

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(21) **201690485** (13) **A1**

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2016.08.31

(51) Int. Cl. **A61K 31/4045** (2006.01)
A61K 39/395 (2006.01)
A61P 35/02 (2006.01)

(22) Дата подачи заявки
2014.09.15

**(54) КОМБИНАЦИЯ ЭПИГЕНЕТИЧЕСКИХ ФАКТОРОВ И БИСПЕЦИФИЧЕСКИХ
СОЕДИНЕНИЙ, НАЦЕЛЕННЫХ НА CD33 И CD3, В ЛЕЧЕНИИ МИЕЛОИДНОГО
ЛЕЙКОЗА**

(31) **61/877,714**

(32) **2013.09.13**

(33) **US**

(86) **PCT/EP2014/069575**

(87) **WO 2015/036583 2015.03.19**

(88) **2015.07.02**

(71) Заявитель:

**ЭМДЖЕН ИНК. (US); ЭМДЖЕН
РИСЁЧ (МИУНИХ) ГМБХ (DE)**

(72) Изобретатель:

**Уолтер Роланд Б. (US), Зубклеве
Марион, Крупка Кристина (DE)**

(74) Представитель:

Поликарпов А.В. (RU)

(57) Согласно настоящему изобретению предложена комбинация эпигенетических факторов и биспецифических соединений, нацеленных на CD33 и CD3, в лечении миелоидного лейкоза, где эпигенетический фактор выбран из группы, состоящей из ингибиторов гистондеацетилазы (HDAC), ингибиторов ДНК-метилтрансферазы (DNMT) I, гидроксимочевины, гранулоцитарного колониестимулирующего фактора (G-CSF), ингибиторов гистондеметидазы и ATRA (полностью транс-ретиноевая кислота). Соответственно согласно изобретению предложена фармацевтическая композиция, содержащая соединение, нацеленное на CD33, и по меньшей мере один эпигенетический фактор, и эпигенетический фактор для применения в уменьшении интенсивности и/или лечении миелоидного лейкоза, где данный эпигенетический фактор увеличивает чувствительность пациента к соединению, нацеленному на CD33. Кроме того, согласно изобретению предложено применение по меньшей мере одного эпигенетического фактора для увеличения чувствительности пациента с миелоидным лейкозом к лечению соединением, нацеленным на CD33, способ лечения миелоидного лейкоза, включающий введение пациенту, нуждающемуся в этом, по меньшей мере одного эпигенетического фактора и соединения, нацеленного на CD33, и набор, содержащий фармацевтическую композицию по изобретению или эпигенетический фактор по изобретению и биспецифическое соединение, нацеленное на CD33.

A1

201690485

201690485

A1

КОМБИНАЦИЯ ЭПИГЕНЕТИЧЕСКИХ ФАКТОРОВ И БИСПЕЦИФИЧЕСКИХ СОЕДИНЕНИЙ, НАЦЕЛЕННЫХ НА CD33 И CD3, В ЛЕЧЕНИИ МИЕЛОИДНОГО ЛЕЙКОЗА

ОБЛАСТЬ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Согласно настоящему изобретению предложена комбинация эпигенетических факторов и биспецифических соединений, нацеленных на CD33 и CD3, в лечении миелоидного лейкоза, где эпигенетический фактор выбран из группы, состоящей из следующих: ингибиторы гистондеацетилазы (HDAC), ингибиторы ДНК-метилтрансферазы (DNMT) I, гидроксимочевина, гранулоцитарный колониестимулирующий фактор (G-CSF), ингибиторы деметилазы гистонов и ATRA (полностью *транс*-ретиноевая кислота). Соответственно, согласно изобретению предложена фармацевтическая композиция, содержащая соединение, нацеленное на CD33, и по меньшей мере один эпигенетический фактор, и эпигенетический фактор для применения в уменьшении интенсивности и/или лечении миелоидного лейкоза, где данный эпигенетический фактор увеличивает чувствительность пациента к соединению, нацеленному на CD33. Кроме того, согласно изобретению предложено применение по меньшей мере одного эпигенетического фактора для повышения чувствительности пациента с миелоидным лейкозом к лечению соединением, нацеленным на CD33, способ лечения миелоидного лейкоза, включающий введение пациенту, нуждающемуся в этом, по меньшей мере одного эпигенетического фактора и соединения, нацеленного на CD33, и набор, содержащий фармацевтическую композицию по изобретению или эпигенетический фактор по изобретению и биспецифическое соединение, нацеленное на CD33.

ПРЕДШЕСТВУЮЩИЙ УРОВЕНЬ ТЕХНИКИ

Несмотря на некоторые постепенные улучшения на протяжении последних десятилетий с применением интенсивных терапий, включая традиционную химиотерапию многими агентами и трансплантацию аллогенных стволовых клеток (SCT), выживаемость пациентов с острым миелоидным лейкозом (AML) остается низкой, и пациенты подвергаются высокому риску заболеваемости и смертности, связанных с лечением. Например, хотя и оказалось, что SCT обеспечивает мощный противолейкозный эффект, который может приводить к устранению устойчивых к химиотерапии лейкозных клеток, у

большого числа пациентов будет развиваться выраженное заболевание «трансплантат против хозяина» (GvH), которое, в конечном счете, будет смертельным для многих из них. Для многих пациентов, в частности тех, которым не подходят такие стратегии интенсивной терапии, срочно подбирают новые возможные методы лечения, включая иммунотерапевтические подходы. Многообещающей иммунотерапевтической стратегией, лишенной реакций GvH, является набор собственных Т-клеток пациента *in vivo* и повторное их нацеливание непосредственно на лейкозные клетки.

Данный подход стал осуществимым благодаря новому классу биспецифических одноцепочечных антител, которые направляют цитотоксические Т-лимфоциты к заданным поверхностным антигенам на опухолевых клетках (Baeuerle et al. Curr Opin Mol Ther. 2009;11:22-30). Клиническое доказательство концепции было предоставлено с использованием блинатумомаба, биспецифического антитела, направленного как на поверхностный антиген В-клеток CD19, так и на компонент CD3ε комплекса рецептора Т-клеток. Его терапевтическая эффективность была показана для пациентов с В-клеточными лимфомами и острым лимфобластным лейкозом (ALL) из клеток-предшественников В-лимфоцитов.

Острый миелоидный лейкоз (AML) служил в качестве парадигмы для терапевтического применения моноклональных антител из-за хорошо определенных антигенов клеточной поверхности и легкой доступности опухоли. Наиболее исследованной мишенью к настоящему времени является CD33 – молекула клеточной адгезии, зависящая от сиаловой кислоты, известная как антиген миелоидной дифференциации, находящийся на бластах AML у большинства пациентов и, возможно, на лейкозных стволовых клетках у некоторых из них. В то время как интактное гуманизированное антитело против CD33 линтузумаб индуцировало полную ремиссию у отдельных пациентов в исследовании фазы I и II одного агента, в исследовании фазы III при его объединении со схемой тройной химиотерапии не было обнаружено преимущества для выживания.

КРАТКОЕ ИЗЛОЖЕНИЕ СУЩНОСТИ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Согласно настоящему изобретению предложена фармацевтическая композиция, содержащая соединение, нацеленное на CD33, и по меньшей мере один эпигенетический фактор, где:

(а) соединение, нацеленное на CD33, представляет собой биспецифическую конструкцию, содержащую первый связывающий домен, специфически связывающийся с CD33, и второй связывающий домен, специфически связывающийся с CD3; и

(б) по меньшей мере один эпигенетический фактор выбран из группы, состоящей из следующих: ингибиторы гистондеацетилазы (HDAC), ингибиторы ДНК-метилтрансферазы (DNMT) I, гидроксимочевина, гранулоцитарный колониестимулирующий фактор (G-CSF), ингибиторы гистонметилтрансферазы (HMT) и ATRA (полностью *транс*-ретиноевая кислота).

В одном воплощении фармацевтическая композиция по изобретению отличается тем, что по меньшей мере один эпигенетический фактор выбран из группы, включающей:

(а) ингибитор гистондеацетилазы (HDAC), выбранный из группы, состоящей из следующих: панобиностат, вориностат, ромидеписин, N-ацетилдиналин, белиностат, гивиностат, энтиностат, моцетиностат, EVP-0334, SRT501, CUDC-101, квизиностат, абексиностат, LAQ824 и вальпроевая кислота;

(б) ингибитор ДНК-метилтрансферазы (DNMT) I, выбранный из группы, состоящей из следующих: 5-азацитидин, децитабин, гидралазин, зебуларин, прокаинамид, (-)-эпигаллокатехин-3-галлат, MG98, RG108 и SGI-110; и

(в) ингибитор гистонметилтрансферазы (HMT), выбранный из группы, состоящей из ингибитора деметилазы LSD1 (KDM1A) и хетоцина.

Согласно изобретению также предложена фармацевтическая композиция, где:

(а) эпигенетический фактор вводят до введения соединения, нацеленного на CD33;

(б) эпигенетический фактор вводят после введения соединения, нацеленного на CD33; или

(в) эпигенетический фактор и соединение, нацеленное на CD33, вводят одновременно.

Согласно изобретению дополнительно предложена фармацевтическая композиция, где первую дозу эпигенетического фактора вводят до начала введения соединения, нацеленного на CD33.

Кроме того, согласно изобретению дополнительно предложена фармацевтическая композиция, где введение эпигенетического фактора продолжается во время введения соединения, нацеленного на CD33.

В одном воплощении фармацевтическая композиция по изобретению отличается тем, что биспецифическая конструкция представляет собой конструкцию биспецифического антитела.

В предпочтительном воплощении фармацевтической композиции по изобретению конструкция биспецифического антитела представляет собой конструкцию биспецифического одноцепочечного антитела.

Для фармацевтической композиции по изобретению также предпочтительно, что конструкция биспецифического антитела связывается с CD3 человека и яванского макака и с CD33 человека и яванского макака.

В одном воплощении фармацевтической композиции по изобретению конструкция биспецифического антитела содержит:

- первый связывающий домен, специфически связывающийся с CD33 и содержащий цепь VL, имеющую аминокислотную последовательность, показанную в SEQ ID NO: 6, 24, 42, 60, 78, 96, 114 и 132, и цепь VH, имеющую аминокислотную последовательность, показанную в SEQ ID NO: 1, 19, 37, 55, 73, 91, 109 и 127; и

- второй связывающий домен, специфически связывающийся с CD3 и содержащий цепь VL, имеющую аминокислотную последовательность, показанную в SEQ ID NO: 154, 157, 160, 163, 166, 169 и 172, и цепь VH, имеющую аминокислотную последовательность, показанную в SEQ ID NO: 155, 158, 161, 164, 167, 170 и 173.

В предпочтительном воплощении фармацевтической композиции конструкция биспецифического антитела содержит аминокислотную последовательность, показанную в любой из SEQ ID NO: 13, 15, 17, 31, 33, 35, 49, 51, 53, 67, 69, 71, 85, 87, 89, 103, 105, 107, 121, 123, 125, 139, 141, 143, 148, 150, 152, 215, 217, 219, 221, 223, 225 и 227.

Фармацевтическая композиция по изобретению предназначена для лечения миелоидного лейкоза, экспрессирующего CD33. Предпочтительно миелоидный лейкоз выбран из группы, состоящей из следующих: острый миелобластный лейкоз, хронический нейтрофильный лейкоз, миелоидный дендритноклеточный лейкоз, хронический миелогенный лейкоз в фазе

акселерации, острый миеломоноцитарный лейкоз, ювенильный миеломоноцитарный лейкоз, хронический миеломоноцитарный лейкоз, острый базофильный лейкоз, острый эозинофильный лейкоз, хронический эозинофильный лейкоз, острый мегакариобластный лейкоз, эссенциальный тромбоцитоз, острый эритроидный лейкоз, истинная полицитемия, миелодиспластический синдром, острый панмиелоз, остеобластокластома и острый бифенотипический лейкоз.

В альтернативном воплощении изобретения предложен эпигенетический фактор для применения в уменьшении интенсивности и/или лечении миелоидного лейкоза, где данный эпигенетический фактор повышает чувствительность пациента к соединению, нацеленному на CD33, где

(а) соединение, нацеленное на CD33, представляет собой биспецифическую конструкцию, содержащую первый связывающий домен, специфически связывающийся с CD33, и второй связывающий домен, специфически связывающийся с CD3; и

(б) по меньшей мере один эпигенетический фактор выбран из группы, состоящей из следующих: ингибиторы гистондеацетилазы (HDAC), ингибиторы ДНК-метилтрансферазы (DNMT) I, гидроксимочевина, гранулоцитарный колониестимулирующий фактор (G-CSF), ингибиторы гистонметилтрансферазы (HMT) и ATRA (полностью *транс*-ретиноевая кислота).

В одном воплощении эпигенетического фактора по изобретению, эпигенетический фактор выбран из группы, включающей:

(а) ингибитор гистондеацетилазы (HDAC), выбранный из группы, состоящей из следующих: панобиностат, вориностат, ромидеписин, N-ацетилдиналин, белиностат, гивиностат, энтиностат, моцетиностат, EVP-0334, SRT501, CUDC-101, квизиностат, абексиностат, LAQ824 и вальпроевая кислота;

(б) ингибитор ДНК-метилтрансферазы (DNMT) I, выбранный из группы, состоящей из следующих: 5-азацитидин, децитабин, гидралазин, зебуларин, прокаинамид, (-)-эпигаллокатехин-3-галлат, MG98, RG108 и SGI-110; и

(в) ингибитор гистонметилтрансферазы (HMT), выбранный из группы, состоящей из ингибитора деметилазы LSD1 (KDM1A) и хетоцина.

Кроме того, в одном воплощении эпигенетического фактора по изобретению

(а) эпигенетический фактор вводят до введения соединения, нацеленного на CD33;

(б) эпигенетический фактор вводят после введения соединения, нацеленного на CD33; или

(в) эпигенетический фактор и соединение, нацеленное на CD33, вводят одновременно.

Для эпигенетического фактора по изобретению является предпочтительным то, что первую дозу эпигенетического фактора вводят до начала введения соединения, нацеленного на CD33.

Предпочтительно введение эпигенетического фактора по изобретению продолжают во время введения соединения, нацеленного на CD33.

Для эпигенетического фактора по изобретению также является предпочтительным то, что биспецифическая конструкция представляет собой конструкцию биспецифического антитела.

В одном воплощении эпигенетического фактора по изобретению конструкция биспецифического антитела представляет собой конструкцию биспецифического одноцепочечного антитела.

Для эпигенетического фактора по изобретению является предпочтительным то, что конструкция биспецифического антитела связывается с CD3 и CD33 человека и яванского макака.

Для эпигенетического фактора по изобретению также является предпочтительным то, что конструкция биспецифического антитела содержит

- первый связывающий домен, специфически связывающийся с CD33 и содержащий цепь VL, имеющую аминокислотную последовательность, показанную в SEQ ID NO: 6, 24, 42, 60, 78, 96, 114 и 132, и цепь VH, имеющую аминокислотную последовательность, показанную в SEQ ID NO: 1, 19, 37, 55, 73, 91, 109 и 127; и

- второй связывающий домен, специфически связывающийся с CD3 и содержащий цепь VL, имеющую аминокислотную последовательность, показанную в SEQ ID NO: 154, 157, 160, 163, 166, 169 и 172, и цепь VH, имеющую аминокислотную последовательность, показанную в SEQ ID NO: 155, 158, 161, 164, 167, 170 и 173.

В одном воплощении эпигенетического фактора по изобретению конструкция биспецифического антитела содержит аминокислотную

последовательность, показанную в любой из SEQ ID NO: 13, 15, 17, 31, 33, 35, 49, 51, 53, 67, 69, 71, 85, 87, 89, 103, 105, 107, 121, 123, 125, 139, 141, 143, 148, 150, 152, 215, 217, 219, 221, 223, 225 и 227.

В одном воплощении эпигенетического фактора по изобретению миелоидный лейкоз выбран из группы, состоящей из следующих: острый миелобластный лейкоз, хронический нейтрофильный лейкоз, миелоидный дендритноклеточный лейкоз, хронический миелогенный лейкоз в фазе акселерации, острый миеломоноцитарный лейкоз, ювенильный миеломоноцитарный лейкоз, хронический миеломоноцитарный лейкоз, острый базофильный лейкоз, острый эозинофильный лейкоз, хронический эозинофильный лейкоз, острый мегакариобластный лейкоз, эссенциальный тромбоцитоз, острый эритроидный лейкоз, истинная полицитемия, миелодиспластический синдром, острый панмиелоз, остеобластокластома и острый бифенотипический лейкоз.

В альтернативном воплощении изобретения предложено применение по меньшей мере одного эпигенетического фактора для повышения чувствительности пациента с миелоидным лейкозом к лечению соединением, нацеленным на CD33, где

(а) соединение, нацеленное на CD33, представляет собой биспецифическую конструкцию, содержащую первый связывающий домен, специфически связывающийся с CD33, и второй связывающий домен, специфически связывающийся с CD3; и

(б) по меньшей мере один эпигенетический фактор выбран из группы, состоящей из следующих: ингибиторы гистондеацетилазы (HDAC), ингибиторы ДНК-метилтрансферазы (DNMT) I, гидроксимочевина, гранулоцитарный колониестимулирующий фактор (G-CSF), ингибиторы гистондеметилазы и ATRA (полностью *транс*-ретиноевая кислота).

В одном воплощении применения по изобретению по меньшей мере один эпигенетический фактор выбран из группы, включающей:

(а) ингибитор гистондеацетилазы (HDAC), выбранный из группы, состоящей из следующих: панобиностат, вориностат, ромидеписин, N-ацетилдиналин, белиностат, гивиностат, энтиностат, моцетиностат, EVP-0334, SRT501, CUDC-101, квизиностат, абексиностат, LAQ824 и вальпроевая кислота;

(б) ингибитор ДНК-метилтрансферазы (DNMT) I, выбранный из группы, состоящей из следующих: 5-азацитидин, децитабин, гидралазин, зебуларин, прокаионамид, (-)-эпигаллокатехин-3-галлат, MG98, RG108 и SGI-110; и

(в) ингибитор гистонметилтрансферазы (HMT), выбранный из группы, состоящей из ингибитора деметилазы LSD1 (KDM1A) и хетоцина.

Также в одном воплощении применения по изобретению

(а) эпигенетический фактор вводят до введения соединения, нацеленного на CD33;

(б) эпигенетический фактор вводят после введения соединения, нацеленного на CD33; или

(в) эпигенетический фактор и соединение, нацеленное на CD33, вводят одновременно.

В предпочтительном применении по любому из аспектов изобретения первую дозу эпигенетического фактора вводят до начала введения соединения, нацеленного на CD33.

Кроме того, в одном воплощении применения по изобретению введение эпигенетического фактора продолжают во время введения соединения, нацеленного на CD33.

В одном воплощении применения по изобретению биспецифическая конструкция представляет собой конструкцию биспецифического антитела.

В предпочтительном воплощении применения по изобретению конструкция биспецифического антитела представляет собой конструкцию биспецифического одноцепочечного антитела.

В одном воплощении применения по изобретению конструкция биспецифического антитела связывается с CD3 и CD33 человека и яванского макака.

Согласно одному воплощению применения по изобретению конструкция биспецифического антитела содержит

- первый связывающий домен, специфически связывающийся с CD33 и содержащий цепь VL, имеющую аминокислотную последовательность, показанную в SEQ ID NO: 6, 24, 42, 60, 78, 96, 114 и 132, и цепь VH, имеющую аминокислотную последовательность, показанную в SEQ ID NO: 1, 19, 37, 55, 73, 91, 109 и 127; и

- второй связывающий домен, специфически связывающийся с CD3 и содержащий цепь VL, имеющую аминокислотную последовательность, показанную в SEQ ID NO: 154, 157, 160, 163, 166, 169 и 172, и цепь VH, имеющую аминокислотную последовательность, показанную в SEQ ID NO: 155, 158, 161, 164, 167, 170 и 173.

В предпочтительном воплощении применения по изобретению конструкция биспецифического антитела содержит аминокислотную последовательность, показанную в любой из SEQ ID NO: 13, 15, 17, 31, 33, 35, 49, 51, 53, 67, 69, 71, 85, 87, 89, 103, 105, 107, 121, 123, 125, 139, 141, 143, 148, 150, 152, 215, 217, 219, 221, 223, 225 и 227.

Кроме того, в одном воплощении применения по изобретению миелоидный лейкоз выбран из группы, состоящей из следующих: острый миелобластный лейкоз, хронический нейтрофильный лейкоз, миелоидный дендритноклеточный лейкоз, хронический миелогенный лейкоз в фазе акселерации, острый миеломоноцитарный лейкоз, ювенильный миеломоноцитарный лейкоз, хронический миеломоноцитарный лейкоз, острый базофильный лейкоз, острый эозинофильный лейкоз, хронический эозинофильный лейкоз, острый мегакариобластный лейкоз, эссенциальный тромбоцитоз, острый эритроидный лейкоз, истинная полицитемия, миелодиспластический синдром, острый панмиелоз, остеобластокластома и острый бифенотипический лейкоз.

В другом альтернативном воплощении согласно изобретению предложен способ лечения миелоидного лейкоза, включающий введение пациенту, нуждающемуся в этом, по меньшей мере одного эпигенетического фактора и соединения, нацеленного на CD33, где

(а) соединение, нацеленное на CD33, представляет собой биспецифическую конструкцию, содержащую первый связывающий домен, специфически связывающийся с CD33, и второй связывающий домен, специфически связывающийся с CD3; и

(б) по меньшей мере один эпигенетический фактор выбран из группы, состоящей из следующих: ингибиторы гистондеацетилазы (HDAC), ингибиторы ДНК-метилтрансферазы (DNMT) I, гидроксимочевина, гранулоцитарный колониестимулирующий фактор (G-CSF), ингибиторы гистонметилтрансферазы (HMT) и ATRA (полностью *транс*-ретиноевая кислота).

В одном воплощении способа по изобретению по меньшей мере один эпигенетический фактор выбран из группы, включающей:

(а) ингибитор гистондеацетилазы (HDAC), выбранный из группы, состоящей из следующих: панобиностат, вориностат, ромидепсин, N-ацетилдиналин, белиностат, гивиностат, энтиностат, моцетиностат, EVP-0334, SRT501, CUDC-101, квизиностат, абексиностат, LAQ824 и вальпроевая кислота;

(б) ингибитор ДНК-метилтрансферазы (DNMT) I, выбранный из группы, состоящей из следующих: 5-азацитидин, децитабин, гидралазин, зебуларин, прокаинамид, (-)-эпигаллокатехин-3-галлат, MG98, RG108 и SGI-110; и

(в) ингибитор гистонметилтрансферазы (HMT), выбранный из группы, состоящей из ингибитора деметилазы LSD1 (KDM1A) и хетоцина.

Также в одном воплощении способа по изобретению

(а) эпигенетический фактор вводят до введения соединения, нацеленного на CD33;

(б) эпигенетический фактор вводят после введения соединения, нацеленного на CD33; или

(в) эпигенетический фактор и соединение, нацеленное на CD33, вводят одновременно.

В предпочтительном воплощении способа по изобретению первая доза эпигенетического фактора вводят до начала введения соединения, нацеленного на CD33.

Для способа по изобретению также предпочтительным является то, что введение эпигенетического фактора продолжают во время введения соединения, нацеленного на CD33.

В одном воплощении способа по изобретению биспецифическая конструкция представляет собой конструкцию биспецифического антитела.

Для способа по изобретению предпочтительным является то, что конструкция биспецифического антитела представляет собой конструкцию биспецифического одноцепочечного антитела.

Для способа по изобретению более предпочтительным является то, что конструкция биспецифического антитела связывается с CD3 и CD33 человека и яванского макака.

В одном воплощении способа по изобретению конструкция биспецифического антитела содержит

- первый связывающий домен, специфически связывающийся с CD33 и содержащий цепь VL, имеющую аминокислотную последовательность, показанную в SEQ ID NO: 6, 24, 42, 60, 78, 96, 114 и 132, и цепь VH, имеющую аминокислотную последовательность, показанную в SEQ ID NO: 1, 19, 37, 55, 73, 91, 109 и 127; и

- второй связывающий домен, специфически связывающийся с CD3 и содержащий цепь VL, имеющую аминокислотную последовательность, показанную в SEQ ID NO: 154, 157, 160, 163, 166, 169 и 172, и цепь VH, имеющую аминокислотную последовательность, показанную в SEQ ID NO: 155, 158, 161, 164, 167, 170 и 173.

Также в одном воплощении способа по изобретению конструкция биспецифического антитела содержит аминокислотную последовательность, показанную в любой из SEQ ID NO: 13, 15, 17, 31, 33, 35, 49, 51, 53, 67, 69, 71, 85, 87, 89, 103, 105, 107, 121, 123, 125, 139, 141, 143, 148, 150, 152, 215, 217, 219, 221, 223, 225 и 227.

Кроме того, в одном воплощении способа по изобретению миелоидный лейкоз выбран из группы, состоящей из следующих: острый миелобластный лейкоз, хронический нейтрофильный лейкоз, миелоидный дендритноклеточный лейкоз, хронический миелогенный лейкоз в фазе акселерации, острый миеломоноцитарный лейкоз, ювенильный миеломоноцитарный лейкоз, хронический миеломоноцитарный лейкоз, острый базофильный лейкоз, острый эозинофильный лейкоз, хронический эозинофильный лейкоз, острый мегакариобластный лейкоз, эссенциальный тромбоцитоз, острый эритроидный лейкоз, истинная полицитемия, миелодиспластический синдром, острый панмиелоз, остеобластокластома и острый бифенотипический лейкоз.

Согласно другому альтернативному воплощению изобретения предложен набор, содержащий фармацевтическую композицию по изобретению или эпигенетический фактор по изобретению, и биспецифическое соединение, нацеленное на CD33, содержащее первый связывающий домен, специфически связывающийся с CD33, и второй связывающий домен, специфически связывающийся с CD3, подлежащий применению в уменьшении интенсивности и/или лечении миелоидного лейкоза.

КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ ГРАФИЧЕСКИХ МАТЕРИАЛОВ

Фиг. 1:

Эффект предварительной обработки панобиностатом на экспрессию CD33 и цитотоксичность, индуцированную AMG 330. Родительские клетки OCI-AML3 и KG-1a либо оставляли необработанными, либо предварительно обрабатывали панобиностатом в течение 72 часов. Затем количественно измеряли экспрессию CD33, и клетки обрабатывали с/без AMG 330 (0-250 пг/мл) и при разных соотношениях эффектор:клетка-мишень (Е:Т) с использованием Т-клеток здорового донора. Через 48 часов определяли число клеток, и оценивали цитотоксичность с окрашиванием DAPI (4',6-диамидино-2-фенилиндо́л) для количественного измерения цитотоксичности, специфический в отношении лекарственного средства. Результаты показаны в виде среднего значения плюс/минус SEM (стандартная ошибка среднего значения) из 3 независимых экспериментов, проведенных в лунках в двойной повторности, с использованием одного здорового донора в качестве источника экзогенных Т-клеток.

Фиг. 2:

Эффект предварительной обработки азациитидином на экспрессию CD33 и цитотоксичность, индуцированную AMG 330. Родительские клетки KG-1a либо оставляли необработанными, либо предварительно обрабатывали азациитидином в течение 72 часов. Затем количественно измеряли экспрессию CD33, и клетки обрабатывали с/без AMG 330 (0-250 пг/мл) и при разных соотношениях эффектор:клетка-мишень (Е:Т) с использованием Т-клеток здорового донора. Через 48 часов определяли число клеток, и оценивали цитотоксичность с окрашиванием DAPI для количественного измерения цитотоксичности, специфический в отношении лекарственного средства. Результаты показаны в виде среднего значения плюс/минус SEM из 3 независимых экспериментов, проведенных в лунках в двойной повторности, с использованием одного здорового донора в качестве источника экзогенных Т-клеток.

Фиг. 3:

Зависимая от концентрации гидроксимочевины повышающая регуляция CD33 на клетках AML A) HL-60 и Б) PL21.

Фиг. 4:

Зависимая от гидроксимочевины повышающая регуляция CD33 на клетках первичного AML от пациента 2.

Фиг. 5:

Зависимая от G-CSF повышающая регуляция CD33 на клетках AML KG1 α после 10 суток инкубации.

Фиг. 6:

Зависимая от G-CSF повышающая регуляция CD33 на клетках первичного AML от пациента 1 после 10 суток инкубации.

ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Определения:

Необходимо отметить, что формы в единственном числе, в том виде, как они здесь используются, включают ссылки во множественном числе, если контекст явно не указывает иное. Таким образом, например, ссылка на «реактив» включает один или более чем один из таких разных реактивов, и ссылка на «способ» включает ссылку на эквивалентные стадии и способы, известные обычным специалистам в данной области, которые могли бы быть модифицированы или послужить заменой описанным здесь способам.

Если не указано иное, термин «по меньшей мере», предшествующий серии элементов, следует понимать как относящийся к каждому элементу в серии. Специалисты в данной области узнают или смогут установить с использованием не более чем общепринятого экспериментирования многие эквиваленты конкретных воплощений описанного здесь изобретения. Подразумевается, что такие эквиваленты охватываются настоящим изобретением.

Термин «и/или», во всех случаях использования, включает значение «и», «или» и «все или любая другая комбинация элементов, связанных указанным термином».

Термин «примерно» или «приблизительно» в том виде, как он здесь используется, означает в пределах плюс/минус 20%, предпочтительно в пределах плюс/минус 15%, более предпочтительно в пределах плюс/минус 10% и наиболее предпочтительно в пределах плюс/минус 5% данного значения или интервала.

Во всем данном описании изобретения и формуле изобретения, которая следует далее, если контекст не требует иного, слово «содержать» и такие вариации, как «содержит» и «содержащий», следует понимать как подразумевающие включение изложенного целого числа или стадии, или

группы целых чисел, или стадий, но не исключение любого другого целого числа или стадии, или группы целых чисел, или стадий. Термин «закрывающий в себе», при использовании здесь, может быть заменен термином «содержащий» или «включающий» или иногда, при использовании здесь, термином «имеющий».

Фраза «состоящий из», при использовании здесь, исключает любой элемент, стадию или ингредиент, не уточненные в заявленном элементе. Фраза «по существу состоящий из», при использовании здесь, не исключает веществ или стадий, которые существенно не влияют на основные и новые характеристики заявленного.

В каждом приведенном здесь случае любой из терминов «содержащий», «по существу состоящий из» и «состоящий из» может быть заменен любым из двух других терминов.

Термин «соединение, нацеленное на CD33» определяет в контексте настоящего изобретения связывающую молекулу, способную специфически связываться с внеклеточным доменом молекулы клеточной поверхности CD33. Как упомянуто выше, CD33, молекула клеточной адгезии, зависящая от сиаловой кислоты, известна как антиген миелоидной дифференциации, находящийся на бластных клетках AML у большинства пациентов. Как очевидно из описания воплощений изобретения, соединение, нацеленное на CD33, в контексте изобретения, представляет собой биспецифическое соединение, содержащее по меньшей мере связывающий домен в отношении внеклеточного домена молекулы клеточной поверхности CD33 и в отношении внеклеточного домена молекулы CD3, экспрессируемой на Т-клетках. Подчеркивается, что соединение, нацеленное на CD33, в контексте изобретения, содержит по меньшей мере связывающий домен в отношении CD33 и CD3, и также может содержать один или более чем один дополнительный связывающий домен в отношении других структур-мишеней, что приводит к три- или мультиспецифичному соединению. Другими словами, термин «соединение, нацеленное на CD33», в контексте настоящего описания, указывает любую молекулу, способную к (специфичному) связыванию, взаимодействию или распознаванию молекулы-мишени CD33 на поверхности клетки-мишени и CD3 на поверхности Т-клетки. Такие молекулы или конструкции могут включать

белковые части и небелковые части (например, химические линкеры или химические сшивающие агенты, такие как глутаральдегид).

Термин «связывающая молекула», в контексте настоящего изобретения, указывает любую молекулу, способную к (специфичному) связыванию молекулы-мишени, взаимодействию с ней или распознаванию такой молекулы.

Связывающая молекула, в общем, предоставляет каркас для указанного одного или более чем одного связывающего домена, так что указанные связывающие домены могут связываться/взаимодействовать с поверхностной молекулой на клетке-мишени и рецепторным комплексом CD3 на Т-клетке. Например, такой каркас мог бы быть предоставлен белком А, в частности его Z-доменом (аффитела), ImmE7 (иммунные белки), BPTI/APPI (домены Куница), Ras-связывающим белком AF-6 (PDZ-домены), харибдотоксином (токсин скорпиона), CTLA-4, Min-23 (ноттины), липокалинами (антикалинами), неокарциностатином, доменом фибронектина, доменом анкириновых консенсусных повторов (Stumpp et al., Curr Opin Drug Discov Devel. 10(2), 153-159 (2007)) или тиоредоксином (Skerra, Curr. Opin. Biotechnol. 18, 295-304 (2005); Hosse et al., Protein Sci. 15, 14-27 (2006); Nicaise et al., Protein Sci. 13, 1882-1891 (2004); Nygren and Uhlen, Curr. Opin. Struc. Biol. 7, 463-469 (1997)). Предпочтительной связывающей молекулой является антитело, более предпочтительно биспецифическое антитело.

Термин «одноцепочечная связывающая молекула» определяет в связи с настоящим изобретением то, что раскрытые связывающие молекулы в их простейшей форме являются мономерами. Молекулы или конструкции могут включать белковые части и небелковые части (например, химические линкеры или химические сшивающие агенты, такие как глутаральдегид). Таким образом, одноцепочечная связывающая молекула согласно изобретению может содержать непептидные линкеры, предпочтительно для связывания по меньшей мере двух из связывающих доменов. Также в соответствии с данным изобретением здесь определены пептидные линкеры.

Определение термина «антитело» включает такие воплощения, как моноклональные, химерные, одноцепочечные, гуманизированные и человеческие антитела, а также фрагменты антител, подобные, среди прочих, фрагментам Fab. Фрагменты или производные антитела дополнительно включают фрагменты F(ab')₂, Fv, scFv или однодоменные антитела, такие как

доменные антитела или нанотела, антитела с одним переменным доменом, или единственный переменный домен иммуноглобулина, содержащий просто один переменный домен, который может представлять собой V_HH, V_H или V_L, который специфически связывается с антигеном или эпитопом, независимо от других V областей или доменов; см., например, Harlow and Lane (1988) и (1999), процитированные в данном документе; Kontermann and Dübel, *Antibody Engineering*, Springer, 2nd ed. 2010 и Little, *Recombinant Antibodies for Immunotherapy*, Cambridge University Press 2009. Такой единственный переменный домен иммуноглобулина охватывает не только полипептид единичного переменного домена выделенного антитела, но также и большие полипептиды, которые содержат один или более чем один мономер последовательности полипептида единичного переменного домена антитела.

Одновалентные фрагменты антитела в соответствии с приведенным выше определением описывают воплощение связывающего домена в связи с данным изобретением. Такие одновалентные фрагменты антитела связываются со специфическим антигеном и также могут быть обозначены как «антигенсвязывающий домен», «антигенсвязывающий фрагмент» или «связывающая область антитела».

В соответствии с данным определением все вышеописанные воплощения термина «антитело» могут быть включены в термин «конструкция антитела». Указанный термин также включает диатела или антитела с двойной аффинностью и повторным нацеливанием (DART). Дополнительно рассматриваются (биспецифические) одноцепочечные диатела, tandemные диатела (Tandab), «минитела», иллюстрируемые примером структуры, которая является следующей: (V_H-V_L-CH₃)₂, (scFv-CH₃)₂ или (scFv-CH₃-scFv)₂, антитела «Fc DART», антитела «IgG DART» и мультитела, такие как триатела. Единичные переменные домены иммуноглобулинов охватывают не только полипептид единичного переменного домена выделенного антитела, но также и большие полипептиды, которые содержат один или более чем один мономер последовательности полипептида единичного переменного домена антитела.

В данной области известны разные методики, и они могут быть использованы для получения таких конструкций антитела (антител и/или фрагментов). Таким образом, производные (антитела) могут быть продуцированы пептидомиметиками. Кроме того, методики, описанные для

получения одноцепочечных антител (см., среди прочих, патент США 4946778, Kontermann and Dübel (2010), процитированный в данном документе, и документ Little(2009), процитированный в данном документе), могут быть адаптированы для получения одноцепочечных антител, специфичных в отношении выбранного(ных) полипептида(дов). Также для экспрессии гуманизированных антител, специфичных в отношении полипептидов и слитых белков по данному изобретению, можно использовать трансгенных животных. Для получения моноклональных антител можно использовать любую методику, обеспечивающую антитела, продуцируемые непрерывными культурами линий клеток. Примеры таких методик включают методику гибридомы (Köhler and Milstein Nature 256 (1975), 495-497), методику триомы, методику гибридомы на основе человеческих В-клеток (Kozbor, Immunology Today 4 (1983), 72) и методику EBV-гибридомы для получения человеческих моноклональных антител (Cole et al., Monoclonal Antibodies and Cancer Therapy, Alan R. Liss, Inc. (1985), 77-96). Поверхностный плазмонный резонанс в том виде, в котором он используется в системе BIAcore, можно использовать для увеличения эффективности фаговых антител, которые связываются с эпитопом полипептида-мишени, таким как CD3 эпсилон (Schier, Human Antibodies Hybridomas 7 (1996), 97-105; Malmborg, J. Immunol. Methods 183 (1995), 7-13). В контексте данного изобретения также рассматривается то, что термин «антитело» включает конструкции антитела, которые могут экспрессироваться у хозяина, как описано здесь ниже, например, конструкции антитела, которые, среди прочих, могут быть трансфицированы и/или трансдуцированы посредством вирусов или плазмидных векторов.

Кроме того, термин «антитело» в том виде, как он здесь используется, также относится к описанным здесь производным или вариантам антител, которые демонстрируют такую же специфичность, что и описанные антитела. Примеры «вариантов антитела» включают гуманизированные варианты антител, не являющихся человеческими, антитела с «созревшей аффинностью» (см., например, Hawkins et al. J. Mol. Biol. 254, 889-896 (1992) и Lowman et al., Biochemistry 30, 10832- 10837 (1991)) и мутанты антител с измененной(ными) эффекторной(ными) функцией(ями) (см., например, патент США 5648260, Kontermann and Dübel (2010), процитированную в данном документе, и Little (2009), процитированную в данном документе).

Термины «антигенсвязывающий домен», «антигенсвязывающий фрагмент» и «область связывания антитела» при использовании здесь относятся к части молекулы антитела, которая содержит аминокислоты, ответственные за специфическое связывание между антителом и антигеном. Часть антигена, которая специфически распознается и связывается антителом, именуется «эпитоп», как описано здесь выше. Как упомянуто выше, антигенсвязывающий домен может типично содержать вариабельную область легкой цепи антитела (VL) и вариабельную область тяжелой цепи антитела (VH); однако, он не обязательно содержит обе. Фрагменты Fd, например, имеют две области VH и часто сохраняют некоторую антигенсвязывающую функцию интактного антигенсвязывающего домена. Примеры антигенсвязывающих фрагментов антитела включают (1) фрагмент Fab, одновалентный фрагмент, имеющий домены VL, VH, CL и CH1; (2) фрагмент F(ab')₂, двухвалентный фрагмент, имеющий два фрагмента Fab, связанных дисульфидной связью в шарнирной области; (3) фрагмент Fd, имеющий два домена VH и CH1; (4) фрагмент Fv, имеющий домены VL и VH одного плеча антитела, (5) фрагмент dAb (Ward et al., (1989) *Nature* 341 :544-546), который имеет домен VH; (6) выделенную гипервариабельную область (CDR) и (7) одноцепочечный Fv (scFv). Несмотря на то, что два домена фрагмента Fv, VL и VH, кодируются отдельными генами, они могут быть соединены с использованием способов генной инженерии посредством синтетического линкера, который позволяет делать их в виде одной цепи белка, в которой области VL и VH образуют пару с формированием одновалентных молекул (известных как одноцепочечный Fv (scFv); см., например, Huston et al. (1988) *Proc. Natl. Acad. Sci USA* 85:5879-5883). Эти фрагменты антител получают с использованием традиционных методик, известных специалистам в данной области, и данные фрагменты оценивают в отношении функции таким же способом, что и интактные антитела.

В случае, когда используется (синтетический) линкер, данный линкер предпочтительно имеет достаточную длину и последовательность для обеспечения того, чтобы каждый из первого и второго доменов мог, независимо друг от друга, сохранять их дифференциальные специфичности связывания. Наиболее предпочтительно и как задокументировано в приложенных примерах, конструкция антитела по изобретению представляет собой «конструкцию биспецифического одноцепочечного антитела», более предпочтительно

биспецифический одноцепочечный Fv (scFv). Биспецифические одноцепочечные молекулы известны в данной области и описаны в WO 99/54440, Mack, J. Immunol. (1997), 158, 3965-3970, Mack, PNAS, (1995), 92, 7021-7025, Kufer, Cancer Immunol. Immunother., (1997), 45, 193-197, Löffler, Blood, (2000), 95, 6, 2098-2103, Brühl, Immunol., (2001), 166, 2420-2426, Kipriyanov, J. Mol. Biol., (1999), 293, 41-56. Одним примером соединения, нацеленного на CD33, в контексте настоящего изобретения, которое представляет собой биспецифическую одноцепочечную молекулу, является AMG330, которое также было использовано в приложенных примерах.

Указанные переменные домены, содержащиеся в описанных здесь конструкциях антител, могут быть соединены дополнительными линкерными последовательностями. Термин «пептидный линкер» согласно настоящему изобретению определяет аминокислотную последовательность, посредством которой аминокислотные последовательности первого домена и второго домена конструкции антитела по изобретению связаны друг с другом. Существенной технической характеристикой такого пептидного линкера является то, что указанный пептидный линкер не имеет какой-либо полимеризационной активности. Предпочтительные аминокислотные остатки для пептидного линкера включают Gly, Ser и Thr, и он характеризуется длиной от 5 до 25 аминокислотных остатков. Среди подходящих пептидных линкеров находятся линкеры, описанные в патентах США 4751180 и 4935233 или в WO 88/09344. Предпочтительное воплощение пептидного линкера характеризуется аминокислотной последовательностью Gly-Gly-Gly-Gly-Ser, т.е. Gly₄Ser, или ее полимерами, т.е. (Gly₄Ser)_x, где x представляет собой целое число 1 или более чем 1. Характеристики указанного пептидного линкера, которые включают отсутствие стимуляции образования вторичных структур, известны в данной области и описаны, например, в Dall'Acqua et al. (Biochem. (1998) 37, 9266-9273), Cheadle et al. (Mol Immunol (1992) 29, 21-30) и Raag and Whitlow (FASEB (1995) 9(1), 73-80). Пептидные линкеры, которые также не стимулируют образования каких-либо вторичных структур, являются предпочтительными. Связывание указанных доменов друг с другом можно обеспечить, например, с использованием генной инженерией, как описано в примерах. Способы получения слитых и связанных функциональным образом биспецифических одноцепочечных конструкций и проведения их экспрессии в клетках

млекопитающих или бактерий хорошо известны в данной области (например, WO 99/54440 или Sambrook et al., *Molecular Cloning: A Laboratory Manual*, Cold Spring Harbor Laboratory Press, Cold Spring Harbor, New York, 2001).

Для пептидных линкеров, которые соединяют по меньшей мере два связывающих домена в конструкции антитела по изобретению, предпочтительными являются пептидные линкеры, которые содержат лишь небольшое число аминокислотных остатков, например, 12 аминокислотных остатков или менее. Таким образом, пептидный линкер из 12, 11, 10, 9, 8, 7, 6 или 5 аминокислотных остатков является предпочтительным. Рассматриваемый пептидный линкер с менее чем 5 аминокислотами содержит 4, 3, 2 или одну аминокислоту(ты), где обогащенные Gly линкеры являются предпочтительными. Особенно предпочтительной «одной» аминокислотой в контексте указанного «пептидного линкера» является Gly. Соответственно, указанный пептидный линкер может состоять из одной аминокислоты Gly.

Термин «моноклональное антитело» в том виде, как он здесь используется, относится к антителу, полученному из популяции по существу гомогенных антител, т.е. индивидуальные антитела, составляющие популяцию, являются идентичными, за исключением возможных встречающихся в природе мутаций и/или посттрансляционных модификаций (например изомеризации, амидирования), которые могут присутствовать в небольших количествах. Моноклональные антитела являются высокоспецифичными, направленными против одного антигенного сайта. Кроме того, в отличие от традиционных препаратов (поликлональных) антител, которые типично включают разные антитела, направленные против разных детерминант (эпитопов), каждое моноклональное антитело направлено против одной детерминанты на антигене. Помимо их специфичности, моноклональные антитела имеют преимущество в том, что они синтезируются культурой гибридомы, будучи не загрязненными другими иммуноглобулинами. Модификатор «моноклональное» указывает на характер антитела, как полученного из по существу гомогенной популяции антител, и его не следует истолковывать как требующий получения антитела каким-либо конкретным способом. Например, моноклональные антитела, подлежащие применению согласно настоящему изобретению, можно получать способом гибридомы, впервые описанным Kohler et al., *Nature*, 256: 495 (1975), или можно получать способами генной инженерии (см., например,

патент США № 4816567). «Моноклональные антитела» также можно выделять из библиотек фаговых антител с использованием методик, описанных, например, в Clackson *et al.*, *Nature*, 352: 624-628 (1991) и Marks *et al.*, *J. Mol. Biol.*, 222: 581-597 (1991).

