leu Ser Val Glu Val
100 105 110

Thr Leu His Val Ala Ala Asn Phe Ser Val
115 120

<210> 787

<211> 111

<212> БЕЛОК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> ICOSL v30 IgV

<400> 787

Asp Thr Gln Glu Lys Glu Val Arg Ala Met Val Gly Ser Asp Val Glu
1 5 10 15

Leu Ser Cys Ala Cys Pro Glu Gly Ser Arg Phe Asp Leu Asn Asp Val
20 25 30

Tyr Val Tyr Trp Gln Thr Ser Glu Ser Lys Thr Val Val Thr Tyr His
35 40 45

Ile Pro Gln Ser Ser Ser Leu Glu Asn Val Asp Ser Arg Tyr Arg Asn
50 55 60

Arg Ala Leu Met Ser Pro Ala Gly Met Leu Gln Gly Asp Phe Ser Leu
65 70 75 80

Arg Leu Phe Asn Val Thr Pro Gln Asp Glu Gln Lys Phe His Cys Leu
85 90 95

Val Leu Ser Gln Ser Leu Gly Phe Gln Glu Val Leu Ser Val Glu
100 105 110

<210> 788

<211> 122

<212> БЕЛОК

<213> Искусственная последовательность

044346

<220>

<223> ICOSL v30 IgV

<400> 788

Asp Thr Gln Glu Lys Glu Val Arg Ala Met Val Gly Ser Asp Val Glu
 1 5 10 15

Leu Ser Cys Ala Cys Pro Glu Gly Ser Arg Phe Asp Leu Asn Asp Val
 20 25 30

Tyr Val Tyr Trp Gln Thr Ser Glu Ser Lys Thr Val Val Thr Tyr His
 35 40 45

Ile Pro Gln Ser Ser Ser Leu Glu Asn Val Asp Ser Arg Tyr Arg Asn
 50 55 60

Arg Ala Leu Met Ser Pro Ala Gly Met Leu Gln Gly Asp Phe Ser Leu
 65 70 75 80

Arg Leu Phe Asn Val Thr Pro Gln Asp Glu Gln Lys Phe His Cys Leu
 85 90 95

Val Leu Ser Gln Ser Leu Gly Phe Gln Glu Val Leu Ser Val Glu Val
 100 105 110

Thr Leu His Val Ala Ala Asn Phe Ser Val
 115 120

<210> 789

<211> 111

<212> БЕЛОК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> ICOSL v34 IgV

<400> 789

Asp Thr Gln Glu Lys Glu Val Arg Ala Met Val Gly Ser Asp Val Glu
 1 5 10 15

Leu Ser Cys Ala Cys Pro Glu Gly Ser Arg Phe Asp Leu Asn Asp Val
 20 25 30

Tyr Val Tyr Trp Gln Thr Ser Glu Ser Lys Thr Val Val Thr Tyr His
 35 40 45

Ile Pro Gln Ser Ser Ser Leu Glu Tyr Val Asp Ser Arg Tyr Arg Asn
 50 55 60

044346

Arg Ala Leu Met Ser Pro Ala Gly Met Leu Arg Gly Asp Phe Ser Leu
65 70 75 80

Arg Leu Phe Asn Val Thr Pro Gln Asp Glu Gln Lys Phe Asp Cys Phe
85 90 95

Val Phe Ser Arg Ser Leu Glu Phe Gln Glu Val Leu Ser Val Glu
100 105 110

<210> 790

<211> 111

<212> БЕЛОК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> ICOSL v96 IgV

<400> 790

Asp Thr Gln Glu Lys Glu Val Arg Ala Met Val Gly Ser Asp Val Glu
1 5 10 15

Leu Ser Cys Ala Cys Pro Glu Gly Ser Arg Phe Asp Leu Asn Asp Val
20 25 30

Tyr Val Tyr Trp Gln Thr Ser Glu Ser Lys Ala Val Val Thr Tyr His
35 40 45

Ile Pro Gln His Ser Ser Leu Glu Tyr Val Asp Ser Arg Tyr Arg Asn
50 55 60

Arg Ala Leu Met Ser Pro Ala Gly Met Gln Arg Gly Asp Phe Ser Leu
65 70 75 80

Arg Leu Phe Asn Val Thr Pro Gln Gly Glu Gln Lys Phe His Cys Leu
85 90 95

Val Leu Ser Gln Ser Leu Gly Phe Gln Glu Val Leu Ser Asp Glu
100 105 110

<210> 791

<211> 111

<212> БЕЛОК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> ICOSL v45 IgV

<400> 791

Asp Thr Gln Glu Lys Glu Val Arg Ala Met Val Gly Ser Asp Val Glu
1 5 10 15

044346

Leu Ser Cys Ala Cys Pro Glu Gly Ser Arg Phe Asp Leu Asn Asp Val
20 25 30

Tyr Val Tyr Trp Gln Thr Ser Glu Ser Lys Thr Val Val Thr Tyr His
35 40 45

Ile Pro Gln His Ser Ser Leu Glu Tyr Val Asp Ser Ser Tyr Arg Asn
50 55 60

Arg Ala Leu Met Ser Pro Ala Gly Met Leu Arg Gly Asp Phe Ser Leu
65 70 75 80

Arg Leu Phe Asn Val Thr Pro Gln Asp Glu Gln Lys Phe His Cys Leu
85 90 95

Val Leu Ser Arg Ser Leu Gly Phe Gln Glu Val Leu Ser Asp Glu
100 105 110

<210> 792

<211> 122

<212> БЕЛОК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> ICOSL v45 IgV

<400> 792

Asp Thr Gln Glu Lys Glu Val Arg Ala Met Val Gly Ser Asp Val Glu
1 5 10 15

Leu Ser Cys Ala Cys Pro Glu Gly Ser Arg Phe Asp Leu Asn Asp Val
20 25 30

Tyr Val Tyr Trp Gln Thr Ser Glu Ser Lys Thr Val Val Thr Tyr His
35 40 45

Ile Pro Gln His Ser Ser Leu Glu Tyr Val Asp Ser Ser Tyr Arg Asn
50 55 60

Arg Ala Leu Met Ser Pro Ala Gly Met Leu Arg Gly Asp Phe Ser Leu
65 70 75 80

Arg Leu Phe Asn Val Thr Pro Gln Asp Glu Gln Lys Phe His Cys Leu
85 90 95

Val Leu Ser Arg Ser Leu Gly Phe Gln Glu Val Leu Ser Asp Glu Val
100 105 110

044346

Thr Leu His Val Ala Ala Asn Phe Ser Val
 115 120

<210> 793
 <211> 111
 <212> БЕЛОК
 <213> Искусственная последовательность

<220>
 <223> ICOSL v52 IgV

<400> 793

Asp Thr Gln Glu Lys Glu Val Arg Ala Met Val Gly Ser Asp Val Glu
 1 5 10 15

Leu Ser Cys Ala Cys Pro Glu Gly Ser Arg Phe Asp Leu Asn Asp Val
 20 25 30

Tyr Val Tyr Trp Gln Thr Ser Glu Ser Lys Thr Val Val Thr Tyr His
 35 40 45

Ile Pro Gln Ser Ser Ser Leu Glu Asn Val Asp Ser Arg Tyr Arg Asn
 50 55 60

Arg Ala Leu Met Ser Pro Thr Gly Met Leu Arg Gly Asp Phe Ser Leu
 65 70 75 80

Arg Leu Phe Asn Val Thr Pro Gln Asp Glu Gln Lys Phe His Cys Leu
 85 90 95

Val Leu Ser Gln Ser Leu Gly Phe Gln Glu Val Leu Ser Val Glu
 100 105 110

<210> 794
 <211> 111
 <212> БЕЛОК
 <213> Искусственная последовательность

<220>
 <223> ICOSL v54 IgV

<400> 794

Asp Thr Gln Glu Lys Glu Val Arg Ala Met Val Gly Ser Asp Val Glu
 1 5 10 15

Leu Ser Cys Ala Cys Pro Glu Gly Ser Arg Phe Asp Leu Asn Asp Val
 20 25 30

Tyr Val Tyr Trp Gln Thr Ser Glu Ser Lys Thr Val Val Thr His His
 35 40 45

044346

Ile Pro Gln Ser Ser Ser Leu Glu Asn Val Asp Ser Arg Tyr Arg Asn
50 55 60

Arg Ala Leu Met Ser Pro Ala Gly Met Leu Arg Gly Asp Phe Ser Leu
65 70 75 80

Arg Leu Phe Asn Val Thr Pro Gln Asp Glu Gln Lys Phe His Cys Leu
85 90 95

Val Leu Ser Gln Ser Leu Gly Phe Gln Glu Ala Leu Ser Val Glu
100 105 110

<210> 795

<211> 111

<212> БЕЛОК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> ICOSL v56 IgV

<400> 795

Asp Thr Gln Glu Lys Glu Val Arg Ala Met Val Gly Ser Asp Val Val
1 5 10 15

Leu Ser Cys Ala Cys Pro Glu Gly Ser Arg Phe Asp Leu Asn Asp Val
20 25 30

Tyr Val Tyr Trp Gln Thr Ser Glu Ser Lys Thr Val Val Thr Tyr His
35 40 45

Ile Pro Gln His Ser Ser Leu Glu Tyr Val Asp Ser Arg Tyr Arg Asn
50 55 60

Arg Ala Leu Met Ser Pro Ala Gly Met Leu Arg Gly Asp Phe Ser Leu
65 70 75 80

Arg Leu Phe Asn Val Thr Pro Gln Asp Glu Gln Lys Phe His Cys Leu
85 90 95

Val Leu Ser Arg Ser Leu Gly Phe Gln Glu Val Leu Ser Asp Glu
100 105 110

<210> 796

<211> 122

<212> БЕЛОК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> ICOSL v56 IgV

044346

<400> 796

Asp Thr Gln Glu Lys Glu Val Arg Ala Met Val Gly Ser Asp Val Val
 1 5 10 15

Leu Ser Cys Ala Cys Pro Glu Gly Ser Arg Phe Asp Leu Asn Asp Val
 20 25 30

Tyr Val Tyr Trp Gln Thr Ser Glu Ser Lys Thr Val Val Thr Tyr His
 35 40 45

Ile Pro Gln His Ser Ser Leu Glu Tyr Val Asp Ser Arg Tyr Arg Asn
 50 55 60

Arg Ala Leu Met Ser Pro Ala Gly Met Leu Arg Gly Asp Phe Ser Leu
 65 70 75 80

Arg Leu Phe Asn Val Thr Pro Gln Asp Glu Gln Lys Phe His Cys Leu
 85 90 95

Val Leu Ser Arg Ser Leu Gly Phe Gln Glu Val Leu Ser Asp Glu Val
 100 105 110

Thr Leu Arg Val Ala Ala Asn Phe Ser Val
 115 120

<210> 797

<211> 111

<212> БЕЛОК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> ICOSL v57 IgV

<400> 797

Asp Thr Gln Glu Lys Glu Val Arg Ala Met Val Gly Ser Asp Val Glu
 1 5 10 15

Leu Ser Cys Ala Cys Pro Glu Gly Ser Arg Phe Asp Leu Asn Asp Val
 20 25 30

Tyr Val Tyr Trp Arg Thr Ser Glu Ser Lys Thr Val Val Thr Tyr His
 35 40 45

Ile Pro Gln His Ser Ser Leu Glu Tyr Val Asp Ser Arg Tyr Arg Asn
 50 55 60

Arg Ala Leu Met Ser Pro Ala Gly Met Leu Arg Gly Asp Phe Ser Leu
 65 70 75 80

044346

Arg Leu Phe Asn Val Thr Pro Gln Asp Glu Gln Lys Phe His Cys Leu
 85 90 95

Val Leu Ser Arg Ser Leu Gly Phe Gln Glu Val Leu Ser Asn Glu
 100 105 110

<210> 798

<211> 122

<212> БЕЛОК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> ICOSL v57 IgV

<400> 798

Asp Thr Gln Glu Lys Glu Val Arg Ala Met Val Gly Ser Asp Val Glu
 1 5 10 15

Leu Ser Cys Ala Cys Pro Glu Gly Ser Arg Phe Asp Leu Asn Asp Val
 20 25 30

Tyr Val Tyr Trp Arg Thr Ser Glu Ser Lys Thr Val Val Thr Tyr His
 35 40 45

Ile Pro Gln His Ser Ser Leu Glu Tyr Val Asp Ser Arg Tyr Arg Asn
 50 55 60

Arg Ala Leu Met Ser Pro Ala Gly Met Leu Arg Gly Asp Phe Ser Leu
 65 70 75 80

Arg Leu Phe Asn Val Thr Pro Gln Asp Glu Gln Lys Phe His Cys Leu
 85 90 95

Val Leu Ser Arg Ser Leu Gly Phe Gln Glu Val Leu Ser Asn Glu Val
 100 105 110

Thr Leu His Val Ala Ala Asn Phe Ser Val
 115 120

<210> 799

<211> 111

<212> БЕЛОК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> ICOSL v59 IgV

<400> 799

Asp Thr Gln Glu Lys Glu Val Arg Ala Met Val Gly Ser Asp Val Glu
 1 5 10 15

044346

Leu Ser Cys Ala Cys Pro Glu Gly Ser Arg Phe Asp Leu Asn Asp Val
20 25 30

Tyr Val Tyr Trp Gln Thr Ser Glu Ser Lys Thr Val Val Thr Tyr His
35 40 45

Ile Pro Gln His Ser Ser Leu Glu Tyr Val Asp Ser Arg Tyr Arg Asn
50 55 60

Arg Ala Leu Met Ser Pro Ala Gly Met Leu Arg Gly Asp Phe Ser Leu
65 70 75 80

Arg Leu Phe Asn Val Thr Pro Gln Asp Glu Gln Lys Phe His Cys Leu
85 90 95

Val Leu Ser Arg Ser Leu Gly Phe Gln Glu Val Leu Ser Asp Glu
100 105 110

<210> 800

<211> 122

<212> БЕЛОК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> ICOSL v59 IgV

<400> 800

Asp Thr Gln Glu Lys Glu Val Arg Ala Met Val Gly Ser Asp Val Glu
1 5 10 15

Leu Ser Cys Ala Cys Pro Glu Gly Ser Arg Phe Asp Leu Asn Asp Val
20 25 30

Tyr Val Tyr Trp Gln Thr Ser Glu Ser Lys Thr Val Val Thr Tyr His
35 40 45

Ile Pro Gln His Ser Ser Leu Glu Tyr Val Asp Ser Arg Tyr Arg Asn
50 55 60

Arg Ala Leu Met Ser Pro Ala Gly Met Leu Arg Gly Asp Phe Ser Leu
65 70 75 80

Arg Leu Phe Asn Val Thr Pro Gln Asp Glu Gln Lys Phe His Cys Leu
85 90 95

Val Leu Ser Arg Ser Leu Gly Phe Gln Glu Val Leu Ser Asp Glu Val
100 105 110

Thr Leu His Ala Ala Ala Asn Phe Ser Val
 115 120

<210> 801
 <211> 111
 <212> БЕЛОК
 <213> Искусственная последовательность

<220>
 <223> ICOSL v61 IgV

<400> 801

Asp Thr Gln Glu Lys Glu Val Arg Ala Met Val Gly Ser Asp Val Glu
 1 5 10 15

Leu Ser Cys Ala Cys Pro Glu Gly Ser Arg Phe Asp Leu Asn Asp Val
 20 25 30

Tyr Val Tyr Trp Gln Thr Ser Glu Ser Lys Thr Val Val Thr Tyr His
 35 40 45

Ile Pro Gln Ser Ser Ser Leu Glu Asn Val Asp Ser Arg Tyr Arg Asn
 50 55 60

Arg Ala Leu Met Ser Pro Ala Gly Met Leu Arg Gly Asp Phe Ser Leu
 65 70 75 80

Arg Leu Phe Asn Val Thr Pro Gln Asp Glu Gln Lys Phe Glu Cys Ile
 85 90 95

Val Leu Ser Gln Ser Leu Gly Phe Gln Glu Val Leu Asn Val Glu
 100 105 110

<210> 802
 <211> 122
 <212> БЕЛОК
 <213> Искусственная последовательность

<220>
 <223> ICOSL v61 IgV

<400> 802

Asp Thr Gln Glu Lys Glu Val Arg Ala Met Val Gly Ser Asp Val Glu
 1 5 10 15

Leu Ser Cys Ala Cys Pro Glu Gly Ser Arg Phe Asp Leu Asn Asp Val
 20 25 30

Tyr Val Tyr Trp Gln Thr Ser Glu Ser Lys Thr Val Val Thr Tyr His
 35 40 45

044346

Ile Pro Gln Ser Ser Ser Leu Glu Asn Val Asp Ser Arg Tyr Arg Asn
50 55 60

Arg Ala Leu Met Ser Pro Ala Gly Met Leu Arg Gly Asp Phe Ser Leu
65 70 75 80

Arg Leu Phe Asn Val Thr Pro Gln Asp Glu Gln Lys Phe Glu Cys Ile
85 90 95

Val Leu Ser Gln Ser Leu Gly Phe Gln Glu Val Leu Asn Val Glu Val
100 105 110

Thr Leu His Val Ala Ala Asn Phe Ser Val
115 120

<210> 803

<211> 111

<212> БЕЛОК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> ICOSL v62 IgV

<400> 803

Asp Thr Gln Glu Lys Glu Val Arg Ala Met Val Gly Ser Asp Val Glu
1 5 10 15

Leu Arg Cys Ala Cys Pro Glu Gly Ser Arg Phe Asp Leu Asn Asp Val
20 25 30

Tyr Val Tyr Trp Gln Thr Ser Glu Ser Lys Thr Val Val Thr Tyr His
35 40 45

Ile Pro Gln Ser Ser Ser Leu Glu Asn Val Asp Ser Arg Tyr Arg Asn
50 55 60

Arg Ala Leu Met Ser Pro Ala Gly Met Leu Arg Gly Asp Phe Ser Leu
65 70 75 80

Arg Leu Phe Asn Val Thr Pro Gln Asp Glu Gln Lys Leu His Cys Leu
85 90 95

Val Leu Ser Gln Ser Leu Gly Phe Gln Glu Val Leu Ser Val Glu
100 105 110

<210> 804

<211> 122

<212> БЕЛОК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> ICOSL v62 IgV

<400> 804

Asp Thr Gln Glu Lys Glu Val Arg Ala Met Val Gly Ser Asp Val Glu
1 5 10 15

Leu Arg Cys Ala Cys Pro Glu Gly Ser Arg Phe Asp Leu Asn Asp Val
20 25 30

Tyr Val Tyr Trp Gln Thr Ser Glu Ser Lys Thr Val Val Thr Tyr His
35 40 45

Ile Pro Gln Ser Ser Ser Leu Glu Asn Val Asp Ser Arg Tyr Arg Asn
50 55 60

Arg Ala Leu Met Ser Pro Ala Gly Met Leu Arg Gly Asp Phe Ser Leu
65 70 75 80

Arg Leu Phe Asn Val Thr Pro Gln Asp Glu Gln Lys Leu His Cys Leu
85 90 95

Val Leu Ser Gln Ser Leu Gly Phe Gln Glu Val Leu Ser Val Glu Val
100 105 110

Thr Leu His Val Ala Ala Asn Phe Ser Val
115 120

<210> 805

<211> 111

<212> БЕЛОК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> ICOSL v63 IgV

<400> 805

Asp Thr Gln Glu Lys Glu Val Arg Ala Met Val Gly Ser Asp Val Glu
1 5 10 15

Leu Ser Cys Thr Cys Pro Glu Gly Ser Arg Phe Asp Leu Asn Asp Val
20 25 30

Tyr Val Tyr Trp Gln Thr Ser Glu Ser Lys Thr Val Val Thr Tyr His
35 40 45

Ile Pro Gln Asp Ser Ser Leu Glu Asn Val Asp Ser Arg Tyr Arg Asn
50 55 60

044346

Arg Ala Leu Met Ser Pro Ala Gly Met Leu Arg Gly Asp Phe Ser Leu
65 70 75 80

Arg Leu Phe Asn Val Thr Pro Gln Asp Glu Gln Lys Phe His Cys Leu
85 90 95

Val Leu Ser Gln Ser Leu Gly Phe Gln Glu Val Leu Ser Val Glu
100 105 110

<210> 806

<211> 122

<212> БЕЛОК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> ICOSL v63 IgV

<400> 806

Asp Thr Gln Glu Lys Glu Val Arg Ala Met Val Gly Ser Asp Val Glu
1 5 10 15

Leu Ser Cys Thr Cys Pro Glu Gly Ser Arg Phe Asp Leu Asn Asp Val
20 25 30

Tyr Val Tyr Trp Gln Thr Ser Glu Ser Lys Thr Val Val Thr Tyr His
35 40 45

Ile Pro Gln Asp Ser Ser Leu Glu Asn Val Asp Ser Arg Tyr Arg Asn
50 55 60

Arg Ala Leu Met Ser Pro Ala Gly Met Leu Arg Gly Asp Phe Ser Leu
65 70 75 80

Arg Leu Phe Asn Val Thr Pro Gln Asp Glu Gln Lys Phe His Cys Leu
85 90 95

Val Leu Ser Gln Ser Leu Gly Phe Gln Glu Val Leu Ser Val Glu Val
100 105 110

Thr Leu His Val Ala Ala Asn Phe Ser Val
115 120

<210> 807

<211> 111

<212> БЕЛОК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> ICOSL v64 IgV

044346

<400> 807

Asp Thr Gln Glu Lys Glu Val Arg Ala Met Glu Gly Ser Asp Val Glu
1 5 10 15

Leu Ser Cys Ala Cys Pro Glu Gly Ser Arg Phe Asp Leu Asp Asp Val
20 25 30

Tyr Val Tyr Trp Gln Thr Ser Glu Ser Lys Thr Val Val Thr Tyr His
35 40 45

Ile Pro Gln His Ser Ser Leu Glu Tyr Val Asp Ser Arg Tyr Arg Asn
50 55 60

Arg Ala Leu Met Ser Pro Ala Gly Met Leu Arg Gly Asp Phe Ser Leu
65 70 75 80

Arg Leu Phe Asn Val Thr Pro Gln Asp Glu Gln Lys Phe Glu Cys Ile
85 90 95

Val Phe Ser Gln Ser Leu Gly Phe Gln Glu Val Leu Ser Val Glu
100 105 110

<210> 808

<211> 122

<212> БЕЛОК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> ICOSL v64 IgV

<400> 808

Asp Thr Gln Glu Lys Glu Val Arg Ala Met Glu Gly Ser Asp Val Glu
1 5 10 15

Leu Ser Cys Ala Cys Pro Glu Gly Ser Arg Phe Asp Leu Asp Asp Val
20 25 30

Tyr Val Tyr Trp Gln Thr Ser Glu Ser Lys Thr Val Val Thr Tyr His
35 40 45

Ile Pro Gln His Ser Ser Leu Glu Tyr Val Asp Ser Arg Tyr Arg Asn
50 55 60

Arg Ala Leu Met Ser Pro Ala Gly Met Leu Arg Gly Asp Phe Ser Leu
65 70 75 80

Arg Leu Phe Asn Val Thr Pro Gln Asp Glu Gln Lys Phe Glu Cys Ile
85 90 95

044346

Val Phe Ser Gln Ser Leu Gly Phe Gln Glu Val Leu Ser Val Glu Val
100 105 110

Thr Leu His Val Ala Ala Asn Phe Ser Val
115 120

<210> 809
<211> 111
<212> БЕЛОК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> ICOSL v65 IgV

<400> 809

Asp Thr Gln Glu Lys Glu Val Arg Ala Met Val Gly Ser Asp Val Glu
1 5 10 15

Leu Ser Cys Ala Cys Pro Glu Gly Ser Arg Phe Asp Leu Asn Asp Val
20 25 30

Tyr Val Tyr Trp Gln Thr Ser Glu Ser Lys Thr Val Val Thr Tyr His
35 40 45

Ile Pro Gln Ser Ser Ser Leu Glu Asn Val Asp Ser Arg Tyr Arg Asn
50 55 60

Arg Ala Leu Met Ser Pro Ala Gly Met Leu Arg Gly Asp Phe Ser Leu
65 70 75 80

Arg Leu Phe Asn Val Thr Pro Gln Asp Glu Gln Lys Phe Glu Cys Ile
85 90 95

Val Leu Ser Gln Ser Leu Gly Phe Gln Glu Val Leu Ser Val Glu
100 105 110

<210> 810
<211> 111
<212> БЕЛОК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> ICOSL v66 IgV

<400> 810

Asp Thr Gln Glu Lys Glu Val Arg Ala Met Val Gly Ser Asp Val Glu
1 5 10 15

Leu Ser Cys Ala Cys Pro Glu Gly Ser Arg Phe Asp Leu Asn Asp Val

044346

20 25 30
 Tyr Val Tyr Trp Gln Thr Ser Glu Ser Lys Thr Val Val Thr Tyr His
 35 40 45
 Ile Pro Gln His Ser Ser Leu Glu Tyr Val Asp Ser Arg Tyr Arg Asn
 50 55 60
 Arg Ala Leu Met Ser Pro Ala Gly Met Leu Arg Gly Asp Phe Ser Leu
 65 70 75 80
 Arg Leu Phe Asn Val Thr Pro Gln Asp Glu Gln Lys Phe Glu Cys Ile
 85 90 95
 Val Leu Ser Gln Ser Leu Gly Phe Gln Glu Val Leu Ser Val Glu
 100 105 110
 <210> 811
 <211> 122
 <212> БЕЛОК
 <213> Искусственная последовательность
 <220>
 <223> ICOSL v66 IgV
 <400> 811
 Asp Thr Gln Glu Lys Glu Val Arg Ala Met Val Gly Ser Asp Val Glu
 1 5 10 15
 Leu Ser Cys Ala Cys Pro Glu Gly Ser Arg Phe Asp Leu Asn Asp Val
 20 25 30
 Tyr Val Tyr Trp Gln Thr Ser Glu Ser Lys Thr Val Val Thr Tyr His
 35 40 45
 Ile Pro Gln His Ser Ser Leu Glu Tyr Val Asp Ser Arg Tyr Arg Asn
 50 55 60
 Arg Ala Leu Met Ser Pro Ala Gly Met Leu Arg Gly Asp Phe Ser Leu
 65 70 75 80
 Arg Leu Phe Asn Val Thr Pro Gln Asp Glu Gln Lys Phe Glu Cys Ile
 85 90 95
 Val Leu Ser Gln Ser Leu Gly Phe Gln Glu Val Leu Ser Val Glu Val
 100 105 110
 Thr Leu His Val Ala Ala Asn Ile Ser Val
 115 120

<210> 812
 <211> 111
 <212> БЕЛОК
 <213> Искусственная последовательность

<220>
 <223> ICOSL v67 IgV

<400> 812

Asp Thr Gln Glu Lys Glu Val Arg Ala Val Val Gly Ser Asp Val Glu
 1 5 10 15

Leu Arg Cys Ala Cys Pro Glu Gly Ser Arg Phe Asp Leu Asp Asp Val
 20 25 30

Tyr Val Tyr Trp Gln Thr Ser Glu Ser Lys Thr Val Val Thr Tyr His
 35 40 45

Ile Pro Gln Ser Ser Ser Leu Glu Asn Val Asp Ser Arg Tyr Arg Asn
 50 55 60

Arg Ala Leu Met Ser Pro Ala Gly Met Leu Arg Gly Asp Phe Ser Leu
 65 70 75 80

Arg Leu Phe Asn Val Thr Pro Gln Asp Glu Gln Lys Phe His Cys Leu
 85 90 95

Val Leu Ser Gln Ser Leu Gly Phe Gln Glu Val Leu Ser Val Glu
 100 105 110

<210> 813
 <211> 122
 <212> БЕЛОК
 <213> Искусственная последовательность

<220>
 <223> ICOSL v67 IgV

<400> 813

Asp Thr Gln Glu Lys Glu Val Arg Ala Val Val Gly Ser Asp Val Glu
 1 5 10 15

Leu Arg Cys Ala Cys Pro Glu Gly Ser Arg Phe Asp Leu Asp Asp Val
 20 25 30

Tyr Val Tyr Trp Gln Thr Ser Glu Ser Lys Thr Val Val Thr Tyr His
 35 40 45

Ile Pro Gln Ser Ser Ser Leu Glu Asn Val Asp Ser Arg Tyr Arg Asn

044346

50 55 60
Arg Ala Leu Met Ser Pro Ala Gly Met Leu Arg Gly Asp Phe Ser Leu
65 70 75 80
Arg Leu Phe Asn Val Thr Pro Gln Asp Glu Gln Lys Phe His Cys Leu
85 90 95
Val Leu Ser Gln Ser Leu Gly Phe Gln Glu Val Leu Ser Val Glu Val
100 105 110
Thr Leu His Val Ala Ala Asn Phe Ser Val
115 120

<210> 814
<211> 111
<212> БЕЛОК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> ICOSL v68 IgV

<400> 814

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

<210> 815
<211> 122
<212> БЕЛОК
<213> Искусственная последовательность

<220>

044346

<223> ICOSL v68 IgV

<400> 815

Asp Thr Gln Glu Lys Glu Val Arg Ala Met Val Gly Ser Asp Val Glu
 1 5 10 15

Leu Ser Cys Ala Cys Pro Glu Gly Gly Arg Phe Asp Leu Asp Asp Val
 20 25 30

Tyr Val Tyr Trp Gln Thr Ser Glu Ser Lys Thr Val Val Thr Tyr His
 35 40 45

Ile Pro Gln Ser Ser Ser Leu Glu Asn Val Asp Ser Arg Tyr Arg Asn
 50 55 60

Arg Ala Leu Met Ser Pro Ala Gly Met Leu Arg Gly Asp Phe Ser Leu
 65 70 75 80

Arg Leu Phe Asn Val Thr Pro Gln Asp Glu Gln Lys Phe His Cys Leu
 85 90 95

Val Leu Ser Gln Ser Leu Gly Phe Gln Glu Val Leu Ser Val Glu Val
 100 105 110

Thr Leu His Val Ala Ala Asn Ser Ser Val
 115 120

<210> 816

<211> 111

<212> БЕЛОК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> ICOSL v69 IgV

<400> 816

Asp Thr Gln Glu Lys Glu Val Arg Ala Met Val Gly Ser Asp Val Glu
 1 5 10 15

Leu Ser Cys Ala Cys Pro Glu Gly Ser Arg Phe Asp Leu Asp Asp Val
 20 25 30

Tyr Val Tyr Trp Gln Thr Ser Glu Ser Lys Thr Val Val Thr Tyr His
 35 40 45

Ile Pro Gln Ser Ser Ser Leu Glu Asn Val Asp Ser Arg Tyr Arg Asn
 50 55 60

Arg Ala Pro Met Ser Pro Ala Gly Met Leu Arg Gly Asp Phe Ser Leu

044346

65 70 75 80
 Arg Leu Phe Asn Val Thr Pro Gln Asp Glu Gln Lys Phe His Cys Leu
 85 90 95