Термин «человеческое антитело» включает антитела, имеющие переменные и константные области, по существу соответствующие последовательностям иммуноглобулинов человеческой зародышевой линии, известным в данной области, включающим, например, последовательности, описанные Kabat *et al.* (См. Kabat *et al.* (1991), процитированную в данном документе). Человеческие антитела по изобретению могут включать аминокислотные остатки, не кодируемые последовательностями иммуноглобулинов человеческой зародышевой линии (например, мутации, введенные случайным или сайт-специфичным мутагенезом *in vitro*, или посредством соматической мутации *in vivo*), например, в CDR и, в частности, в CDR3. Человеческое антитело может иметь по меньшей мере одно, два, три, четыре, пять или более чем пять положений, в которых осуществляется замена на аминокислотный остаток, который не кодируется последовательностью иммуноглобулина человеческой зародышевой линии. Подчеркивается, что в определении человеческих антител в том виде, как оно здесь используется, также рассматриваются полностью человеческие антитела, которые включают только неискусственные и/или не измененные генетически человеческие последовательности антител, такие как последовательности, которые могут быть получены с использованием методики с применением таких систем, как Xenomice.

Примеры «вариантов антитела» включают гуманизированные варианты антител, не являющихся человеческими, антитела «с созревшей аффинностью» (см., например, Hawkins *et al.* *J. Mol. Biol.* 254, 889-896 (1992) и Lowman *et al.*, *Biochemistry* 30, 10832- 10837 (1991)) и мутанты антител с измененной(ыми) эффекторной(ыми) функцией(ями) (см., например, патент США 5648260, Kontermann and Dübel (2010), процитированную в данном документе, и Little(2009), процитированную в данном документе).

Термин «антитело, полученное *in vitro*» в том виде, как он здесь используется, относится к антителу, где всю переменную область или ее часть (например, по меньшей мере одну CDR) получают при селекции

неиммунной клетки (например посредством фагового дисплея *in vitro*, белкового чипа или любого другого способа, в котором последовательности-кандидаты можно тестировать на их способность связываться с антигеном). Данный термин, таким образом, предпочтительно исключает последовательности, полученные геномной перестройкой в иммунной клетке.

Образование пары VH и VL формирует один антигенсвязывающий сайт. Домен CH, расположенный ближе всего к VH, обозначают CH1. Каждая L цепь связывается с H цепью одной ковалентной дисульфидной связью, тогда как две H цепи связываются друг с другом одной или более чем одной дисульфидной связью, в зависимости от изотипа цепи H. Домены VH и VL состоят из четырех областей с относительно консервативными последовательностями, называемыми каркасными областями (FR1, FR2, FR3 и FR4), которые образуют каркас для трех областей гипервариабельных последовательностей (области, определяющие комплементарность, CDR). CDR содержат большинство остатков, ответственных за специфичные взаимодействия антитела с антигеном. CDR называют CDR1, CDR2 и CDR3. Соответственно, элементы в виде CDR на тяжелой цепи называются H1, H2 и H3, тогда как элементы в виде CDR на легкой цепи называются L1, L2 и L3.

Термин «вариабельный» относится к частям доменов иммуноглобулина, которые демонстрируют вариабельность в их последовательности, и которые участвуют в определении специфичности и аффинности связывания конкретного антитела (т.е. «вариабельный(ые) домен(ы)»). Вариабельность неравномерно распределена по всем вариабельным доменам антител; она концентрируется в субдоменах каждой из вариабельных областей тяжелой и легкой цепи. Данные субдомены называются «гипервариабельные» области или «области, определяющие комплементарность» (CDR). Более консервативные (т.е. негипервариабельные) части вариабельных доменов называются «каркасные» области (FRM). Каждый из вариабельных доменов встречающихся в природе тяжелой и легкой цепей содержит четыре FRM области, главным образом, принимающие конфигурацию β -складчатого слоя, соединенные тремя гипервариабельными областями, которые образуют петли, соединяющие и, в некоторых случаях, образующие часть β -складчатого слоя. Гипервариабельные области в каждой цепи удерживаются вместе в непосредственной близости посредством FRM и, с гипервариабельными

областями из другой цепи, способствуют образованию антигенсвязывающего сайта (см. Kabat *et al.*, процитированную в данном документе). Константные домены не участвуют непосредственно в связывании антигена, но демонстрируют разные эффекторные функции, такие как, например, антителозависимая клеточная цитотоксичность и активация комплемента.

Термин «CDR» в единственном и во множественном числе относится к гипервариабельной области (CDR), три из которых определяют характер связывания вариабельной области легкой цепи (CDRL1, CDRL2 и CDRL3), и три определяют характер связывания вариабельной области тяжелой цепи (CDRH1, CDRH2 и CDRH3). CDR способствуют функциональной активности молекулы антитела и отделены друг от друга аминокислотными последовательностями, которые содержат каркасные области. Точные определительные границы и длины CDR подпадают под разные классификации и системы нумерации. CDR могут, следовательно, именоваться по Kabat, Chothia, контактному или любым другим определениям границ, включая описанную здесь систему нумерации. Несмотря на отличающиеся границы, каждая из данных систем имеет некоторую степень перекрытия в том, что составляет так называемые «гипервариабельные области» в пределах вариабельных последовательностей. Определения CDR согласно данным системам, следовательно, могут отличаться по длине и граничным областям относительно смежной каркасной области. См., например, Kabat, Chothia и/или MacCallum (Kabat *et al.*, процитированная в данном документе; Chothia *et al.*, J. Mol. Biol, 1987, 196: 901 и MacCallum *et al.*, J. Mol. Biol, 1996, 262: 732). Однако предпочтительной является нумерация согласно так называемой системе Kabat. CDR3 легкой цепи и особенно CDR3 тяжелой цепи могут составлять самые важные детерминанты в связывании антигенов в пределах вариабельных областей легкой и тяжелой цепи. В некоторых конструкциях антитела CDR3 тяжелой цепи, по-видимому, составляет главную область контакта между антигеном и антителом. Для изменения связывающих свойств антитела или определения того, какие остатки способствуют связыванию антигена, можно использовать схемы селекции *in vitro*, в которых изменяется одна CDR3.

Фраза «по существу состоящий из» означает то, что аминокислотная последовательность может отличаться примерно на 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10,

11, 12, 13, 14 или 15% относительно изложенной SEQ ID NO: последовательности и все еще сохраняет биологическую активность, как здесь описано.

В некоторых воплощениях описанные здесь связывающие молекулы представляют собой выделенные белки или по существу чистые белки. «Выделенный» белок не сопровождается по меньшей мере некоторым количеством вещества, с которым он обычно ассоциирован в его природном состоянии, например, составляя по меньшей мере примерно 5% или по меньшей мере примерно 50% по массе от общего белка в данном образце. Понятно, что выделенный белок может составлять от 5 до 99,9% по массе от общего содержания белка, в зависимости от обстоятельств. Например, белок может образоваться в значительно большей концентрации посредством применения индуцибельного промотора или промотора, обеспечивающего высокую экспрессию, так что белок образуется с повышенными концентрационными уровнями. Данное определение включает продукцию антигенсвязывающего белка в широком спектре организмов и/или клеток-хозяев, которые известны в данной области.

Для аминокислотных последовательностей идентичность и/или сходство последовательности определяется посредством применения стандартных методик, известных в данной области, включающих алгоритм локальной идентичности последовательности Smith и Waterman, 1981, *Adv. Appl. Math.* 2:482, алгоритм выравнивания идентичности последовательности Needleman и Wunsch, 1970, *J. Mol. Biol.* 48:443, способ поиска сходства Pearson и Lipman, 1988, *Proc. Nat. Acad. Sci. U.S.A.* 85:2444, компьютеризированные воплощения данных алгоритмов (GAP, BESTFIT, FASTA и TFASTA в программном пакете Wisconsin Genetics, Genetics Computer Group, 575 Science Drive, Madison, Wis.), программы the Best Fit sequence, описанную Devereux *et al.*, 1984, *Nucl. Acid Res.* 12:387-395, но не ограничиваясь ими, предпочтительно с использованием установок по умолчанию или с непосредственной проверкой. Предпочтительно процентная идентичность рассчитывается посредством FastDB на основе следующих параметров: штраф за несовпадение - 1; штраф за пробел - 1; штраф за размер пробела - 0,33; и штраф за соединение - 30, "Current Methods in Sequence Comparison and Analysis," *Macromolecule Sequencing and Synthesis, Selected Methods and Applications*, pp 127-149 (1988), Alan R. Liss, Inc.

Примером полезного алгоритма является PILEUP. PILEUP создает множественное выравнивание последовательностей из группы родственных последовательностей с использованием постепенных попарных выравниваний. Он также может построить древо, показывающее кластерные связи, используемые для создания выравнивания. В PILEUP используется упрощение способа прогрессивного выравнивания Feng & Doolittle, 1987, *J. Mol. Evol.* 35:351-360; данный способ аналогичен способу, описанному Higgins и Sharp, 1989, *CABIOS* 5:151-153. Полезные параметры PILEUP включают штраф за делецию по умолчанию (default gap weight) 3,00, штраф за продолжение делеции по умолчанию (default gap length weight) 0,10 и оцениваемые концевые делеции (weighted end gaps).

Другим примером полезного алгоритма является алгоритм BLAST, описанный в: Altschul *et al.*, 1990, *J. Mol. Biol.* 215:403-410; Altschul *et al.*, 1997, *Nucleic Acids Res.* 25:3389-3402 и Karin *et al.*, 1993, *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 90:5873-5787. Особенно полезной программой BLAST является программа WU-BLAST-2, которая была получена из Altschul *et al.*, 1996, *Methods in Enzymology* 266:460-480. В WU-BLAST-2 используются несколько параметров поиска, большинство из которых установлены на значения по умолчанию. Корректируемые параметры установлены со следующими значениями: ширина перекрытия равна 1, доля перекрытия равна 0,125, пороговая длина слова (T) равна 11. Параметры HSP S и HSP S2 представляют собой динамические значения и устанавливаются самой программой, в зависимости от состава конкретной последовательности и состава конкретной базы данных, относительно которой осуществляется поиск интересующей последовательности; однако, значения можно корректировать для увеличения чувствительности.

Дополнительным полезным алгоритмом является BLAST с пробелами, описанный Altschul *et al.*, 1993, *Nucl. Acids Res.* 25:3389-3402. В BLAST с пробелами используются баллы замены BLOSUM-62; параметр порога T установлен на 9; способ двух совпадений для запуска удлинений без пробелов, взимание за длины пробелов k платы $10+k$; X_u , установленный на 16, и X_g , установленный на 40, для стадии поиска в базе данных и на 67 для стадии получения результатов алгоритмов. Выравнивания с пробелами запускаются баллом, соответствующим примерно 22 бит.

В общем, гомология, сходство или идентичность аминокислот между индивидуальными вариантами CDR составляют по меньшей мере 80% по отношению к описанным здесь последовательностям и, более типично, предпочтительно повышенные гомологии или идентичности по меньшей мере 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% и почти 100%. Аналогичным образом, «процент (%) идентичности последовательности нуклеиновой кислоты» по отношению к последовательности нуклеиновой кислоты идентифицированных здесь связывающих белков определяется как процентная доля нуклеотидных остатков в последовательности-кандидате, которые являются идентичными нуклеотидным остаткам в кодирующей последовательности антигенсвязывающего белка. В конкретном способе используется модуль BLASTN WU-BLAST-2, установленный на параметры по умолчанию, с шириной перекрытия и долей перекрытия, установленными на 1 и 0,125 соответственно.

В общем, гомология, сходство или идентичность последовательности нуклеиновой кислоты между нуклеотидными последовательностями, кодирующими индивидуальные варианты CDR, и описанными здесь нуклеотидными последовательностями составляют по меньшей мере 80% и, более типично, предпочтительно возрастающие гомологии или идентичности по меньшей мере 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% или 99% и почти 100%.

Таким образом, «вариант CDR» представляет собой CDR с определенной гомологией, сходством или идентичностью с родительской CDR по изобретению, и он имеет аналогичную биологическую функцию, включающую по меньшей мере 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% или 99% специфичности и/или активности родительской CDR, но не ограничиваясь ими.

В то время как сайт или область для введения изменения аминокислотной последовательности являются преддетерминированными, мутация сама по себе не должна быть преддетерминированной. Например, для оптимизации эффективности мутации в данном сайте можно проводить случайный мутагенез в кодоне- или области-мишени и подвергать скринингу экспрессируемый антигенсвязывающий белок с вариантами CDR на оптимальную комбинацию желательной активности. Хорошо известны методики

получения замещающих мутаций в заданных сайтах в ДНК, имеющей известную последовательность, например, мутагенез с праймером M13 и мутагенез посредством ПЦР (полимеразная цепная реакция). Скрининг мутантов осуществляется с использованием анализов активностей антигенсвязывающих белков, таких как связывание с выбранной молекулой поверхности клетки на клетке-мишени.

Термин «аминокислота» или «аминокислотный остаток» типично относится к аминокислоте, имеющей признанное в данной области определение, такой как аминокислота, выбранная из группы, состоящей из следующих: аланин (Ala или A); аргинин (Arg или R); аспарагин (Asn или N); аспарагиновая кислота (Asp или D); цистеин (Cys или C); глутамин (Gln или Q); глутаминовая кислота (Glu или E); глицин (Gly или G); гистидин (His или H); изолейцин (Ile или I); лейцин (Leu или L); лизин (Lys или K); метионин (Met или M); фенилаланин (Phe или F); пролин (Pro или P); серин (Ser или S); треонин (Thr или T); триптофан (Trp или W); тирозин (Tyr или Y) и валин (Val или V), хотя можно использовать и модифицированные, синтетические или редкие аминокислоты, по желанию. В общем, аминокислоты можно классифицировать как имеющие неполярную боковую цепь (например Ala, Cys, Ile, Leu, Met, Phe, Pro, Val); отрицательно заряженную боковую цепь (например Asp, Glu); положительно заряженную боковую цепь (например Arg, His, Lys) или незаряженную полярную боковую цепь (например Asn, Cys, Gln, Gly, His, Met, Phe, Ser, Thr, Trp и Tyr). Термин «гипервариабельная область» (также известные как «области, определяющие комплементарность» или CDR), при использовании здесь относится к аминокислотным остаткам антитела, которые находятся (обычно три или четыре короткие области с крайней вариабельностью последовательности) в пределах домена V-области иммуноглобулина, который образует антигенсвязывающий сайт, и являются главными детерминантами специфичности в отношении антигена. Существуют по меньшей мере два способа идентификации остатков CDR: (1) подход, основанный на межвидовой вариабельности последовательности (т.е. Kabat *et al.*, процитированная в данном документе); и (2) подход, основанный на кристаллографических исследованиях комплексов антиген-антитело (Chothia, C. *et al.*, J. Mol. Biol. 196: 901-917 (1987)). Однако в той степени, в которой две методики идентификации остатков определяют области перекрывающихся, но

не идентичных участков, их можно объединять для определения гибридной CDR. Однако, в общем, остатки CDR предпочтительно идентифицируются согласно так называемой системе (нумерации) Kabat.

Термин «каркасная область» относится к известным в данной области частям вариабельной области антитела, которые существуют между более дивергентными (т.е. гипервариабельными) CDR. Такие каркасные области типично называются каркасы 1-4 (FR1, FR2, FR3 и FR4), и они предоставляют каркас для презентации шести CDR (трех из тяжелой цепи и трех из легкой цепи) в трехмерном пространстве с образованием антигенсвязывающей поверхности.

Типично CDR образуют петлевую структуру, которая может быть классифицирована как каноническая структура. Термин «каноническая структура» относится к конформации главной цепи, которую принимают антигенсвязывающие (CDR) петли. Из сравнительных структурных исследований обнаружили, что пять из шести антигенсвязывающих петель имеют только ограниченный репертуар доступных конформаций. Каждая каноническая структура может быть охарактеризована торсионными углами полипептидного остова. Соответствующие петли между антителами могут, следовательно, иметь очень сходные трехмерные структуры, несмотря на высокую вариабельность аминокислотной последовательности в большинстве частей петель (Chothia and Lesk, J. Mol. Biol., 1987, 196: 901; Chothia *et al.*, Nature, 1989, 342: 877; Martin and Thornton, J. Mol. Biol, 1996, 263: 800, каждая из которых включена посредством ссылки во всей ее полноте). Кроме того, существует связь между принятой структурой петли и окружающей ее аминокислотной последовательностью. Конформация конкретного канонического класса определяется длиной петли и аминокислотными остатками, находящимися в ключевых положениях в пределах петли, а также в пределах консервативного каркаса (т.е. вне петли). Приписывание к конкретному каноническому классу, следовательно, может быть сделано на основе присутствия данных ключевых аминокислотных остатков. Термин «каноническая структура» также может включать соображения относительно линейной последовательности антитела, например, как каталогизировано Kabat (Kabat *et al.*, процитированная в данном документе). Схема (система) нумерации Kabat является общепринятым стандартом нумерации

аминокислотных остатков вариабельного домена антитела и представляет собой предпочтительную схему, применяемую в настоящем изобретении, как также упоминается здесь в других местах. Для определения канонической структуры антитела также можно использовать дополнительные структурные факторы. Например, те различия, которые полностью не отражаются нумерацией Kabat, могут быть описаны системой нумерации Chothia *et al.* и/или выявлены другими методиками, например, кристаллографией и дву- или трехмерным компьютерным моделированием. Соответственно, последовательность данного антитела может быть помещена в канонический класс, что обеспечивает, среди других вещей, идентификацию подходящих основных последовательностей (например, на основе желания включить множество канонических структур в библиотеку). Нумерация по Kabat аминокислотных последовательностей антитела и структурные соображения, описанные Chothia *et al.*, процитированной в данном документе, и их значения для построения канонических аспектов структуры антитела описаны в литературе.

CDR3 типично является наибольшим источником молекулярного разнообразия в пределах связывающего сайта антитела. Например, H3 может состоять всего лишь из двух аминокислотных остатков или из более чем 26 аминокислот. Субъединичные структуры и трехмерные конфигурации разных классов иммуноглобулинов хорошо известны в данной области. Относительно обзора структуры антитела, см. *Antibodies: A Laboratory Manual*, Cold Spring Harbor Laboratory, eds. Harlow *et al.*, 1988. Специалисту в данной области будет понятно, что каждая структура субъединицы, например, структура CH, VH, CL, VL, CDR, FR содержит активные фрагменты, например, часть субъединицы VH, VL или CDR, которая связывается с антигеном, т.е. антигенсвязывающий фрагмент, или, например, часть субъединицы CH, которая связывается с и/или активирует, например, рецептор Fc и/или комплемент. CDR типично относятся к CDR по Kabat, как описано в *Sequences of Proteins of immunological Interest*, US Department of Health and Human Services (1991), eds. Kabat *et al.* Другим стандартом характеристики антигенсвязывающего сайта является отнесение к гипервариабельным петлям, как описано Chothia. См., например, Chothia, *et al.* (1987; J. Mol. Biol. 227:799-817) и Tomlinson *et al.* (1995) EMBO J. 14: 4628-4638. Еще одним стандартом является определение AbM, используемое в программе

моделирования антител AbM от Oxford Molecular. См., в общем, например, Protein Sequence and Structure Analysis of Antibody Variable Domains. In: Antibody Engineering Lab Manual (Ed.: Duebel, S. and Kontermann, R., Springer-Verlag, Heidelberg). Воплощения, описанные по отношению к CDR по Kabat, в качестве альтернативы, можно применять с использованием связей, описанных аналогичным образом по отношению к гипервариабельным петлям по Chothia или по отношению к петлям, определенным AbM.

Последовательность генов антитела после сборки и соматической мутации сильно варьирует, и оценивается, что эти варьирующие гены кодируют 10^{10} разных молекул антител (Immunoglobulin Genes, 2nd ed., eds. Jonio et al., Academic Press, San Diego, CA, 1995). Соответственно, иммунная система предоставляет репертуар иммуноглобулинов. Термин «репертуар» относится к по меньшей мере одной нуклеотидной последовательности, происходящей целиком или частично из по меньшей мере одной последовательности, кодирующей по меньшей мере один иммуноглобулин. Данная(ые) последовательность(и) может(гут) быть получена(ы) перестройкой *in vivo* сегментов V, D и J тяжелых цепей и сегментов V и J легких цепей. В качестве альтернативы, последовательность(и) может(гут) быть получена(ы) из клетки в ответ на то, из-за чего происходит перестройка, например, на стимуляцию *in vitro*. В качестве альтернативы, часть или вся(все) последовательность(и) может(гут) быть получена(ы) сплайсингом ДНК, синтезом нуклеотидов, мутагенезом и другими способами, см., например, патент США 5565332. Репертуар может включать только одну последовательность или может включать множество последовательностей, включая последовательности в генетически разнообразной коллекции.

Также предусмотрено, что описанное здесь соединение, нацеленное на CD33, помимо его функции связывания с молекулой CD33 клеточной поверхности на клетке-мишени и с CD3 на клеточной поверхности Т-клетки, может иметь дополнительную функцию. В данном формате соединение представляет собой многофункциональное соединение посредством нацеливания на клетки через связывание с CD33 на клеточной поверхности клетки-мишени, опосредование активности цитотоксической Т-клетки через связывание с CD3 и обеспечение дополнительной функции, такой как антителозависимая клеточная цитотоксичность, опосредованная полностью

функциональным константным доменом Fc, через рекрутирование эффекторных клеток, подобных клеткам NK (естественные киллеры), домен, увеличивающий период полувыведения, такой как альбуминсвязывающий домен или модифицированный константный домен Fc, не имеющий антителозависимой клеточной цитотоксичности, но увеличивающий молекулярную массу соединения, предоставление метки (флуоресцентной и т.д.), терапевтический агент, такой как, например, токсин или радиоизотоп, и/или средства для увеличения периода полувыведения в сыворотке и т.д.

Термин «эпитоп» относится к сайту на антигене, с которым специфически связывается связывающий домен, такой как антитело или иммуноглобулин, или производное или фрагмент антитела, или иммуноглобулин. Эпитоп является антигенным, и, таким образом, «эпитоп» иногда здесь также называется «антигенной структурой» или «антигенной детерминантой». Таким образом, связывающий домен представляет собой «сайт взаимодействия с антигеном». Также понятно, что указанное связывание/взаимодействие определяет «специфическое распознавание». В одном примере указанный связывающий домен, который (специфически) связывается с/взаимодействует с данным эпитопом-мишенью CD33 на молекуле клеточной поверхности на клетке-мишени или с CD3, представляет собой антитело или иммуноглобулин, и указанный связывающий домен представляет собой область VH и/или VL антитела или иммуноглобулина.

«Эпитопы» могут формироваться смежными аминокислотами или несмежными аминокислотами, помещенными рядом посредством третичного сворачивания белка. «Линейный эпитоп» представляет собой эпитоп, где первичная аминокислотная последовательность содержит распознаваемый эпитоп. Линейный эпитоп типично включает по меньшей мере 3, или по меньшей мере 4 и чаще по меньшей мере 5 или по меньшей мере 6, или по меньшей мере 7, например, от примерно 8 до примерно 10 аминокислот в уникальной последовательности.

«Конформационный эпитоп», в отличие от линейного эпитопа, представляет собой эпитоп, в котором первичная последовательность аминокислот, составляющих эпитоп, не является единственным определяющим компонентом распознаваемого эпитопа (например, эпитоп, в котором первичная последовательность аминокислот не обязательно распознается связывающим

доменом). Типично конформационный эпитоп содержит увеличенное число аминокислот относительно линейного эпитопа. В том, что касается распознавания конформационных эпитопов, связывающий домен распознает трехмерную структуру антигена, предпочтительно пептида или белка, или его фрагмента (в контексте настоящего изобретения антиген для одного из связывающих доменов содержится в пределах молекулы клеточной поверхности на клетке-мишени). Например, при сворачивании молекулы белка с образованием трехмерной структуры определенные аминокислоты и/или остов полипептида, образующий конформационный эпитоп, становятся расположенными рядом друг с другом, обеспечивая распознавание антителом эпитопа. Способы определения конформации эпитопа включают рентгеноструктурный анализ, двумерную спектроскопию ядерного магнитного резонанса (2Д-ЯМР), сайт-направленное спиновое мечение и спектроскопию электронного парамагнитного резонанса (ЭПР), но не ограничиваются ими. Кроме того, в предложенных примерах описан дополнительный способ характеристики данного связывающего домена посредством сортировки, который включает анализ того, связывается ли данный связывающий домен с одним или более чем одним кластером эпитопов данного белка, в частности, с молекулой клеточной поверхности на клетке-мишени.

Термин «кластер эпитопов» в том виде, как он здесь используется, обозначает совокупность эпитопов, лежащих в определенном смежном отрезке антигена. Кластер эпитопов может содержать один, два или более чем два эпитопа. Идею кластера эпитопов также используют в характеристике свойств связывающих молекул по изобретению.

Термины «способный к связыванию с», «специфически распознающий», «направленный на» и «реагирующий с» согласно данному изобретению означают то, что связывающий домен способен специфически взаимодействовать с одним или более чем одним, предпочтительно по меньшей мере с двумя, более предпочтительно по меньшей мере с тремя и наиболее предпочтительно по меньшей мере с четырьмя аминокислотами эпитопа.

Термины «специфически взаимодействующий», «специфически связывающийся» или «специфически связываются(ется)» в том виде, как они здесь используются, означают то, что связывающийся домен демонстрирует

заметное сродство в отношении конкретного белка или антигена и, обычно, не демонстрирует существенную реактивность с белками или антигенами, отличными от CD33 или CD3. «Заметное сродство» включает связывание со сродством примерно 10^{-6} М (KD) или сильнее. Предпочтительно связывание считается специфичным, когда сродство связывания составляет примерно от 10^{-12} до 10^{-8} М, от 10^{-12} до 10^{-9} М, от 10^{-12} до 10^{-10} М, от 10^{-11} до 10^{-8} М, предпочтительно от примерно 10^{-11} до 10^{-9} М. То, реагирует ли или связывается ли специфически связывающий домен с мишенью, можно легко протестировать, среди прочего, путем сравнения реакции указанного связывающего домена с белком-мишенью или антигеном с реакцией указанного связывающего домена с белками или антигенами, отличными от CD33 или CD3. Предпочтительно связывающий домен по изобретению по существу не связывается или не способен к связыванию с белками или антигенами, отличными от CD33 или CD3 (т.е. первый связывающий домен не способен связываться с белками, отличными от CD33, и второй связывающий домен не способен связываться с белками, отличными от CD3).

Термин «по существу не связывается» или «не способен к связыванию» означает то, что связывающий домен по настоящему изобретению не связывается с другим белком или антигеном, отличным от CD33 или CD3, т.е. не демонстрирует реактивность более чем 30%, предпочтительно не более чем 20%, более предпочтительно не более чем 10%, особенно предпочтительно не более чем 9%, 8%, 7%, 6% или 5% с белками или антигенами, отличным от CD33 или CD3, при этом связывание с CD33 или CD3 соответственно принято за 100%.

Считается, что специфическое связывание осуществляется специфичными мотивами в аминокислотной последовательности связывающего домена и антигена. Таким образом, связывание достигается в результате их первичной, вторичной и/или третичной структуры, а также в результате вторичных модификаций указанных структур. Специфическое взаимодействие сайта, взаимодействующего с антигеном, с его специфическим антигеном может приводить к простому связыванию указанного сайта с антигеном. Кроме того, специфическое взаимодействие сайта, взаимодействующего с антигеном, с его специфическим антигеном, альтернативно или дополнительно, может приводить к инициации сигнала,

например, из-за индукции изменения конформации антигена, олигомеризации антигена и т.д.

Белки (включая их фрагменты, предпочтительно биологически активные фрагменты, и пептиды, обычно имеющие меньше, чем 30 аминокислот) содержат одну или более аминокислот, связанных друг с другом через ковалентную пептидную связь (что приводит к образованию цепи аминокислот). Термин «полипептид» в том виде, как он здесь используется, описывает группу молекул, которые состоят из более чем 30 аминокислот. Полипептиды могут дополнительно образовать мультимеры, такие как димеры, тримеры и высшие олигомеры, т.е. состоящие из более чем одной полипептидной молекулы. Полипептидные молекулы, образующие такие димеры, тримеры и т.д., могут быть идентичными или неидентичными. Соответствующие структуры более высокого порядка таких мультимеров называются, следовательно, гомо- или гетеродимерами, гомо- или гетеротримерами и т.д. Примером гетеромультимера является молекула антитела, которая в ее форме, встречающейся в природе, состоит из двух идентичных легких полипептидных цепей и двух идентичных тяжелых полипептидных цепей. Термины «полипептид» и «белок» также относятся к полипептидам/белкам, модифицированным в природе, где модификация осуществляется, например, посттрансляционными модификациями, подобными гликозилированию, ацетилированию, фосфорилированию и тому подобным. Полипептид, при ссылке на него в данном документе, также может быть химически модифицирован, например ПЭГилирован. Такие модификации хорошо известны в данной области.

Термин «выделенный», при использовании для описания соединения, нацеленного на CD33, раскрытого в данном документе, означает соединение, которое было идентифицировано, отделено и/или выделено от компонента его среды получения. Предпочтительно выделенное соединение свободно от ассоциации со всеми другими компонентами из среды его получения. Загрязняющие компоненты его среды получения, такие как компоненты, происходящие из рекомбинантных трансфицированных клеток, представляют собой вещества, которые типично мешали бы диагностическим или терапевтическим применениям полипептида, и они могут включать ферменты, гормоны и другие белковые или небелковые растворенные вещества. В

предпочтительных воплощениях соединение будет очищено (1) до достаточной степени для получения по меньшей мере 15 остатков N-концевой или внутренней аминокислотной последовательности посредством применения секвенатора с вращающейся чашкой, или (2) до гомогенности посредством SDS-PAGE (электрофорез в полиакриламидном геле с додецилсульфатом натрия) при невосстанавливающих или восстанавливающих условиях с использованием окрашивания кумасси синим или, предпочтительно, серебром. Обычно, однако, выделенное соединение будет получено посредством по меньшей мере одной стадии очистки.

Рассматриваются модификации аминокислотной последовательности описанного здесь соединения, нацеленного на CD33. Например, может быть желательным улучшение аффинности связывания и/или других биологических свойств соединения. Варианты аминокислотной последовательности соединений, нацеленных на CD33, получают введением подходящих нуклеотидных замен в нуклеиновую кислоту соединений или посредством пептидного синтеза.

Такие модификации включают, например, делеции и/или вставки, и/или замены остатков в пределах аминокислотных последовательностей соединения. Любая комбинация делеции, вставки и замены сделана для получения конечной конструкции, при условии, что конечная конструкция обладает желательными характеристиками. Аминокислотные замены также могут изменять посттрансляционные процессы соединения, такие как изменение числа или положения сайтов гликозилирования. Предпочтительно в CDR могут быть заменены 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 или 10 аминокислот, тогда как в каркасных областях (FR) могут быть заменены 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20 или 25 аминокислот. Замены предпочтительно представляют собой консервативные замены, как здесь описано. Дополнительно или альтернативно, 1, 2, 3, 4, 5 или 6 аминокислот могут быть вставлены или удалены в каждой из CDR (естественно, в зависимости от их длины), тогда как в каждой из FR могут быть вставлены или удалены 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20 или 25 аминокислот.

Полезный способ идентификации определенных остатков или областей соединений, нацеленных на CD33, которые являются предпочтительными местами для мутагенеза, называется «мутагенезом на основе аланинового

сканирования», как описано Cunningham and Wells в Science, 244: 1081-1085 (1989). Здесь в пределах соединения идентифицируют остаток или группу остатков-мишеней (например, заряженных остатков, таких как arg, asp, his, lys и glu) и заменяют нейтральной или отрицательно заряженной аминокислотой (наиболее предпочтительно аланином или полиаланином) для того, чтобы повлиять на взаимодействие аминокислот с эпитопом.

Те положения аминокислот, которые демонстрируют функциональную чувствительность к заменам, затем уточняют введением дополнительных или других вариантов в или на расстоянии от сайтов замены. Таким образом, в то время как сайт для введения изменения аминокислотной последовательности является заданным, природа мутации как таковой не должна быть заданной. Например, для анализа эффективности мутации в данном сайте проводится мутагенез на основе ala сканирования или случайный мутагенез в кодоне-мишени или области-мишени, и экспрессируемые варианты соединения подвергаются скринингу на желательную активность.

Предпочтительно вставки аминокислотной последовательности включают amino- и/или карбоксиконцевые слияния, варьирующие по длине от 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 или 10 остатков до полипептидов, содержащих сто или более остатков, а также вставки внутри последовательности одиночных или многих аминокислотных остатков. Вариант со вставкой соединения, нацеленного на CD33, включает слияние с N- или C-концом антитела фермента или слияние с полипептидом, который увеличивает период полувыведения антитела в сыворотке.

Другим типом варианта является вариант с аминокислотной заменой. Данные варианты предпочтительно имеют по меньшей мере 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 или 10 аминокислотных остатков в соединении, замененных другим остатком. Сайты, представляющие наибольший интерес для мутагенеза путем замены, включают CDR тяжелой и/или легкой цепи, в частности, гипервариабельные области, но также рассматриваются и изменения FR в тяжелой и/или легкой цепи.

Например, если последовательность CDR охватывает 6 аминокислот, предусматривается, что заменяется одна, две или три из данных аминокислот. Аналогично, если последовательность CDR охватывает 15 аминокислот,

предусматривается, что заменяются одна, две, три, четыре, пять или шесть из данных аминокислот.

В общем, если аминокислоты заменяются в одной или более чем одной, или во всех CDR тяжелой и/или легкой цепи, предпочтительно, чтобы полученная тогда «измененная» последовательность была по меньшей мере на 60%, более предпочтительно на 65%, даже более предпочтительно на 70%, особенно предпочтительно на 75%, еще более предпочтительно на 80% идентичной «исходной» последовательности CDR. Это означает то, что степень, в которой она идентична «измененной» последовательности, зависит от длины CDR. Например, CDR, имеющая 5 аминокислот, предпочтительно на 80% идентична ее измененной последовательности, для того, чтобы имела место по меньшей мере одна аминокислотная замена. Соответственно, CDR соединения, нацеленного на CD33, могут иметь разные степени идентичности с их измененными последовательностями, например, CDRL1 может иметь 80%, тогда как CDRL3 может иметь 90%.

Предпочтительные замены (или замещения) представляют собой консервативные замены. Однако рассматривается любая замена (включающая неконсервативную замену или одну или более чем одну из «типичных замен», перечисленных в Таблице 1 ниже), при условии, что соединение, нацеленное на CD33, сохраняет свою способность связываться с CD33 через первый связывающий домен и с CD3 эпсилон через второй связывающий домен, и/или его CDR имеют идентичность с полученной тогда измененной последовательностью (по меньшей мере 60%-ную, более предпочтительно 65%-ную, даже более предпочтительно 70%-ную, особенно предпочтительно 75%-ную, еще более предпочтительно 80%-ную идентичность с «исходной» последовательностью CDR).

Консервативные замены показаны в Таблице 1 под заголовком «предпочтительные замены». Если такие замены приводят к изменению биологической активности, тогда могут быть введены более существенные замены, обозначенные в Таблице 1 «типичные замены», или как дополнительно описано ниже по отношению к классам аминокислот, и продукты могут быть подвергнуты скринингу на желательную характеристику.

Таблица 1: Аминокислотные замены

Исходная	Типичные замены	Предпочтительные замены
Ala (A)	val, leu, ile	val
Arg (R)	lys, gln, asn	lys
Asn (N)	gln, his, asp, lys, arg	gln
Asp (D)	glu, asn	glu
Cys (C)	ser, ala	ser
Gln (Q)	asn, glu	asn
Glu (E)	asp, gln	asp
Gly (G)	ala	ala
His (H)	asn, gln, lys, arg	arg
Ile (I)	leu, val, met, ala, phe	leu
Leu (L)	норлейцин, ile, val, met, ala	ile
Lys (K)	arg, gln, asn	arg
Met (M)	leu, phe, ile	leu
Phe (F)	leu, val, ile, ala, tyr	tyr
Pro (P)	ala	ala
Ser (S)	thr	thr
Thr (T)	ser	ser
Trp (W)	tyr, phe	tyr
Tyr (Y)	trp, phe, thr, ser	phe
Val (V)	ile, leu, met, phe, ala	leu

Существенные модификации в биологических свойствах описанного здесь соединения, нацеленного на CD33, осуществляются путем отбора замен, которые значительно отличаются по их эффекту на поддержание (а) структуры полипептидного основа в области замены, например, в виде складчатого слоя или спиральной конформации, (б) заряда или гидрофобности молекулы в сайте-мишени или (в) объема боковой цепи. Встречающиеся в природе остатки делят на группы на основе общих свойств боковой цепи: (1) гидрофобные: норлейцин, met, ala, val, leu, ile; (2) нейтральные гидрофильные: cys, ser, thr; (3) кислотные: asp, glu; (4) основные: asn, gln, his, lys, arg; (5) остатки, которые влияют на ориентацию цепи: gly, pro; и (6) ароматические: trp, tyr, phe.

Неконсервативные замены повлекут за собой замену члена одного из данных классов на другой класс. Любой остаток цистеина, не участвующий в поддержании правильной конформации соединения, нацеленного на CD33, может быть заменен, обычно серином, для улучшения окислительной стабильности молекулы и предотвращения неправильного сшивания. Наоборот, связь(и) цистеина могут быть добавлены в соединение, в случае, если соединение представляет собой антитело, для улучшения его

стабильности (особенно когда антитело представляет собой фрагмент антитела, такой как фрагмент Fv).

Особенно предпочтительный тип варианта с заменами включает замену одного или более чем одного остатка гипервариабельной области родительского антитела (например, гуманизированного или человеческого антитела). Обычно образующийся вариант(ы), отобранный(ые) для дальнейшей разработки, будет(ут) иметь улучшенные биологические свойства относительно родительского антитела, из которого они получены. Удобный способ получения таких вариантов с заменами включает созревание аффинности с использованием фагового дисплея. Вкратце, несколько сайтов гипервариабельной области (например, 6-7 сайтов) подвергают мутации с получением всех возможных аминокислотных замен в каждом сайте. Варианты антитела, полученные таким образом, подвергают дисплею моновалентно из частиц нитчатого фага в виде слияний с продуктом гена III M13, упакованных в каждую частицу. Варианты, подвергающиеся фаговому дисплею, затем подвергают скринингу на их биологическую активность (например, сродство связывания), как здесь раскрыто. Для того чтобы идентифицировать сайты-кандидаты гипервариабельной области для модификации, можно проводить мутагенез на основе аланинового сканирования для идентификации остатков гипервариабельной области, значимо способствующих связыванию антигена. Альтернативно или дополнительно, может быть полезным анализ кристаллической структуры комплекса антиген-антитело для идентификации контактных точек между связывающим доменом и, например, человеческим CD33 или CD3. Такие контактные остатки и смежные остатки являются кандидатами на замену согласно разработанным здесь методикам. Как только получены такие варианты, группу вариантов подвергают скринингу, как здесь описано, и антитела с превосходящими свойствами в одном или более чем одном релевантном анализе могут быть отобраны для дальнейшей разработки.

Здесь рассматриваются другие модификации соединения, нацеленного на CD33. Например, соединение, нацеленное на CD33, может быть связано с одним из множества небелковых полимеров, например, полиэтиленгликолем, полипропиленгликолем, полиоксиалкиленами или сополимерами полиэтиленгликоля и полипропиленгликоля. Соединение, нацеленное на CD33, также может быть инкапсулировано в микрокапсулах, полученных, например,

методиками коацервации или полимеризации на границе раздела фаз (например в гидроксиметилцеллюлозных или желатиновых микрокапсулах и поли(метилметакрилатных) микрокапсулах соответственно), в коллоидных системах доставки лекарственного средства (например, липосомах, альбуминовых микросферах, микроэмульсиях, наночастицах и нанокапсулах) или в макроэмульсиях. Такие методики раскрыты в Remington's Pharmaceutical Sciences, 16th edition, Oslo, A., Ed., (1980).

Раскрытое здесь соединение, нацеленное на CD33, также может быть приготовлено в виде иммунолипосом. «Липосома» представляет собой маленькую везикулу, состоящую из разных типов липидов, фосфолипидов и/или поверхностно-активного вещества, которая является полезной для доставки лекарственного средства млекопитающему. Компоненты липосомы обычно организованы в двухслойное образование, аналогичное организации липидов биологических мембран. Липосомы, содержащие соединение, получают способами, известными в данной области, как, например, описано в Epstein *et al.*, Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 82: 3688 (1985); Hwang *et al.*, Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 77: 4030 (1980); патентах США № 4485045 и 4544545; и WO 97/38731, опубликованной 23 октября, 1997 года. Липосомы с увеличенным временем циркуляции раскрыты в патенте США № 5013556. Особенно полезные липосомы могут быть получены способом обращенно-фазового упаривания с использованием липидной композиции, содержащей фосфатидилхолин, холестерин и дериватизированный PEG (полиэтиленгликоль) фосфатидилэтаноламин (PEG-PE). Липосомы выталкивают через фильтры с определенным размером пор с получением липосом с желательным диаметром. Фрагменты Fab' антитела по настоящему изобретению можно конъюгировать с липосомами, как описано в Martin *et al.* J. Biol. Chem. 257: 286-288 (1982), посредством реакции дисульфидного обмена. В липосоме возможно содержится химиотерапевтический агент. См. Gabizon *et al.* J. National Cancer Inst. 81 (19) 1484 (1989).

При использовании методик генной инженерии соединение, нацеленное на CD33, может продуцироваться внутриклеточно, в периплазматическое пространство, либо непосредственно секретироваться в среду. При внутриклеточной продукции конструкции антитела, в качестве первой стадии удаляют обломки в виде частиц – либо клетки-хозяева, либо лизированные

фрагменты, например, посредством центрифугирования или ультрафильтрации. Carter *et al.*, Bio/Technology 10: 163-167 (1992) описывают методику выделения антител, которые секретируются в периплазматическое пространство *E. coli*.

Соединения, нацеленные на CD33, полученные из клеток, можно очищать с использованием, например, хроматографии на гидроксипатите, гель-электрофореза, диализа и аффинной хроматографии, причем аффинная хроматография является предпочтительной методикой очистки.

Описанные здесь соединения, нацеленные на CD33, могут быть предоставлены в форме слитого белка, содержащего по меньшей мере два связывающих домена, с пептидными линкерами или без них (спейсерные пептиды). Среди подходящих пептидных линкеров находятся линкеры, описанные в патентах США 4751180 и 4935233 или WO 88/09344.

Другой способ получения описанных здесь соединений, нацеленных на CD33, в форме производных конструкции олигомерного антитела включает применение лейциновой молнии. Домены в виде лейциновой молнии представляют собой пептиды, которые стимулируют олигомеризацию белков, в которых они находятся. Лейциновые молнии были исходно идентифицированы в нескольких ДНК-связывающих белках (Landschulz *et al.*, 1988, *Science* 240:1759) и с тех пор были обнаружены во множестве других белков. Среди известных лейциновых молний находятся встречающиеся в природе пептиды и их производные, которые димеризуются или тримеризуются. Примеры доменов в виде лейциновой молнии, подходящих для получения растворимых олигомерных белков, описаны в заявке PCT WO 94/10308, и лейциновая молния, происходящая из поверхностно-активного белка легкого D (SPD), описанная в Horpe *et al.*, 1994, *FEBS Letters* 344:191, является тем самым включенной посредством ссылки. Применение модифицированной лейциновой молнии, которая обеспечивает стабильную тримеризацию гетерологичного белка, слитого с ней, описано в Fanslow *et al.*, 1994, *Semin. Immunol.* 6:267-78. В одном подходе рекомбинантные слитые белки, содержащие фрагмент антитела против CD33 и CD3 или производное, слитое с пептидом лейциновой молнии, экспрессируются в подходящих клетках-хозяевах, и растворимые олигомерные фрагменты антитела против CD33 и CD3 или производные, которые образуются, выделяют из супернатанта культуры.

Ковалентные модификации антигенсвязывающих белков включены в объем данного изобретения и обычно, но не всегда, осуществляются посттрансляционно. Например, в молекулу вводят несколько типов ковалентных модификаций антигенсвязывающего белка, путем проведения взаимодействия специфических аминокислотных остатков антигенсвязывающего белка с органическим дериватирующим агентом, который способен взаимодействовать с выбранными боковыми цепями N- или C-концевых остатков.

Цистеинильные остатки чаще всего реагируют с α -галогенацетатами (и соответствующими аминами), такими как хлоруксусная кислота или хлорацетамид, с получением карбоксиметильных или карбоксиамидометильных производных. Цистеинильные остатки также дериватируются реакцией с бромтрифторацетоном, α -бром- β -(5-имидозоил)пропионовой кислотой, хлорацетилфосфатом, N-алкилмалеимидами, 3-нитро-2-пиридилдисульфидом, метил-2-пиридилдисульфидом, *p*-хлорртутьбензоатом, 2-хлорртуть-4-нитрофенолом или хлор-7-нитробензо-2-окса-1,3-диазолом.

Гистидильные остатки дериватируют реакцией с диэтилпирокарбонатом при pH 5,5-7,0, так как данный агент является относительно специфичным в отношении гистидильной боковой цепи. *Пара*-бромфенацилбромид также является полезным; реакцию предпочтительно проводят в 0,1 М какодилате натрия при pH 6,0.

Лизинильные и аминоконцевые остатки подвергают взаимодействию с ангидридами янтарной или других карбоновых кислот. Дериватизация данными агентами имеет эффект обращения заряда лизинильных остатков. Другие подходящие реактивы для дериватизации альфа-аминосодержащих остатков включают имидоэфиры, такие как метилпиколинимидат; пиридоксальфосфат; пиридоксаль; хлорборгидрид; тринитробензолсульфоновая кислота; O-метилизомочевина; 2,4-пентандион, и реакцию с глиоксилатом, катализируемую трансаминазой.

Аргинильные остатки модифицируются реакцией с одним или несколькими традиционными реактивами, среди которых находятся фенилглиоксаль, 2,3-бутандион, 1,2-циклогександион и нингидрин. Дериватизация аргининовых остатков требует того, чтобы реакция проводилась в щелочных условиях из-за высокого pKa гуанидиновой функциональной

группы. Кроме того, данные реактивы могут взаимодействовать с группами лизина, а также с эпсилон-аминогруппой аргинина.

Можно осуществить специфическую модификацию тирозильных остатков, при этом особый интерес представляет введение спектральных меток в тирозильные остатки посредством реакции с ароматическими диазониевыми соединениями или тетранитрометаном. Чаще всего используют N-ацетилимидазол и тетранитрометан с образованием O-ацетилтирозильных соединений и 3-нитропроизводных соответственно. Тирозильные остатки йодируют с использованием ^{125}I или ^{131}I для получения меченых белков для применения в радиоиммуноанализе, причем подходящим является описанный выше хлораминовый метод.

Карбоксильные боковые группы (аспартильную и глутамильную) селективно модифицируют реакцией с карбодиимидами ($\text{R}'\text{—N}=\text{C}=\text{N--R}'$), где R и R', возможно, представляют собой разные алкильные группы, такие как 1-циклогексил-3-(2-морфолинил-4-этил)карбодиимид или 1-этил-3-(4-азония-4,4-диметилпентил)карбодиимид. Кроме того, аспартильные и глутамильные остатки превращают до аспарагинильных и глутаминильных остатков посредством реакции с ионами аммония.

Дериватизация бифункциональными агентами является полезной для сшивания антигенсвязывающих белков с нерастворимой в воде поддерживающей матрицей или поверхностью для применения во множестве способов. Обычно используемые сшивающие агенты включают, например, 1,1-бис(диазоацетил)-2-фенилэтан, глутаральдегид, N-гидроксисукцинимидные сложные эфиры, например, сложные эфиры 4-азидосалициловой кислоты, гомобифункциональные имидоэфиры, включающие дисукцинимидиловые сложные эфиры, такие как 3,3'-дитиобис(сукцинимидилпропионат), и бифункциональные малеимиды, такие как бис-N-малеимидо-1,8-октан. Дериватирующие агенты, такие как метил-3-[(*p*-азидофенил)дитио]пропиоимидат, дают фотоактивируемые промежуточные соединения, которые способны образовать сшивки при наличии света. В качестве альтернативы, для иммобилизации белка используют реакционноспособные нерастворимые в воде матрицы, такие как углеводы, активированные бромцианом, и реакционноспособные субстраты, описанные в патентах США № 3969287; 3691016; 4195128; 4247642; 4229537 и 4330440.

Глутаминильные и аспарагинильные остатки часто дезамидируют до соответствующих глутамильных и аспартильных остатков соответственно. В качестве альтернативы, данные остатки дезамидируют при умеренно кислотных условиях. Любая форма данных остатков попадает в объем данного изобретения.

Другие модификации включают гидроксилирование пролина и лизина, фосфорилирование гидроксильных групп серильных или треонильных остатков, метилирование α -аминогрупп боковых цепей лизина, аргинина и гистидина (Т. Е. Creighton, *Proteins: Structure and Molecular Properties*, W. H. Freeman & Co., San Francisco, 1983, pp. 79-86), ацетилирование N-концевого амина и амидирование любой C-концевой карбоксильной группы.

Другой тип ковалентной модификации антигенсвязывающего белка, включенный в объем данного изобретения, включает изменение картины гликозилирования белка. Как известно в данной области, картины гликозилирования могут зависеть или от последовательности белка (например, присутствия или отсутствия конкретных гликозилируемых остатков аминокислот, обсуждаемых ниже), или от клетки или организма-хозяина, в которых продуцируется белок. Конкретные экспрессионные системы обсуждаются ниже.

Гликозилирование полипептидов типично является либо N-связанным, либо O-связанным. Термин «N-связанное» относится к присоединению углеводной группировки к боковой цепи остатка аспарагина. Трипептидные последовательности аспарагин-X-серин и аспарагин-X-треонин, где X представляет собой любую аминокислоту, кроме пролина, представляют собой последовательности распознавания для ферментативного присоединения углеводной группировки к боковой цепи аспарагина. Таким образом, присутствие любой из этих трипептидных последовательностей в полипептиде создает потенциальный сайт гликозилирования. O-связанное гликозилированное относится к присоединению одного из сахаров: N-ацетилгалактозамина, галактозы или ксилозы, к гидроксиаминокислоте, чаще всего к серину или треонину, хотя также могут использоваться 5-гидроксипролин или 5-гидроксилизин.

Добавление сайтов гликозилирования к антигенсвязывающему белку удобным образом осуществляют путем изменения аминокислотной

последовательности таким образом, что она содержит одну или более чем одну из вышеописанных трипептидных последовательностей (для сайтов N-связанного гликозилирования). Изменение также можно осуществлять добавлением или заменой одного или более чем одного остатка серина или треонина относительно исходной последовательности (для сайтов O-связанного гликозилирования). Для простоты, аминокислотную последовательность антигенсвязывающего белка предпочтительно изменяют посредством изменений на уровне ДНК, в частности посредством мутирования ДНК, кодирующей полипептид-мишень, по заранее выбранным основаниям, таким образом, что получают кодоны, которые будут транслироваться в желательные аминокислоты.

Другим средством увеличения числа углеводных группировок на антигенсвязывающем белке является химическое или ферментативное связывание гликозидов с белком. Данные методики имеют преимущество в том, что они не требуют продукции белка в клетке-хозяине, которая имеет гликозилирующие способности в отношении N- и O-связанного гликозилирования. В зависимости от используемого способа связывания, сахар(а) может(гут) быть присоединен(ы) к (а) аргинину и гистидину, (б) свободным карбоксильным группам, (в) свободным сульфгидрильным группам, таким как свободные сульфгидрильные группы цистеина, (г) свободным гидроксильным группам, таким как свободные гидроксильные группы серина, треонина или гидроксипролина, (д) ароматическим остаткам, таким как ароматические остатки фенилаланина, тирозина или триптофана, или (е) амидной группе глутамина. Данные способы описаны в WO 87/05330, опубликованной 11 сентября 1987 года, и в Aplin и Wriston, 1981, *CRC Crit. Rev. Biochem.*, pp. 259-306.

Удаление углеводных группировок, присутствующих на исходном антигенсвязывающем белке, может осуществляться химически или ферментативно. Химическое дегликозилирование требует воздействия на белок соединения трифторметансульфоновой кислоты или эквивалентного соединения. Данная обработка приводит к отщеплению большинства или всех сахаров, за исключением связывающего сахара (N-ацетилглюкозамин или N-ацетилгалактозамин), оставляя полипептид интактным. Химическое дегликозилирование описано Hakimuddin *et al.*, 1987, *Arch. Biochem. Biophys.*

259:52 и Edge *et al.*, 1981, *Anal. Biochem.* 118:131. Ферментативное отщепление углеводных группировок на полипептидах может достигаться применением целого ряда эндо- и экзогликозидаз, как описано Thotakura *et al.*, 1987, *Meth. Enzymol.* 138:350. Гликозилирование в потенциальных сайтах гликозилирования можно предотвращать применением соединения туникамицина, как описано Duskin *et al.*, 1982, *J. Biol. Chem.* 257:3105. Туникамицин блокирует образование белок-N-гликозидных связей.

Другой тип ковалентной модификации антигенсвязывающего белка включает связывание антигенсвязывающего белка с разными небелковыми полимерами, включая, без ограничения, разные полиолы, такие как полиэтиленгликоль, полипропиленгликоль или полиоксиалкилены, способом, изложенным в патентах США № 4640835; 4496689; 4301144; 4670417; 4791192 или 4179337. Кроме того, как известно в данной области, аминокислотные замены можно осуществлять в разных положениях в пределах антигенсвязывающего белка для облегчения добавления полимеров, таких как PEG.

В некоторых воплощениях описанная здесь ковалентная модификация антигенсвязывающих белков включает добавление одной или более чем одной метки.

Термин «группа мечения» означает любую выявляемую метку. Примеры подходящих групп мечения включают следующие: радиоизотопы или радионуклиды (например ^3H , ^{14}C , ^{15}N , ^{35}S , ^{90}Y , ^{99}Tc , ^{111}In , ^{125}I , ^{131}I), флуоресцентные группы (например FITC (флуоресцеина изотиоцианат), родамин, люминофоры на основе комплекса лантанидов), ферментативные группы (например, пероксидаза хрена, β -галактозидаза, люцифераза, щелочная фосфатаза), хемилюминисцентные группы, биотинильные группы или заранее определенные полипептидные эпитопы, распознаваемые вторичным репортером (например, парные последовательности лейциновой молнии, сайты связывания вторичных антител, домены связывания металлов, эпитопные метки), но не ограничиваются ими. В некоторых воплощениях метящую группу связывают с антигенсвязывающим белком через ручки спейсера разной длины для уменьшения потенциальных стерических препятствий. В данной области известны разные способы мечения белков, и они могут использоваться в осуществлении настоящего изобретения.

В общем, метки делятся на множество классов, в зависимости от анализа, которым их следует выявлять: а) изотопные метки, которые могут быть радиоактивными или тяжелыми изотопами; б) магнитные метки (например магнитные частицы); в) окислительно-восстановительные активные молекулы; г) оптические красители; ферментативные группы (например пероксидаза хрена, β -галактозидаза, люцифераза, щелочная фосфатаза); д) биотинилированные группы и е) заданные полипептидные эпитопы, распознаваемые вторичным репортером (например, парные последовательности лейциновой молнии, сайты связывания для вторичных антител, домены связывания металлов, эпитопные метки и т.д.). В некоторых воплощениях группу мечения связывают с антигенсвязывающим белком через ручки спейсера разной длины для уменьшения потенциальных стерических препятствий. В данной области известны разные способы мечения белков, и они могут использоваться в осуществлении настоящего изобретения.

Конкретные метки включают оптические красители, включающие хромофоры, фосфоры и флуорофоры, причем последние являются специфическими во многих случаях, но не ограничиваются ими. Флуорофоры могут быть либо «низкомолекулярными» флуоресцирующими агентами, либо белковыми флуоресцирующими агентами.

Под «флуоресцентной меткой» подразумевается любая молекула, которую можно выявлять посредством присущих ей флуоресцентных свойств. Подходящие флуоресцентные метки включают флуоресцеин, родамин, тетраметилродамин, эозин, эритрозин, кумарин, метилкумарины, пирен, малахитовый зеленый, стилбен, люцифер желтый (Lucifer Yellow), Cascade BlueJ, техасский красный (Texas Red), IAEDANS, EDANS, BODIPY FL, LC Red 640, Cy 5, Cy 5.5, LC Red 705, орегонский зеленый (Oregon green), красители на основе Alexa-Fluor (Alexa Fluor 350, Alexa Fluor 430, Alexa Fluor 488, Alexa Fluor 546, Alexa Fluor 568, Alexa Fluor 594, Alexa Fluor 633, Alexa Fluor 660, Alexa Fluor 680), каскадный синий (Cascade Blue), каскадный желтый (Cascade Yellow) и R-фикоэритрин (PE) (Molecular Probes, Eugene, OR), FITC, родамин и техасский красный (Pierce, Rockford, IL), Cy5, Cy5.5, Cy7 (Amersham Life Science, Pittsburgh, PA). Подходящие оптические красители, включая флуорофоры, описаны Richard P. Haugland в Molecular Probes Handbook, явным образом включенной сюда посредством ссылки.

Подходящие белковые флуоресцентные метки также включают зеленый флуоресцентный белок (GFP), включающий GFP видов *Renilla*, *Ptilosarcus* или *Aequorea* (Chalfie *et al.*, 1994, *Science* 263:802-805), EGFP (усиленный зеленый флуоресцентный белок) (Clontech Laboratories, Inc., номер доступа Genbank U55762), синий флуоресцентный белок (BFP, Quantum Biotechnologies, Inc. 1801 de Maisonneuve Blvd. West, 8th Floor, Montreal, Quebec, Canada H3H 1J9; Stauber, 1998, *Biotechniques* 24:462-471; Heim *et al.*, 1996, *Curr. Biol.* 6:178-182), усиленный желтый флуоресцентный белок (EYFP, Clontech Laboratories, Inc.), люциферазу (Ichiki *et al.*, 1993, *J. Immunol.* 150:5408-5417), β -галактозидазу (Nolan *et al.*, 1988, *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 85:2603-2607) и *Renilla* (WO92/15673, WO95/07463, WO98/14605, WO98/26277, WO99/49019, патенты США № 5292658, 5418155, 5683888, 5741668, 5777079, 5804387, 5874304, 5876995, 5925558), но не ограничиваются ими. Все процитированные выше ссылки явным образом включены сюда посредством ссылки.

Описанное здесь соединение, нацеленное на CD33, также может содержать дополнительные домены, которые, например, являются полезными при выделении молекулы или относятся к адаптированному фармакокинетическому профилю молекулы.

Домены, полезные для выделения конструкции антитела, могут быть выбраны из пептидных мотивов или вторично введенных группировок, которые могут захватываться в способе выделения, например, на колонке для выделения. Неограничивающие воплощения таких дополнительных доменов включают пептидные мотивы, известные как Мус-метка, НАТ-метка, НА-метка, ТАР-метка, GST-метка, хитинсвязывающий домен (CBD-метка), белок, связывающий мальтозу (MBD-метка), Flag-метка, Strep-метка и их варианты (например StrepII-метка) и His-метка. Предпочтительно, что все раскрытые здесь конструкции антитела, охарактеризованные идентифицированными CDR, содержат домен с His-меткой, который обычно известен как повтор следующих друг за другом остатков His в аминокислотной последовательности молекулы, предпочтительно шести остатков His.

Термин «эпигенетический фактор» в связи с настоящим изобретением определяет соединение, которое способно изменять экспрессию гена или клеточный фенотип популяции клеток при введении. Понятно, что такое изменение относится к одной или более чем одной функционально

релевантной модификации генома без участия изменения последовательности нуклеиновой кислоты. Примерами таких модификаций являются метилирование ДНК и модификация гистонов, которые обе являются важными для регуляции экспрессии генов без изменения лежащей в основе последовательности ДНК. Конкретные примеры эпигенетических факторов, подходящих в подходе комбинированной терапии согласно изобретению, выбраны из группы, состоящей из ингибиторов гистондеацетилазы (HDAC), ингибиторов ДНК-метилтрансферазы (DNMT) I, гидроксимочевины, гранулоцитарного колониестимулирующего фактора (G-CSF), ингибиторов деметилазы гистонов и ATRA (полностью *транс*-ретиноевая кислота).

Гистондеацетилазы (HDAC) представляют собой класс ферментов, которые удаляют ацетильные группы от аминокислоты ϵ -N-ацетиллизина на гистоне. Деацетилированный гистон подходит для более плотного обертывания ДНК, что отрицательно влияет на экспрессию генов в области обернутой ДНК. Соответственно, ингибиторы HDAC ингибируют ферментативное деацетилирование гистона и обеспечивают экспрессию или усиление экспрессии тех генов, которые расположены в области ацетилированного гистона. Неограничивающие примеры ингибиторов HDAC в связи с данным изобретением включают панобиностат, вориностат, ромидеписин, N-ацетилдиналин, белиностат, гивиностат, энтиностат, моцетиностат, EVP-0334, SRT501, CUDC-101, квизиностат, абексиностат, LAQ824 и вальпроевую кислоту.

ДНК-метилтрансфераза (DNMT) I представляет собой фермент, который катализирует перенос метильной группы на ДНК. Степень метилирования ДНК также является решающей для экспрессии генов. Неограничивающие примеры ингибиторов DNMT I в связи с данным изобретением включают 5-азацитидин, децитабин, гидралазин, зебуларин, прокаинамид, (-)-эпигаллокатехин-3-галлат, MG98, RG108 и SGI-110.

Гистонметилтрансферазы (HMT) представляют собой гистон-модифицирующие ферменты, которые катализируют перенос одной, двух или трех метильных групп на остатки лизина и аргинина гистоновых белков. Метилирование гистонов является биологически важным, так как оно представляет собой важнейшую эпигенетическую модификацию хроматина, которая определяет экспрессию генов, стабильность генома, созревание стволовых клеток, развитие линии клеток, генетический импринтинг,

метилирование ДНК и митоз клетки. Неограничивающие примеры ингибиторов HMT в связи с данным изобретением включают ингибитор деметилазы LSD1 (KDM1A) и хетоцин.

АТРА (полностью *транс*-ретиноевая кислота) представляет собой витамин А в форме карбоновой кислоты, и она также известна как третиноин.

Гидроксимочевина также известна как гидроксикарбамид и используется в качестве антинеопластического лекарственного средства. Описано, что данное соединение уменьшает продукцию дезоксирибонуклеотидов посредством ингибирования фермента рибонуклеотидредуктазы.

Гранулоцитарный колониестимулирующий фактор (G-CSF или GCSF), также известный как колониестимулирующий фактор 3 (CSF 3), представляет собой гликопротеин, стимулирующий костный мозг к продуцированию гранулоцитов и стволовых клеток и к их высвобождению в кровоток. Функционально он представляет собой цитокин и гормон, тип колониестимулирующего фактора, и продуцируется целым рядом разных тканей. Фармацевтические аналоги встречающегося в природе G-CSF называются филграстим и ленограстим.

Термин «нуклеиновая кислота» хорошо известен специалисту и охватывает ДНК (такую как кДНК) и РНК (такую как мРНК). Нуклеиновая кислота может быть двухцепочечной и одноцепочечной, линейной и кольцевой. Указанная молекула нуклеиновой кислоты предпочтительно содержится в векторе, который предпочтительно содержится в клетке-хозяине. Указанная клетка-хозяин, например, после трансформации или трансфекции описанной здесь последовательностью нуклеиновой кислоты, способна экспрессировать соединение, нацеленное на CD33. Для этой цели молекулу нуклеиновой кислоты связывают функциональным образом с контрольными последовательностями.

Вектор представляет собой молекулу нуклеиновой кислоты, используемую в качестве носителя для переноса (чужеродного) генетического материала в клетку. Термин «вектор» охватывает плазмиды, вирусы, космиды и искусственные хромосомы, но не ограничивается ими. В общем, полученные в результате генной инженерии векторы содержат точку начала репликации, сайт множественного клонирования и селектируемый маркер. Сам вектор обычно представляет собой нуклеотидную последовательность, обычно

последовательность ДНК, которая содержит вставку (трансген) и большую последовательность, которая служит в качестве «каркаса» вектора. Современные векторы могут содержать дополнительные элементы, помимо трансгенной вставки и каркаса: промотор, генетический маркер, ген устойчивости к антибиотику, ген-репортер, последовательность нацеливания, метку для очистки белка. Векторы, именуемые экспрессионными векторами (экспрессионными конструкциями), конкретно предназначены для экспрессии трансгена в клетке-мишени и обычно имеют контрольные последовательности, такие как последовательность промотора, которая управляет экспрессией трансгена. Вставку вектора в клетку-мишень обычно называют «трансформацией» для бактерий, «трансфекцией» для эукариотических клеток, однако, вставка вирусного вектора также называется «трансдукцией».

Подразумевается, что термин «клетка-хозяин» в том виде, как он здесь используется, относится к клетке, в которую нуклеиновая кислота, кодирующая описанное здесь соединение, нацеленное на CD33, вводят посредством трансформации, трансфекции и тому подобного. Следует понимать, что такие термины относятся не только к клетке конкретного субъекта, но также к потомству или потенциальному потомству такой клетки. Поскольку определенные модификации могут происходить в последующих поколениях либо из-за мутации, либо влияний окружающей среды, такое потомство, на самом деле, может не быть идентичным клетке-хозяину, но все еще включенным в пределы объема данного термина, в том виде, как он здесь используется.

Термин «экспрессия» в том виде, как он здесь используется, включает любую стадию, участвующую в получении описанного здесь соединения, нацеленного на CD33, включая транскрипцию, посттранскрипционную модификацию, трансляцию, посттрансляционную модификацию и секрецию, но не ограничиваясь ими.

Термин «контрольные последовательности» относится к последовательностям ДНК, необходимым для экспрессии связанной функциональным образом кодирующей последовательности в конкретном организме-хозяине. Контрольные последовательности, которые подходят для прокариот, например, включают промотор, возможно, последовательность

оператора и сайт связывания рибосомы. Известно, что эукариотические клетки используют промоторы, сигналы полиаденилирования и энхансеры.

Нуклеиновая кислота «связана функциональным образом», когда она помещена в функциональную связь с другой последовательностью нуклеиновой кислоты. Например, ДНК предпоследовательности или секреторной лидерной последовательности связана функциональным образом с ДНК полипептида, если она экспрессируется в виде предбелка, который участвует в секреции полипептида; промотор или энхансер связан функциональным образом с кодирующей последовательностью, если он влияет на транскрипцию последовательности; или сайт связывания рибосомы связан функциональным образом с кодирующей последовательностью, если он расположен так, чтобы облегчать трансляцию. В общем, фраза «связан функциональным образом» означает то, что связанные последовательности ДНК являются смежными и, в случае секреторной лидерной последовательности, смежными и в фазе считывания. Однако энхансеры не должны быть смежными. Связывание осуществляется посредством лигирования в удобных рестрикционных сайтах. Если такие сайты не существуют, согласно традиционной практике используются синтетические олигонуклеотидные адапторы или линкеры.

Подразумевается, что термины «клетка-хозяин», «клетка-мишень» или «клетка-реципиент» включают любую индивидуальную клетку или культуру клеток, которая может быть или была/были реципиентами для векторов или включения экзогенных молекул нуклеиновой кислоты, полинуклеотидов и/или белков. Также подразумевается, что он включает потомство одной клетки, и данное потомство не обязательно может быть полностью идентичным (по морфологии или по набору геномной или общей ДНК) с исходной родительской клеткой из-за природной, случайной или преднамеренной мутации. Данные клетки могут быть прокариотическими или эукариотическими и включают бактерии, дрожжевые клетки, клетки животных и клетки млекопитающих, например, мышинные, крысиные, клетки макака или человеческие, но не ограничиваются ими.

Подходящие эукариотические клетки-хозяева включают дрожжи, клетки грибов, насекомых и клетки млекопитающих.

Описанное здесь соединение, нацеленное на CD33, может быть получено в бактериях. После экспрессии соединение, нацеленное на CD33, предпочтительно конструкцию антитела, выделяют из пасты клеток *E. coli* в растворимой фракции, и его можно очищать посредством, например, аффинной хроматографии и/или гель-фильтрации. Конечную очистку можно проводить аналогично способу очистки антитела, экспрессируемого, например, в клетках СНО (яичники китайского хомяка).

Помимо прокариот, эукариотические микробы, такие как нитчатые грибы или дрожжи, являются подходящими хозяевами для клонирования или экспрессии для описанного здесь соединения, нацеленного на CD33. *Saccharomyces cerevisiae* или обычные пекарские дрожжи являются чаще всего используемыми среди низших эукариотических микроорганизмов-хозяев. Однако, общедоступными и полезными здесь являются целый ряд других родов, видов и штаммов, такие как *Schizosaccharomyces pombe*, хозяева рода *Kluveromyces*, такие как, например, *K. lactis*, *K. fragilis* (ATCC 12424), *K. bulgaricus* (ATCC 16045), *K. wickerhamii* (ATCC 24178), *K. waltii* (ATCC 56500), *K. drosophilae* (ATCC 36906), *K. thermotolerans* и *K. marxianus*; *Yarrowia* (EP 402 226); *Pichia pastoris* (EP 183 070); *Candida*; *Trichoderma reesei* (EP 244 234); *Neurospora crassa*; *Schwanniomyces*, такие как *Schwanniomyces occidentalis*; и нитчатые грибы, такие как, например, хозяева родов *Neurospora*, *Penicillium*, *Tolypocladium* и *Aspergillus*, как, например, *A. nidulans* и *A. niger*.

Здесь описаны подходящие клетки-хозяева для экспрессии гликозилированных соединений, нацеленных на CD33, предпочтительно конструкции антител, происходящие от антител, происходят из многоклеточных организмов. Примеры клеток беспозвоночных включают клетки растений и насекомых. Были идентифицированы многочисленные бакуловирусные штаммы и варианты и соответствующие перmissive клетки-хозяева насекомых из таких хозяев, как *Spodoptera frugiperda* (гусеница), *Aedes aegypti* (комар), *Aedes albopictus* (комар), *Drosophila melanogaster* (плодовая мушка) и *Bombyx mori*. Общедоступными являются множество вирусных штаммов для трансфекции, например, вариант L-1 NPV *Autographa californica* и NPV *Bombyx mori* штамма Bm-5, и такие вирусы могут здесь использоваться в качестве вируса по изобретению, особенно для трансфекции клеток *Spodoptera frugiperda*.

В качестве хозяев также могут использоваться культуры растительных клеток хлопка, кукурузы, картофеля, сои, петунии, томата, арабидопсиса и табака. Специалистам в данной области известны клонирующие и экспрессионные векторы, полезные в продукции белков в культуре растительных клеток. См., например, Hiatt *et al.*, *Nature* (1989) 342: 76-78, Owen *et al.* (1992) *Bio/Technology* 10: 790-794, Artsaenko *et al.* (1995) *The Plant J* 8: 745-750 и Fecker *et al.* (1996) *Plant Mol Biol* 32: 979-986.

Однако наибольший интерес был к клеткам позвоночных, и размножение клеток позвоночных в культуре (культура тканей) стало рутинной процедурой. Примерами полезных линий клеток-хозяев млекопитающих являются линия клеток почки обезьяны CV1, трансформированных SV40 (COS-7, ATCC (Американская коллекция типовых клеточных культур) CRL 1651); линия клеток человеческой эмбриональной почки (293 или клетки 293, субклонированные для роста в суспензионной культуре, Graham *et al.*, *J. Gen Virol.* 36 : 59 (1977)); клетки почки новорожденного хомяка (BHK, ATCC CCL 10); клетки яичника китайского хомяка/-DHFR (негативные по дегидрофолатредуктазе) (CHO, Urlaub *et al.* , *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 77: 4216 (1980)); мышинные клетки сертоли (TM4, Mather, *Biol. Reprod.* 23: 243-251 (1980)); клетки почки обезьяны (CV1 ATCC CCL 70); клетки почки африканской зеленой мартышки (VERO-76, ATCC CRL1587); клетки человеческой карциномы шейки матки (HELA, ATCC CCL 2); клетки почки собаки (MDCK, ATCC CCL 34); клетки печени серой крысы (BRL 3A, ATCC CRL 1442); клетки легкого человека (W138, ATCC CCL 75); клетки печени человека (Hep G2, 1413 8065); клетки опухоли молочной железы мыши (MMT 060562, ATCC CCL5 1); клетки TRI (Mather *et al.*, *Annals N. Y Acad. Sci.* 383 : 44-68 (1982)); клетки MRC 5; клетки FS4 и линия человеческой гепатомы (Hep G2).

При использовании методик генной инженерии описанное здесь соединение, нацеленное на CD33, может быть продуцировано внутриклеточно, в периплазматическом пространстве или может непосредственно секретироваться в среду. При внутриклеточной продукции конструкции антитела, в качестве первой стадии обломки в виде частиц, либо клетки-хозяева, либо лизированные фрагменты, удаляют, например, центрифугированием или ультрафильтрацией. Carter *et al.*, *Bio/Technology* 10: 163-167 (1992) описывают методику выделения антител, которые

секретируются в периплазматическое пространство *E. coli*. Вкратце, пасту клеток оттаивают в присутствии ацетата натрия (pH 3,5), EDTA (этилендиаминтетрауксусная кислота) и фенилметилсульфонилфторида (PMSF) в течение примерно 30 мин. Обломки клеток можно удалять центрифугированием. При секреции антитела в среду супернатанты из таких экспрессионных систем обычно сначала концентрируют с использованием имеющегося в продаже фильтра для концентрирования белка, например, блока для ультрафильтрации от Amicon или Millipore Pellicon. На любой из предыдущих стадий для ингибирования протеолиза может быть включен ингибитор протеазы, такой как PMSF, и для предупреждения роста случайных загрязнений могут быть включены антибиотики.

Описанное здесь соединение, нацеленное на CD33, полученное из клеток-хозяев, можно очищать с использованием, например, хроматографии на гидроксиапатите, гель-электрофореза, диализа и аффинной хроматографии, причем аффинная хроматография является предпочтительной методикой очистки.

Матрицей, к которой присоединен аффинный лиганд, чаще всего является агароза, но доступны и другие матрицы. Механически стабильные матрицы, такие как стекло с контролируемым размером пор или поли(стиролдивинил)бензол, обеспечивают большие скорости тока и более короткое время переработки, чем те, которые могут быть достигнуты с агарозой. Когда описанное здесь соединение, нацеленное на CD33, содержит домен CH3, полезной для очистки является Bakerbond ABXMresin (J. T. Baker, Phillipsburg, NJ). В зависимости от антитела, подлежащего выделению, также доступны другие методики очистки белка, такие как фракционирование на ионообменной колонке, осаждение этанолом, ВЭЖХ (высокоэффективная жидкостная хроматография) с обращенной фазой, хроматография на диоксиде кремния, хроматография на гепарине SEPHAROSE™, хроматография на анионо- или катионообменной смоле (как, например, на колонке с полиаспарагиновой кислотой), хроматофокусировка, SDS-PAGE (электрофорез в полиакриламидном геле с додецилсульфатом натрия) и осаждение сульфатом аммония.

Термин «культивирование» относится к *in vitro* поддержанию, дифференциации, росту, пролиферации и/или размножению клеток при подходящих условиях в среде.

Термин «фармацевтическая композиция» в том виде, как он здесь используется, относится к композиции для введения пациенту, предпочтительно пациенту-человеку. Конкретная предпочтительная фармацевтическая композиция по данному изобретению содержит соединение, нацеленное на CD33, и по меньшей мере один эпигенетический фактор либо в одной единой композиции, либо в отдельных композициях. Предпочтительно фармацевтическая композиция содержит подходящие композиции носителей, стабилизаторов и/или эксципиентов. В предпочтительном воплощении фармацевтическая композиция содержит композицию для парентерального, чрескожного, внутримышечного, внутривенного, внутриаортального, подболоочечного и/или интраназального введения или введения посредством прямой инъекции в ткань. В частности, рассматривается то, что указанную композицию вводят пациенту посредством инфузии или инъекции. Введение подходящих композиций может осуществляться разными способами, например, внутривенным, внутримышечным, подкожным, внутримышечным, местным или внутрикожным введением. В частности, согласно настоящему изобретению предложено непрерывное введение подходящей композиции. В качестве неограничивающего примера, непрерывное, т.е. длительное введение может осуществляться маленькой насосной системой, носимой пациентом, для дозирования притока терапевтического агента в организм пациента. Фармацевтическую композицию, содержащую соединение, нацеленное на CD33, или соединение, нацеленное на CD33, и по меньшей мере один эпигенетический фактор, можно вводить с использованием указанных насосных систем. Такие насосные системы обычно известны в данной области и обычно основываются на периодической замене картриджей, содержащих терапевтический агент, подлежащий инфузии. При замене картриджа в такой насосной системе может следовать временное прерывание иным образом непрерывного потока терапевтического агента в организм пациента. В таком случае фаза введения до замены картриджа и фаза введения после замены картриджа все еще рассматривались бы в пределах значения

фармацевтических средств и способов по изобретению как составляющие совместно одно «непрерывное введение» такого терапевтического агента.

Длительное или непрерывное введение описанного здесь соединения, нацеленного на CD33, или соединения, нацеленного на CD33, и по меньшей мере одного описанного здесь эпигенетического фактора может быть внутривенным или подкожным посредством устройства для доставки жидкости или маленькой насосной системы, включающей механизм подачи жидкости для выталкивания жидкости из резервуара и запускающий механизм для запуска механизма подачи. Насосные системы для подкожного введения могут включать иглу или катетер для проникновения через кожу пациента и доставки подходящей композиции в организм пациента. Указанные насосные системы могут быть непосредственно зафиксированы или прикреплены к коже пациента, независимо от вены, артерии или кровеносного сосуда, обеспечивая посредством этого непосредственный контакт между насосной системой и кожей пациента. Насосную систему можно прикреплять к коже пациента на 24 часа и вплоть до нескольких суток. Насосная система может быть маленького размера с резервуаром для маленьких объемов. В качестве неограничивающего примера, объем резервуара для подходящей фармацевтической композиции, подлежащей введению, может составлять от 0,1 до 50 мл.

Длительное введение может быть чрескожным посредством пластыря, который носят на коже и заменяют через определенные интервалы времени. Специалисту в данной области известны системы пластырей для доставки лекарственного средства, подходящие для этой цели. Примечательно то, что чрескожное введение особенно хорошо поддается непрерывному введению, так как замена первого использованного пластыря может преимущественно осуществляться одновременно с размещением нового второго пластыря, например, на поверхности кожи непосредственно рядом с первым использованным пластырем и непосредственно до удаления первого использованного пластыря. Проблемы прерывания тока или поломки элемента питания не возникают.

Композиции по изобретению могут дополнительно содержать фармацевтически приемлемый носитель. Примеры подходящих фармацевтических носителей хорошо известны в данной области и включают

растворы, например, растворы фосфатно-солевого буфера, воду, эмульсии, такие как эмульсии типа «масло в воде», разные типы увлажнителей, стерильных растворов, липосом и т.д. Композиции, содержащие такие носители, можно готовить хорошо известными традиционными способами. Композиции могут содержать углеводы, буферные растворы, аминокислоты и/или поверхностно-активные вещества. Углеводы могут представлять собой невосстанавливающие сахара, предпочтительно трегалозу, сахарозу, октасульфат, сорбит или ксилит. В общем, фраза «фармацевтически приемлемый носитель» в том виде, как она здесь используется, означает все и любые растворители, диспергирующие среды, покрытия, антибактериальные и противогрибковые агенты, изотоничные и задерживающие поглощение агенты, совместимые с фармацевтическим введением. Применение таких сред и агентов для фармацевтически активных веществ хорошо известно в данной области. Приемлемые носители, эксципиенты или стабилизаторы являются нетоксичными для реципиентов в используемых дозировках и концентрациях и включают: дополнительные буферизующие агенты; консерванты; сорастворители; антиоксиданты, включающие аскорбиновую кислоту и метионин; хелаторы, такие как EDTA; комплексы металлов (например комплексы Zn-белок); биodeградируемые полимеры, такие как полиэфиры; солеобразующие противоионы, такие как натрий, многоатомные сахароспирты; аминокислоты, такие как аланин, глицин, аспарагин, 2-фенилаланин и треонин; сахара или сахароспирты, такие как трегалоза, сахароза, октасульфат, сорбит или ксилит, стахиоза, манноза, сорбоза, ксилоза, рибоза, миоинизитоза, галактоза, лактит, рибит, миоинизит, галактит, глицерин, циклитолы (например инозит), полиэтиленгликоль; серосодержащие восстанавливающие агенты, такие как глутатион, липоевая кислота, тиогликолат натрия, тиоглицерин, [альфа]-монотиоглицерин и тиосульфат натрия; низкомолекулярные белки, такие как человеческий сывороточный альбумин, бычий сывороточный альбумин, желатин или другие иммуноглобулины; и гидрофильные полимеры, такие как поливинилпирролидон. Такие композиции можно использовать для непрерывных введений, которые могут быть внутривенными или подкожными с и/или без насосных систем. Аминокислоты могут быть заряженными аминокислотами, предпочтительно лизином, лизина ацетатом, аргинином, глутаматом и/или гистидином. Поверхностно-активные вещества могут

представлять собой детергенты, предпочтительно с молекулярной массой больше 1,2 кДа, и/или полиэфир, предпочтительно с молекулярной массой больше 3 кДа. Неограничивающими примерами предпочтительных детергентов являются Tween 20, Tween 40, Tween 60, Tween 80 или Tween 85. Неограничивающими примерами предпочтительных полиэфиров являются PEG 3000, PEG 3350, PEG 4000 или PEG 5000. Буферные системы, используемые в настоящем изобретении, могут иметь предпочтительный pH 5-9 и могут содержать цитрат, сукцинат, фосфат, гистидин и ацетат.

Композиции по настоящему изобретению, содержащие соединение, нацеленное на CD33, и по меньшей мере один эпигенетический фактор в одной или в отдельных композициях, можно вводить субъекту в подходящей дозе, которую можно определять, например, исследованиями с увеличением дозы путем введения возрастающих доз описанного здесь полипептида, демонстрирующего описанную здесь межвидовую специфичность, приматам, не являющимися шимпанзе, например, макакам. Как изложено выше, описанную здесь композицию, нацеленную на CD33, демонстрирующую описанную здесь межвидовую специфичность, можно преимущественно использовать в идентичной форме в доклиническом тестировании у приматов, не являющихся шимпанзе, и в качестве лекарственного средства у людей. Композицию или данные композиции также можно вводить в комбинации с дополнительными другими белковыми и небелковыми лекарственными средствами. Данные лекарственные средства можно вводить одновременно с описанной здесь композицией, содержащей полипептид, как здесь определено, или отдельно до или после введения указанного полипептида с регулярно определенными во времени интервалами и дозами. Схема дозировки будет определяться лечащим врачом и клиническими факторами. Как хорошо известно в области медицины, дозировки для любого одного пациента зависят от многих факторов, включающих размер пациента, площадь поверхности тела, возраст, конкретное соединение, подлежащее введению, пол, время и путь введения, общее состояние здоровья и другие лекарственные средства, которые вводятся одновременно.

Препараты для парентерального введения включают стерильные водные и неводные растворы, суспензии и эмульсии. Примерами неводных растворителей являются пропиленгликоль, полиэтиленгликоль, растительные

масла, такие как оливковое масло, и инъеклируемые органические сложные эфиры, такие как этилолеат. Водные носители включают воду, водно-спиртовые растворы, эмульсии или суспензии, включающие физиологический раствор и буферизованные среды. Парентеральные носители включают раствор хлорида натрия, декстрозу Рингера, декстрозу и хлорид натрия, лактат Рингера или нелетучие масла. Внутривенные носители включают жидкие и питательные наполнители, электролитные наполнители (такие как наполнители на основе декстрозы Рингера) и тому подобное. Также могут присутствовать консерванты и другие добавки, такие как, например, противомикробные средства, антиоксиданты, хелаторы, инертные газы и тому подобное. Кроме того, композиция по настоящему изобретению может содержать белковые носители, как, например, сывороточный альбумин или иммуноглобулин, предпочтительно человеческого происхождения. Предусмотрено, что композиция по изобретению может содержать, помимо описанного здесь полипептида, как он определен здесь, дополнительные биологически активные агенты, в зависимости от намеченного применения композиции. Такие агенты могут представлять собой лекарственные средства, действующие на желудочно-кишечную систему, лекарственные средства, действующие в качестве цитостатиков, лекарственные средства, предупреждающие гиперурекемию, лекарственные средства, ингибирующие иммунные реакции (например, кортикостероиды), лекарственные средства, модулирующие воспалительный ответ, лекарственные средства, действующие на кровеносную систему, и/или агенты, такие как цитокины, известные в данной области. Также предусмотрено, что композицию по настоящему изобретению, содержащую соединение, нацеленное на CD33, и по меньшей мере один эпигенетический фактор в одной или отдельных композициях, применяют в дополнительной сопутствующей терапии, т.е. в комбинации с другим противораковым лекарственным средством.

Биологическую активность определенной здесь фармацевтической композиции можно определять, например, анализами цитотоксичности, как описано в следующих примерах, в WO 99/54440 или Schlereth *et al.* (Cancer Immunol. Immunother. 20 (2005), 1-12). Термин «эффективность» или «эффективность *in vivo*» в том виде, как он здесь используется, относится к ответу на терапию фармацевтической композицией по изобретению с

использованием, например, стандартизированных критериев ответа NCI (Национальный институт рака). Термин «успешность» или «эффективность *in vivo*» терапии с использованием фармацевтической композиции по изобретению относится к эффективности композиции в отношении ее намеченного применения, т.е. способности композиции вызывать ее желательный эффект, т.е. уменьшение количества патологических клеток, например, раковых клеток. Эффективность *in vivo* можно отслеживать установленными стандартными способами для соответствующих нозологических форм, включая число лейкоцитов, лейкоцитарную формулу, флуоресцентную сортировку клеток, аспирацию костного мозга, но не ограничиваясь ими. Кроме того, можно использовать специфичные для разных заболеваний параметры клинической химии и другие установившиеся стандартные способы. Кроме того, можно использовать компьютерную томографию, рентгенографию, томографию ядерного магнитного резонанса (например, для оценки ответа на основе критериев Национального института рака [Cheson BD, Horning SJ, Coiffier B, Shipp MA, Fisher RI, Connors JM, Lister TA, Vose J, Grillo-Lopez A, Hagenbeek A, Cabanillas F, Klippensten D, Hiddemann W, Castellino R, Harris NL, Armitage JO, Carter W, Hoppe R, Canellos GP. Report of an international workshop to standardize response criteria for non-Hodgkin's lymphomas. NCI Sponsored International Working Group. J Clin Oncol. 1999 Apr;17(4):1244]), сканирование позитронно-эмиссионной томографией, количество лейкоцитов, лейкоцитарную формулу, флуоресцентную сортировку клеток, аспирацию костного мозга, биопсии/гистологии лимфатических узлов и разные специфичные в отношении лимфомы параметры клинической химии (например, уровень лактатдегидрогеназы) и другие установившиеся стандартные способы.

Другой важной задачей в разработке лекарственных средств, таких как фармацевтическая композиция по изобретению, является прогнозируемая модуляция фармакокинетических свойств. В этой связи может быть установлен фармакокинетический профиль лекарственного средства-кандидата, т.е. профиль фармакокинетических параметров, которые влияют на способность конкретного лекарственного средства лечить данное состояние. Фармакокинетические параметры лекарственного средства, влияющие на способность лекарственного средства в отношении лечения определенной

нозологической формы, включают период полувыведения, объем распределения, печеночный пресистемный метаболизм и степень связывания с сывороткой крови, но не ограничиваются ими. На эффективность данного лекарственного агента может влиять каждый из вышеупомянутых параметров.

«Период полувыведения» означает время, за которое 50% введенного лекарственного средства выводится посредством биологических процессов, например, метаболизма, экскреции и т.д.

Под «печеночным пресистемным метаболизмом» подразумевается подверженность лекарственного средства метаболизму при первом контакте с печенью, например, во время его первого прохождения через печень.

Термин «объем распределения» означает степень удерживания лекарственного средства во всех разных компартментах организма, как например, внутриклеточное и внеклеточное пространства, ткани и органы, и т.д., и распределение лекарственного средства в данных компартментах.

«Степень связывания с сывороткой крови» означает предрасположенность лекарственного средства к взаимодействию и связыванию с белками сыворотки крови, такими как альбумин, что приводит к уменьшению или потере биологической активности лекарственного средства.

Фармакокинетические параметры также включают биодоступность, лаг-период (T_{lag}), T_{max} , скорости поглощения, кроме того, начало действия и/или C_{max} для данного количества введенного лекарственного средства. Термин «биодоступность» означает количество лекарственного средства в компартменте крови. Термин «лаг-период» означает задержку во времени между введением лекарственного средства и его выявлением и возможностью измерения в крови или плазме.

« T_{max} » представляет собой время, после которого достигается максимальная концентрация лекарственного средства в крови, и « C_{max} » представляет собой максимальную концентрацию в крови, полученную с данным лекарственным средством. На время до достижения концентрации лекарственного средства в крови или ткани, которая требуется для его биологического эффекта, влияют все параметры. Фармакокинетические параметры содержания соединения, нацеленного на CD33, такого как биспецифическое одноцепочечное антитело, демонстрирующее межвидовую специфичность, которые могут быть определены в доклиническом

тестировании животных у приматов, не являющихся шимпанзе, как описано выше, также изложены, например, в публикации Schlereth *et al.* (Cancer Immunol. Immunother. 20 (2005), 1-12).

Термин «токсичность» в том виде, как он здесь используется, относится к токсическим эффектам лекарственного средства, проявляемым в побочных эффектах или тяжелых побочных эффектах. Данные побочные эффекты могут относиться к недостатку переносимости лекарственного средства в общем и/или к недостатку местной переносимости после введения. Токсичность также может включать тератогенные или онкогенные эффекты, вызванные лекарственным средством.