Val Leu Ser Lys Ser Leu Gly Phe Gln Glu Val Leu Ser Val Glu
 100 105 110

<210> 817
 <211> 122
 <212> БЕЛОК
 <213> Искусственная последовательность

<220>
 <223> ICOSL v69 IgV

<400> 817

Asp Thr Gln Glu Lys Glu Val Arg Ala Met Val Gly Ser Asp Val Glu
 1 5 10 15

Leu Ser Cys Ala Cys Pro Glu Gly Ser Arg Phe Asp Leu Asp Asp Val
 20 25 30

Tyr Val Tyr Trp Gln Thr Ser Glu Ser Lys Thr Val Val Thr Tyr His
 35 40 45

Ile Pro Gln Ser Ser Ser Leu Glu Asn Val Asp Ser Arg Tyr Arg Asn
 50 55 60

Arg Ala Pro Met Ser Pro Ala Gly Met Leu Arg Gly Asp Phe Ser Leu
 65 70 75 80

Arg Leu Phe Asn Val Thr Pro Gln Asp Glu Gln Lys Phe His Cys Leu
 85 90 95

Val Leu Ser Lys Ser Leu Gly Phe Gln Glu Val Leu Ser Val Glu Val
 100 105 110

Thr Leu His Val Ala Ala Asn Phe Ser Val
 115 120

<210> 818
 <211> 122
 <212> БЕЛОК
 <213> Искусственная последовательность

<220>
 <223> ICOSL v70 IgV

<400> 818

044346

Asp Thr Gln Glu Lys Glu Val Arg Ala Met Val Gly Ser Asp Val Glu
1 5 10 15

Leu Ser Cys Ala Cys Pro Glu Gly Ser Arg Phe Asp Leu Asn Asp Val
20 25 30

Tyr Val Tyr Trp Gln Thr Ser Glu Ser Lys Thr Val Val Thr Tyr His
35 40 45

Ile Pro Gln His Ser Ser Leu Glu Tyr Val Asp Ser Arg Tyr Arg Asn
50 55 60

Arg Ala Leu Met Ser Pro Ala Gly Met Leu Arg Gly Asp Phe Ser Leu
65 70 75 80

Arg Leu Phe Asn Val Thr Pro Gln Asp Glu Gln Lys Phe His Cys Leu
85 90 95

Val Leu Ser Arg Ser Leu Gly Phe Gln Glu Val Leu Ser Asp Glu Val
100 105 110

Thr Leu His Val Thr Ala Asn Phe Ser Val
115 120

<210> 819

<211> 111

<212> БЕЛОК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> ICOSL v72 IgV

<400> 819

Asp Thr Gln Glu Lys Glu Val Arg Ala Met Val Gly Ser Asp Val Glu
1 5 10 15

Leu Ser Cys Ala Cys Pro Glu Gly Gly Arg Cys Asp Leu Asn Asp Val
20 25 30

Tyr Val Tyr Trp Gln Thr Ser Glu Ser Lys Thr Val Val Thr Tyr His
35 40 45

Ile Pro Gln His Ser Ser Leu Glu Tyr Val Asp Ser Arg Tyr Arg Asn
50 55 60

Arg Ala Leu Met Ser Pro Ala Gly Met Leu Arg Gly Asp Phe Ser Leu
65 70 75 80

Arg Leu Phe Asn Val Thr Pro Gln Asp Glu Gln Lys Phe His Cys Leu

044346

85

90

95

Val Leu Ser Arg Ser Leu Gly Phe Gln Glu Val Leu Ser Asp Glu
 100 105 110

<210> 820

<211> 122

<212> БЕЛОК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> ICOSL v72 IgV

<400> 820

Asp Thr Gln Glu Lys Glu Val Arg Ala Met Val Gly Ser Asp Val Glu
 1 5 10 15

Leu Ser Cys Ala Cys Pro Glu Gly Gly Arg Cys Asp Leu Asn Asp Val
 20 25 30

Tyr Val Tyr Trp Gln Thr Ser Glu Ser Lys Thr Val Val Thr Tyr His
 35 40 45

Ile Pro Gln His Ser Ser Leu Glu Tyr Val Asp Ser Arg Tyr Arg Asn
 50 55 60

Arg Ala Leu Met Ser Pro Ala Gly Met Leu Arg Gly Asp Phe Ser Leu
 65 70 75 80

Arg Leu Phe Asn Val Thr Pro Gln Asp Glu Gln Lys Phe His Cys Leu
 85 90 95

Val Leu Ser Arg Ser Leu Gly Phe Gln Glu Val Leu Ser Asp Glu Val
 100 105 110

Thr Leu His Val Ala Ala Asn Phe Ser Val
 115 120

<210> 821

<211> 111

<212> БЕЛОК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> ICOSL v73 IgV

<400> 821

Asp Thr Gln Glu Lys Glu Val Arg Ala Ile Val Gly Gly Asp Val Glu
 1 5 10 15

044346

Leu Ser Cys Ala Cys Pro Glu Gly Ser Arg Phe Asp Leu Asn Asp Val
20 25 30

Tyr Val Tyr Trp Gln Thr Ser Glu Ser Lys Thr Val Val Thr Tyr His
35 40 45

Ile Pro Gln His Ser Ser Leu Glu Tyr Val Asp Ser Arg Tyr Arg Asn
50 55 60

Arg Ala Leu Met Ser Pro Ala Gly Met Leu Arg Gly Gly Phe Ser Leu
65 70 75 80

Arg Leu Phe Asn Val Thr Pro Gln Asp Glu Gln Lys Phe His Cys Leu
85 90 95

Val Leu Ser Gln Ser Leu Gly Phe Gln Glu Val Leu Ser Ala Glu
100 105 110

<210> 822

<211> 122

<212> БЕЛОК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> ICOSL v73 IgV

<400> 822

Asp Thr Gln Glu Lys Glu Val Arg Ala Ile Val Gly Gly Asp Val Glu
1 5 10 15

Leu Ser Cys Ala Cys Pro Glu Gly Ser Arg Phe Asp Leu Asn Asp Val
20 25 30

Tyr Val Tyr Trp Gln Thr Ser Glu Ser Lys Thr Val Val Thr Tyr His
35 40 45

Ile Pro Gln His Ser Ser Leu Glu Tyr Val Asp Ser Arg Tyr Arg Asn
50 55 60

Arg Ala Leu Met Ser Pro Ala Gly Met Leu Arg Gly Gly Phe Ser Leu
65 70 75 80

Arg Leu Phe Asn Val Thr Pro Gln Asp Glu Gln Lys Phe His Cys Leu
85 90 95

Val Leu Ser Gln Ser Leu Gly Phe Gln Glu Val Leu Ser Ala Glu Val
100 105 110

Thr Leu His Val Ala Ala Asn Phe Ser Val

044346

115

120

<210> 823
 <211> 111
 <212> БЕЛОК
 <213> Искусственная последовательность

<220>
 <223> ICOSL v74 IgV

<400> 823

Asp Thr Gln Glu Lys Glu Val Arg Ala Ile Val Gly Gly Asp Val Glu
 1 5 10 15

Leu Ser Cys Ala Cys Pro Glu Gly Ser Arg Phe Asp Leu Asn Asp Val
 20 25 30

Tyr Val Tyr Trp Gln Thr Ser Glu Ser Lys Thr Val Val Thr Tyr His
 35 40 45

Ile Pro Gln His Ser Ser Leu Glu Tyr Val Asp Ser Arg Tyr Arg Asn
 50 55 60

Arg Ala Leu Met Ser Pro Ala Gly Met Leu Arg Gly Gly Phe Ser Leu
 65 70 75 80

Arg Leu Phe Asn Val Thr Pro Gln Asp Glu Gln Lys Phe His Cys Leu
 85 90 95

Val Leu Ser Gln Ser Leu Gly Phe Gln Glu Val Leu Ser Ala Glu
 100 105 110

<210> 824
 <211> 122
 <212> БЕЛОК
 <213> Искусственная последовательность

<220>
 <223> ICOSL v74 IgV

<400> 824

Asp Thr Gln Glu Lys Glu Val Arg Ala Ile Val Gly Gly Asp Val Glu
 1 5 10 15

Leu Ser Cys Ala Cys Pro Glu Gly Ser Arg Phe Asp Leu Asn Asp Val
 20 25 30

Tyr Val Tyr Trp Gln Thr Ser Glu Ser Lys Thr Val Val Thr Tyr His
 35 40 45

044346

Ile Pro Gln His Ser Ser Leu Glu Tyr Val Asp Ser Arg Tyr Arg Asn
50 55 60

Arg Ala Leu Met Ser Pro Ala Gly Met Leu Arg Gly Gly Phe Ser Leu
65 70 75 80

Arg Leu Phe Asn Val Thr Pro Gln Asp Glu Gln Lys Phe His Cys Leu
85 90 95

Val Leu Ser Gln Ser Leu Gly Phe Gln Glu Val Leu Ser Ala Glu Val
100 105 110

Thr Leu His Val Ala Ala Asn Phe Ser Val
115 120

<210> 825

<211> 111

<212> БЕЛОК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> ICOSL v75 IgV

<400> 825

Asp Thr Gln Glu Lys Glu Val Arg Ala Met Val Gly Ser Asp Val Glu
1 5 10 15

Leu Ser Cys Ala Cys Pro Glu Gly Ser Arg Phe Asp Leu Asn Asp Val
20 25 30

Tyr Val Tyr Trp Gln Thr Ser Glu Ser Lys Thr Val Val Thr Tyr His
35 40 45

Ile Pro Gln His Ser Ser Leu Glu Tyr Val Asp Ser Cys Phe Arg Asn
50 55 60

Arg Ala Leu Met Ser Pro Ala Gly Met Leu Arg Gly Asp Phe Ser Leu
65 70 75 80

Arg Leu Phe Asn Val Thr Pro Gln Asp Glu Gln Lys Phe His Cys Leu
85 90 95

Val Leu Ser Arg Ser Leu Gly Phe Gln Glu Val Leu Ser Asn Glu
100 105 110

<210> 826

<211> 122

<212> БЕЛОК

<213> Искусственная последовательность

044346

<220>

<223> ICOSL v75 IgV

<400> 826

Asp Thr Gln Glu Lys Glu Val Arg Ala Met Val Gly Ser Asp Val Glu
 1 5 10 15

Leu Ser Cys Ala Cys Pro Glu Gly Ser Arg Phe Asp Leu Asn Asp Val
 20 25 30

Tyr Val Tyr Trp Gln Thr Ser Glu Ser Lys Thr Val Val Thr Tyr His
 35 40 45

Ile Pro Gln His Ser Ser Leu Glu Tyr Val Asp Ser Cys Phe Arg Asn
 50 55 60

Arg Ala Leu Met Ser Pro Ala Gly Met Leu Arg Gly Asp Phe Ser Leu
 65 70 75 80

Arg Leu Phe Asn Val Thr Pro Gln Asp Glu Gln Lys Phe His Cys Leu
 85 90 95

Val Leu Ser Arg Ser Leu Gly Phe Gln Glu Val Leu Ser Asn Glu Val
 100 105 110

Thr Leu His Val Ala Ala Asn Ser Ser Val
 115 120

<210> 827

<211> 122

<212> БЕЛОК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> ICOSL v76 IgV

<400> 827

Asp Thr Gln Glu Lys Glu Val Arg Ala Met Val Gly Ser Asp Val Glu
 1 5 10 15

Leu Ser Cys Ala Cys Pro Glu Gly Ser Arg Phe Asp Leu Asn Asp Val
 20 25 30

Tyr Val Tyr Trp Gln Thr Ser Glu Ser Lys Thr Val Val Thr Tyr His
 35 40 45

Ile Pro Gln His Ser Ser Leu Glu Tyr Val Asp Ser Arg Tyr Arg Asn
 50 55 60

044346

Arg Ala Leu Met Ser Pro Ala Gly Met Leu Arg Gly Asp Phe Ser Leu
65 70 75 80

Arg Leu Phe Asn Val Thr Pro Gln Asp Glu Gln Lys Phe His Cys Leu
85 90 95

Val Leu Ser Arg Ser Leu Gly Phe Gln Glu Val Leu Ser Asp Glu Val
100 105 110

Thr Leu Arg Val Ala Ala Asn Phe Ser Val
115 120

<210> 828

<211> 111

<212> БЕЛОК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> ICOSL v81 IgV

<400> 828

Asp Thr Gln Glu Lys Glu Val Arg Ala Met Val Gly Ser Asp Val Glu
1 5 10 15

Leu Ser Cys Ala Cys Pro Glu Gly Ser Arg Phe Asp Leu Asn Asp Val
20 25 30

Tyr Val Tyr Trp Gln Thr Ser Glu Ser Lys Thr Val Val Thr Tyr His
35 40 45

Ile Pro Gln His Ser Ser Leu Glu Tyr Val Asp Ser Arg Tyr Arg Asn
50 55 60

Arg Ala Leu Met Ser Pro Ala Gly Met Leu Arg Gly Asp Phe Ser Leu
65 70 75 80

Arg Leu Phe Asn Val Thr Pro Gln Asp Glu Gln Lys Phe His Cys Leu
85 90 95

Val Leu Ser Arg Ser Leu Gly Phe Gln Glu Val Leu Ser Asp Glu
100 105 110

<210> 829

<211> 122

<212> БЕЛОК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> ICOSL v81 IgV

<400> 829

044346

Asp Thr Gln Glu Lys Glu Val Arg Ala Met Val Gly Ser Asp Val Glu
1 5 10 15

Leu Ser Cys Ala Cys Pro Glu Gly Ser Arg Phe Asp Leu Asn Asp Val
20 25 30

Tyr Val Tyr Trp Gln Thr Ser Glu Ser Lys Thr Val Val Thr Tyr His
35 40 45

Ile Pro Gln His Ser Ser Leu Glu Tyr Val Asp Ser Arg Tyr Arg Asn
50 55 60

Arg Ala Leu Met Ser Pro Ala Gly Met Leu Arg Gly Asp Phe Ser Leu
65 70 75 80

Arg Leu Phe Asn Val Thr Pro Gln Asp Glu Gln Lys Phe His Cys Leu
85 90 95

Val Leu Ser Arg Ser Leu Gly Phe Gln Glu Val Leu Ser Asp Glu Val
100 105 110

Thr Leu His Val Ala Ala Asn Phe Ser Val
115 120

<210> 830

<211> 111

<212> БЕЛОК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> ICOSL v84 IgV

<400> 830

Asp Thr Gln Glu Lys Glu Val Arg Ala Met Val Gly Ser Asp Val Glu
1 5 10 15

Leu Ser Cys Ala Cys Pro Glu Gly Ser Arg Phe Asp Leu Asn Asp Val
20 25 30

Tyr Val Tyr Trp Gln Thr Ser Glu Ser Lys Thr Val Val Thr Tyr His
35 40 45

Ile Pro Gln His Ser Ser Leu Glu Tyr Val Asp Ser Arg Tyr Arg Asn
50 55 60

Arg Ala Leu Met Ser Pro Ala Gly Met Leu Arg Gly Asp Phe Ser Leu
65 70 75 80

044346

Arg Leu Phe Asn Val Thr Pro Gln Asp Glu Gln Lys Phe His Cys Leu
 85 90 95

Val Leu Ser Arg Ser Arg Gly Phe Gln Glu Val Leu Ser Asp Glu
 100 105 110

<210> 831

<211> 122

<212> БЕЛОК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> ICOSL v84 IgV

<400> 831

Asp Thr Gln Glu Lys Glu Val Arg Ala Met Val Gly Ser Asp Val Glu
 1 5 10 15

Leu Ser Cys Ala Cys Pro Glu Gly Ser Arg Phe Asp Leu Asn Asp Val
 20 25 30

Tyr Val Tyr Trp Gln Thr Ser Glu Ser Lys Thr Val Val Thr Tyr His
 35 40 45

Ile Pro Gln His Ser Ser Leu Glu Tyr Val Asp Ser Arg Tyr Arg Asn
 50 55 60

Arg Ala Leu Met Ser Pro Ala Gly Met Leu Arg Gly Asp Phe Ser Leu
 65 70 75 80

Arg Leu Phe Asn Val Thr Pro Gln Asp Glu Gln Lys Phe His Cys Leu
 85 90 95

Val Leu Ser Arg Ser Arg Gly Phe Gln Glu Val Leu Ser Asp Glu Val
 100 105 110

Thr Leu Arg Val Ala Ala Asn Phe Ser Val
 115 120

<210> 832

<211> 111

<212> БЕЛОК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> ICOSL v92 IgV

<400> 832

Asp Thr Gln Glu Lys Glu Val Arg Ala Met Val Gly Ser Asp Val Glu
 1 5 10 15

044346

Leu Ser Cys Ala Cys Pro Glu Gly Ser Arg Phe Asp Leu Asn Asp Val
 20 25 30

Tyr Val Tyr Trp Gln Thr Ser Glu Ser Lys Thr Val Val Thr Tyr His
 35 40 45

Ile Pro Gln His Ser Ser Leu Glu Tyr Val Asp Ser Arg Tyr Arg Asn
 50 55 60

Arg Ala Leu Met Ser Pro Ala Gly Met Gln Arg Gly Asp Phe Ser Leu
 65 70 75 80

Arg Leu Phe Asn Val Thr Pro Gln Asp Glu Gln Lys Phe His Cys Leu
 85 90 95

Val Leu Ser Gln Ser Leu Gly Phe Gln Glu Val Leu Ser Asp Glu
 100 105 110

<210> 833

<211> 122

<212> БЕЛОК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> ICOSL v92 IgV

<400> 833

Asp Thr Gln Glu Lys Glu Val Arg Ala Met Val Gly Ser Asp Val Glu
 1 5 10 15

Leu Ser Cys Ala Cys Pro Glu Gly Ser Arg Phe Asp Leu Asn Asp Val
 20 25 30

Tyr Val Tyr Trp Gln Thr Ser Glu Ser Lys Thr Val Val Thr Tyr His
 35 40 45

Ile Pro Gln His Ser Ser Leu Glu Tyr Val Asp Ser Arg Tyr Arg Asn
 50 55 60

Arg Ala Leu Met Ser Pro Ala Gly Met Gln Arg Gly Asp Phe Ser Leu
 65 70 75 80

Arg Leu Phe Asn Val Thr Pro Gln Asp Glu Gln Lys Phe His Cys Leu
 85 90 95

Val Leu Ser Gln Ser Leu Gly Phe Gln Glu Val Leu Ser Asp Glu Val
 100 105 110

044346

Thr Leu His Val Ala Ala Asn Phe Ser Val
 115 120

<210> 834
 <211> 122
 <212> БЕЛОК
 <213> Искусственная последовательность

<220>
 <223> ICOSL v96 IgV

<400> 834

Asp Thr Gln Glu Lys Glu Val Arg Ala Met Val Gly Ser Asp Val Glu
 1 5 10 15

Leu Ser Cys Ala Cys Pro Glu Gly Ser Arg Phe Asp Leu Asn Asp Val
 20 25 30

Tyr Val Tyr Trp Gln Thr Ser Glu Ser Lys Ala Val Val Thr Tyr His
 35 40 45

Ile Pro Gln His Ser Ser Leu Glu Tyr Val Asp Ser Arg Tyr Arg Asn
 50 55 60

Arg Ala Leu Met Ser Pro Ala Gly Met Gln Arg Gly Asp Phe Ser Leu
 65 70 75 80

Arg Leu Phe Asn Val Thr Pro Gln Gly Glu Gln Lys Phe His Cys Leu
 85 90 95

Val Leu Ser Gln Ser Leu Gly Phe Gln Glu Val Leu Ser Asp Glu Val
 100 105 110

Thr Leu His Val Ala Ala Asn Phe Ser Val
 115 120

<210> 835
 <211> 111
 <212> БЕЛОК
 <213> Искусственная последовательность

<220>
 <223> ICOSL v98 IgV

<400> 835

Asp Thr Gln Glu Lys Glu Val Arg Ala Met Val Gly Ser Asp Val Glu
 1 5 10 15

Leu Ser Cys Ala Cys Pro Glu Gly Ser Arg Phe Asp Leu Asn Asp Val
 20 25 30

044346

Tyr Val Tyr Trp Gln Thr Ser Glu Ser Lys Thr Val Val Thr Tyr His
 35 40 45

Ile Pro Gln His Ser Ser Leu Glu Tyr Val Asp Ser Arg Tyr Arg Asn
 50 55 60

Arg Ala Leu Met Ser Pro Ala Gly Met Leu Arg Gly Asp Phe Ser Leu
 65 70 75 80

Arg Leu Phe Asn Val Thr Pro Gln Asp Glu Gln Lys Phe His Cys Leu
 85 90 95

Val Leu Ser Arg Ser Leu Gly Phe Gln Glu Ile Leu Ser Asp Glu
 100 105 110

<210> 836

<211> 122

<212> БЕЛОК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> ICOSL v98 IgV

<400> 836

Asp Thr Gln Glu Lys Glu Val Arg Ala Met Val Gly Ser Asp Val Glu
 1 5 10 15

Leu Ser Cys Ala Cys Pro Glu Gly Ser Arg Phe Asp Leu Asn Asp Val
 20 25 30

Tyr Val Tyr Trp Gln Thr Ser Glu Ser Lys Thr Val Val Thr Tyr His
 35 40 45

Ile Pro Gln His Ser Ser Leu Glu Tyr Val Asp Ser Arg Tyr Arg Asn
 50 55 60

Arg Ala Leu Met Ser Pro Ala Gly Met Leu Arg Gly Asp Phe Ser Leu
 65 70 75 80

Arg Leu Phe Asn Val Thr Pro Gln Asp Glu Gln Lys Phe His Cys Leu
 85 90 95

Val Leu Ser Arg Ser Leu Gly Phe Gln Glu Ile Leu Ser Asp Glu Val
 100 105 110

Thr Leu His Val Ala Ala Asn Phe Ser Val
 115 120

044346

<210> 837
 <211> 111
 <212> БЕЛОК
 <213> Искусственная последовательность

<220>
 <223> ICOSL v103 IgV

<400> 837

Asp Thr Gln Glu Lys Glu Val Arg Ala Met Val Gly Ser Asp Val Glu
 1 5 10 15

Leu Ser Cys Ala Cys Pro Glu Gly Ser Arg Phe Asp Leu Asn Asp Val
 20 25 30

Tyr Val Tyr Trp Gln Thr Ser Glu Ser Lys Thr Val Val Thr Tyr His
 35 40 45

Ile Pro Gln Gln Ser Ser Leu Glu Asn Val Asp Ser Arg Tyr Arg Asn
 50 55 60

Arg Ala Leu Met Ser Pro Ala Gly Met Leu Arg Gly Asp Phe Ser Leu
 65 70 75 80

Arg Leu Phe Asn Val Thr Pro Gln Asp Glu Gln Lys Phe His Cys Leu
 85 90 95

Val Leu Ser Gln Ser Leu Gly Phe Gln Glu Val Leu Ser Val Glu
 100 105 110

<210> 838
 <211> 122
 <212> БЕЛОК
 <213> Искусственная последовательность

<220>
 <223> ICOSL v103 IgV

<400> 838

Asp Thr Gln Glu Lys Glu Val Arg Ala Met Val Gly Ser Asp Val Glu
 1 5 10 15

Leu Ser Cys Ala Cys Pro Glu Gly Ser Arg Phe Asp Leu Asn Asp Val
 20 25 30

Tyr Val Tyr Trp Gln Thr Ser Glu Ser Lys Thr Val Val Thr Tyr His
 35 40 45

Ile Pro Gln Gln Ser Ser Leu Glu Asn Val Asp Ser Arg Tyr Arg Asn
 50 55 60

044346

Arg Ala Leu Met Ser Pro Ala Gly Met Leu Arg Gly Asp Phe Ser Leu
65 70 75 80

Arg Leu Phe Asn Val Thr Pro Gln Asp Glu Gln Lys Phe His Cys Leu
85 90 95

Val Leu Ser Gln Ser Leu Gly Phe Gln Glu Val Leu Ser Val Glu Val
100 105 110

Thr Leu His Val Ala Ala Asn Phe Ser Val
115 120

<210> 839

<211> 111

<212> БЕЛОК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> ICOSL v126 IgV

<400> 839

Asp Thr Gln Glu Lys Glu Val Arg Ala Met Val Gly Ser Asp Val Glu
1 5 10 15

Leu Ser Cys Ala Cys Pro Glu Gly Ser Arg Phe Asp Leu Asn Asp Val
20 25 30

Tyr Val Tyr Trp Gln Thr Ser Glu Ser Lys Thr Val Val Thr Tyr His
35 40 45

Ile Pro Gln His Ser Ser Leu Glu Asn Val Asp Ser Arg Tyr Arg Asn
50 55 60

Arg Ala Leu Met Ser Pro Ala Gly Met Leu Arg Gly Asp Phe Ser Leu
65 70 75 80

Arg Leu Phe Gln Val Thr Pro Gln Asp Glu Gln Lys Phe His Cys Leu
85 90 95

Val Leu Ser Gln Ser Leu Gly Phe Gln Glu Val Leu Ser Val Glu
100 105 110

<210> 840

<211> 122

<212> БЕЛОК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> ICOSL v106 IgV

044346

<400> 840

Asp Thr Gln Glu Lys Glu Val Arg Ala Met Val Gly Ser Asp Val Glu
1 5 10 15

Leu Ser Cys Ala Cys Pro Glu Gly Ser Arg Phe Asp Leu Asn Asp Val
20 25 30

Tyr Val Tyr Trp Gln Thr Ser Glu Ser Lys Thr Val Val Thr Tyr His
35 40 45

Ile Pro Gln Asn Ser Ser Leu Glu Asn Val Asp Ser Arg Tyr Arg Asn
50 55 60

Arg Ala Leu Met Ser Pro Ala Gly Met Leu Arg Gly Asp Phe Ser Leu
65 70 75 80

Arg Leu Phe Gln Val Thr Pro Gln Asp Glu Gln Lys Phe His Cys Leu
85 90 95

Val Leu Ser Gln Ser Leu Gly Phe Gln Glu Val Leu Ser Val Glu Val
100 105 110

Thr Leu His Val Ala Ala Asn Phe Ser Val
115 120

<210> 841

<211> 122

<212> БЕЛОК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> ICOSL v127 IgV

<400> 841

Asp Thr Gln Glu Lys Glu Val Arg Ala Met Val Gly Ser Asp Val Glu
1 5 10 15

Leu Ser Cys Ala Cys Pro Glu Gly Ser Arg Phe Asp Leu Asn Asp Val
20 25 30

Tyr Val Tyr Trp Gln Thr Ser Glu Ser Lys Thr Val Val Thr Tyr His
35 40 45

Ile Pro Gln His Ser Ser Leu Glu Asn Val Asp Ser Arg Tyr Arg Asn
50 55 60

Arg Ala Leu Met Ser Pro Ala Gly Met Leu Arg Gly Asp Phe Ser Leu
65 70 75 80

044346

Arg Leu Phe Gln Val Thr Pro Gln Asp Glu Gln Lys Phe His Cys Leu
85 90 95

Val Leu Ser Gln Ser Leu Gly Phe Gln Glu Val Leu Ser Val Glu Val
100 105 110

Thr Leu His Val Ala Ala Asn Phe Ser Val
115 120

<210> 842
<211> 122
<212> БЕЛОК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> ICOSL v108 IgV

<400> 842

Asp Thr Gln Glu Lys Glu Val Arg Ala Met Val Gly Ser Asp Val Glu
1 5 10 15

Leu Ser Cys Ala Cys Pro Glu Gly Ser Arg Phe Asp Leu Asn Asp Val
20 25 30

Tyr Val Tyr Trp Gln Thr Ser Glu Ser Lys Thr Val Val Thr Tyr His
35 40 45

Ile Pro Gln Asn Ser Ser Leu Glu Asn Val Asp Ser Arg Tyr Arg Asn
50 55 60

Arg Ala Leu Met Ser Pro Ala Gly Met Leu Arg Gly Asp Phe Ser Leu
65 70 75 80

Arg Leu Phe Asn Val Thr Pro Gln Asp Glu Gln Lys Phe His Cys Leu
85 90 95

Val Leu Ser Gln Ser Leu Gly Phe Gln Glu Val Leu Ser Val Glu Val
100 105 110

Thr Leu His Val Ala Ala Gln Phe Ser Val
115 120

<210> 843
<211> 122
<212> БЕЛОК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> ICOSL v129 IgV

044346

<400> 843

Asp Thr Gln Glu Lys Glu Val Arg Ala Met Val Gly Ser Asp Val Glu
1 5 10 15

Leu Ser Cys Ala Cys Pro Glu Gly Ser Arg Phe Asp Leu Asn Asp Val
20 25 30

Tyr Val Tyr Trp Gln Thr Ser Glu Ser Lys Thr Val Val Thr Tyr His
35 40 45

Ile Pro Gln Gln Ser Ser Leu Glu Asn Val Asp Ser Arg Tyr Arg Asn
50 55 60

Arg Ala Leu Met Ser Pro Ala Gly Met Leu Arg Gly Asp Phe Ser Leu
65 70 75 80

Arg Leu Phe Gln Val Thr Pro Gln Asp Glu Gln Lys Phe His Cys Leu
85 90 95

Val Leu Ser Gln Ser Leu Gly Phe Gln Glu Val Leu Ser Val Glu Val
100 105 110

Thr Leu His Val Ala Ala Gln Phe Ser Val
115 120

<210> 844

<211> 111

<212> БЕЛОК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> ICOSL v140 IgV

<400> 844

Asp Thr Gln Glu Lys Glu Val Arg Ala Met Val Gly Ser Asp Val Glu
1 5 10 15

Leu Ser Cys Ala Cys Pro Glu Gly Ser Arg Phe Asp Leu Asn Asp Val
20 25 30

Tyr Val Tyr Trp Gln Thr Ser Glu Ser Lys Thr Val Val Thr Tyr His
35 40 45

Ile Pro Gln Asn Ser Ser Leu Glu Tyr Val Asp Ser Arg Tyr Arg Asn
50 55 60

Arg Ala Leu Met Ser Pro Ala Gly Met Leu Arg Gly Asp Phe Ser Leu
65 70 75 80

044346

Arg Leu Phe Asn Val Thr Pro Gln Asp Glu Gln Lys Phe His Cys Leu
85 90 95

Val Leu Ser Arg Ser Leu Gly Phe Gln Glu Val Leu Ser Val Glu
100 105 110

<210> 845
<211> 122
<212> БЕЛОК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> ICOSL v140 IgV

<400> 845

Asp Thr Gln Glu Lys Glu Val Arg Ala Met Val Gly Ser Asp Val Glu
1 5 10 15

Leu Ser Cys Ala Cys Pro Glu Gly Ser Arg Phe Asp Leu Asn Asp Val
20 25 30

Tyr Val Tyr Trp Gln Thr Ser Glu Ser Lys Thr Val Val Thr Tyr His
35 40 45

Ile Pro Gln Asn Ser Ser Leu Glu Tyr Val Asp Ser Arg Tyr Arg Asn
50 55 60

Arg Ala Leu Met Ser Pro Ala Gly Met Leu Arg Gly Asp Phe Ser Leu
65 70 75 80

Arg Leu Phe Asn Val Thr Pro Gln Asp Glu Gln Lys Phe His Cys Leu
85 90 95

Val Leu Ser Arg Ser Leu Gly Phe Gln Glu Val Leu Ser Val Glu Val
100 105 110

Thr Leu His Val Ala Ala Asn Phe Ser Val
115 120

<210> 846
<211> 111
<212> БЕЛОК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> ICOSL v142 IgV

<400> 846

Asp Thr Gln Glu Lys Glu Val Arg Ala Met Val Gly Ser Asp Val Glu
1 5 10 15

044346

Leu Ser Cys Ala Cys Pro Glu Gly Ser Arg Phe Asp Leu Asn Asp Val
20 25 30

Tyr Val Tyr Trp Gln Thr Ser Glu Ser Lys Thr Val Val Thr Tyr His
35 40 45

Ile Pro Gln Asn Ser Ser Leu Glu Asn Val Asp Ser Arg Tyr Arg Asn
50 55 60

Arg Ala Leu Met Ser Pro Ala Gly Met Leu Arg Gly Asp Phe Ser Leu
65 70 75 80

Arg Leu Phe Asn Val Thr Pro Gln Asp Glu Gln Lys Phe His Cys Leu
85 90 95

Val Leu Ser Arg Ser Leu Gly Phe Gln Glu Val Leu Ser Val Glu
100 105 110

<210> 847

<211> 122

<212> БЕЛОК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> ICOSL v142 IgV

<400> 847

Asp Thr Gln Glu Lys Glu Val Arg Ala Met Val Gly Ser Asp Val Glu
1 5 10 15

Leu Ser Cys Ala Cys Pro Glu Gly Ser Arg Phe Asp Leu Asn Asp Val
20 25 30

Tyr Val Tyr Trp Gln Thr Ser Glu Ser Lys Thr Val Val Thr Tyr His
35 40 45

Ile Pro Gln Asn Ser Ser Leu Glu Asn Val Asp Ser Arg Tyr Arg Asn
50 55 60

Arg Ala Leu Met Ser Pro Ala Gly Met Leu Arg Gly Asp Phe Ser Leu
65 70 75 80

Arg Leu Phe Asn Val Thr Pro Gln Asp Glu Gln Lys Phe His Cys Leu
85 90 95

Val Leu Ser Arg Ser Leu Gly Phe Gln Glu Val Leu Ser Val Glu Val
100 105 110

Thr Leu His Val Ala Ala Asn Phe Ser Val
 115 120

<210> 848
 <211> 122
 <212> БЕЛОК
 <213> Искусственная последовательность

<220>
 <223> ICOSL v177 IgV

<220>
 <221> ВАРИАНТ
 <222> (115)..(115)
 <223> x представляет собой H или Q

<400> 848

Asp Thr Gln Glu Lys Glu Val Arg Ala Met Val Gly Ser Asp Val Glu
 1 5 10 15

Leu Ser Cys Ala Cys Pro Glu Gly Ser Arg Phe Asp Leu Asn Asp Val
 20 25 30

Tyr Val Tyr Trp Gln Thr Ser Glu Ser Lys Thr Val Val Thr Tyr His
 35 40 45

Ile Pro Gln His Ser Ser Leu Glu Asn Val Asp Ser Arg Tyr Arg Asn
 50 55 60

Arg Ala Leu Met Ser Pro Ala Gly Met Leu Arg Gly Asp Phe Ser Leu
 65 70 75 80

Arg Leu Phe Asn Val Thr Pro Gln Asp Glu Gln Lys Phe His Cys Leu
 85 90 95

Val Leu Ser Arg Ser Leu Gly Phe Gln Glu Val Leu Ser Val Glu Val
 100 105 110

Thr Leu Xaa Val Ala Ala Asn Phe Ser Val
 115 120

<210> 849
 <211> 111
 <212> БЕЛОК
 <213> Искусственная последовательность

<220>
 <223> ICOSL v148 IgV

<400> 849

044346

Asp Thr Gln Glu Lys Glu Val Arg Ala Met Val Gly Ser Asp Val Glu
1 5 10 15

Leu Ser Cys Ala Cys Pro Glu Gly Ser Arg Phe Asp Leu Asn Asp Val
20 25 30

Tyr Val Tyr Trp Gln Thr Ser Glu Ser Lys Thr Val Val Thr Tyr His
35 40 45

Ile Pro Gln His Ser Ser Leu Glu Tyr Val Asp Ser Arg Tyr Arg Asn
50 55 60

Arg Ala Leu Met Ser Pro Ala Gly Met Leu Arg Gly Asp Phe Ser Leu
65 70 75 80

Arg Leu Phe Asn Val Thr Pro Gln Asp Glu Gln Lys Phe His Cys Leu
85 90 95

Val Leu Ser Arg Ser Arg Gly Phe Gln Glu Val Leu Ser Val Glu
100 105 110

<210> 850

<211> 122

<212> БЕЛОК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> ICOSL v148 IgV

<400> 850

Asp Thr Gln Glu Lys Glu Val Arg Ala Met Val Gly Ser Asp Val Glu
1 5 10 15

Leu Ser Cys Ala Cys Pro Glu Gly Ser Arg Phe Asp Leu Asn Asp Val
20 25 30

Tyr Val Tyr Trp Gln Thr Ser Glu Ser Lys Thr Val Val Thr Tyr His
35 40 45

Ile Pro Gln His Ser Ser Leu Glu Tyr Val Asp Ser Arg Tyr Arg Asn
50 55 60

Arg Ala Leu Met Ser Pro Ala Gly Met Leu Arg Gly Asp Phe Ser Leu
65 70 75 80

Arg Leu Phe Asn Val Thr Pro Gln Asp Glu Gln Lys Phe His Cys Leu
85 90 95

Val Leu Ser Arg Ser Arg Gly Phe Gln Glu Val Leu Ser Val Glu Val

044346

100

105

110

Thr Leu Arg Val Ala Ala Asn Phe Ser Val
 115 120

<210> 851

<211> 122

<212> БЕЛОК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> ICOSL v149 IgV

<400> 851

Asp Thr Gln Glu Lys Glu Val Arg Ala Met Val Gly Ser Asp Val Glu
 1 5 10 15

Leu Ser Cys Ala Cys Pro Glu Gly Ser Arg Phe Asp Leu Asn Asp Val
 20 25 30

Tyr Val Tyr Trp Gln Thr Ser Glu Ser Lys Thr Val Val Thr Tyr His
 35 40 45

Ile Pro Gln His Ser Ser Leu Glu Asn Val Asp Ser Arg Tyr Arg Asn
 50 55 60

Arg Ala Leu Met Ser Pro Ala Gly Met Leu Arg Gly Asp Phe Ser Leu
 65 70 75 80

Arg Leu Phe Asn Val Thr Pro Gln Asp Glu Gln Lys Phe His Cys Leu
 85 90 95

Val Leu Ser Gln Ser Leu Gly Phe Gln Glu Val Leu Ser Val Glu Val
 100 105 110

Thr Leu His Val Ala Ala Asn Phe Ser Ala
 115 120

<210> 852

<211> 122

<212> БЕЛОК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> ICOSL v158 IgV

<400> 852

Asp Thr Gln Glu Lys Glu Val Arg Ala Met Val Gly Ser Asp Val Glu
 1 5 10 15

044346

Leu Ser Cys Ala Cys Pro Glu Gly Ser Arg Phe Asp Leu Asn Asp Val
 20 25 30

Tyr Val Tyr Trp Gln Thr Ser Glu Ser Lys Thr Val Val Thr Tyr His
 35 40 45

Ile Pro Gln His Ser Ser Leu Glu Asn Val Asp Ser Arg Tyr Arg Asn
 50 55 60

Arg Ala Leu Met Ser Pro Ala Gly Met Leu Arg Gly Asp Phe Ser Leu
 65 70 75 80

Arg Leu Phe Asn Val Thr Pro Gln Asp Glu Gln Lys Phe His Cys Leu
 85 90 95

Val Leu Ser Arg Ser Leu Gly Phe Gln Glu Val Leu Ser Val Glu Val
 100 105 110

Thr Leu Arg Val Ala Ala Asn Phe Ser Val
 115 120

<210> 853
 <211> 122
 <212> БЕЛОК
 <213> Искусственная последовательность

<220>
 <223> ICOSL v169 IgV

<400> 853

Asp Thr Gln Glu Lys Glu Val Arg Ala Met Val Gly Ser Asp Val Glu
 1 5 10 15

Leu Ser Cys Ala Cys Pro Glu Gly Ser Arg Phe Asp Leu Asn Asp Val
 20 25 30

Tyr Val Tyr Trp Gln Thr Ser Glu Ser Lys Thr Val Val Thr Tyr His
 35 40 45

Ile Pro Gln Ser Ser Ser Leu Glu Asn Val Asp Ser Arg Tyr Arg Asn
 50 55 60

Arg Ala Leu Met Ser Pro Ala Gly Met Leu Arg Gly Asp Phe Ser Leu
 65 70 75 80

Arg Leu Phe Asn Val Thr Pro Gln Asp Glu Gln Lys Phe His Cys Leu
 85 90 95

Val Leu Ser Gln Ser Leu Gly Phe Gln Glu Val Leu Ser Val Glu Val

044346

100

105

110

Thr Leu Arg Val Ala Ala Asn Phe Ser Val
 115 120

<210> 854

<211> 111

<212> БЕЛОК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> ICOSL v160 IgV

<400> 854

Asp Thr Gln Glu Lys Glu Val Arg Ala Met Val Gly Ser Asp Val Glu
 1 5 10 15

Leu Ser Cys Ala Cys Pro Glu Gly Ser Arg Phe Asp Leu Asn Asp Val
 20 25 30

Tyr Val Tyr Trp Gln Thr Ser Glu Ser Lys Thr Val Val Thr Tyr His
 35 40 45

Ile Pro Gln Tyr Ser Ser Leu Glu Tyr Val Asp Ser Arg Tyr Arg Asn
 50 55 60

Arg Ala Leu Met Ser Pro Ala Gly Met Leu Arg Gly Asp Phe Ser Leu
 65 70 75 80

Arg Leu Phe Asn Val Thr Pro Gln Asp Glu Gln Lys Phe His Cys Leu
 85 90 95

Val Leu Ser Pro Ser Leu Gly Phe Gln Glu Val Leu Ser Val Glu
 100 105 110

<210> 855

<211> 122

<212> БЕЛОК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> ICOSL v160 IgV

<400> 855

Asp Thr Gln Glu Lys Glu Val Arg Ala Met Val Gly Ser Asp Val Glu
 1 5 10 15

Leu Ser Cys Ala Cys Pro Glu Gly Ser Arg Phe Asp Leu Asn Asp Val
 20 25 30

044346

Tyr Val Tyr Trp Gln Thr Ser Glu Ser Lys Thr Val Val Thr Tyr His
 35 40 45

Ile Pro Gln Tyr Ser Ser Leu Glu Tyr Val Asp Ser Arg Tyr Arg Asn
 50 55 60

Arg Ala Leu Met Ser Pro Ala Gly Met Leu Arg Gly Asp Phe Ser Leu
 65 70 75 80

Arg Leu Phe Asn Val Thr Pro Gln Asp Glu Gln Lys Phe His Cys Leu
 85 90 95

Val Leu Ser Pro Ser Leu Gly Phe Gln Glu Val Leu Ser Val Glu Val
 100 105 110

Thr Leu His Val Ala Ala Asn Phe Ser Val
 115 120

<210> 856

<211> 111

<212> БЕЛОК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> ICOSL v164 IgV

<400> 856

Asp Thr Gln Glu Lys Glu Val Arg Ala Met Val Gly Ser Asp Val Glu
 1 5 10 15

Leu Ser Cys Ala Cys Pro Glu Gly Ser Arg Phe Asp Leu Asp Asp Val
 20 25 30

Tyr Val Tyr Trp Gln Thr Ser Glu Ser Glu Thr Val Val Thr Tyr His
 35 40 45

Ile Pro Gln Ser Ser Ser Leu Glu Asn Val Asp Ser Arg Tyr Arg Asn
 50 55 60

Arg Ala Leu Met Ser Pro Ala Gly Met Leu Arg Gly Asp Phe Ser Leu
 65 70 75 80

Arg Leu Phe Asn Val Thr Pro Gln Asp Glu Gln Lys Phe His Cys Leu
 85 90 95

Val Leu Ser Gln Ser Leu Gly Phe Gln Glu Val Leu Ser Val Glu
 100 105 110

<210> 857

<211> 122
 <212> БЕЛОК
 <213> Искусственная последовательность

<220>
 <223> ICOSL v168 IgV

<400> 857

Asp Thr Gln Glu Lys Glu Val Arg Ala Met Val Gly Ser Asp Val Glu
 1 5 10 15

Leu Ser Cys Ala Cys Pro Glu Gly Ser Arg Phe Asp Leu Asn Asp Val
 20 25 30

Tyr Val Tyr Trp Gln Thr Ser Glu Ser Lys Thr Val Val Thr Tyr His
 35 40 45

Ile Pro Gln Ser Ser Ser Leu Glu Asn Val Asp Ser Arg Tyr Arg Asn
 50 55 60

Arg Ala Leu Met Ser Pro Ala Gly Met Leu Arg Gly Asp Phe Ser Leu
 65 70 75 80

Arg Leu Phe Asn Val Thr Pro Gln Asp Glu Gln Lys Phe His Cys Leu
 85 90 95

Val Leu Ser Gln Ser Leu Gly Phe Gln Glu Val Leu Ser Val Glu Val
 100 105 110

Thr Leu Arg Val Ala Ala Asn Ser Ser Val
 115 120

<210> 858
 <211> 237
 <212> БЕЛОК
 <213> Искусственная последовательность

<220>
 <223> eGFP

<400> 858

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

Leu Asp Gly Asp Val Asn Gly His Lys Phe Ser Val Ser Gly Glu Gly
 20 25 30

Glu Gly Asp Ala Thr Tyr Gly Lys Leu Thr Leu Lys Phe Ile Cys Thr
 35 40 45

044346

Thr Gly Lys Leu Pro Val Pro Trp Pro Thr Leu Val Thr Thr Leu Thr
50 55 60

Tyr Gly Val Gln Cys Phe Ser Arg Tyr Pro Asp His Met Lys Gln His
65 70 75 80

Asp Phe Phe Lys Ser Ala Met Pro Glu Gly Tyr Val Gln Glu Arg Thr
85 90 95

Ile Phe Phe Lys Asp Asp Gly Asn Tyr Lys Thr Arg Ala Glu Val Lys
100 105 110

Phe Glu Gly Asp Thr Leu Val Asn Arg Ile Glu Leu Lys Gly Ile Asp
115 120 125

Phe Lys Glu Asp Gly Asn Ile Leu Gly His Lys Leu Glu Tyr Asn Tyr
130 135 140

Asn Ser His Asn Val Tyr Ile Met Ala Asp Lys Gln Lys Asn Gly Ile
145 150 155 160

Lys Val Asn Phe Lys Ile Arg His Asn Ile Glu Asp Gly Ser Val Gln
165 170 175

Leu Ala Asp His Tyr Gln Gln Asn Thr Pro Ile Gly Asp Gly Pro Val
180 185 190

Leu Leu Pro Asp Asn His Tyr Leu Ser Thr Gln Ser Ala Leu Ser Lys
195 200 205

Asp Pro Asn Glu Lys Arg Asp His Met Val Leu Leu Glu Phe Val Thr
210 215 220

Ala Ala Gly Ile Thr His Gly Met Asp Glu Leu Tyr Lys
225 230 235

- <210> 859
- <211> 237
- <212> БЕЛОК
- <213> Искусственная последовательность
- <220>
- <223> Зеленый флуоресцентный белок
- <400> 859

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

Leu Asp Gly Asp Val Asn Gly His Lys Phe Ser Val Ser Gly Glu Gly

044346

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

- <210> 860
- <211> 20
- <212> БЕЛОК
- <213> Искусственная последовательность
- <220>
- <223> белок T2A

<400> 860

Ser Gly Glu Gly Arg Gly Ser Leu Leu Thr Cys Gly Asp Val Glu Glu
 1 5 10 15

Asn Pro Gly Pro
 20

<210> 861

<211> 21

<212> БЕЛОК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> белок T2A

<400> 861

Gly Ser Gly Glu Gly Arg Gly Ser Leu Leu Thr Cys Gly Asp Val Glu
 1 5 10 15

Glu Asn Pro Gly Pro
 20

<210> 862

<211> 18

<212> БЕЛОК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> белок T2A

<400> 862

Glu Gly Arg Gly Ser Leu Leu Thr Cys Gly Asp Val Glu Glu Asn Pro
 1 5 10 15

Gly Pro

<210> 863

<211> 22

<212> БЕЛОК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Белок P2A

<400> 863

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

Glu Glu Asn Pro Gly Pro
 20

<210> 864
 <211> 6
 <212> БЕЛОК
 <213> Искусственная последовательность

<220>
 <223> His-метка

<400> 864

His His His His His His
 1 5

<210> 865
 <211> 8
 <212> БЕЛОК
 <213> Искусственная последовательность

<220>
 <223> Flag-метка

<400> 865

Asp Tyr Lys Asp Asp Asp Asp Lys
 1 5

<210> 866
 <211> 448
 <212> БЕЛОК
 <213> Искусственная последовательность

<220>
 <223> Тяжелая цепь атезолизумаба

<400> 866

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

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

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

Ala Trp Ile Ser Pro Tyr Gly Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
 50 55 60

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

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

044346

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

Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro
115 120 125

Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly
130 135 140

Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn
145 150 155 160

Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln
165 170 175

Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser
180 185 190

Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser
195 200 205

Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr
210 215 220

His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser
225 230 235 240

Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg
245 250 255

Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro
260 265 270

Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala
275 280 285

Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Ala Ser Thr Tyr Arg Val Val
290 295 300

Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr
305 310 315 320

Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr
325 330 335

Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu
340 345 350

044346

Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys
355 360 365

Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser
370 375 380

Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp
385 390 395 400

Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser
405 410 415

Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala
420 425 430

Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
435 440 445

<210> 867

<211> 214

<212> БЕЛОК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Легкая цепь атезолизумаба

<400> 867

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 Arg Ala Ser Gln Asp Val Ser Thr Ala
20 25 30

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

Tyr Ser Ala Ser Phe Leu Tyr Ser 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 Tyr Leu Tyr His Pro Ala
85 90 95

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

Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly
 115 120 125

Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala
 130 135 140

Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln
 145 150 155 160

Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser
 165 170 175

Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr
 180 185 190

Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser
 195 200 205

Phe Asn Arg Gly Glu Cys
 210

<210> 868

<211> 580

<212> БЕЛОК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> ICOSL WT IgV - Атезолизумаб HC

<400> 868

Asp Thr Gln Glu Lys Glu Val Arg Ala Met Val Gly Ser Asp Val Glu
 1 5 10 15

Leu Ser Cys Ala Cys Pro Glu Gly Ser Arg Phe Asp Leu Asn Asp Val
 20 25 30

Tyr Val Tyr Trp Gln Thr Ser Glu Ser Lys Thr Val Val Thr Tyr His
 35 40 45

Ile Pro Gln Asn Ser Ser Leu Glu Asn Val Asp Ser Arg Tyr Arg Asn
 50 55 60

Arg Ala Leu Met Ser Pro Ala Gly Met Leu Arg Gly Asp Phe Ser Leu
 65 70 75 80

Arg Leu Phe Asn Val Thr Pro Gln Asp Glu Gln Lys Phe His Cys Leu
 85 90 95

Val Leu Ser Gln Ser Leu Gly Phe Gln Glu Val Leu Ser Val Glu Val

044346

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

044346

Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu
355 360 365

Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu
370 375 380

Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser
385 390 395 400

His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu
405 410 415

Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Ala Ser Thr
420 425 430

Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn
435 440 445

Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro
450 455 460

Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln
465 470 475 480

Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val
485 490 495

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

Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro
515 520 525

Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr
530 535 540

Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val
545 550 555 560

Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu
565 570 575

Ser Pro Gly Lys
580

<210> 869

<211> 580

<212> БЕЛОК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> ICOSL v56 IgV - Атезолизумаб HC

<400> 869

Asp Thr Gln Glu Lys Glu Val Arg Ala Met Val Gly Ser Asp Val Val
1 5 10 15

Leu Ser Cys Ala Cys Pro Glu Gly Ser Arg Phe Asp Leu Asn Asp Val
20 25 30

Tyr Val Tyr Trp Gln Thr Ser Glu Ser Lys Thr Val Val Thr Tyr His
35 40 45

Ile Pro Gln His Ser Ser Leu Glu Tyr Val Asp Ser Arg Tyr Arg Asn
50 55 60

Arg Ala Leu Met Ser Pro Ala Gly Met Leu Arg Gly Asp Phe Ser Leu
65 70 75 80

Arg Leu Phe Asn Val Thr Pro Gln Asp Glu Gln Lys Phe His Cys Leu
85 90 95

Val Leu Ser Arg Ser Leu Gly Phe Gln Glu Val Leu Ser Asp Glu Val
100 105 110

Thr Leu Arg Val Ala Ala Asn Phe Ser Val Gly Gly Gly Gly Ser Gly
115 120 125

Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val
130 135 140

Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr
145 150 155 160

Phe Ser Asp Ser Trp Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly
165 170 175

Leu Glu Trp Val Ala Trp Ile Ser Pro Tyr Gly Gly Ser Thr Tyr Tyr
180 185 190

Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Ala Asp Thr Ser Lys
195 200 205

Asn Thr Ala Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala
210 215 220

044346

Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Arg His Trp Pro Gly Gly Phe Asp Tyr Trp
 225 230 235 240

Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro
 245 250 255

Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr
 260 265 270

Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr
 275 280 285

Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro
 290 295 300

Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr
 305 310 315 320

Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn
 325 330 335

His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser
 340 345 350

Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu
 355 360 365

Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu
 370 375 380

Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser
 385 390 395 400

His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu
 405 410 415

Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Ala Ser Thr
 420 425 430

Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn
 435 440 445

Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro
 450 455 460

Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln
 465 470 475 480

044346

Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val
 485 490 495

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

Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro
 515 520 525

Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr
 530 535 540

Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val
 545 550 555 560

Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu
 565 570 575

Ser Pro Gly Lys
 580

<210> 870

<211> 580

<212> БЕЛОК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> ICOSL v39 IgV - Атезолизумаб HC

<400> 870

Asp Thr Gln Glu Lys Glu Val Arg Ala Met Val Gly Ser Asp Val Glu
 1 5 10 15

Leu Ser Cys Ala Cys Pro Glu Gly Ser Arg Phe Asp Leu Asn Asp Val
 20 25 30

Tyr Val Tyr Trp Gln Thr Ser Glu Ser Lys Thr Val Val Thr Tyr His
 35 40 45

Ile Pro Gln His Ser Ser Leu Glu Tyr Val Asp Ser Arg Tyr Arg Asn
 50 55 60

Arg Ala Leu Met Ser Pro Ala Gly Met Leu Arg Gly Asp Phe Ser Leu
 65 70 75 80

Arg Leu Phe Asn Val Thr Pro Gln Asp Glu Gln Lys Phe His Cys Leu
 85 90 95

044346

Val Leu Ser Arg Ser Leu Gly Phe Gln Glu Val Leu Ser Val Glu Val
100 105 110

Thr Leu His Val Ala Ala Asn Phe Ser Val Gly Gly Gly Gly Ser Gly
115 120 125

Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val
130 135 140

Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr
145 150 155 160

Phe Ser Asp Ser Trp Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly
165 170 175

Leu Glu Trp Val Ala Trp Ile Ser Pro Tyr Gly Gly Ser Thr Tyr Tyr
180 185 190

Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Ala Asp Thr Ser Lys
195 200 205

Asn Thr Ala Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala
210 215 220

Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Arg His Trp Pro Gly Gly Phe Asp Tyr Trp
225 230 235 240

Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro
245 250 255

Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr
260 265 270

Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr
275 280 285

Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro
290 295 300

Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr
305 310 315 320

Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn
325 330 335

His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser
340 345 350

044346

Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu
 355 360 365

Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu
 370 375 380

Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser
 385 390 395 400

His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu
 405 410 415

Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Ala Ser Thr
 420 425 430

Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn
 435 440 445

Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro
 450 455 460

Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln
 465 470 475 480

Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val
 485 490 495

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

Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro
 515 520 525

Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr
 530 535 540

Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val
 545 550 555 560

Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu
 565 570 575

Ser Pro Gly Lys
 580

<210> 871
 <211> 346

<212> БЕЛОК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> ICOSL WT IgV - Атезолизумаб LC