Термин «безопасность», «безопасность *in vivo*» или «переносимость» в том виде, как он здесь используется, определяет введение лекарственного средства без индуцирования тяжелых побочных эффектов непосредственно после введения (местная переносимость) и во время более длительного периода применения лекарственного средства. «Безопасность», «безопасность *in vivo*» или «переносимость» можно оценивать, например, с регулярными интервалами во время лечения и периода последующего наблюдения. Измерения включают клиническую оценку, например, проявления в органах, и скрининг на отклонения лабораторных показателей от нормы. Может проводиться клиническая оценка, и могут анализироваться отклонения по отношению к нормальным показателям, записанным/закодированным согласно стандартам NCI-CTC и/или MedDRA. Проявления в органах могут включать такие критерии, как аллергия/иммунология, кровь/костный мозг, сердечная аритмия, свертывание и тому подобное, как изложено, например, в Общих терминологических критериях для побочных эффектов v3.0 (CTCAE). Лабораторные параметры, которые можно тестировать, включают, например, гематологию, клиническую химию, профиль свертывания, анализ мочи и проверку других жидкостей организма, таких как сыворотка, плазма, лимфатическая или спинномозговая жидкость, ликвор и тому подобное. Безопасность, таким образом, можно оценивать, например, физическим осмотром, методиками визуализации (т.е. ультразвуковой, рентгеновской, компьютерной томографией, магнитно-резонансной томографией (МРТ), другими измерениями с использованием технических устройств (т.е. электрокардиограмма), по основным показателям жизнедеятельности

организма, измерением лабораторных параметров и записью побочных эффектов. Например, побочные эффекты у приматов, не являющихся шимпанзе, в применениях и способах согласно изобретению можно проверять способами гистопатологии и/или гистохимии.

Термин «эффективная доза» или «эффективная дозировка» определен как количество, достаточное для достижения или по меньшей мере частичного достижения желательного эффекта. Термин «терапевтически эффективная доза» определяется как количество, достаточное для излечения или по меньшей мере частичного купирования заболевания и его осложнений у пациента, уже страдающего от данного заболевания. Эффективные количества для данного применения будут зависеть от тяжести инфекции и общего состояния собственной иммунной системы субъекта. Термин «пациент» включает человека и других субъектов-млекопитающих, которые получают либо профилактическое, либо терапевтическое лечения.

Термин «эффективная и нетоксичная доза» в том виде, как он здесь используется, относится к переносимой дозе фармацевтической композиции (т.е. фармацевтической композиции, содержащей соединение, нацеленное на CD33, и по меньшей мере один эпигенетический фактор в одном или раздельном препаратах), которая является достаточно высокой для того, чтобы вызвать уменьшение количества патологических клеток, устранение опухоли, уменьшение размеров опухоли или стабилизацию заболевания без или по существу без больших токсических эффектов. Такие эффективные и нетоксичные дозы можно определять, например, путем исследований по увеличению дозы, описанным в данной области, и они должны быть ниже дозы, индуцирующей тяжелые нежелательные побочные эффекты (ограничивающая дозу токсичность, DLT).

Приведенные выше термины также относятся, например, к Preclinical safety evaluation of biotechnology-derived pharmaceuticals S6; ICH Harmonised Tripartite Guideline; ICH Steering Committee meeting on July 16, 1997.

Подходящая дозировка или терапевтически эффективное количество, t , фармацевтической композиции, содержащей соединение, нацеленное на CD33, и по меньшей мере один эпигенетический фактор в одной или отдельных композициях будет зависеть от состояния, которое лечат, тяжести состояния, предыдущей терапии, клинической истории пациента и ответа на

терапевтический агент. Правильную дозу можно корректировать согласно решению лечащего врача так, что ее можно вводить пациенту один раз или на протяжении серии введений. Фармацевтическую композицию можно вводить в виде единственного терапевтического средства или в комбинации с дополнительными терапиями, такими как противораковые терапии, по необходимости.

Фармацевтические композиции по данному изобретению являются особенно полезными для парентерального введения, т.е. подкожно, внутримышечно, внутривенно, внутрисуставного и/или в синовиальную жидкость. Парентеральное введение может представлять собой болюсную инъекцию или непрерывную инфузию.

Если фармацевтическая композиция была лиофилизирована, лиофилизированное вещество сначала растворяют в подходящей жидкости перед введением. Лيوфилизированное вещество можно растворять, например, в бактериостатической воде для инъекции (BWFI), физиологическом растворе, фосфатно-солевом буферном растворе (PBS) или в той же самой композиции, в которой белок находился до лиофилизации.

В связи с настоящим изобретением неожиданно обнаружили, что конкретные группы эпигенетических факторов относятся к увеличению эффективности терапевтического подхода, используя привлечение Т-клеток к CD33-позитивным клеткам-мишеням. 5-Азацидин (Vidaza™) и 5-аза-2'-дезоксидеозидин (децитабин, Dacogen™) представляют собой нуклеозидные аналоги, которые принадлежат к классу эпигенетических терапевтических средств и известны за способность индуцировать гибель опухолевых клеток через нарушение синтеза белка и ингибирование метилирования ДНК. Подходы совместной терапии с использованием специфического в отношении CD33 антитела линтузумаба и 5-азацидина привели к улучшенной опосредованной линтузумабом ADCC против клеток-мишеней AML. Однако в таком исследовании инкубация клеток AML или макрофагов не влияла на экспрессию CD33 на данных клетках (Sutherland et al. MAbs. 2010 Jul-Aug; 2(4): 440–448). Соответственно заключили, что, поскольку для способа действия линтузумаба требуется функциональное взаимодействие между доменом F_C линтузумаба и рецептором F_{Cγ} иммунных эффекторных клеток, предобработка

эпигенетическими соединениями увеличивает специфичный фагоцитоз клеток-мишеней эффекторными клетками.

Таким образом, настоящие сведения являются особенно неожиданными в свете известных эффектов, так как способ действия, лежащий в основе лизиса клеток-мишеней Т-клетками, будучи занятыми описанными здесь соединениями, нацеленными на CD33, является полностью независимым от любого взаимодействия F_c - $F_{c\gamma}$ рецептор. В отличие от предыдущих исследований наблюдали увеличение экспрессии на поверхности CD33 посредством обработки клеток-мишеней описанными здесь эпигенетическими факторами. Также, как очевидно из способа действия, лежащего в основе лизиса клеток-мишеней Т-клетками, наблюдаемый синергетический эффект не зависит от какого-либо эффекта трансдукции сигнала, который возможно был бы запущен связыванием антитела с поверхностной молекулой CD33 (например, путь сигнализации, включающий SHP-1, Syk или оба).

Кроме того, так как скорость и степень лизиса клеток-предшественников миелоидного лейкоза в данный момент времени были пропорциональными экспрессии CD33, эти сведения подтверждают, что комбинация эпигенетической терапии и агента, направленного на CD33, который занимает Т-клетки, будет синергетически более эффективной, чем каждая из терапий, введенная по отдельности. Соответственно, описанное введение одного или более чем одного соединения, нацеленного на CD33, в комбинации с описанными здесь эпигенетическими факторами может обеспечивать то, что меньшие дозы биспецифического агента, занимающего Т-клетки, будут эффективными в данный момент времени.

Как описано выше, примеры эпигенетических факторов, подходящих для комбинированной терапии согласно изобретению, выбраны из группы, состоящей из следующих: ингибиторы гистондеацетилазы (HDAC), ингибиторы ДНК-метилтрансферазы (DNMT) I, гидроксимочевина, гранулоцитарный колониестимулирующий фактор (G-CSF), ингибиторы гистондеметидазы и ATRA (полностью *транс*-ретиноевая кислота). Перенаправленный лизис клеток-мишеней через рекрутинг Т-клеток посредством мультиспецифический, по меньшей мере биспецифической конструкции включает образование цитолитического синапса и доставку перфорины и гранзимов. Занятые Т-клетки способны к серийному лизису клеток-мишеней и не подвержены влиянию

механизмов ускользания от иммунного ответа, мешающих процессингу и презентации пептидного антигена или клональной дифференциации Т-клеток; см., например, WO 2007/042261.

Цитотоксическую активность, опосредованную описанными здесь биспецифическими в отношении CD33/CD3 соединениями, такими как конструкции биспецифического антитела, предпочтительно измеряют в анализе цитотоксичности на основе клеток. Она представлена значением EC_{50} , которое соответствует полумаксимальной эффективной концентрации (концентрация соединения, которая индуцирует цитотоксический ответ, находящийся посередине между фоном и максимальным ответом). Предпочтительно значение EC_{50} конструкций биспецифического антитела против CD33/CD3 составляет 20000 пг/мл или менее, более предпочтительно 5000 пг/мл или менее, даже более предпочтительно 1000 пг/мл или менее, даже более предпочтительно 500 пг/мл или менее, даже более предпочтительно 350 пг/мл или менее, даже более предпочтительно 320 пг/мл или менее, даже более предпочтительно 250 пг/мл или менее, даже более предпочтительно 100 пг/мл или менее, даже более предпочтительно 50 пг/мл или менее, даже более предпочтительно 10 пг/мл или менее и наиболее предпочтительно 5 пг/мл или менее.

Любое из приведенных выше данных значений EC_{50} можно объединять с любым одним из указанных сценариев анализа цитотоксичности на основе клеток. Например, при использовании в качестве эффекторных клеток (человеческих) CD8-позитивных Т-клеток или линии Т-клеток макака, значение EC_{50} конструкции биспецифического антитела против CD33/CD3 предпочтительно составляет 1000 пг/мл или менее, более предпочтительно 500 пг/мл или менее, даже более предпочтительно 250 пг/мл или менее, даже более предпочтительно 100 пг/мл или менее, даже более предпочтительно 50 пг/мл или менее, даже более предпочтительно 10 пг/мл или менее и наиболее предпочтительно 5 пг/мл или менее. Если в данном анализе клетки-мишени представляют собой клетки, трансфицированные CD33 (человека или макака), такие как клетки CHO, значение EC_{50} конструкции биспецифического антитела против CD33/CD3 предпочтительно составляет 150 пг/мл или менее, более предпочтительно 100 пг/мл или менее, даже более предпочтительно 50 пг/мл или менее, даже более предпочтительно 30 пг/мл или менее, даже более

предпочтительно 10 пг/мл или менее и наиболее предпочтительно 5 пг/мл или менее.

Если клетки-мишени представляют собой линию CD33-позитивных клеток, осуществляющих его экспрессию в природе, тогда значение EC_{50} предпочтительно составляет 350 пг/мл или менее, более предпочтительно 320 пг/мл или менее, даже более предпочтительно 250 пг/мл или менее, даже более предпочтительно 200 пг/мл или менее, даже более предпочтительно 150 пг/мл или менее, даже более предпочтительно 100 пг/мл или менее, и наиболее предпочтительно 50 пг/мл или менее.

При использовании в качестве эффекторных клеток (человеческих) PBMC значение EC_{50} конструкции биспецифического антитела против CD33/CD3 предпочтительно составляет 1000 пг/мл или менее, более предпочтительно 750 пг/мл или менее, более предпочтительно 500 пг/мл или менее, даже более предпочтительно 350 пг/мл или менее, даже более предпочтительно 320 пг/мл или менее, даже более предпочтительно 250 пг/мл или менее, даже более предпочтительно 100 пг/мл или менее и наиболее предпочтительно 50 пг/мл или менее.

Различие цитотоксической активности между мономерной и димерной изоформой индивидуальных конструкций биспецифического антитела против CD33/CD3 называют «разницей эффективности». Эту разницу эффективности можно, например, рассчитывать как отношение между значениями EC_{50} мономерной и димерной формы молекулы. Разницы эффективности описанных здесь конструкций биспецифического антитела против CD33/CD3 предпочтительно составляют 5 или менее, более предпочтительно 4 или менее, даже более предпочтительно 3 или менее, даже более предпочтительно 2 или менее и наиболее предпочтительно 1 или менее.

Для описанного здесь соединения, нацеленного на CD33, особенно предпочтительно то, что второй связывающий домен, способный к связыванию с рецепторным комплексом CD3 Т-клетки, содержит область VL, содержащую CDR-L1, CDR-L2 и CDR-L3, выбранные из следующих:

(а) CDR-L1, как показано в SEQ ID NO: 27 WO 2008/119567, CDR-L2, как показано в SEQ ID NO: 28 WO 2008/119567, и CDR-L3, как показано в SEQ ID NO: 29 WO 2008/119567;

(б) CDR-L1, как показано в SEQ ID NO: 117 WO 2008/119567, CDR-L2, как показано в SEQ ID NO: 118 WO 2008/119567, и CDR-L3, как показано в SEQ ID NO: 119 WO 2008/119567; и

(в) CDR-L1, как показано в SEQ ID NO: 153 WO 2008/119567, CDR-L2, как показано в SEQ ID NO: 154 WO 2008/119567, и CDR-L3, как показано в SEQ ID NO: 155 WO 2008/119567.

В альтернативном предпочтительном воплощении описанного здесь соединения, нацеленного на CD33, второй связывающий домен, способный к связыванию с рецепторным комплексом CD3 Т-клетки, содержит область VH, содержащую CDR-H1, CDR-H2 и CDR-H3, выбранные из следующих:

(а) CDR-H1, как показано в SEQ ID NO: 12 WO 2008/119567, CDR-H2, как показано в SEQ ID NO: 13 WO 2008/119567, и CDR-H3, как показано в SEQ ID NO: 14 WO 2008/119567;

(б) CDR-H1, как показано в SEQ ID NO: 30 WO 2008/119567, CDR-H2, как показано в SEQ ID NO: 31 WO 2008/119567, и CDR-H3, как показано в SEQ ID NO: 32 WO 2008/119567;

(в) CDR-H1, как показано в SEQ ID NO: 48 WO 2008/119567, CDR-H2, как показано в SEQ ID NO: 49 WO 2008/119567, и CDR-H3, как показано в SEQ ID NO: 50 WO 2008/119567;

(г) CDR-H1, как показано в SEQ ID NO: 66 WO 2008/119567, CDR-H2, как показано в SEQ ID NO: 67 WO 2008/119567, и CDR-H3, как показано в SEQ ID NO: 68 WO 2008/119567;

(д) CDR-H1, как показано в SEQ ID NO: 84 WO 2008/119567, CDR-H2, как показано в SEQ ID NO: 85 WO 2008/119567, и CDR-H3, как показано в SEQ ID NO: 86 WO 2008/119567;

(е) CDR-H1, как показано в SEQ ID NO: 102 WO 2008/119567, CDR-H2, как показано в SEQ ID NO: 103 WO 2008/119567, и CDR-H3, как показано в SEQ ID NO: 104 WO 2008/119567;

(ж) CDR-H1, как показано в SEQ ID NO: 120 WO 2008/119567, CDR-H2, как показано в SEQ ID NO: 121 WO 2008/119567, и CDR-H3, как показано в SEQ ID NO: 122 WO 2008/119567;

(з) CDR-H1, как показано в SEQ ID NO: 138 WO 2008/119567, CDR-H2, как показано в SEQ ID NO: 139 WO 2008/119567, и CDR-H3, как показано в SEQ ID NO: 140 WO 2008/119567;

(и) CDR-H1, как показано в SEQ ID NO: 156 WO 2008/119567, CDR-H2, как показано в SEQ ID NO: 157 WO 2008/119567, и CDR-H3, как показано в SEQ ID NO: 158 WO 2008/119567; и

(к) CDR-H1, как показано в SEQ ID NO: 174 WO 2008/119567, CDR-H2, как показано в SEQ ID NO: 175 WO 2008/119567, и CDR-H3, как показано в SEQ ID NO: 176 WO 2008/119567.

Для описанного здесь соединения, нацеленного на CD33, кроме того, предпочтительно то, что второй связывающий домен, способный к связыванию с рецепторным комплексом CD3 Т-клетки, содержит область VL, выбранную из группы, состоящей из области VL, как показано в SEQ ID NO: 35, 39, 125, 129, 161 или 165 WO 2008/119567.

В качестве альтернативы, предпочтительно то, что второй связывающий домен, способный к связыванию с рецепторным комплексом CD3 Т-клетки, содержит область VH, выбранную из группы, состоящей из области VH, как показано в SEQ ID NO: 15, 19, 33, 37, 51, 55, 69, 73, 87, 91, 105, 109, 123, 127, 141, 145, 159, 163, 177 или 181 WO 2008/119567.

Более предпочтительно, описанное здесь соединение, нацеленное на CD33, отличается вторым связывающим доменом, способным к связыванию с рецепторным комплексом CD3 Т-клетки, содержащим область VL и область VH, выбранные из группы, состоящей из:

(а) области VL, как показано в SEQ ID NO: 17 или 21 WO 2008/119567, и области VH, как показано в SEQ ID NO: 15 или 19 WO 2008/119567;

(б) области VL, как показано в SEQ ID NO: 35 или 39 WO 2008/119567, и области VH, как показано в SEQ ID NO: 33 или 37 WO 2008/119567;

(в) области VL, как показано в SEQ ID NO: 53 или 57 WO 2008/119567, и области VH, как показано в SEQ ID NO: 51 или 55 WO 2008/119567;

(г) области VL, как показано в SEQ ID NO: 71 или 75 WO 2008/119567, и области VH, как показано в SEQ ID NO: 69 или 73 WO 2008/119567;

(д) области VL, как показано в SEQ ID NO: 89 или 93 WO 2008/119567, и области VH, как показано в SEQ ID NO: 87 или 91 WO 2008/119567;

(е) области VL, как показано в SEQ ID NO: 107 или 111 WO 2008/119567, и области VH, как показано в SEQ ID NO: 105 или 109 WO 2008/119567;

(ж) области VL, как показано в SEQ ID NO: 125 или 129 WO 2008/119567, и области VH, как показано в SEQ ID NO: 123 или 127 WO 2008/119567;

(з) области VL, как показано в SEQ ID NO: 143 или 147 WO 2008/119567, и области VH, как показано в SEQ ID NO: 141 или 145 WO 2008/119567;

(и) области VL, как показано в SEQ ID NO: 161 или 165 WO 2008/119567, и области VH, как показано в SEQ ID NO: 159 или 163 WO 2008/119567; и

(к) области VL, как показано в SEQ ID NO: 179 или 183 WO 2008/119567, и области VH, как показано в SEQ ID NO: 177 или 181 WO 2008/119567.

Согласно предпочтительному воплощению описанного здесь соединения, нацеленного на CD33, в частности, второго связывающего домена, способного к связыванию с рецепторным комплексом CD3 Т-клетки, пары VH-областей и VL-областей находятся в формате одноцепочечного антитела (scFv). Области VH и VL организованы в порядке VH-VL или VL-VH. Предпочтительно то, что VH-область расположена N-терминально по отношению к линкерной последовательности. VL-область расположена C-терминально по отношению к линкерной последовательности.

Предпочтительное воплощение описанного здесь соединения, нацеленного на CD33, отличается вторым связывающим доменом, способным к связыванию с рецепторным комплексом CD3 Т-клетки, содержащим аминокислотную последовательность, выбранную из группы, состоящей из SEQ ID NO: 23, 25, 41, 43, 59, 61, 77, 79, 95, 97, 113, 115, 131, 133, 149, 151, 167, 169, 185 или 187 WO 2008/119567.

Описанные здесь композиции являются полезными в качестве фармацевтических композиций в лечении, уменьшении интенсивности и/или предупреждении патологического медицинского состояния, как здесь описано, у пациента, нуждающегося в этом. Термин «лечение» относится как к терапевтическому лечению, так и к профилактическим или предупредительным мерам. Лечение включает нанесение или введение композиции в организм, выделенную ткань или клетку от пациента, который имеет заболевание/расстройство, симптом заболевания/расстройства или

предрасположенность к заболеванию/расстройству, с целью излечить, исцелить, облегчить, ослабить, изменить, исправить, уменьшить интенсивность, улучшить состояние или воздействовать на заболевание, симптом заболевания или предрасположенность к заболеванию.

«Нуждающиеся в лечении» включают тех, у кого уже имеется расстройство, а также тех, у кого расстройство следует предупредить. Термин «заболевание» представляет собой любое состояние, на которое лечение описанной здесь белковой композицией будет оказывать благоприятное действие. Такие заболевания включают хронические и острые расстройства или заболевания, включая те патологические состояния, которые провоцируют возникновение рассматриваемого заболевания у млекопитающего. Неограничивающие примеры заболеваний/расстройств, подлежащих лечению в соответствии с изобретением, включают описанный здесь миелоидный лейкоз.

В некоторых воплощениях согласно изобретению предложена фармацевтическая композиция, содержащая терапевтически эффективное количество одной или целого ряда описанных здесь конструкций антитела, наряду с фармацевтически эффективными разбавителями, носителем, солюбилизатором, эмульгатором, консервантом и/или адъювантом. Описанные здесь фармацевтические композиции включают жидкие, замороженные и лиофилизированные композиции, но не ограничиваются ими.

Предпочтительно вещества композиции являются нетоксичными для реципиентов при используемых дозировках и концентрациях.

В некоторых воплощениях фармацевтическая композиция может содержать вещества композиции для модификации, поддержания или сохранения, например, pH, осмотической концентрации, вязкости, прозрачности, цвета, изотоничности, аромата, стерильности, стабильности, скорости растворения или высвобождения, поглощения или проникновения композиции. В таких воплощениях подходящие вещества композиции включают аминокислоты (такие как глицин, глутамин, аспарагин, аргинин, пролин или лизин); противомикробные средства; антиоксиданты (такие как аскорбиновая кислота, сульфит натрия или гидросульфит натрия); буферы (такие как боратный, бикарбонатный, Tris-HCl, цитраты, фосфаты или другие органические кислоты); объемообразующие агенты (такие как маннит или глицин); хелаторы (такие как этилендиаминтетрауксусная кислота (EDTA));

комплексообразующие агенты (такие как кофеин, поливинилпирролидон, бета-циклодекстрин или гидроксипропил-бета-циклодекстрин); наполнители; моносахариды; дисахариды и другие углеводы (такие как глюкоза, манноза или декстрины); белки (такие как сывороточный альбумин, желатин или иммуноглобулины); красители, корригенты и разбавители; эмульгаторы; гидрофильные полимеры (такие как поливинилпирролидон); низкомолекулярные полипептиды; солеобразующие противоионы (такие как натрий); консерванты (такие как бензалкония хлорид, бензойная кислота, салициловая кислота, тиомерсал, фенетиловый спирт, метилпарабен, пропилпарабен, хлоргексидин, сорбиновая кислота или пероксид водорода); растворители (такие как глицерин, пропиленгликоль или полиэтиленгликоль); сахароспирты (такие как маннит или сорбит); суспендирующие агенты; поверхностно-активные вещества или увлажнители (такие как плуроники, PEG, сложные эфиры сорбитана, полисорбаты, такие как полисорбат 20, полисорбат, тритон, трометамин, лецитин, холестерин, тилоксапал); агенты, увеличивающие стабильность (такие как сахароза или сорбит); агенты, увеличивающие тоничность (такие как галогениды щелочных металлов, предпочтительно натрия или калия хлорид, маннит, сорбит); носители для доставки; разбавители; эксципиенты и/или фармацевтические адъюванты, но не ограничиваются ими. См. REMINGTON'S PHARMACEUTICAL SCIENCES, 18th Edition, (A. R. Genrmo, ed.), 1990, Mack Publishing Company.

В некоторых воплощениях оптимальная фармацевтическая композиция будет определена специалистом в данной области, в зависимости от, например, намеченного пути введения, формата доставки и желательной дозировки. См., например, REMINGTON'S PHARMACEUTICAL SCIENCES выше. В некоторых воплощениях такие композиции могут влиять на физическое состояние, стабильность, скорость высвобождения *in vivo* и скорость клиренса *in vivo* описанных здесь антигенсвязывающих белков. В некоторых воплощениях первичный наполнитель или носитель в фармацевтической композиции может быть либо водным, либо неводным по природе. Например, подходящий наполнитель или носитель может представлять собой воду для инъекции, физиологический раствор или искусственную спинномозговую жидкость, возможно дополненные другими обычными веществами в композициях для парентерального введения. Нейтральный буферизованный

физиологический раствор или физиологический раствор, смешанный с сывороточным альбумином, являются дополнительными типичными наполнителями. В конкретных воплощениях фармацевтические композиции содержат Tris буфер с pH примерно 7,0-8,5 или ацетатный буфер с pH примерно 4,0-5,5 и могут дополнительно включать сорбит или его подходящий заменитель. В некоторых воплощениях изобретения описанное здесь человеческое антитело или его антигенсвязывающий фрагмент, или описанные здесь композиции конструкции антитела могут быть приготовлены для хранения путем смешивания выбранной композиции, имеющей желательную степень чистоты, с возможными агентами для приготовления композиции (REMINGTON'S PHARMACEUTICAL SCIENCES выше) в форме лиофилизированного осадка или водного раствора. Кроме того, в некоторых воплощениях описанное здесь человеческое антитело или его антигенсвязывающий фрагмент, или описанную здесь конструкцию антитела можно приготовить в виде лиофилизата с использованием подходящих эксципиентов, таких как сахара.

Описанные здесь фармацевтические композиции могут быть выбраны для парентеральной доставки. В качестве альтернативы, композиции могут быть выбраны для ингаляции или для доставки через пищеварительный тракт, как, например, перорально. Получение таких фармацевтически приемлемых композиций находится в пределах квалификации в данной области. Компоненты композиции предпочтительно присутствуют в концентрациях, которые являются приемлемыми по отношению к сайту введения. В некоторых воплощениях используют буферы для поддержания композиции при физиологическом pH или при слегка меньшем pH, типично в интервале pH от примерно 5 до примерно 8.

При рассмотрении парентерального введения терапевтические композиции для применения в данном изобретении могут быть предоставлены в форме апирогенного, парентерально приемлемого водного раствора, содержащего описанное здесь желательное человеческое антитело или его антигенсвязывающий фрагмент, или описанную здесь конструкцию антитела в фармацевтически приемлемом носителе. Особенно подходящий носитель для парентеральной инъекции представляет собой стерильную дистиллированную воду, в которой приготовлена описанная здесь конструкция антитела в виде

стерильного изотоничного раствора с подходящей консервацией. В некоторых воплощениях препарат может включать композицию желательной молекулы с агентом, таким как инъецируемые микросферы, биodeградируемые частицы, полимерные соединения (такие как полимолочная кислота или полигликолевая кислота), шарики или липосомы, которые могут обеспечивать контролируемое или замедленное высвобождение продукта, который можно доставлять посредством инъекции депо. В некоторых воплощениях также можно использовать гиалуроновую кислоту, имеющую эффект стимулирования пролонгированного нахождения в системе кровообращения. В некоторых воплощениях можно использовать имплантируемые устройства для доставки лекарственного средства для введения желательного антигенсвязывающего белка.

Для специалистов в данной области будут очевидными дополнительные фармацевтические композиции, включающие композиции, включающие описанную здесь конструкцию антитела в композициях с замедленной или контролируемой доставкой. Специалистам в данной области также известны методики приготовления целого ряда других средств замедленной или контролируемой доставки, таких как липосомные носители, биodeградируемые микрочастицы или пористые шарики или инъекции депо. См., например, международную заявку на патент № PCT/US93/00829, которая включена посредством ссылки и описывает контролируемое высвобождение пористых полимерных микрочастиц для доставки фармацевтических композиций. Препараты с замедленным высвобождением могут включать полупроницаемые полимерные матрицы в виде формованных предметов, например, пленок или микрокапсул. Матрицы с замедленным высвобождением могут включать полиэфиры, гидрогели, полилактиды (как раскрыто в патенте США № 3773919 и публикации европейской заявки на патент № EP 058481, каждый из которых включен посредством ссылки), сополимеры L-глутаминовой кислоты и гамма-этил-L-глутамата (Sidman et al., 1983, Biopolymers 2:547-556), поли(2-гидроксиэтил-метакрилат) (Langer et al., 1981, J. Biomed. Mater. Res. 15:167-277 и Langer, 1982, Chem. Tech. 12:98-105), этиленвинилацетат (Langer et al., 1981, выше) или поли-D(-)-3-гидроксимасляную кислоту (публикация европейской заявки на патент № EP 133988). Композиции с замедленным высвобождением также могут включать липосомы, которые могут быть получены любым из

нескольких способов, известных в данной области. См., например, Eppstein et al., 1985, Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. 82:3688-3692; публикации европейских заявок на патент № EP 036676; EP 088046 и EP 143949, включенные посредством ссылки.

Фармацевтические композиции, используемые для введения *in vivo*, типично предоставлены в виде стерильных препаратов. Стерилизацию можно осуществлять посредством фильтрования через мембраны для стерилизующей фильтрации. При лиофилизации композиции стерилизацию с использованием данного способа можно проводить либо до, либо после лиофилизации и растворения. Композиции для парентерального введения можно хранить в лиофилизированной форме или в растворе. Парентеральные композиции обычно помещают в контейнер, имеющий стерильный порт доступа, например, в мешок для внутривенного раствора или во флакон, имеющий пробку, прокалываемую иглой для подкожных инъекций.

Аспекты изобретения включают композиции конструкции антитела, обладающие буферными свойствами, которые можно использовать в качестве фармацевтических композиций, как описано в международной патентной заявке WO 2006/138181A2 (PCT/US2006/022599), которая включена сюда посредством ссылки во всей ее полноте.

Как обсуждалось выше, некоторые воплощения включают композиции белка конструкции антитела, в частности, фармацевтические композиции по изобретению, которые содержат, помимо описанной здесь конструкции антитела, один или более чем один эксципиент, как, например, эксципиенты, иллюстративно описанные в данном разделе в других местах данного документа. В данном отношении эксципиенты можно использовать в изобретении для целого ряда целей, как, например, для корректировки физических, химических или биологических свойств композиций, как, например, для корректировки вязкости и/или для способов улучшения эффективности, и/или для стабилизации таких композиций и способов против деградации и порчи из-за, например, стрессовых воздействий, которые случаются во время изготовления, доставки, хранения, приготовления перед употреблением, введения и после этого.

Доступен целый ряд воздействий для стабилизации белка и веществ композиции, и способов, полезных в данном отношении, таких как Arakawa et

al., "Solvent interactions in pharmaceutical formulations," *Pharm Res.* 8(3): 285-91 (1991); Kendrick et al., "Physical stabilization of proteins in aqueous solution," in: *RATIONAL DESIGN OF STABLE PROTEIN FORMULATIONS: THEORY AND PRACTICE*, Carpenter and Manning, eds. *Pharmaceutical Biotechnology*. 13: 61-84 (2002) и Randolph et al., "Surfactant-protein interactions," *Pharm Biotechnol.* 13: 159-75 (2002), каждая из которых включена сюда посредством ссылки во всей своей полноте, особенно в частях, имеющих отношение к их эксципиентам и способам для композиций белка, обладающих буферными свойствами, согласно настоящему изобретению, особенно в отношении белковых фармацевтических продуктов и способов для ветеринарных применений и/или медицинских применений у человека.

Согласно некоторым воплощениям изобретения можно использовать соли, например, для корректировки ионной силы и/или изотоничности композиции, и/или для улучшения растворимости, и/или физической стабильности белка или другого ингредиента композиции согласно изобретению.

Как хорошо известно, ионы могут стабилизировать нативное состояние белков путем связывания с заряженными остатками на поверхности белка и путем экранирования заряженных и полярных групп в белке и уменьшения силы их электростатических взаимодействий, взаимодействий притяжения и отталкивания. Ионы также могут стабилизировать денатурированное состояние белка путем связывания, в частности, с пептидными связями ($--CONH$) денатурировавшего белка. Кроме того, ионное взаимодействие с заряженными и полярными группами в белке также может уменьшать межмолекулярные электростатические взаимодействия и, посредством этого, предотвращать агрегацию и нерастворимость белка.

Виды ионов значительно отличаются по их эффектам на белки. Разработали целый ряд категориальных классификаций ионов и их эффектов на белки, которые можно использовать при приготовлении фармацевтических композиций согласно изобретению. Одним примером является ряд Гофмейстера, который классифицирует ионы и полярные неионные растворенные вещества по их эффекту на конформационную стабильность белков в растворе. Стабилизирующие растворенные вещества называют «космотропными». Дестабилизирующие растворенные вещества называют

«хаотропными». Космотропы обычно используются в высоких концентрациях (например, более чем 1-молярный сульфат аммония) для осаждения белков из раствора («высаливание»). Хаотропы обычно используют для денатурации и/или солюбилизации белков («всаливание»). Относительная эффективность ионов для «всаливания» и «высаливания» определяет их положение в ряду Гофмейстера.

Свободные аминокислоты можно использовать в композициях конструкций антител согласно разным воплощениям изобретения в качестве объемообразующих агентов, стабилизаторов и антиоксидантов, а также для других стандартных применений. Лизин, пролин, серин и аланин можно использовать для стабилизации белков в композиции. Глицин является полезным в лиофилизации для обеспечения правильной структуры и свойств осадка. Аргинин может быть полезным для ингибирования агрегации белка как в жидких, так и в лиофилизированных композициях. Метионин является полезным в качестве антиоксиданта.

Полиолы включают сахара, например, маннит, сахарозу и сорбит и многоатомные спирты, такие как, например, глицерин и пропиленгликоль, и, в целях приведенного здесь обсуждения, полиэтиленгликоль (PEG) и родственные вещества. Полиолы являются космотропными. Они являются полезными стабилизирующими агентами как в жидких, так и в лиофилизированных композициях, для защиты белков от процессов физической и химической деградации. Полиолы также являются полезными для корректировки тоничности композиций.

Среди полезных полиолов в избранных воплощениях изобретения находится маннит, обычно используемый для обеспечения структурной стабильности осадка в лиофилизированных композициях. Он обеспечивает структурную стабильность осадка. Его обычно используют с лиопротектором, например, с сахарозой. Сорбит и сахароза находятся среди предпочтительных агентов для корректировки тоничности и в качестве стабилизаторов для защиты против стрессовых воздействий, связанных с замораживанием-оттаиванием, во время транспортировки или получения больших количеств во время способа изготовления. Восстанавливающие сахара (которые содержат свободные альдегидные или кетоновые группы), такие как глюкоза и лактоза, могут гликировать поверхностные остатки лизина и аргинина. Следовательно, они

обычно не находятся среди предпочтительных полиолов для применения согласно изобретению. Кроме того, сахара, которые образуют такие реакционноспособные соединения, такие как сахароза, которая гидролизует до фруктозы и глюкозы в кислых условиях, и, следовательно, вызывает гликирование, в связи с этим также не находятся среди предпочтительных полиолов по изобретению. PEG является полезным для стабилизации белков и в качестве криопротектора, и, в связи с этим, может использоваться в изобретении.

Воплощения композиций конструкций антитела дополнительно содержат поверхностно-активные вещества. Белковые молекулы могут быть чувствительными к адсорбции на поверхностях и к денатурации и последующей агрегации на поверхностях раздела воздух-жидкость, твердое вещество-жидкость и жидкость-жидкость. Данные эффекты обычно обратно пропорциональны концентрации белка. Данные вредные взаимодействия обычно обратно пропорциональны концентрации белка и типично усугубляются физическим встряхиванием, таким, как встряхивание, генерируемое во время перевозки и обращения с продуктом.

Поверхностно-активные вещества традиционно используют для предупреждения, минимизации или уменьшения адсорбции на поверхности. Полезные в изобретении поверхностно-активные вещества в связи с этим включают полисорбат 20, полисорбат 80, другие сложные эфиры жирных кислот с сорбитанаполиэтоксилатами и полксамер 188.

Поверхностно-активные вещества обычно используют для контроля конформационной стабильности белка. Применение поверхностно-активных веществ в связи с этим является специфичным в отношении белка, так как любое данное поверхностно-активное вещество будет стабилизировать некоторые белки и дестабилизировать другие.

Полисорбаты чувствительны к окислительной деградации и часто при поставке содержат достаточные количества пероксидов для того, чтобы вызвать окисление боковых цепей остатка белка, особенно метионина. Следовательно, полисорбаты следует использовать аккуратно, и, при использовании, следует применять в их наименьшей эффективной концентрации. В данном отношении полисорбаты служат примером общего

правила о том, что эксципиенты следует использовать в их наименьших эффективных концентрациях.

Воплощения композиций конструкции антитела дополнительно содержат один или более чем один антиоксидант. В некоторой степени вредное окисление белков может быть предотвращено в фармацевтических композициях путем поддержания правильных уровней кислорода в окружающей среде и температуры и путем избегания воздействия света. Эксципиенты-антиоксиданты также можно использовать для предотвращения окислительной деградации белков. Среди полезных антиоксидантов в связи с этим находятся восстанавливающие агенты, ловушки кислорода/свободных радикалов и хелаторы. Антиоксиданты для применения в композициях терапевтического белка согласно изобретению предпочтительно являются водорастворимыми и сохраняют свою активность на протяжении всего срока хранения продукта. В данном отношении EDTA является предпочтительным антиоксидантом согласно изобретению.

Антиоксиданты могут повреждать белки. Например, восстанавливающие агенты, такие как, в частности, глутатион, могут разрушать внутримолекулярные дисульфидные связи. Таким образом, антиоксиданты для применения в изобретении выбирают, среди прочего, для устранения или достаточного уменьшения возможности их самих повреждать белки в композиции.

Композиции согласно изобретению могут включать ионы металлов, которые являются кофакторами белков, и которые являются необходимыми для образования координационных комплексов белков, как, например, цинк, необходимый для образования определенных суспензий инсулина. Ионы металлов также могут ингибировать некоторые процессы, которые разрушают белки. Однако ионы металлов также катализируют физические и химические процессы, которые деградируют белки.

Ионы магния (10-120 мМ) можно использовать для ингибирования изомеризации аспарагиновой кислоты до изоаспарагиновой кислоты. Ионы Ca^{+2} (вплоть до 100 мМ) могут увеличивать стабильность дезоксирибонуклеазы человека. Mg^{+2} , Mn^{+2} и Zn^{+2} , однако, могут дестабилизировать рчДНКазу (рекомбинантная человеческая ДНКазы). Аналогичным образом, Ca^{+2} и Sr^{+2}

могут стабилизировать Фактор VIII, он может быть дестабилизирован Mg^{+2} , Mn^{+2} и Zn^{+2} , Cu^{+2} и Fe^{+2} , и его агрегация может быть усилена ионами Al^{+3} .

Воплощения композиций конструкции антитела дополнительно содержат один или более чем один консервант. Консерванты являются необходимыми при разработке многодозовых парентеральных композиций, которые включают более чем один отбор из того же самого контейнера. Их первичной функцией является ингибирование микробного роста и обеспечение стерильности продукта на протяжении всего срока хранения или срока применения лекарственного продукта. Обычно используемые консерванты включают бензиловый спирт, фенол и *m*-крезол. Несмотря на то, что консерванты имеют длительную историю применения с низкомолекулярными парентеральными препаратами, разработка белковых композиций, которые включают консерванты, может требовать усилий. Консерванты практически всегда имеют дестабилизирующий эффект (агрегация) на белки, и это стало главным фактором в ограничении их применения в многодозовых композициях белка. До настоящего времени большинство белковых лекарственных средств готовили лишь для однократного применения. Однако, когда возможны многодозовые композиции, они имеют дополнительное преимущество в обеспечении удобства пациента и повышенной пригодности для продажи. Хорошим примером является многодозовая композиция человеческого гормона роста (hGH), где разработка консервированных композиций привела к внедрению более удобных форм выпуска в виде многодозовых инъекционных шприцев-ручек. В настоящее время на рынке доступны по меньшей мере четыре таких устройства в виде шприца-ручки, содержащих консервированные композиции hGH. Нордитропин (жидкость, Novo Nordisk), нутропин AQ (жидкость, Genentech) и генотропин (лиофилизированный картридж с двойной камерой, Pharmacia & Upjohn) содержат фенол, тогда как соматроп (Eli Lilly) готовят с *мета*-крезолом. Необходимо рассматривать несколько аспектов во время приготовления препарата и разработки консервированных лекарственных форм. Эффективная концентрация консерванта в лекарственном продукте должна быть оптимизирована. Это требует тестирования данного консерванта в лекарственной форме с интервалами концентрации, которые придают противомикробную эффективность без нарушения стабильности белка.

Как может ожидать, разработка жидких композиций, содержащих консерванты, является более труднодостижимой, чем лиофилизированных композиций. Лيوфилизированные продукты можно лиофилизировать без консерванта и растворять с использованием растворителя, содержащего консервант, во время применения. Это сокращает время, в течение которого консервант находится в контакте с белком, значительно минимизируя ассоциированные риски для стабильности. При использовании жидких композиций эффективность и стабильность консерванта следует поддерживать на протяжении всего срока хранения продукта (примерно от 18 до 24 месяцев). Важным моментом, который следует отметить, является то, что эффективность консерванта должна быть продемонстрирована в конечной композиции, содержащей активное лекарственное средство и все компоненты эксципиентов.

Описанная здесь конструкция антитела обычно будет предназначена для конкретных путей и способов введения, для конкретных дозировок при введении и частот введения, для конкретных способов лечения конкретных заболеваний, среди других вещей, с интервалами биодоступности и стойкости. Таким образом, композиции могут быть разработаны согласно изобретению для доставки любым подходящим путем, включая пероральный, ушной, глазной, ректальный и вагинальный, и посредством парентеральных путей, включая внутривенную и внутриартериальную инъекцию, внутримышечную инъекцию и подкожную инъекцию, но не ограничиваясь ими.

Как только фармацевтическая композиция приготовлена, ее можно хранить в стерильных флаконах в виде раствора, суспензии, геля, эмульсии, твердого вещества, кристалла, или в виде дегидратированного или лиофилизированного порошка. Такие композиции можно хранить либо в готовой для применения форме, либо в форме (например, лиофилизированной), которую разводят до введения. Согласно изобретению также предложены наборы для получения однократной единицы введения. Каждый из наборов по изобретению может содержать и первый контейнер, вмещающий высушенный белок, и второй контейнер, вмещающий водную композицию. В некоторых воплощениях данного изобретения предложены наборы, содержащие одно- и многокамерные предварительно заполненные шприцы (например, шприцы с жидкостью и шприцы с лиофилизатом). Терапевтически эффективное количество фармацевтической композиции,

содержащей белок конструкции антитела, подлежащее применению, будет зависеть, например, от терапевтического контекста и целей. Специалисту в данной области будет понятно, что подходящие уровни дозировки для лечения будут варьировать, отчасти в зависимости от доставляемой молекулы, показания, из-за которого используется описанная здесь конструкция антитела, пути введения и размера (масса тела, поверхность тела или размер органа) и/или состояния (возраст и общее состояние здоровья) пациента. В некоторых воплощениях лечащий врач может титровать дозировку и модифицировать путь введения для получения оптимального терапевтического эффекта. Типичная дозировка может варьировать от примерно 0,1 мкг/кг вплоть до примерно 30 мг/кг или более, в зависимости от вышеупомянутых факторов. В конкретных воплощениях дозировка может варьировать от 1,0 мкг/кг вплоть до примерно 20 мг/кг, возможно от 10 мкг/кг вплоть до примерно 10 мг/кг или от 100 мкг/кг вплоть до примерно 5 мг/кг.

Терапевтически эффективное количество фармацевтической композиции по изобретению, содержащей соединение, нацеленное на CD33, и по меньшей мере один эпигенетический фактор в одной или отдельных композициях предпочтительно приводит к уменьшению тяжести симптомов заболевания, к увеличению частоты или продолжительности периодов без симптомов заболевания или к предупреждению ухудшения или нетрудоспособности из-за поражения заболеванием. Для лечения опухолей, экспрессирующих CD33, терапевтически эффективное количество соединения, нацеленного на CD33, и по меньшей мере одного эпигенетического фактора в одной или в отдельных композициях, например, конструкции антитела против CD33/CD3 и по меньшей мере одного эпигенетического фактора предпочтительно ингибирует рост клеток или рост опухоли по меньшей мере примерно на 20%, по меньшей мере примерно на 40%, по меньшей мере примерно на 50%, по меньшей мере примерно на 60%, по меньшей мере примерно на 70%, по меньшей мере примерно на 80% или по меньшей мере примерно на 90% относительно пациентов, не подвергавшихся лечению. Способность соединений ингибировать рост опухоли можно оценивать в животной модели, прогнозирующей эффективность в человеческих опухолях.

Фармацевтические композиции можно вводить с использованием медицинского устройства. Примеры медицинских устройств для введения

фармацевтических композиций описаны в патентах США № 4475196; 4439196; 4447224; 4447233; 4486194; 4487603; 4596556; 4790824; 4941880; 5064413; 5312335; 5312335; 5383851 и 5399163, которые все включены сюда посредством ссылки.

Следует понимать, что приведенные здесь изобретения не ограничиваются конкретной методологией, протоколами или реактивами, и таковые могут варьировать. Приведенные здесь обсуждение и примеры представлены лишь с целью описания конкретных воплощений и не предназначены для ограничения объема настоящего изобретения, который определяется единственно формулой изобретения.

Все публикации и патенты, процитированные по всему тексту данного описания изобретения (включая все патенты, патентные заявки, научные публикации, спецификации изготовителей, инструкции и т.д.) выше или ниже, являются тем самым включенными посредством ссылки во всей их полноте. Ничто здесь не следует истолковывать как допущение того, что данное изобретение не вправе датировать задним числом такое раскрытие на основании предыдущего изобретения. В той степени, в которой материал, включенный посредством ссылки, противоречит или не согласуется с данным описанием изобретения, описание изобретения будет отменять любой такой материал.

ПРИМЕРЫ

Следующие примеры приведены с целью иллюстрации конкретных воплощений или характеристик настоящего изобретения. Данные примеры не следует истолковывать как ограничивающие объем данного изобретения. Примеры включены для целей иллюстрации, и настоящее изобретение ограничивается только формулой изобретения.

Пример 1 – эпигенетические модифицирующие лекарственные средства в качестве сенсibiliзирующих агентов для цитотоксичности, индуцированной соединением, нацеленным на CD33

Уровень экспрессии CD33 идентифицировали в качестве критической переменной для степени активности описанного здесь соединения, нацеленного на CD33, такого как AMG30 против человеческих клеток AML. Соответственно, было неожиданным наблюдать потенциальные эпигенетические модифицирующие лекарственные средства, такие как

ингибиторы гистондеацетилазы (HDAC) или ингибиторы ДНК-метилтрансферазы (DNMT) I в качестве сенсibiliзирующих агентов для цитотоксичности, индуцированной AMG 330.

Для данных экспериментальных ситуаций одноядерные клетки отбирали у здоровых взрослых добровольцев посредством лейкофереза, и Т-клетки обогащали посредством магнитной сортировки клеток (Pan T Cell Isolation Kit II; Miltenyi Biotec, Auburn, CA). Оттаявшие аликвоты клеток метили 3 мкМ CellVue Burgundy (eBioscience, Сан-Диего, CA) согласно инструкциям изготовителя.

Человеческие миелоидные клетки OCI-AML3, KG-1a, ML-1, NB4, TF-1 и HL-60 поддерживали, как описано ранее (Walter et al. Blood. 2003;102(4):1466-1473; Walter et al. Blood. 2004;103(11):4276-4284, Walter et al. Blood. 2005;105(3):1295-1302).

Экспрессию CD33 на родительских клетках AML и линиях клеток количественно измеряли посредством проточной цитометрии с использованием антитела против CD33, конъюгированного с фикоэритрином (PE) (клон P67.6; BD Biosciences, Сан-Хосе, CA, США) (см., Walter et al. Blood. 2005;105(3):1295-1302).

Для количественного измерения цитотоксичности, индуцированной соединением, клетки AML отбирали во время экспоненциального роста и инкубировали при 37°C (в 5% CO₂ и воздухе) в 96-луночных круглодонных планшетах (BD Falcon™) в количестве 5-10 × 10³ клеток/лунку в 225 мкл культуральной среды, содержащей разные концентрации AMG 330, а также Т-клетки при разных соотношениях эффекторная клетка:клетка-мишень (Е:Т). Через 48 часов определяли число клеток и цитотоксичность, индуцированную лекарственным средством, используя 4',6-диамидино-2-фенилиндол (DAPI) для выявления нежизнеспособных клеток, с использованием проточного цитометра LSRII (BD Biosciences, Сан-Хосе, CA) и анализировали FlowJo (Tree Star, Ashland, OR). Клетки AML идентифицировали посредством свойств прямого/бокового рассеяния и негативности в отношении красителя CellVue Burgundy.

Для определения модуляции CD33 аликвоты клеток AML оставляли необработанными или инкубировали либо с AMG 330 (250 пг/мл), либо с неконъюгированным, немеченым антителом против CD33 (клон P67.6; BD Biosciences, Сан-Хосе, CA, США; 2,5 мкг/мл). Через 48 часов клетки промывали

ледяным фосфатно-солевым буферным раствором (PBS, GIBCO Invitrogen) для удаления несвязавшегося антитела и ресуспендировали в PBS, содержащем 2% фетальной коровьей сыворотки. Поскольку AMG 330 не конкурирует с P67.6 за связывание с CD33, аликвоты необработанных и обработанных AMG 330 клеток инкубировали с P67.6 или без первичного антитела, с последующей инкубацией с крысиным антителом против мышинового IgG₁, конъюгированным с биотином (использованным в концентрации 2,5 мкг/мл в PBS/2% FBS), и стрептавидином-фикоэритрином (PE) (использованным в концентрации 2,5 мкг/мл в PBS/2% FBS: оба от BD Biosciences). Подобным образом, аликвоты необработанных и обработанных P67.6 клеток инкубировали с неконъюгированным P67.6 или без первичного антитела; клетки затем промывали и инкубировали с крысиным моноклональным антителом против мышинового IgG₁, конъюгированным с биотином, с последующей инкубацией с конъюгатом стрептавидин-PE. Для идентификации нежизнеспособных клеток все образцы окрашивали DAPI. Получали по меньшей мере 10000 событий, и клетки DAPI анализировали на проточном цитометре Canto (BD Biosciences) с использованием программы FlowJo. Линейные медианные значения интенсивности флуоресценции (MFI) использовали для расчета процентной доли интернализации CD33, связанного с лекарственным средством.

Как показано на Фиг. 1, 3-суточная предобработка ингибитором HDAC, панобиностатом, приводила к значительному увеличению экспрессии CD33 в клетках OCI-AML3 и к заметному в клетках KG-1a. Более важно то, что по отношению к необработанным клеткам клетки, предобработанные панобиностатом в течение 3 суток были умеренно более чувствительными к цитотоксичности, индуцированной AMG 330 (KG-1a более, чем OCI-AML3). Предобработка ингибитором DNMT I, азацитидином, в течение 3 суток приводила к значительному увеличению экспрессии CD33 на KG-1a. В соответствии с этим, после предобработки азацитидином клетки KG-1a становились значительно более чувствительными к цитотоксичности, индуцированной AMG 330, по отношению к необработанным клеткам (Фиг. 2).

Пример 2 – повышающая регуляция CD33 на клетках AML для увеличения эффективности лизиса, опосредованного AMG 330

Гидроксимочевина

Повышающая регуляция CD33 на линиях клеток AML:

Линии клеток AML HL-60, PL21, OCI-AML3, KG1a и MV4-11 высевали на 24-луночные планшеты в концентрации 1×10^6 клеток/мл в сутки 0. Клетки либо оставляли необработанными (UT), либо обрабатывали 10 мкМ (H1) или 100 мкМ (H2) гидроксимочевина (Sigma) в течение трех последовательных суток (сутки 0, сутки 1 и сутки 2). В сутки 3 клетки отбирали, подсчитывали и анализировали на изменения в уровне экспрессии CD33 на поверхности посредством проточной цитометрии.

На Фиг. 3 и в Таблице 2 показана повышающая регуляция CD33 на клетках AML HL-60 и PL21, зависящая от концентрации.

Таблица 2: отношения MFI CD33 клеток AML HL-60 и PL21 после инкубации с/без гидроксимочевина, определенные проточной цитометрией.

Отношение MFI CD33	UT	H1	H2
HL-60	134,9	171,3	210,0
PL21	166,9	177,9	191,8

Повышающая регуляция CD33 на клетках первичного AML:

Три образца клеток первичного AML высевали в 12-луночные планшеты в концентрации 1×10^6 клеток/мл, как описано ранее (Krupka, Subklewe et. al, Blood 2014). Клетки либо оставляли необработанными (UT), либо обрабатывали 10 мкМ (H1) или 100 мкМ (H2) гидроксимочевина (Sigma) в течение трех последовательных суток (сутки 0, сутки 1 и сутки 2). В сутки 1 - сутки 3 клетки отбирали, подсчитывали и анализировали на изменения в экспрессии CD33 на поверхности посредством проточной цитометрии.

На Фиг. 4 и в Таблице 3 показана повышающая регуляция CD33 в 1 из 3 образцов пациента в сутки 1 и сутки 2 инкубации с гидроксимочевинай.

Таблица 3: отношения MFI CD33 клеток первичного AML от пациента 2 после 1 и 2 суток инкубации с гидроксимочевинай, определенные проточной цитометрией.

Отношение MFI CD33	UT	H1	H2
сутки 1 Пациент 2	3,7	4,2	4,5
сутки 2 Пациент 2	4,8	4,2	5,1

Гранулоцитарный колониестимулирующий фактор (G-CSF)

Повышающая регуляция CD33 на линиях клеток AML:

Линии клеток AML OCI-AML3 и KG1 α высевали на 24-луночные планшеты в концентрации 5×10^5 клеток/мл в сутки 0. Клетки либо оставляли необработанными (UT), либо обрабатывали 200 нг/мл (C1) или 2000 нг/мл (C2) G-CSF (Peprotech) в течение 10 суток. Один раз в две недели в культуры добавляли свежий G-CSF. В сутки 10 клетки отбирали и анализировали на изменения в экспрессии CD33 на поверхности посредством проточной цитометрии.

На Фиг. 5 и в Таблице 4 показана слабая повышающая регуляция CD33 на клетках AML KG1 α , зависящая от концентрации.

Таблица 4: отношения MFI CD33 клеток AML KG1 α после 10 суток инкубации с/без G-CSF, определенные проточной цитометрией.

Отношение MFI CD33	UT	C1	C2
KG1 α	16,5	17,9	19,2

SEQ ID NO.	ОБОЗНАЧЕНИЕ	ИСТОЧНИК	ТИП	ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ
1	VH АН3 против CD33	искусственная	ак	QVQLVQSGAEVKKPGESVKVSKASGYTFTNYGMNWVRQAPGQGLEWMGWINTYTGEPYADDFKGRVTMSSDTSTSTAYLEINSLRSDDTAIYYCARWSWSGDYVYFDYWGQGTTVTVSS
2	HCDR1 АН3 против CD33	искусственная	ак	NYGMN
3	HCDR2 АН3 против CD33	искусственная	ак	WINTYTGEPYADDFKG
4	HCDR3 АН3 против CD33	искусственная	ак	WSWSGDYVYFDY
5	VH АН3 против CD33	искусственная	нт	CAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGAGCTGAGGTGAAAAAGCCTGGAGAGTCAGTCAAGGTCTCCTGCAAGGCTAGCGGGTATACCTTCACAACTATGGAATGAACTGGGTGAGGCAGGCTCCAGGACAGGGTTTAGAGTGGATGGGCTGGATAAACACCTACACTGGAGAGCCAACATATGCTGATGACTTCAAGGGACGGGTTACCATGTCTTCGGATACCTCTACCAGCACTGCCTATTTGGAAATCAACAGCCTCAGAAGTGATGACACGGCTATATATTACTGTGCGCGCTGGAGTTGGAGTGATGGTTACTACGTTTACTTTGACTACTGGGCCAAGGCACTACGGTCACCGTCTCCTCA
6	VL АН3 против CD33	искусственная	ак	DIVMTQSPDSLTVSLGERTTINCKSSQSVDSSKNKNSLAWYQQKPGQPPKLLLSWASTRESGIPDRFSGSGSGTDFTLTIDSLQPEDSATYYCQQSAHFPITFGQGRLEIK
7	LCDR1 АН3 против CD33	искусственная	ак	KSSQSVDSSKNKNSLA
8	LCDR2 АН3 против CD33	искусственная	ак	WASTRES
9	LCDR3 АН3 против CD33	искусственная	ак	QQSAHFPIT
10	VL АН3 против CD33	искусственная	нт	GACATCGTGATGACACAGTCTCCAGACTCCCTGACTGTGTCTCTGGGCGAGAGGACCACCATCAACTGCAAGTCCAGCCAGAGTGTTTTAGACAGCTCCAAGAATAAGAACTCCTTAGCTTGGTACCAGCAGAAACCAGGACAGCCTCCTAAATTACTCCTTTCTGGGCATCTACGCGGGAATCCGGGATCCCTGACCGATTTCAGTGGCAGCGGGTCTGGGACAGATTTCACTCTCACTATTGACAGCCTGCAGCCTGAAGATTCTGCAACTTACTATTGTCAACAGTCTGCCCACTCCCGATCACCTTTGGCCAAGGGACACGACTGGAGATTAAA
11	HL АН3 против CD33	искусственная	ак	QVQLVQSGAEVKKPGESVKVSKASGYTFTNYGMNWVRQAPGQGLEWMGWINTYTGEPYADDFKGRVTMSSDTSTSTAYLEINSLRSDDTAIYYCARWSWSGDYVYFDYWGQGTTVTVSSGGGGSGGGSGGGSDIVMTQSPDSLTVSLGERTTINCKSSQSVDSSKNKNSLAWYQQKPGQPPKLLLSWASTRESGIPDRFSGSGSGTDFTLTIDSLQPEDSATYYCQQSAHFPITFGQGRLEIK

12	HL АН3 против CD33	искусственная	нт	CAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGAGCTGAGGTGAAAAAGCCTGGAGAGTCAGTCAAGGTCTCCTGCA AGGCTAGCGGGTATACCTTCACAAACTATGGAATGAACTGGGTGAGGCAGGCTCCAGGACAGGGTTT AGAGTGGATGGGCTGGATAAACACCTACACTGGAGAGCCAACATATGCTGATGACTTCAAGGGACGG GTTACCATGTCTTCGGATACCTCTACCAGCACTGCCATATTTGGAAATCAACAGCCTCAGAAGTGATG ACACGGCTATATATTACTGTGCGCGCTGGAGTTGGAGTGATGGTTACTACGTTTACTTTGACTACTG GGGCCAAGGCACTACGGTCACCGTCTCCTCAGGTGGTGGTGGTTCTGGCGGCGGCGGCTCCGGTGGT GGTGGTTCTGACATCGTGATGACACAGTCTCCAGACTCCCTGACTGTGTCTCTGGCGGAGAGGACCA CCATCAACTGCAAGTCCAGCCAGAGTGTTTTAGACAGCTCCAAGAATAAGAACTCCTTAGCTTGGT CCAGCAGAAACCAGGACAGCCTCCTAAATTACTCCTTTCTGGGCATCTACGCGGGAATCCGGGATC CCTGACCGATTCAAGTGGCAGCGGGTCTGGGACAGATTTCACTCTCACTATTGACAGCCTGCAGCCTG AAGATTCTGCAACTTACTATTGTCAACAGTCTGCCACTTCCCAGTACACCTTTGGCCAAGGGACACG ACTGGAGATTAAA
13	HL АН3 против CD33 x HL H2C	искусственная	ак	QVQLVQSGAEVKKPGESVKVSCKASGYTFTNYGMNWVRQAPGQGLEWMGWINTYTGEPTYADDFKGR VTMSSDTSTSTAYLEINSLRSDDTAIYYCARWSWSDGYVYFDYWGQGTITVTVSSGGGSGGGSGGG GGSDIVMTQSPDSLTVSLGERTTINCKSSQSVLDSSSKNKNLAWYQQKPGQPPKLLLSWASTRESGI PDRFSGSGSGTDFTLTIDSLQPEDSATYYCQQAHPFITFGQGRLEIKSGGGGSEVQLVESGGGLV QPGGSLKLSCAASGFTFNKYAMNWVRQAPGKLEWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKN TAYLQMNNLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYISYWAYWGQGLTVTVSSGGGSGGGSGGGSGQTVVTQ EPSLTVSPGGTITLTGSSSTGAVTSGYYPNWVQQKPGQAPRGLIGGTGKFLAPGTPARFSGSLGGKA ALTLSGVQPEDEAEYYCALWYSNRWVFGGGTKLTVL
14	HL АН3 против CD33 x HL H2C	искусственная	нт	CAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGAGCTGAGGTGAAAAAGCCTGGAGAGTCAGTCAAGGTCTCCTGCA AGGCTAGCGGGTATACCTTCACAAACTATGGAATGAACTGGGTGAGGCAGGCTCCAGGACAGGGTTT AGAGTGGATGGGCTGGATAAACACCTACACTGGAGAGCCAACATATGCTGATGACTTCAAGGGACGG GTTACCATGTCTTCGGATACCTCTACCAGCACTGCCATATTTGGAAATCAACAGCCTCAGAAGTGATG ACACGGCTATATATTACTGTGCGCGCTGGAGTTGGAGTGATGGTTACTACGTTTACTTTGACTACTG GGGCCAAGGCACTACGGTCACCGTCTCCTCAGGTGGTGGTGGTTCTGGCGGCGGCGGCTCCGGTGGT GGTGGTTCTGACATCGTGATGACACAGTCTCCAGACTCCCTGACTGTGTCTCTGGCGGAGAGGACCA CCATCAACTGCAAGTCCAGCCAGAGTGTTTTAGACAGCTCCAAGAATAAGAACTCCTTAGCTTGGT CCAGCAGAAACCAGGACAGCCTCCTAAATTACTCCTTTCTGGGCATCTACGCGGGAATCCGGGATC CCTGACCGATTCAAGTGGCAGCGGGTCTGGGACAGATTTCACTCTCACTATTGACAGCCTGCAGCCTG AAGATTCTGCAACTTACTATTGTCAACAGTCTGCCACTTCCCAGTACACCTTTGGCCAAGGGACACG ACTGGAGATTAAATCCGGAGGTGGTGGCTCCGAGGTGCAGCTGGTCCAGTCTGGAGGAGGATTGGTG CAGCCTGGAGGGTCATTGAAACTCTCATGTGCAGCCTCTGGATTACCTTCAATAAGTACGCCATGA ACTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGAAAGGGTTTGGAAATGGGTTGCTCGCATAAGAAATAAATAA TTATGCAACATATTATGCCGATTCAAGTGAAGACAGGTTACCATCTCCAGAGATGATTCAAAAAAC ACTGCCATCTACAAATGAACAACCTTGAAGTCTGAGGACACTGCCGTGTAATACTGTGTGAGACATG GGAACCTTCGGTAATAGCTACATATCTACTGGGCTTACTGGGGCCAAGGACTCTGGTCACCGTCTC CTCAGGTGGTGGTGGTTCTGGCGGCGGCGGCTCCGGTGGTGGTGGTTCTCAGACTGTTGTGACTCAG GAACCTTCACTACCGTATCACCTGGTGAACAGTCACACTCACTTGTGGCTCCTCGACTGGGGCTG

				TTACATCTGGCTACTACCCAACTGGGTCCAACAAAAACCAGGTCAGGCACCCCGTGGTCTAATAGG TGGGACTAAGTTCCTCGCCCCCGGTACTCCTGCCAGATTCTCAGGCTCCCTGCTTGGAGGCAAGGCT GCCCCTACCCCTCTCAGGGGTACAGCCAGAGGATGAGGCAGAATATTACTGTGCTCTATGGTACAGCA ACCGCTGGGTGTTTCGGTGGAGGAACCAAACCTGACTGTCCTA
15	HL AH3 против CD33 x HL F12Q	искусственная	ак	QVQLVQSGAEVKKPGESVKVSCKASGYTFTNYGMNWVRQAPGQGLEWMGWINTYTGPEPTYADDFKGR VTMSSDTSTSTAYLEINSLRSDDTAIYYCARWSWSDGYVYFDYWGQGTITVTVSSGGGSGGGGSGG GGSDIVMTQSPDSLTVSLGERTTINCKSSQSVLDSSKNKNSLAWYQQKPGQPPKLLLSWASTRESGI PDRFSGSGSGTDFTLTIDSLQPEDSATYYCQQSAHFPITFGQGRLEIKSGGGGSEVQLVESGGGLV QPGGSLKLSCAASGFTFNSYAMNWVRQAPGKLEWVARIRSKYNNYATYYADSVKGRFTISRDDSKN TAYLQMNNLKTEDTAVYYCVRHGNFNGNSYVSWWAYWGQGLTVTVSSGGGSGGGGSGGGGSGQTVVTQ EPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTSGNYPNWVQQKPGQAPRGLIGGTFKFLAPGTPARFSGSLLGGKA ALTLSGVQPEDEAEYYCVLWYSNRWVFGGGTKLTVL
16	HL AH3 против CD33 x HL F12Q	искусственная	нт	CAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGAGCTGAGGTGAAAAAGCCTGGAGAGTCAGTCAAGGTCTCCTGCA AGGCTAGCGGGTATACCTTCACAACTATGGAATGAACTGGGTGAGGCAGGCTCCAGGACAGGGTTT AGAGTGGATGGGCTGGATAAACACCTACACTGGAGAGCCAACATATGCTGATGACTTCAAGGGACGG GTTACCATGTCTTCGGATACCTCTACCAGCACTGCCATATTTGGAAATCAACAGCCTCAGAAAGTGATG ACACGGCTATATATTACTGTGCGCGCTGGAGTTGGAGTGATGGTTACTACGTTTACTTTGACTACTG GGGCAAGGCACTACGGTCACCGTCTCCTCAGGTGGTGGTGGTCTGGCGGCGGCGGCTCCGGTGGT GGTGGTCTGACATCGTGATGACACAGTCTCCAGACTCCCTGACTGTGTCTCTGGGCGAGAGGACCA CCATCAACTGCAAGTCCAGCCAGAGTGTTTTAGACAGCTCCAAGAATAAGAACTCCCTAGCTTGGTA CCAGCAGAAACCAGGACAGCCTCCTAAATTACTCCTTTCCCTGGGCATCTACGCGGGAATCCGGGATC CCTGACCGATTCAGTGGCAGCGGGTCTGGGACAGATTTCACTCTCACTATTGACAGCCTGCAGCCTG AAGATTCTGCAACTTACTATTGTCAACAGTCTGCCCACTTCCCGATCACCTTTGGCCAAGGGACACG ACTGGAGATTAAATCCGGAGGTGGTGGCTCCGAGGTGCAGCTGGTCGAGTCTGGAGGAGGATTGGTG CAGCCTGGAGGGTCATTGAAACTCTCATGTGCAGCCTCTGGATTCACTTCAATAGCTACGCCATGA ACTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGAAAGGGTTTGGAAATGGGTGCTCGCATAAGAAATAAATAATAA TTATGCAACATATTATGCCGATTCAGTGAAAGGCAGGTTACCATCTCCAGAGATGATTCAAAAAAC ACTGCCTATCTACAAATGAACAACTTAAAACTGAGGACACTGCCGTGTACTACTGTGTGAGACATG GGAACCTTCGGTAATAGCTACGTTTCCTGGTGGGCTTACTGGGGCCAAGGGACTCTGGTCACCGTCTC CTCAGGTGGTGGTGGTCTGGCGGCGGCGGCTCCGGTGGTGGTGGTCTCAGACTGTTGTGACTCAG GAACCTTCACCTACCGTATCACCTGGTGGAACAGTCACACTCACTTGTGGCTCCTCGACTGGGGCTG TTACATCTGGCAACTACCCAACTGGGTCCAACAAAAACCAGGTCAGGCACCCCGTGGTCTAATAGG TGGGACTAAGTTCCTCGCCCCCGGTACTCCTGCCAGATTCTCAGGCTCCCTGCTTGGAGGCAAGGCT GCCCCTACCCCTCTCAGGGGTACAGCCAGAGGATGAGGCAGAATATTACTGTGTTCTATGGTACAGCA ACCGCTGGGTGTTTCGGTGGAGGAACCAAACCTGACTGTCCTA
17	HL AH3 против CD33 x HL I2C	искусственная	ак	QVQLVQSGAEVKKPGESVKVSCKASGYTFTNYGMNWVRQAPGQGLEWMGWINTYTGPEPTYADDFKGR VTMSSDTSTSTAYLEINSLRSDDTAIYYCARWSWSDGYVYFDYWGQGTITVTVSSGGGSGGGGSGG GGSDIVMTQSPDSLTVSLGERTTINCKSSQSVLDSSKNKNSLAWYQQKPGQPPKLLLSWASTRESGI PDRFSGSGSGTDFTLTIDSLQPEDSATYYCQQSAHFPITFGQGRLEIKSGGGGSEVQLVESGGGLV

				QPGGSLKLSCAASGFTFNKYAMNWVRQAPGKLEWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKN TAYLQMNNLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYISYWAYWGQGLTVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSGQTVVTQ EPSLTVSPGGTVTLTCGSSSTGAVTSGNYPNWWQQKPGQAPRGLIGGTFKFLAPGTPARFSGSLLGGKA ALTLSGVQPEDEAEYYCVLWYSNRWVFGGGTKLTVL
18	HL AH3 против CD33 x HL I2C	искусственная	нт	CAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGAGCTGAGGTGAAAAAGCCTGGAGAGTCAGTCAAGGTCTCCTGCA AGGCTAGCGGGTATACCTTCACAACTATGGAATGAACTGGGTGAGGCAGGCTCCAGGACAGGGTTT AGAGTGGATGGGCTGGATAAACACCTACACTGGAGAGCCAACATATGCTGATGACTTCAAGGGACGG GTTACCATGTCTTCGGATACCTCTACCAGCACTGCCTATTTGGAAATCAACAGCCTCAGAAGTGATG ACACGGCTATATATTACTGTGCGCGCTGGAGTTGGAGTGATGGTTACTACGTTTACTTTGACTACTG GGGCCAAGGCACTACGGTCACCGTCTCCTCAGGTGGTGGTGGTCTGGCGGCGGCGGCTCCGGTGGT GGTGGTTCTGACATCGTGATGACACAGTCTCCAGACTCCCTGACTGTGTCTCTGGCGGAGAGGACCA CCATCAACTGCAAGTCCAGCCAGAGTGTTTTAGACAGCTCCAAGAATAAGAACTCCTTAGCTTGGA CCAGCAGAAACCAGGACAGCCTCCTAAATTACTCCTTTCTGGGCATCTACGCGGGAATCCGGGATC CCTGACCGATTCACTGGCAGCGGGTCTGGGACAGATTTCACTCTCACTATTGACAGCCTGCAGCCTG AAGATTCTGCAACTTACTATTGTCAACAGTCTGCCCACCTCCCGATCACCTTTGGCCAAGGGACACG ACTGGAGATTAAATCCGGAGGTGGTGGCTCCGAGGTGCAGCTGGTTCGAGTCTGGAGGAGGATTGGTG CAGCCTGGAGGGTCATTGAACTCTCATGTGCAGCCTCTGGATTACCTTCAATAAGTACGCCATGA ACTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGAAAGGGTTTGGAAATGGGTGCTCGCATAAGAAAGTAAATATAATAA TTATGCAACATATTATGCCGATTCACTGAAAGACAGGTTCAACATCTCCAGAGATGATTCAAAAAAC ACTGCCATCTACAAATGAACAACTTGAAAACTGAGGACACTGCCGTGTACTACTGTGTGAGACATG GGAACCTTCGGTAATAGCTACATATCCTACTGGGCTTACTGGGGCCAAGGGACTCTGGTCACCGTCTC CTCAGGTGGTGGTGGTTCTGGCGGCGGCGGCTCCGGTGGTGGTGGTTCTCAGACTGTTGTGACTCAG GAACCTTCACTCACCGTATCACCTGGTGGAAACAGTCACACTCACTTGTGGCTCCTCGACTGGGGCTG TTACATCTGGCAACTACCCAACTGGGTCCAACAAAAACCAGGTGAGGCACCCCGTGGTCTAATAGG TGGGACTAAGTTCCCTCGCCCCCGGTACTCCTGCCAGATTCTCAGGCTCCCTGCTTGGAGGCAAGGCT GCCCTCACCTCTCAGGGGTACAGCCAGAGGATGAGGCAGAATATTACTGTGTTCTATGGTACAGCA ACCGCTGGGTGTTCCGGTGGAGGAACCAACTGACTGTCCTA
19	VH AF5 против CD33	искусственная	ак	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCASGYTFTNYGMNWKQAPGQGLKWMGWINTYTGEPTYADDFKGR VTMTSDTSTSTAYLELHNLRSDDTAVYYCARWSWSDGYVYFDYWGQGLTVTVSS
20	HCDR1 AF5 против CD33	искусственная	ак	NYGMN
21	HCDR2 AF5 против CD33	искусственная	ак	WINTYTGEPTYADDFKG
22	HCDR3 AF5 против CD33	искусственная	ак	WSWSDGYVYFDY
23	VH AF5 против CD33	искусственная	нт	CAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGAGCTGAGGTGAAGAAGCCTGGAGCGTCAGTCAAGGTCTCCTGCA AGGCTAGCGGGTATACCTTCACAACTATGGAATGAACTGGGTGAAGCAGGCTCCAGGACAGGGTTT

				AAAGTGGATGGGCTGGATAAACACCTACACTGGAGAGCCAACATATGCTGATGACTTCAAGGGACGG GTTACCATGACTTCGGATACCTCTACCAGCACTGCCTATTTGGAACCCACAACCTCAGAAGTGATG ACACGGCTGTATATTACTGTGCGCGCTGGAGTTGGAGTGATGGTTACTACGTTTACTTTGACTACTG GGGCCAAGGCACTACGGTCACCGTCTCCTCA
24	VL AF5 против CD33	искусственная	ак	DIVMTQSPDSLTVSLGERTTINCKSSQSVLDSSKNKNSLAWYQQKPGQPPKLLLSWASTRESGIPDR FSGSGSGTDFTLTIDSLQPEDSATYYCQQSAHFPITFGQGRLEIK
25	LCDR1 AF5 против CD33	искусственная	ак	KSSQSVLDSSKNKNSLA
26	LCDR2 AF5 против CD33	искусственная	ак	WASTRES
27	LCDR3 AF5 против CD33	искусственная	ак	QQSAHFPIT
28	VL AF5 против CD33	искусственная	нт	GACATCGTGATGACACAGTCTCCAGACTCCCTGACTGTGTCTCTGGGCGAGAGGACCACCATCAACT GCAAGTCCAGCCAGAGTGTTTTAGACAGCTCCAAGAATAAGAACTCCTTAGCTTGGTACCAGCAGAA ACCAGGACAGCCTCCTAAATTACTCCTTTCTGGGCATCTACGCGGGAATCCGGGATCCCTGACCGA TTCAGTGGCAGCGGGTCTGGGACAGATTTCACTCTCACTATTGACAGCCTGCAGCCTGAAGATTCTG CAACTTACTATTGTCAACAGTCTGCCCACTTCCCGATCACCTTTGGCCAAGGGACACGACTGGAGAT TAAA
29	HL AF5 против CD33	искусственная	ак	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSKASGYTFTNYGMNWVKQAPGQGLKWMGWINTYTGEPYADDFKGR VTMTSDTSTSTAYLELHNLRSDDTAVYYCARWSWSDGYVYFDYWGQGTITVTVSSGGGSGGGSGG GGSDIVMTQSPDSLTVSLGERTTINCKSSQSVLDSSKNKNSLAWYQQKPGQPPKLLLSWASTRESGI PDRFSGSGSGTDFTLTIDSLQPEDSATYYCQQSAHFPITFGQGRLEIK
30	HL AF5 против CD33	искусственная	нт	CAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGAGCTGAGGTGAAGAAGCCTGGAGCGTCAGTCAAGGTCTCCTGCA AGGCTAGCGGGTATACCTTCACAACTATGGAATGAACTGGGTGAAGCAGGCTCCAGGACAGGGTTT AAAGTGGATGGGCTGGATAAACACCTACACTGGAGAGCCAACATATGCTGATGACTTCAAGGGACGG GTTACCATGACTTCGGATACCTCTACCAGCACTGCCTATTTGGAACCCACAACCTCAGAAGTGATG ACACGGCTGTATATTACTGTGCGCGCTGGAGTTGGAGTGATGGTTACTACGTTTACTTTGACTACTG GGGCCAAGGCACTACGGTCACCGTCTCCTCAGGTGGTGGTGGTTCTGGCGGCGGCGGCTCCGGTGGT GGTGGTTCTGACATCGTGATGACACAGTCTCCAGACTCCCTGACTGTGTCTCTGGGCGAGAGGACCA CCATCAACTGCAAGTCCAGCCAGAGTGTTTTAGACAGCTCCAAGAATAAGAACTCCTTAGCTTGGTA CCAGCAGAAACCAGGACAGCCTCCTAAATTACTCCTTTCTGGGCATCTACGCGGGAATCCGGGATC CCTGACCGATTTCAGTGGCAGCGGGTCTGGGACAGATTTCACTCTCACTATTGACAGCCTGCAGCCTG AAGATTCTGCAACTTACTATTGTCAACAGTCTGCCCACTTCCCGATCACCTTTGGCCAAGGGACACG ACTGGAGATTAAA
31	HL AF5 против CD33 x HL H2C	искусственная	ак	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSKASGYTFTNYGMNWVKQAPGQGLKWMGWINTYTGEPYADDFKGR VTMTSDTSTSTAYLELHNLRSDDTAVYYCARWSWSDGYVYFDYWGQGTITVTVSSGGGSGGGSGG GGSDIVMTQSPDSLTVSLGERTTINCKSSQSVLDSSKNKNSLAWYQQKPGQPPKLLLSWASTRESGI

				PDRFSGSGSGTDFTLTIDSLQPEDSATYYCQQSAHFPITFGQGTRLEIKSGGGGSEVQLVESGGGLV QPGGSLKLSCAASGFTFNKYAMNWVRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRETI SRDDSKN TAYLQMNNLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYISYWAYWGQGLTVTVSSGGGGSGGGGSGGGGQTVVTQ EPSLTVSPGGTVTLTCGSSSTGAVTSGYYPNWVQKPGQAPRGLIGGTFKFLAPGTPARFSGSLLGGKA ALTLSGVQPEDEAEYYCALWYSNRWVFGGGTCLTVL
32	HL AF5 против CD33 x HL H2C	искусственная	нт	CAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGAGCTGAGGTGAAGAAGCCTGGAGCGTCAGTCAAGGTCTCCTGCA AGGCTAGCGGGTATACCTTCACAACTATGGAATGAACTGGGTGAAGCAGGCTCCAGGACAGGGTTT AAAGTGGATGGGCTGGATAAACACCTACACTGGAGAGCCAACATATGCTGATGACTTCAAGGGACGG GTTACCATGACTTCGGATACCTCTACCAGCACTGCCTATTTGGAACCTCCACAACCTCAGAAGTGATG ACACGGCTGTATATTACTGTGCGCGCTGGAGTTGGAGTGATGGTTACTACGTTTACTTTGACTACTG GGGCCAAGGCACCTACGGTCACCGTCTCCTCAGGTGGTGGTGGTTCTGGCGGCGGCGGCTCCGGTGGT GGTGGTTCTGACATCGTGATGACACAGTCTCCAGACTCCCTGACTGTGTCTCTGGCGGAGAGGACCA CCATCAACTGCAAGTCCAGCCAGAGTGTTTTAGACAGCTCCAAGAAATAAGAACTCCTTAGCTTGGA CCAGCAGAAACCAGGACAGCCTCCTAAATTACTCCTTTCTGGGCATCTACGCGGGAATCCGGGATC CCTGACCGATTCACTGGCAGCGGGTCTGGGACAGATTTCACTCTCACTATTGACAGCCTGCAGCCTG AAGATTCTGCAACTTACTATTGTCAACAGTCTGCCACTTCCCGATCACCTTTGGCCAAGGGACACG ACTGGAGATTAAATCCGGAGGTGGTGGCTCCGAGGTGCAGCTGGTCGAGTCTGGAGGAGGATTGGTG CAGCCTGGAGGGTCATTGAACTCTCATGTGCAGCCTCTGGATTCACTTCAATAAGTACGCCATGA ACTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGAAAGGGTTTGGAAATGGGTGCTCGCATAGAAGTAAATATAATAA TTATGCAACATATTATGCCGATTCACTGAAAGACAGGTTACCATCTCCAGAGATGATTCAAAAAAC ACTGCCTATCTACAAATGAACAACCTTAAAACTGAGGACACTGCCGTGTACTACTGTGTGAGACATG GGAACCTTCGGTAATAGCTACATATCCTACTGGGCTTACTGGGGCCAAGGGACTCTGGTCACCGTCTC CTCAGGTGGTGGTGGTTCTGGCGGCGGCGGCTCCGGTGGTGGTGGTTCTCAGACTGTTGTGACTCAG GAACCTTCACTCACCGTATCACCTGGTGGAACAGTCACACTCACTTGTGGCTCCTCGACTGGGGCTG TTACATCTGGCTACTACCCAACTGGGTCCAACAAAAACCAGGTGAGGCACCCCGTGGTCTAATAGG TGGGACTAAGTTCCTCGCCCCCGGTACTCCTGCCAGATTCTCAGGCTCCCTGCTTGGAGGCAAGGCT GCCCTCACCTCTCAGGGGTACAGCCAGAGGATGAGGCAGAAATATTACTGTGCTCTATGGTACAGCA ACCGCTGGGTGTTCTGGTGGAGGAACCAAACCTGACTGTCCTA
33	HL AF5 против CD33 x HL F12Q	искусственная	ак	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSKASGYTFITNYGMNWVKQAPGQGLKWMGWINTYTGEPTYADDFKGR VTMTSDTSTSTAYLELHNLRSDDTAVYYCARWSWDGYVYFDYWGQGTITVTVSSGGGGSGGGGSGG GGSDIVMTQSPDSLTVSLGERTTINCKSSQSVLDS SKNKNLAWYQKPGQPPKLLLSWASTRESGI PDRFSGSGSGTDFTLTIDSLQPEDSATYYCQQSAHFPITFGQGTRLEIKSGGGGSEVQLVESGGGLV QPGGSLKLSCAASGFTFNSYAMNWVRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYYADSVKGRFTISRDDSKN TAYLQMNNLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYVSWWAYWGQGLTVTVSSGGGGSGGGGSGGGGQTVVTQ EPSLTVSPGGTVTLTCGSSSTGAVTSGNYPNWVQKPGQAPRGLIGGTFKFLAPGTPARFSGSLLGGKA ALTLSGVQPEDEAEYYCVLWYSNRWVFGGGTCLTVL
34	HL AF5 против CD33 x HL F12Q	искусственная	нт	CAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGAGCTGAGGTGAAGAAGCCTGGAGCGTCAGTCAAGGTCTCCTGCA AGGCTAGCGGGTATACCTTCACAACTATGGAATGAACTGGGTGAAGCAGGCTCCAGGACAGGGTTT AAAGTGGATGGGCTGGATAAACACCTACACTGGAGAGCCAACATATGCTGATGACTTCAAGGGACGG

				GTTACCATGACTTCGGATACCTCTACCAGCACTGCCTATTTGGAACTCCACAACCTCAGAAGTGATG ACACGGCTGTATATTACTGTGCGCGCTGGAGTTGGAGTGATGGTTACTACGTTTACTTTGACTACTG GGGCCAAGGCACTACGGTCACCGTCTCCTCAGGTGGTGGTGGTTCTGGCGGCGGCGGCTCCGGTGGT GGTGGTTCTGACATCGTGATGACACAGTCTCCAGACTCCCTGACTGTGTCTCTGGGCGAGAGGACCA CCATCAACTGCAAGTCCAGCCAGAGTGTTTTAGACAGCTCCAAGAATAAGAACTCCTTAGCTTGGTA CCAGCAGAAACCAGGACAGCCTCCTAAATTACTCCTTTCTGGGCATCTACGCGGGAATCCGGGATC CCTGACCGATTCACTGGCAGCGGGTCTGGGACAGATTTCACTCTCACTATTGACAGCCTGCAGCCTG AAGATTCTGCAACTTACTATTGTCAACAGTCTGCCACTTCCCGATCACCTTTGGCCAAGGGACACG ACTGGAGATTAAATCCGGAGGTGGTGGCTCCGAGGTGCAGCTGGTCGAGTCTGGAGGAGGATTGGTG CAGCCTGGAGGGTCATTGAAACTCTCATGTGCAGCCTCTGGATTACCTTCAATAGCTACGCCATGA ACTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGAAAGGGTTTGGAAATGGGTTGCTCGCATAAGAAATAAATAA TTATGCAACATATTATGCCGATTCACTGAAAGGCAGGTTCAACATCTCCAGAGATGATTCAAAAAAC ACTGCCATCTACAAATGAACAACTTGAAGCTGAGGACACTGCCGTGTAATACTGTGTGAGACATG GGAACCTTCGGTAATAGCTACGTTTCTGGTGGGCTTACTGGGGCCAAGGGACTCTGGTCACCGTCTC CTCAGGTGGTGGTGGTTCTGGCGGCGGCGGCTCCGGTGGTGGTGGTTCTCAGACTGTTGTGACTCAG GAACCTTCACTACCGTATCACCTGGTGGAACAGTCACTCACTTGTGGCTCCTCGACTGGGGCTG TTACATCTGGCAACTACCCAACTGGGTCCAACAAAAACCAGGTCAAGCACCCCGTGGTCTAATAGG TGGGACTAAGTTCTCGCCCCCGGTACTCCTGCCAGATTCTCAGGCTCCCTGCTTGGAGGCAAGGCT GCCCCTACCCCTCTCAGGGGTACAGCCAGAGGATGAGGCAGAAATATTACTGTGTTCTATGGTACAGCA ACCGCTGGGTGTTCTGGTGGAGGAACCAACTGACTGTCCTA
35	HL AF5 против CD33 x HL I2C	искусственная	ак	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTNYGMNHWKQAPGQGLKWMGWINTYTGPEPTYADDFKGR VTMTSDTSTSTAYLELHNLRSDDTAVYYCARWSWSDGYVYFDYWGQGTITVTVSSGGGSGGGSGG GGSDIVMTQSPDSLTVSLGERTTINCKSSQSVLDSKNKNSLAWYQQKPGQPPKLLLSWASTRESGI PDRFSGSGSGTDFTLTIDSLQPEDSATYYCQQSAHFPITFGQGRLEIKSGGGGSEVQLVESGGGLV QPGGSLKLSCAASGFTFNKYAMNWRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYYADSVKDREFTISRDDSKN TAYLQMNNLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYISYWAYWGQGLTVTVSSGGGSGGGSGGGGSGTVVTQ EPSLTVSPGGTVTLTCSSTGAVTSGNYPNWVQQKPGQAPRGLIGGTFKFLAPGTPARFSGSLLGGKA ALTLISGVQPEDEAEYCYLVWYSNRWVFGGGTKLTVL
36	HL AF5 против CD33 x HL I2C	искусственная	нт	CAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGAGCTGAGGTGAAGAAGCCTGGAGCGTCAGTCAAGGTCTCCTGCA AGGCTAGCGGGTATACCTTCACAACTATGGAATGAACTGGGTGAAGCAGGCTCCAGGACAGGGTTT AAAGTGGATGGGCTGGATAAACACCTACACTGGAGAGCCAACATATGCTGATGACTTCAAGGGACGG GTTACCATGACTTCGGATACCTCTACCAGCACTGCCTATTTGGAACTCCACAACCTCAGAAGTGATG ACACGGCTGTATATTACTGTGCGCGCTGGAGTTGGAGTGATGGTTACTACGTTTACTTTGACTACTG GGGCCAAGGCACTACGGTCACCGTCTCCTCAGGTGGTGGTGGTTCTGGCGGCGGCGGCTCCGGTGGT GGTGGTTCTGACATCGTGATGACACAGTCTCCAGACTCCCTGACTGTGTCTCTGGGCGAGAGGACCA CCATCAACTGCAAGTCCAGCCAGAGTGTTTTAGACAGCTCCAAGAATAAGAACTCCTTAGCTTGGTA CCAGCAGAAACCAGGACAGCCTCCTAAATTACTCCTTTCTGGGCATCTACGCGGGAATCCGGGATC CCTGACCGATTCACTGGCAGCGGGTCTGGGACAGATTTCACTCTCACTATTGACAGCCTGCAGCCTG AAGATTCTGCAACTTACTATTGTCAACAGTCTGCCACTTCCCGATCACCTTTGGCCAAGGGACACG

				ACTGGAGATTAAATCCGGAGGTGGTGGCTCCGAGGTGCAGCTGGTCGAGTCTGGAGGAGGATTGGTG CAGCCTGGAGGGTCATTGAAACTCTCATGTGCAGCCTCTGGATTACCTTCAATAAGTACGCCATGA ACTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGAAAGGGTTTGGAAATGGGTGCTCGCATAAGAAATAAATAATAA TTATGCAACATATTATGCCGATTCACTGAAAGACAGGTTCACCATCTCCAGAGATGATTCAAAAAAC ACTGCCATCTACAAATGAACAACCTTAAAACTGAGGACACTGCCGTGTACTACTGTGTGAGACATG GGAACCTTCGGTAATAGCTACATATCCTACTGGGCTTACTGGGGCCAAGGGACTCTGGTCACCGTCTC CTCAGGTGGTGGTGGTTCTGGCGGCGGCGGCTCCGGTGGTGGTGGTTCTCAGACTGTTGTGACTCAG GAACCTTCACCTACCGTATCACCTGGTGGAACAGTCACACTCACTTGTGGCTCCTCGACTGGGGCTG TTACATCTGGCAACTACCCAACTGGGTCCAACAAAAACCAGGTCAGGCACCCCGTGGTCTAATAGG TGGGACTAAGTTCCTCGCCCCCGTACTCCTGCCAGATTCTCAGGCTCCCTGCTTGGAGGCAAGGCT GCCCTCACCTCTCAGGGGTACAGCCAGAGGATGAGGCAGAATATTACTGTGTTCTATGGTACAGCA ACCGCTGGGTGTTTCGGTGGAGGAACCAAACTGACTGTCCTA
37	VH AC8 против CD33	искусственная	ак	QVQLVQSGAEVKKPGESVKVSCKASGYTFITNYGMNWVKQAPGQGLKWMGWINTYTGEPTYADDFKGR VTMTTDTSTSTAYMEIRNLNRNDDTAVYYCARWSWSDGYVYFDYWGQGTTVTVSS
38	HCDR1 AC8 против CD33	искусственная	ак	NYGMN
39	HCDR2 AC8 против CD33	искусственная	ак	WINTYTGEPTYADDFKG
40	HCDR3 AC8 против CD33	искусственная	ак	WSWSDGYVYFDY
41	VH AC8 против CD33	искусственная	нт	CAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGAGCTGAGGTGAAGAAGCCTGGAGAGTCAGTCAAGGTCTCCTGCA AGGCTAGCGGGTATACCTTCACAACTATGGAATGAACTGGGTGAAGCAGGCTCCAGGACAGGGTTT AAAGTGGATGGGCTGGATAAACACCTACACTGGAGAGCCAACATATGCTGATGACTTCAAGGGACGG GTTACCATGACTACGGATACCTCTACCAGCACTGCCTATATGGAAATCCGCAACCTCAGAAATGATG ACACGGCTGTATATTACTGTGCGCGCTGGAGTTGGAGTGATGGTTACTACGTTTACTTTGACTACTG GGGCCAAGGCACTACGGTCACCGTCTCCTCA
42	VL AC8 против CD33	искусственная	ак	DIVMTQSPDSLTVSLGERTTINCKSSQSVLDSSKNKNSLAWYQQKPGQPPLKLLSWASTRESGIPDR FSGSGSGTDFTLTIDSLQPEDSATYYCQSAHFPIITFGQGTRLEIK
43	LCDR1 AC8 против CD33	искусственная	ак	KSSQSVLDSSKNKNSLA
44	LCDR2 AC8 против CD33	искусственная	ак	WASTRES
45	LCDR3 AC8 против CD33	искусственная	ак	QSAHFPIIT
46	VL AC8 против CD33	искусственная	нт	GACATCGTGATGACACAGTCTCCAGACTCCCTGACTGTGTCTCTGGGCGAGAGGACCACCATCAACT