<400> 871

Asp Thr Gln Glu Lys Glu Val Arg Ala Met Val Gly Ser Asp Val Glu
 1 5 10 15

Leu Ser Cys Ala Cys Pro Glu Gly Ser Arg Phe Asp Leu Asn Asp Val
 20 25 30

Tyr Val Tyr Trp Gln Thr Ser Glu Ser Lys Thr Val Val Thr Tyr His
 35 40 45

Ile Pro Gln Asn Ser Ser Leu Glu Asn Val Asp Ser Arg Tyr Arg Asn
 50 55 60

Arg Ala Leu Met Ser Pro Ala Gly Met Leu Arg Gly Asp Phe Ser Leu
 65 70 75 80

Arg Leu Phe Asn Val Thr Pro Gln Asp Glu Gln Lys Phe His Cys Leu
 85 90 95

Val Leu Ser Gln Ser Leu Gly Phe Gln Glu Val Leu Ser Val Glu Val
 100 105 110

Thr Leu His Val Ala Ala Asn Phe Ser Val Gly Gly Gly Gly Ser Gly
 115 120 125

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

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

Val Ser Thr Ala Val Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro
 165 170 175

Lys Leu Leu Ile Tyr Ser Ala Ser Phe Leu Tyr Ser Gly Val Pro Ser
 180 185 190

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

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

044346

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

Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln
245 250 255

Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr
260 265 270

Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser
275 280 285

Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr
290 295 300

Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys
305 310 315 320

His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro
325 330 335

Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
340 345

<210> 872

<211> 346

<212> БЕЛОК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> ICOSL v56 IgV - Атезолизумаб LC

<400> 872

Asp Thr Gln Glu Lys Glu Val Arg Ala Met Val Gly Ser Asp Val Val
1 5 10 15

Leu Ser Cys Ala Cys Pro Glu Gly Ser Arg Phe Asp Leu Asn Asp Val
20 25 30

Tyr Val Tyr Trp Gln Thr Ser Glu Ser Lys Thr Val Val Thr Tyr His
35 40 45

Ile Pro Gln His Ser Ser Leu Glu Tyr Val Asp Ser Arg Tyr Arg Asn
50 55 60

Arg Ala Leu Met Ser Pro Ala Gly Met Leu Arg Gly Asp Phe Ser Leu
65 70 75 80

044346

Arg Leu Phe Asn Val Thr Pro Gln Asp Glu Gln Lys Phe His Cys Leu
85 90 95

Val Leu Ser Arg Ser Leu Gly Phe Gln Glu Val Leu Ser Asp Glu Val
100 105 110

Thr Leu Arg Val Ala Ala Asn Phe Ser Val Gly Gly Gly Gly Ser Gly
115 120 125

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

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

Val Ser Thr Ala Val Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro
165 170 175

Lys Leu Leu Ile Tyr Ser Ala Ser Phe Leu Tyr Ser Gly Val Pro Ser
180 185 190

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

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

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

Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln
245 250 255

Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr
260 265 270

Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser
275 280 285

Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr
290 295 300

Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys
305 310 315 320

His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro
325 330 335

Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
340 345

<210> 873

<211> 346

<212> БЕЛОК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> ICOSL v39 IgV - Атезолизумаб LC

<400> 873

Asp Thr Gln Glu Lys Glu Val Arg Ala Met Val Gly Ser Asp Val Glu
1 5 10 15

Leu Ser Cys Ala Cys Pro Glu Gly Ser Arg Phe Asp Leu Asn Asp Val
20 25 30

Tyr Val Tyr Trp Gln Thr Ser Glu Ser Lys Thr Val Val Thr Tyr His
35 40 45

Ile Pro Gln His Ser Ser Leu Glu Tyr Val Asp Ser Arg Tyr Arg Asn
50 55 60

Arg Ala Leu Met Ser Pro Ala Gly Met Leu Arg Gly Asp Phe Ser Leu
65 70 75 80

Arg Leu Phe Asn Val Thr Pro Gln Asp Glu Gln Lys Phe His Cys Leu
85 90 95

Val Leu Ser Arg Ser Leu Gly Phe Gln Glu Val Leu Ser Val Glu Val
100 105 110

Thr Leu His Val Ala Ala Asn Phe Ser Val Gly Gly Gly Gly Ser Gly
115 120 125

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

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

Val Ser Thr Ala Val Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro
165 170 175

Lys Leu Leu Ile Tyr Ser Ala Ser Phe Leu Tyr Ser Gly Val Pro Ser
180 185 190

044346

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

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

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

Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln
245 250 255

Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr
260 265 270

Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser
275 280 285

Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr
290 295 300

Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys
305 310 315 320

His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro
325 330 335

Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
340 345

<210> 874

<211> 580

<212> БЕЛОК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Атезолизумаб HC - ICOSL WT IgV

<400> 874

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

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

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

Ala Trp Ile Ser Pro Tyr Gly Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val

044346

50 55 60
 Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Ala Asp Thr Ser Lys Asn Thr Ala Tyr
 65 70 75 80
 Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95
 Ala Arg Arg His Trp Pro Gly Gly Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
 100 105 110
 Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro
 115 120 125
 Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly
 130 135 140
 Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn
 145 150 155 160
 Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln
 165 170 175
 Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser
 180 185 190
 Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser
 195 200 205
 Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr
 210 215 220
 His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser
 225 230 235 240
 Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg
 245 250 255
 Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro
 260 265 270
 Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala
 275 280 285
 Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Ala Ser Thr Tyr Arg Val Val
 290 295 300

044346

Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr
 305 310 315 320

Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr
 325 330 335

Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu
 340 345 350

Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys
 355 360 365

Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser
 370 375 380

Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp
 385 390 395 400

Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser
 405 410 415

Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala
 420 425 430

Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
 435 440 445

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Asp Thr Gln Glu Lys Glu
 450 455 460

Val Arg Ala Met Val Gly Ser Asp Val Glu Leu Ser Cys Ala Cys Pro
 465 470 475 480

Glu Gly Ser Arg Phe Asp Leu Asn Asp Val Tyr Val Tyr Trp Gln Thr
 485 490 495

Ser Glu Ser Lys Thr Val Val Thr Tyr His Ile Pro Gln Asn Ser Ser
 500 505 510

Leu Glu Asn Val Asp Ser Arg Tyr Arg Asn Arg Ala Leu Met Ser Pro
 515 520 525

Ala Gly Met Leu Arg Gly Asp Phe Ser Leu Arg Leu Phe Asn Val Thr
 530 535 540

Pro Gln Asp Glu Gln Lys Phe His Cys Leu Val Leu Ser Gln Ser Leu
 545 550 555 560

044346

Gly Phe Gln Glu Val Leu Ser Val Glu Val Thr Leu His Val Ala Ala
 565 570 575

Asn Phe Ser Val
 580

<210> 875
 <211> 580
 <212> БЕЛОК
 <213> Искусственная последовательность

<220>
 <223> Атезолизумаб HC - ICOSL v56 IgV

<400> 875

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

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

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

Ala Trp Ile Ser Pro Tyr Gly Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
 50 55 60

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

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

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

Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro
 115 120 125

Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly
 130 135 140

Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn
 145 150 155 160

Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln
 165 170 175

044346

Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser
180 185 190

Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser
195 200 205

Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr
210 215 220

His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser
225 230 235 240

Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg
245 250 255

Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro
260 265 270

Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala
275 280 285

Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Ala Ser Thr Tyr Arg Val Val
290 295 300

Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr
305 310 315 320

Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr
325 330 335

Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu
340 345 350

Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys
355 360 365

Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser
370 375 380

Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp
385 390 395 400

Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser
405 410 415

Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala
420 425 430

044346

Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
 435 440 445

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Asp Thr Gln Glu Lys Glu
 450 455 460

Val Arg Ala Met Val Gly Ser Asp Val Val Leu Ser Cys Ala Cys Pro
 465 470 475 480

Glu Gly Ser Arg Phe Asp Leu Asn Asp Val Tyr Val Tyr Trp Gln Thr
 485 490 495

Ser Glu Ser Lys Thr Val Val Thr Tyr His Ile Pro Gln His Ser Ser
 500 505 510

Leu Glu Tyr Val Asp Ser Arg Tyr Arg Asn Arg Ala Leu Met Ser Pro
 515 520 525

Ala Gly Met Leu Arg Gly Asp Phe Ser Leu Arg Leu Phe Asn Val Thr
 530 535 540

Pro Gln Asp Glu Gln Lys Phe His Cys Leu Val Leu Ser Arg Ser Leu
 545 550 555 560

Gly Phe Gln Glu Val Leu Ser Asp Glu Val Thr Leu Arg Val Ala Ala
 565 570 575

Asn Phe Ser Val
 580

<210> 876

<211> 580

<212> БЕЛОК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Атезолизумаб HC - ICOSL v39 IgV

<400> 876

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

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

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

044346

Ala Trp Ile Ser Pro Tyr Gly Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

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

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

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

Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro
115 120 125

Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly
130 135 140

Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn
145 150 155 160

Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln
165 170 175

Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser
180 185 190

Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser
195 200 205

Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr
210 215 220

His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser
225 230 235 240

Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg
245 250 255

Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro
260 265 270

Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala
275 280 285

Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Ala Ser Thr Tyr Arg Val Val
290 295 300

044346

Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr
 305 310 315 320

Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr
 325 330 335

Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu
 340 345 350

Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys
 355 360 365

Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser
 370 375 380

Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp
 385 390 395 400

Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser
 405 410 415

Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala
 420 425 430

Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
 435 440 445

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Asp Thr Gln Glu Lys Glu
 450 455 460

Val Arg Ala Met Val Gly Ser Asp Val Glu Leu Ser Cys Ala Cys Pro
 465 470 475 480

Glu Gly Ser Arg Phe Asp Leu Asn Asp Val Tyr Val Tyr Trp Gln Thr
 485 490 495

Ser Glu Ser Lys Thr Val Val Thr Tyr His Ile Pro Gln His Ser Ser
 500 505 510

Leu Glu Tyr Val Asp Ser Arg Tyr Arg Asn Arg Ala Leu Met Ser Pro
 515 520 525

Ala Gly Met Leu Arg Gly Asp Phe Ser Leu Arg Leu Phe Asn Val Thr
 530 535 540

Pro Gln Asp Glu Gln Lys Phe His Cys Leu Val Leu Ser Arg Ser Leu
 545 550 555 560

Gly Phe Gln Glu Val Leu Ser Val Glu Val Thr Leu His Val Ala Ala
 565 570 575

Asn Phe Ser Val
 580

<210> 877

<211> 346

<212> БЕЛОК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Атезолизумаб LC - ICOSL WT IgV

<400> 877

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 Arg Ala Ser Gln Asp Val Ser Thr Ala
 20 25 30

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

Tyr Ser Ala Ser Phe Leu Tyr Ser 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 Tyr Leu Tyr His Pro Ala
 85 90 95

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

Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly
 115 120 125

Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala
 130 135 140

Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln
 145 150 155 160

Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser
 165 170 175

044346

Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr
180 185 190

Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser
195 200 205

Phe Asn Arg Gly Glu Cys Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser
210 215 220

Asp Thr Gln Glu Lys Glu Val Arg Ala Met Val Gly Ser Asp Val Glu
225 230 235 240

Leu Ser Cys Ala Cys Pro Glu Gly Ser Arg Phe Asp Leu Asn Asp Val
245 250 255

Tyr Val Tyr Trp Gln Thr Ser Glu Ser Lys Thr Val Val Thr Tyr His
260 265 270

Ile Pro Gln Asn Ser Ser Leu Glu Asn Val Asp Ser Arg Tyr Arg Asn
275 280 285

Arg Ala Leu Met Ser Pro Ala Gly Met Leu Arg Gly Asp Phe Ser Leu
290 295 300

Arg Leu Phe Asn Val Thr Pro Gln Asp Glu Gln Lys Phe His Cys Leu
305 310 315 320

Val Leu Ser Gln Ser Leu Gly Phe Gln Glu Val Leu Ser Val Glu Val
325 330 335

Thr Leu His Val Ala Ala Asn Phe Ser Val
340 345

<210> 878
<211> 346
<212> БЕЛОК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Атезолизумаб LC - ICOSL v56 IgV

<400> 878

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 Arg Ala Ser Gln Asp Val Ser Thr Ala
20 25 30

044346

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

Tyr Ser Ala Ser Phe Leu Tyr Ser 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 Tyr Leu Tyr His Pro Ala
 85 90 95

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

Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly
 115 120 125

Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala
 130 135 140

Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln
 145 150 155 160

Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser
 165 170 175

Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr
 180 185 190

Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser
 195 200 205

Phe Asn Arg Gly Glu Cys Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser
 210 215 220

Asp Thr Gln Glu Lys Glu Val Arg Ala Met Val Gly Ser Asp Val Val
 225 230 235 240

Leu Ser Cys Ala Cys Pro Glu Gly Ser Arg Phe Asp Leu Asn Asp Val
 245 250 255

Tyr Val Tyr Trp Gln Thr Ser Glu Ser Lys Thr Val Val Thr Tyr His
 260 265 270

Ile Pro Gln His Ser Ser Leu Glu Tyr Val Asp Ser Arg Tyr Arg Asn
 275 280 285

Arg Ala Leu Met Ser Pro Ala Gly Met Leu Arg Gly Asp Phe Ser Leu
290 295 300

Arg Leu Phe Asn Val Thr Pro Gln Asp Glu Gln Lys Phe His Cys Leu
305 310 315 320

Val Leu Ser Arg Ser Leu Gly Phe Gln Glu Val Leu Ser Asp Glu Val
325 330 335

Thr Leu Arg Val Ala Ala Asn Phe Ser Val
340 345

<210> 879

<211> 346

<212> БЕЛОК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Атезолизумаб LC - ICOSL v39 IgV

<400> 879

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 Arg Ala Ser Gln Asp Val Ser Thr Ala
20 25 30

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

Tyr Ser Ala Ser Phe Leu Tyr Ser 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 Tyr Leu Tyr His Pro Ala
85 90 95

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

Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly
115 120 125

Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala
130 135 140

044346

Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln
145 150 155 160

Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser
165 170 175

Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr
180 185 190

Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser
195 200 205

Phe Asn Arg Gly Glu Cys Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser
210 215 220

Asp Thr Gln Glu Lys Glu Val Arg Ala Met Val Gly Ser Asp Val Glu
225 230 235 240

Leu Ser Cys Ala Cys Pro Glu Gly Ser Arg Phe Asp Leu Asn Asp Val
245 250 255

Tyr Val Tyr Trp Gln Thr Ser Glu Ser Lys Thr Val Val Thr Tyr His
260 265 270

Ile Pro Gln His Ser Ser Leu Glu Tyr Val Asp Ser Arg Tyr Arg Asn
275 280 285

Arg Ala Leu Met Ser Pro Ala Gly Met Leu Arg Gly Asp Phe Ser Leu
290 295 300

Arg Leu Phe Asn Val Thr Pro Gln Asp Glu Gln Lys Phe His Cys Leu
305 310 315 320

Val Leu Ser Arg Ser Leu Gly Phe Gln Glu Val Leu Ser Val Glu Val
325 330 335

Thr Leu His Val Ala Ala Asn Phe Ser Val
340 345

<210> 880

<211> 696

<212> БЕЛОК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> ICOSL WT ECD - Атезолизумаб HC

<400> 880

Asp Thr Gln Glu Lys Glu Val Arg Ala Met Val Gly Ser Asp Val Glu

044346

Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala
 260 265 270

Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asp Ser Trp Ile His Trp Val Arg Gln Ala
 275 280 285

Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ala Trp Ile Ser Pro Tyr Gly Gly
 290 295 300

Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Ala
 305 310 315 320

Asp Thr Ser Lys Asn Thr Ala Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala
 325 330 335

Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Arg His Trp Pro Gly Gly
 340 345 350

Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser
 355 360 365

Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr
 370 375 380

Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro
 385 390 395 400

Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val
 405 410 415

His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser
 420 425 430

Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile
 435 440 445

Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val
 450 455 460

Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala
 465 470 475 480

Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro
 485 490 495

Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val
 500 505 510

044346

Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val
515 520 525

Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln
530 535 540

Tyr Ala Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln
545 550 555 560

Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala
565 570 575

Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro
580 585 590

Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr
595 600 605

Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser
610 615 620

Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr
625 630 635 640

Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr
645 650 655

Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe
660 665 670

Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys
675 680 685

Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
690 695

<210> 881

<211> 696

<212> БЕЛОК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> ICOSL v56 ECD - Атезолизумаб HC

<400> 881

Asp Thr Gln Glu Lys Glu Val Arg Ala Met Val Gly Ser Asp Val Val
1 5 10 15

044346

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

Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asp Ser Trp Ile His Trp Val Arg Gln Ala
 275 280 285

Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ala Trp Ile Ser Pro Tyr Gly Gly
 290 295 300

Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Ala
 305 310 315 320

Asp Thr Ser Lys Asn Thr Ala Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala
 325 330 335

Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Arg His Trp Pro Gly Gly
 340 345 350

Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser
 355 360 365

Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr
 370 375 380

Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro
 385 390 395 400

Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val
 405 410 415

His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser
 420 425 430

Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile
 435 440 445

Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val
 450 455 460

Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala
 465 470 475 480

Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro
 485 490 495

Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val
 500 505 510

Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val
 515 520 525

Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln
 530 535 540

Tyr Ala Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln
 545 550 555 560

Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala
 565 570 575

Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro
 580 585 590

Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr
 595 600 605

Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser
 610 615 620

Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr
 625 630 635 640

Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr
 645 650 655

Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe
 660 665 670

Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys
 675 680 685

Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
 690 695

<210> 882

<211> 696

<212> БЕЛОК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> ICOSL v39 ECD - Атезолизумаб HC

<400> 882

Asp Thr Gln Glu Lys Glu Val Arg Ala Met Val Gly Ser Asp Val Glu
 1 5 10 15

Leu Ser Cys Ala Cys Pro Glu Gly Ser Arg Phe Asp Leu Asn Asp Val
 20 25 30

044346

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

044346

Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ala Trp Ile Ser Pro Tyr Gly Gly
 290 295 300

Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Ala
 305 310 315 320

Asp Thr Ser Lys Asn Thr Ala Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala
 325 330 335

Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Arg His Trp Pro Gly Gly
 340 345 350

Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser
 355 360 365

Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr
 370 375 380

Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro
 385 390 395 400

Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val
 405 410 415

His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser
 420 425 430

Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile
 435 440 445

Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val
 450 455 460

Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala
 465 470 475 480

Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro
 485 490 495

Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val
 500 505 510

Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val
 515 520 525

Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln

044346

530 535 540

Tyr Ala Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln
545 550 555 560

Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala
565 570 575

Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro
580 585 590

Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr
595 600 605

Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser
610 615 620

Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr
625 630 635 640

Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr
645 650 655

Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe
660 665 670

Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys
675 680 685

Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
690 695

<210> 883
<211> 462
<212> БЕЛОК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> ICOSL WT ECD - Атезолизумаб LC

<400> 883

Asp Thr Gln Glu Lys Glu Val Arg Ala Met Val Gly Ser Asp Val Glu
1 5 10 15

Leu Ser Cys Ala Cys Pro Glu Gly Ser Arg Phe Asp Leu Asn Asp Val
20 25 30

Tyr Val Tyr Trp Gln Thr Ser Glu Ser Lys Thr Val Val Thr Tyr His
35 40 45

044346

Ile Pro Gln Asn Ser Ser Leu Glu Asn Val Asp Ser Arg Tyr Arg Asn
 50 55 60

Arg Ala Leu Met Ser Pro Ala Gly Met Leu Arg Gly Asp Phe Ser Leu
 65 70 75 80

Arg Leu Phe Asn Val Thr Pro Gln Asp Glu Gln Lys Phe His Cys Leu
 85 90 95

Val Leu Ser Gln Ser Leu Gly Phe Gln Glu Val Leu Ser Val Glu Val
 100 105 110

Thr Leu His Val Ala Ala Asn Phe Ser Val Pro Val Val Ser Ala Pro
 115 120 125

His Ser Pro Ser Gln Asp Glu Leu Thr Phe Thr Cys Thr Ser Ile Asn
 130 135 140

Gly Tyr Pro Arg Pro Asn Val Tyr Trp Ile Asn Lys Thr Asp Asn Ser
 145 150 155 160

Leu Leu Asp Gln Ala Leu Gln Asn Asp Thr Val Phe Leu Asn Met Arg
 165 170 175

Gly Leu Tyr Asp Val Val Ser Val Leu Arg Ile Ala Arg Thr Pro Ser
 180 185 190

Val Asn Ile Gly Cys Cys Ile Glu Asn Val Leu Leu Gln Gln Asn Leu
 195 200 205

Thr Val Gly Ser Gln Thr Gly Asn Asp Ile Gly Glu Arg Asp Lys Ile
 210 215 220

Thr Glu Asn Pro Val Ser Thr Gly Glu Lys Asn Ala Ala Thr Gly Gly
 225 230 235 240

Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro
 245 250 255

Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg
 260 265 270

Ala Ser Gln Asp Val Ser Thr Ala Val Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro
 275 280 285

Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Ser Ala Ser Phe Leu Tyr Ser

044346

290 295 300

Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr
 305 310 315 320

Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys
 325 330 335

Gln Gln Tyr Leu Tyr His Pro Ala Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val
 340 345 350

Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro
 355 360 365

Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu
 370 375 380

Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn
 385 390 395 400

Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser
 405 410 415

Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala
 420 425 430

Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly
 435 440 445

Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
 450 455 460

<210> 884
 <211> 462
 <212> БЕЛОК
 <213> Искусственная последовательность

<220>
 <223> ICOSL v56 ECD - Атезолизумаб LC

<400> 884

Asp Thr Gln Glu Lys Glu Val Arg Ala Met Val Gly Ser Asp Val Val
 1 5 10 15

Leu Ser Cys Ala Cys Pro Glu Gly Ser Arg Phe Asp Leu Asn Asp Val
 20 25 30

Tyr Val Tyr Trp Gln Thr Ser Glu Ser Lys Thr Val Val Thr Tyr His
 35 40 45

044346

Ile Pro Gln His Ser Ser Leu Glu Tyr Val Asp Ser Arg Tyr Arg Asn
50 55 60

Arg Ala Leu Met Ser Pro Ala Gly Met Leu Arg Gly Asp Phe Ser Leu
65 70 75 80

Arg Leu Phe Asn Val Thr Pro Gln Asp Glu Gln Lys Phe His Cys Leu
85 90 95

Val Leu Ser Arg Ser Leu Gly Phe Gln Glu Val Leu Ser Asp Glu Val
100 105 110

Thr Leu Arg Val Ala Ala Asn Phe Ser Val Pro Val Val Ser Ala Pro
115 120 125

His Ser Pro Ser Gln Asp Glu Leu Thr Phe Thr Cys Thr Ser Ile Asn
130 135 140

Gly Tyr Pro Arg Pro Asn Val Cys Trp Ile Asn Met Thr Asp Asn Ser
145 150 155 160

Leu Leu Asp Gln Ala Leu Gln Asn Asp Thr Val Phe Leu Asn Met Arg
165 170 175

Gly Leu Tyr Asp Val Val Ser Val Leu Arg Ile Ala Arg Thr Pro Ser
180 185 190

Val Asn Ile Gly Cys Arg Ile Glu Asn Val Leu Leu Gln Gln Asn Leu
195 200 205

Thr Val Gly Ser Gln Thr Gly Asn Asp Ile Gly Glu Arg Asp Lys Ile
210 215 220

Thr Glu Asn Pro Val Ser Thr Gly Glu Lys Asn Ala Ala Thr Gly Gly
225 230 235 240

Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro
245 250 255

Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg
260 265 270

Ala Ser Gln Asp Val Ser Thr Ala Val Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro
275 280 285

Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Ser Ala Ser Phe Leu Tyr Ser

044346

290 295 300

Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr
 305 310 315 320

Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys
 325 330 335

Gln Gln Tyr Leu Tyr His Pro Ala Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val
 340 345 350

Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro
 355 360 365

Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu
 370 375 380

Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn
 385 390 395 400

Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser
 405 410 415

Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala
 420 425 430

Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly
 435 440 445

Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
 450 455 460

<210> 885
 <211> 462
 <212> БЕЛОК
 <213> Искусственная последовательность

<220>
 <223> ICOSL v39 ECD - Атезолизумаб LC

<400> 885

Asp Thr Gln Glu Lys Glu Val Arg Ala Met Val Gly Ser Asp Val Glu
 1 5 10 15

Leu Ser Cys Ala Cys Pro Glu Gly Ser Arg Phe Asp Leu Asn Asp Val
 20 25 30

Tyr Val Tyr Trp Gln Thr Ser Glu Ser Lys Thr Val Val Thr Tyr His
 35 40 45

044346

Ile Pro Gln His Ser Ser Leu Glu Tyr Val Asp Ser Arg Tyr Arg Asn
50 55 60

Arg Ala Leu Met Ser Pro Ala Gly Met Leu Arg Gly Asp Phe Ser Leu
65 70 75 80

Arg Leu Phe Asn Val Thr Pro Gln Asp Glu Gln Lys Phe His Cys Leu
85 90 95

Val Leu Ser Arg Ser Leu Gly Phe Gln Glu Val Leu Ser Val Glu Val
100 105 110

Thr Leu His Val Ala Ala Asn Phe Ser Val Pro Val Val Ser Ala Pro
115 120 125

His Ser Pro Ser Gln Asp Glu Leu Thr Phe Thr Cys Thr Ser Ile Asn
130 135 140

Gly Tyr Pro Arg Pro Asn Val Tyr Trp Ile Asn Lys Thr Asp Asn Ser
145 150 155 160

Leu Leu Asp Gln Ala Leu Gln Asn Asp Thr Val Phe Leu Asn Met Arg
165 170 175

Gly Leu Tyr Asp Val Val Ser Val Leu Arg Ile Ala Arg Thr Pro Ser
180 185 190

Val Asn Ile Gly Cys Cys Ile Glu Asn Val Leu Leu Gln Gln Asn Leu
195 200 205

Thr Val Gly Ser Gln Thr Gly Asn Asp Ile Gly Glu Arg Asp Lys Ile
210 215 220

Thr Glu Asn Pro Val Ser Thr Gly Glu Lys Asn Ala Ala Thr Gly Gly
225 230 235 240

Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro
245 250 255

Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg
260 265 270

Ala Ser Gln Asp Val Ser Thr Ala Val Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro
275 280 285

Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Ser Ala Ser Phe Leu Tyr Ser

044346

290 295 300

Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr
 305 310 315 320

Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys
 325 330 335

Gln Gln Tyr Leu Tyr His Pro Ala Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val
 340 345 350

Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro
 355 360 365

Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu
 370 375 380

Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn
 385 390 395 400

Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser
 405 410 415

Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala
 420 425 430

Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly
 435 440 445

Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
 450 455 460

<210> 886
 <211> 696
 <212> БЕЛОК
 <213> Искусственная последовательность

<220>
 <223> Атезолизумаб HC - ICOSL WT ECD

<400> 886

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

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

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

044346

Ala Trp Ile Ser Pro Tyr Gly Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

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

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

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

Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro
115 120 125

Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly
130 135 140

Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn
145 150 155 160

Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln
165 170 175

Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser
180 185 190

Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser
195 200 205

Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr
210 215 220

His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser
225 230 235 240

Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg
245 250 255

Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro
260 265 270

Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala
275 280 285

Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Ala Ser Thr Tyr Arg Val Val

044346

Pro Gln Asp Glu Gln Lys Phe His Cys Leu Val Leu Ser Gln Ser Leu
545 550 555 560

Gly Phe Gln Glu Val Leu Ser Val Glu Val Thr Leu His Val Ala Ala
565 570 575

Asn Phe Ser Val Pro Val Val Ser Ala Pro His Ser Pro Ser Gln Asp
580 585 590

Glu Leu Thr Phe Thr Cys Thr Ser Ile Asn Gly Tyr Pro Arg Pro Asn
595 600 605

Val Tyr Trp Ile Asn Lys Thr Asp Asn Ser Leu Leu Asp Gln Ala Leu
610 615 620

Gln Asn Asp Thr Val Phe Leu Asn Met Arg Gly Leu Tyr Asp Val Val
625 630 635 640

Ser Val Leu Arg Ile Ala Arg Thr Pro Ser Val Asn Ile Gly Cys Cys
645 650 655

Ile Glu Asn Val Leu Leu Gln Gln Asn Leu Thr Val Gly Ser Gln Thr
660 665 670

Gly Asn Asp Ile Gly Glu Arg Asp Lys Ile Thr Glu Asn Pro Val Ser
675 680 685

Thr Gly Glu Lys Asn Ala Ala Thr
690 695

<210> 887

<211> 696

<212> БЕЛОК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Атезолизумаб HC - ICOSL v56 ECD

<400> 887

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

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

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

Ala Trp Ile Ser Pro Tyr Gly Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val

044346

Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr
305 310 315 320

Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr
325 330 335

Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu
340 345 350

Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys
355 365

Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser
370 375 380

Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp
385 390 395 400

Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser
405 410 415

Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala
420 425 430

Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
435 440 445

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Asp Thr Gln Glu Lys Glu
450 455 460

Val Arg Ala Met Val Gly Ser Asp Val Val Leu Ser Cys Ala Cys Pro
465 470 475 480

Glu Gly Ser Arg Phe Asp Leu Asn Asp Val Tyr Val Tyr Trp Gln Thr
485 490 495

Ser Glu Ser Lys Thr Val Val Thr Tyr His Ile Pro Gln His Ser Ser
500 505 510

Leu Glu Tyr Val Asp Ser Arg Tyr Arg Asn Arg Ala Leu Met Ser Pro
515 520 525

Ala Gly Met Leu Arg Gly Asp Phe Ser Leu Arg Leu Phe Asn Val Thr
530 535 540

Pro Gln Asp Glu Gln Lys Phe His Cys Leu Val Leu Ser Arg Ser Leu
545 550 555 560

044346

Gly Phe Gln Glu Val Leu Ser Asp Glu Val Thr Leu Arg Val Ala Ala
565 570 575

Asn Phe Ser Val Pro Val Val Ser Ala Pro His Ser Pro Ser Gln Asp
580 585 590

Glu Leu Thr Phe Thr Cys Thr Ser Ile Asn Gly Tyr Pro Arg Pro Asn
595 600 605

Val Cys Trp Ile Asn Met Thr Asp Asn Ser Leu Leu Asp Gln Ala Leu
610 615 620

Gln Asn Asp Thr Val Phe Leu Asn Met Arg Gly Leu Tyr Asp Val Val
625 630 635 640

Ser Val Leu Arg Ile Ala Arg Thr Pro Ser Val Asn Ile Gly Cys Arg
645 650 655

Ile Glu Asn Val Leu Leu Gln Gln Asn Leu Thr Val Gly Ser Gln Thr
660 665 670

Gly Asn Asp Ile Gly Glu Arg Asp Lys Ile Thr Glu Asn Pro Val Ser
675 680 685

Thr Gly Glu Lys Asn Ala Ala Thr
690 695

<210> 888

<211> 696

<212> БЕЛОК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Атезолизумаб HC - ICOSL v39 ECD

<400> 888

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

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

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

Ala Trp Ile Ser Pro Tyr Gly Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

044346

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

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

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

Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro
115 120 125

Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly
130 135 140

Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn
145 150 155 160

Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln
165 170 175

Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser
180 185 190

Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser
195 200 205

Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr
210 215 220

His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser
225 230 235 240

Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg
245 250 255

Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro
260 265 270

Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala
275 280 285

Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Ala Ser Thr Tyr Arg Val Val
290 295 300

Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr
305 310 315 320

044346

Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr
 325 330 335

Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu
 340 345 350

Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys
 355 360 365

Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser
 370 375 380

Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp
 385 390 395 400

Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser
 405 410 415

Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala
 420 425 430

Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
 435 440 445

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Asp Thr Gln Glu Lys Glu
 450 455 460

Val Arg Ala Met Val Gly Ser Asp Val Glu Leu Ser Cys Ala Cys Pro
 465 470 475 480

Glu Gly Ser Arg Phe Asp Leu Asn Asp Val Tyr Val Tyr Trp Gln Thr
 485 490 495

Ser Glu Ser Lys Thr Val Val Thr Tyr His Ile Pro Gln His Ser Ser
 500 505 510

Leu Glu Tyr Val Asp Ser Arg Tyr Arg Asn Arg Ala Leu Met Ser Pro
 515 520 525

Ala Gly Met Leu Arg Gly Asp Phe Ser Leu Arg Leu Phe Asn Val Thr
 530 535 540

Pro Gln Asp Glu Gln Lys Phe His Cys Leu Val Leu Ser Arg Ser Leu
 545 550 555 560

Gly Phe Gln Glu Val Leu Ser Val Glu Val Thr Leu His Val Ala Ala
 565 570 575

Asn Phe Ser Val Pro Val Val Ser Ala Pro His Ser Pro Ser Gln Asp
580 585 590

Glu Leu Thr Phe Thr Cys Thr Ser Ile Asn Gly Tyr Pro Arg Pro Asn
595 600 605

Val Tyr Trp Ile Asn Lys Thr Asp Asn Ser Leu Leu Asp Gln Ala Leu
610 615 620

Gln Asn Asp Thr Val Phe Leu Asn Met Arg Gly Leu Tyr Asp Val Val
625 630 635 640

Ser Val Leu Arg Ile Ala Arg Thr Pro Ser Val Asn Ile Gly Cys Cys
645 650 655

Ile Glu Asn Val Leu Leu Gln Gln Asn Leu Thr Val Gly Ser Gln Thr
660 665 670

Gly Asn Asp Ile Gly Glu Arg Asp Lys Ile Thr Glu Asn Pro Val Ser
675 680 685

Thr Gly Glu Lys Asn Ala Ala Thr
690 695

<210> 889

<211> 462

<212> БЕЛОК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Атезолизумаб LC - ICOSL WT ECD

<400> 889

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 Arg Ala Ser Gln Asp Val Ser Thr Ala
20 25 30

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

Tyr Ser Ala Ser Phe Leu Tyr Ser 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

044346

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

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

Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly
 115 120 125

Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala
 130 135 140

Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln
 145 150 155 160

Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser
 165 170 175

Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr
 180 185 190

Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser
 195 200 205

Phe Asn Arg Gly Glu Cys Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser
 210 215 220

Asp Thr Gln Glu Lys Glu Val Arg Ala Met Val Gly Ser Asp Val Glu
 225 230 235 240

Leu Ser Cys Ala Cys Pro Glu Gly Ser Arg Phe Asp Leu Asn Asp Val
 245 250 255

Tyr Val Tyr Trp Gln Thr Ser Glu Ser Lys Thr Val Val Thr Tyr His
 260 265 270

Ile Pro Gln Asn Ser Ser Leu Glu Asn Val Asp Ser Arg Tyr Arg Asn
 275 280 285

Arg Ala Leu Met Ser Pro Ala Gly Met Leu Arg Gly Asp Phe Ser Leu
 290 295 300

Arg Leu Phe Asn Val Thr Pro Gln Asp Glu Gln Lys Phe His Cys Leu
 305 310 315 320

Val Leu Ser Gln Ser Leu Gly Phe Gln Glu Val Leu Ser Val Glu Val
 325 330 335

044346

Thr Leu His Val Ala Ala Asn Phe Ser Val Pro Val Val Ser Ala Pro
 340 345 350

His Ser Pro Ser Gln Asp Glu Leu Thr Phe Thr Cys Thr Ser Ile Asn
 355 360 365

Gly Tyr Pro Arg Pro Asn Val Tyr Trp Ile Asn Lys Thr Asp Asn Ser
 370 375 380

Leu Leu Asp Gln Ala Leu Gln Asn Asp Thr Val Phe Leu Asn Met Arg
 385 390 395 400

Gly Leu Tyr Asp Val Val Ser Val Leu Arg Ile Ala Arg Thr Pro Ser
 405 410 415

Val Asn Ile Gly Cys Cys Ile Glu Asn Val Leu Leu Gln Gln Asn Leu
 420 425 430

Thr Val Gly Ser Gln Thr Gly Asn Asp Ile Gly Glu Arg Asp Lys Ile
 435 440 445

Thr Glu Asn Pro Val Ser Thr Gly Glu Lys Asn Ala Ala Thr
 450 455 460

<210> 890
 <211> 462
 <212> БЕЛОК
 <213> Искусственная последовательность

<220>
 <223> Атезолизумаб LC - ICOSL v56 ECD

<400> 890

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 Arg Ala Ser Gln Asp Val Ser Thr Ala
 20 25 30

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

Tyr Ser Ala Ser Phe Leu Tyr Ser 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

044346

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

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

Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly
 115 120 125

Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala
 130 135 140

Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln
 145 150 155 160

Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser
 165 170 175

Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr
 180 185 190

Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser
 195 200 205

Phe Asn Arg Gly Glu Cys Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser
 210 215 220

Asp Thr Gln Glu Lys Glu Val Arg Ala Met Val Gly Ser Asp Val Val
 225 230 235 240

Leu Ser Cys Ala Cys Pro Glu Gly Ser Arg Phe Asp Leu Asn Asp Val
 245 250 255

Tyr Val Tyr Trp Gln Thr Ser Glu Ser Lys Thr Val Val Thr Tyr His
 260 265 270

Ile Pro Gln His Ser Ser Leu Glu Tyr Val Asp Ser Arg Tyr Arg Asn
 275 280 285

Arg Ala Leu Met Ser Pro Ala Gly Met Leu Arg Gly Asp Phe Ser Leu
 290 295 300

Arg Leu Phe Asn Val Thr Pro Gln Asp Glu Gln Lys Phe His Cys Leu
 305 310 315 320

Val Leu Ser Arg Ser Leu Gly Phe Gln Glu Val Leu Ser Asp Glu Val
 325 330 335

Thr Leu Arg Val Ala Ala Asn Phe Ser Val Pro Val Val Ser Ala Pro
340 345 350

His Ser Pro Ser Gln Asp Glu Leu Thr Phe Thr Cys Thr Ser Ile Asn
355 360 365

Gly Tyr Pro Arg Pro Asn Val Cys Trp Ile Asn Met Thr Asp Asn Ser
370 375 380

Leu Leu Asp Gln Ala Leu Gln Asn Asp Thr Val Phe Leu Asn Met Arg
385 390 395 400

Gly Leu Tyr Asp Val Val Ser Val Leu Arg Ile Ala Arg Thr Pro Ser
405 410 415

Val Asn Ile Gly Cys Arg Ile Glu Asn Val Leu Leu Gln Gln Asn Leu
420 425 430

Thr Val Gly Ser Gln Thr Gly Asn Asp Ile Gly Glu Arg Asp Lys Ile
435 440 445

Thr Glu Asn Pro Val Ser Thr Gly Glu Lys Asn Ala Ala Thr
450 455 460

<210> 891

<211> 462

<212> БЕЛОК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Атезолизумаб LC - ICOSL v39 ECD

<400> 891

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 Arg Ala Ser Gln Asp Val Ser Thr Ala
20 25 30

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

Tyr Ser Ala Ser Phe Leu Tyr Ser 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

044346

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Leu Tyr His Pro Ala
 85 90 95
 Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala
 100 105 110
 Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly
 115 120 125
 Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala
 130 135 140
 Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln
 145 150 155 160
 Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser
 165 170 175
 Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr
 180 185 190
 Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser
 195 200 205
 Phe Asn Arg Gly Glu Cys Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser
 210 215 220
 Asp Thr Gln Glu Lys Glu Val Arg Ala Met Val Gly Ser Asp Val Glu
 225 230 235 240
 Leu Ser Cys Ala Cys Pro Glu Gly Ser Arg Phe Asp Leu Asn Asp Val
 245 250 255
 Tyr Val Tyr Trp Gln Thr Ser Glu Ser Lys Thr Val Val Thr Tyr His
 260 265 270
 Ile Pro Gln His Ser Ser Leu Glu Tyr Val Asp Ser Arg Tyr Arg Asn
 275 280 285
 Arg Ala Leu Met Ser Pro Ala Gly Met Leu Arg Gly Asp Phe Ser Leu
 290 295 300
 Arg Leu Phe Asn Val Thr Pro Gln Asp Glu Gln Lys Phe His Cys Leu
 305 310 315 320
 Val Leu Ser Arg Ser Leu Gly Phe Gln Glu Val Leu Ser Val Glu Val
 325 330 335

044346

Thr Leu His Val Ala Ala Asn Phe Ser Val Pro Val Val Ser Ala Pro
 340 345 350

His Ser Pro Ser Gln Asp Glu Leu Thr Phe Thr Cys Thr Ser Ile Asn
 355 360 365

Gly Tyr Pro Arg Pro Asn Val Tyr Trp Ile Asn Lys Thr Asp Asn Ser
 370 375 380

Leu Leu Asp Gln Ala Leu Gln Asn Asp Thr Val Phe Leu Asn Met Arg
 385 390 395 400

Gly Leu Tyr Asp Val Val Ser Val Leu Arg Ile Ala Arg Thr Pro Ser
 405 410 415

Val Asn Ile Gly Cys Cys Ile Glu Asn Val Leu Leu Gln Gln Asn Leu
 420 425 430

Thr Val Gly Ser Gln Thr Gly Asn Asp Ile Gly Glu Arg Asp Lys Ile
 435 440 445

Thr Glu Asn Pro Val Ser Thr Gly Glu Lys Asn Ala Ala Thr
 450 455 460

<210> 892

<211> 582

<212> БЕЛОК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> ICOSL v5 IgV - Атезолизумаб HC

<400> 892

Asp Thr Gln Glu Lys Glu Val Arg Ala Met Val Gly Ser Asp Val Glu
 1 5 10 15

Leu Ser Cys Ala Cys Pro Glu Gly Ser Arg Phe Asp Leu Asn Asp Val
 20 25 30

Tyr Val Tyr Trp Gln Thr Ser Glu Ser Lys Thr Val Val Thr Tyr His
 35 40 45

Ile Pro Gln His Ser Ser Leu Glu Tyr Val Asp Ser Arg Tyr Arg Asn
 50 55 60

Arg Ala Leu Met Ser Pro Ala Gly Met Leu Arg Gly Asp Phe Ser Leu
 65 70 75 80

044346

Arg Leu Phe Asn Val Thr Pro Gln Asp Glu Gln Lys Phe His Cys Leu
85 90 95

Val Leu Ser Pro Ser Leu Gly Phe Gln Glu Val Leu Ser Val Glu Val
100 105 110

Thr Leu His Val Ala Ala Asn Phe Ser Val Gly Ser Gly Gly Gly Gly
115 120 125

Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly
130 135 140

Leu Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly
145 150 155 160

Phe Thr Phe Ser Asp Ser Trp Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly
165 170 175

Lys Gly Leu Glu Trp Val Ala Trp Ile Ser Pro Tyr Gly Gly Ser Thr
180 185 190

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

Ser Lys Asn Thr Ala Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp
210 215 220

Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Arg His Trp Pro Gly Gly Phe Asp
225 230 235 240

Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys
245 250 255

Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly
260 265 270

Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro
275 280 285

Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr
290 295 300

Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val
305 310 315 320

Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn
325 330 335

Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro
 340 345 350

Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu
 355 360 365

Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp
 370 375 380

Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp
 385 390 395 400

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

Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Ala
 420 425 430

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

Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro
 450 455 460

Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu
 465 470 475 480

Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn
 485 490 495

Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile
 500 505 510

Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr
 515 520 525

Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys
 530 535 540

Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys
 545 550 555 560

Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu
 565 570 575

Ser Leu Ser Pro Gly Lys

580

<210> 893
 <211> 580
 <212> БЕЛОК
 <213> Искусственная последовательность

 <220>
 <223> Атезолизумаб HC - ICOSL v5 IgV

 <400> 893

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

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

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

 Ala Trp Ile Ser Pro Tyr Gly Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
 50 55 60

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

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

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

 Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro
 115 120 125

 Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly
 130 135 140

 Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn
 145 150 155 160

 Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln
 165 170 175

 Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser
 180 185 190

 Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser
 195 200 205

Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr
 210 215 220

His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser
 225 230 235 240

Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg
 245 250 255

Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro
 260 265 270

Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala
 275 280 285

Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Ala Ser Thr Tyr Arg Val Val
 290 295 300

Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr
 305 310 315 320

Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr
 325 330 335

Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu
 340 345 350

Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys
 355 360 365

Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser
 370 375 380

Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp
 385 390 395 400

Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser
 405 410 415

Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala
 420 425 430

Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
 435 440 445

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Asp Thr Gln Glu Lys Glu

Arg Leu Phe Asn Val Thr Pro Gln Asp Glu Gln Lys Phe His Cys Leu
 85 90 95

Val Leu Ser Pro Ser Leu Gly Phe Gln Glu Val Leu Ser Val Glu Val
 100 105 110

Thr Leu His Val Ala Ala Asn Phe Ser Val Gly Ser Gly Gly Gly Gly
 115 120 125

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

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

Gln Asp Val Ser Thr Ala Val Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys
 165 170 175

Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Ser Ala Ser Phe Leu Tyr Ser Gly Val
 180 185 190

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

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

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

Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp
 245 250 255

Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn
 260 265 270

Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu
 275 280 285

Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp
 290 295 300

Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr
 305 310 315 320

Glu Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser

044346

325

330

335

Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
 340 345

<210> 895

<211> 346

<212> БЕЛОК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Атезолизумаб LC - ICOSL v5 IgV

<400> 895

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 Arg Ala Ser Gln Asp Val Ser Thr Ala
 20 25 30

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

Tyr Ser Ala Ser Phe Leu Tyr Ser 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 Tyr Leu Tyr His Pro Ala
 85 90 95

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

Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly
 115 120 125

Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala
 130 135 140

Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln
 145 150 155 160

Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser
 165 170 175

Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr
 180 185 190

Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser
195 200 205

Phe Asn Arg Gly Glu Cys Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser
210 215 220

Asp Thr Gln Glu Lys Glu Val Arg Ala Met Val Gly Ser Asp Val Glu
225 230 235 240

Leu Ser Cys Ala Cys Pro Glu Gly Ser Arg Phe Asp Leu Asn Asp Val
245 250 255

Tyr Val Tyr Trp Gln Thr Ser Glu Ser Lys Thr Val Val Thr Tyr His
260 265 270

Ile Pro Gln His Ser Ser Leu Glu Tyr Val Asp Ser Arg Tyr Arg Asn
275 280 285

Arg Ala Leu Met Ser Pro Ala Gly Met Leu Arg Gly Asp Phe Ser Leu
290 295 300

Arg Leu Phe Asn Val Thr Pro Gln Asp Glu Gln Lys Phe His Cys Leu
305 310 315 320

Val Leu Ser Pro Ser Leu Gly Phe Gln Glu Val Leu Ser Val Glu Val
325 330 335

Thr Leu His Val Ala Ala Asn Phe Ser Val
340 345

<210> 896

<211> 239

<212> БЕЛОК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> eGFP

<400> 896

Met Val Ser Lys Gly Glu Glu Leu Phe Thr Gly Val Val Pro Ile Leu
1 5 10 15

Val Glu Leu Asp Gly Asp Val Asn Gly His Lys Phe Ser Val Ser Gly
20 25 30

Glu Gly Glu Gly Asp Ala Thr Tyr Gly Lys Leu Thr Leu Lys Phe Ile
35 40 45

044346

Cys Thr Thr Gly Lys Leu Pro Val Pro Trp Pro Thr Leu Val Thr Thr
50 55 60

Leu Thr Tyr Gly Val Gln Cys Phe Ser Arg Tyr Pro Asp His Met Lys
65 70 75 80

Gln His Asp Phe Phe Lys Ser Ala Met Pro Glu Gly Tyr Val Gln Glu
85 90 95

Arg Thr Ile Phe Phe Lys Asp Asp Gly Asn Tyr Lys Thr Arg Ala Glu
100 105 110

Val Lys Phe Glu Gly Asp Thr Leu Val Asn Arg Ile Glu Leu Lys Gly
115 120 125

Ile Asp Phe Lys Glu Asp Gly Asn Ile Leu Gly His Lys Leu Glu Tyr
130 135 140

Asn Tyr Asn Ser His Asn Val Tyr Ile Met Ala Asp Lys Gln Lys Asn
145 150 155 160

Gly Ile Lys Val Asn Phe Lys Ile Arg His Asn Ile Glu Asp Gly Ser
165 170 175

Val Gln Leu Ala Asp His Tyr Gln Gln Asn Thr Pro Ile Gly Asp Gly
180 185 190

Pro Val Leu Leu Pro Asp Asn His Tyr Leu Ser Thr Gln Ser Ala Leu
195 200 205

Ser Lys Asp Pro Asn Glu Lys Arg Asp His Met Val Leu Leu Glu Phe
210 215 220

Val Thr Ala Ala Gly Ile Thr Leu Gly Met Asp Glu Leu Tyr Lys
225 230 235

<210> 897

<211> 68

<212> БЕЛОК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> шарнир и трансмембранный домен CD8

<400> 897

Lys Pro Thr Thr Thr Pro Ala Pro Arg Pro Pro Thr Pro Ala Pro Thr
1 5 10 15

044346

Ile Ala Ser Gln Pro Leu Ser Leu Arg Pro Glu Ala Cys Arg Pro Ala
 20 25 30

Ala Gly Gly Ala Val His Thr Arg Gly Leu Asp Phe Ala Cys Asp Ile
 35 40 45

Tyr Ile Trp Ala Pro Leu Ala Gly Thr Cys Gly Val Leu Leu Leu Ser
 50 55 60

Leu Val Ile Thr
 65

<210> 898

<211> 431

<212> БЕЛОК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> анти-CD19 химерный антигенный рецептор CAR-2

<400> 898

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

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

Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Asp Gly Thr Val Lys Leu Leu Ile
 35 40 45

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

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

Glu Asp Ile Ala Thr Tyr Phe Cys Gln Gln Gly Asn Thr Leu Pro Tyr
 85 90 95

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Thr Gly Ser Thr Ser Gly
 100 105 110

Ser Gly Lys Pro Gly Ser Gly Glu Gly Ser Thr Lys Gly Glu Val Lys
 115 120 125

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

Val Thr Cys Thr Val Ser Gly Val Ser Leu Pro Asp Tyr Gly Val Ser

044346

Arg Gly Lys Gly His Asp Gly Leu Tyr Gln Gly Leu Ser Thr Ala Thr
 405 410 415

Lys Asp Thr Tyr Asp Ala Leu His Met Gln Ala Leu Pro Pro Arg
 420 425 430

<210> 899

<211> 707

<212> БЕЛОК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> анти-CD19 химерный антигенный рецептор CAR-2

<400> 899

Met Ala Leu Pro Val Thr Ala Leu Leu Leu Pro Leu Ala Leu Leu Leu
 1 5 10 15

His Ala Ala Arg Pro Asp Ile Gln Met Thr Gln Thr Thr Ser Ser Leu
 20 25 30

Ser Ala Ser Leu Gly Asp Arg Val Thr Ile Ser Cys Arg Ala Ser Gln
 35 40 45

Asp Ile Ser Lys Tyr Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Asp Gly Thr
 50 55 60

Val Lys Leu Leu Ile Tyr His Thr Ser Arg Leu His Ser Gly Val Pro
 65 70 75 80

Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Tyr Ser Leu Thr Ile
 85 90 95

Ser Asn Leu Glu Gln Glu Asp Ile Ala Thr Tyr Phe Cys Gln Gln Gly
 100 105 110

Asn Thr Leu Pro Tyr Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Thr
 115 120 125

Gly Ser Thr Ser Gly Ser Gly Lys Pro Gly Ser Gly Glu Gly Ser Thr
 130 135 140

Lys Gly Glu Val Lys Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Ala Pro
 145 150 155 160

Ser Gln Ser Leu Ser Val Thr Cys Thr Val Ser Gly Val Ser Leu Pro
 165 170 175

Asp Tyr Gly Val Ser Trp Ile Arg Gln Pro Pro Arg Lys Gly Leu Glu

044346

180 185 190

Trp Leu Gly Val Ile Trp Gly Ser Glu Thr Thr Tyr Tyr Asn Ser Ala
195 200 205

Leu Lys Ser Arg Leu Thr Ile Ile Lys Asp Asn Ser Lys Ser Gln Val
210 215 220

Phe Leu Lys Met Asn Ser Leu Gln Thr Asp Asp Thr Ala Ile Tyr Tyr
225 230 235 240

Cys Ala Lys His Tyr Tyr Tyr Gly Gly Ser Tyr Ala Met Asp Tyr Trp
245 250 255

Gly Gln Gly Thr Ser Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Ala Lys Pro Thr
260 265 270

Thr Thr Pro Ala Pro Arg Pro Pro Thr Pro Ala Pro Thr Ile Ala Ser
275 280 285

Gln Pro Leu Ser Leu Arg Pro Glu Ala Ser Arg Pro Ala Ala Gly Gly
290 295 300

Ala Val His Thr Arg Gly Leu Asp Phe Ala Ser Asp Ile Tyr Ile Trp
305 310 315 320

Ala Pro Leu Ala Gly Thr Cys Gly Val Leu Leu Leu Ser Leu Val Ile
325 330 335

Thr Leu Tyr Cys Arg Val Lys Phe Ser Arg Ser Ala Asp Ala Pro Ala
340 345 350

Tyr Gln Gln Gly Gln Asn Gln Leu Tyr Asn Glu Leu Asn Leu Gly Arg
355 360 365

Arg Glu Glu Tyr Asp Val Leu Asp Lys Arg Arg Gly Arg Asp Pro Glu
370 375 380

Met Gly Gly Lys Pro Arg Arg Lys Asn Pro Gln Glu Gly Leu Tyr Asn
385 390 395 400

Glu Leu Gln Lys Asp Lys Met Ala Glu Ala Tyr Ser Glu Ile Gly Met
405 410 415

Lys Gly Glu Arg Arg Arg Gly Lys Gly His Asp Gly Leu Tyr Gln Gly
420 425 430

044346

Leu Ser Thr Ala Thr Lys Asp Thr Tyr Asp Ala Leu His Met Gln Ala
435 440 445

Leu Pro Pro Arg Gly Ser Gly Glu Gly Arg Gly Ser Leu Leu Thr Cys
450 455 460

Gly Asp Val Glu Glu Asn Pro Gly Pro Ser Arg Ser Glu Leu Ile Lys
465 470 475 480

Glu Asn Met His Met Lys Leu Tyr Met Glu Gly Thr Val Asp Asn His
485 490 495

His Phe Lys Cys Thr Ser Glu Gly Glu Gly Lys Pro Tyr Glu Gly Thr
500 505 510

Gln Thr Met Arg Ile Lys Val Val Glu Gly Gly Pro Leu Pro Phe Ala
515 520 525

Phe Asp Ile Leu Ala Thr Ser Phe Leu Tyr Gly Ser Lys Thr Phe Ile
530 535 540

Asn His Thr Gln Gly Ile Pro Asp Phe Phe Lys Gln Ser Phe Pro Glu
545 550 555 560

Gly Phe Thr Trp Glu Arg Val Thr Thr Tyr Glu Asp Gly Gly Val Leu
565 570 575

Thr Ala Thr Gln Asp Thr Ser Leu Gln Asp Gly Cys Leu Ile Tyr Asn
580 585 590

Val Lys Ile Arg Gly Val Asn Phe Thr Ser Asn Gly Pro Val Met Gln
595 600 605

Lys Lys Thr Leu Gly Trp Glu Ala Phe Thr Glu Thr Leu Tyr Pro Ala
610 615 620

Asp Gly Gly Leu Glu Gly Arg Asn Asp Met Ala Leu Lys Leu Val Gly
625 630 635 640

Gly Ser His Leu Ile Ala Asn Ile Lys Thr Thr Tyr Arg Ser Lys Lys
645 650 655

Pro Ala Lys Asn Leu Lys Met Pro Gly Val Tyr Tyr Val Asp Tyr Arg
660 665 670

Leu Glu Arg Ile Lys Glu Ala Asn Asn Glu Thr Tyr Val Glu Gln His
675 680 685

Glu Val Ala Val Ala Arg Tyr Cys Asp Leu Pro Ser Lys Leu Gly His
 690 695 700

Lys Leu Asn
 705

<210> 900
 <211> 8708
 <212> DNA
 <213> Искусственная последовательность

<220>
 <223> анти-CD19 химерный антигенный рецептор CAR-2

<400> 900
 agcttaatgt agtcttatgc aatactcttg tagtcttgca acatggtaac gatgagttag 60
 caacatgcct tacaaggaga gaaaaagcac cgtgcatgcc gattgggtgga agtaagggtg 120
 tacgatcgtg ccttattagg aaggcaacag acgggtctga catggattgg acgaaccact 180
 gaattgccgc attgcagaga tattgtatth aagtgcctag ctcgatacaa taaacgggtc 240
 tctctgggta gaccagatct gagcctggga gctctctggc taactaggga acccactgct 300
 taagcctcaa taaagcttgc cttgagtgtc tcaagtagtg tgtgcccgtc tgttgtgtga 360
 ctctggtaac tagagatccc tcagaccctt ttagtcagtg tggaaaatct ctagcagtgg 420
 cgcccgaaca gggacttgaa agcgaagggg aaaccagagg agctctctcg acgcaggact 480
 cggcttgctg aagcgcgcac ggcaagaggc gaggggcggc gactggtgag tacgccaaaa 540
 attttgacta gcggaggcta gaaggagaga gatgggtgcg agagcgtcag tattaagcgg 600
 gggagaatta gatcgcgatg ggaaaaaatt cggttaaggc cagggggaaa gaaaaaatat 660
 aaattaaaac atatagtatg ggcaagcagg gagctagaac gattcgcagt taatcctggc 720
 ctggttagaaa catcagaagg ctgtagacaa atactgggac agctacaacc atcccttcag 780
 acaggatcag aagaacttag atcattatat aatacagtag caaccctcta ttgtgtgcat 840
 caaaggatag agataaaaga caccaaggaa gcttttagaca agatagagga agagcaaaaac 900
 aaaagtaaga ccaccgcaca gcaagcggcc gctgatcttc agacctggag gaggagatat 960
 gagggacaat tggagaagtg aattatataa atataaagta gtaaaaattg aaccattagg 1020
 agtagcacc accaaggcaa agagaagagt ggtgcagaga gaaaaaagag cagtgggaat 1080
 aggagctttg ttccttgggt tcttgggagc agcaggaagc actatgggcg cagcctcaat 1140
 gacgctgacg gtacaggcca gacaattatt gtctgggtata gtgcagcagc agaacaatth 1200
 gctgagggct attgagggcg aacagcatct gttgcaactc acagtctggg gcatcaagca 1260
 gctccaggca agaatcctgg ctgtggaaag atacctaaag gatcaacagc tcctggggat 1320
 ttggggttgc tctggaaaac tcatttgcac cactgctgtg ccttggaatg ctagttggag 1380

taataaatct	ctggaacaga	tttggaatca	cacgacctgg	atggagtggg	acagagaaat	1440
taacaattac	acaagcttaa	tacactcctt	aattgaagaa	tcgcaaaacc	agcaagaaaa	1500
gaatgaacaa	gaattattgg	aattagataa	atgggcaagt	ttgtggaatt	ggtttaacat	1560
aacaaattgg	ctgtggtata	taaaattatt	cataatgata	gtaggaggct	tggtaggttt	1620
aagaatagtt	tttgctgtac	tttctatagt	gaatagagtt	aggcagggat	attcaccatt	1680
atcgtttcag	accacacctc	caaccccgag	gggacctgac	aggcccgaag	gaatagaaga	1740
agaagggtgga	gagagagaca	gagacagatc	cattcgatta	gtgaacggat	ctcgacggta	1800
tcggttaact	tttaaaagaa	aaggggggat	tgggggttac	agtgcagggg	aaagaatagt	1860
agacataata	gcaacagaca	tacaaactaa	agaattacaa	aaacaaatta	caaaaattca	1920
aaatthtacc	gatcacgaga	ctagcctcga	gaagcttgat	atcgaattcc	cacggggttg	1980
gacgcgtagg	aacagagaaa	caggagaata	tgggccaac	aggatatctg	tggttaagcag	2040
ttcctgcccc	ggctcagggc	caagaacagt	tggaacagca	gaatatgggc	caaacaggat	2100
atctgtggta	agcagttcct	gccccggctc	aggccaaga	acagatggtc	cccagatgcg	2160
gtcccgcct	cagcagtttc	tagagaacca	tcagatgttt	ccagggtgcc	ccaaggacct	2220
gaaatgacct	tgtgccttat	ttgaactaac	caatcagttc	gcttctcgct	tctgttcgcg	2280
cgcttctgct	ccccgagctc	tatataagca	gagctcgttt	agtgaaccgt	cagatcgctc	2340
ggagacgcca	tccacgctgt	tttgacttcc	atagaaggat	cccctgcagg	taatacgact	2400
cactataggg	tccactgccg	ccaccatggc	tctgcctgtg	acagctctgc	tgctgcctct	2460
ggcctgctg	ctccatgccg	ccagaccggg	atccgatatc	cagatgacct	agaccaccag	2520
cagcctgagc	gccagcctgg	gcgatagagt	gaccatcagc	tgcagagcca	gccaggacat	2580
cagcaagtac	ctgaactggg	atcagcagaa	accgacggc	accgtgaagc	tgctgatcta	2640
ccacaccagc	agactgcaca	gcggcgtgcc	cagcagattt	tctggcagcg	gctccggcac	2700
cgactacagc	ctgacatct	ccaacctgga	acaggaagat	atcgctacct	acttctgtca	2760
gcaaggcaac	accctgcct	acaccttcgg	cggaggcacc	aagctggaaa	tcaccggcag	2820
cacaagcggc	agcggcaagc	ctggatctgg	cgaggggaagc	accaagggcg	aagtgaaact	2880
gcaggaaagc	ggcctggac	tgggtggccc	aagccagtct	ctgagcgtga	cctgtaccgt	2940
gtccggcgtg	tccctgcctg	actatggcgt	gtcctggatc	agacagccac	ccagaaaggg	3000
cctggaatgg	ctgggagtga	tctggggcag	cgagacaacc	tactacaaca	gcgccctgaa	3060
gtcccggctg	accatcatca	aggacaactc	caagagccag	gtgttcctga	agatgaacag	3120
cctgcagacc	gacgacaccg	ccatctacta	ctgcgccaaag	cactactact	acggcggcag	3180
ctacgccatg	gactactggg	gccagggcac	aagcgtgacc	gtgtccagcg	ctagcgccaa	3240

gccaccacg acgccagcgc cgcgaccacc aacaccggcg cccaccatcg cgtcgcagcc 3300
 cctgtccctg cgcccagagg cgagccggcc agcggcgggg ggcgcagtgc acacgagggg 3360
 gctggacttc gccagtgata tctacatctg ggcgcccctg gccgggactt gtggggctct 3420
 tctcctgtca ctggttatca ccctttactg cagagtgaag ttcagcagga gcgcagacgc 3480
 ccccgcgtac cagcagggcc agaaccagct ctataacgag ctcaatctag gacgaagaga 3540
 ggagtacgat gttttggaca agagacgtgg ccgggaccct gagatggggg gaaagccgag 3600
 aaggaagaac cctcaggaag gcctgtacaa tgaactgcag aaagataaga tggcggaggc 3660
 ctacagtgag attgggatga aaggcgagcg ccggaggggg aaggggcacg atggccttta 3720
 ccagggcttc agtacagcca ccaaggacac ctacgacgcc cttcacatgc aggccctgcc 3780
 ccctcgcggc agtggcgagg gcagaggaag tctgctaaca tgcggtgacg tggaggagaa 3840
 tccgggcccc tctagaagcg agctgattaa ggagaacatg cacatgaagc tgtacatgga 3900
 gggcacctg gacaaccatc acttcaagtg cacatccgag ggcgaaggca agccctacga 3960
 gggcacccag accatgagaa tcaaggtggt cgagggcggc cctctcccct tcgccttcga 4020
 catcctggct actagcttcc tctacggcag caagacctc atcaaccaca cccagggcat 4080
 ccccgacttc ttcaagcagt ccttccctga gggcttcaca tgggagagag tcaccacata 4140
 cgaagacggg ggcgtgctga ccgctacca ggacaccagc ctccaggacg gctgcctcat 4200
 ctacaacgtc aagatcagag ggggtgaactt cacatccaac ggccctgtga tgcagaagaa 4260
 aacctcggc tgggaggcct tcaccgagac gctgtacccc gctgacggcg gcctggaagg 4320
 cagaaacgac atggccctga agctcgtggg cgggagccat ctgatcgcaa acatcaagac 4380
 cacatataga tccaagaaac ccgctaagaa cctcaagatg cctggcgtct actatgtgga 4440
 ctacagactg gaaagaatca aggaggccaa caacgagacc tacgtcgagc agcacgaggt 4500
 ggcagtggcc agatactgcg acctccctag caaactgggg cacaagctta attgagtcga 4560
 caatcaacct ctggattaca aaatttgtga aagattgact ggtattctta actatgttgc 4620
 tccttttacg ctatgtggat acgctgcttt aatgcctttg tatcatgcta ttgcttcccg 4680
 tatggctttc attttctcct ccttgtataa atcctggttg ctgtctcttt atgaggagtt 4740
 gtggcccgtt gtcaggcaac gtggcgtggt gtgcaactgtg tttgctgacg caacccccac 4800
 tggttggggc attgccacca cctgtcagct cctttccggg actttcgtt tccccctcc 4860
 tattgccacg gcggaactca tcgcccctg ccttgcccgc tgctggacag gggctcggct 4920
 gttgggcaact gacaattccg tgggtgttgc ggggaagctg acgtcctttc catggctgct 4980
 cgctgtgtt gccacctgga ttctgcgcg gacgtccttc tgctacgtcc cttcggccct 5040
 caatccagcg gaccttcctt cccgcggcct gctgccggct ctgcggcctc ttccgcgtct 5100
 tcgccttcgc cctcagacga gtcggatctc cctttggggc gcctccccgc ctggaattcg 5160

agctcggtac cttaagacc aatgacttac aaggcagctg tagatcttag ccaacttttta 5220
 aaagaaaagg ggggactgga agggctaatt cactcccaac gaagacaaga tctgcttttt 5280
 gcttgactcg ggtctctctg gttagaccag atctgagcct gggagctctc tggctaacta 5340
 gggaaaccac tgcttaagcc tcaataaagc ttgccttgag tgcttcaagt agtgtgtgcc 5400
 cgtctgttgt gtgactctgg taactagaga tcctcagac ccttttagtc agtgtggaaa 5460
 atctctagca gtagtagttc atgtcatctt attattcagt atttataact tgcaaagaaa 5520
 tgaatatcag agagtgagag gaacttgttt attgcagctt ataatgggta caaataaagc 5580
 aatagcatca caaatttcac aaataaagca tttttttcac tgcattctag ttgtggtttg 5640
 tccaaactca tcaatgtatc ttatcatgtc tggctctagc tatcccgcc ctaactccgc 5700
 ccagttccgc ccattctccg ccccatggct gactaatttt ttttatttat gcagaggccg 5760
 aggccgcctc ggcctctgag ctattccaga agtagtgagg aggccttttt ggaggcctag 5820
 gcttttgctg cgagacgtac ccaattcgcc ctatagttagc tcgtattacg cgcgctcaact 5880
 ggccgctcgt ttacaacgtc gtgactggga aaaccctggc gttaccaac ttaatcgcct 5940
 tgcagcacat cccctttcgc ccagctggcg taatagcgaa gaggcccgca ccgatcgccc 6000
 ttccaacag ttgcgcagcc tgaatggcga atggcgcgac gcgccctgta gcggcgcatt 6060
 aagcgcggcg ggtgtggtgg ttacgcgcag cgtgaccgct aacttgcca gcgccctagc 6120
 gccgctcct ttcgctttct tccttctctt tctcgccacg ttcgcccggct ttcccgtca 6180
 agctctaaat cgggggctcc ctttaggggt ccgatttagt gctttacggc acctcgacc 6240
 caaaaaactt gattaggggt atggttcacg tagtgggcca tcgccctgat agacggtttt 6300
 tcgccctttg acgttgaggt ccacgttctt taatagtgga ctcttgttcc aaactggaac 6360
 aacactcaac cctatctcgg tctattcttt tgatttataa gggattttgc cgatttcggc 6420
 ctattgggta aaaaatgagc tgatttaaca aaaatttaac gcgaatttta acaaaatatt 6480
 aacgtttaca atttccaggt tggcactttt cggggaaatg tgcgcggaac ccctatttgt 6540
 ttatttttct aaatacatte aaatatgtat ccgctcatga gacaataacc ctgataaatg 6600
 cttcaataat attgaaaaag gaagagtatg agtattcaac atttcogtgt cgcccttatt 6660
 cccttttttg cggcattttg ccttctctgt tttgctcacc cagaaacgct ggtgaaagta 6720
 aaagatgctg aagatcagtt ggggtgcacga gtgggttaca tcgaactgga tctcaacagc 6780
 ggtaagatcc ttgagagttt tcgccccgaa gaacgttttc caatgatgag cactttttaa 6840
 gttctgctat gtggcgcggg attatcccgt attgacgccg ggcaagagca actcggctcg 6900
 cgcatacact attctcagaa tgacttggtt gagtactcac cagtacaga aaagcatctt 6960
 acggatggca tgacagtaag agaattatgc agtgcctgcca taaccatgag tgataaact 7020

gcggccaaact tactttctgac aacgatcggg ggaccgaagg agctaaccgc ttttttgcac 7080
 aacatggggg atcatgtaac tcgccttgat cgttgggaac cggagctgaa tgaagccata 7140
 ccaaacgacg agcgtgacac cacgatgcct gtagcaatgg caacaacggt gcgcaaaacta 7200
 ttaactggcg aactacttac tctagcttcc cggcaacaat taatagactg gatggaggcg 7260
 gataaagttg caggaccact tctgcgctcg gcccttccgg ctggctgggt tattgctgat 7320
 aaatctggag ccggtgagcg tgggtctcgc ggtatcattg cagcactggg gccagatggt 7380
 aagccctccc gtatcgtagt tatctacacg acggggagtc aggcaactat ggatgaacga 7440
 aatagacaga tcgctgagat aggtgcctca ctgattaagc attggtaact gtcagaccaa 7500
 gtttactcat atatacttta gattgattta aaacttcatt ttaatttaa aaggatctag 7560
 gtgaagatcc tttttgataa tctcatgacc aaaatccctt aacgtgagtt ttcgttccac 7620
 tgagcgtcag accccgtaga aaagatcaaa ggatcttctt gagatccttt ttttctgcgc 7680
 gtaatctgct gcttgcaaac aaaaaaacca ccgctaccag cggtggtttg tttgccggat 7740
 caagagctac caactctttt tccgaaggta actggcttca gcagagcgca gataccaaat 7800
 actgtccttc tagtgtagcc gtagttaggc caccacttca agaactctgt agcaccgcct 7860
 acatacctcg ctctgctaata cctgttacca gtggctgctg ccagtggcga taagtctgtg 7920
 cttaccgggt tggactcaag acgatagtta ccggataagg cgcagcggtc gggctgaacg 7980
 ggggggttctg gcacacagcc cagcttggag cgaacgacct acaccgaact gagataccta 8040
 cagcgtgagc tatgagaaag cgccacgctt cccgaaggga gaaaggcgga caggatccg 8100
 gtaagcggca gggtcggaac aggagagcgc acgagggagc ttccaggggg aaacgcctgg 8160
 tatctttata gtctgtcgg gtttcgccac ctctgacttg agcgtcgatt tttgtgatgc 8220
 tcgtcagggg ggcggagcct atggaaaaac gccagcaacg cggccttttt acggttcctg 8280
 gccttttgct ggccttttgc tcacatgttc tttcctgcgt tatcccctga ttctgtggat 8340
 aaccgtatta ccgcctttga gtgagctgat accgctcgcc gcagccgaac gaccgagcgc 8400
 agcagtcag tgagcgagga agcgggaagag cgcocaatac gcaaaccgcc tctccccgcg 8460
 cgttggccga ttcattaatg cagctggcac gacaggtttc ccgactggaa agcgggcagt 8520
 gagcgcaacg caattaatgt gagttagctc actcattagg caccacaggc tttacacttt 8580
 atgcttccgg ctcgatggt gtgtggaatt gtgagcggat aacaatttca cacaggaaac 8640
 agctatgacc atgattacgc caagcgcgca attaaccctc actaaaggga acaaaagctg 8700
 gagctgca 8708

<210> 901

<211> 428

<212> БЕЛОК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> аанти-CD19 химерный антигенный рецептор CAR-1

<400> 901

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

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

Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Asp Gly Thr Val Lys Leu Leu Ile
 35 40 45

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

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

Glu Asp Ile Ala Thr Tyr Phe Cys Gln Gln Gly Asn Thr Leu Pro Tyr
 85 90 95

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Thr Gly Ser Thr Ser Gly
 100 105 110

Ser Gly Lys Pro Gly Ser Gly Glu Gly Ser Thr Lys Gly Glu Val Lys
 115 120 125

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

Val Thr Cys Thr Val Ser Gly Val Ser Leu Pro Asp Tyr Gly Val Ser
 145 150 155 160

Trp Ile Arg Gln Pro Pro Arg Lys Gly Leu Glu Trp Leu Gly Val Ile
 165 170 175

Trp Gly Ser Glu Thr Thr Tyr Tyr Asn Ser Ala Leu Lys Ser Arg Leu
 180 185 190

Thr Ile Ile Lys Asp Asn Ser Lys Ser Gln Val Phe Leu Lys Met Asn
 195 200 205

Ser Leu Gln Thr Asp Asp Thr Ala Ile Tyr Tyr Cys Ala Lys His Tyr
 210 215 220

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

044346

His Ala Ala Arg Pro Gly Ser Asp Ile Gln Met Thr Gln Thr Thr Ser
20 25 30

Ser Leu Ser Ala Ser Leu Gly Asp Arg Val Thr Ile Ser Cys Arg Ala
35 40 45

Ser Gln Asp Ile Ser Lys Tyr Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Asp
50 55 60

Gly Thr Val Lys Leu Leu Ile Tyr His Thr Ser Arg Leu His Ser Gly
65 70 75 80

Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Tyr Ser Leu
85 90 95

Thr Ile Ser Asn Leu Glu Gln Glu Asp Ile Ala Thr Tyr Phe Cys Gln
100 105 110

Gln Gly Asn Thr Leu Pro Tyr Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu
115 120 125

Ile Thr Gly Ser Thr Ser Gly Ser Gly Lys Pro Gly Ser Gly Glu Gly
130 135 140

Ser Thr Lys Gly Glu Val Lys Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val
145 150 155 160

Ala Pro Ser Gln Ser Leu Ser Val Thr Cys Thr Val Ser Gly Val Ser
165 170 175

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

Leu Glu Trp Leu Gly Val Ile Trp Gly Ser Glu Thr Thr Tyr Tyr Asn
195 200 205

Ser Ala Leu Lys Ser Arg Leu Thr Ile Ile Lys Asp Asn Ser Lys Ser
210 215 220

Gln Val Phe Leu Lys Met Asn Ser Leu Gln Thr Asp Asp Thr Ala Ile
225 230 235 240

Tyr Tyr Cys Ala Lys His Tyr Tyr Tyr Gly Gly Ser Tyr Ala Met Asp
245 250 255

Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Ser Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Ala Lys

044346

Thr Gln Thr Met Arg Ile Lys Val Val Glu Gly Gly Pro Leu Pro Phe
515 520 525

Ala Phe Asp Ile Leu Ala Thr Ser Phe Leu Tyr Gly Ser Lys Thr Phe
530 535 540

Ile Asn His Thr Gln Gly Ile Pro Asp Phe Phe Lys Gln Ser Phe Pro
545 550 555 560

Glu Gly Phe Thr Trp Glu Arg Val Thr Thr Tyr Glu Asp Gly Gly Val
565 570 575

Leu Thr Ala Thr Gln Asp Thr Ser Leu Gln Asp Gly Cys Leu Ile Tyr
580 585 590

Asn Val Lys Ile Arg Gly Val Asn Phe Thr Ser Asn Gly Pro Val Met
595 600 605

Gln Lys Lys Thr Leu Trp Glu Ala Phe Thr Glu Thr Leu Tyr Pro Ala
610 615 620

Asp Gly Gly Leu Glu Gly Arg Asn Asp Met Ala Leu Lys Leu Val Gly
625 630 635 640

Gly Ser His Leu Ile Ala Asn Ile Lys Thr Thr Tyr Arg Ser Lys Lys
645 650 655

Pro Ala Lys Asn Leu Lys Met Pro Gly Val Tyr Tyr Val Asp Tyr Arg
660 665 670

Leu Glu Arg Ile Lys Glu Ala Asn Asn Glu Thr Tyr Val Glu Gln His
675 680 685

Glu Val Ala Ala Arg Tyr Cys Asp Leu Pro Ser Lys Leu Gly His Lys
690 695 700

Leu Asn
705

<210> 903

<211> 232

<212> БЕЛОК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> синий флуоресцентный белок

<400> 903

Ser Arg Ser Glu Leu Ile Lys Glu Asn Met His Met Lys Leu Tyr Met

<220>

<223> PAS

<400> 904

Ala Ser Pro Ala Ala Pro Ala Pro Ala Ser Pro Ala Ala Pro Ala Pro
 1 5 10 15

Ser Ala Pro Ala Ala Ser Pro Ala Ala Pro Ala Pro Ala Ser Pro Ala
 20 25 30

Ala Pro Ala Pro Ser Ala Pro Ala Ala Ser Pro Ala Ala Pro Ala Pro
 35 40 45

Ala Ser Pro Ala Ala Pro Ala Pro Ser Ala Pro Ala Ala Ser Pro Ala
 50 55 60

Ala Pro Ala Pro Ala Ser Pro Ala Ala Pro Ala Pro Ser Ala Pro Ala
 65 70 75 80

Ala Ser Pro Ala Ala Pro Ala Pro Ala Ser Pro Ala Ala Pro Ala Pro
 85 90 95

Ser Ala Pro Ala Ala Ser Pro Ala Ala Pro Ala Pro Ala Ser Pro Ala
 100 105 110

Ala Pro Ala Pro Ser Ala Pro Ala Ala Ser Pro Ala Ala Pro Ala Pro
 115 120 125

Ala Ser Pro Ala Ala Pro Ala Pro Ser Ala Pro Ala Ala Ser Pro Ala
 130 135 140

Ala Pro Ala Pro Ala Ser Pro Ala Ala Pro Ala Pro Ser Ala Pro Ala
 145 150 155 160

Ala Ser Pro Ala Ala Pro Ala Pro Ala Ser Pro Ala Ala Pro Ala Pro
 165 170 175

Ser Ala Pro Ala Ala Ser Pro Ala Ala Pro Ala Pro Ala Ser Pro Ala
 180 185 190

Ala Pro Ala Pro Ser Ala Pro Ala Ala Ser Pro Ala Ala Pro Ala Pro
 195 200 205

Ala Ser Pro Ala Ala Pro Ala Pro Ser Ala Pro Ala Ala Ser Pro Ala
 210 215 220

Ala Pro Ala Pro Ala Ser Pro Ala Ala Pro Ala Pro Ser Ala Pro Ala

044346

Ile Pro Gln Asn Ser Phe Leu Glu Asn Val Asp Ser Arg Tyr Arg Asn
50 55 60

Arg Ala Leu Met Ser Pro Ala Gly Met Leu Arg Gly Asp Phe Ser Leu
65 70 75 80

Arg Leu Phe Asn Val Thr Pro Gln Asp Glu Gln Lys Phe His Cys Leu
85 90 95

Val Leu Ser Gln Ser Leu Gly Phe Gln Glu Val Leu Ser Val Glu Val
100 105 110

Thr Leu His Val Ala Ala Asn Phe Ser Val Pro Val Val Ser Ala Pro
115 120 125

His Ser Pro Ser Gln Asp Glu Leu Thr Phe Thr Cys Thr Ser Ile Asn
130 135 140

Gly Tyr Pro Arg Pro Asn Val Tyr Trp Ile Asn Lys Thr Asp Asn Ser
145 150 155 160

Leu Leu Asp Gln Ala Leu Gln Asn Asp Thr Val Phe Leu Asn Met Arg
165 170 175

Gly Leu Tyr Asp Val Val Ser Val Leu Arg Ile Ala Arg Thr Pro Ser
180 185 190

Ala Asn Ile Gly Cys Cys Ile Glu Asn Val Leu Leu Gln Gln Asn Leu
195 200 205

Thr Val Gly Ser Gln Thr Gly Asn Asp Ile Gly Glu Arg Asp Lys Ile
210 215 220

Thr Glu Asn Pro Val Ser Thr Gly Glu Lys Asn Ala Ala Thr
225 230 235

<210> 906

<211> 111

<212> БЕЛОК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> ICOSL v228 IgV

<400> 906

Asp Thr Gln Glu Lys Glu Val Arg Ala Met Val Gly Ser Asp Val Glu
1 5 10 15

044346

Leu Ser Cys Ala Cys Pro Glu Gly Ser Arg Phe Asp Leu Asn Asp Val
20 25 30

Tyr Val Tyr Trp Gln Thr Ser Glu Ser Lys Thr Val Val Thr Tyr His
35 40 45

Ile Pro Gln Asn Ser Phe Leu Glu Asn Val Asp Ser Arg Tyr Arg Asn
50 55 60

Arg Ala Leu Met Ser Pro Ala Gly Met Leu Arg Gly Asp Phe Ser Leu
65 70 75 80

Arg Leu Phe Asn Val Thr Pro Gln Asp Glu Gln Lys Phe His Cys Leu
85 90 95

Val Leu Ser Gln Ser Leu Gly Phe Gln Glu Val Leu Ser Val Glu
100 105 110

<210> 907

<211> 122

<212> БЕЛОК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> ICOSL v228 IgV

<400> 907

Asp Thr Gln Glu Lys Glu Val Arg Ala Met Val Gly Ser Asp Val Glu
1 5 10 15

Leu Ser Cys Ala Cys Pro Glu Gly Ser Arg Phe Asp Leu Asn Asp Val
20 25 30

Tyr Val Tyr Trp Gln Thr Ser Glu Ser Lys Thr Val Val Thr Tyr His
35 40 45

Ile Pro Gln Asn Ser Phe Leu Glu Asn Val Asp Ser Arg Tyr Arg Asn
50 55 60

Arg Ala Leu Met Ser Pro Ala Gly Met Leu Arg Gly Asp Phe Ser Leu
65 70 75 80

Arg Leu Phe Asn Val Thr Pro Gln Asp Glu Gln Lys Phe His Cys Leu
85 90 95

Val Leu Ser Gln Ser Leu Gly Phe Gln Glu Val Leu Ser Val Glu Val
100 105 110

Thr Leu His Val Ala Ala Asn Phe Ser Val
 115 120

<210> 908
 <211> 238
 <212> БЕЛОК
 <213> Искусственная последовательность

<220>
 <223> ICOSL v229 ECD

<400> 908

Asp Thr Gln Glu Lys Glu Val Arg Ala Met Val Gly Ser Asp Val Glu
 1 5 10 15

Leu Ser Cys Ala Cys Pro Glu Gly Ser Ser Phe Asp Leu Asn Asp Val
 20 25 30

Tyr Val Tyr Trp Gln Thr Ser Glu Ser Lys Thr Val Val Thr Tyr His
 35 40 45

Ile Pro Gln His Ser Ser Leu Glu Tyr Val Asp Ser Arg Tyr Arg Asn
 50 55 60

Arg Ala Leu Met Ser Pro Ala Gly Met Leu Arg Gly Asp Phe Ser Leu
 65 70 75 80

Arg Leu Phe Asn Val Thr Pro Gln Asp Glu Gln Lys Phe His Cys Leu
 85 90 95

Val Leu Ser Gln Ser Leu Gly Phe Gln Glu Val Leu Ser Asp Glu Val
 100 105 110

Thr Leu His Val Ala Ala Asn Phe Ser Val Pro Val Val Ser Ala Pro
 115 120 125

His Ser Pro Ser Gln Asp Glu Leu Ala Phe Thr Cys Thr Ser Ile Asn
 130 135 140

Gly Tyr Pro Arg Pro Asn Val Tyr Trp Ile Asn Lys Thr Asp Asn Ser
 145 150 155 160

Leu Leu Asp Gln Ala Leu Gln Asn Asp Thr Val Phe Leu Asn Met Arg
 165 170 175

Gly Leu Tyr Asp Val Val Ser Val Leu Arg Ile Ala Arg Thr Pro Ser
 180 185 190

Val Asn Ile Gly Cys Arg Ile Glu Asn Val Leu Leu Gln Gln Asn Leu

044346

Leu Ser Cys Ala Cys Pro Glu Gly Ser Ser Phe Asp Leu Asn Asp Val
 20 25 30

Tyr Val Tyr Trp Gln Thr Ser Glu Ser Lys Thr Val Val Thr Tyr His
 35 40 45

Ile Pro Gln His Ser Ser Leu Glu Tyr Val Asp Ser Arg Tyr Arg Asn
 50 55 60

Arg Ala Leu Met Ser Pro Ala Gly Met Leu Arg Gly Asp Phe Ser Leu
 65 70 75 80

Arg Leu Phe Asn Val Thr Pro Gln Asp Glu Gln Lys Phe His Cys Leu
 85 90 95

Val Leu Ser Gln Ser Leu Gly Phe Gln Glu Val Leu Ser Asp Glu Val
 100 105 110

Thr Leu His Val Ala Ala Asn Phe Ser Val
 115 120

<210> 911
 <211> 1530
 <212> DNA
 <213> Искусственная последовательность

<220>
 <223> ICOSL/NKp30 стек 1

<400> 911
 atgggggtcaa ccgccatcct cggcctcctc ctggctgttc tccaaggagt cagcgctgat 60
 actcaggaga aggaagtcag agcgatggta ggcagcgacg tggagctcag ctgcgcttgc 120
 cctgaaggaa gccgttttga tttaaatgat gtttacgtat attggcaaac cagtgagtcg 180
 aaaaccgtgg tgacctacca catcccacag gacagctcct tggaaaacgt ggacagccgc 240
 taccggaacc gagccctgat gtcaccggcc ggcacgctgc ggggcgactt ctccctgcgc 300
 ttgttcaacg tcacccccca ggacgagcag aagtttcaact gcctgggtgtt gagccaatcc 360
 ctgggattcc aggaggtttt gagcgttgag gttacactgc atgtggcagc aaacttcagc 420
 gtgggaggtg gtggatcagg cgggtggaggt tccggaggag gtggatctct ctgggtgtcc 480
 cagccccctg agattcgtac cctggaagga tcctctgcct tcctgcctg ctccttcaat 540
 gccagccaag ggagagtggc cattggctcc gtcacgtggc tccgagatga ggtggttcca 600
 ggggaaggagg tgaggaatgg aaccccagag ttcaggggccc gcctgggtccc acttgetccc 660
 tcccgtttcc tccatgacca ccaggctgag ctgcacatcc gggacgtgcg aggccatgac 720
 gccggtatct acgtgtgcag agtggaggtg ctgggccttg gtgtcgggac agggaatggg 780