				GCAAGTCCAGCCAGAGTGTTTTAGACAGCTCCAAGAATAAGAACTCCTTAGCTTGGTACCAGCAGAA ACCAGGACAGCCTCCTAAATTACTCCTTTCTGGGCATCTACGCGGGAATCCGGGATCCCTGACCGA TTCAGTGGCAGCGGGTCTGGGACAGATTTCACTCTCACTATTGACAGCCTGCAGCCTGAAGATTCTG CAACTTACTATTGTCAACAGTCTGCCACTTCCCGATCACCTTTGGCCAAGGGACACGACTGGAGAT TAAA
47	HL AC8 против CD33	искусственная	ак	QVQLVQSGAEVKKPGESVKVSCKASGYTFTNYGMNVKQAPGQGLKWMGWINTYTGEPYADDFKGR VTMTTDTSTSTAYMEIRNLRNDDTAVYYCARWSWSDGYVYFDYWQGQTTVTVSSGGGSGGGGSGG GGSDIVMTQSPDSLTVSLGERTTINCKSSQSVLDSSKNKNSLAWYQQKPGQPPKLLLSWASTRESGI PDRFSGSGSGTDFTLTIDSLQPEDSATYYCQQSAHFPITFGQGRLEIK
48	HL AC8 против CD33	искусственная	нт	CAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGAGCTGAGGTGAAGAAGCCTGGAGAGTCAGTCAAGGTCTCCTGCA AGGCTAGCGGGTATACCTTCACAACTATGGAATGAACTGGGTGAAGCAGGCTCCAGGACAGGGTTT AAAGTGGATGGGCTGGATAAACACCTACACTGGAGAGCCAACATATGCTGATGACTTCAAGGGACGG GTTACCATGACTACGGATACCTCTACCAGCACTGCCTATATGGAAATCCGCAACCTCAGAAATGATG ACACGGCTGTATATTACTGTGCGCGCTGGAGTTGGAGTGATGGTTACTACGTTTACTTTGACTACTG GGGCCAAGGCACTACGGTCACCGTCTCCTCAGGTGGTGGTGGTTCTGGCGGCGGCGGCTCCGGTGGT GGTGGTTCTGACATCGTGATGACACAGTCTCCAGACTCCCTGACTGTGTCTCTGGGCGAGAGGACCA CCATCAACTGCAAGTCCAGCCAGAGTGTTTTAGACAGCTCCAAGAATAAGAACTCCTTAGCTTGGTA CCAGCAGAAACCAGGACAGCCTCCTAAATTACTCCTTTCTGGGCATCTACGCGGGAATCCGGGATC CCTGACCGATTCACTGGCAGCGGGTCTGGGACAGATTTCACTCTCACTATTGACAGCCTGCAGCCTG AAGATTCTGCAACTTACTATTGTCAACAGTCTGCCACTTCCCGATCACCTTTGGCCAAGGGACACG ACTGGAGATTAAA
49	HL AC8 против CD33 x HL H2C	искусственная	ак	QVQLVQSGAEVKKPGESVKVSCKASGYTFTNYGMNVKQAPGQGLKWMGWINTYTGEPYADDFKGR VTMTTDTSTSTAYMEIRNLRNDDTAVYYCARWSWSDGYVYFDYWQGQTTVTVSSGGGSGGGGSGG GGSDIVMTQSPDSLTVSLGERTTINCKSSQSVLDSSKNKNSLAWYQQKPGQPPKLLLSWASTRESGI PDRFSGSGSGTDFTLTIDSLQPEDSATYYCQQSAHFPITFGQGRLEIKSGGGGSEVQLVESGGGLV QPGGSLKLSCAASGFTFNKYAMNWRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKN TAYLQMNNLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYISYWAYWGQTLVTVSSGGGSGGGGSGGGGSGTQVVTQ EPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTSGYYPNWVQQKPGQAPRGLIGGTFKFLAPGTPARFSGSLGGA ALTLGVQPEDEAEYYCALWYSNRWVFGGGTKLTVL
50	HL AC8 против CD33 x HL H2C	искусственная	нт	CAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGAGCTGAGGTGAAGAAGCCTGGAGAGTCAGTCAAGGTCTCCTGCA AGGCTAGCGGGTATACCTTCACAACTATGGAATGAACTGGGTGAAGCAGGCTCCAGGACAGGGTTT AAAGTGGATGGGCTGGATAAACACCTACACTGGAGAGCCAACATATGCTGATGACTTCAAGGGACGG GTTACCATGACTACGGATACCTCTACCAGCACTGCCTATATGGAAATCCGCAACCTCAGAAATGATG ACACGGCTGTATATTACTGTGCGCGCTGGAGTTGGAGTGATGGTTACTACGTTTACTTTGACTACTG GGGCCAAGGCACTACGGTCACCGTCTCCTCAGGTGGTGGTGGTTCTGGCGGCGGCGGCTCCGGTGGT GGTGGTTCTGACATCGTGATGACACAGTCTCCAGACTCCCTGACTGTGTCTCTGGGCGAGAGGACCA CCATCAACTGCAAGTCCAGCCAGAGTGTTTTAGACAGCTCCAAGAATAAGAACTCCTTAGCTTGGTA CCAGCAGAAACCAGGACAGCCTCCTAAATTACTCCTTTCTGGGCATCTACGCGGGAATCCGGGATC CCTGACCGATTCACTGGCAGCGGGTCTGGGACAGATTTCACTCTCACTATTGACAGCCTGCAGCCTG

				AAGATTCTGCAACTTACTATTGTCAACAGTCTGCCCACCTTCCCGATCACCTTTGGCCAAGGGACACG ACTGGAGATTAAATCCGGAGGTGGTGGCTCCGAGGTGCAGCTGGTCGAGTCTGGAGGAGGATTGGTG CAGCCTGGAGGGTCATTGAAACTCTCATGTGCAGCCTCTGGATTACCTTCAATAAGTACGCCATGA ACTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGAAAGGGTTTGGAAATGGGTGCTCGCATAAGAAAGTAAATATAATAA TTATGCAACATATTATGCCGATTCAAGTCAAAGACAGGTTACCATCTCCAGAGATGATTCAAAAAAC ACTGCCATCTACAAATGAACAACTTGAAAACTGAGGACACTGCCGTGTACTACTGTGTGAGACATG GGAACCTTCGGTAATAGCTACATATCCTACTGGGCTTACTGGGGCCAAGGGACTCTGGTCACCGTCTC CTCAGGTGGTGGTGGTTCTGGCGGCGGCGGCTCCGGTGGTGGTGGTTCTCAGACTGTTGTGACTCAG GAACCTTCACTCACCGTATCACCTGGTGGAAACAGTCACACTCACTTGTGGCTCCTCGACTGGGGCTG TTACATCTGGCTACTACCCAACTGGGTCCAACAAAAACCAGGTGAGGCACCCCGTGGTCTAATAGG TGGGACTAAGTTCCCTCGCCCCCGTACTCCTGCCAGATTCTCAGGCTCCCTGCTTGGAGGCAAGGCT GCCCCTCACCTCTCAGGGGTACAGCCAGAGGATGAGGCAGAAATATTACTGTGCTCTATGGTACAGCA ACCGCTGGGTGTTTCGGTGGAGGAACCAAACTGACTGTCCCTA
51	HL AC8 против CD33 x HL F12Q	искусственная	ак	QVQLVQSGAEVKKPGESVKVSCKASGYTFITNYGMNWVKQAPGQGLKWMGWINTYTGEPYADDFKGR VTMTTDTSTSTAYMEIRNLNRNDDTAVYYCARWSWSDGYVYFDYWGQGTITVTVSSGGGSGGGSGG GGSDIVMTQSPDSLTVSLGERTTINCKSSQSVLDS SKNKNLAWYQQKPGQPPKLLLSWASTRESGI PDRFSGSGSGTDFTLTIDSLQPEDSATYYCQQSAHFPITFGQGTREIKSGGGGSEVQLVESGGGLV QPGGSLKLSCAASGFTFNSYAMNWVRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYYADSVKGRFTISRDDSKN TAYLQMNNLKTEDTAVYYCVRHGNFNGNSYVSWWYWGQGTITVTVSSGGGSGGGSGGGSGTQTVVTQ EPSLTVSPGGTITLTCSSTGAVTSGNYPNWVQQKPGQAPRGLIGGTGKFLAPGTPARFSGSLLGGKA ALTLSGVQPEDEAEYYCVLWYSNRWVFGGGTKLTVL
52	HL AC8 против CD33 x HL F12Q	искусственная	нт	CAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGAGCTGAGGTGAAGAAGCCTGGAGAGTCAGTCAAGGTCTCCTGCA AGGCTAGCGGGTATACCTTCACAACTATGGAATGAACTGGGTGAAGCAGGCTCCAGGACAGGGTTT AAAGTGGATGGGCTGGATAAACACCTACACTGGAGAGCCAACATATGCTGATGACTTCAAGGACGG GTTACCATGACTACGGATACCTCTACCAGCACTGCCATATATGGAAATCCGCAACCTCAGAAATGATG ACACGGCTGTATATTACTGTGCGCGCTGGAGTTGGAGTGATGGTTACTACGTTTACTTTGACTACTG GGGCCAAGGCACTACGGTCACCGTCTCCTCAGGTGGTGGTGGTTCTGGCGGCGGCGGCTCCGGTGGT GGTGGTTCTGACATCGTGATGACACAGTCTCCAGACTCCCTGACTGTGTCTCTGGGCGAGAGGACCA CCATCAACTGCAAGTCCAGCCAGAGTGTTTTAGACAGCTCCAAGAATAAGAACTCCTTAGCTTGGTA CCAGCAGAAACCAGGACAGCTCCTAAATTACTCCTTTCTGGGCATCTACGCGGGAATCCGGGATC CCTGACCGATTCAAGTGGCAGCGGGTCTGGGACAGATTTCACTCTCACTATTGACAGCTGCAGCTG AAGATTCTGCAACTTACTATTGTCAACAGTCTGCCCACCTTCCCGATCACCTTTGGCCAAGGGACACG ACTGGAGATTAAATCCGGAGGTGGTGGCTCCGAGGTGCAGCTGGTCGAGTCTGGAGGAGGATTGGTG CAGCCTGGAGGGTCATTGAAACTCTCATGTGCAGCCTCTGGATTACCTTCAATAGCTACGCCATGA ACTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGAAAGGGTTTGGAAATGGGTGCTCGCATAAGAAAGTAAATATAATAA TTATGCAACATATTATGCCGATTCAAGTCAAAGGACAGGTTACCATCTCCAGAGATGATTCAAAAAAC ACTGCCATCTACAAATGAACAACTTGAAAACTGAGGACACTGCCGTGTACTACTGTGTGAGACATG GGAACCTTCGGTAATAGCTACGTTTCTGGTGGGCTTACTGGGGCCAAGGGACTCTGGTCACCGTCTC CTCAGGTGGTGGTGGTTCTGGCGGCGGCGGCTCCGGTGGTGGTGGTTCTCAGACTGTTGTGACTCAG

				GAACCTTCACTCACCGTATCACCTGGTGGAACAGTCACACTCACTTGTGGCTCCTCGACTGGGGCTG TTACATCTGGCAACTACCCAACTGGGTCCAACAAAAACCAGGTCAGGCACCCCGTGGTCTAATAGG TGGGACTAAGTTCCTCGCCCCCGGTACTCCTGCCAGATTCTCAGGCTCCCTGCTTGGAGGCAAGGCT GCCCCTCACCTCTCAGGGGTACAGCCAGAGGATGAGGCAGAAATATTACTGTGTTCTATGGTACAGCA ACCGCTGGGTGTTTCGGTGGAGGAACCAAACCTGACTGTCCTA
53	HL AC8 против CD33 x HL I2C	искусственная	ак	QVQLVQSGAEVKKPGESVKVSCKASGYTFTNYGMNWVKQAPGQGLKWMGWINTYTGEPYADDFKGR VTMTTDTSTSTAYMEIRNLRNDDTAVYYCARWSWSDGYVYFDYWGQGTITVTVSSGGGGSGGGSGG GGSDIVMTQSPDSLTVSLGERTTINCKSSQSVLDSSKNKNSLAWYQQKPGQPPKLLLSWASTRESGI PDRFSGSGSGTDFTLTIDSLQPEDSATYYCQQSAHFPITFGQGTREIKSGGGGSEVQLVESGGGLV QPGGSLKLSCAASGFTFNKYAMNWVRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKN TAYLQMNNLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYISYWAYWGQGLTVTVSSGGGGSGGGSGGGSSQTVVTQ EPSLTVSPGGTVTLTCGSSSTGAVTSGNYPNWVQQKPGQAPRGLIGGTKFLAPGTPARFSGSLLGKA ALTLSGVQPEDEAEYYCVLWYSNRWVFGGGTKLTVL
54	HL AC8 против CD33 x HL I2C	искусственная	нт	CAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGAGCTGAGGTGAAGAAGCCTGGAGAGTCAGTCAAGGTCTCCTGCA AGGCTAGCGGGTATACCTTCACAACTATGGAATGAACGGGTGAAGCAGGCTCCAGGACAGGGTTT AAAGTGGATGGGCTGGATAAACACCTACACTGGAGAGCCAACATATGCTGATGACTTCAAGGGACGG GTTACCATGACTACGGATACCTCTACCAGCACTGCCATATATGGAAATCCGCAACCTCAGAAATGATG ACACGGCTGTATATTACTGTGCGCGCTGGAGTTGGAGTGATGGTTACTACGTTTACTTTGACTACTG GGGCCAAGGCACTACGGTCACCGTCTCCTCAGGTGGTGGTGGTCTGGCGGCGGCGGCTCCGGTGGT GGTGGTCTGACATCGTGATGACACAGTCTCCAGACTCCCTGACTGTGTCTCTGGGCGAGAGGACCA CCATCAACTGCAAGTCCAGCCAGAGTGTTTTAGACAGCTCCAAGAATAAGAACCTCTTAGCTTGTA CCAGCAGAAACCAGGACAGCCTCCTAAATTACTCCTTTCTGGGCATCTACGCGGGGAATCCGGGATC CCTGACCGATTCACTGGCAGCGGGTCTGGGACAGATTTCACTCTCACTATTGACAGCCTGCAGCCTG AAGATTCTGCAACTTACTATTGTCAACAGTCTGCCCACCTCCCGATCACCTTTGGCCAAGGGACACG ACTGGAGATTAAATCCGGAGGTGGTGGCTCCGAGGTGCAGCTGGTCGAGTCTGGAGGAGGATTGGTG CAGCCTGGAGGGTCATTGAAACTCTCATGTGCAGCCTCTGGATTCACTTCAATAAGTACGCCATGA ACTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGAAAGGGTTTGGAAATGGGTGCTCGCATAAGAAATAAATAATAA TTATGCAACATATTATGCCGATTCACTGAAAGACAGGTTCAACATCTCCAGAGATGATTCAAAAAAC ACTGCCTATCTACAAATGAACAACTTGAAAACTGAGGACACTGCCGTGTACTACTGTGTGAGACATG GGAACCTTCGGTAATAGCTACATATCCTACTGGGCTTACTGGGGCCAAGGGACTCTGGTCACCGTCTC CTCAGGTGGTGGTGGTCTGGCGGCGGCGGCTCCGGTGGTGGTGGTCTCAGACTGTTGTGACTCAG GAACCTTCACTCACCGTATCACCTGGTGGAACAGTCACACTCACTTGTGGCTCCTCGACTGGGGCTG TTACATCTGGCAACTACCCAACTGGGTCCAACAAAAACCAGGTCAGGCACCCCGTGGTCTAATAGG TGGGACTAAGTTCCTCGCCCCCGGTACTCCTGCCAGATTCTCAGGCTCCCTGCTTGGAGGCAAGGCT GCCCCTCACCTCTCAGGGGTACAGCCAGAGGATGAGGCAGAAATATTACTGTGTTCTATGGTACAGCA ACCGCTGGGTGTTTCGGTGGAGGAACCAAACCTGACTGTCCTA
55	VH AH11 против CD33	искусственная	ак	QVQLVQSGAEVKKPGESVKVSCKASGYTFTNYGMNWVKQAPGQGLKWMGWINTYTGEPYADDFKGR VTMTSDTSTSTAYMEISSLRSDDTAVYYCARWSWSDGYVYFDYWGQGTITVTVSS

56	HCDR1 AH11 против CD33	искусственная	ак	NYGMN
57	HCDR2 AH11 против CD33	искусственная	ак	WINTYTGEPTYADDFKG
58	HCDR3	искусственная	ак	WSWSDGYVYFDY
59	VH AH11 против CD33	искусственная	нт	CAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGAGCTGAGGTGAAGAAGCCTGGAGAGTCAGTCAAGGTCTCCTGCA AGGCTAGCGGGTATACCTTCACAACTATGGAATGAACTGGGTGAAGCAGGCTCCAGGACAGGGTTT AAAGTGGATGGGCTGGATAAACACCTACACTGGAGAGCCAACATATGCTGATGACTTCAAGGGACGG GTTACCATGACTTCGGATACCTCTACCAGCACTGCCTATATGGAAATCAGCAGCCTCAGAAGTGATG ACACGGCTGTATATTACTGTGCGCGCTGGAGTTGGAGTGATGGTTACTACGTTTACTTTGACTACTG GGGCCAAGGCACTACGGTCACCGTCTCCTCA
60	VL AH11 против CD33	искусственная	ак	DIVMTQSPDSLTVSLGERTTINCKSSQSVLDSSKNKNSLAWYQQKPGQPPKLLLSWASTRESGIPDR FSGSGSGTDFTLTIDSLQPEDSATYYCQQSAHFPIITFGQGRLEIK
61	LCDR1 AH11 против CD33	искусственная	ак	KSSQSVLDSSKNKNSLA
62	LCDR2 AH11 против CD33	искусственная	ак	WASTRES
63	LCDR3 AH11 против CD33	искусственная	ак	QQSAHFPIIT
64	VL AH11 против CD33	искусственная	нт	GACATCGTGATGACACAGTCTCCAGACTCCCTGACTGTGTCTCTGGGCGAGAGGACCACCATCAACT GCAAGTCCAGCCAGAGTGTTTTAGACAGCTCCAAGAATAAGAACTCCTTAGCTTGGTACCAGCAGAA ACCAGGACAGCCTCCTAAATTACTCCTTTCTGGGCATCTACGCGGGAATCCGGGATCCCTGACCGA TTCAGTGGCAGCGGTCTGGGACAGATTTCACTCTCACTATTGACAGCCTGCAGCCTGAAGATTCTG CAACTTACTATTGTCAACAGTCTGCCACTTCCCGATCACCTTTGGCCAAGGGACACGACTGGAGAT TAAA
65	HL AH11 против CD33	искусственная	ак	QVQLVQSGAEVKKPGESVKVSKASGYTFTNYGMNWKQAPGQGLKWMGWINTYTGEPTYADDFKGR VTMTSDTSTSTAYMEISSLRSDDTAVYYCARWSWSDGYVYFDYWGQGTITVTVSSGGGGSGGGSGG GGSDIVMTQSPDSLTVSLGERTTINCKSSQSVLDSSKNKNSLAWYQQKPGQPPKLLLSWASTRESGI PDRFSGSGSGTDFTLTIDSLQPEDSATYYCQQSAHFPIITFGQGRLEIK
66	HL AH11 против CD33	искусственная	нт	CAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGAGCTGAGGTGAAGAAGCCTGGAGAGTCAGTCAAGGTCTCCTGCA AGGCTAGCGGGTATACCTTCACAACTATGGAATGAACTGGGTGAAGCAGGCTCCAGGACAGGGTTT AAAGTGGATGGGCTGGATAAACACCTACACTGGAGAGCCAACATATGCTGATGACTTCAAGGGACGG GTTACCATGACTTCGGATACCTCTACCAGCACTGCCTATATGGAAATCAGCAGCCTCAGAAGTGATG ACACGGCTGTATATTACTGTGCGCGCTGGAGTTGGAGTGATGGTTACTACGTTTACTTTGACTACTG GGGCCAAGGCACTACGGTCACCGTCTCCTCAGGTGGTGGTGGTTCTGGCGCGCGCGCTCCGGTGGT

				GGTGGTTCTGACATCGTGATGACACAGTCTCCAGACTCCCTGACTGTGTCTCTGGGCGAGAGGACCA CCATCAACTGCAAGTCCAGCCAGAGTGTTTTAGACAGCTCCAAGAATAAGAACTCCTTAGCTTGGTA CCAGCAGAAACCAGGACAGCCTCCTAAATTACTCCTTTCTGGGCATCTACGCGGGAATCCGGGATC CCTGACCGATTCACTGGCAGCGGGTCTGGGACAGATTTCACTCTCACTATTGACAGCCTGCAGCCTG AAGATTCTGCAACTTACTATTGTCAACAGTCTGCCCACTTCCCGATCACCTTTGGCCAAGGGACACG ACTGGAGATTAAA
67	HL AH11 против CD33 x HL H2C	искусственная	ак	QVQLVQSGAEVKKPGESVKVSCKASGYTFITNYGMNWVKQAPGQGLKWMGWINTYTGEPYADDFKGR VTMTSDTSTSTAYMEISSLRSDDTAVYYCARWSWSGDYVYFDYWGQGTITVTVSSGGGSGGGGSGG GGSDIVMTQSPDSLTVSLGERTTINCKSSQSVLDSSKNKNSLAWYQQKPGQPPKLLLSWASTRESGI PDRFSGSGSGTDFTLTIDSLQPEDSATYYCQQAHPITFGQGTREIKSGGGGSEVQLVESGGGLV QPGGSLKLSCAASGFTFNKYAMNWVRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKN TAYLQMNNLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYISYWAYWGQGLTVTVSSGGGSGGGGSGGGGSGTVVTQ EPSLTVSPGGTITLTGSSSTGAVTSGYYPNWVQQKPGQAPRGLIGGTFKFLAPGTPARFSGSLLGGKA ALTLSGVQPEDEAEYYCALWYSNRWVFGGGTKLTVL
68	HL AH11 против CD33 x HL H2C	искусственная	нт	CAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGAGCTGAGGTGAAGAAGCCTGGAGAGTCAGTCAAGGTCTCCTGCA AGGCTAGCGGGTATACCTTCACAACTATGGAATGAACTGGGTGAAGCAGGCTCCAGGACAGGGTTT AAAGTGGATGGGCTGGATAAACACCTACACTGGAGAGCCAACATATGCTGATGACTTCAAGGGACGG GTTACCATGACTTCGGATACCTCTACCAGCACTGCCTATATGGAATCAGCAGCCTCAGAAAGTGATG ACACGGCTGTATATTACTGTGCGCGCTGGAGTTGGAGTGATGGTTACTACGTTTACTTTGACTACTG GGGCCAAGGCCTACGGTCACCGTCTCCTCAGGTGGTGGTGGTTCTGGCGGCGGCGGCTCCGGTGGT GGTGGTTCTGACATCGTGATGACACAGTCTCCAGACTCCCTGACTGTGTCTCTGGGCGAGAGGACCA CCATCAACTGCAAGTCCAGCCAGAGTGTTTTAGACAGCTCCAAGAATAAGAACTCCTTAGCTTGGTA CCAGCAGAAACCAGGACAGCCTCCTAAATTACTCCTTTCTGGGCATCTACGCGGGAATCCGGGATC CCTGACCGATTCACTGGCAGCGGGTCTGGGACAGATTTCACTCTCACTATTGACAGCCTGCAGCCTG AAGATTCTGCAACTTACTATTGTCAACAGTCTGCCCACTTCCCGATCACCTTTGGCCAAGGGACACG ACTGGAGATTAAATCCGGAGGTGGTGGCTCCGAGGTGCAGCTGGTCGAGTCTGGAGGAGGATTGGTG CAGCCTGGAGGGTCATTGAAACTCTCATGTGCAGCCTCTGGATTACCTTCAATAAGTACGCCATGA ACTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGAAAGGGTTTGAATGGGTGCTCGCATAAGAAAGTAAATATAATAA TTATGCAACATATTATGCCGATTCACTGAAAGACAGGTTCAACATCTCCAGAGATGATTCAAAAAC ACTGCCATCTACAAATGAACAACTTGAACAACTGAGGACACTGCCGTGTACTACTGTGTGAGACATG GGAACCTTCGGTAATAGCTACATATCCTACTGGGCTTACTGGGGCCAAGGGACTCTGGTCACCGTCTC CTCAGGTGGTGGTGGTTCTGGCGGCGGCGGCTCCGGTGGTGGTGGTTCTCAGACTGTTGTGACTCAG GAACCTTCACTCACCGTATCACCTGGTGGAACAGTCACACTCACTTGTGGCTCCTCGACTGGGGCTG TTACATCTGGCTACTACCCAACTGGGTCCAACAAAAACCAGGTCAAGGACCCCGTGGTCTAATAGG TGGGACTAAGTTCTCGCCCCCGTACTCCTGCCAGATTCTCAGGCTCCCTGCTTGGAGGCAAGGCT GCCCCTACCCCTCTCAGGGGTACAGCCAGAGGATGAGGCAGAAATATTACTGTGCTCTATGGTACAGCA ACCGCTGGGTGTTCCGGTGGAGGAACCAACTGACTGTCCTA
69	HL AH11 против CD33 x HL F12Q	искусственная	ак	QVQLVQSGAEVKKPGESVKVSCKASGYTFITNYGMNWVKQAPGQGLKWMGWINTYTGEPYADDFKGR VTMTSDTSTSTAYMEISSLRSDDTAVYYCARWSWSGDYVYFDYWGQGTITVTVSSGGGSGGGGSGG

				GGSDIVMTQSPDSLTVSLGERTTINCKSSQSVDLSSKNKNSLAWYQQKPGQPPKLLLSWASTRESGI PDRFSGSGSGTDFTLTIDSLQPEDSATYYCQQSAHFPIITFGQGTREIKSGGGGSEVQLVESGGGLV QPGGSLKLSCAASGFTFNSYAMNWVRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYYADSVKGRFTISRDDSKN TAYLQMNNLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYVSWWAYWGQGLTVTVSSGGGGSGGGSGGGGSQTVVTQ EPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTSGNYPNWVQQKPGQAPRGLIGGTKFLAPGTPARFSGSLLGGKA ALTLSGVQPEDEAEYYCVLWYSNRWVFGGGTKLTVL
70	HL AH11 против CD33 x HL F12Q	искусственная	нт	CAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGAGCTGAGGTGAAGAAGCCTGGAGAGTCAGTCAAGGTCTCCTGCA AGGCTAGCGGGTATACCTTCACAACTATGGAATGAACTGGGTGAAGCAGGCTCCAGGACAGGGTTT AAAGTGGATGGGCTGGATAAACACCTACACTGGAGAGCCAACATATGCTGATGACTTCAAGGGACGG GTTACCATGACTTCGGATACCTCTACCAGCACTGCCTATATGGAATCAGCAGCCTCAGAAGTGATG ACACGGCTGTATATTACTGTGCGCGCTGGAGTTGGAGTGATGGTTACTACGTTTACTTTGACTACTG GGGCCAAGGCACTACGGTCACCGTCTCCTCAGGTGGTGGTGGTTCTGGCGGCGGGCGGCTCCGGTGGT GGTGGTTCTGACATCGTGATGACACAGTCTCCAGACTCCCTGACTGTGTCTCTGGGCGAGAGGACCA CCATCAACTGCAAGTCCAGCCAGAGTGTTTTAGACAGCTCCAAGAATAAGAACTCCTTAGCTTGGA CCAGCAGAAACCAGGACAGCCTCCTAAATTACTCCTTTCTGGGCATCTACGCGGGAATCCGGGATC CCTGACCGATTCACTGGCAGCGGGTCTGGGACAGATTTCACTCTCACTATTGACAGCCTGCAGCCTG AAGATTCTGCAACTTACTATTGTCAACAGTCTGCCACTTCCCGATCACCTTTGGCCAAGGGACACG ACTGGAGATTAAATCCGGAGGTGGTGGCTCCGAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGAGGAGGATTGGTG CAGCCTGGAGGGTCATTGAACTCTCATGTGCAGCCTCTGGATTCACTTCAATAGCTACGCCATGA ACTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGAAAGGGTTTGGAATGGGTGCTCGCATAGAAAGTAAATATAATAA TTATGCAACATATTATGCCGATTCACTGAAAGGCAGGTTCAACATCTCCAGAGATGATTCAAAAAAC ACTGCCATCTACAAATGAACAACCTTGAAGACTGAGGACACTGCCGTGTACTACTGTGTGAGACATG GGAACCTTCGGTAATAGCTACGTTTCTGGTGGGCTTACTGGGGCCAAGGGACTCTGGTCACCGTCTC CTCAGGTGGTGGTGGTTCTGGCGGCGGGCGGCTCCGGTGGTGGTGGTTCTCAGACTGTTGTGACTCAG GAACCTTCACTCACCGTATCACCTGGTGGAACAGTCACACTCACTTGTGGCTCCTCGACTGGGGCTG TTACATCTGGCAACTACCCAACTGGGTCCAACAAAAACCAGGTCAAGCACCCCGTGGTCTAATAGG TGGGACTAAGTTCCTCGCCCCCGTACTCCTGCCAGATTCTCAGGCTCCCTGCTTGGAGGCAAGGCT GCCCTCACCTCTCAGGGGTACAGCCAGAGGATGAGGCAGAAATATTACTGTGTTCTATGGTACAGCA ACCGCTGGGTGTTCTGGTGGAGGAACCAACTGACTGTCCTA
71	HL AH11 против CD33 x HL I2C	искусственная	ак	QVQLVQSGAEVKKPGESVKVSKASGYTFTNYGMNVKQAPGQGLKWMGWINTYTGEPTYADDFKGR VTMTSDTSTSTAYMEISSLRSDDTAVYYCARWSWSDGYVYFDYWGQGTITVTVSSGGGGSGGGSGG GGSDIVMTQSPDSLTVSLGERTTINCKSSQSVDLSSKNKNSLAWYQQKPGQPPKLLLSWASTRESGI PDRFSGSGSGTDFTLTIDSLQPEDSATYYCQQSAHFPIITFGQGTREIKSGGGGSEVQLVESGGGLV QPGGSLKLSCAASGFTFNKYAMNWVRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYYADSVKDREFTISRDDSKN TAYLQMNNLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYISYWAYWGQGLTVTVSSGGGGSGGGSGGGGSQTVVTQ EPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTSGNYPNWVQQKPGQAPRGLIGGTKFLAPGTPARFSGSLLGGKA ALTLSGVQPEDEAEYYCVLWYSNRWVFGGGTKLTVL
72	HL AH11 против CD33 x HL I2C	искусственная	нт	CAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGAGCTGAGGTGAAGAAGCCTGGAGAGTCAGTCAAGGTCTCCTGCA AGGCTAGCGGGTATACCTTCACAACTATGGAATGAACTGGGTGAAGCAGGCTCCAGGACAGGGTTT

				AAAGTGGATGGGCTGGATAAACACCTACACTGGAGAGCCAACATATGCTGATGACTTCAAGGGACGGG GTTACCATGACTTCGGATACCTCTACCAGCACTGCCATATATGGAAATCAGCAGCCTCAGAAGTGATG ACACGGCTGTATATTACTGTGCGCGCTGGAGTTGGAGTGATGGTTACTACGTTTACTTTGACTACTG GGGCCAAGGCACTACGGTCACCGTCTCCTCAGGTGGTGGTGGTTCTGGCGGCGGCGGCTCCGGTGGT GGTGGTTCTGACATCGTGATGACACAGTCTCCAGACTCCCTGACTGTGTCTCTGGGCGAGAGGACCA CCATCAACTGCAAGTCCAGCCAGAGTGTTTTAGACAGCTCCAAGAATAAGAACTCCTTAGCTTGGA CCAGCAGAAACCAGGACAGCCTCCTAAATTACTCCTTTCTGGGCATCTACGCGGGAATCCGGGATC CCTGACCGATTGAGTGGCAGCGGGTCTGGGACAGATTTCACTCTCACTATTGACAGCCTGCAGCCTG AAGATTCTGCAACTTACTATTGTCAACAGTCTGCCCCTTCCCCTGATCACCTTTGGCCAAGGGACACG ACTGGAGATTAAATCCGGAGGTGGTGGCTCCGAGGTGCAGCTGGTCGAGTCTGGAGGAGGATTGGTG CAGCCTGGAGGGTCATTGAAACTCTCATGTGCAGCCTCTGGATTACCTTCAATAAGTACGCCATGA ACTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGAAAGGGTTTGGAAATGGGTTGCTCGCATAAGAAATAAATAA TTATGCAACATATTATGCCGATTGAGTGAAAGACAGGTTACCATCTCCAGAGATGATTCAAAAAAC ACTGCCATCTACAAATGAACAACCTTAAAACTGAGGACACTGCCGTGTAATACTGTGTGAGACATG GGAACCTTCGGTAATAGCTACATATCCTACTGGGCTTACTGGGGCCAAGGGACTCTGGTCACCGTCTC CTCAGGTGGTGGTGGTTCTGGCGGCGGCGGCTCCGGTGGTGGTGGTTCTCAGACTGTTGTGACTCAG GAACCTTCACTACCGTATCACCTGGTGGAAACAGTCACACTCACTTGTGGCTCCTCGACTGGGGCTG TTACATCTGGCAACTACCCAACTGGGTCCAACAAAAACCAGGTCAGGCACCCCGTGGTCTAATAGG TGGGACTAAGTTCCCTCGCCCCGGTACTCCTGCCAGATTCTCAGGCTCCCTGCTTGGAGGCAAGGCT GCCCTCACCTCTCAGGGGTACAGCCAGAGGATGAGGCAGAATATTACTGTGTTCTATGGTACAGCA ACCGCTGGGTGTTCTGGTGGAGGAACCAACTGACTGTCCTA
73	VH B3 против CD33	искусственная	ак	QVQLVQSGAEVKKPGESVKVSCKASGYTFFTNYGMNWVKQAPGQGLEWMGWINTYTGETNYADKFQGR VTFTSDTSTSTAYMELRNLKSDDTAVYYCARWSWSGYYVYFDYWGQGTTVTVSS
74	HCDR1 B3 против CD33	искусственная	ак	NYGMN
75	HCDR2 B3 против CD33	искусственная	ак	WINTYTGETNYADKFQG
76	HCDR3 B3 против CD33	искусственная	ак	WSWSGYYVYFDY
77	VH B3 против CD33	искусственная	нт	CAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGAGCTGAGGTGAAGAAGCCTGGAGAGTCAGTCAAGGTCTCCTGCA AGGCTAGCGGGTATACCTTCACAACTATGGAATGAACTGGGTGAAGCAGGCTCCAGGACAGGGTTT AGAGTGGATGGGCTGGATAAACACCTACACTGGAGAGACAACTATGCTGATAAGTTCCAGGGACGC GTTACCTTCACTTCGGATACCTCTACCAGCACTGCCATATGGAATCCGCAACCTCAAAAGTGATG ACACGGCTGTATATTACTGTGCGCGCTGGAGTTGGAGTGATGGTTACTACGTTTACTTTGACTACTG GGGCCAAGGCACTACGGTCACCGTCTCCTCA
78	VL B3 против CD33	искусственная	ак	DIVMTQSPDSMTVSLGERTTINCKSSQSVLDSSTNKNLSLAWYQQKPGQPPLKLLSWASTRESGIPDR FSGSGSGTDFTLTIDSLQPEDSATYYCQSAHFPITFGQGRDIK

79	LCDR1 B3 против CD33	искусственная	ак	KSSQSVLDSSTNKNLSLA
80	LCDR2 B3 против CD33	искусственная	ак	WASTRE
81	LCDR3 B3 против CD33	искусственная	ак	QQSAHFPIIT
82	VL B3 против CD33	искусственная	нт	GACATCGTGATGACACAGTCTCCAGACTCCATGACTGTGTCTCTGGGCGAGAGGACCACCATCAACT GCAAGTCCAGCCAGAGTGTTTTAGACAGCTCCACGAATAAGAACTCCTTAGCTTGGTACCAGCAGAA ACCAGGACAGCCTCCTAAATTACTCCTTTCCTGGGCATCTACGCGGGAATCCGGGATCCCTGACCGA TTCAGTGGCAGCGGGTCTGGGACAGATTTCACTCTCACTATTGACAGCCTGCAGCCTGAAGATTCTG CAACTTACTATTGTCAACAGTCTGCCCACTTCCCAGATCACCTTTGGCCAAGGGACACGACTGGACAT TAAA
83	HL B3 против CD33	искусственная	ак	QVQLVQSGAEVKKPGESVKVSCKASGYTFTNYGMNWVKQAPGQGLEWMGWINTYTGETNYADKFQGR VTFTSDTSTSTAYMELRNLSDDTAVYYCARWSWSDGYVYFDYWGQGTITVTVSSGGGSGGGGSGG GGSDIVMTQSPDSMTVSLGERTTINCKSSQSVLDSSTNKNLSLAWYQQKPGQPPKLLLSWASTRESGI PDRFSGSGSGTDFTLTIDSLQPEDSATYYCQQSAHFPIITFGQGTSLDIK
84	HL B3 против CD33	искусственная	нт	CAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGAGCTGAGGTGAAGAAGCCTGGAGAGTCAGTCAAGGTCTCCTGCA AGGCTAGCGGGTATACCTTCACAACTATGGAATGAACTGGGTGAAGCAGGCTCCAGGACAGGGTTT AGAGTGGATGGGCTGGATAAACACCTACACTGGAGAGACAACTATGCTGATAAGTTCCAGGGACGC GTTACCTTCACTTCGGATACCTCTACCAGCACTGCCTATATGGAATCCGCAACCTCAAAAGTGATG ACACGGCTGTATATTACTGTGCGCGCTGGAGTTGGAGTGATGGTTACTACGTTTACTTTGACTACTG GGGCCAAGGCCTACGGTCACCGTCTCCTCAGGTGGTGGTGGTTCTGGCGGCGGCGGCTCCGGTGGT GGTGGTTCTGACATCGTGATGACACAGTCTCCAGACTCCATGACTGTGTCTCTGGGCGAGAGGACCA CCATCAACTGCAAGTCCAGCCAGAGTGTTTTAGACAGCTCCACGAATAAGAACTCCTTAGCTTGGTA CCAGCAGAAACCAGGACAGCCTCCTAAATTACTCCTTTCCTGGGCATCTACGCGGGAATCCGGGATC CCTGACCGATTCACTGGCAGCGGGTCTGGGACAGATTTCACTCTCACTATTGACAGCCTGCAGCCTG AAGATTCTGCAACTTACTATTGTCAACAGTCTGCCCACTTCCCAGATCACCTTTGGCCAAGGGACACG ACTGGACATTAAA
85	HL B3 против CD33 x HL H2C	искусственная	ак	QVQLVQSGAEVKKPGESVKVSCKASGYTFTNYGMNWVKQAPGQGLEWMGWINTYTGETNYADKFQGR VTFTSDTSTSTAYMELRNLSDDTAVYYCARWSWSDGYVYFDYWGQGTITVTVSSGGGSGGGGSGG GGSDIVMTQSPDSMTVSLGERTTINCKSSQSVLDSSTNKNLSLAWYQQKPGQPPKLLLSWASTRESGI PDRFSGSGSGTDFTLTIDSLQPEDSATYYCQQSAHFPIITFGQGTSLDIKSGGGGSEVQLVESGGGLV QPGGSLKLSCAASGFTFNKYAMNWVRQAPGKLEWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKN TAYLQMNNLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYISYWAYWGQGTITVTVSSGGGSGGGGSGGGGSGTQVVTQ EPLTQVSPGGTVTLTCSSTGAVTSGYYPNWWQKPGQAPRGLIGGTFKFLAPGTPARFSGSLLGGKA ALTLSGVQPEDEAEYYCALWYSNRWVFGGGTKLTVL
86	HL B3 против CD33 x HL H2C	искусственная	нт	CAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGAGCTGAGGTGAAGAAGCCTGGAGAGTCAGTCAAGGTCTCCTGCA AGGCTAGCGGGTATACCTTCACAACTATGGAATGAACTGGGTGAAGCAGGCTCCAGGACAGGGTTT AGAGTGGATGGGCTGGATAAACACCTACACTGGAGAGACAACTATGCTGATAAGTTCCAGGGACGC GTTACCTTCACTTCGGATACCTCTACCAGCACTGCCTATATGGAATCCGCAACCTCAAAAGTGATG

				ACACGGCTGTATATTACTGTGCGCGCTGGAGTTGGAGTGATGGTTACTACGTTTACTTTGACTACTG GGGCCAAGGCACCTACGGTCACCGTCTCCTCAGGTGGTGGTGGTTCTGGCGGCGGCGGCTCCGGTGGT GGTGGTTCTGACATCGTGATGACACAGTCTCCAGACTCCATGACTGTGTCTCTGGGCGAGAGGACCA CCATCAACTGCAAGTCCAGCCAGAGTGTTTTAGACAGCTCCACGAATAAGAACTCCTTAGCTTGGTA CCAGCAGAAACCAGGACAGCCTCCTAAATTACTCCTTTCTGGGCATCTACGCGGGAATCCGGGATC CCTGACCGATTCACTGGCAGCGGGTCTGGGACAGATTTCACTCTCACTATTGACAGCCTGCAGCCTG AAGATTCTGCAACTTACTATTGTCAACAGTCTGCCCACTTCCCGATCACCTTTGGCCAAGGGACACG ACTGGACATTAAATCCGGAGGTGGTGGCTCCGAGGTGCAGCTGGTCGAGTCTGGAGGAGGATTGGTG CAGCCTGGAGGGTCATTGAAACTCTCATGTGCAGCCTCTGGATTACCTTCAATAAGTACGCCATGA ACTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGAAAGGGTTTGGAAATGGGTTGCTCGCATAAGAAATAAATAATAA TTATGCAACATATTATGCCGATTCACTGAAAGACAGGTTCAACATCTCCAGAGATGATTCAAAAAAC ACTGCCATCTACAAATGAACAACTTGAAGCTGAGGACACTGCCGTGTAATACTGTGTGAGACATG GGAACCTTCGGTAATAGCTACATATCCTACTGGGCTTACTGGGGCCAAGGGACTCTGGTCACCGTCTC CTCAGGTGGTGGTGGTTCTGGCGGCGGCGGCTCCGGTGGTGGTGGTTCTCAGACTGTTGTGACTCAG GAACCTTCACTCACCGTATCACCTGGTGGAAACAGTCACTCACTTGTGGCTCCTCGACTGGGGCTG TTACATCTGGCTACTACCCAACTGGGTCCAACAAAAACCAGGTGAGGCACCCCGTGGTCTAATAGG TGGGACTAAGTTCTCGCCCCCGGTACTCCTGCCAGATTCTCAGGCTCCCTGCTTGGAGGCAAGGCT GCCCTCACCTCTCAGGGGTACAGCCAGAGGATGAGGCAGAATAATTACTGTGCTCTATGGTACAGCA ACCGCTGGGTGTTCTGGTGGAGGAACCAACTGACTGTCTTA
87	HL B3 против CD33 x HL F12Q	искусственная	ак	QVQLVQSGAEVKKPGESVKVSKASGYTFITNYGMNWKQAPQGLEWMGWINTYTGETNYADKFKQGR VTFTSDTSTSTAYMELRNLSDDTAVYYCARWSWSDGYVYFDYWQGTTVTVSSGGGSGGGSGGG GGSDIVMTQSPDSMTVSLGERTTINCKSSQSVLDSSTNKNLSLAWYQQKPGQPPKLLLSWASTRESGI PDRFSGSGSGTDFTLTIDSLQPEDSATYYCQQAHPFIFGQGTRLDIKSGGGGSEVQLVESGGGLV QPGGSLKLSCAASGFTFNSYAMNWVRQAPGKLEWVARIRSKYNNYATYYADSVKGRFTISRDDSKN TAYLQMNNLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYVSWWAYWGQTLTVTVSSGGGSGGGSGGGGSGTQVVTQ EPSTLTVSPGGTVTLTCSSTGAVTSGNYPNWVQQKPGQAPRGLIGGTFKFLAPGTPARFSGSLLGGKA ALTLSGVQPEDEAEYYCVLWYSNRWVFGGGTKLTVL
88	HL B3 против CD33 x HL F12Q	искусственная	нт	CAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGAGCTGAGGTGAAGAAGCCTGGAGAGTCAGTCAAGGTCTCCTGCA AGGCTAGCGGGTATACCTTCACAACTATGGAATGAACTGGGTGAAGCAGGCTCCAGGACAGGGTTT AGAGTGGATGGGCTGGATAAACACCTACACTGGAGAGACAACTATGCTGATAAGTTCCAGGGACGC GTTACCTTCACTTCGGATACCTCTACCAGCACTGCCTATATGGAACCTCCGCAACCTCAAAAGTGATG ACACGGCTGTATATTACTGTGCGCGCTGGAGTTGGAGTGATGGTTACTACGTTTACTTTGACTACTG GGGCCAAGGCACCTACGGTCACCGTCTCCTCAGGTGGTGGTGGTTCTGGCGGCGGCGGCTCCGGTGGT GGTGGTTCTGACATCGTGATGACACAGTCTCCAGACTCCATGACTGTGTCTCTGGGCGAGAGGACCA CCATCAACTGCAAGTCCAGCCAGAGTGTTTTAGACAGCTCCACGAATAAGAACTCCTTAGCTTGGTA CCAGCAGAAACCAGGACAGCCTCCTAAATTACTCCTTTCTGGGCATCTACGCGGGAATCCGGGATC CCTGACCGATTCACTGGCAGCGGGTCTGGGACAGATTTCACTCTCACTATTGACAGCCTGCAGCCTG AAGATTCTGCAACTTACTATTGTCAACAGTCTGCCCACTTCCCGATCACCTTTGGCCAAGGGACACG ACTGGACATTAAATCCGGAGGTGGTGGCTCCGAGGTGCAGCTGGTCGAGTCTGGAGGAGGATTGGTG