044346

actcggctgg tggaggagaa agaacatcct cagctaggat ccggtggagg agggtcagag 840
 cccaaaagct ccgacaagac tcacacatgc cccccttgtc cagcgcctga agctgagggg 900
 gcgcctctg tcttcctttt cccccctaag ccgaaagata ccctgatgat ctcccgcaact 960
 cccgaagtca catgtgttgt tgtcgacgta tctcatgaag atcctgaggt gaaattcaac 1020
 tggatatgtag acggggtcga agttcataat gctaagacta agccacgaga agagcaatac 1080
 aactcaacgt atcgggtggt gagcgttctg acggttctgc accaagattg gcttaatgga 1140
 aaagagtata agtgcaagggt gtccaacaag gctcttccgg cacccatcga aaagacgatt 1200
 tccaaagcga aaggccaacc taggggaaccg caagtttaca ctttgcccc gtcaagagac 1260
 gaacttacca agaatcaagt ttccctgacg tgccttgtga agggcttcta ccctagcgat 1320
 atagcagttg agtgggaatc taacggccag cccgaaaata attataagac tactccgccc 1380
 gtgctggaca gtgatggttc attttctctg tattcaaaac tcaactgtgga caaatctaga 1440
 tggcagcagg gtaatgtgtt ctcttgttca gttatgcacg aggcattgca caatcactat 1500
 acgcaaaaaa gtttgtctct ctctccgggg 1530

<210> 912
 <211> 491
 <212> БЕЛОК
 <213> Искусственная последовательность

<220>
 <223> ICOSL/NKp30 стек 1

<400> 912

Asp Thr Gln Glu Lys Glu Val Arg Ala Met Val Gly Ser Asp Val Glu
 1 5 10 15

Leu Ser Cys Ala Cys Pro Glu Gly Ser Arg Phe Asp Leu Asn Asp Val
 20 25 30

Tyr Val Tyr Trp Gln Thr Ser Glu Ser Lys Thr Val Val Thr Tyr His
 35 40 45

Ile Pro Gln Asp Ser Ser Leu Glu Asn Val Asp Ser Arg Tyr Arg Asn
 50 55 60

Arg Ala Leu Met Ser Pro Ala Gly Met Leu Arg Gly Asp Phe Ser Leu
 65 70 75 80

Arg Leu Phe Asn Val Thr Pro Gln Asp Glu Gln Lys Phe His Cys Leu
 85 90 95

Val Leu Ser Gln Ser Leu Gly Phe Gln Glu Val Leu Ser Val Glu Val
 100 105 110

Thr Leu His Val Ala Ala Asn Phe Ser Val Gly Gly Gly Gly Ser Gly
 115 120 125

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Leu Trp Val Ser Gln Pro Pro
 130 135 140

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

Asn Ala Ser Gln Gly Arg Val Ala Ile Gly Ser Val Thr Trp Phe Arg
 165 170 175

Asp Glu Val Val Pro Gly Lys Glu Val Arg Asn Gly Thr Pro Glu Phe
 180 185 190

Arg Gly Arg Leu Val Pro Leu Ala Pro Ser Arg Phe Leu His Asp His
 195 200 205

Gln Ala Glu Leu His Ile Arg Asp Val Arg Gly His Asp Ala Gly Ile
 210 215 220

Tyr Val Cys Arg Val Glu Val Leu Gly Leu Gly Val Gly Thr Gly Asn
 225 230 235 240

Gly Thr Arg Leu Val Val Glu Lys Glu His Pro Gln Leu Gly Ser Gly
 245 250 255

Gly Gly Gly Ser Glu Pro Lys Ser Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro
 260 265 270

Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Glu Gly Ala Pro Ser Val Phe Leu Phe
 275 280 285

Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val
 290 295 300

Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe
 305 310 315 320

Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro
 325 330 335

Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr
 340 345 350

Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val

044346

355 360 365

Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala
 370 375 380

Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg
 385 390 395 400

Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly
 405 410 415

Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro
 420 425 430

Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser
 435 440 445

Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln
 450 455 460

Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His
 465 470 475 480

Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
 485 490

<210> 913
 <211> 1923
 <212> DNA
 <213> Искусственная последовательность

<220>
 <223> ICOSL/NKp30 стек 2

<400> 913

atgggggtcaa ccgccatcct cgcctcctc ctggctgttc tccaaggagt cagcgctgat 60

actcaggaga aggaagtcag agcgatggta ggcagcgacg tggagctcag ctgcgcttgc 120

cctgaaggaa gccgttttga tttaaatgat gtttacgtat attggcaaac cagtgagtcg 180

aaaaccgtgg tgacctacca catcccacag gacagctcct tggaaaacgt ggacagccgc 240

taccggaacc gagccctgat gtcaccggcc ggcattgctgc gggcgactt ctccctgcgc 300

ttgttcaacg tcacccccca ggacgagcag aagtttcaact gcctgggtgtt gagccaatcc 360

ctgggattcc aggaggtttt gagcgttgag gttacactgc atgtggcagc aaacttcagc 420

gtgggaggtg gtggatcagg cgggtggaggt tccggaggag gtggatctct ctgggtgtcc 480

cagccccctg agattcgtac cctggaagga tcctctgcct tcctgcctg ctccctcaat 540

gccagccaag ggagagtggc cattggctcc gtcacgtggt tccgagatga ggtggttcca 600

gggaaggagg tgaggaatgg aaccccagag ttcaggggcc gcctgggtccc acttgctccc 660
 tcccgtttcc tccatgacca ccaggctgag ctgcacatcc gggacgtgcg aggccatgac 720
 gccggtatct acgtgtgcag agtggagggtg ctgggccttg gtgtcgggac agggaatggg 780
 actcggctgg tggaggagaa agaacatcct cagctagggtg gaggaggtag cgggggagga 840
 ggcagcgggtg gtggcgggtc attgtgggtt tcacagcctc cagaaatacg gaccctcgag 900
 ggttcctctg cttttctgcc ctgtagcttt aatgcttctc agggacgcgt ggctattggc 960
 tccgttacgt ggtttcggga cgagggtggtc cctgggaagg aggtacggaa tggaacacct 1020
 gagtttcggg gccgcctcgt tccgctcgtt ccaagccgtt tccttcacga ccaccaagcg 1080
 gaacttcata taagggacgt gagggggcat gacgcgggta tatatgtctg ccgcgtcgag 1140
 gtgctgggtc ttgggggtggg tacgggcaat ggcacccgat tggtcggtga gaaagaacac 1200
 cctcagctgg gatccgggtg aggaggggtca gagcccaaaa gctccgacaa gactcacaca 1260
 tgccccctt gtccagcgcc tgaagctgag ggtgcgcctt ctgtcttctt tttccccctt 1320
 aagccgaaag ataccctgat gatctcccgc actcccgaag tcacatgtgt tgttgtcgac 1380
 gtatctcatg aagatcctga ggtgaaattc aactggtatg tagacggggt cgaagtcat 1440
 aatgctaaga ctaagccacg agaagagcaa tacaactcaa cgtatcgggt ggtgagcgtt 1500
 ctgacgggtt tgcaccaaga ttggcttaat ggaaaagagt ataagtcaa ggtgtccaac 1560
 aaggctcttc cggcacccat cgaaaagacg atttccaaag cgaaaggcca acctagggaa 1620
 ccgcaagttt acactttgcc cccgtcaaga gacgaactta ccaagaatca agtttccctg 1680
 acgtgccttg tgaagggtt ctaccctagc gatatagcag ttgagtggga atctaacggc 1740
 cagcccgaaa ataattataa gactactcgg cccgtgctgg acagtgatgg ttcatttttc 1800
 ctgtattcaa aactcactgt ggacaaatct agatggcagc agggtaatgt gttctcttgt 1860
 tcagttatgc acgaggcatt gcacaatcac tatacgcaaa aaagtttgtc tctctctccg 1920
 ggg 1923

<210> 914
 <211> 622
 <212> БЕЛОК
 <213> Искусственная последовательность

<220>
 <223> ICOSL/NKp30 стек 2

<400> 914

Asp Thr Gln Glu Lys Glu Val Arg Ala Met Val Gly Ser Asp Val Glu
 1 5 10 15

Leu Ser Cys Ala Cys Pro Glu Gly Ser Arg Phe Asp Leu Asn Asp Val

044346

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

044346

Gln Pro Pro Glu Ile Arg Thr Leu Glu Gly Ser Ser Ala Phe Leu Pro
 275 280 285

Cys Ser Phe Asn Ala Ser Gln Gly Arg Val Ala Ile Gly Ser Val Thr
 290 295 300

Trp Phe Arg Asp Glu Val Val Pro Gly Lys Glu Val Arg Asn Gly Thr
 305 310 315 320

Pro Glu Phe Arg Gly Arg Leu Val Pro Leu Ala Pro Ser Arg Phe Leu
 325 330 335

His Asp His Gln Ala Glu Leu His Ile Arg Asp Val Arg Gly His Asp
 340 345 350

Ala Gly Ile Tyr Val Cys Arg Val Glu Val Leu Gly Leu Gly Val Gly
 355 360 365

Thr Gly Asn Gly Thr Arg Leu Val Val Glu Lys Glu His Pro Gln Leu
 370 375 380

Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Pro Lys Ser Ser Asp Lys Thr His
 385 390 395 400

Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Glu Gly Ala Pro Ser Val
 405 410 415

Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr
 420 425 430

Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu
 435 440 445

Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys
 450 455 460

Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser
 465 470 475 480

Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys
 485 490 495

Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile
 500 505 510

Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro
 515 520 525

044346

Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu
530 535 540

Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn
545 550 555 560

Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser
565 570 575

Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg
580 585 590

Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu
595 600 605

His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
610 615 620

<210> 915

<211> 1530

<212> DNA

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> ICOSL/NKp30 стек 3

<400> 915

```

atgggggtcaa ccgccatcct cgcctctctc ctggctgttc tccaaggagt cagcgctgat      60
actcaggaga aggaagtcag agcgatggta ggcagcgacg tggagctcag ctgcgcttgc      120
cctgaaggaa gccgttttga tttaaattgat gtttacgtat attggcaaac cagtgagtcg      180
aaaaccgtgg tgacctacca catcccacag cacagctcct tggaaaacgt ggacagccgc      240
taccggaacc gagccctgat gtcaccggcc ggcattgctgc ggggcgactt ctccctgcgc      300
ttgttcaacg tcacccccca ggacgagcag aagtttcact gcctggtggt gagccgatcc      360
ctgggattcc aggaggtttt gagcgttgag gttacactgc atgtggcagc aaacttcagc      420
gtgggaggtg gtggatcagg cgggtggaggt tccggaggag gtggatctct ctgggtgtcc      480
cagccccctg agattcgtac cctggaagga tcctctgcct tcctgcctg ctcccttcaat      540
gccagccaag ggagagtggc cattggctcc gtcacgtggt tccgagatga ggtggttcca      600
gggaaggagg tgaggaatgg aaccccagag ttcaggggcc gcctggtccc acttgctccc      660
tcccgtttcc tccatgacca ccaggctgag ctgcacatcc gggacgtgcg aggccatgac      720
gccggtatct acgtgtgcag agtggaggtg ctgggccttg gtgtcgggac agggaatggg      780
actcggctgg tgggtggagaa agaacatcct cagctaggat ccggtggagg agggtcagag      840
cccaaaagct ccgacaagac tcacacatgc ccccttgctc cagcgcctga agctgagggt      900

```

044346

gcgcctctg tcttcctttt cccccctaag ccgaaagata ccctgatgat ctccccgact 960
cccgaagtca catgtgttgt tgtcgacgta tctcatgaag atcctgaggt gaaattcaac 1020
tggtatgtag acggggtcga agttcataat gctaagacta agccacgaga agagcaatac 1080
aactcaacgt atcgggtggt gagcgttctg acggttctgc accaagattg gcttaatgga 1140
aaagagtata agtgcaaggt gtccaacaag gctcttccgg cacccatcga aaagacgatt 1200
tccaaagcga aaggccaacc taggggaaccg caagtttaca ctttgcccc gtcaagagac 1260
gaacttacca agaatcaagt ttccctgacg tgccttgtga agggcttcta ccctagcgat 1320
atagcagttg agtgggaatc taacggccag cccgaaaata attataagac tactccgccc 1380
gtgctggaca gtgatggttc attttctctg tattcaaac tcactgtgga caaatctaga 1440
tggcagcagg gtaatgtgtt ctcttgttca gttatgcacg aggcattgca caatcactat 1500
acgcaaaaaa gtttgtctct ctctccgggg 1530

<210> 916

<211> 491

<212> БЕЛОК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> ICOSL/NKp30 стек 3

<400> 916

Asp Thr Gln Glu Lys Glu Val Arg Ala Met Val Gly Ser Asp Val Glu
1 5 10 15

Leu Ser Cys Ala Cys Pro Glu Gly Ser Arg Phe Asp Leu Asn Asp Val
20 25 30

Tyr Val Tyr Trp Gln Thr Ser Glu Ser Lys Thr Val Val Thr Tyr His
35 40 45

Ile Pro Gln His Ser Ser Leu Glu Asn Val Asp Ser Arg Tyr Arg Asn
50 55 60

Arg Ala Leu Met Ser Pro Ala Gly Met Leu Arg Gly Asp Phe Ser Leu
65 70 75 80

Arg Leu Phe Asn Val Thr Pro Gln Asp Glu Gln Lys Phe His Cys Leu
85 90 95

Val Leu Ser Arg Ser Leu Gly Phe Gln Glu Val Leu Ser Val Glu Val
100 105 110

Thr Leu His Val Ala Ala Asn Phe Ser Val Gly Gly Gly Gly Ser Gly

044346

Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala
 370 375 380

Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg
 385 390 395 400

Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly
 405 410 415

Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro
 420 425 430

Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser
 435 440 445

Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln
 450 455 460

Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His
 465 470 475 480

Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
 485 490

- <210> 917
- <211> 1923
- <212> DNA
- <213> Искусственная последовательность

- <220>
- <223> ICOSL/NKp30 стек 4

<400> 917
 atgggggtcaa ccgccatcct cgcctcctc ctggctgttc tccaaggagt cagcgctgat 60
 actcaggaga aggaagtcag agcgatggta ggcagcgacg tggagctcag ctgcgcttgc 120
 cctgaaggaa gccgttttga tttaaatgat gtttacgtat attggcaaac cagtgagtcg 180
 aaaaccgtgg tgacctacca catcccacag cacagctcct tggaaaacgt ggacagccgc 240
 taccggaacc gagccctgat gtcaccggcc ggcagctgc gggcgactt ctccctgcgc 300
 ttgttcaacg tcacccccca ggacgagcag aagtttact gcctggtggt gagccgatcc 360
 ctgggattcc aggaggtttt gagcgttgag gttacactgc atgtggcagc aaacttcagc 420
 gtgggaggtg gtggatcagg cgggtggaggt tccggaggag gtggatctct ctgggtgtcc 480
 cagccccctg agattcgtac cctggaagga tcctctgcct tcctgcctg ctccctcaat 540
 gccagccaag ggagagtggc cattggctcc gtcacgtggt tccgagatga ggtggttcca 600
 ggggaaggagg tgaggaatgg aaccccagag ttcaggggcc gcctggtccc acttgcctcc 660

044346

tcccgtttcc tccatgacca ccaggctgag ctgcacatcc gggacgtgcg aggccatgac 720
 gccggtatct acgtgtgcag agtggagggtg ctgggccttg gtgtcgggac agggaatggg 780
 actcggctgg tggtgagaaa agaacatcct cagctagggtg gaggaggtag cgggggagga 840
 ggcagcggtg gtggcgggtc attgtgggtt tcacagcctc cagaaatacg gaccctcgag 900
 ggttcctctg cttttctgcc ctgtagcttt aatgcttctc agggacgcgt ggctattggc 960
 tccgttacgt ggtttcggga cgagggtggtc cctgggaagg aggtacggaa tggaacacct 1020
 gagtttcggg gccgcctcgt tccgctcgct ccaagccgct tccttcacga ccaccaagcg 1080
 gaacttcata taagggacgt gagggggcat gacgcgggta tatatgtctg ccgctcgag 1140
 gtgctgggtc ttgggggtggg tacgggcaat ggcacccgat tggctcgttga gaaagaacac 1200
 cctcagctgg gatccggtgg aggaggggtca gagcccaaaa gctccgacaa gactcacaca 1260
 tgccccctt gtccagcgcc tgaagctgag ggtgcgcctt ctgtcttctt tttccccctt 1320
 aagccgaaag ataccctgat gatctcccgc actcccgaag tcacatgtgt tgttgtcgac 1380
 gtatctcatg aagatcctga ggtgaaattc aactggtatg tagacggggg cgaagtcat 1440
 aatgctaaga ctaagccacg agaagagcaa tacaactcaa cgtatcgggt ggtgagcgtt 1500
 ctgacgggtc tgcaccaaga ttggcttaat ggaaaagagt ataagtcaa ggtgtccaac 1560
 aaggctcttc cggcaccat cgaaaagacg atttcctaaag cgaaaggcca acctagggaa 1620
 ccgcaagttt acactttgcc cccgtcaaga gacgaactta ccaagaatca agtttccctg 1680
 acgtgccttg tgaagggtt ctaccctagc gatatagcag ttgagtggga atctaacggc 1740
 cagcccgaaa ataattataa gactactccg cccgtgctgg acagtgatgg ttcatttttc 1800
 ctgtattcaa aactcactgt ggacaaatct agatggcagc agggtaatgt gttctcttgt 1860
 tcagttatgc acgaggcatt gcacaatcac tatacgcaaa aaagtttgtc tctctctccg 1920
 ggg 1923

<210> 918

<211> 622

<212> БЕЛОК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> ICOSL/NKp30 стек 4

<400> 918

Asp Thr Gln Glu Lys Glu Val Arg Ala Met Val Gly Ser Asp Val Glu
 1 5 10 15

Leu Ser Cys Ala Cys Pro Glu Gly Ser Arg Phe Asp Leu Asn Asp Val
 20 25 30

044346

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

044346

Cys Ser Phe Asn Ala Ser Gln Gly Arg Val Ala Ile Gly Ser Val Thr
 290 295 300

Trp Phe Arg Asp Glu Val Val Pro Gly Lys Glu Val Arg Asn Gly Thr
 305 310 315 320

Pro Glu Phe Arg Gly Arg Leu Val Pro Leu Ala Pro Ser Arg Phe Leu
 325 330 335

His Asp His Gln Ala Glu Leu His Ile Arg Asp Val Arg Gly His Asp
 340 345 350

Ala Gly Ile Tyr Val Cys Arg Val Glu Val Leu Gly Leu Gly Val Gly
 355 360 365

Thr Gly Asn Gly Thr Arg Leu Val Val Glu Lys Glu His Pro Gln Leu
 370 375 380

Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Pro Lys Ser Ser Asp Lys Thr His
 385 390 395 400

Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Glu Gly Ala Pro Ser Val
 405 410 415

Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr
 420 425 430

Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu
 435 440 445

Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys
 450 455 460

Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser
 465 470 475 480

Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys
 485 490 495

Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile
 500 505 510

Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro
 515 520 525

Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu
 530 535 540

044346

Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn
545 550 555 560

Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser
565 570 575

Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg
580 585 590

Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu
595 600 605

His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
610 615 620

<210> 919
<211> 1530
<212> DNA
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> ICOSL/NKp30 стек 5

<400> 919
atgggggtcaa ccgccatcct cgcctctctc ctgggtgttc tccaaggagt cagcgctgat 60
actcaggaga aggaagtcag agcgatggta ggcagcgacg tggagctcag ctgcgcttgc 120
cctgaaggaa gccgttttga tttaaatgat gtttacgtat attggcaaac cagtgagtcg 180
aagaccgtgg tgacctacca catcccacag cacagctcct tggaatacgt ggacagccgc 240
taccggaacc gagccctgat gtcaccggcc ggcacgtctgc ggggcgactt ctccctgcgc 300
ttgttcaacg tcacccccca ggacgagcag aagtttcaact gcctgggtgtt gagccgatcc 360
ctgggattcc aggaggtttt gagcgttgag gttacactgc atgtggcagc aaacttcagc 420
gtgggaggtg gtggatcagg cgggtggaggt tccggaggag gtggatctct ctgggtgtcc 480
cagccccctg agattcgtac cctggaagga tcctctgcct tcctgccctg ctccttcaat 540
gccagccaag ggagagtggc cattggctcc gtcacgtggc tccgagatga ggtgggtcca 600
gggaaggagg tgaggaatgg aaccccagag ttcaggggccc gcctgggtccc acttgctccc 660
tcccgtttcc tccatgacca ccaggctgag ctgcacatcc gggacgtgcg aggccatgac 720
gccggtatct acgtgtgcag agtggaggtg ctgggccttg gtgtcgggac agggaatggg 780
actcggctgg tgggtggagaa agaacatcct cagctaggat ccggtggagg agggtcagag 840
cccaaaagct ccgacaagac tcacacatgc cccccttgct cagcgcctga agctgagggt 900
gcgccctctg tcttcctttt cccccctaag ccgaaagata ccctgatgat ctcccgcact 960

044346

cccgaagtca catgtgttgt tgtcgacgta tctcatgaag atcctgaggt gaaattcaac 1020
 tggatgtag acggggtcga agttcataat gctaagacta agccacgaga agagcaatac 1080
 aactcaacgt atcgggtggt gagcgttctg acggttctgc accaagattg gcttaatgga 1140
 aaagagtata agtgcaaggt gtccaacaag gctcttccgg cacccatcga aaagacgatt 1200
 tccaaagcga aaggccaacc tagggaaccg caagtttaca ctttgcccc gtcaagagac 1260
 gaactacca agaatcaagt ttccctgacg tgccttgtga agggcttcta ccctagcgat 1320
 atagcagttg agtgggaatc taacggccag cccgaaaata attataagac tactccgccc 1380
 gtgctggaca gtgatggttc atttttctctg tattcaaaac tactgtgga caaatctaga 1440
 tggcagcagg gtaatgtgtt ctcttgttca gttatgcacg aggcattgca caatcactat 1500
 acgcaaaaaa gtttgtctct ctctccgggg 1530

<210> 920
 <211> 491
 <212> БЕЛОК
 <213> Искусственная последовательность

<220>
 <223> ICOSL/NKp30 стек 5

<400> 920

Asp Thr Gln Glu Lys Glu Val Arg Ala Met Val Gly Ser Asp Val Glu
 1 5 10 15

Leu Ser Cys Ala Cys Pro Glu Gly Ser Arg Phe Asp Leu Asn Asp Val
 20 25 30

Tyr Val Tyr Trp Gln Thr Ser Glu Ser Lys Thr Val Val Thr Tyr His
 35 40 45

Ile Pro Gln His Ser Ser Leu Glu Tyr Val Asp Ser Arg Tyr Arg Asn
 50 55 60

Arg Ala Leu Met Ser Pro Ala Gly Met Leu Arg Gly Asp Phe Ser Leu
 65 70 75 80

Arg Leu Phe Asn Val Thr Pro Gln Asp Glu Gln Lys Phe His Cys Leu
 85 90 95

Val Leu Ser Arg Ser Leu Gly Phe Gln Glu Val Leu Ser Val Glu Val
 100 105 110

Thr Leu His Val Ala Ala Asn Phe Ser Val Gly Gly Gly Gly Ser Gly
 115 120 125

044346

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Leu Trp Val Ser Gln Pro Pro
 130 135 140

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

Asn Ala Ser Gln Gly Arg Val Ala Ile Gly Ser Val Thr Trp Phe Arg
 165 170 175

Asp Glu Val Val Pro Gly Lys Glu Val Arg Asn Gly Thr Pro Glu Phe
 180 185 190

Arg Gly Arg Leu Val Pro Leu Ala Pro Ser Arg Phe Leu His Asp His
 195 200 205

Gln Ala Glu Leu His Ile Arg Asp Val Arg Gly His Asp Ala Gly Ile
 210 215 220

Tyr Val Cys Arg Val Glu Val Leu Gly Leu Gly Val Gly Thr Gly Asn
 225 230 235 240

Gly Thr Arg Leu Val Val Glu Lys Glu His Pro Gln Leu Gly Ser Gly
 245 250 255

Gly Gly Gly Ser Glu Pro Lys Ser Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro
 260 265 270

Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Glu Gly Ala Pro Ser Val Phe Leu Phe
 275 280 285

Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val
 290 295 300

Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe
 305 310 315 320

Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro
 325 330 335

Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr
 340 345 350

Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val
 355 360 365

Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala
 370 375 380

044346

Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg
385 390 395 400

Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly
405 410 415

Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro
420 425 430

Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser
435 440 445

Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln
450 455 460

Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His
465 470 475 480

Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
485 490

<210> 921

<211> 1923

<212> DNA

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> ICOSL/NKp30 стек 6

<400> 921

```
atgggggtcaa ccgccatcct cggcctcctc ctggctgttc tccaaggagt cagcgctgat      60
actcaggaga aggaagtcag agcgatggta ggcagcgacg tggagctcag ctgcgcttgc      120
cctgaaggaa gccgttttga tttaaattgat gtttacgtat attggcaaac cagtgagtcg      180
aagaccgtgg tgacctacca catcccacag cacagctcct tggaaatcgt ggacagccgc      240
taccggaacc gagccctgat gtcaccggcc ggcagctgctc ggggcgactt ctccctgcgc      300
ttgttcaacg tccccccca ggaagagcag aagtttcaact gcctgggtgtt gagccgatcc      360
ctgggattcc aggaggtttt gagcgttgag gttacactgc atgtggcagc aaacttcagc      420
gtgggaggtg gtggatcagg cgggtggaggt tccggaggag gtggatctct ctgggtgtcc      480
cagccccctg agattcgtac cctggaagga tctctgcctc tctgcccctg ctccctcaat      540
gccagccaag ggagagtggc cattggctcc gtcacgtggc tccgagatga ggtggttcca      600
gggaaggagg tgaggaatgg accccagag ttcaggggccc gcctgggtccc acttgctccc      660
tcccgtttcc tccatgacca ccaggctgag ctgcacatcc gggacgtgcg aggccatgac      720
gccggtatct acgtgtgcag agtggaggtg ctgggccttg gtgtcgggac agggaatggg      780
```

actcggctgg tggaggagaa agaacatcct cagctaggtg gaggaggtag cgggggagga 840
 ggcagcggtg gtggcgggtc attgtgggtt tcacagcctc cagaaatacg gaccctcgag 900
 ggttcctctg cttttctgcc ctgtagcttt aatgcttctc agggacgcgt ggctattggc 960
 tccgttacgt ggtttcggga cgaggtggtc cctgggaagg aggtacggaa tggaacacct 1020
 gagtttcggg gccgcctcgt tccgctcgtc ccaagccgct tccttcacga ccaccaagcg 1080
 gaacttcata taagggacgt gagggggcat gacgcgggta tatatgtctg ccgcgtcgag 1140
 gtgctgggtc ttgggggtggg tacgggcaat ggcacccgat tggcgttga gaaagaacac 1200
 cctcagctgg gatccggtgg agggaggtca gagcccaaaa gctccgacaa gactcacaca 1260
 tgccccctt gtccagcgcc tgaagctgag ggtgcgccct ctgtcttctt tttccccct 1320
 aagccgaaag ataccctgat gatctcccgc actcccgaag tcacatgtgt tgttgtcgac 1380
 gtatctcatg aagatcctga ggtgaaattc aactggtatg tagacggggg cgaagtcat 1440
 aatgctaaga ctaagccacg agaagagcaa tacaactcaa cgtatcgggt ggtgagcgtt 1500
 ctgacgggtc tgcaccaaga ttggcttaat ggaaaagagt ataagtcaa ggtgtccaac 1560
 aaggctcttc cggcaccat cgaaaagacg atttccaaag cgaaaggcca acctagggaa 1620
 ccgcaagttt acactttgcc cccgtcaaga gacgaactta ccaagaatca agtttccctg 1680
 acgtgccttg tgaagggctt ctaccctagc gatatagcag ttgagtggga atctaacggc 1740
 cagcccgaaa ataattataa gactactcog cccgtgctgg acagtgatgg ttcatttttc 1800
 ctgtattcaa aactcactgt ggacaaatct agatggcagc agggtaatgt gttctcttgt 1860
 tcagttatgc acgaggcatt gcacaatcac tatacgcaaa aaagtttgtc tctctctccg 1920
 ggg 1923

<210> 922

<211> 622

<212> БЕЛОК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> ICOSL/NKp30 стек 6

<400> 922

Asp Thr Gln Glu Lys Glu Val Arg Ala Met Val Gly Ser Asp Val Glu
 1 5 10 15

Leu Ser Cys Ala Cys Pro Glu Gly Ser Arg Phe Asp Leu Asn Asp Val
 20 25 30

Tyr Val Tyr Trp Gln Thr Ser Glu Ser Lys Thr Val Val Thr Tyr His
 35 40 45

044346

Ile Pro Gln His Ser Ser Leu Glu Tyr Val Asp Ser Arg Tyr Arg Asn
 50 55 60

Arg Ala Leu Met Ser Pro Ala Gly Met Leu Arg Gly Asp Phe Ser Leu
 65 70 75 80

Arg Leu Phe Asn Val Thr Pro Gln Asp Glu Gln Lys Phe His Cys Leu
 85 90 95

Val Leu Ser Arg Ser Leu Gly Phe Gln Glu Val Leu Ser Val Glu Val
 100 105 110

Thr Leu His Val Ala Ala Asn Phe Ser Val Gly Gly Gly Gly Ser Gly
 115 120 125

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Leu Trp Val Ser Gln Pro Pro
 130 135 140

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

Asn Ala Ser Gln Gly Arg Val Ala Ile Gly Ser Val Thr Trp Phe Arg
 165 170 175

Asp Glu Val Val Pro Gly Lys Glu Val Arg Asn Gly Thr Pro Glu Phe
 180 185 190

Arg Gly Arg Leu Val Pro Leu Ala Pro Ser Arg Phe Leu His Asp His
 195 200 205

Gln Ala Glu Leu His Ile Arg Asp Val Arg Gly His Asp Ala Gly Ile
 210 215 220

Tyr Val Cys Arg Val Glu Val Leu Gly Leu Gly Val Gly Thr Gly Asn
 225 230 235 240

Gly Thr Arg Leu Val Val Glu Lys Glu His Pro Gln Leu Gly Gly Gly
 245 250 255

Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Leu Trp Val Ser
 260 265 270

Gln Pro Pro Glu Ile Arg Thr Leu Glu Gly Ser Ser Ala Phe Leu Pro
 275 280 285

Cys Ser Phe Asn Ala Ser Gln Gly Arg Val Ala Ile Gly Ser Val Thr
 290 295 300

Trp Phe Arg Asp Glu Val Val Pro Gly Lys Glu Val Arg Asn Gly Thr
 305 310 315 320

Pro Glu Phe Arg Gly Arg Leu Val Pro Leu Ala Pro Ser Arg Phe Leu
 325 330 335

His Asp His Gln Ala Glu Leu His Ile Arg Asp Val Arg Gly His Asp
 340 345 350

Ala Gly Ile Tyr Val Cys Arg Val Glu Val Leu Gly Leu Gly Val Gly
 355 360 365

Thr Gly Asn Gly Thr Arg Leu Val Val Glu Lys Glu His Pro Gln Leu
 370 375 380

Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Pro Lys Ser Ser Asp Lys Thr His
 385 390 395 400

Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Glu Gly Ala Pro Ser Val
 405 410 415

Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr
 420 425 430

Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu
 435 440 445

Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys
 450 455 460

Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser
 465 470 475 480

Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys
 485 490 495

Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile
 500 505 510

Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro
 515 520 525

Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu
 530 535 540

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

044346

aactcaacgt atcgggtggt gagcgttctg acggttctgc accaagattg gcttaatgga 1140
aaagagtata agtgcaaggt gtccaacaag gctcttccgg cacccatcga aaagacgatt 1200
tccaaagcga aaggccaacc tagggaaccg caagtttaca ctttgccccc gtcaagagac 1260
gaacttacca agaatcaagt ttccctgacg tgccttgtga agggcttcta ccctagcgat 1320
atagcagttg agtgggaatc taacggccag cccgaaaata attataagac tactccgccc 1380
gtgctggaca gtgatggttc atttttcctg tattcaaac tcactgtgga caaatctaga 1440
tggcagcagg gtaatgtggt ctcttgttca gttatgcacg aggcattgca caatcactat 1500
acgcaaaaaa gtttgtctct ctctccgggg 1530

<210> 924
<211> 491
<212> БЕЛОК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> ICOSL/NKp30 стек 7

<400> 924

Asp Thr Gln Glu Lys Glu Val Arg Ala Met Val Gly Ser Asp Val Glu
1 5 10 15

Leu Ser Cys Ala Cys Pro Glu Gly Ser Arg Phe Asp Leu Asn Asp Val
20 25 30

Tyr Val Tyr Trp Gln Thr Ser Glu Ser Lys Thr Val Val Thr Tyr His
35 40 45

Ile Pro Gln Leu Ser Ser Leu Glu His Val Asp Ser Arg Tyr Arg Asn
50 55 60

Arg Ala Leu Met Ser Pro Ala Gly Met Leu Arg Gly Asp Phe Ser Leu
65 70 75 80

Arg Leu Phe Asn Val Thr Pro Gln Asp Glu Gln Lys Phe His Cys Leu
85 90 95

Val Leu Ser Arg Ser Leu Gly Phe Gln Glu Val Leu Ser Val Glu Val
100 105 110

Thr Leu His Val Ala Ala Asn Phe Ser Val Gly Gly Gly Gly Ser Gly
115 120 125

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Leu Trp Val Ser Gln Pro Pro
130 135 140

044346

Glu Ile Arg Thr Leu Glu Gly Ser Ser Ala Phe Leu Pro Cys Ser Phe
 145 150 155 160
 Asn Ala Ser Gln Gly Arg Val Ala Ile Gly Ser Val Thr Trp Phe Arg
 165 170 175
 Asp Glu Val Val Pro Gly Lys Glu Val Arg Asn Gly Thr Pro Glu Phe
 180 185 190
 Arg Gly Arg Leu Val Pro Leu Ala Pro Ser Arg Phe Leu His Asp His
 195 200 205
 Gln Ala Glu Leu His Ile Arg Asp Val Arg Gly His Asp Ala Gly Ile
 210 215 220
 Tyr Val Cys Arg Val Glu Val Leu Gly Leu Gly Val Gly Thr Gly Asn
 225 230 235 240
 Gly Thr Arg Leu Val Val Glu Lys Glu His Pro Gln Leu Gly Ser Gly
 245 250 255
 Gly Gly Gly Ser Glu Pro Lys Ser Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro
 260 265 270
 Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Glu Gly Ala Pro Ser Val Phe Leu Phe
 275 280 285
 Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val
 290 295 300
 Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe
 305 310 315 320
 Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro
 325 330 335
 Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr
 340 345 350
 Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val
 355 360 365
 Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala
 370 375 380
 Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg
 385 390 395 400

044346

Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly
 405 410 415

Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro
 420 425 430

Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser
 435 440 445

Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln
 450 455 460

Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His
 465 470 475 480

Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
 485 490

- <210> 925
- <211> 1923
- <212> DNA
- <213> Искусственная последовательность

- <220>
- <223> ICOSL/NKp30 стек 8

<400> 925
 atgggggtcaa ccgccatcct cgcctcctc ctggctgttc tccaaggagt cagcgcctgat 60
 actcaggaga aggaagtcag agcgatggta ggcagcgcacg tggagctcag ctgcgcttgc 120
 cctgaaggaa gccgttttga tttaaatgat gtttacgtat attggcaaac cagtgcagtcg 180
 aaaaccgtgg tgacctacca catcccacag ctgagctcct tggaacatgt ggacagccgc 240
 taccggaacc gagccctgat gtcaccggcc ggcacgctgc ggggcgactt ctccctgcgc 300
 ttgttcaacg tcacccccca ggacgagcag aagtttact gcctgggtgtt gagccggtcc 360
 ctgggattcc aggaggtttt gagcgttgag gttacactgc atgtggcagc aaacttcagc 420
 gtgggagggtg gtggatcagg cgggtggaggt tccggaggag gtggatctct ctgggtgtcc 480
 cagccccctg agattcgtac cctggaagga tcctctgcct tcctgcctg ctcccttcaat 540
 gccagccaag ggagagtggc cattggctcc gtcacgtggc tccgagatga ggtggttcca 600
 ggggaaggagg tgaggaatgg aaccccagag ttcaggggcc gcctgggtccc acttgctccc 660
 tcccgtttcc tccatgacca ccaggctgag ctgcacatcc gggacgtgcg aggccatgac 720
 gccggtatct acgtgtgcag agtggagggtg ctgggccttg gtgtcgggac agggaatggg 780
 actcggctgg tggtggagaa agaacatcct cagctagggtg gaggaggtag cgggggagga 840

ggcagcggtg gtggcgggtc attgtggggt tcacagcctc cagaaatacg gaccctcgag 900
 ggttcctctg cttttctgcc ctgtagcttt aatgcttctc agggacgcgt ggctattggc 960
 tccgttacgt ggtttcggga cgaggtggtc cctgggaagg aggtacggaa tggaacacct 1020
 gagtttcggg gccgcctcgt tccgctcgtt ccaagccgct tccttcacga ccaccaagcg 1080
 gaacttcata taagggacgt gagggggcat gacgcgggta tatatgtctg ccgcgtcgag 1140
 gtgctgggtc ttgggggtggg tacgggcaat ggcacccgat tggtcggtga gaaagaacac 1200
 cctcagctgg gatccgggtg aggaggggtca gagcccaaaa gctccgacaa gactcacaca 1260
 tgccccctt gtccagcgcc tgaagctgag ggtgcgccct ctgtcttctt tttccccct 1320
 aagccgaaag atacctgat gatctcccgc actcccgaag tcacatgtgt tgttgtcgac 1380
 gtatctcatg aagatcctga ggtgaaattc aactgggatg tagacggggc cgaagtcat 1440
 aatgctaaga ctaagccacg agaagagcaa tacaactcaa cgtatcgggt ggtgagcgtt 1500
 ctgacgggtc tgcaccaaga ttggcttaat ggaaaagagt ataagtcaa ggtgtccaac 1560
 aaggctcttc cggcaccat cgaaaagacg atttccaaag cgaaaggcca acctagggaa 1620
 ccgcaagttt acactttgcc cccgtcaaga gacgaactta ccaagaatca agtttccctg 1680
 acgtgccttg tgaagggctt ctaccctagc gatatagcag ttgagtggga atctaacggc 1740
 cagcccgaaa ataattataa gactactccg cccgtgctgg acagtgatgg ttcatttttc 1800
 ctgtattcaa aactcactgt ggacaaatct agatggcagc agggtaatgt gttctcttgt 1860
 tcagttatgc acgaggcatt gcacaatcac tatacgcaaa aaagtttgtc tctctctccg 1920
 ggg 1923

<210> 926

<211> 622

<212> БЕЛОК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> ICOSL/NKp30 стек 8

<400> 926

Asp Thr Gln Glu Lys Glu Val Arg Ala Met Val Gly Ser Asp Val Glu
1 5 10 15

Leu Ser Cys Ala Cys Pro Glu Gly Ser Arg Phe Asp Leu Asn Asp Val
20 25 30

Tyr Val Tyr Trp Gln Thr Ser Glu Ser Lys Thr Val Val Thr Tyr His
35 40 45

Ile Pro Gln Leu Ser Ser Leu Glu His Val Asp Ser Arg Tyr Arg Asn
50 55 60

044346

Arg Ala Leu Met Ser Pro Ala Gly Met Leu Arg Gly Asp Phe Ser Leu
 65 70 75 80

Arg Leu Phe Asn Val Thr Pro Gln Asp Glu Gln Lys Phe His Cys Leu
 85 90 95

Val Leu Ser Arg Ser Leu Gly Phe Gln Glu Val Leu Ser Val Glu Val
 100 105 110

Thr Leu His Val Ala Ala Asn Phe Ser Val Gly Gly Gly Gly Ser Gly
 115 120 125

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Leu Trp Val Ser Gln Pro Pro
 130 135 140

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

Asn Ala Ser Gln Gly Arg Val Ala Ile Gly Ser Val Thr Trp Phe Arg
 165 170 175

Asp Glu Val Val Pro Gly Lys Glu Val Arg Asn Gly Thr Pro Glu Phe
 180 185 190

Arg Gly Arg Leu Val Pro Leu Ala Pro Ser Arg Phe Leu His Asp His
 195 200 205

Gln Ala Glu Leu His Ile Arg Asp Val Arg Gly His Asp Ala Gly Ile
 210 215 220

Tyr Val Cys Arg Val Glu Val Leu Gly Leu Gly Val Gly Thr Gly Asn
 225 230 235 240

Gly Thr Arg Leu Val Val Glu Lys Glu His Pro Gln Leu Gly Gly Gly
 245 250 255

Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Leu Trp Val Ser
 260 265 270

Gln Pro Pro Glu Ile Arg Thr Leu Glu Gly Ser Ser Ala Phe Leu Pro
 275 280 285

Cys Ser Phe Asn Ala Ser Gln Gly Arg Val Ala Ile Gly Ser Val Thr
 290 295 300

Trp Phe Arg Asp Glu Val Val Pro Gly Lys Glu Val Arg Asn Gly Thr

044346

Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser
565 570 575

Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg
580 585 590

Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu
595 600 605

His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
610 615 620

<210> 927

<211> 231

<212> БЕЛОК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Fc с C220S/E356D/M358L/K447del

<400> 927

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

Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro
20 25 30

Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val
35 40 45

Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val
50 55 60

Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln
65 70 75 80

Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln
85 90 95

Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala
100 105 110

Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro
115 120 125

Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr
130 135 140

Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser

044346

145 150 155 160

Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr
 165 170 175

Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr
 180 185 190

Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe
 195 200 205

Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys
 210 215 220

Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
 225 230

<210> 928
 <211> 363
 <212> БЕЛОК
 <213> Искусственная последовательность

<220>
 <223> Вариантный ICOSL IgV-Fc

<400> 928

Asp Thr Gln Glu Lys Glu Val Arg Ala Met Val Gly Ser Asp Val Glu
 1 5 10 15

Leu Ser Cys Ala Cys Pro Glu Gly Ser Arg Phe Asp Leu Asn Asp Val
 20 25 30

Tyr Val Tyr Trp Gln Thr Ser Glu Ser Lys Thr Val Val Thr Tyr His
 35 40 45

Ile Pro Gln His Ser Ser Leu Glu Tyr Val Asp Ser Arg Tyr Arg Asn
 50 55 60

Arg Ala Leu Met Ser Pro Ala Gly Met Leu Arg Gly Asp Phe Ser Leu
 65 70 75 80

Arg Leu Phe Asn Val Thr Pro Gln Asp Glu Gln Lys Phe His Cys Leu
 85 90 95

Val Leu Ser Arg Ser Leu Gly Phe Gln Glu Val Leu Ser Val Glu Val
 100 105 110

Thr Leu His Val Ala Ala Asn Phe Ser Val Gly Gly Gly Gly Ser Gly
 115 120 125

Gly Gly Gly Ser Glu Pro Lys Ser Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro
 130 135 140

Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Glu Gly Ala Pro Ser Val Phe Leu Phe
 145 150 155 160

Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val
 165 170 175

Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe
 180 185 190

Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro
 195 200 205

Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr
 210 215 220

Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val
 225 230 235 240

Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala
 245 250 255

Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg
 260 265 270

Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly
 275 280 285

Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro
 290 295 300

Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser
 305 310 315 320

Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln
 325 330 335

Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His
 340 345 350

Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
 355 360

<210> 929

<211> 116
 <212> БЕЛОК
 <213> Искусственная последовательность

<220>
 <223> НКр30 WT IgV-подобный

<400> 929

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

Ala Phe Leu Pro Cys Ser Phe Asn Ala Ser Gln Gly Arg Leu Ala Ile
 20 25 30

Gly Ser Val Thr Trp Phe Arg Asp Glu Val Val Pro Gly Lys Glu Val
 35 40 45

Arg Asn Gly Thr Pro Glu Phe Arg Gly Arg Leu Ala Pro Leu Ala Ser
 50 55 60

Ser Arg Phe Leu His Asp His Gln Ala Glu Leu His Ile Arg Asp Val
 65 70 75 80

Arg Gly His Asp Ala Ser Ile Tyr Val Cys Arg Val Glu Val Leu Gly
 85 90 95

Leu Gly Val Gly Thr Gly Asn Gly Thr Arg Leu Val Val Glu Lys Glu
 100 105 110

His Pro Gln Leu
 115

<210> 930
 <211> 116
 <212> БЕЛОК
 <213> Искусственная последовательность

<220>
 <223> НКр30 v2 IgV-подобный

<400> 930

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

Ala Phe Leu Pro Cys Ser Phe Asn Ala Ser Gln Gly Arg Val Ala Ile
 20 25 30

Gly Ser Val Thr Trp Phe Arg Asp Glu Val Val Pro Gly Lys Glu Val
 35 40 45

044346

Arg Asn Gly Thr Pro Glu Phe Arg Gly Arg Leu Ala Pro Leu Ala Ser
50 55 60

Ser Arg Phe Leu His Asp His Gln Ala Glu Leu His Ile Arg Asp Val
65 70 75 80

Arg Gly His Asp Ala Ser Ile Tyr Val Cys Arg Val Glu Val Leu Gly
85 90 95

Leu Gly Val Gly Thr Gly Asn Gly Thr Arg Leu Val Val Glu Lys Glu
100 105 110

His Pro Gln Leu
115

<210> 931

<211> 116

<212> БЕЛОК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> NKp30 v3 IgV-подобный

<400> 931

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

Ala Phe Leu Pro Cys Ser Phe Asn Ala Ser Gln Gly Arg Leu Ala Ile
20 25 30

Gly Ser Val Thr Trp Phe Arg Asp Glu Val Val Pro Gly Lys Glu Val
35 40 45

Arg Asn Gly Thr Pro Glu Phe Arg Gly Arg Leu Val Pro Leu Ala Ser
50 55 60

Ser Arg Phe Leu His Asp His Gln Ala Glu Leu His Ile Arg Asp Val
65 70 75 80

Arg Gly His Asp Ala Ser Ile Tyr Val Cys Arg Val Glu Val Leu Gly
85 90 95

Leu Gly Val Gly Thr Gly Asn Gly Thr Arg Leu Val Val Glu Lys Glu
100 105 110

His Pro Gln Leu
115

<210> 932

<211> 116
 <212> БЕЛОК
 <213> Искусственная последовательность

<220>
 <223> НКр30 v4 IgV-подобный

<400> 932

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

Ala Phe Leu Pro Cys Ser Phe Asn Ala Ser Gln Gly Arg Leu Ala Ile
 20 25 30

Gly Ser Val Thr Trp Phe Arg Asp Glu Val Val Pro Gly Lys Glu Val
 35 40 45

Arg Asn Gly Thr Pro Glu Phe Arg Gly Arg Leu Ala Pro Leu Ala Pro
 50 55 60

Ser Arg Phe Leu His Asp His Gln Ala Glu Leu His Ile Arg Asp Val
 65 70 75 80

Arg Gly His Asp Ala Ser Ile Tyr Val Cys Arg Val Glu Val Leu Gly
 85 90 95

Leu Gly Val Gly Thr Gly Asn Gly Thr Arg Leu Val Val Glu Lys Glu
 100 105 110

His Pro Gln Leu
 115

<210> 933
 <211> 116
 <212> БЕЛОК
 <213> Искусственная последовательность

<220>
 <223> НКр30 v5 IgV-подобный

<400> 933

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

Ala Phe Leu Pro Cys Ser Phe Asn Ala Ser Gln Gly Arg Leu Ala Ile
 20 25 30

Gly Ser Val Thr Trp Phe Arg Asp Glu Val Val Pro Gly Lys Glu Val
 35 40 45

Arg Asn Gly Thr Pro Glu Phe Arg Gly Arg Leu Ala Pro Leu Ala Ser
50 55 60

Ser Arg Phe Leu His Asp His Gln Ala Glu Leu His Ile Arg Asp Val
65 70 75 80

Arg Gly His Asp Ala Gly Ile Tyr Val Cys Arg Val Glu Val Leu Gly
85 90 95

Leu Gly Val Gly Thr Gly Asn Gly Thr Arg Leu Val Val Glu Lys Glu
100 105 110

His Pro Gln Leu
115

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

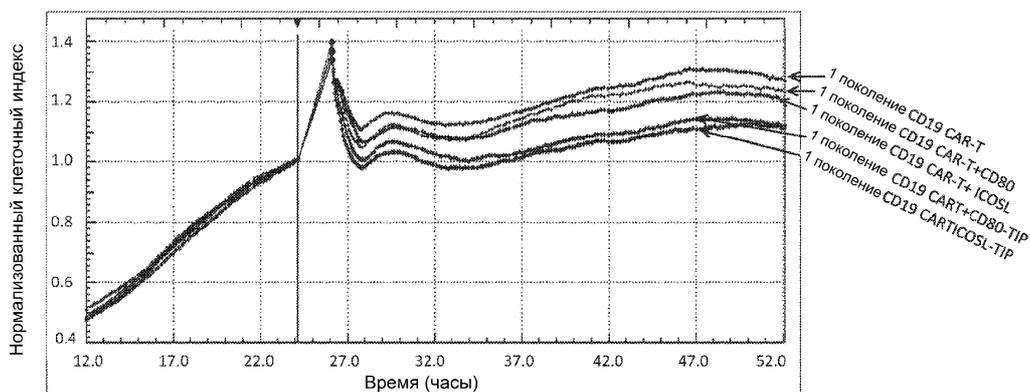
1. Иммуномодулирующий гибридный белок ICOSL-Fc, содержащий вариантный полипептид ICOSL, состоящий из аминокислотной последовательности, приведенной в SEQ ID NO: 565, где вариантный ICOSL связан с Fc-областью иммуноглобулина.
2. Иммуномодулирующий белок по п.1, где иммуномодулирующий белок является димером.
3. Иммуномодулирующий белок по п.2, где димер является гомодимером.
4. Иммуномодулирующий белок по любому из пп.1-3, в котором Fc-область представляет собой Fc-область IgG1 человека или представляет собой вариантную Fc-область, содержащую одну или несколько аминокислотных замен по сравнению с IgG1 человека дикого типа.
5. Иммуномодулирующий белок по любому из пп.1-4, где Fc-область включает аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO: 226, или ее вариант, который демонстрирует по меньшей мере 97, 98 или 99% идентичности последовательности с SEQ ID NO: 226.
6. Иммуномодулирующий белок по любому из пп.1-5, в котором Fc-область представляет собой вариантную Fc-область, которая проявляет одну или несколько сниженных эффекторных функций по сравнению с Fc из IgG1 человека дикого типа.
7. Иммуномодулирующий белок по п.6, в котором вариант Fc-области включает одну или несколько аминокислотных замен, выбранных из N297G, E233P/L234V/L235A/G236del/S267K или L234A/L235E/G237A, где остаток пронумерован в соответствии с индексом EU по Kabat.
8. Иммуномодулирующий белок по п.7, в котором вариантная Fc-область дополнительно включает аминокислотную замену C220S, где остатки пронумерованы в соответствии с индексом EU по Kabat/или, и в котором Fc-область включает K447del, где остаток пронумерован в соответствии с индексом EU по Kabat.
9. Иммуномодулирующий белок по п.7 или 8, в котором Fc-область включает аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO: 632, SEQ ID NO: 633, SEQ ID NO: 634 или SEQ ID NO: 637.
10. Иммуномодулирующий белок по любому из пп.7-9, где Fc область содержит последовательность аминокислот, представленную в SEQ ID NO: 637.
11. Иммуномодулирующий белок по любому из пп.1-10, в котором вариантный полипептид ICOSL связан через линкер с Fc-областью.
12. Иммуномодулирующий белок по п.11, в котором линкер является пептидным линкером и содержит от 1 до 10 аминокислот.
13. Иммуномодулирующий белок по п.11 или 12, в котором линкер представляет собой AAA, G4S (SEQ ID NO: 636), (G₄S)₂ (SEQ ID NO: 229), 3x GGGGS (SEQ ID NO: 228) или GSGGGGS (SEQ ID NO: 635).
14. Иммуномодулирующий белок по пп.11-13, в котором линкер представлен в SEQ ID NO: 635.
15. Иммуномодулирующий белок по пп.1-14, где гибридный белок ICOSL-Fc содержит аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO: 928.
16. Слитый белок, который содержит аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO: 928.
17. Слитый белок, который представляет собой гомодимер полипептида, содержащего аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO: 928.
18. Молекула нуклеиновой кислоты, кодирующая иммуномодулирующий белок по любому из пп.1-17.

19. Вектор, включающий молекулу нуклеиновой кислоты по п.18.
20. Клетка, содержащая молекулу нуклеиновой кислоты по п.18.
21. Клетка, содержащая вектор по п.19.
22. Клетка по п.21, где клетка представляет собой клетку яичника китайского хомячка (CHO) или ее производное.
23. Клетка по п.22, где клетка представляет собой CHO DG44.
24. Способ получения иммуномодулирующего белка, содержащего вариантный полипептид ICOSL, включающий введение молекулы нуклеиновой кислоты по п.18 или вектора по п.19 в клетку-хозяина, например клетку млекопитающего, в условиях экспрессии белка в клетке.
25. Способ по п.24, где клетка является клеткой яичника китайского хомячка (CHO) или ее производным.
26. Способ по п.25, где клетка представляет собой CHO DG44.
27. Способ по п.24 или 25, дополнительно включающий выделение или очистку белка из клетки.
28. Белок, полученный способом по любому из пп.24-27.
29. Композиция, содержащая иммуномодулирующий белок по любому из пп.1-15, в которой, по меньшей мере, 95, 96, 97, 98, 99% отдельных последовательностей белка или иммуномодулирующего белка в композиции имеют идентичную длину последовательности.
30. Композиция по п.29, в которой белок или иммуномодулирующий белок очищают из клеток яичника китайского хомяка или их производного.
31. Фармацевтическая композиция, включающая иммуномодулирующий белок по любому из пп.1-15 и необязательно включающая фармацевтически приемлемый эксципиент.
32. Флакон для хранения композиции, включающий фармацевтическую композицию по п.31, где флакон предназначен для хранения композиции.
33. Набор, включающий композицию по п.31, или флакон по п.32, и инструкции по применению, где набор предназначен для использования при введении иммуномодулятора с целью модуляции иммунного ответа у субъекта.
34. Способ модуляции иммунного ответа у объекта, включающий введение фармацевтической композиции по п.31 объекту.
35. Способ лечения заболевания или состояния у объекта, включающий введение фармацевтической композиции по п.31 объекту.
36. Способ по любому из пп.34 или 35, в котором введение снижает иммунный ответ у субъекта.
37. Способ по п.35 или 36, в котором заболевание или состояние являются воспалительным или аутоиммунным заболеванием или состоянием.
38. Способ по любому из пп.35-37, где заболевание или состояние представляют собой болезнь Аддисона, аллергии, гнездную алопецию, болезнь Альцгеймера, васкулит, ассоциированный с антинейтрофильными цитоплазматическими антителами (ANCA), анкилозирующий спондилит, антифосфолипидный синдром (синдром Хьюза), астму, атеросклероз, ревматоидный артрит, аутоиммунную гемолитическую анемию, аутоиммунный гепатит, аутоиммунный синдром внутреннего уха, аутоиммунный лимфо-пролиферативный синдром, аутоиммунный миокардит, аутоиммунный оофорит, аутоиммунный орхит, азооспермию, болезнь Бехчета, болезнь Бергера, буллезный пемфигоид, кардиомиопатию, сердечно-сосудистые заболевания, целиакию-спру/глутеновую энтеропатию, синдром хронической усталостной иммунной дисфункции (CFIDS), хронический идиопатический полиневрит, хроническую воспалительную демиелинизацию, полирадикулонейропатию (CIDP), хроническую рецидивирующую полинейропатию (синдром Гийена-Барре), синдром Чарга-Стросса (CSS), рубцовый пемфигоид, болезнь холодовых агглютининов (CAD), COPD (хроническую обструктивную болезнь легких), синдром CREST, болезнь Крона, дерматит, герпетиформ, дерматомиозит, диабет, дискоидную волчанку, экзему, буллезный эпидермоз, существенную смешанную криоглобулинемию, синдром Эвана, экзофтальм, фибромиалгию, синдром Гудпасчера, Болезнь Грейвса, тиреоидит Хашимото, идиопатический фиброз легких, идиопатическую тромбоцитопеническую пурпуру (ITP), нефропатию IgA, иммунопролиферативное заболевание или расстройство, воспалительное заболевание кишечника (IBD), интерстициальную болезнь легких, ювенильный артрит, ювенильный идиопатический артрит (JIA), болезнь Кавасаки, миастенический синдром Ламберт-Итона, красный плоский лишай, волчаночный нефрит, лимфоцитарный липофизит, болезнь Меньера, синдром Миллера-Фишера/острую диссеминированную энцефаломиелорадикуллопатию, смешанную болезнь соединительной ткани, рассеянный склероз (MS), мышечный ревматизм, миалгический энцефаломиелит (ME), миастению, воспаление глаз, листовидную пузырчатку, обыкновенную пузырчатку, злокачественную анемию, нодозный полиартериит, полихондрию, полигландулярные синдромы (синдром Витакера), ревматическую полимиалгию, полимиозит, первичную агаммаглобулинемию, первичный билиарный цирроз/аутоиммунную холангиопатию, псориаз, псориатический артрит, феномен Рейно, синдром Рейтера/реактивный артрит, рестеноз, ревматическую лихорадку, ревматическое заболевание, саркоидоз, синдром Шмидта, склеродермию, синдром Шегрена, синдром жесткого человека, системную красную волчанку (SLE), системную склеродермию, артерит Такаюсу, височный артериит/гигантский клеточный артериит, тиреоидит, диабет 1 типа, язвенный колит, увеит, васкулит, витили-

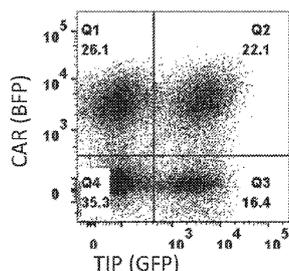
го, интерстициальное заболевание кишечника или гранулематоз Вегенера.

39. Способ по любому из пп.35-38, где заболевание или состояние представляют собой системную красную волчанку.

40. Способ по любому из пп.35-38, где заболевание или состояние представляют собой воспалительное заболевание кишечника (IBD), заболевание или расстройство, связанное с IBD, например интерстициальную болезнь легких (ILD), болезнь трансплантат против хозяина (GVHD), необязательно острый GVHD (aGVHD), псориазический артрит (PsA), ревматоидный артрит, аутоиммунное состояние, связанное с трансплантацией органов, или синдром Шегрена.

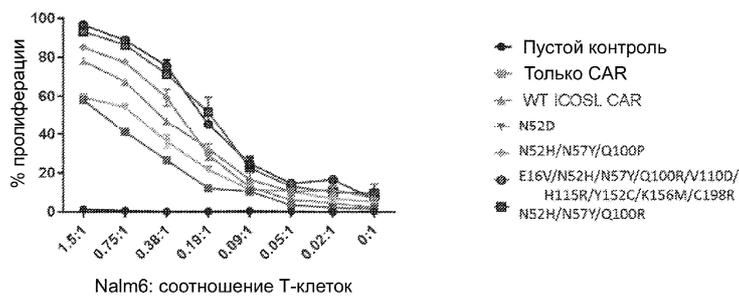


Фиг. 1

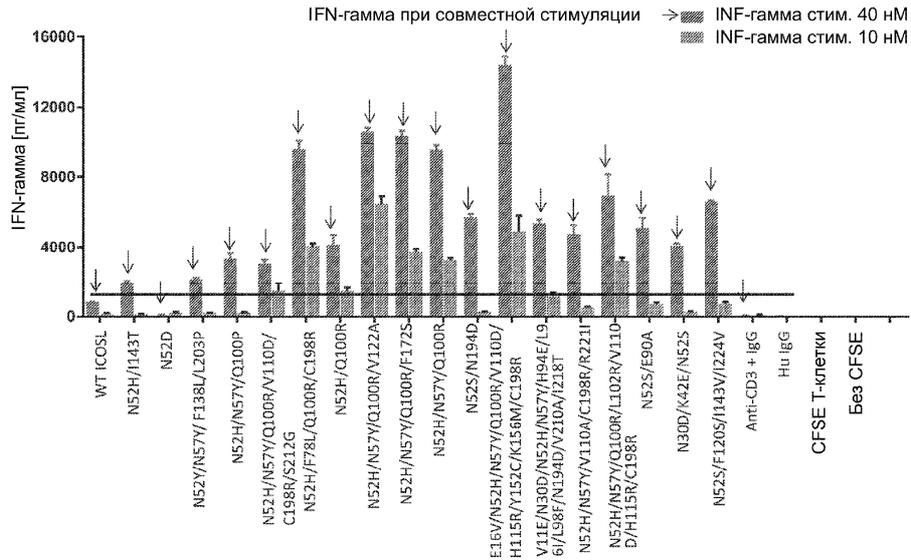


Фиг. 2A

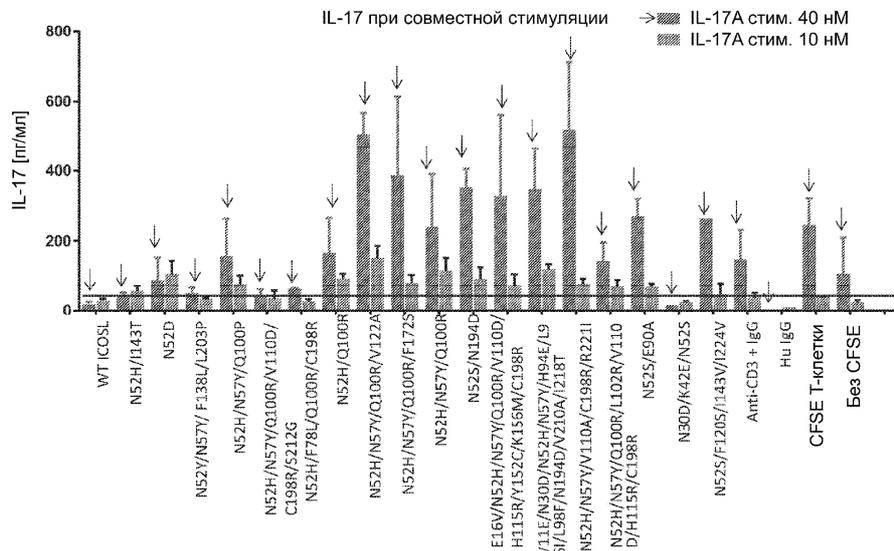
Пролиферация: отобранные по сигналу выше порогового значения на общих CAR+ T-клетках