				CAGCCTGGAGGGTCATTGAAACTCTCATGTGCAGCCTCTGGATTACACCTTCAATAGCTACGCCATGA ACTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGAAAGGGTTTGGAAATGGGTTGCTCGCATAAGAAAGTAAATATAATAA TTATGCAACATATTATGCCGATTCAAGTAAAGGCAGGTTACCATCTCCAGAGATGATTCAAAAAAC ACTGCCATCTACAAATGAACAACTTGAAACTGAGGACACTGCCGTGTACTACTGTGTGAGACATG GGAACCTTCGGTAATAGCTACGTTTCTGGTGGGCTTACTGGGGCCAAGGGACTCTGGTCACCGTCTC CTCAGGTGGTGGTGGTTCTGGCGGCGGCGGCTCCGGTGGTGGTGGTTCTCAGACTGTTGTGACTCAG GAACCTTCACTACCGTATCACCTGGTGGAAACAGTCACACTCACTTGTGGCTCCTCGACTGGGGCTG TTACATCTGGCAACTACCCAACTGGGTCCAACAAAAACCAGGTCAGGCACCCCGTGGTCTAATAGG TGGGACTAAGTTCCCTCGCCCCGGTACTCCTGCCAGATTCTCAGGCTCCCTGCTTGGAGGCAAGGCT GCCCTCACCTCTCAGGGGTACAGCCAGAGGATGAGGCAGAATATTACTGTGTTCTATGGTACAGCA ACCGCTGGGTGTTCTGGTGGAGGAACCAAACCTGACTGTCCTA
89	HL B3 против CD33 x HL I2C	искусственная	ак	QVQLVQSGAEVKKPGESVKVSCKASGYTFTNYGMNWVKQAPGQGLEWMGWINTYTGETNYADKFQGR VTFTSDTSTSTAYMELRNLSDDTAVYYCARWSWSGYYVYFDYWGQGTITVTVSSGGGSGGGSGGG GGSDIVMTQSPDSMTVSLGERTTINCKSSQSVLDSSTNKNLSLAWYQQKPGQPPKLLLSWASTRESGI PDRFSGSGSGTDFTLTIDSLQPEDSATYYCQQAHPFITFGQGTRLDIKSGGGGSEVQLVESGGGLV QPGGSLKLSCAASGFTFNKYAMNWVRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRETI SRDDSKN TAYLQMNNLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYISYWAYWGQGLTVTVSSGGGSGGGSGGGSGQTVVTQ EPSLTVSPGGTITLTGSSSTGAVTSGNYPNWVQKPGQAPRGLIGGTFKFLAPGTPARFSGSLLGKA ALTLISGVQPEDEAEYICVLWYSNRWVFGGGTKLTVL
90	HL B3 против CD33 x HL I2C	искусственная	нт	CAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGAGCTGAGGTGAAGAAGCCTGGAGAGTCAGTCAAGGTCTCCTGCA AGGCTAGCGGGTATACCTTCACAAACTATGGAATGAACTGGGTGAAGCAGGCTCCAGGACAGGGTTT AGAGTGGATGGGCTGGATAAACACCTACACTGGAGAGACAACTATGCTGATAAGTTCCAGGGACGC GTTACCTTCACTTCGGATACCTCTACCAGCACTGCCTATATGGAACCTCCGCAACCTCAAAAGTGATG ACACGGCTGTATATTACTGTGCGCGCTGGAGTTGGAGTGATGGTTACTACGTTTACTTTGACTACTG GGGCCAAGGCACTACGGTCACCGTCTCCTCAGGTGGTGGTGGTTCTGGCGGCGGCGGCTCCGGTGGT GGTGGTTCTGACATCGTGATGACACAGTCTCCAGACTCCATGACTGTGTCTCTGGGCGAGAGGACCA CCATCAACTGCAAGTCCAGCCAGAGTGTTTTAGACAGCTCCACGAATAAGAACTCCTTAGCTTGGTA CCAGCAGAAACCAGGACAGCCTCCTAAATTACTCCTTTCTGGGCATCTACGCGGGAATCCGGGATC CCTGACCGATTCAAGTGGCAGCGGGTCTGGGACAGATTTCACTCTCACTATTGACAGCCTGCAGCCTG AAGATTCTGCAACTTACTATTGTCAACAGTCTGCCCACTTCCCGATCACCTTTGGCCAAGGGACACG ACTGGACATTAAATCCGGAGGTGGTGGCTCCGAGGTGCAGCTGGTCGAGTCTGGAGGAGGATTGGTG CAGCCTGGAGGGTCATTGAAACTCTCATGTGCAGCCTCTGGATTACACCTTCAATAAGTACGCCATGA ACTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGAAAGGGTTTGGAAATGGGTTGCTCGCATAAGAAAGTAAATATAATAA TTATGCAACATATTATGCCGATTCAAGTAAAGACAGGTTACCATCTCCAGAGATGATTCAAAAAAC ACTGCCATCTACAAATGAACAACTTGAAACTGAGGACACTGCCGTGTACTACTGTGTGAGACATG GGAACCTTCGGTAATAGCTACATATCTACTGGGCTTACTGGGGCCAAGGGACTCTGGTCACCGTCTC CTCAGGTGGTGGTGGTTCTGGCGGCGGCGGCTCCGGTGGTGGTGGTTCTCAGACTGTTGTGACTCAG GAACCTTCACTACCGTATCACCTGGTGGAAACAGTCACACTCACTTGTGGCTCCTCGACTGGGGCTG TTACATCTGGCAACTACCCAACTGGGTCCAACAAAAACCAGGTCAGGCACCCCGTGGTCTAATAGG

				TGGGACTAAGTTCCTCGCCCCCGGTACTCCTGCCAGATTCTCAGGCTCCCTGCTTGGAGGCAAGGCT GCCCTCACCCCTCTCAGGGGTACAGCCAGAGGATGAGGCAGAATATTACTGTGTTCTATGGTACAGCA ACCGCTGGGTGTTCCGGTGGAGGAACCAAACCTGACTGTCCTA
91	VH F2 против CD33	искусственная	ак	QVQLVQSGAEVKKPGESVKVSCKASGYTFTNYGMNWVKQAPGQGLEWMGWINTYTGETNYADKFQGR VTFTSDTSTSTAYMELRNLKSDDTAVYYCARWSWSDGYVYFDYWGQGTTVTVSS
92	HCDR1 F2 против CD33	искусственная	ак	NYGMN
93	HCDR2 F2 против CD33	искусственная	ак	WINTYTGETNYADKFQG
94	HCDR3 F2 против CD33	искусственная	ак	WSWSDGYVYFDY
95	VH F2 против CD33	искусственная	нт	CAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGAGCTGAGGTGAAGAAGCCTGGAGAGTCAGTCAAGGTCTCCTGCA AGGCTAGCGGGTATACCTTCACAACTATGGAATGAACTGGGTGAAGCAGGCTCCAGGACAGGGTTT AGAGTGGATGGGCTGGATAAACACCTACACTGGAGAGACAACTATGCTGATAAGTTCCAGGGACGC GTTACCTTCACTTCGGATACCTCTACCAGCACTGCCTATATGGAACCTCCGCAACCTCAAAGTGATG ACACGGCTGTATATTACTGTGCGCGCTGGAGTTGGAGTGATGGTTACTACGTTTACTTTGACTACTG GGCCAAGGCACTACGGTCACCGTCTCCTCA
96	VL F2 против CD33	искусственная	ак	DIVMTQSPDLSVSLGERTTINCKSSQSVLDSSTNKNLSLAWYQQKPGQPPKLLLSWASTRESGI PDR FSGSGSGTDFTLTIDSLQPEDSATYYCQQSAHFPITFGQGRLEIK
97	LCDR1 F2 против CD33	искусственная	ак	KSSQSVLDSSTNKNLSLA
98	LCDR2 F2 против CD33	искусственная	ак	WASTRES
99	LCDR3 F2 против CD33	искусственная	ак	QQSAHFPIT
100	VL F2 против CD33	искусственная	нт	GACATCGTGATGACACAGTCTCCAGACTCCCTGTCTGTGTCTCTGGGCGAGAGGACCACCATCAACT GCAAGTCCAGCCAGAGTGTTTTAGACAGCTCCACGAATAAGAACTCCTTAGCTTGGTACCAGCAGAA ACCAGGACAGCCTCCTAAATTACTCCTTTCTGGGCATCTACGCGGGAATCCGGGATCCCTGACCGA TTCAGTGGCAGCGGTCTGGGACAGATTTCACTCTCACTATTGACAGCCTGCAGCCTGAAGATTCTG CAACTTACTATTGTCAACAGTCTGCCCACTTCCCGATCACCTTTGGCCAAGGGACACGACTGGAGAT TAAA
101	HL F2 против CD33	искусственная	ак	QVQLVQSGAEVKKPGESVKVSCKASGYTFTNYGMNWVKQAPGQGLEWMGWINTYTGETNYADKFQGR VTFTSDTSTSTAYMELRNLKSDDTAVYYCARWSWSDGYVYFDYWGQGTTVTVSSGGGGSGGGSGG GGSDIVMTQSPDLSVSLGERTTINCKSSQSVLDSSTNKNLSLAWYQQKPGQPPKLLLSWASTRESGI PDRFSGSGSGTDFTLTIDSLQPEDSATYYCQQSAHFPITFGQGRLEIK
102	HL F2 против CD33	искусственная	нт	CAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGAGCTGAGGTGAAGAAGCCTGGAGAGTCAGTCAAGGTCTCCTGCA AGGCTAGCGGGTATACCTTCACAACTATGGAATGAACTGGGTGAAGCAGGCTCCAGGACAGGGTTT AGAGTGGATGGGCTGGATAAACACCTACACTGGAGAGACAACTATGCTGATAAGTTCCAGGGACGC

				GTTACCTTCACCTTCGGATACCTCTACCAGCACTGCCTATATGGAACCTCCGCAACCTCAAAAAGTGATG ACACGGCTGTATATTACTGTGCGCGCTGGAGTTGGAGTGATGGTTACTACGTTTACTTTGACTACTG GGGCCAAGGCACTACGGTCACCGTCTCCTCAGGTGGTGGTGGTTCTGGCGGCGGCGGCTCCGGTGGT GGTGGTTCTGACATCGTGATGACACAGTCTCCAGACTCCCTGTCTGTGTCTCTGGGCGAGAGGACCA CCATCAACTGCAAGTCCAGCCAGAGTGTTTTAGACAGCTCCACGAATAAGAACTCCTTAGCTTGGTA CCAGCAGAAACCAGGACAGCCTCCTAAATTACTCCTTTCTGGGCATCTACGCGGGAATCCGGGATC CCTGACCGATTCACTGGCAGCGGGTCTGGGACAGATTTCACTCTCACTATTGACAGCCTGCAGCCTG AAGATTCTGCAACTTACTATTGTCAACAGTCTGCCCACTTCCCGATCACCTTTGGCCAAGGGACACG ACTGGAGATTAAA
103	HL F2 против CD33 x HL H2C	искусственная	ак	QVQLVQSGAEVKKPGESVKVSCKASGYTFTNYGMNWVKQAPGQGLEWMGWINTYTGETNYADKFQGR VTFTSDTSTSTAYMELRNLSDDTAVYYCARWSWSDGYVYFDYWGGQTTVTVSSGGGSGGGSGG GGSDIVMTQSPDSLVSLSLGERTTINCKSSQSVLDSSTNKNLSLAWYQQKPGQPPKLLLSWASTRESGI PDRFSGSGSGTDFTLTIDSLQPEDSATYYCQSAHFPITFGQGRLEIKSGGGGSEVQLVESGGGLV QPGGSLKLSCAASGFTFNKYAMNWRQAPGKLEWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRETI SRDDSKN TAYLQMNNLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYISYWAYWGQTLTVTVSSGGGSGGGSGGGSSQTVVTQ EPSLTVSPGGTVTTLTCSSTGAVTSGYYPNWVQQKPGQAPRGLIGGTKFLAPGTPARFSGSLLGKA ALTLSGVQPEDEAEYYCALWYSNRWVFGGGTKLTVL
104	HL F2 против CD33 x HL H2C	искусственная	нт	CAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGAGCTGAGGTGAAGAAGCCTGGAGAGTCAGTCAAGGTCTCCTGCA AGGCTAGCGGTATACCTTCACAACTATGGAATGAACTGGGTGAAGCAGGCTCCAGGACAGGGTTT AGAGTGGATGGGCTGGATAAACACCTACACTGGAGAGACAACTATGCTGATAAGTTCCAGGGACGC GTTACCTTCACCTTCGGATACCTCTACCAGCACTGCCTATATGGAACCTCCGCAACCTCAAAAGTGATG ACACGGCTGTATATTACTGTGCGCGCTGGAGTTGGAGTGATGGTTACTACGTTTACTTTGACTACTG GGGCCAAGGCACTACGGTCACCGTCTCCTCAGGTGGTGGTGGTTCTGGCGGCGGCGGCTCCGGTGGT GGTGGTTCTGACATCGTGATGACACAGTCTCCAGACTCCCTGTCTGTGTCTCTGGGCGAGAGGACCA CCATCAACTGCAAGTCCAGCCAGAGTGTTTTAGACAGCTCCACGAATAAGAACTCCTTAGCTTGGTA CCAGCAGAAACCAGGACAGCCTCCTAAATTACTCCTTTCTGGGCATCTACGCGGGAATCCGGGATC CCTGACCGATTCACTGGCAGCGGGTCTGGGACAGATTTCACTCTCACTATTGACAGCCTGCAGCCTG AAGATTCTGCAACTTACTATTGTCAACAGTCTGCCCACTTCCCGATCACCTTTGGCCAAGGGACACG ACTGGAGATTAAATCCGGAGGTGGTGGCTCCGAGGTGCAGCTGGTCGAGTCTGGAGGAGGATTGGTG CAGCCTGGAGGGTCATTGAAACTCTCATGTGCAGCCTCTGGATTCACTTCAATAAGTACGCCATGA ACTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGAAAGGGTTTGGAAATGGGTGCTCGCATAAGAAAGTAAATATAATAA TTATGCAACATATTATGCCGATTCACTGAAAGACAGGTTACCATCTCCAGAGATGATTCAAAAAAC ACTGCCATCTACAAATGAACAACTTGAAAACCTGAGGACACTGCCGTGTAATACTGTGTGAGACATG GGAACCTTCGGTAATAGCTACATATCCTACTGGGCTTACTGGGGCCAAGGGACTCTGGTCACCGTCTC CTCAGGTGGTGGTGGTTCTGGCGGCGGCGGCTCCGGTGGTGGTGGTTCTCAGACTGTTGTGACTCAG GAACCTTCACCTCACCGTATCACCTGGTGGAACAGTCACACTCACTTGTGGCTCCTCGACTGGGGCTG TTACATCTGGCTACTACCCAACTGGGTCCAACAAAAACCAGGTGAGGCACCCCGTGGTCTAATAGG TGGGACTAAGTTCTCGCCCCCGTACTCCTGCCAGATTCTCAGGCTCCTGCTTGAGAGCAAGGCT GCCCTCACCTCTCAGGGGTACAGCCAGAGGATGAGGCAGAAATATTACTGTGCTCTATGGTACAGCA

				ACCGCTGGGTGTTCCGGTGGAGGAACCAAACCTGACTGTCCTA
105	HL F2 против CD33 x HL F12Q	искусственная	ак	QVQLVQSGAEVKKPGESVKVSCKASGYTFTNYGMNWVKQAPGQGLEWMGWINTYTGGETNYADKFQGR VTFTSDTSTSTAYMELRNLSDDTAVYYCARWSWSDGYVYFDYWGQGTITVTVSSGGGGSGGGSGG GGSDIVMTQSPDSLVSLSLGERTTINCKSSQSVLDSSTNKNLSLAWYQQKPGQPPKLLLSWASTRESGI PDRFSGSGSGTDFTLTIDSLQPEDSATYYCQQSAHFPITFGQGTREIKSGGGGSEVQLVESGGGLV QPGGSLKLSCAASGFTFNSYAMNWVRQAPGKLEWVARIRSKYNNYATYYADSVKGRFTISRDDSKN TAYLQMNNLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYVSWWAYWGQGLTVTVSSGGGGSGGGSGGGGSQTVVTQ EPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTSGNYPNWVQQKPGQAPRGLIGGTKFLAPGTPARFSGSLLGGKA ALTLSGVQPEDEAEYYCVLWYSNRWVFGGGTCLTVL
106	HL F2 против CD33 x HL F12Q	искусственная	нт	CAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGAGCTGAGGTGAAGAAGCCTGGAGAGTCAGTCAAGGTCTCCTGCA AGGCTAGCGGGTATACCTTCACAACTATGGAATGAAGTGGGTGAAGCAGGCTCCAGGACAGGGTTT AGAGTGGATGGGCTGGATAAACACCTACACTGGAGAGACAACTATGCTGATAAGTTCAGGGACGC GTTACCTTCACTTCGGATACCTCTACCAGCACTGCCTATATGGAACCTCCGCAACCTCAAAAGTGATG ACACGGCTGTATATTACTGTGCGCGCTGGAGTTGGAGTGATGGTTACTACGTTTACTTTGACTACTG GGGCCAAGGCACTACGGTCACCGTCTCCTCAGGTGGTGGTGGTTCTGGCGGCGGCGGCTCCGGTGGT GGTGGTTCTGACATCGTGATGACACAGTCTCCAGACTCCCTGTCTGTGTCTCTGGGCGAGAGGACCA CCATCAACTGCAAGTCCAGCCAGAGTGTTTTAGACAGCTCCACGAATAAGAACTCCTTAGCTTGGA CCAGCAGAAACCAGGACAGCCTCCTAAATTACTCCTTTCTGGGCATCTACGCGGGAATCCGGGATC CCTGACCGATTCACTGGCAGCGGGTCTGGGACAGATTTCACTCTCACTATTGACAGCCTGCAGCCTG AAGATTCTGCAACTTACTATTGTCAACAGTCTGCCACTTCCCGATCACCTTTGGCCAAAGGGACACG ACTGGAGATTAAATCCGGAGGTGGTGGCTCCGAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGAGGAGGATTGGTG CAGCCTGGAGGGTCATTGAAACTCTCATGTGCAGCCTCTGGATTCACTTCAATAGCTACGCCATGA ACTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGAAAGGGTTTGGAAATGGGTGCTCGCATAAGAAATAAATAATAA TTATGCAACATATTATGCCGATTCACTGAAAGGCAGGTTCAACATCTCCAGAGATGATTCAAAAAAC ACTGCCATCTACAAATGAACAACCTGAAAACCTGAGGACACTGCCGTGTACTACTGTGTGAGACATG GGAACCTTCGGTAATAGCTACGTTTCTGGTGGGCTTACTGGGGCCAAGGGACTCTGGTCACCGTCTC CTCAGGTGGTGGTGGTTCTGGCGGCGGCGGCTCCGGTGGTGGTGGTTCTCAGACTGTTGTGACTCAG GAACCTTCACTCACCGTATCACCTGGTGAACAGTCACTCACTTGTGGCTCCTCGACTGGGGCTG TTACATCTGGCAACTACCCAACTGGGTCCAACAAAAACCAGGTCAAGCACCCCGTGGTCTAATAGG TGGGACTAAGTTCTCGCCCCCGTACTCCTGCCAGATTCTCAGGCTCCCTGCTTGGAGGCAAGGCT GCCCTCACCTCTCAGGGGTACAGCCAGAGGATGAGGCAGAAATATTACTGTGTTCTATGGTACAGCA ACCGCTGGGTGTTCCGGTGGAGGAACCAAACCTGACTGTCCTA
107	HL F2 против CD33 x HL I2C	искусственная	ак	QVQLVQSGAEVKKPGESVKVSCKASGYTFTNYGMNWVKQAPGQGLEWMGWINTYTGGETNYADKFQGR VTFTSDTSTSTAYMELRNLSDDTAVYYCARWSWSDGYVYFDYWGQGTITVTVSSGGGGSGGGSGG GGSDIVMTQSPDSLVSLSLGERTTINCKSSQSVLDSSTNKNLSLAWYQQKPGQPPKLLLSWASTRESGI PDRFSGSGSGTDFTLTIDSLQPEDSATYYCQQSAHFPITFGQGTREIKSGGGGSEVQLVESGGGLV QPGGSLKLSCAASGFTFNKYAMNWVRQAPGKLEWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKN TAYLQMNNLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYISYWAYWGQGLTVTVSSGGGGSGGGSGGGGSQTVVTQ EPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTSGNYPNWVQQKPGQAPRGLIGGTKFLAPGTPARFSGSLLGGKA

				ALTLSGVQPEDEAEYYCWLWYSNRWVFGGGTKLTVL
108	HL F2 против CD33 x HL I2C	искусственная	нт	CAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGAGCTGAGGTGAAGAAGCCTGGAGAGTCAGTCAAGGTCTCCTGCA AGGCTAGCGGGTATACCTTCACAAACTATGGAATGAACTGGGTGAAGCAGGCTCCAGGACAGGGTTT AGAGTGGATGGGCTGGATAAACACCTACACTGGAGAGACAACTATGCTGATAAGTTCAGGGACGC GTTACCTTCACTTCGGATACCTCTACCAGCACTGCCATATATGGAACCTCCGCAACCTCAAAAGTGATG ACACGGCTGTATATTACTGTGCGCGCTGGAGTTGGAGTGATGGTTACTACGTTTACTTTGACTACTG GGGCCAAGGCACTACGGTCACCGTCTCCTCAGGTGGTGGTGGTTCTGGCGGCGGCGGCTCCGGTGGT GGTGGTTCTGACATCGTGATGACACAGTCTCCAGACTCCCTGTCTGTGTCTCTGGCGGAGAGGACCA CCATCAACTGCAAGTCCAGCCAGAGTGTTTTAGACAGCTCCACGAATAAGAATCCTTAGCTTGGTA CCAGCAGAAACCAGGACAGCCTCCTAAATTACTCCTTTCTGGGCATCTACGCGGGAATCCGGGATC CCTGACCGATTCACTGGCAGCGGGTCTGGGACAGATTTCACTCTCACTATTGACAGCCTGCAGCCTG AAGATTCTGCAACTTACTATTGTCAACAGTCTGCCCCTTCCCGATCACCTTTGGCCAAGGGACACG ACTGGAGATTAAATCCGGAGGTGGTGGCTCCGAGGTGCAGCTGGTCGAGTCTGGAGGAGGATTGGTG CAGCCTGGAGGGTCATTGAAACTCTCATGTGCAGCCTCTGGATTCACTTCAATAAGTACGCCATGA ACTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGAAAGGGTTTGAATGGGTGCTCGCATAAGAAGTAAATATAATAA TTATGCAACATATTATGCCGATTCACTGAAAGACAGGTTCAACATCTCCAGAGATGATTCAAAAAC ACTGCCATCTACAAATGAACAACTTGAAAACTGAGGACACTGCCGTGTAATACTGTGTGAGACATG GGAACCTTCGGTAATAGCTACATATCCTACTGGGCTTACTGGGGCCAAGGGACTCTGGTCACCGTCTC CTCAGGTGGTGGTGGTTCTGGCGGCGGCGGCTCCGGTGGTGGTGGTTCTCAGACTGTTGTGACTCAG GAACCTTCACTCACCGTATCACCTGGTGGAACAGTCACTCACTTGTGGCTCCTCGACTGGGGCTG TTACATCTGGCAACTACCCAACTGGGTCCAACAAAAACCAGGTGAGGACCCCCGTGGTCTAATAGG TGGGACTAAGTTCCCTCGCCCCCGTACTCCTGCCAGATTCTCAGGCTCCCTGCTTGGAGGCAAGGCT GCCCCTACCCCTCTCAGGGGTACAGCCAGAGGATGAGGCAGAATATTACTGTGTTCTATGGTACAGCA ACCGCTGGGTGTTCCGGTGGAGGAACCAACTGACTGTCCCTA
109	VH B10 против CD33	искусственная	ак	QVQLVQSGAEVKKPGESVKVSKASGYTFTNYGMNWVKQAPGQGLEWMGWINTYTGEPYADKFQGR VTMTTDTSTSTAYMEIRNLRSDDTAVYYCARWSWSDGYVYFDYWGQGTTVTVSS
110	HCDR1 B10 против CD33	искусственная	ак	NYGMN
111	HCDR2 B10 против CD33	искусственная	ак	WINTYTGEPYADKFQG
112	HCDR3 B10 против CD33	искусственная	ак	WSWSDGYVYFDY
113	VH B10 против CD33	искусственная	нт	CAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGAGCTGAGGTGAAGAAGCCTGGTGAAGTCAGTCAAGGTCTCCTGCA AGGCTAGCGGGTATACCTTCACAACTATGGAATGAACTGGGTGAAGCAGGCTCCAGGACAGGGTTT AGAGTGGATGGGCTGGATAAACACCTACACTGGAGAGCCAACCTATGCTGATAAGTTCAGGGACGC GTTACCATGACTACGGATACCTCTACCAGCACTGCCATATATGGAATCCGCAACCTCAGAAGTGATG ACACGGCTGTATATTACTGTGCGCGCTGGAGTTGGAGTGATGGTTACTACGTTTACTTTGACTACTG

				GGGCCAAGGCACTACGGTCACCGTCTCCTCA
114	VL B10 против CD33	искусственная	ак	DIVMTQSPDSLTVSLGERTTINCKSSQSVLDSNNKNSLAWYQQKPGQPPKLLLSWASTRESGIPDR FSGSGSGTDFTLTIDGLQPEDSATYYCQQSAHFPIITFGQGRLEIK
115	LCDR1 B10 против CD33	искусственная	ак	KSSQSVLDSNNKNSLA
116	LCDR2 B10 против CD33	искусственная	ак	WASTRES
117	LCDR3 B10 против CD33	искусственная	ак	QQSAHFPIIT
118	VL B10 против CD33	искусственная	нт	GACATCGTGATGACACAGTCTCCAGACTCCCTGACTGTGTCTCTGGGCGAGAGGACCACCATCAACT GCAAGTCCAGCCAGAGTGTTTTAGACAGCTCCAACAATAAGAACTCCTTAGCTTGGTACCAGCAGAA ACCAGGACAGCCTCCTAAATTACTCCTTTCTGGGCATCTACGCGGGAATCCGGGATCCCTGACCGA TTCAGTGGCAGCGGTTCTGGGACAGATTTCACTCTCACTATTGACGGCCTGCAGCCTGAAGATTCTG CAACTTACTATTGTCAACAGTCTGCCCACTTCCCGATCACCTTTGGCCAAGGGACACGACTGGAGAT TAAA
119	HL B10 против CD33	искусственная	ак	QVQLVQSGAEVKKPGESVKVSKASGYTFTNYGMNVKQAPGQGLEWMGWINTYTGEPTYADKFQGR VTMTTDTSTSTAYMEIRNLRSDDTAVYYCARWSWSDGYVYFDYWGQGTITVTVSSGGGSGGGSGG GGSDIVMTQSPDSLTVSLGERTTINCKSSQSVLDSNNKNSLAWYQQKPGQPPKLLLSWASTRESGI PDRFSGSGSGTDFTLTIDGLQPEDSATYYCQQSAHFPIITFGQGRLEIK
120	HL B10 против CD33	искусственная	нт	CAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGAGCTGAGGTGAAGAAGCCTGGTGAGTCAGTCAAGGTCTCCTGCA AGGCTAGCGGGTATACCTTCACAACTATGGAATGAACTGGGTGAAGCAGGCTCCAGGACAGGGTTT AGAGTGGATGGGCTGGATAAACACCTACACTGGAGAGCCAACCTATGCTGATAAGTTCAGGGACGC GTTACCATGACTACGGATACCTCTACCAGCACTGCCTATATGGAAATCCGCAACCTCAGAAGTGATG ACACGGCTGTATATTACTGTGCGCGCTGGAGTTGGAGTGATGGTTACTACGTTTACTTTGACTACTG GGGCCAAGGCACTACGGTCACCGTCTCCTCAGGTGGTGGTGGTTCTGGCGGCGGCGGCTCCGGTGGT GGTGGTTCTGACATCGTGATGACACAGTCTCCAGACTCCCTGACTGTGTCTCTGGGCGAGAGGACCA CCATCAACTGCAAGTCCAGCCAGAGTGTITTTAGACAGCTCCAACAATAAGAACTCCTTAGCTTGGTA CCAGCAGAAACCAGGACAGCCTCCTAAATTACTCCTTTCTGGGCATCTACGCGGGAATCCGGGATC CCTGACCGATTCACTGGCAGCGGTTCTGGGACAGATTTCACTCTCACTATTGACGGCCTGCAGCCTG AAGATTCTGCAACTTACTATTGTCAACAGTCTGCCCACTTCCCGATCACCTTTGGCCAAGGGACACG ACTGGAGATTAAA
121	HL B10 против CD33 x HL H2C	искусственная	ак	QVQLVQSGAEVKKPGESVKVSKASGYTFTNYGMNVKQAPGQGLEWMGWINTYTGEPTYADKFQGR VTMTTDTSTSTAYMEIRNLRSDDTAVYYCARWSWSDGYVYFDYWGQGTITVTVSSGGGSGGGSGG GGSDIVMTQSPDSLTVSLGERTTINCKSSQSVLDSNNKNSLAWYQQKPGQPPKLLLSWASTRESGI PDRFSGSGSGTDFTLTIDGLQPEDSATYYCQQSAHFPIITFGQGRLEIKSGGGGSEVQLVESGGGLV QPGGSLKLSCAASGFTFNKYAMNWRQAPGKLEWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSK TAYLQMNNLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYISYWAYWGQGLTVTVSSGGGSGGGSGGGSGQTVVTQ

				EPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTSGYYPNWVQQKPGQAPRGLIGGTKFLAPGTPARFSGSLLGGKA ALTLSGVQPEDEAEYYCALWYSNRWVFGGGTKLTVL
122	HL B10 против CD33 x HL H2C	искусственная	нт	CAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGAGCTGAGGTGAAGAAGCCTGGTGAGTCAGTCAAGGTCTCCTGCA AGGCTAGCGGGTATACCTTCACAACTATGGAATGAACTGGGTGAAGCAGGCTCCAGGACAGGGTTT AGAGTGGATGGGCTGGATAAACACCTACACTGGAGAGCCAACCTATGCTGATAAGTTCAGGGACGC GTTACCATGACTACGGATACCTCTACCAGCACTGCCTATATGGAAATCCGCAACCTCAGAAAGTATG ACACGGCTGTATATTACTGTGCGCGCTGGAGTTGGAGTGATGGTTACTACGTTTACTTTGACTACTG GGGCCAAGGCACTACGGTCACCGTCTCCTCAGGTGGTGGTGGTTCTGGCGGCGGCGGCTCCGGTGGT GGTGGTTCTGACATCGTGATGACACAGTCTCCAGACTCCCTGACTGTGTCTCTGGCGGAGAGGACCA CCATCAACTGCAAGTCCAGCCAGAGTGTTTTAGACAGCTCCAACAATAAGAACTCCTTAGCTTGGTA CCAGCAGAAACCAGGACAGCCTCCTAAATTACTCCTTTCTGGGCATCTACGCGGGAAATCCGGGATC CCTGACCGATTTCAGTGGCAGCGGTTCTGGGACAGATTTCACTCTCACTATTGACGGCCTGCAGCCTG AAGATTCTGCAACTTACTATTGTCAACAGTCTGCCCACCTTCCCGATCACCTTTGGCCAAGGGACACG ACTGGAGATTAAATCCGGAGGTGGTGGCTCCGAGGTGCAGCTGGTCGAGTCTGGAGGAGGATTGGTG CAGCCTGGAGGGTCATTGAACTCTCATGTGCAGCCTCTGGATTCACTTCAATAAGTACGCCATGA ACTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGAAAGGGTTTGGAAATGGGTTGCTCGCATAAGAAATAAATAA TTATGCAACATATTATGCCGATTTCAGTGAAAGACAGGTTTACCATCTCCAGAGATGATTCAAAAAA ACTGCCATCTACAAATGAACAACTTGAAAACTGAGGACACTGCCGTGTACTACTGTGTGAGACATG GGAACCTTCGGTAATAGCTACATATCCTACTGGGCTTACTGGGGCCAAGGGACTCTGGTCACCGTCTC CTCAGGTGGTGGTGGTTCTGGCGGCGGCGGCTCCGGTGGTGGTGGTTCTCAGACTGTTGTCACTCAG GAACCTTCACTCACCGTATCACCTGGTGGAAACAGTCACTCACTTGTGGCTCCTCGACTGGGGCTG TTACATCTGGCTACTACCCAACTGGGTCCAACAAAAACCAGGTGAGGCACCCCGTGGTCTAATAGG TGGGACTAAGTTCTCGCCCCCGGTACTCCTGCCAGATTCTCAGGCTCCCTGCTTGGAGGCAAGGCT GCCCCTACCCCTCTCAGGGGTACAGCCAGAGGATGAGGCAGAATATTACTGTGCTCTATGGTACAGCA ACCGCTGGGTGTTCCGGTGGAGGAACCAAACTGACTGTCCTA
123	HL B10 против CD33 x HL F12Q	искусственная	ак	QVQLVQSGAEVKKPGESVKVSKASGYTFTNYGMNVKQAPGQGLEWMGWINTYTGPEPTYADKFQGR VTMTTDTSTSTAYMEIRNLRSDDTAVYYCARWSWSDGYVYFDYWGQGTITVTVSSGGGSGGGSGG GGSDIVMTQSPDSLTVSLGERTTINCKSSQSVLDSSNNKNSLAWYQQKPGQPPKLLLSWASTRESGI PDRFSGSGSGTDFTLTIDGLQPEDSATYYCQQAHPFIFGQGTTRLEIKSGGGGSEVQLVESGGGLV QPGGSLKLSCAASGFTFNSYAMNWVRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYYADSVKGRFTISRDDSKN TAYLQMNNLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYVSWWAYWGQGLVTVTVSSGGGSGGGGSGGGGSGTQVVTQ EPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTSGNYPNWVQQKPGQAPRGLIGGTKFLAPGTPARFSGSLLGGKA ALTLSGVQPEDEAEYYCVLWYSNRWVFGGGTKLTVL
124	HL B10 против CD33 x HL F12Q	искусственная	нт	CAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGAGCTGAGGTGAAGAAGCCTGGTGAGTCAGTCAAGGTCTCCTGCA AGGCTAGCGGGTATACCTTCACAACTATGGAATGAACTGGGTGAAGCAGGCTCCAGGACAGGGTTT AGAGTGGATGGGCTGGATAAACACCTACACTGGAGAGCCAACCTATGCTGATAAGTTCAGGGACGC GTTACCATGACTACGGATACCTCTACCAGCACTGCCTATATGGAAATCCGCAACCTCAGAAAGTATG ACACGGCTGTATATTACTGTGCGCGCTGGAGTTGGAGTGATGGTTACTACGTTTACTTTGACTACTG GGGCCAAGGCACTACGGTCACCGTCTCCTCAGGTGGTGGTGGTTCTGGCGGCGGCGGCTCCGGTGGT

				GGTGGTTCTGACATCGTGATGACACAGTCTCCAGACTCCCTGACTGTGTCTCTGGGCGAGAGGACCA CCATCAACTGCAAGTCCAGCCAGAGTGTTTTAGACAGCTCCAACAATAAGAACTCCTTAGCTTGGTA CCAGCAGAAACCAGGACAGCCTCCTAAATTACTCCTTTCTGGGCATCTACGCGGGAATCCGGGATC CCTGACCGATTCACTGGCAGCGGTTCTGGGACAGATTTCACTCTCACTATTGACGGCCTGCAGCCTG AAGATTCTGCAACTTACTATTGTCAACAGTCTGCCCACCTCCCGATCACCTTTGGCCAAGGGACACG ACTGGAGATTAAATCCGGAGGTGGTGGCTCCGAGGTGCAGCTGGTCGAGTCTGGAGGAGGATTGGTG CAGCCTGGAGGGTCATTGAAACTCTCATGTGCAGCCTCTGGATTACCTTCAATAGCTACGCCATGA ACTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGAAAGGGTTTGGAAATGGGTGCTCGCATAAGAAAGTAAATATAATAA TTATGCAACATATTATGCCGATTCACTGAAAGGCAGGTTACCATCTCCAGAGATGATTCAAAAAAC ACTGCCTATCTACAAATGAACAACCTTGAAGAACTGAGGACACTGCCGTGTACTACTGTGTGAGACATG GGAACCTTCGGTAATAGCTACGTTTCTGGTGGGCTTACTGGGGCCAAGGGACTCTGGTCACCGTCTC CTCAGGTGGTGGTGGTTCTGGCGGCGGCGGCTCCGGTGGTGGTGGTTCTCAGACTGTTGTGACTCAG GAACCTTCACTCACCGTATCACCTGGTGGAAACAGTCACACTCACTTGTGGCTCCTCGACTGGGGCTG TTACATCTGGCAACTACCCAACTGGGTCCAACAAAAACCAGGTGAGGCACCCCGTGGTCTAATAGG TGGGACTAAGTTCCTCGCCCCCGTACTCCTGCCAGATTCTCAGGCTCCCTGCTTGGAGGCAAGGCT GCCCTCACCTCTCAGGGGTACAGCCAGAGGATGAGGCAGAATATTACTGTGTTCTATGGTACAGCA ACCGCTGGGTGTTCCGGTGGAGGAACCAACTGACTGTCTTA
125	HL B10 против CD33 x HL I2C	искусственная	ак	QVQLVQSGAEVKKPGESVKVSKASGYTFITNYGMNWVKQAPGQGLEWMGWINTYTGPEPTYADKQGR VTMTTDTSTSTAYMEIRNLRSDDTAVYYCARWSWSDGYVYFDYWGQGTITVTVSSGGGSGGGSGG GGSDIVMTQSPDSLTVSLGERTTINCKSSQSVLDSNNKNSLAWYQQKPGQPPKLLLSWASTRESGI PDRFSGSGSGTDFTLTIDGLQPEDSATYYCQQAHPFIFGQGTIRLEIKSGGGGSEVQLVESGGGLV QPGGSLKLSCAASGFTFNKYAMNWVRQAPGKLEWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKN TAYLQMNNLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYISYWAYWGQGLTVTVSSGGGSGGGGSGGGGQTVVTQ EPSTLVSPGGTVTLTCGSSSTGAVTSGNYPNWVQQKPGQAPRGLIGGTFKFLAPGTPARFSGSLLGGKA ALTLSGVQPEDEAEYYCVLWYSNRWVFGGGTKLTVL
126	HL B10 против CD33 x HL I2C	искусственная	нт	CAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGAGCTGAGGTGAAGAAGCCTGGTGAGTCAGTCAAGGTCTCCTGCA AGGCTAGCGGTATACCTTCACAACTATGGAATGAACTGGGTGAAGCAGGCTCCAGGACAGGGTTT AGAGTGGATGGGCTGGATAAACACCTACACTGGAGAGCCAACCTATGCTGATAAGTTCAGGGACGC GTTACCATGACTACGGATACCTCTACCAGCACTGCCTATATGGAATCCGCAACCTCAGAAGTGATG ACACGGCTGTATATTACTGTGCGCGCTGGAGTTGGAGTGATGGTTACTACGTTTACTTTGACTACTG GGGCCAAGGCACTACGGTCACCGTCTCCTCAGGTGGTGGTGGTTCTGGCGGCGGCGGCTCCGGTGGT GGTGGTTCTGACATCGTGATGACACAGTCTCCAGACTCCCTGACTGTGTCTCTGGGCGAGAGGACCA CCATCAACTGCAAGTCCAGCCAGAGTGTTTTAGACAGCTCCAACAATAAGAACTCCTTAGCTTGGTA CCAGCAGAAACCAGGACAGCCTCCTAAATTACTCCTTTCTGGGCATCTACGCGGGAATCCGGGATC CCTGACCGATTCACTGGCAGCGGTTCTGGGACAGATTTCACTCTCACTATTGACGGCCTGCAGCCTG AAGATTCTGCAACTTACTATTGTCAACAGTCTGCCCACCTCCCGATCACCTTTGGCCAAGGGACACG ACTGGAGATTAAATCCGGAGGTGGTGGCTCCGAGGTGCAGCTGGTCGAGTCTGGAGGAGGATTGGTG CAGCCTGGAGGGTCATTGAAACTCTCATGTGCAGCCTCTGGATTACCTTCAATAAGTACGCCATGA ACTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGAAAGGGTTTGGAAATGGGTGCTCGCATAAGAAAGTAAATATAATAA

				TTATGCAACATATTATGCCGATTTCAGTGAAAGACAGGTTCCACCATCTCCAGAGATGATTCAAAAAAC ACTGCCATCTACAAATGAACAACCTTGAAACTGAGGACACTGCCGTGTACTACTGTGTGAGACATG GGAACCTTCGGTAATAGCTACATATCCTACTGGGCTTACTGGGGCCAAGGGACTCTGGTCACCGTCTC CTCAGGTGGTGGTGGTTCTGGCGGCGGCGGCTCCGGTGGTGGTGGTTCTCAGACTGTTGTGACTCAG GAACCTTCACTACCGTATCACCTGGTGGAACAGTCACACTCACTTGTGGCTCCTCGACTGGGGCTG TTACATCTGGCAACTACCCAACTGGGTCCAACAAAAACCAGGTCAGGCACCCCGTGGTCTAATAGG TGGGACTAAGTTCCTCGCCCCCGTACTCCTGCCAGATTCTCAGGCTCCCTGCTTGGAGGCAAGGCT GCCCTCACCTCTCAGGGGTACAGCCAGAGGATGAGGCAGAATATTACTGTGTTCTATGGTACAGCA ACCGCTGGGTGTTCCGGTGGAGGAACCAACTGACTGTCCTA
127	VH E11 против CD33	искусственная	ак	QVQLVQSGAEVKKPGESVKVSCKASGYTFITNYGMNWVKQAPGQGLEWMGWINTYTGEPYADKFQGR VTMTTDTSTSTAYMEIRNLGGDDTAVYYCARWSWSWSDGYVYFDYWGQGTSTVTVSS
128	HCDR1 E11 против CD33	искусственная	ак	NYGMN
129	HCDR2 E11 против CD33	искусственная	ак	WINTYTGEPYADKFQ
130	HCDR3 E11 против CD33	искусственная	ак	WSWSWSDGYVYFDY
131	VH E11 против CD33	искусственная	нт	CAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGAGCTGAGGTGAAGAAGCCTGGAGAGTCAGTCAAGGTCTCCTGCA AGGCTAGCGGTATACCTTCACAACTATGGAATGAACTGGGTGAAGCAGGCTCCAGGACAGGGTTT AGAGTGGATGGGCTGGATAAACACCTACACTGGAGAGCCAACCTATGCTGATAAGTTCAGGACGC GTTACCATGACTACGGATACCTCTACCAGCACTGCCTATATGGAATCCGCAACCTCGGAGGTGATG ACACGGCTGTATATTACTGTGCGCGCTGGAGTTGGAGTGATGGTTACTACGTTTACTTTGACTACTG GGGCAAGGCACTTCGGTCACCGTCTCCTCA
132	VL E11 против CD33	искусственная	ак	DIVMTQSPDSLTVSLGERTTINCKSSQSVLDSSTNKNLSAWYQQKPGQPPKLLLSWASTRESGIPDR FSGSGSGTDFTLTIDSPQPEDSATYYCQSAHFPITFGQGRLEIK
133	LCDR1 E11 против CD33	искусственная	ак	KSSQSVLDSSTNKNLSA
134	LCDR2 E11 против CD33	искусственная	ак	WASTRES
135	LCDR3 E11 против CD33	искусственная	ак	QSAHFPIT
136	VL E11 против CD33	искусственная	нт	GACATCGTGATGACACAGTCTCCAGACTCCCTGACTGTGTCTCTGGGCGAGAGGACCACCATCAACT GCAAGTCCAGCCAGAGTGTCTTAGACAGCTCCACGAATAAGAACTCCTTAGCTTGGTACCAGCAGAA ACCAGGACAGCCTCCTAAATTACTCTTTTCTGGGCATCTACGCGGGAATCCGGGATCCCTGACCGA TTCAGTGGCAGCGGTCTGGACAGATTTCACTCTCACTATTGACAGCCCGCAGCCTGAAGATTCTG