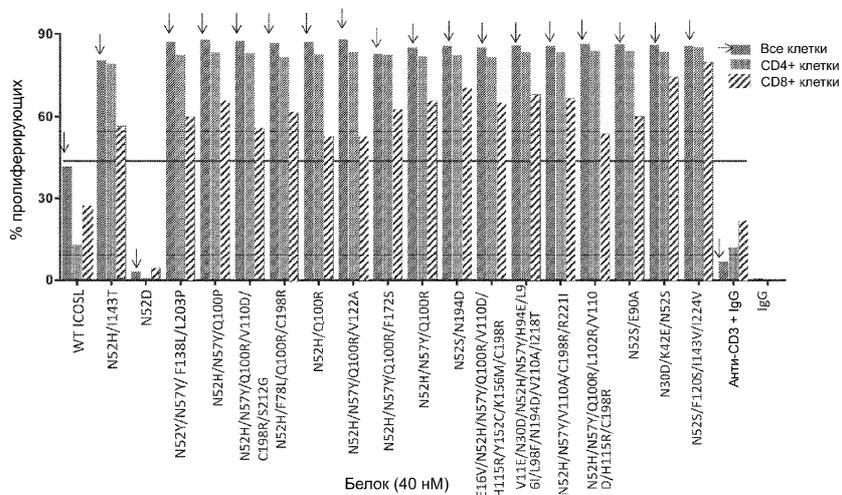
Фиг. 2B



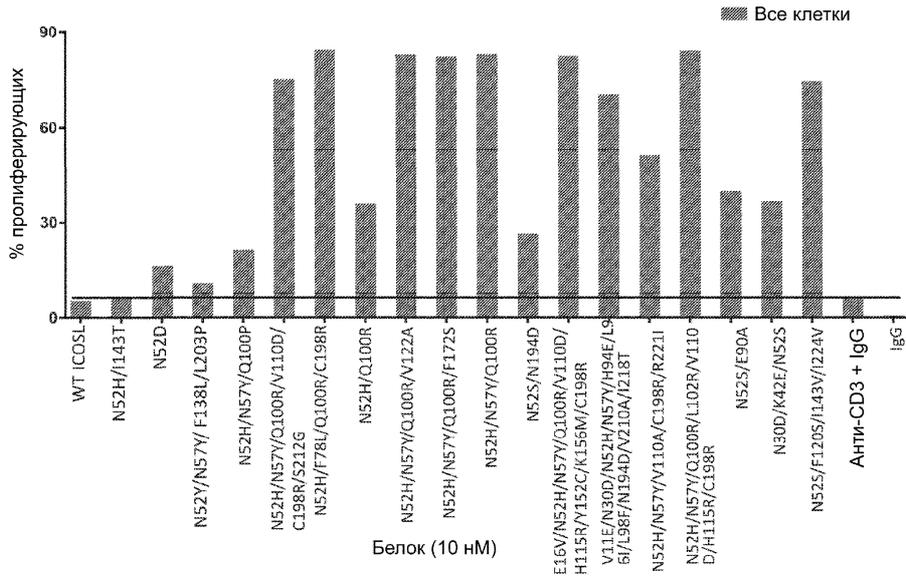
Фиг. 3А



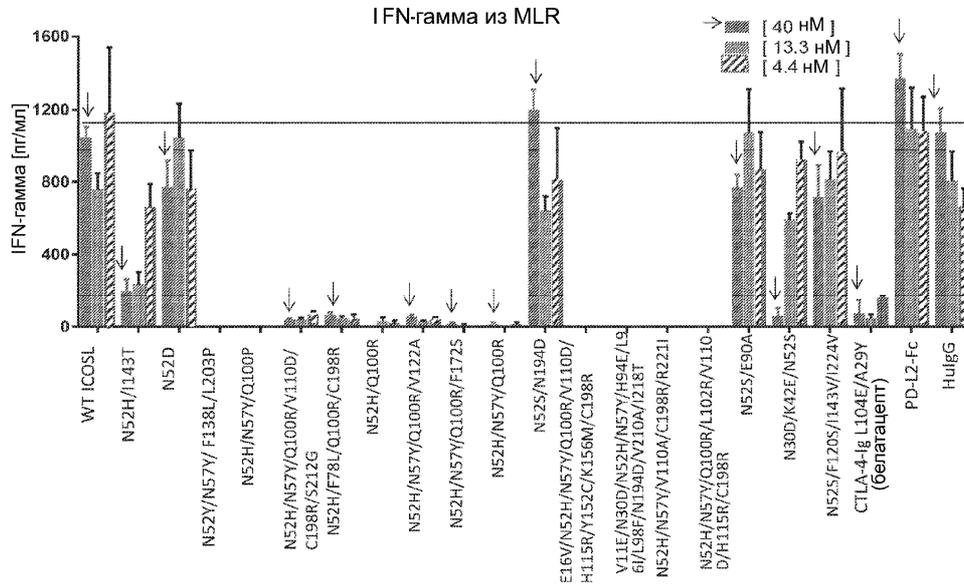
Фиг. 3В



Фиг. 4А

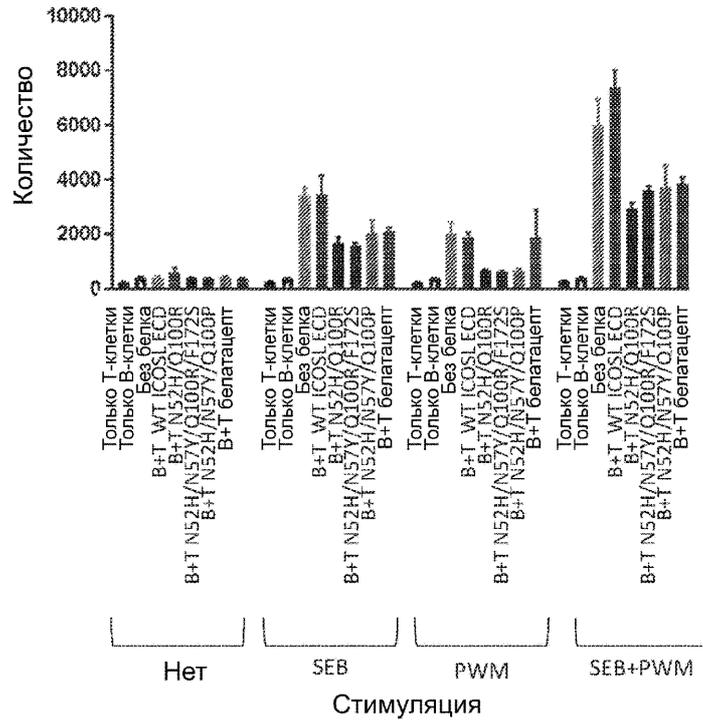


Фиг. 4B



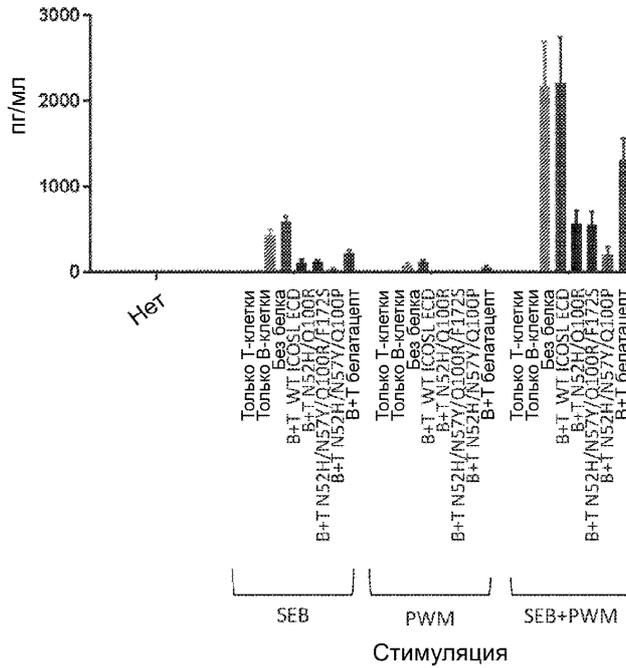
Фиг. 5

делящихся В-клеток

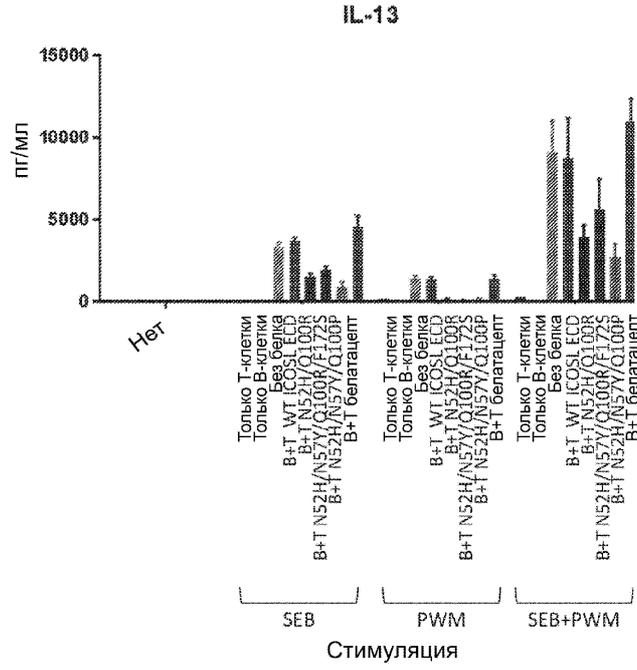


Фиг. 6А

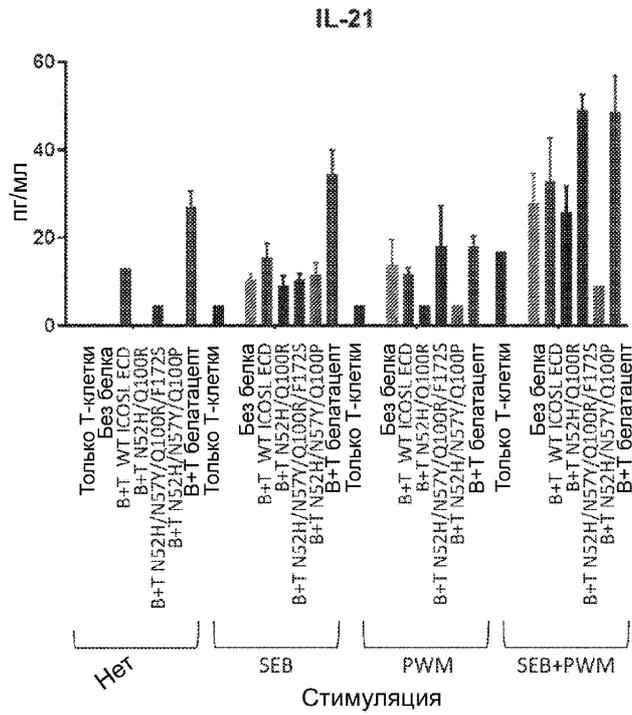
IL-5



Фиг. 6В

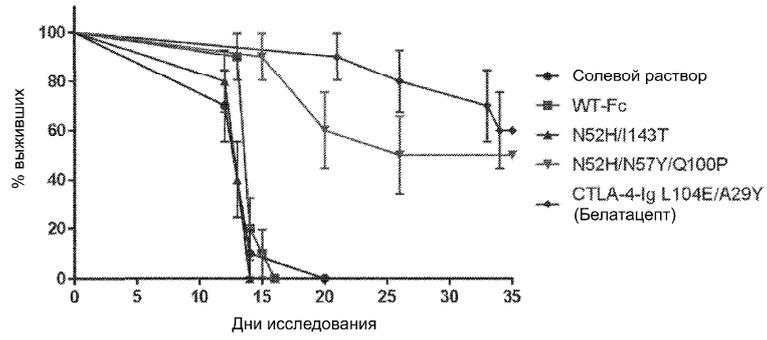


Фиг. 6С



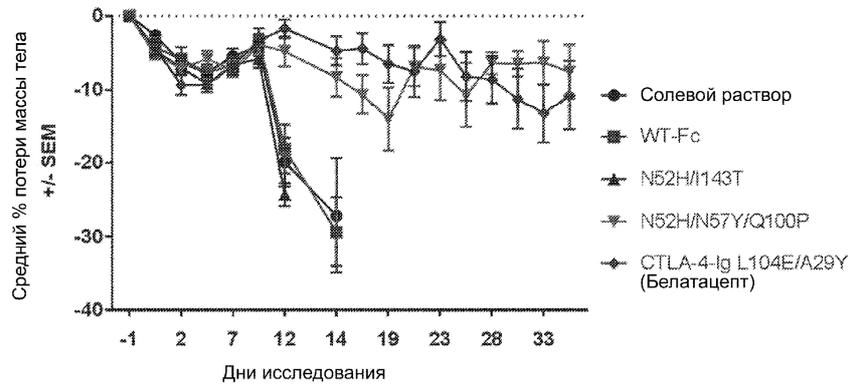
Фиг. 6D

Выживание у Nu-PBMC-NSG™[♀] GVHD



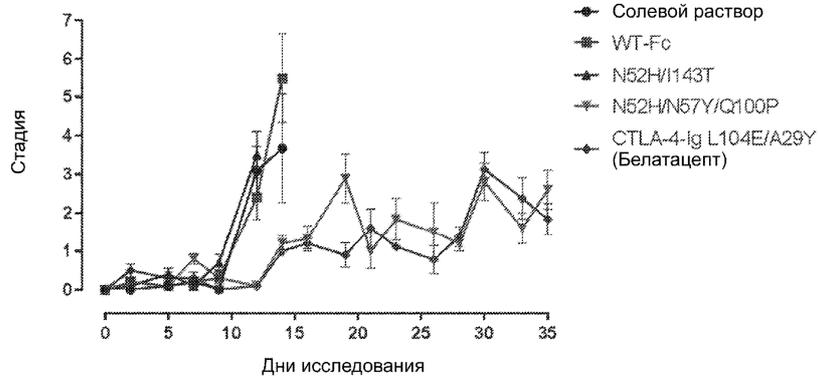
Фиг. 7А

% потери массы тела



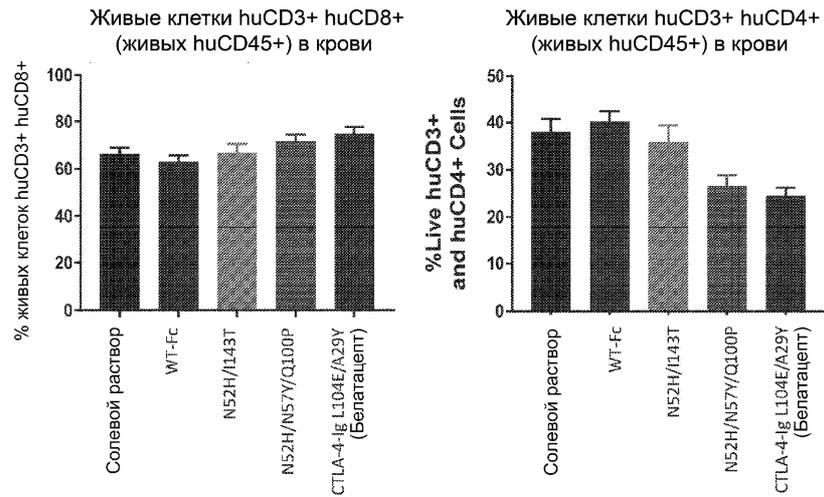
Фиг. 7В

Индекс активности заболевания (DAI), объединённый



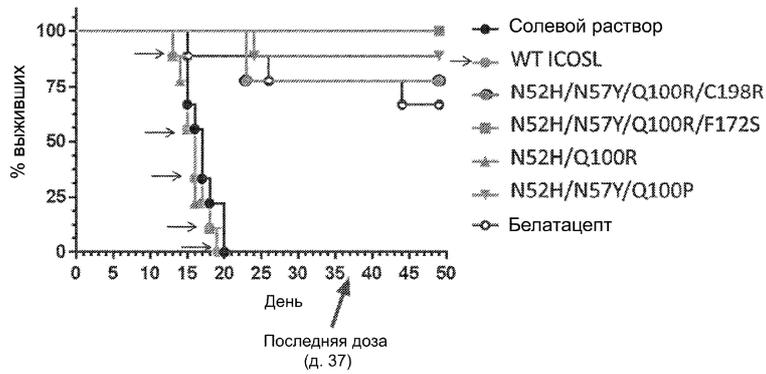
Фиг. 7С

% Т-клеток человека в крови в День 14



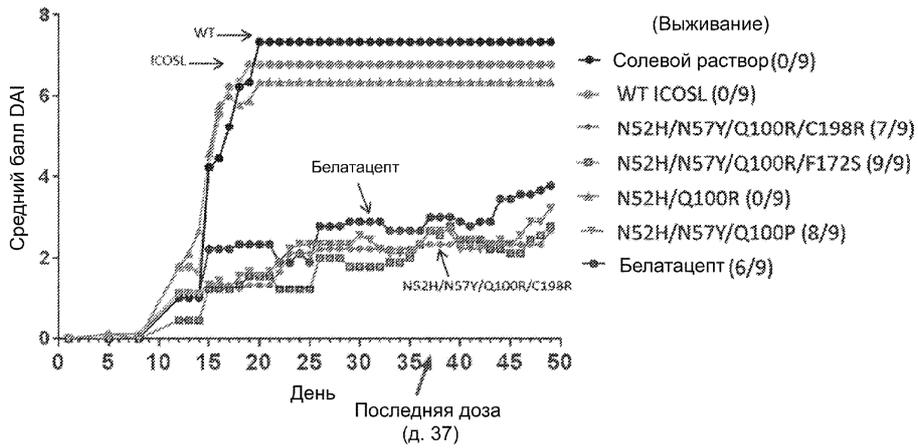
Фиг. 7D

HuPBMC → NSG GVHD

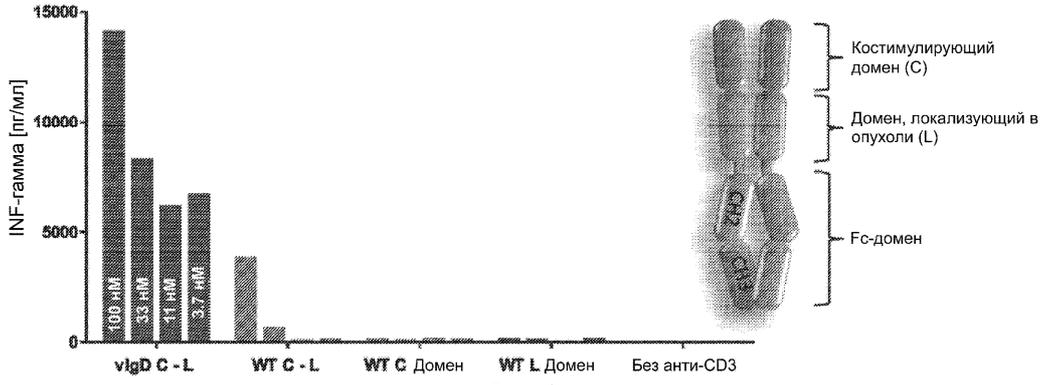


Фиг. 7E

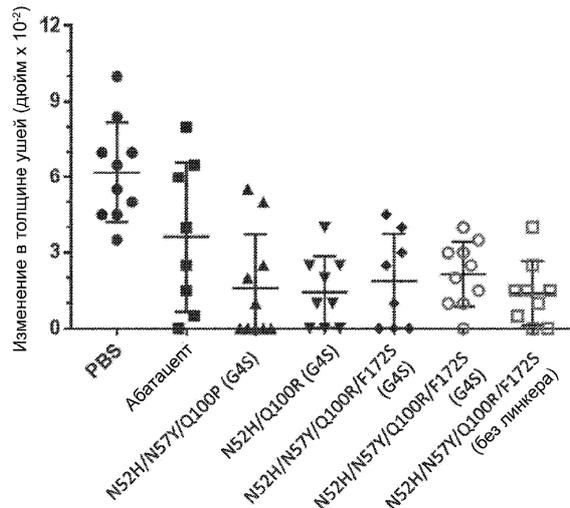
HuPBMC → NSG GVHD



Фиг. 7F



Фиг. 8



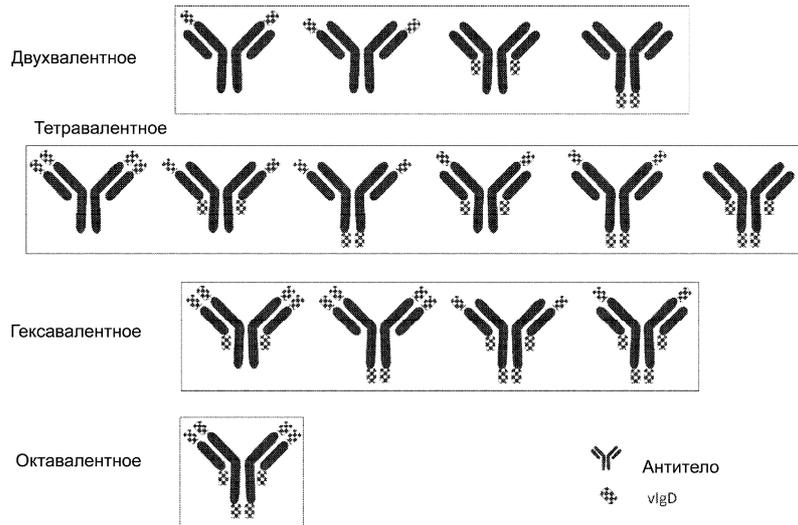
Фиг. 9



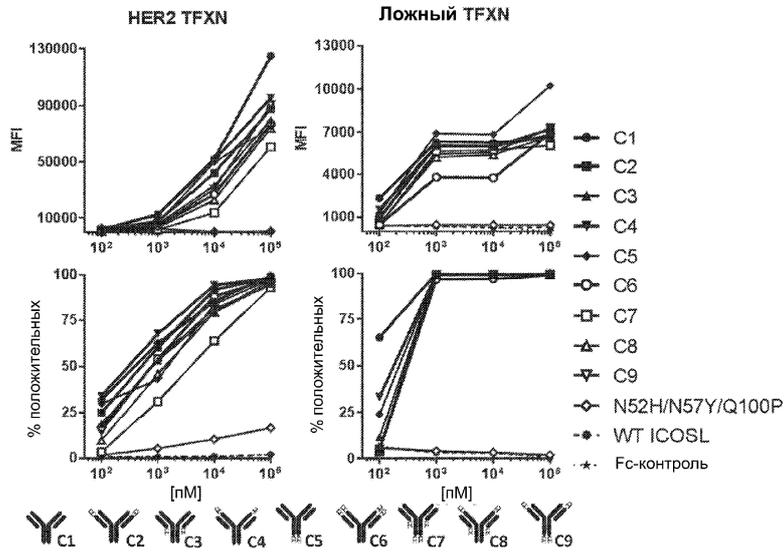
Фиг. 10А



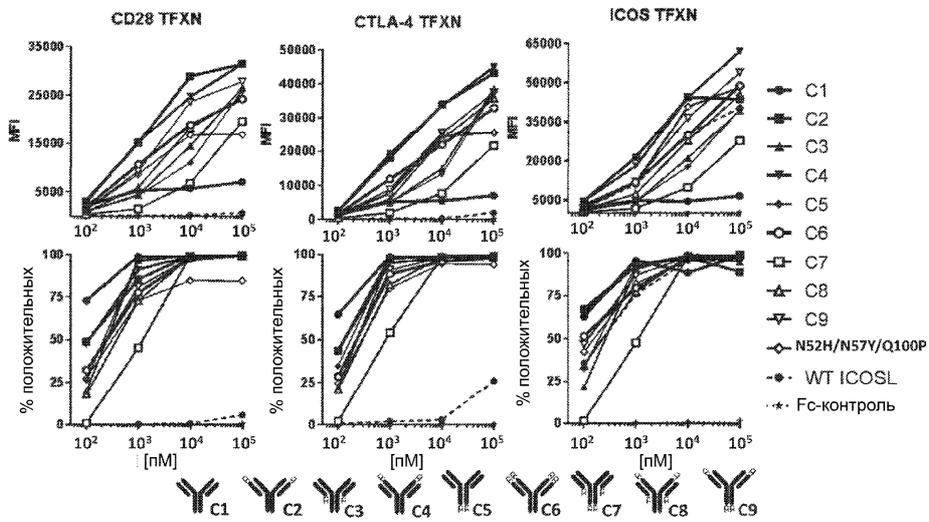
Фиг. 10В



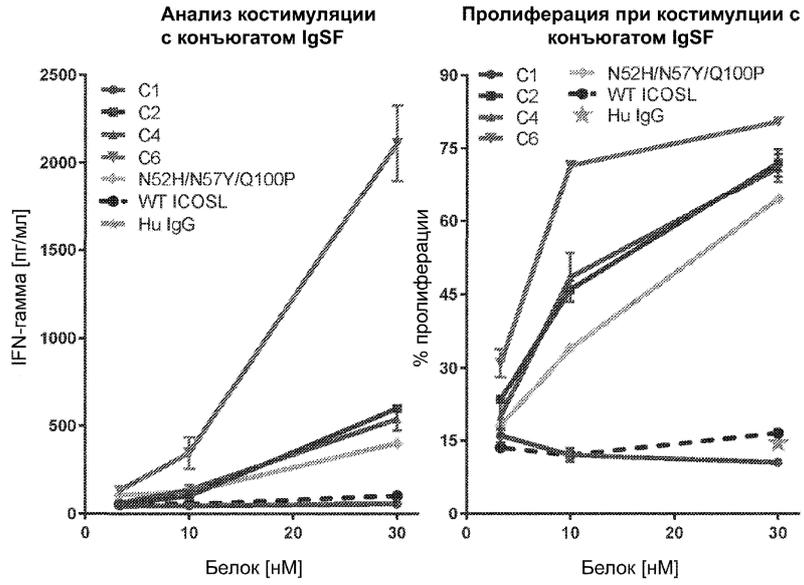
Фиг. 10С



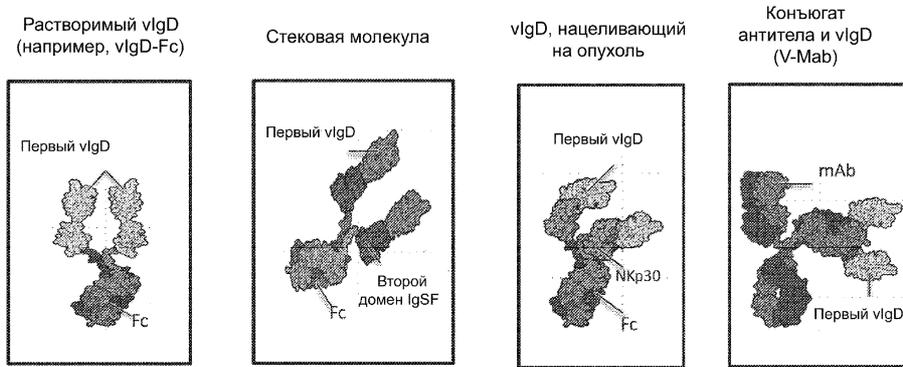
Фиг. 11А



Фиг. 11В

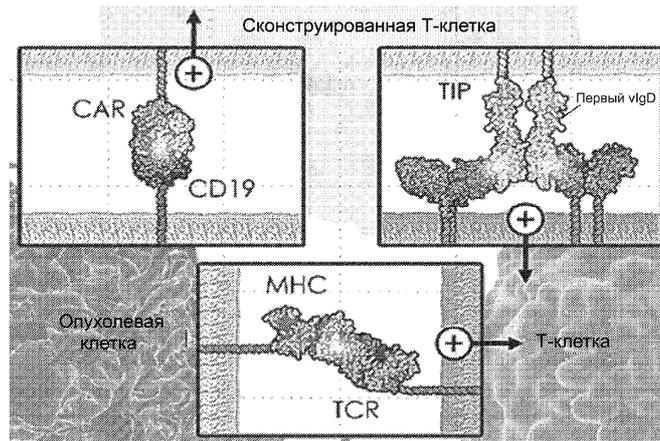


Фиг. 12

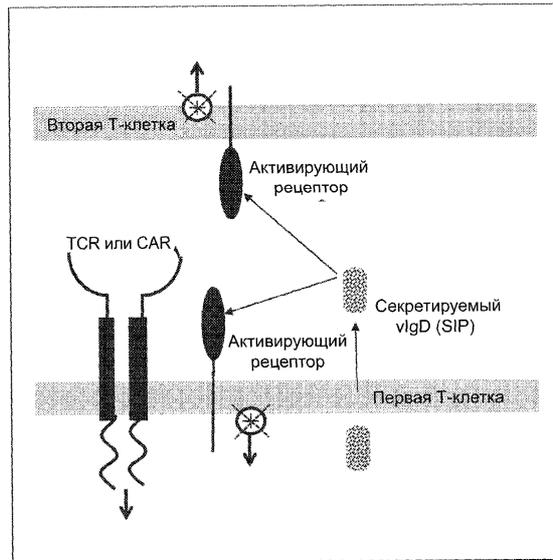


Фиг. 13А

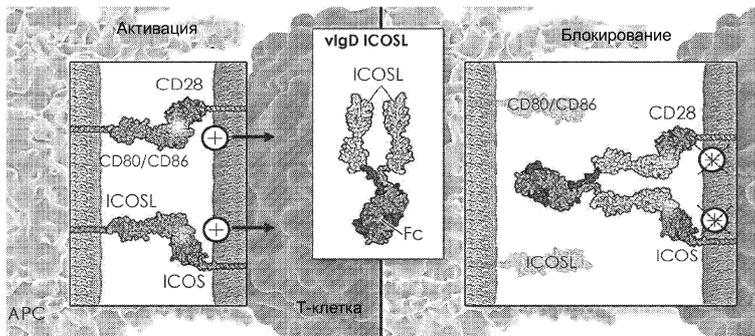
TIP



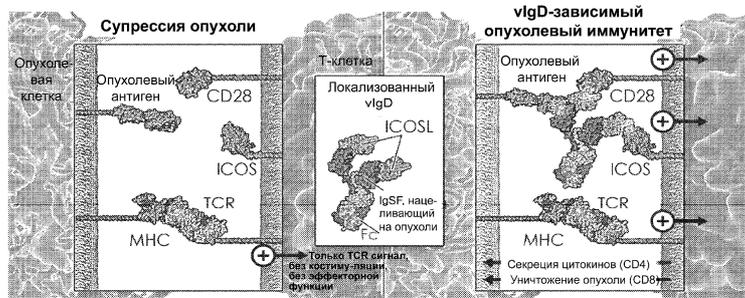
Фиг. 13В



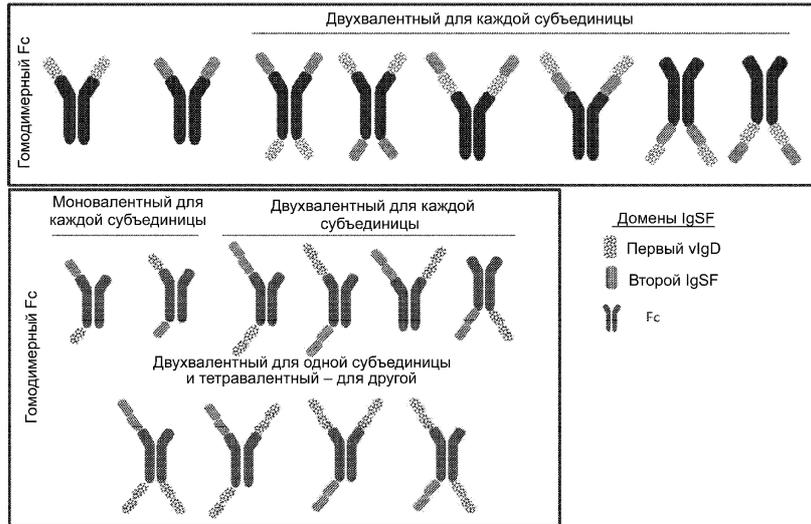
Фиг. 13С



Фиг. 14



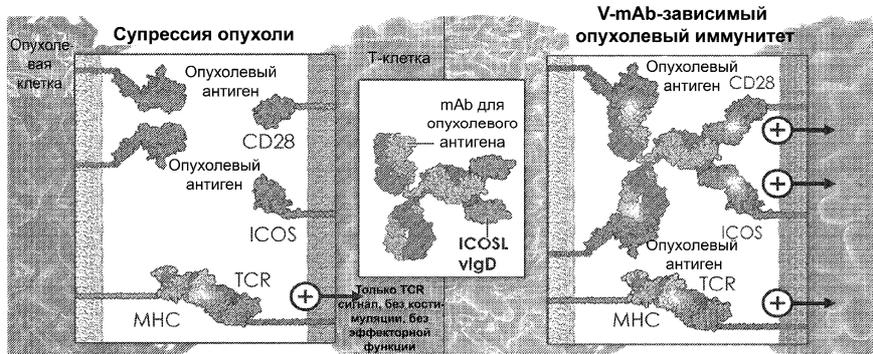
Фиг. 15



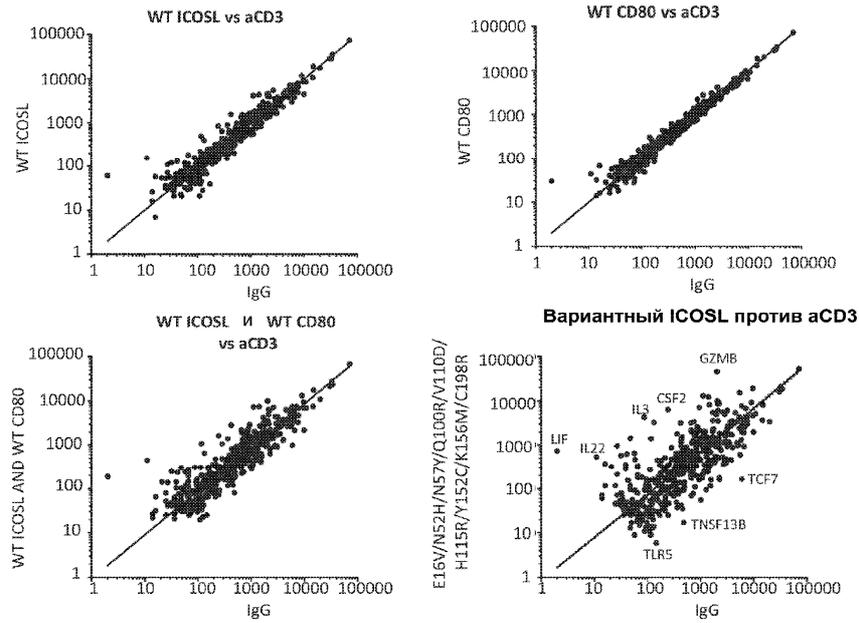
Фиг. 16А



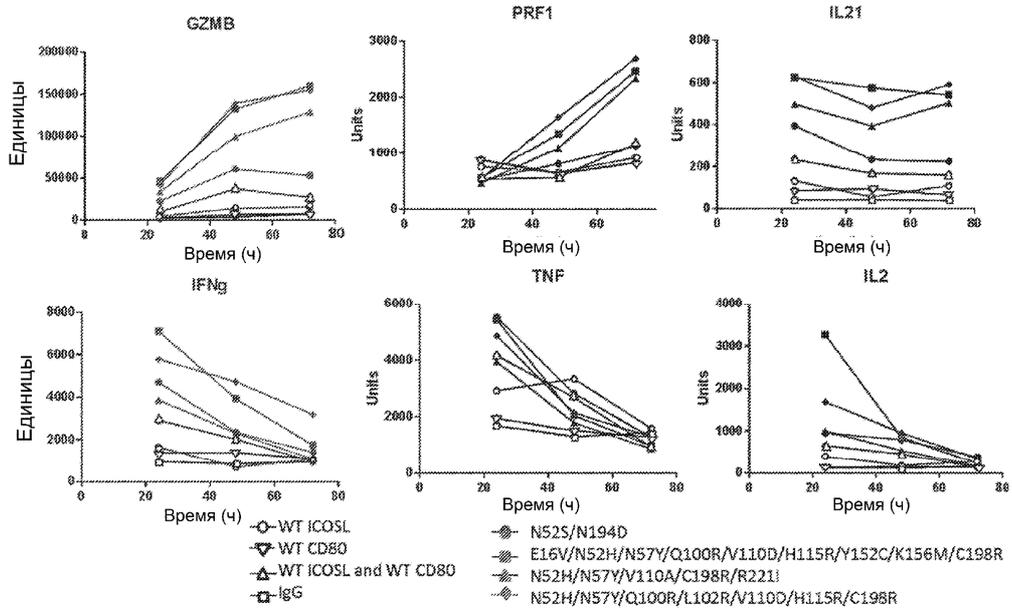
Фиг. 16В



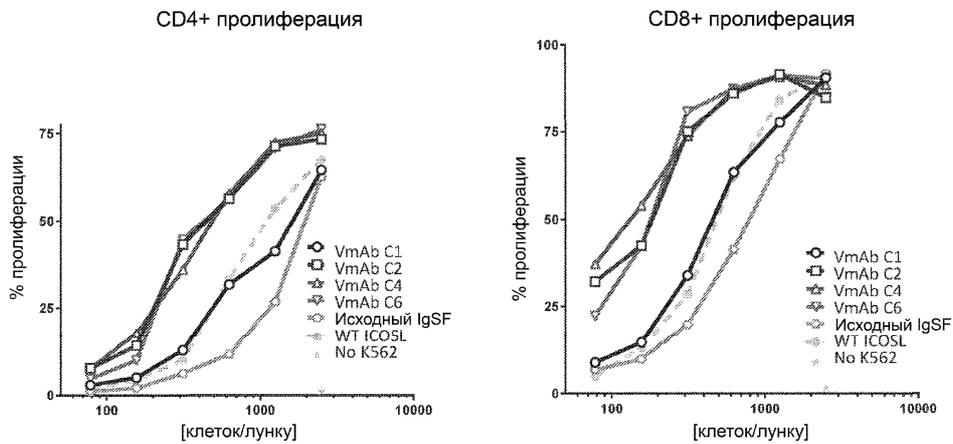
Фиг. 17



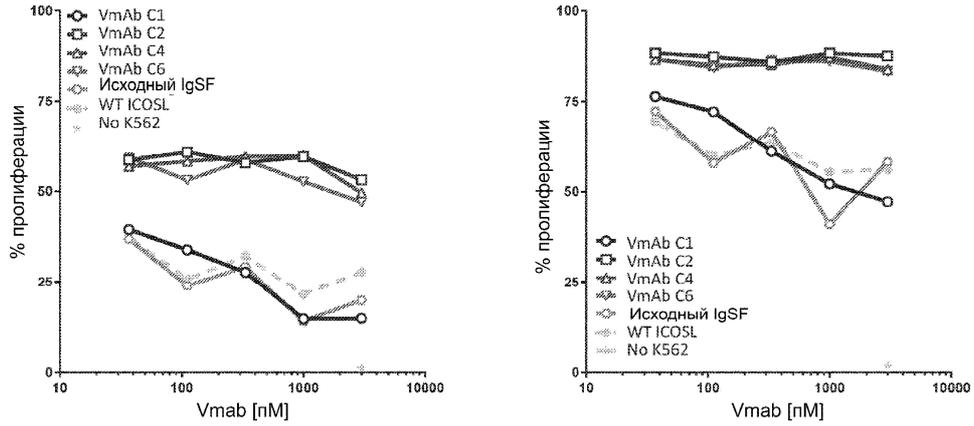
Фиг. 18



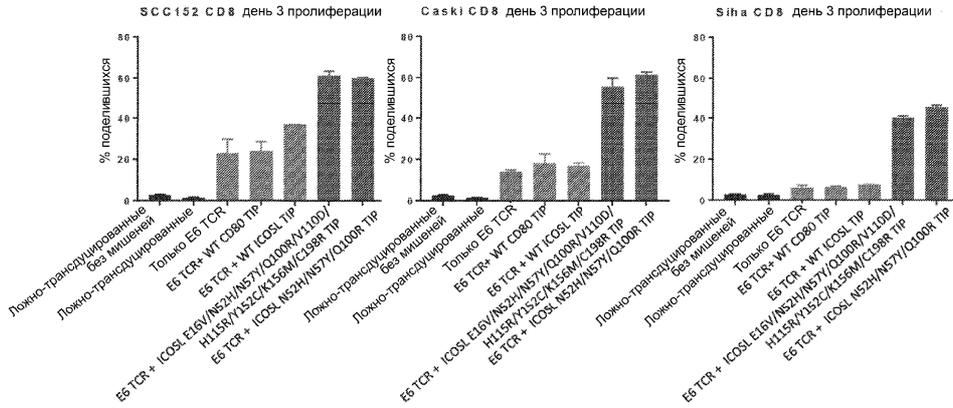
Фиг. 19



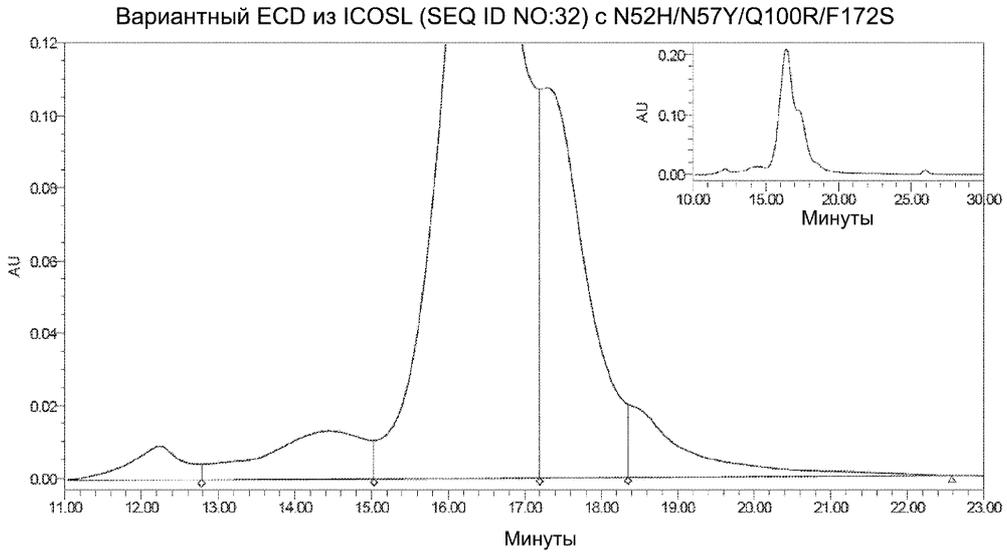
Фиг. 20А



Фиг. 20В



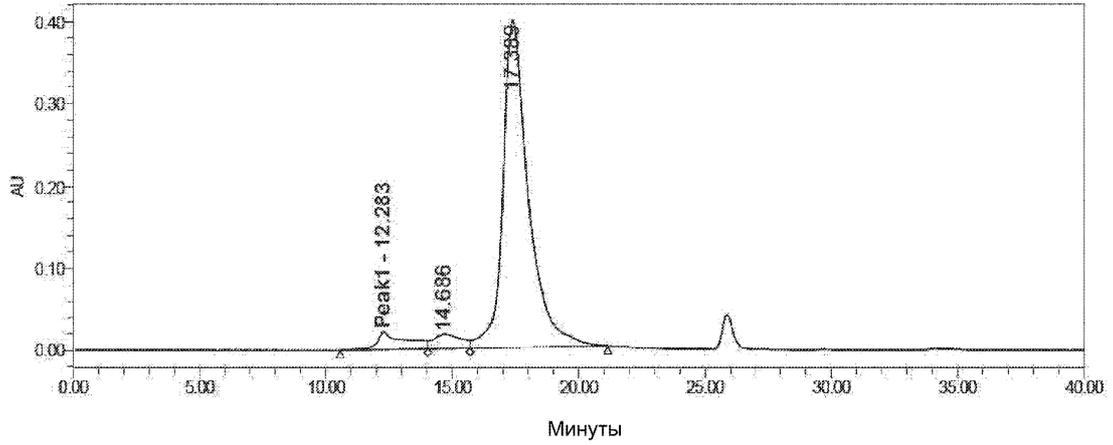
Фиг. 21



Фиг. 22А

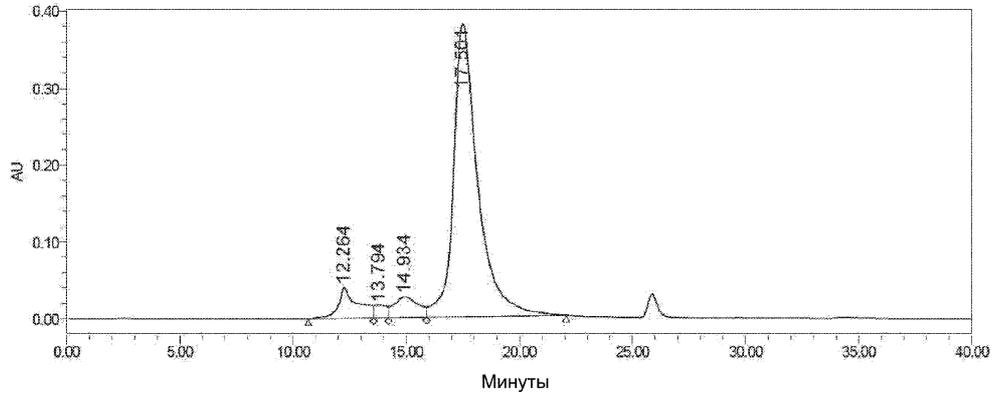
044346

Вариант ICOSL с укорочением #4 (SEQ ID NO:602) с N52H/N57Y/Q100R/F172S



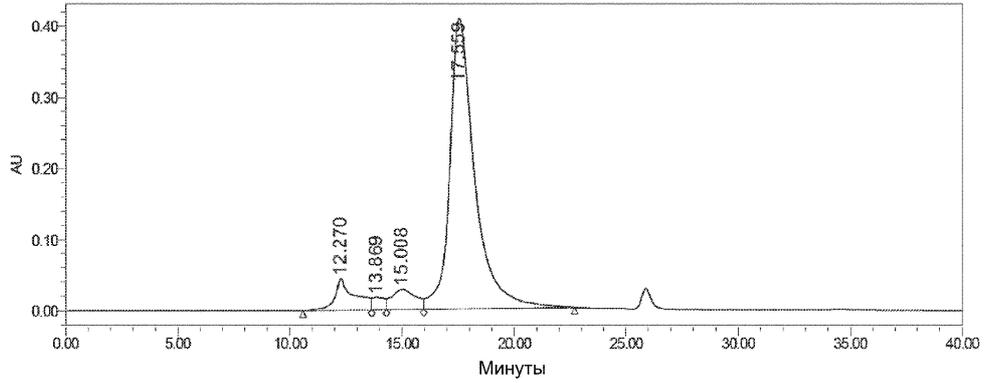
Фиг. 22В

Вариант ICOSL с укорочением #5 (SEQ ID NO:603) с N52H/N57Y/Q100R/F172S



Фиг. 22С

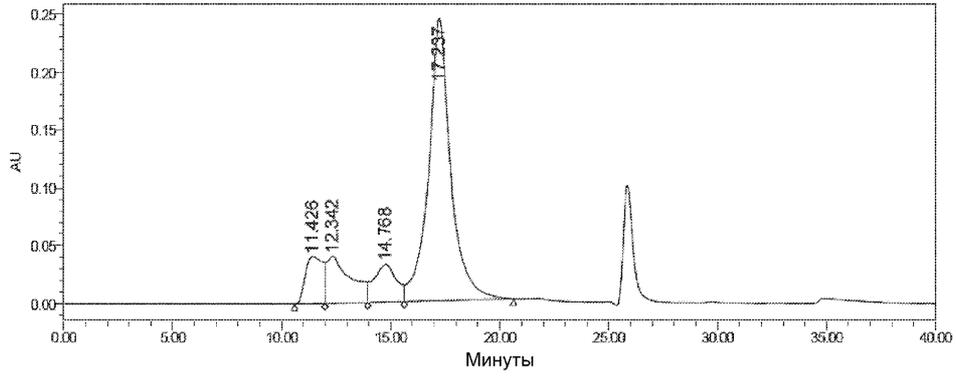
Вариант ICOSL с укорочением #6 (SEQ ID NO:604) с N52H/N57Y/Q100R/F172S



Фиг. 22D

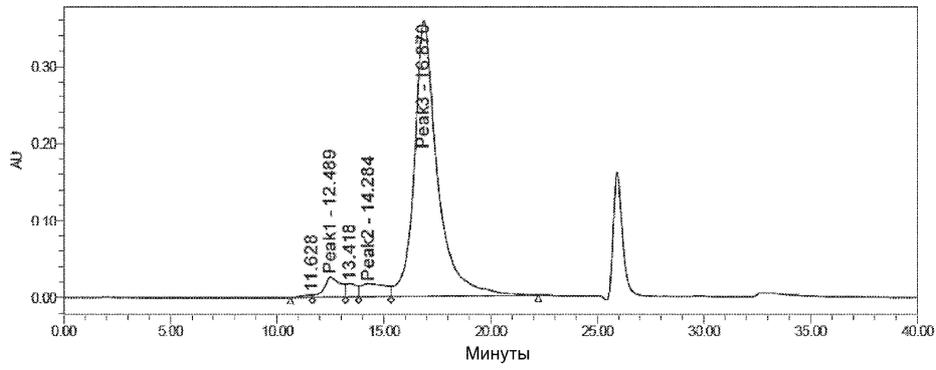
044346

Вариант ICOSL с укорочением #8
с мутациями N207G/L208G (SEQ ID NO:623) и с N52H/N57Y/Q100R/F172S



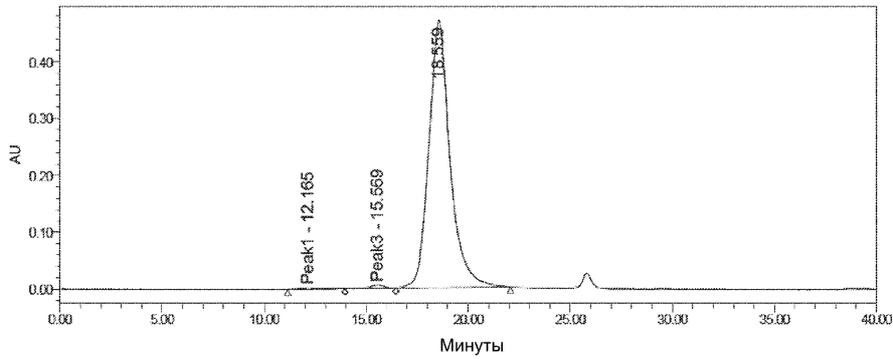
Фиг. 22Е

Вариантный ECD из ICOSL с мутациями N207G/L208G (SEQ ID NO:628)
и с N52H/N57Y/Q100R/F172S



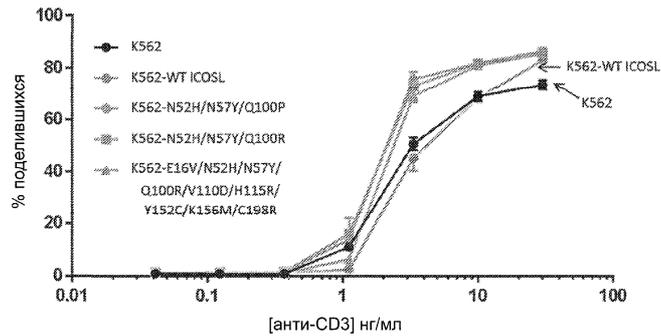
Фиг. 22F

Вариантный IgV из ICOSL (SEQ ID NO:545)
с N52H/N57Y/Q100R/F172S



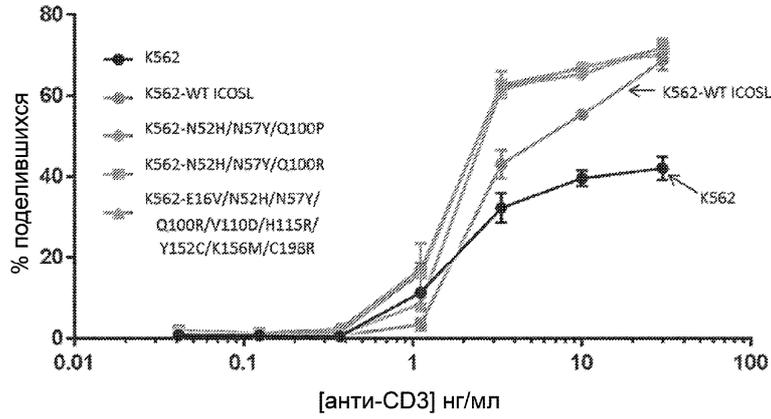
Фиг. 22G

Пролиферация CD4 Т-клеток

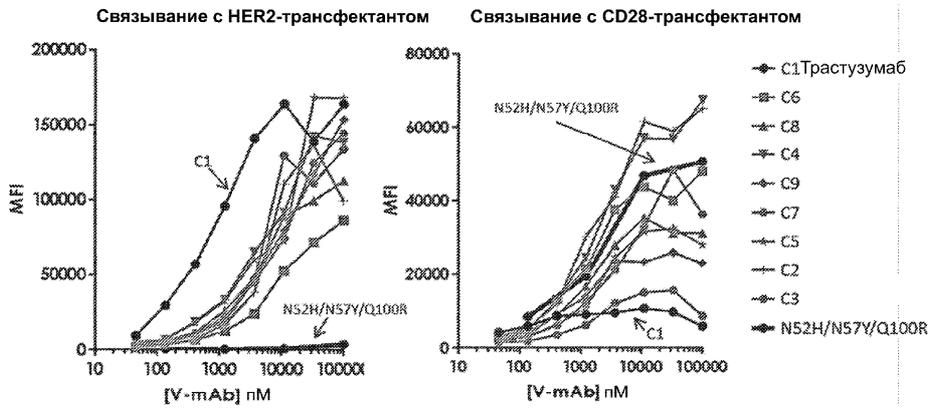


Фиг. 23А

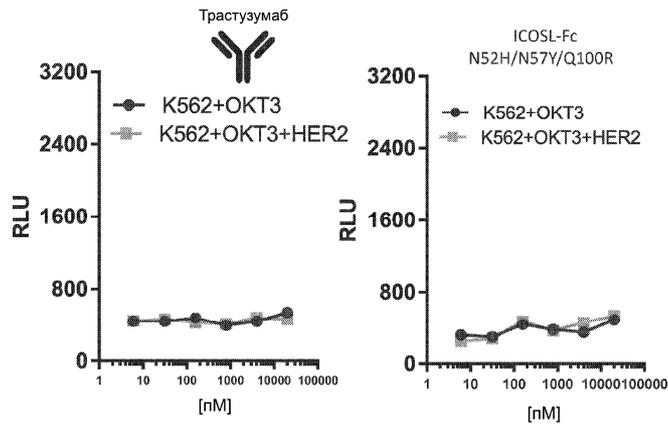
Пролиферация CD8 Т-клеток



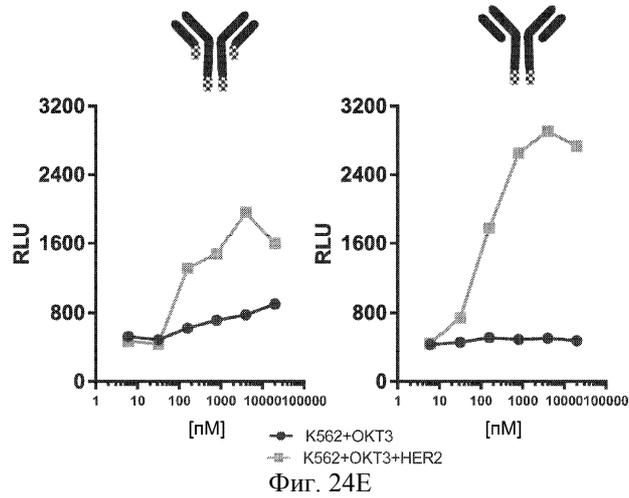
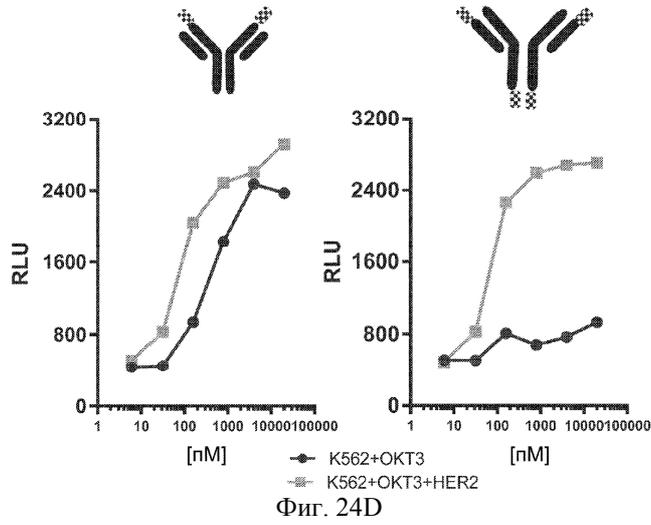
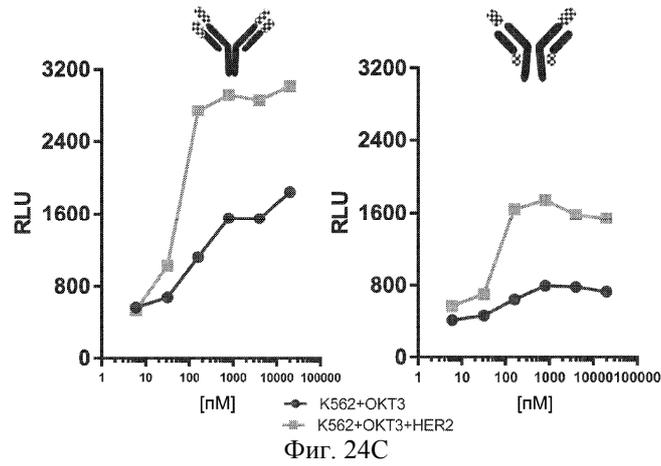
Фиг. 23В

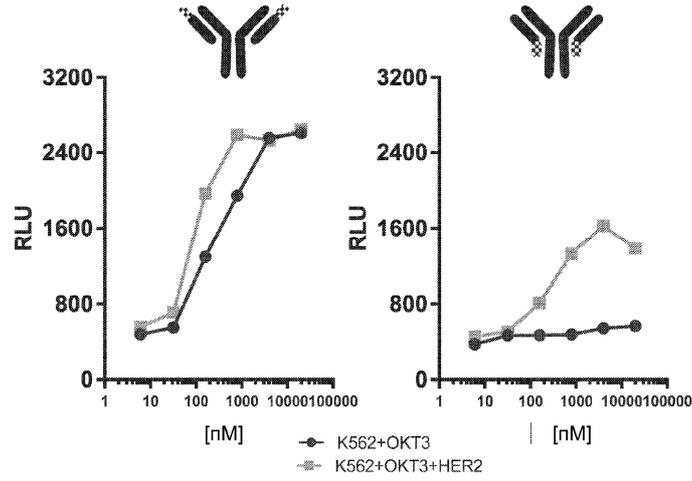


Фиг. 24А

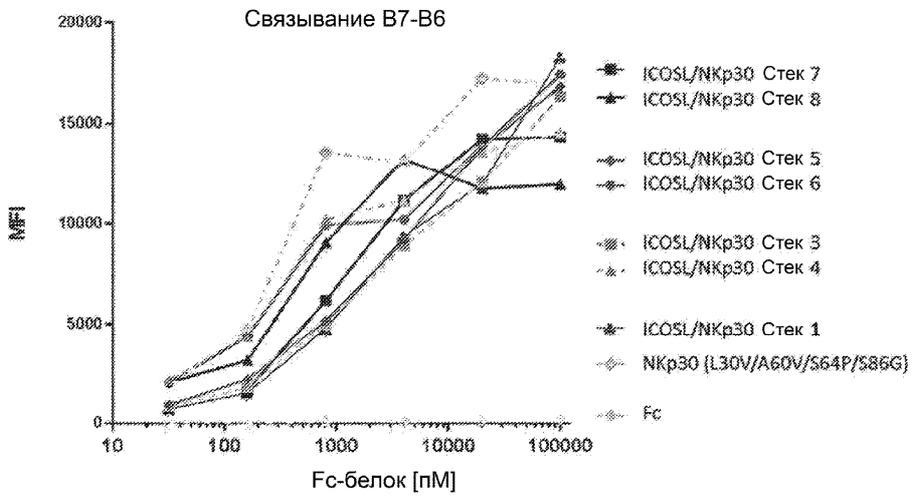


Фиг. 24В

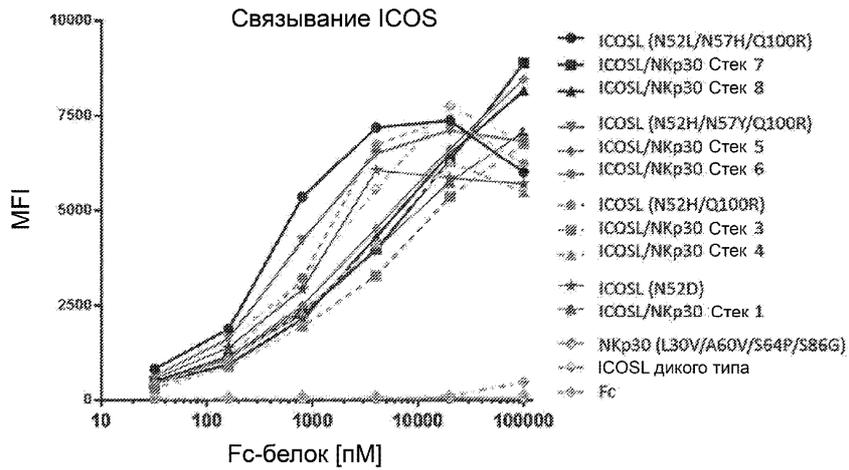




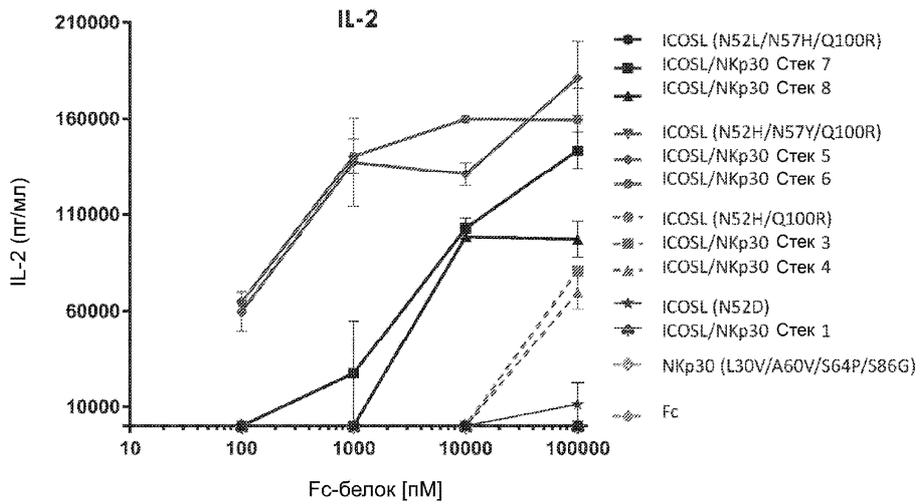
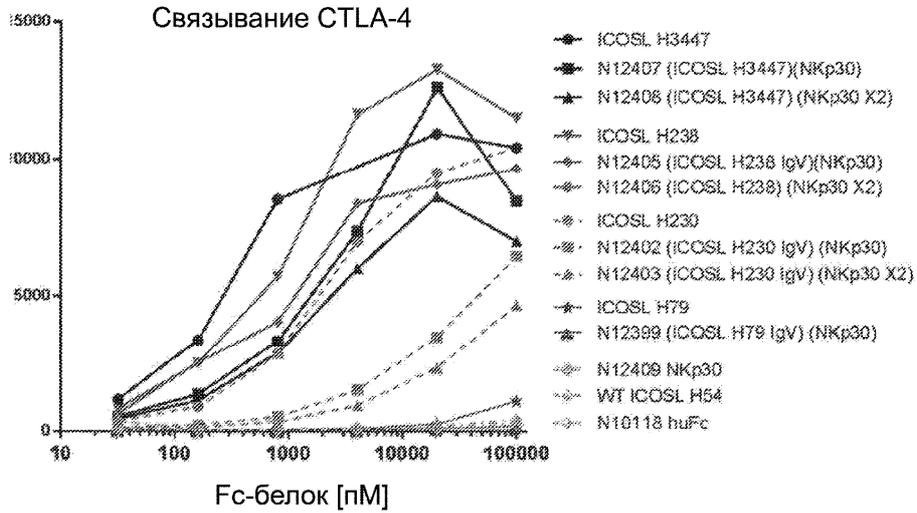
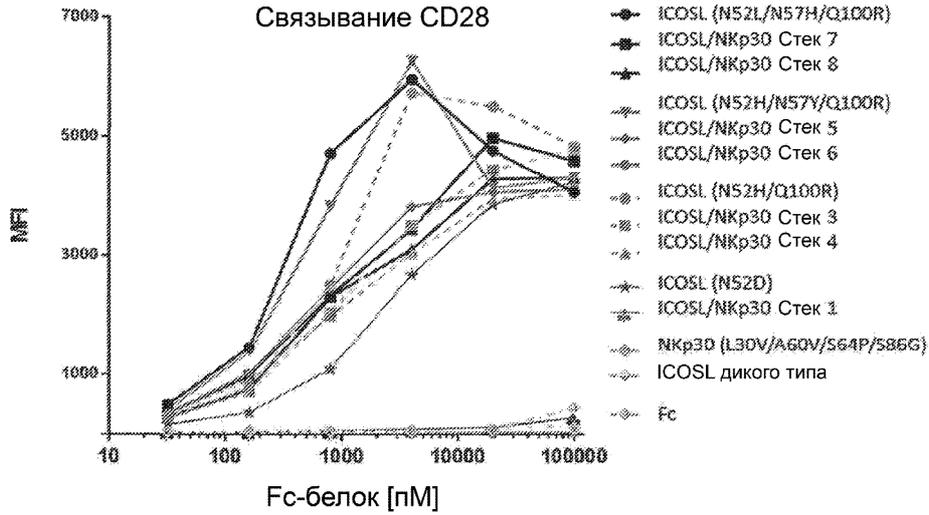
Фиг. 24F

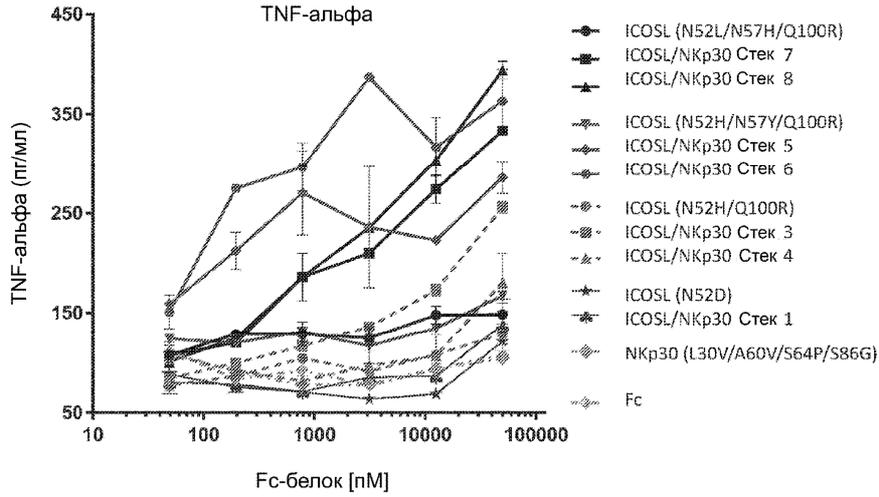


Фиг. 25А

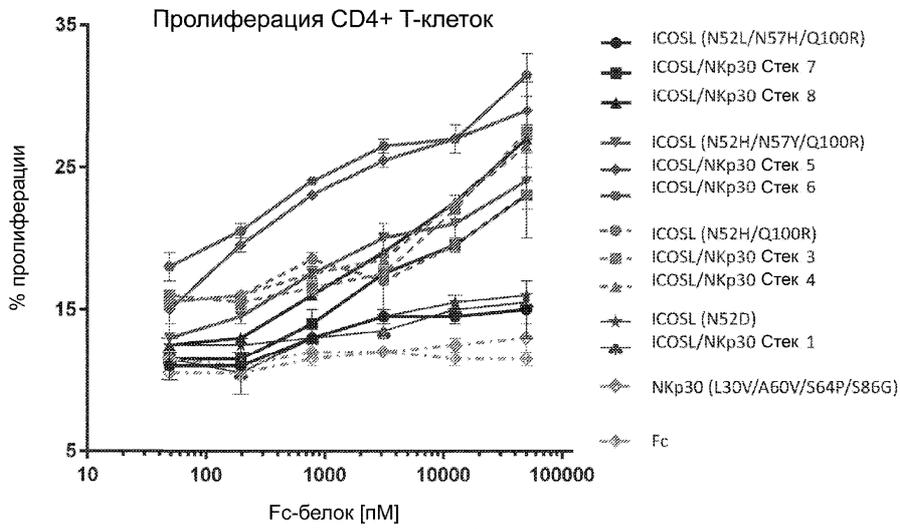


Фиг. 25В

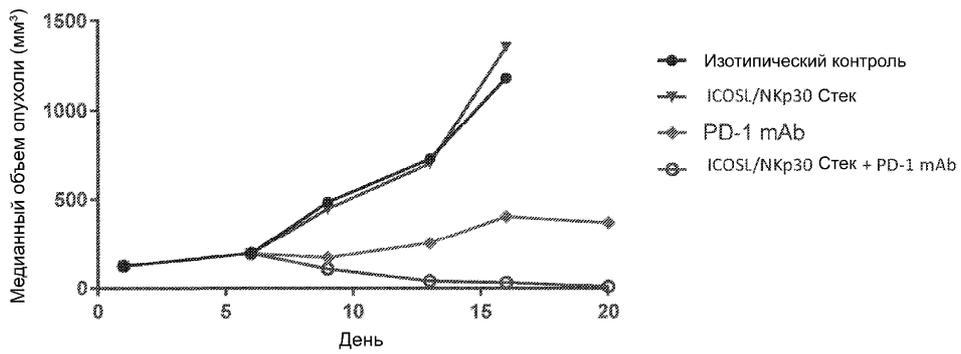




Фиг. 26B

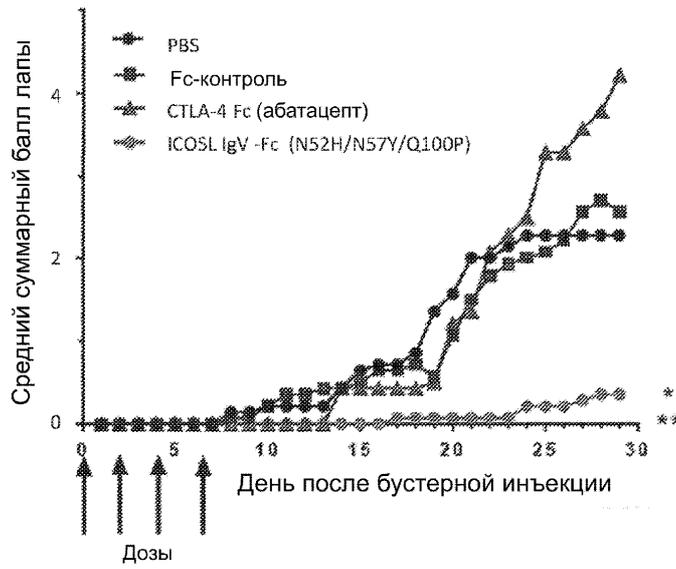


Фиг. 27



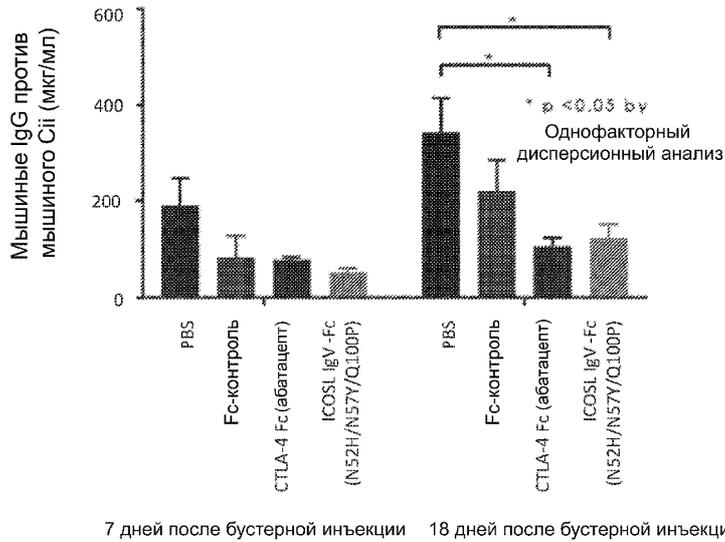
Фиг. 28

Баллы лапы в зависимости от времени в модели CIA

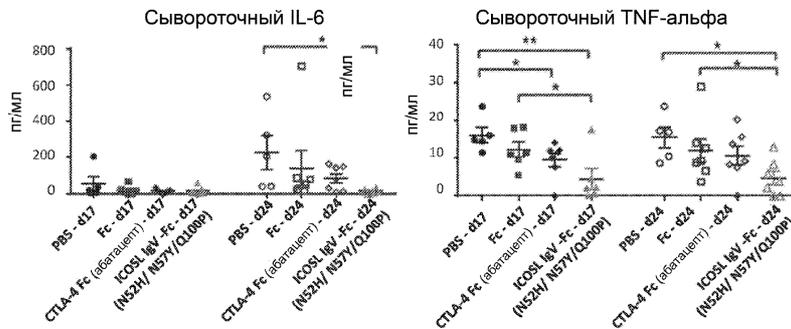


Фиг. 29А

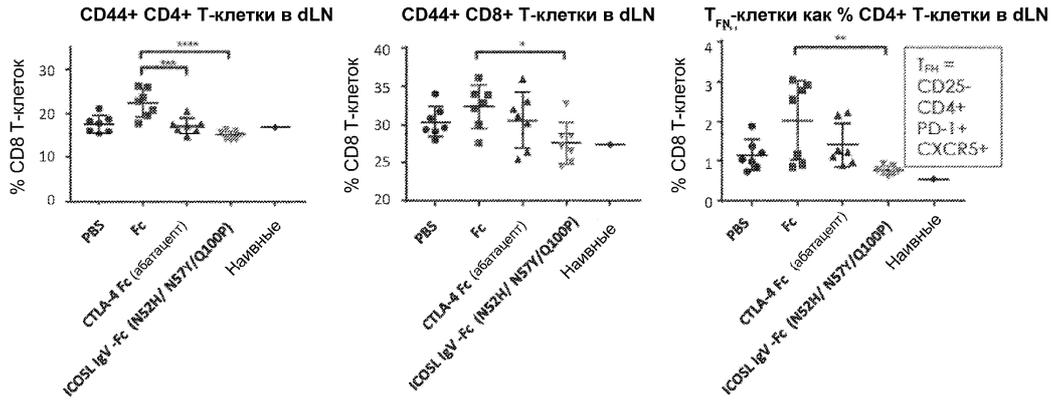
IgG против мышиногo коллагена в сыворотке мыши



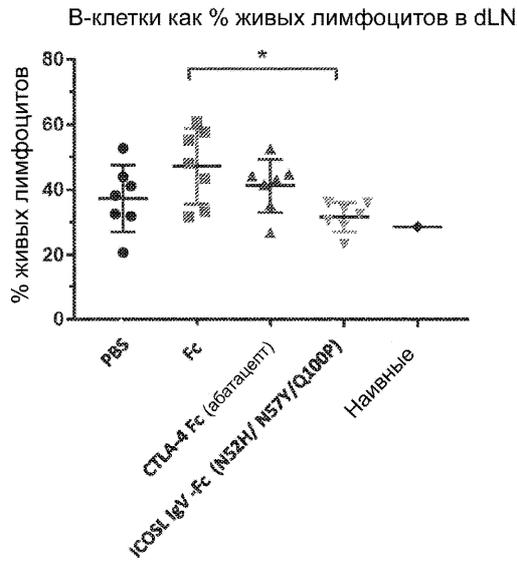
Фиг. 29В



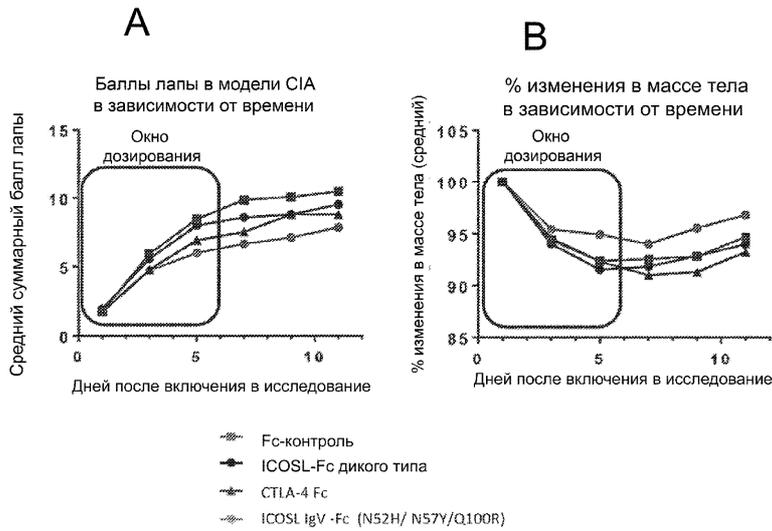
Фиг. 29С



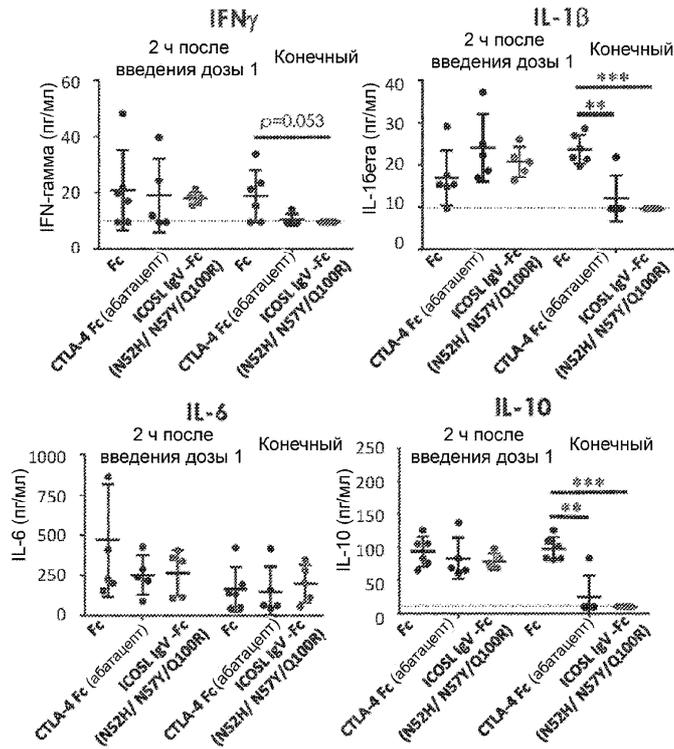
Фиг. 29D



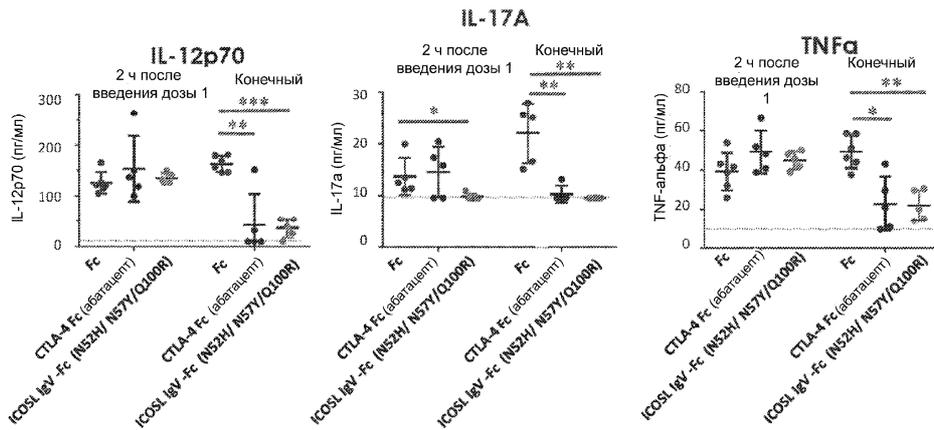
Фиг. 29E



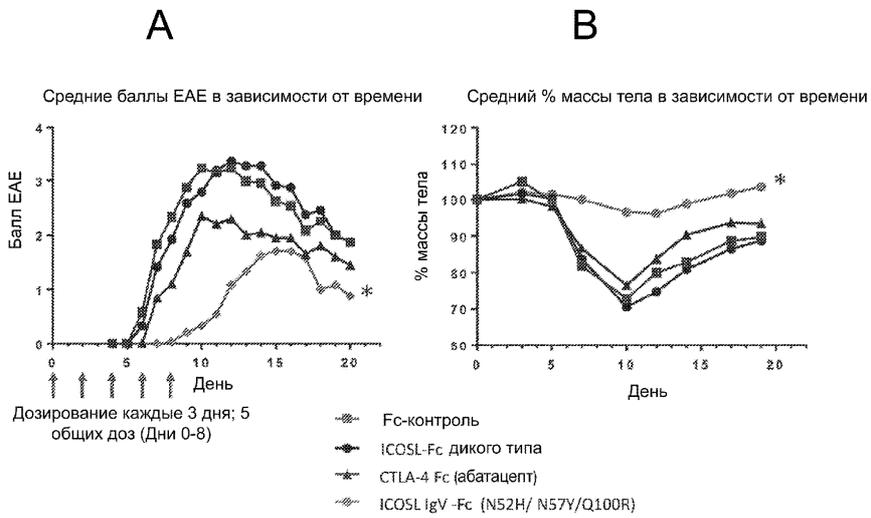
Фиг. 30



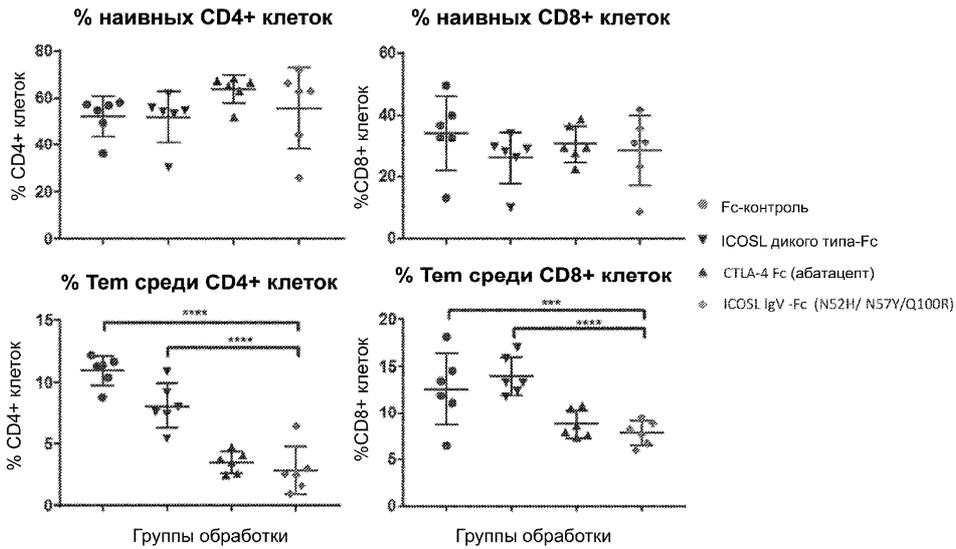
Фиг. 30С



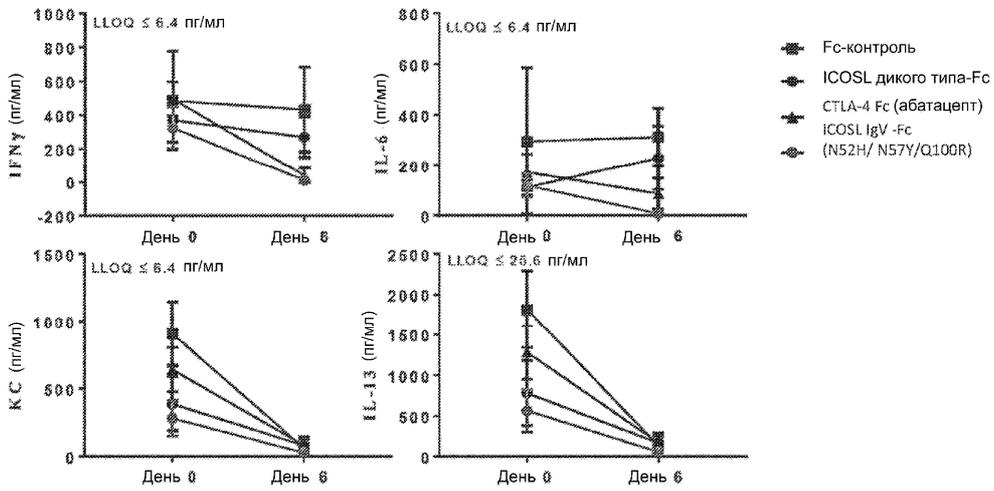
Фиг. 30D



Фиг. 31

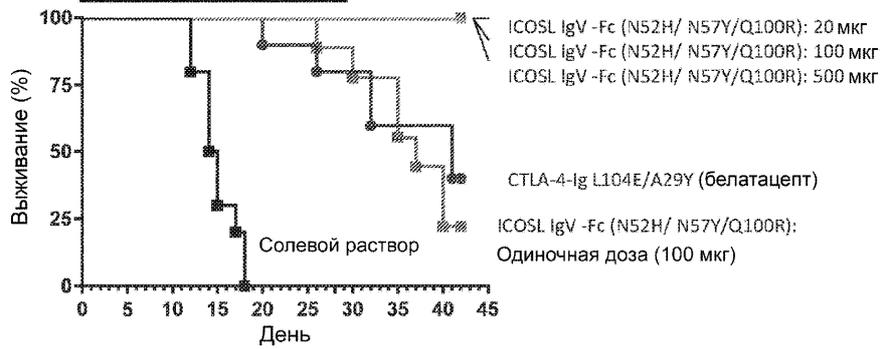


Фиг. 31С

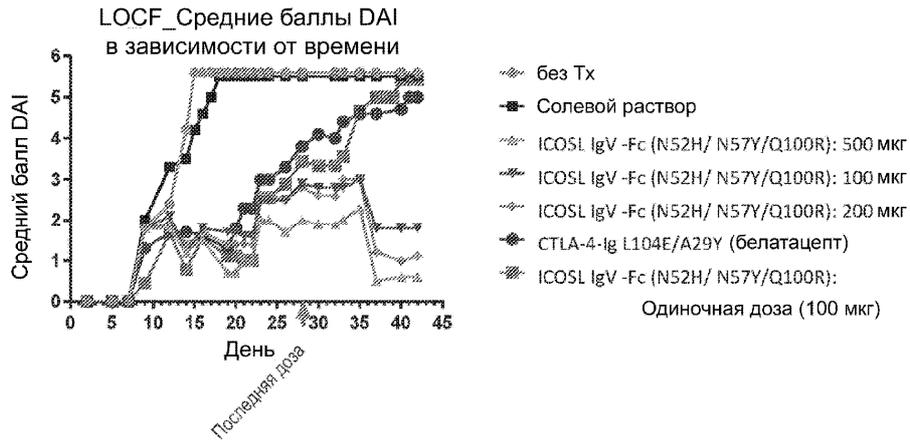


Фиг. 31D

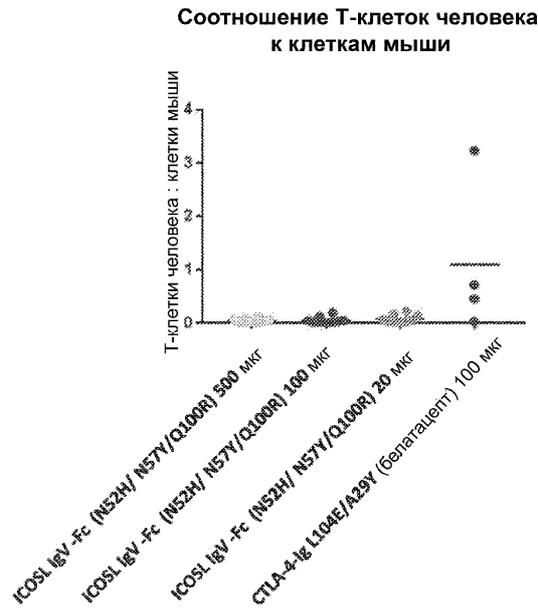
Схема дозирования:
3 раза/неделю × 4 недели



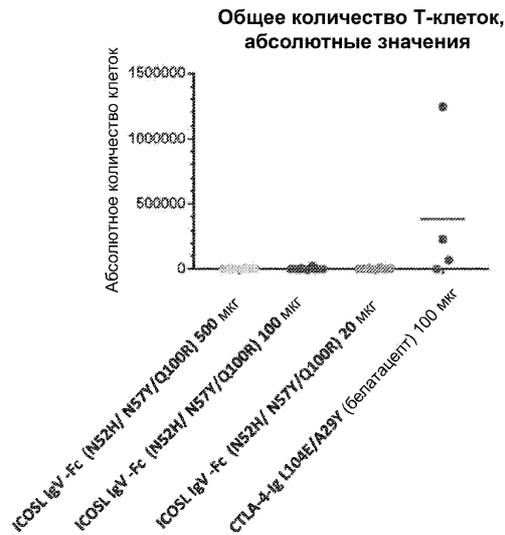
Фиг. 32А



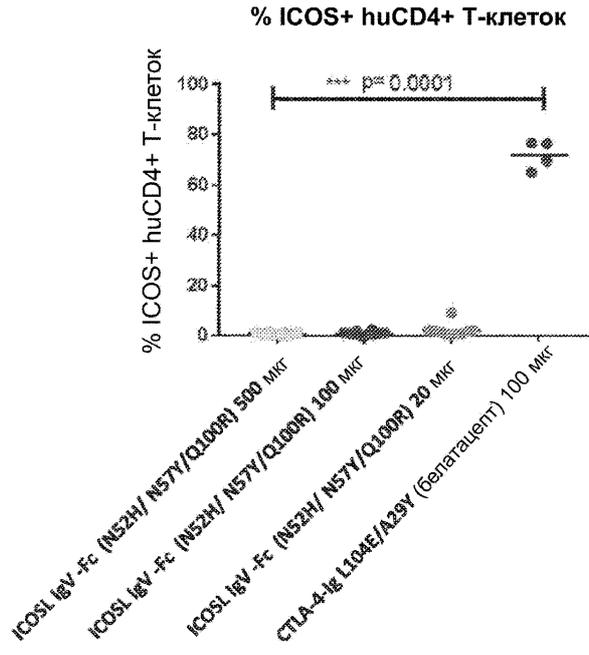
Фиг. 32В



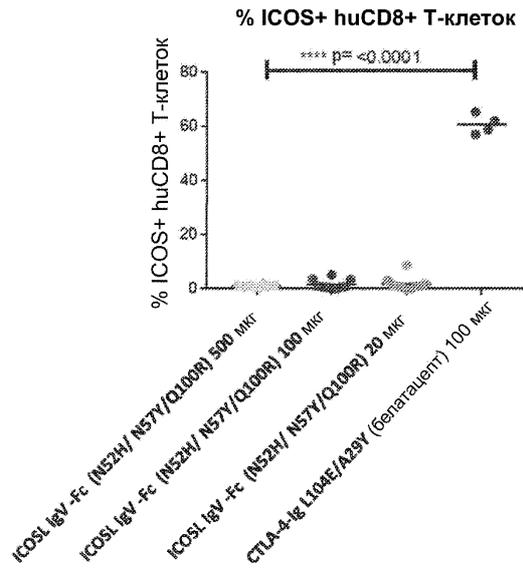
Обработка
Фиг. 33А



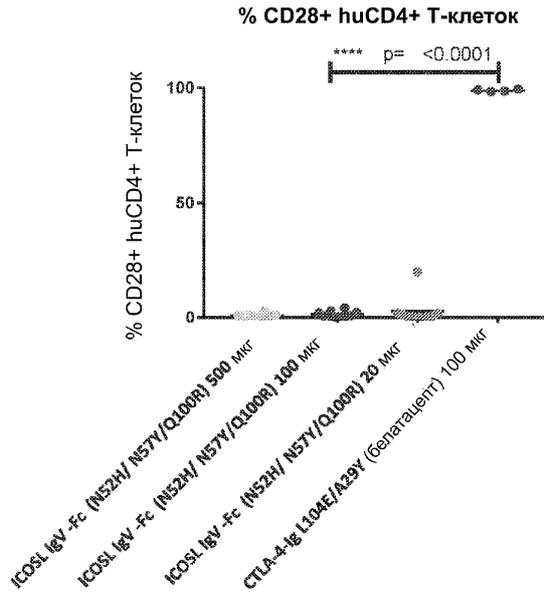
Обработка
Фиг. 33В



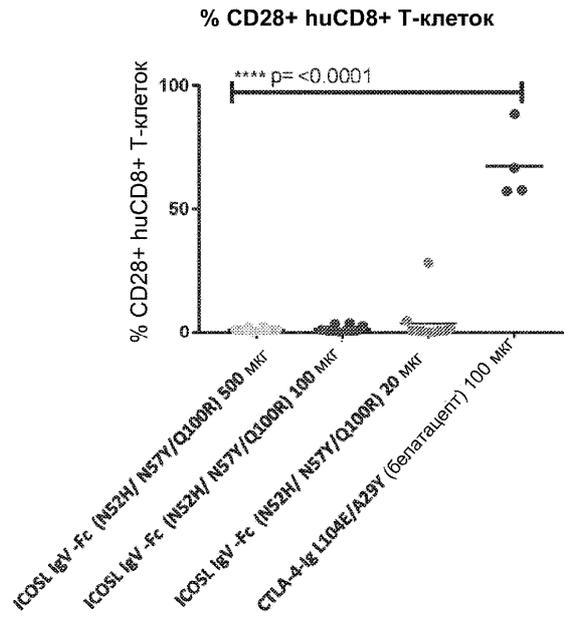
Обработка
Фиг. 33С



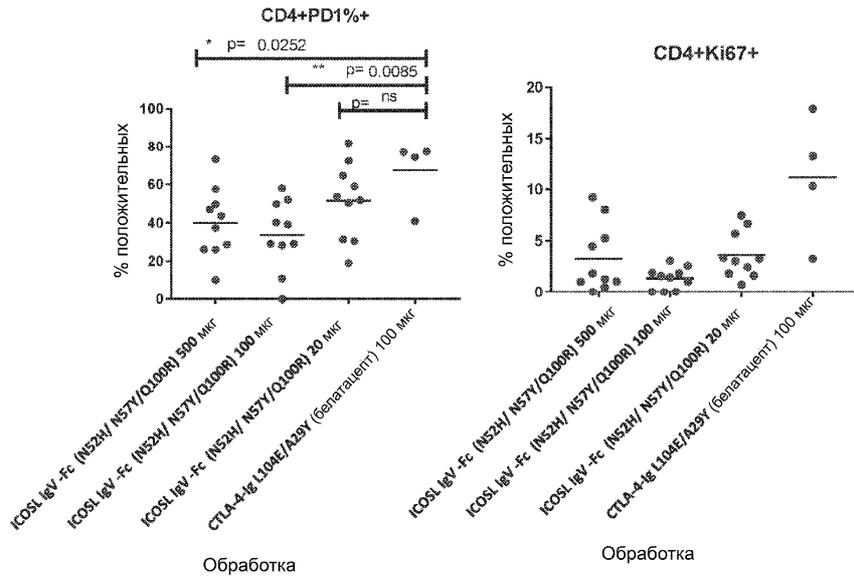
Обработка
Фиг. 33D



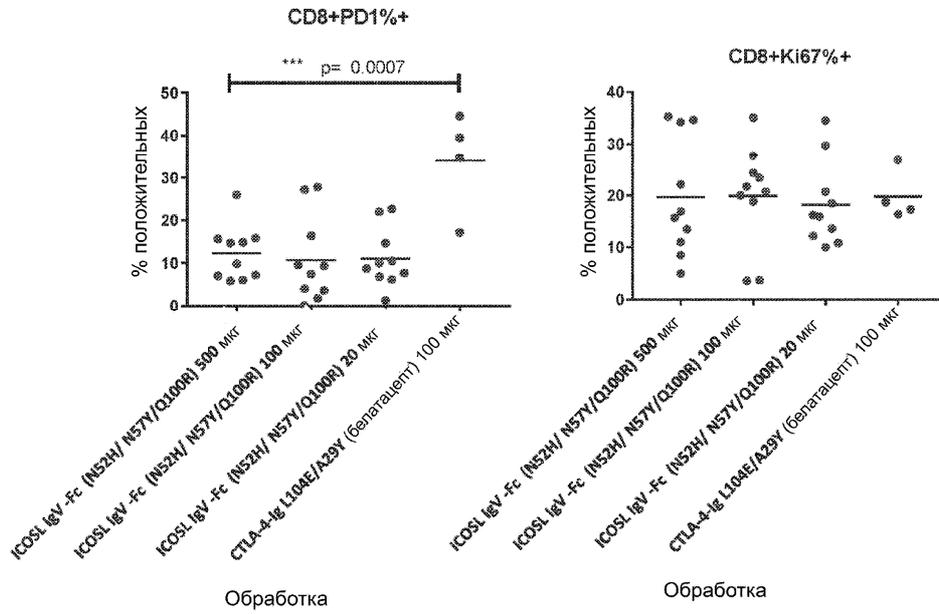
Обработка
Фиг. 33Е



Обработка
Фиг. 33F

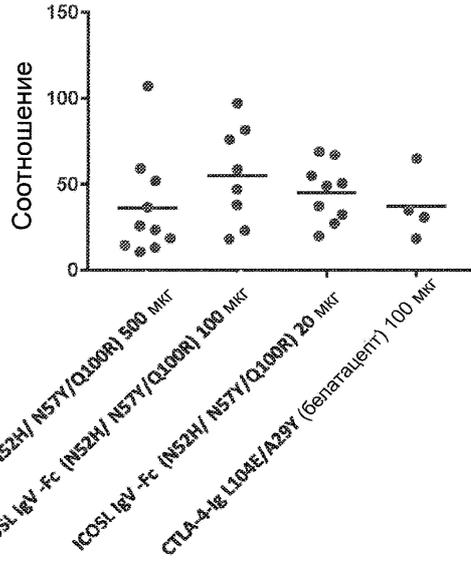


Фиг. 34А

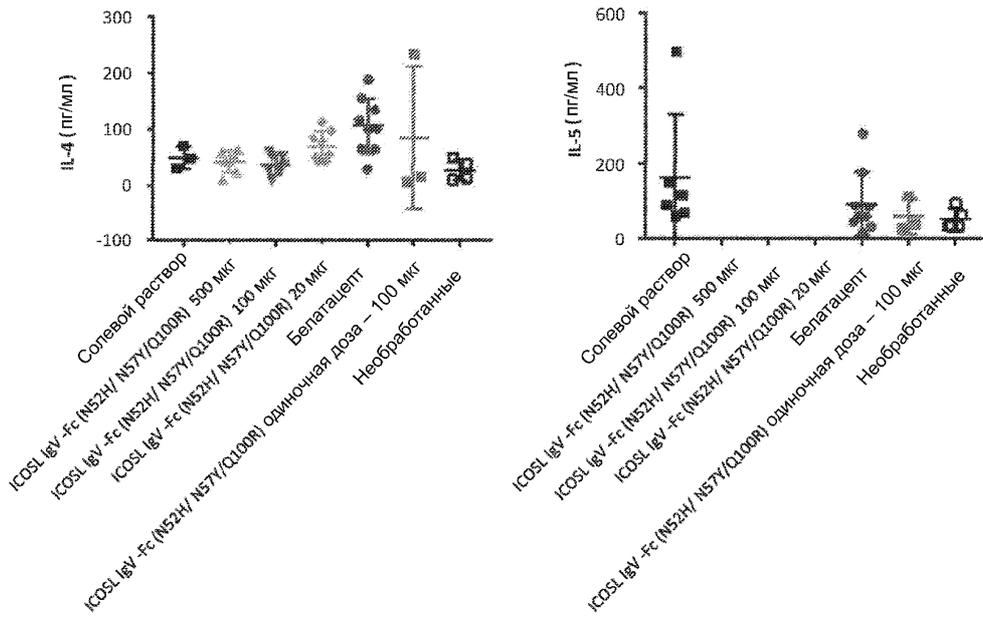


Фиг. 34В

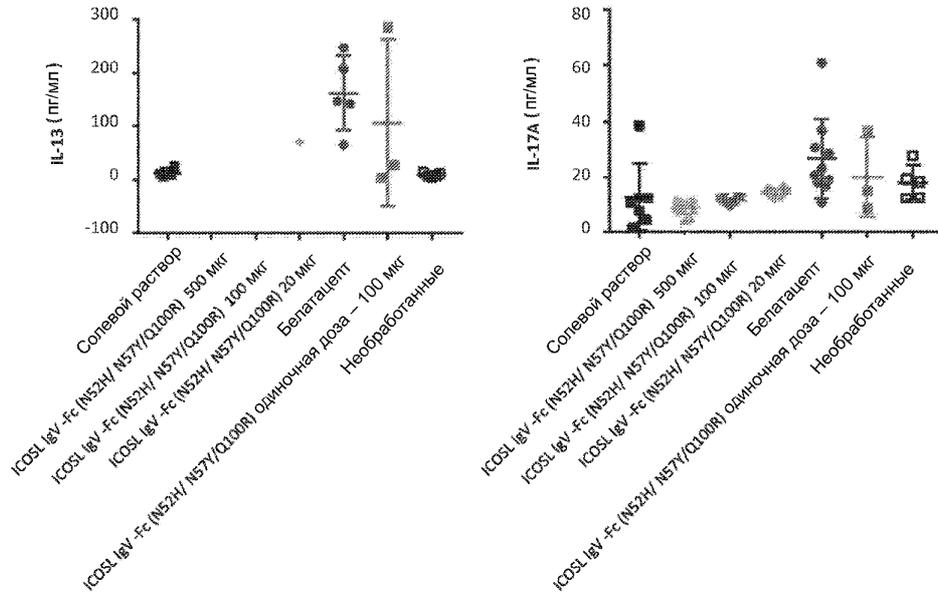
Teff: Соотношение Treg



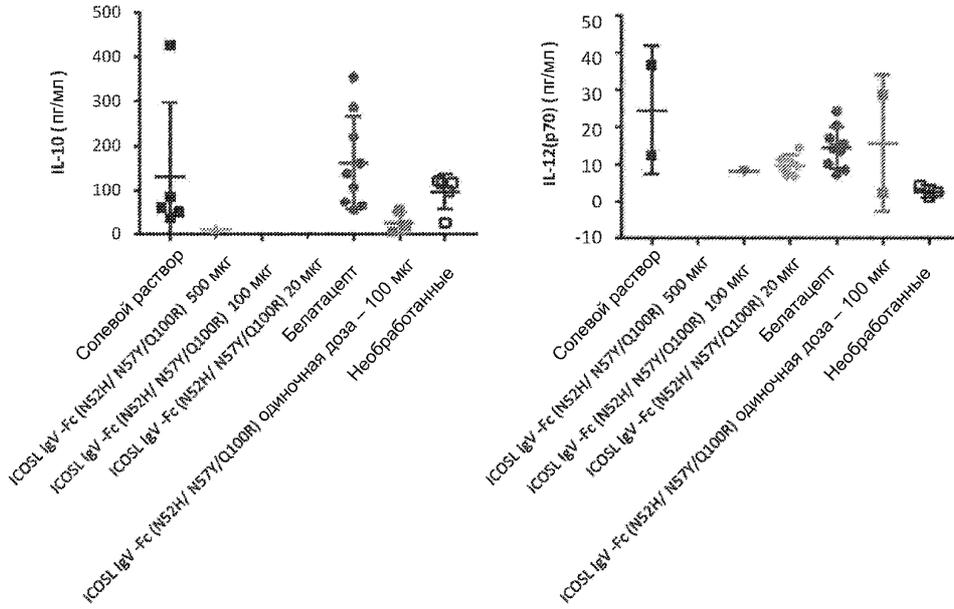
Обработка
Фиг. 34С



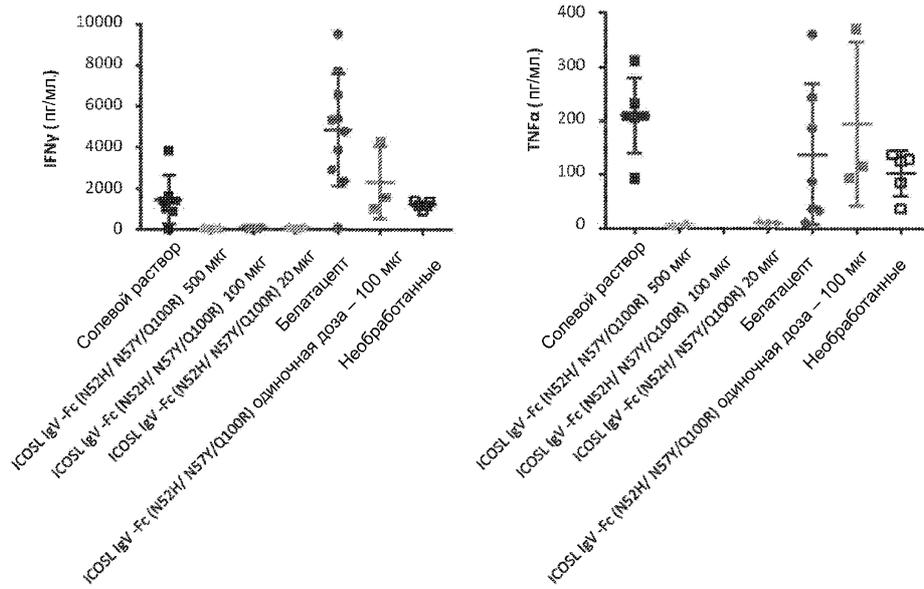
Фиг. 35А



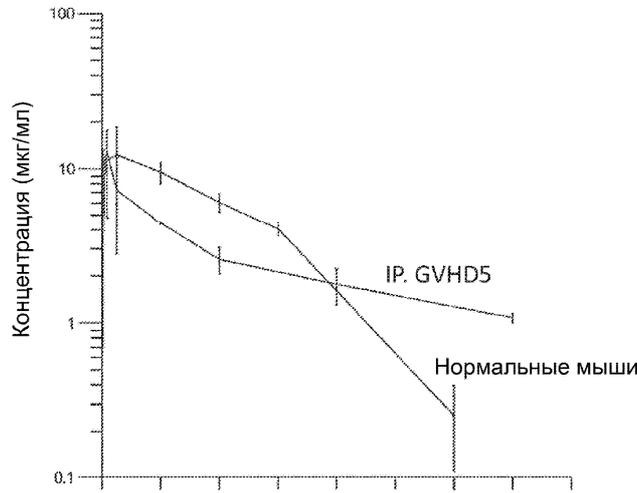
Фиг. 35В



Фиг. 35С

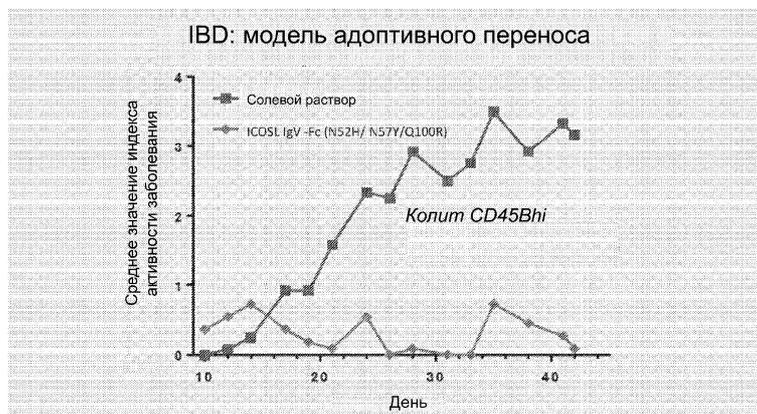


Фиг. 35D

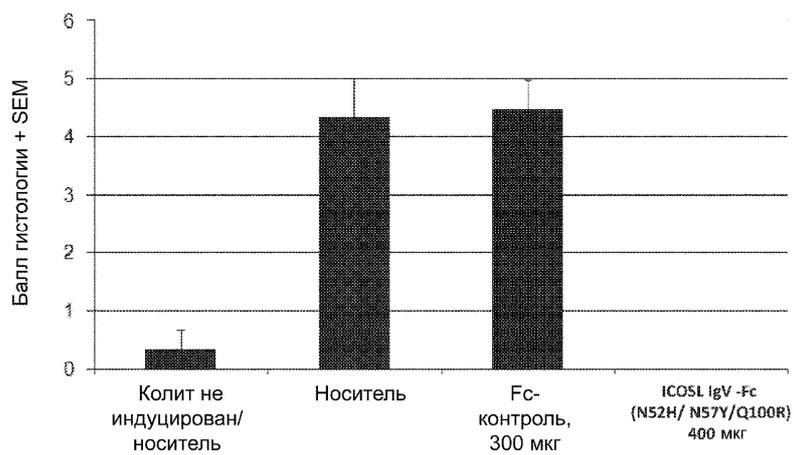


Исследование	Доза (мкг)	Стаж (мкг/мл)	T _{1/2} (день)	AUC (день*мкг/мл)
GVHD5	100	12.94	4.02	18.97
Нормальные мыши	100	12.30	0.84	30.04

Фиг. 35E



Фиг. 36A



Фиг. 36В