				CAACTTACTATTGTCAACAGTCTGCCACTTCCCGATCACCTTTGGCCAAGGGACACGACTGGAGAT TAAA
137	HL E11 против CD33	искусственная	ак	QVQLVQSGAEVKKPGESVKVSCKASGYTFTNYGMNWKQAPGQGLEWMGWINTYTGTEPTYADKFQGR VTMTTDTSTSTAYMEIRNLGGDDTAVYYCARWSWSDGYVYFDYWQGTSTVTVSSGGGSGGGGSGG GGSDIVMTQSPDSLTVSLGERTTINCKSSQSVLDSSTNKNLAWYQQKPGQPPKLLLSWASTRESGI PDRFSGSGSGTDFTLTIDSPQPEDSATYYCQQSAHFPITFGQGRLEIK
138	HL E11 против CD33	искусственная	нт	CAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGAGCTGAGGTGAAGAAGCCTGGAGAGTCAGTCAAGGTCTCCTGCA AGGCTAGCGGGTATACCTTCACAACTATGGAATGAACTGGGTGAAGCAGGCTCCAGGACAGGGTTT AGAGTGGATGGGCTGGATAAACACCTACACTGGAGAGCCAACCTATGCTGATAAGTTCAGGGACGC GTTACCATGACTACGGATACCTCTACCAGCACTGCCTATATGGAATCCGCAACCTCGGAGGTGATG ACACGGCTGTATATTACTGTGCGCGCTGGAGTTGGAGTGATGGTTACTACGTTTACTTTGACTACTG GGGCCAAGGCACCTTCGGTCACCGTCTCCTCAGGTGGTGGTGGTTCTGGCGGCGGCGGCTCCGGTGGT GGTGGTTCTGACATCGTGATGACACAGTCTCCAGACTCCCTGACTGTGTCTCTGGGCGAGAGGACCA CCATCAACTGCAAGTCCAGCCAGAGTGTTTTAGACAGCTCCACGAATAAGAACTCCTTAGCTTGGTA CCAGCAGAAACCAGGACAGCCTCCTAAATTACTCCTTTCTGGGCATCTACGCGGGAATCCGGGATC CCTGACCGATTTCAGTGGCAGCGGGTCTGGGACAGATTTCACTCTCACTATTGACAGCCCGCAGCCTG AAGATTCTGCAACTTACTATTGTCAACAGTCTGCCACTTCCCGATCACCTTTGGCCAAGGGACACG ACTGGAGATTAAA
139	HL E11 против CD33 x HL H2C	искусственная	ак	QVQLVQSGAEVKKPGESVKVSCKASGYTFTNYGMNWKQAPGQGLEWMGWINTYTGTEPTYADKFQGR VTMTTDTSTSTAYMEIRNLGGDDTAVYYCARWSWSDGYVYFDYWQGTSTVTVSSGGGSGGGGSGG GGSDIVMTQSPDSLTVSLGERTTINCKSSQSVLDSSTNKNLAWYQQKPGQPPKLLLSWASTRESGI PDRFSGSGSGTDFTLTIDSPQPEDSATYYCQQSAHFPITFGQGRLEIKSGGGGSEVQLVSEGGGLV QPGGSLKLSCAASGFTFNKYAMNWRQAPGKLEWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKN TAYLQMNNLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYISYWAYWGQGLVTVSSGGGSGGGGSGGGGSGTQTVVTQ EPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTSGYYPNWVQQKPGQAPRGLIGGTFKFLAPGTPARFSGSLLGGKA ALTLSGVQPEDEAEYYCALWYSNRWVFGGGTKLTVL
140	HL E11 против CD33 x HL H2C	искусственная	нт	CAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGAGCTGAGGTGAAGAAGCCTGGAGAGTCAGTCAAGGTCTCCTGCA AGGCTAGCGGGTATACCTTCACAACTATGGAATGAACTGGGTGAAGCAGGCTCCAGGACAGGGTTT AGAGTGGATGGGCTGGATAAACACCTACACTGGAGAGCCAACCTATGCTGATAAGTTCAGGGACGC GTTACCATGACTACGGATACCTCTACCAGCACTGCCTATATGGAATCCGCAACCTCGGAGGTGATG ACACGGCTGTATATTACTGTGCGCGCTGGAGTTGGAGTGATGGTTACTACGTTTACTTTGACTACTG GGGCCAAGGCACCTTCGGTCACCGTCTCCTCAGGTGGTGGTGGTTCTGGCGGCGGCGGCTCCGGTGGT GGTGGTTCTGACATCGTGATGACACAGTCTCCAGACTCCCTGACTGTGTCTCTGGGCGAGAGGACCA CCATCAACTGCAAGTCCAGCCAGAGTGTTTTAGACAGCTCCACGAATAAGAACTCCTTAGCTTGGTA CCAGCAGAAACCAGGACAGCCTCCTAAATTACTCCTTTCTGGGCATCTACGCGGGAATCCGGGATC CCTGACCGATTTCAGTGGCAGCGGGTCTGGGACAGATTTCACTCTCACTATTGACAGCCCGCAGCCTG AAGATTCTGCAACTTACTATTGTCAACAGTCTGCCACTTCCCGATCACCTTTGGCCAAGGGACACG ACTGGAGATTAAATCCGGAGGTGGTGGCTCCGAGGTGCAGCTGGTCGAGTCTGGAGGAGGATTGGTG CAGCCTGGAGGGTCATTGAACTCTCATGTGCAGCCTCTGGATTACCTTCAATAAGTACGCCATGA

				ACTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGAAAGGGTTTGGAAATGGGTTGCTCGCATAAGAAGTAAATATAATAA TTATGCAACATATTATGCCGATTTCAGTGAAAGACAGGTTCCACCATCTCCAGAGATGATTCAAAAAAC ACTGCCATCTACAAATGAACAACCTGAAAACTGAGGACACTGCCGTGTACTACTGTGTGAGACATG GGAACCTTCGGTAATAGCTACATATCCTACTGGGCTTACTGGGGCCAAGGGACTCTGGTCACCGTCTC CTCAGGTGGTGGTGGTCTGGCGGGCGGGCTCCGGTGGTGGTGGTCTCAGACTGTTGTGACTCAG GAACCTTCACTACCGTATCACCTGGTGGAAACAGTCACACTCACTTGTGGCTCCTCGACTGGGGCTG TTACATCTGGCTACTACCCAACTGGGTCCAACAAAAACCAGGTCAGGCACCCCGTGGTCTAATAGG TGGGACTAAGTTCCTCGCCCCCGTACTCCTGCCAGATTCTCAGGCTCCCTGCTTGGAGGCAAGGCT GCCCTCACCTCTCAGGGGTACAGCCAGAGGATGAGGCAGAATATTACTGTGCTCTATGGTACAGCA ACCGCTGGGTGTTTCGGTGGAGGAACCAAACCTGACTGTCCTA
141	HL E11 против CD33 x HL F12Q	искусственная	ак	QVQLVQSGAEVKKPGESVKVSCKASGYTFTNYGMNWVKQAPGQGLEWMGWINTYTGEPTYADKFKQGR VTMTTDTSTSTAYMEIRNLGGDDTAVYYCARWSWSDGYVYFDYWGQGSVTVSSGGGSGGGSGG GGSDIVMTQSPDSLTVSLGERTTINCKSSQSVLDSSTNKNLSLAWYQQKPGQPPKLLLSWASTRESGI PDRFSGSGSGTDFTLTIDSPQPEDSATYICQQSAHFPITFGQGRLEIKSGGGGSEVQLVESGGGLV QPGGSLKLSCAASGFTFNSYAMNWVRQAPGKLEWVARIRSKYNNYATYYADSVKGRFTISRDDSKN TAYLQMNNLKTEDTAVYYCVRHGNFNGNSYVSWWAYWGQTLTVTVSSGGGSGGGSGGGSSQTVVTQ EPSTLVSPGGTVTLTCSSTGAVTSGNYPNWVQQKPGQAPRGLIGGTFKFLAPGTPARFSGSLLGGKA ALTLSGVQPEDEAEYCVLWYSNRWVFGGGTKLTVL
142	HL E11 против CD33 x HL F12Q	искусственная	нт	CAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGAGCTGAGGTGAAGAAGCCTGGAGAGTCAGTCAAGGTCTCCTGCA AGGCTAGCGGGTATACCTTCACAACTATGGAATGAACTGGGTGAAGCAGGCTCCAGGACAGGGTTT AGAGTGGATGGGCTGGATAAACACCTACACTGGAGAGCCAACCTATGCTGATAAGTTCCAGGGACGC GTTACCATGACTACGGATACCTCTACCAGCACTGCCTATATGGAATCCGCAACCTCGGAGGTGATG ACACGGCTGTATATTACTGTGCGCGCTGGAGTTGGAGTGATGGTTACTACGTTTACTTTGACTACTG GGGCCAAGGCACCTTCGGTCACCGTCTCCTCAGGTGGTGGTGGTCTGGCGGGCGGGCTCCGGTGGT GGTGGTCTGACATCGTGATGACACAGTCTCCAGACTCCCTGACTGTGTCTCTGGGCGAGAGGACCA CCATCAACTGCAAGTCCAGCCAGAGTGTTTTAGACAGCTCCACGAATAAGAACTCCTTAGCTTGGTA CCAGCAGAAACCAGGACAGCCTCCTAAATTACTCCTTTCTGGGCATCTACGCGGGAATCCGGGATC CCTGACCGATTCACTGGCAGCGGGTCTGGGACAGATTTCACTCTCACTATTGACAGCCCGCAGCCTG AAGATTCTGCAACTTACTATTGTCAACAGTCTGCCCACTTCCCGATCACCTTTGGCCAAGGGACACG ACTGGAGATTAAATCCGGAGGTGGTGGCTCCGAGGTGCAGCTGGTCGAGTCTGGAGGAGGATTGGTG CAGCCTGGAGGGTCATTGAAACTCTCATGTGCAGCCTCTGGATTACCTTCAATAGCTACGCCATGA ACTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGAAAGGGTTTGGAAATGGGTTGCTCGCATAAGAAGTAAATATAATAA TTATGCAACATATTATGCCGATTTCAGTGAAAGGCAGGTTCCACCATCTCCAGAGATGATTCAAAAAAC ACTGCCATCTACAAATGAACAACCTGAAAACTGAGGACACTGCCGTGTACTACTGTGTGAGACATG GGAACCTTCGGTAATAGCTACGTTTCTGGTGGGCTTACTGGGGCCAAGGGACTCTGGTCACCGTCTC CTCAGGTGGTGGTGGTCTGGCGGGCGGGCTCCGGTGGTGGTGGTCTCAGACTGTTGTGACTCAG GAACCTTCACTACCGTATCACCTGGTGGAAACAGTCACACTCACTTGTGGCTCCTCGACTGGGGCTG TTACATCTGGCAACTACCCAACTGGGTCCAACAAAAACCAGGTCAGGCACCCCGTGGTCTAATAGG TGGGACTAAGTTCCTCGCCCCCGTACTCCTGCCAGATTCTCAGGCTCCCTGCTTGGAGGCAAGGCT

				GCCCTCACCCCTCTCAGGGGTACAGCCAGAGGATGAGGCAGAATATTACTGTGTTCTATGGTACAGCA ACCGCTGGGTGTTCCGGTGGAGGAACCAAACCTGACTGTCCTA
143	HL E11 против CD33 x HL I2C	искусственная	ак	QVQLVQSGAEVKKPGESVKVSCKASGYTFTNYGMNWVKQAPGQGLEWMGWINTYTGTEPTYADKFQGR VTMTTDTSTSTAYMEIRNLGGDDTAVYYCARWSWSDGYVYFDYWGQGTSTVTVSSGGGGSGGGSGG GGSDIVMTQSPDSLTVSLGERTTINCKSSQSVLDSSTNKNLAWYQQKPGQPPKLLLSWASTRESGI PDRFSGSGSGTDFTLTIDSPQPEDSATYYCQQSAHFPITFGQGTREIKSGGGGSEVQLVESGGGLV QPGGSLKLSCAASGFTFNKYAMNWVRQAPGKLEWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKN TAYLQMNNLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYISYWAYWGQGTSLTVTVSSGGGGSGGGSGGGGSQTVVTQ EPSLTVSPGGTVTLTCSSTGAVTSGNYPNWVQQKPGQAPRGLIGGTKFLAPGTPARFSGSLLGGKA ALTLISGVQPEDEAEYYCVLWYSNRWVFGGGTKLTVL
144	HL E11 против CD33 x HL I2C	искусственная	нт	CAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGAGCTGAGGTGAAGAAGCCTGGAGAGTCAGTCAAGGTCTCCTGCA AGGCTAGCGGGTATACCTTCACAAACTATGGAATGAACTGGGTGAAGCAGGCTCCAGGACAGGGTTT AGAGTGGATGGGCTGGATAAACACCTACACTGGAGAGCCAACCTATGCTGATAAGTTCCAGGGACGC GTTACCATGACTACGGATACCTCTACCAGCACTGCCATATATGGAATCCGCAACCTCGGAGGTGATG ACACGGCTGTATATTACTGTGCGCGCTGGAGTTGGAGTGATGGTTACTACGTTTACTTTGACTACTG GGGCCAAGGCACCTTCGGTCACCGTCTCCTCAGGTGGTGGTGGTTCTGGCGCGCGCGCTCCGGTGGT GGTGGTTCTGACATCGTGATGACACAGTCTCCAGACTCCCTGACTGTGTCTCTGGGCGAGAGGACCA CCATCAACTGCAAGTCCAGCCAGAGTGTTTTAGACAGCTCCACGAATAAGAACTCCTTAGCTTGGA CCAGCAGAAACCAGGACAGCCTCCTAAATTACTCCTTTCTGGGCATCTACGCGGGAATCCGGGATC CCTGACCGATTCACTGGCAGCGGGTCTGGGACAGATTTCACTCTCACTATTGACAGCCCGCAGCCTG AAGATTCTGCAACTTACTATTGTCAACAGTCTGCCACTTCCCGATCACCTTTGGCCAAGGGACACG ACTGGAGATTAAATCCGGAGGTGGTGGCTCCGAGGTGCAGCTGGTCGAGTCTGGAGGAGGATTGGTG CAGCCTGGAGGGTCATTGAAACTCTCATGTGCAGCCTCTGGATTACCTTCAATAAGTACGCCATGA ACTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGAAAGGGTTTGGAAATGGGTGCTCGCATAAGAAGTAAATATAATAA TTATGCAACATATTATGCCGATTCACTGAAAGACAGGTTCACCATCTCCAGAGATGATTCAAAAAAC ACTGCCATCTACAAATGAACAACCTTGAAGACTGAGGACACTGCCGTGTACTACTGTGTGAGACATG GGAACCTTCGGTAATAGCTACATATCCTACTGGGCTTACTGGGGCCAAGGACTCTGGTCACCGTCTC CTCAGGTGGTGGTGGTTCTGGCGGCGCGGCTCCGGTGGTGGTGGTTCTCAGACTGTTGTGACTCAG GAACCTTCACTACCGTATCACCTGGTGGAACAGTCACACTCACTTGTGGCTCCTCGACTGGGGCTG TTACATCTGGCAACTACCCAACTGGGTCCAACAAAAACCAGGTGAGGCACCCCGTGGTCTAATAGG TGGGACTAAGTTCCCTCGCCCCCGTACTCCTGCCAGATTCTCAGGCTCCCTGCTTGGAGGCAAGGCT GCCCTCACCCCTCTCAGGGGTACAGCCAGAGGATGAGGCAGAATATTACTGTGTTCTATGGTACAGCA ACCGCTGGGTGTTCCGGTGGAGGAACCAAACCTGACTGTCCTA
145	CD33	человеческая	нт	ATGGGATGGAGCTGTATCATCCTCTTCTTGGTAGCAACAGCTACAGGTGTACACTCCGATCCAAATT TCTGGCTGCAAGTGCAGGAGTCAGTGACGGTACAGGAGGGTTTGTGCGTCCCTCGTGCCCTGCACTTT CTTCCATCCCATAACCTACTACGACAAGAACTCCCCAGTTTCATGGTTACTGGTTCCGGGAAGGAGCC ATTATATCCGGGACTCTCCAGTGGCCACAAACAAGCTAGATCAAGAAGTACAGGAGGAGACTCAGG GCAGATTCCGCCCTCCTTGGGGATCCAGTAGGAACAACTGCTCCCTGAGCATCGTAGACGCCAGGAG GAGGGATAATGGTTCATACTTCTTTCGGATGGAGAGAGGAAGTACCAAATACAGTTACAAATCTCCC

				CAGCTCTCTGTGCATGTGACAGACTTGACCCACAGGCCCAAAATCCTCATCCCTGGCACTCTAGAACC CCGGCCACTCCAAAAACCTGACCTGCTCTGTGTCCTGGGCCTGTGAGCAGGGAAACACCCCCGATCTT CTCCTGGTTGTGAGCTGCCCCACCTCCCTGGGCCCCAGGACTACTCACTCCTCGGTGCTCATAATC ACCCACAGGCCCCAGGACCACGGCACCAACCTGACCTGTGAGGTGAAGTTCGCTGGAGCTGGTGTGA CTACGGAGAGAACCATCCAGCTCAACGTACCTATGTTCCACAGAACCCAACAACCTGGTATCTTTCC AGGAGATGGCTCAGGGAAACAAGAGACCAGAGCAGGAGTGGTTCATGGGGCCATTGGAGGAGCTGGT GTTACAGCCCTGCTCGCTCTTTGTCTCTGCCTCATCTTCTTCATAGTGAAGACCCACAGGAGGAAAG CAGCCAGGACAGCAGTGGGCAGGAATGACACCCACCTACCACAGGGTCAGCCTCCCCGAAACACCA GAAGAAGTCCAAGTTACATGGCCCCACTGAAACCTCAAGCTGTTGAGGTGCCGCCCTACTGTGGAG ATGGATGAGGAGCTGCATTATGCTTCCCTCAACTTTTCATGGGATGAATCCTTCCAAGGACACCTCCA CCGAATACTCAGAGGTGAGGACCCAGTCCGGGCATCATCACCATCATCATTGA
146	CD33	человеческая	ак	MGWSCIIILFLVATATGVHSDPNFWLQVQESVTVQEGLCVLVPCTFFHPIPYDKNSPVHGYWFREGA IISGDSPVATNKLDQEVQEETQGRFLLGDP SRNNCSLSIVDARRRDNGSYFFRMERGSTKYSYKSP QLSVHVTDLTHRPKILIPGTLEPGHSKNLTC SVSWACEQGTPIFSWLSAAPTSLGPRTHSSVLI TPRPQDHGTNLTCQVKFAGAGVTERTIQLNVTYVPQNPTTGI FPGDGS GKQETRAGVHGAIGGAG VTALLALCLCLIFFIVKTHRRKAARTAVGRNDTHPTTGSASPKHQKSKLHGPTETSSCSGAAPTVE MDEELHYASLNFHGMNPSKDTSTEYSEVRTQSGHHHHHH
147	CD33	макака	нт	ATGCCGCTGCTGCTACTGCTGCCCTGCTGTGGGCAGGGGCCCTGGCTATGGATCCAAGAGTCAGGC TGGAAGTGCAGGAGTCAGTGACAGTACAGGAGGGTTTGTGCGTCCTTGTGCCCTGCACTTTCTTCCA TCCCGTACCCCTACCACACCAGGAATCCCCAGTTCATGGTTACTGGTTCGGGAAGGAGCCATTGTA TCCTTGGACTCTCCAGTGGCCACAAACAAGCTAGATCAAGAAGTACAGGAGGAGACCCAGGGCCGAT TCCGCCTCCTTGGGGATCCAGTAGGAACAACCTGCTCCCTGAGCATCGTAGATGCCAGGAGGAGGGA TAACGGTTCATACTTCTTTCGGATGGAGAAAGGAAGTACCAAATACAGTTACAAATCTACCCAGCTC TCTGTGCATGTGACAGACTTGACCCACAGGCCCAAAATCCTCATCCCTGGAGCCCTAGACCTGACC ACTCCAAAAACCTGACCTGCTCTGTGCCCTGGGCCTGTGAGCAGGGAAACACCTCCAATCTTCTCCTG GATGTGAGCTGCCCCACCTCCCTGGGCCTCAGGACCACTCACTCCTCGGTGCTCATAATCACCCCA CGGCCCCAGGACCACGGCACCAACCTCACCTGTGAGGTGAAGTTCCTGGAGCTGGCGTGACCACGG AGAGAACCATCCAGCTCAATGTCTCCTATGCTTCACAGAACCCAAGAACTGATATCTTTCTAGGAGA CGGCTCAGGGAAACAAGGAGTGGTTCAGGGAGCCATCGGGGGAGCTGGTGTACAGTCCTGCTCGCT CTTTGTCTCTGCCCTCATCTTCTTCACAGTGAAGACTCACAGGAGGAAAGCAGCCAGGACAGCAGTGG GCAGGATCGACACCCACCCGCCACAGGGCCAACATCCTCGAAACACCAGAAGAAGTCCAAGTTACA TGGCGCCACTGAAACCTCAGGCTGTTGAGGTACCACCTTACTGTGGAGATGGATGAGGAGCTGCAC TACGCTTCCCTCAACTTTTCATGGGATGAATCCTTCTGAGGACACCTCCACCGAATACTCAGAGGTCA GGACCCAGTGA
148	HL H2C UD против CD33 x HL AF5	искусственная	ак	EVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNKYAMNWVRQAPGKLEWVARIRSKYNNYATYYADSVK DRFTISRDDSKNTAYLQMNNLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYISYWAYWGQGLTVTVSSGGGGSGGGG SGGGGSQTVVTQEP SLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTSGYYPNWVQQKPGQAPRGLIGGTFKFLAPGTP ARFSGSLLGGKAALTL SGVQPEDEAEYYCALWYSNRWVFGGGTKLTVLSGGGGSGVQLVQSGAEVKK PGASVKVSKASGYTF TNYGMNWVKQAPGQGLKWMGWINTYTGEPYADDFKGRVTMTSDTSTSTAY

				LELHNLRSDDTAVYYCARWSWSGDGYVYFDYWGGQTTVTVSSggggsgggsggggsDIVMTQSPDS LTVSLGERTTINCKSSQSVLDSSKNKNSLAWYQQKPGQPPLKLLSWASTRESGIPDRFSGSGSGTDF TLTIDSLQPEDSATYYCQQSAHFPITFGQGTRLEIK
149	HL H2C UD против CD33 x HL AF5	искусственная	HT	GAGGTGCAGCTGGTTCGAGTCTGGAGGAGGATTGGTGCAGCCTGGAGGGTCATTGAAACTCTCATGTG CAGCCTCTGGATTACCTTCAATAAGTACGCCATGAAC TGGGTCCGCCAGGCTCCAGGAAAGGGTTT GGAATGGGTGCTCGCATAAGAAGTAAATATAATAATTATGCAACATATTATGCCGATTCAGTGAAA GACAGGTTCACCATCTCCAGAGATGATTCAAAAAACACTGCCTATCTACAAATGAACAACTTGAAAA CTGAGGACACTGCCGTGTACTACTGTGTGAGACATGGGAAC TTCGGTAATAGCTACATATCCTACTG GGCTTACTGGGGCCAAGGGACTCTGGTCACCGTCTCCTCAGGTGGTGGTGGTTCTGGCGGCGGCGGC TCCGGTGGTGGTGGTTCTCAGACTGTTGTGACTCAGGAACCTTCACCTACCGTATCACCTGGTGGAA CAGTCACACTCACTTGTGGCTCCTCGACTGGGGCTGTTACATCTGGCTACTACCCAAACTGGGTCCA ACAAAAACCAGGTCAGGCACCCCGTGGTCTAATAGGTGGGACTAAGTTCCCTCGCCCCCGGTACTCCT GCCAGATTCTCAGGCTCCCTGCTTGGAGGCAAGGCTGCCCTCACCCCTCTCAGGGGTACAGCCAGAGG ATGAGGCAGAATATTACTGTGCTCTATGGTACAGCAACCGCTGGGTGTTCCGGTGGAGGAACCAA ACTGACTGTCCTATCCGGAGGTGGTGGCTCCAGGTGCAGCTGGTCCAGTCTGGAGCTGAGGTGAAGA AGCCTGGAGCGTCAGTCAAGGTCTCCTGCAAGGCTAGCGGGTATACCTTCACAACTATGGAATGA ACTGGGTGAAGCAGGCTCCAGGACAGGGTTTAAAGTGGATGGGCTGGATAAACACCTACACTGGAGAG CCAACATATGCTGATGACTTCAAGGGACGGGTTACCATGACTTCGGATACCTCTACCAGCACTGCCT TATGGAACTCCACAACCTCAGAAGTGATGACACGGCTGTATATTACTGTGCGCGCTGGAGTTGGAGT GATGGTTACTACGTTTACTTTGACTACTGGGGCCAAGGCAC TACGGTCACCGTCTCCTCAGGTGGT TGTTCTGGCGGCGGCGGCTCCGGTGGTGGTGGTCTGACATCGTGATGACACAGCTCTCCAGACTCC CTGACTGTGCTCTGGGCGAGAGGACCACCATCAACTCAAGTCCAGCCAGAGTGTTTTAGACAGCT CCAAGAATAAGAACTCCTTAGCTTGGTACCAGCAGAAACCAGGACAGCCTCCTAAATTACTCCTTTC CTGGGCATCTACGCGGGAATCCGGGATCCCTGACCGATT CAGTGGCAGCGGGTCTGGGACAGATTT CCTCTCACTATTGACAGCCTGCAGCCTGAAGATTCTGCAACTTACTATTGTCAACAGTCTGCCACT TCCCGATCACCTTTGGCCAAGGGACACGACTGGAGATTAAA
150	HL F12Q UD против CD33 x HL AF5	искусственная	ак	EVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNSYAMNWVRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYYADSVK GRFTISRDDSKNTAYLQMNLIKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYVSWWAYWGQTLTVTVSSGGGGSGGGG SGGGGSQTVVTQEP SLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTSGNYPNWVQQKPGQAPRGLIGGTFKFLAPGTP ARFSGSLLGGKAALTL SGVQPEDEAEYYCVLWYSNRWVFGGGTKLTVLSGGGGSQVQLVQSGAEVKK PGASVKVSKASGYTFITNYGMNWVKQAPGQGLKWMGWINTYTGEPTYADDFKGRVTMTSDTSTSTAY LELHNLRSDDTAVYYCARWSWSGDGYVYFDYWGGQTTVTVSSggggsgggsggggsDIVMTQSPDS LTVSLGERTTINCKSSQSVLDSSKNKNSLAWYQQKPGQPPLKLLSWASTRESGIPDRFSGSGSGTDF TLTIDSLQPEDSATYYCQQSAHFPITFGQGTRLEIK
151	HL F12Q UD против CD33 x HL AF5	искусственная	HT	GAGGTGCAGCTGGTTCGAGTCTGGAGGAGGATTGGTGCAGCCTGGAGGGTCATTGAAACTCTCATGTG CAGCCTCTGGATTACCTTCAATAGCTACGCCATGAAC TGGGTCCGCCAGGCTCCAGGAAAGGGTTT

				GGAATGGGTTGCTCGCATAAGAAGTAAATATAATAATTATGCAACATATTATGCCGATTTCAGTGAAA GGCAGGTTTCACCATCTCCAGAGATGATTCAAAAAACACTGCCTATCTACAAATGAACAACTTGAAAA CTGAGGACACTGCCGTGTACTACTGTGTGAGACATGGGAACTTCGGTAATAGCTACGTTTCTCTGGTG GGCTTACTGGGGCCAAGGGACTCTGGTCACCGTCTCCTCAGGTGGTGGTGGTTCTGGCGGCGGCGGC TCCGGTGGTGGTGGTTCTCAGACTGTTGTGACTCAGGAACCTTCACTCACCGTATCACCTGGTGGA CAGTCACACTCACTTGTGGCTCCTCGACTGGGGCTGTTACATCTGGCAACTACCCAACTGGGTCCA ACAAAAACCAGGTCAAGCACCCCGTGGTCTAATAGGTGGGACTAAGTTCTCGCCCCCGTACTCCT GCCAGATTCTCAGGCTCCCTGCTTGGAGGCAAGGCTGCCCTCACCTCTCAGGGGTACAGCCAGAGG ATGAGGCAGAATATTACTGTGTTCTATGGTACAGCAACCGCTGGGTGTTTCGGTGGAGGAACCAA GACTGTCTTATCCGGAGGTGGTGGCTCCCAGGTGCAGCTGGTCCAGTCTGGAGCTGAGGTGAAGAAG CCTGGAGCGTCAGTCAAGGTCTCCTGCAAGGCTAGCGGGTATACCTTCACAACTATGGAATGAACT GGGTGAAGCAGGCTCCAGGACAGGGTTTAAAGTGGATGGGCTGGATAAACACCTACACTGGAGAGCC AACATATGCTGATGACTTCAAGGGACGGGTTACCATGACTTCGGATACCTCTACCAGCACTGCCTAT TTGGAACCTCCACAACCTCAGAAGTGATGACACGGCTGTATATTACTGTGCGCGCTGGAGTTGGAGTG ATGGTTACTACGTTTACTTTGACTACTGGGGCCAAGGCACTACGGTCACCGTCTCCTCAGGTGGTGG TGGTTCTGGCGGCGGCGGCTCCGGTGGTGGTGGTTCTGACATCGTGATGACACAGTCTCCAGACTCC CTGACTGTGTCTCTGGGCGAGAGGACCACCATCAAGTGCAAGTCCAGCCAGAGTGTTTTAGACAGCT CCAAGAATAAGAACTCCTTAGCTTGGTACCAGCAAAACCAGGACAGCCTCCTAAATTACTCCTTTC CTGGGCATCTACGCGGGAATCCGGGATCCCTGACCGATTTCAGTGGCAGCGGGCTGGGACAGATTTC ACTCTCACTATTGACAGCCTGCAGCCTGAAGATTCTGCAACTTACTATTGTCAACAGTCTGCCCACT TCCCGATCACCTTTGGCCAAGGGACACGACTGGAGATTAAA
152	HL I2C UD против CD33 x HL AF5	искусственная	ак	EVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNKYAMNWRQAPGKLEWVARIRSKYNNYATYYADSVK DRFTISRDDSKNTAYLQMNNLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYISYWAYWGQGTTLVTVSSGGGGSGGGG SGGGGSQTVVTQEPSTLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTSGNYPNWVQQKPGQAPRGLIGGTFKFLAPGTP ARFSGSLLGGKAALTLSGVQPEDEAEYYCVLWYSNRWVFGGGTKLTVLSGGGGSQVQLVQSGAEVKK PGASVKVSKASGYTFITNYGMNWVKQAPGQGLKWMGWINTYTGEPTYADDFKGRVTMTSDTSTSTAY LELHNLRSDDTAVYYCARWSWSDGYVYFDYWGQGTITVTVSSggggsgggsggggsDIVMTQSPDS LTVSLGERTTINCKSSQSVLDSSKNKNSLAWYQQKPGQPPKLLLSWASTRESGIPDRFSGSGSGTDF TLTIDSLQPEDSATYYCQSAHFPIITFGQGTREIK
153	HL I2C UD против CD33 x HL AF5	искусственная	нт	GAGGTGCAGCTGGTTCAGTCTGGAGGAGGATTGGTGCAGCCTGGAGGGTCATTGAAACTCTCATGTG CAGCCTCTGGATTTCACCTTCAATAAGTACGCCATGAACTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGAAAGGGTTT GGAATGGGTTGCTCGCATAAGAAGTAAATATAATAATTATGCAACATATTATGCCGATTTCAGTGAAA GACAGGTTTCACCATCTCCAGAGATGATTCAAAAAACACTGCCTATCTACAAATGAACAACTTGAAAA CTGAGGACACTGCCGTGTACTACTGTGTGAGACATGGGAACTTCGGTAATAGCTACATATCCTACTG GGCTTACTGGGGCCAAGGGACTCTGGTCACCGTCTCCTCAGGTGGTGGTGGTTCTGGCGGCGGCGGC TCCGGTGGTGGTGGTTCTCAGACTGTTGTGACTCAGGAACCTTCACTCACCGTATCACCTGGTGGA CAGTCACACTCACTTGTGGCTCCTCGACTGGGGCTGTTACATCTGGCAACTACCCAACTGGGTCCA

				ACAAAAACCAGGTCAGGCACCCCGTGGTCTAATAGGTGGGACTAAGTTCCTCGCCCCCGGTACTCCTGCCAGATTCTCAGGCTCCCTGCTTGGAGGCAAGGCTGCCCTCACCTCTCAGGGGTACAGCCAGAGGATGAGGCAGAATATTACTGTGTCTATGGTACAGCAACCGCTGGGTGTTTCGGTGGAGGAACCAAACCTGACTGTCCCTATCCGGAGGTGGTGGCTCCCAGGTGCAGCTGGTCCAGTCTGGAGCTGAGGTGAAGAAGCCTGGAGCGTCAGTCAAGGTCTCCTGCAAGGCTAGCGGGTATACCTTCACAACTATGGAATGAACTGGGTGAAGCAGGCTCCAGGACAGGGTTTAAAGTGGATGGGCTGGATAAACACCTACACTGGAGAGCCAACATATGCTGATGACTTCAAGGGACGGGTACCATGACTTCGGATACCTCTACCAGCACTGCCTATTGGAACCCACAACCTCAGAAGTGATGACACGGCTGTATATTACTGTGCGCGCTGGAGTTGGAGTGATGGTTACTACGTTTACTTTGACTACTGGGGCCAAGGCACTACGGTCACCGTCTCCTCAGGTGGTGGTGGTCTGGCGGCGGCGGCTCCGGTGGTGGTGGTCTGACATCGTGATGACACAGTCTCCAGACTCCCTGACTGTGTCTCTGGGCGAGAGGACCACCATCAACTGCAAGTCCAGCCAGAGTGTTTTAGACAGCTCCAAGAATAAGAACTCCTTAGCTTGGTACCAGCAGAAACCAGGACAGCCTCCTAAATTACTCCTTTCCTGGGCATCTACGCGGAATCCGGGATCCCTGACCGATTCAAGTGGCAGCGGGTCTGGGACAGATTTCACTCTCACTATTGACAGCCTGCAGCCTGAAGATTCTGCAACTTACTATTGTCAACAGTCTGCCCCACTCCCCGATCACCTTTGGCCAAGGGACACGACTGGAGATTAAA
154	VL F6A	искусственная	ак	QTVVTQEPSLTVSPGGTVTLTLCGSSTGAVTSGYYPNWVQQKPGQAPRGLIGGTKFLAPGTPARFSGSLLGGKAALTLSGVQPEDEAEYYCALWYSNRWVFGGGTKLTVL
155	VH F6A	искусственная	ак	EVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNIYAMNWVRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYYADSVKSRFTISRDDSKNTAYLQMNNLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYVSFFAYWGQGLVTVSS
156	VH-VL F6A	искусственная	ак	EVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNIYAMNWVRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYYADSVKSRFTISRDDSKNTAYLQMNNLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYVSFFAYWGQGLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSQTVVTQEPSLTVSPGGTVTLTLCGSSTGAVTSGYYPNWVQQKPGQAPRGLIGGTKFLAPGTPARFSGSLLGGKAALTLSGVQPEDEAEYYCALWYSNRWVFGGGTKLTVL
157	VL-P F6A	искусственная	ак	ELVVTQEPSLTVSPGGTVTLTLCGSSTGAVTSGYYPNWVQQKPGQAPRGLIGGTKFLAPGTPARFSGSLLGGKAALTLSGVQPEDEAEYYCALWYSNRWVFGGGTKLTVL
158	VH-P F6A	искусственная	ак	EVQLLESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNIYAMNWVRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYYADSVKSRFTISRDDSKNTAYLQMNNLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYVSFFAYWGQGLVTVSS
159	VH-VL-P F6A	искусственная	ак	EVQLLESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNIYAMNWVRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYYADSVKSRFTISRDDSKNTAYLQMNNLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYVSFFAYWGQGLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSELVVTQEPSLTVSPGGTVTLTLCGSSTGAVTSGYYPNWVQQKPGQAPRGLIGGTKFLAPGTPARFSGSLLGGKAALTLSGVQPEDEAEYYCALWYSNRWVFGGGTKLTVL
160	VL H2C	искусственная	ак	QTVVTQEPSLTVSPGGTVTLTLCGSSTGAVTSGYYPNWVQQKPGQAPRGLIGGTKFLAPGTPARFSGSLLGGKAALTLSGVQPEDEAEYYCALWYSNRWVFGGGTKLTVL
161	VH H2C	искусственная	ак	EVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNKYAMNWVRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKNTAYLQMNNLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYISYWAYWGQGLVTVSS
162	VH-VL H2C	искусственная	ак	EVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNKYAMNWVRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKNTAYLQMNNLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYISYWAYWGQGLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSQTVVTQEPSLTVSPGGTVTLTLCGSSTGAVTSGYYPNWVQQKPGQAPRGLIGGTKFLAPGTP

				ARFSGSLLGGKAALTLSGVQPEDEAEYYCALWYSNRWVFGGGTKLTVL
163	VL-P H2C	искусственная	ак	ELVVTQEPSTLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTSGYYPNWVQQKPGQAPRGLIGGTKFLAPGTPARFSGS LLGGKAALTLSGVQPEDEAEYYCALWYSNRWVFGGGTKLTVL
164	VH-P H2C	искусственная	ак	EVQLLESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNKYAMNWVRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYYADSVK DRFTISRDDSKNTAYLQMNNLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYLSYWAYWGQGLTVTVSS
165	VH-VL-P H2C	искусственная	ак	EVQLLESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNKYAMNWVRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYYADSVK DRFTISRDDSKNTAYLQMNNLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYLSYWAYWGQGLTVTVSSGGGGSGGGG SGGGGSELVVTQEPSTLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTSGYYPNWVQQKPGQAPRGLIGGTKFLAPGTP ARFSGSLLGGKAALTLSGVQPEDEAEYYCALWYSNRWVFGGGTKLTVL
166	VL H1E	искусственная	ак	QTVVTQEPSTLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTSGYYPNWVQQKPGQAPRGLIGGTKFLAPGTPARFSGS LLGGKAALTLSGVQPEDEAEYYCALWYSNRWVFGGGTKLTVL
167	VH H1E	искусственная	ак	EVQLVESGGGLEQPGGSLKLSCAASGFTFNKYAMNWVRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYYADSVK GRFTISRDDSKNTAYLQMNNLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYLSFWAYWGQGLTVTVSS
168	VH-VL H1E	искусственная	ак	EVQLVESGGGLEQPGGSLKLSCAASGFTFNKYAMNWVRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYYADSVK GRFTISRDDSKNTAYLQMNNLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYLSFWAYWGQGLTVTVSSGGGGSGGGG SGGGGSQTVVTQEPSTLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTSGYYPNWVQQKPGQAPRGLIGGTKFLAPGTP ARFSGSLLGGKAALTLSGVQPEDEAEYYCALWYSNRWVFGGGTKLTVL
169	VL-P H1E	искусственная	ак	ELVVTQEPSTLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTSGYYPNWVQQKPGQAPRGLIGGTKFLAPGTPARFSGS LLGGKAALTLSGVQPEDEAEYYCALWYSNRWVFGGGTKLTVL
170	VH-P H1E	искусственная	ак	EVQLLESGGGLEQPGGSLKLSCAASGFTFNKYAMNWVRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYYADSVK GRFTISRDDSKNTAYLQMNNLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYLSFWAYWGQGLTVTVSS
171	VH-VL-P H1E	искусственная	ак	EVQLLESGGGLEQPGGSLKLSCAASGFTFNKYAMNWVRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYYADSVK GRFTISRDDSKNTAYLQMNNLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYLSFWAYWGQGLTVTVSSGGGGSGGGG SGGGGSELVVTQEPSTLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTSGYYPNWVQQKPGQAPRGLIGGTKFLAPGTP ARFSGSLLGGKAALTLSGVQPEDEAEYYCALWYSNRWVFGGGTKLTVL
172	VL G4H	искусственная	ак	QTVVTQEPSTLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTSGYYPNWVQQKPGQAPRGLIGGTKFLAPGTPARFSGS LLGGKAALTLSGVQPEDEAEYYCALWYSNRWVFGGGTKLTVL
173	VH G4H	искусственная	ак	EVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNRYAMNWVRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYYADSVK GRFTISRDDSKNTAYLQMNNLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYLSYFAYWGQGLTVTVSS
174	VH-VL G4H	искусственная	ак	EVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNRYAMNWVRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYYADSVK GRFTISRDDSKNTAYLQMNNLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYLSYFAYWGQGLTVTVSSGGGGSGGGG SGGGGSQTVVTQEPSTLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTSGYYPNWVQQKPGQAPRGLIGGTKFLAPGTP ARFSGSLLGGKAALTLSGVQPEDEAEYYCALWYSNRWVFGGGTKLTVL
175	VL-P G4H	искусственная	ак	ELVVTQEPSTLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTSGYYPNWVQQKPGQAPRGLIGGTKFLAPGTPARFSGS LLGGKAALTLSGVQPEDEAEYYCALWYSNRWVFGGGTKLTVL
176	VH-P G4H	искусственная	ак	EVQLLESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNRYAMNWVRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYYADSVK GRFTISRDDSKNTAYLQMNNLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYLSYFAYWGQGLTVTVSS
177	VH-VL-P G4H	искусственная	ак	EVQLLESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNRYAMNWVRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYYADSVK GRFTISRDDSKNTAYLQMNNLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYLSYFAYWGQGLTVTVSSGGGGSGGGG

				SGGGGSELVVTQEP SLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTSGYYPNWVQQKPGQAPRGLIGG TKFLAPGTP ARFSGSLLGGKAALTL SGVQPEDEAEYYCALWYSNRWVFGGGTKLTVL
178	VL A2J	искусственная	ак	QTVVTQEP SLTVSPGGTVTLTCRSSTGAVTSGYYPNWVQQKPGQAPRGLIGATDMRPSGTPARFSGS LLGGKAALTL SGVQPEDEAEYYCALWYSNRWVFGGGTKLTVL
179	VH A2J	искусственная	ак	EVQLVESGGGLVQPGGSLKLS CAASGFTFN VYAMNWVRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYYADSVK KRFTISRDDSKNTAYLQMN NLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYLSWWAYWGQGLTVTVSS
180	VH-VL A2J	искусственная	ак	EVQLVESGGGLVQPGGSLKLS CAASGFTFN VYAMNWVRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYYADSVK KRFTISRDDSKNTAYLQMN NLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYLSWWAYWGQGLTVTVSSGGGSGGGG SGGGGSQTVVTQEP SLTVSPGGTVTLTCRSSTGAVTSGYYPNWVQQKPGQAPRGLIGATDMRPSGTP ARFSGSLLGGKAALTL SGVQPEDEAEYYCALWYSNRWVFGGGTKLTVL
181	VL-P A2J	искусственная	ак	ELVVTQEP SLTVSPGGTVTLTCRSSTGAVTSGYYPNWVQQKPGQAPRGLIGATDMRPSGTPARFSGS LLGGKAALTL SGVQPEDEAEYYCALWYSNRWVFGGGTKLTVL
182	VH-P A2J	искусственная	ак	EVQLLESGGGLVQPGGSLKLS CAASGFTFN VYAMNWVRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYYADSVK KRFTISRDDSKNTAYLQMN NLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYLSWWAYWGQGLTVTVSS
183	VH-VL-P A2J	искусственная	ак	EVQLLESGGGLVQPGGSLKLS CAASGFTFN VYAMNWVRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYYADSVK KRFTISRDDSKNTAYLQMN NLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYLSWWAYWGQGLTVTVSSGGGSGGGG SGGGGSELVVTQEP SLTVSPGGTVTLTCRSSTGAVTSGYYPNWVQQKPGQAPRGLIGATDMRPSGTP ARFSGSLLGGKAALTL SGVQPEDEAEYYCALWYSNRWVFGGGTKLTVL
184	VL E1L	искусственная	ак	QTVVTQEP SLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTSGYYPNWVQQKPGQAPRGLIGG TKFLAPGTPARFSGS LLGGKAALTL SGVQPEDEAEYYCALWYSNRWVFGGGTKLTVL
185	VH E1L	искусственная	ак	EVQLVESGGGLVQPGGSLKLS CAASGFTFN KYAMNWVRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYYADSVK SRFTISRDDSKNTAYLQMN NLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYTSYYAYWGQGLTVTVSS
186	VH-VL E1L	искусственная	ак	EVQLVESGGGLVQPGGSLKLS CAASGFTFN KYAMNWVRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYYADSVK SRFTISRDDSKNTAYLQMN NLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYTSYYAYWGQGLTVTVSSGGGSGGGG SGGGGSQTVVTQEP SLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTSGYYPNWVQQKPGQAPRGLIGG TKFLAPGTP ARFSGSLLGGKAALTL SGVQPEDEAEYYCALWYSNRWVFGGGTKLTVL
187	VL-P E1L	искусственная	ак	ELVVTQEP SLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTSGYYPNWVQQKPGQAPRGLIGG TKFLAPGTPARFSGS LLGGKAALTL SGVQPEDEAEYYCALWYSNRWVFGGGTKLTVL
188	VH-P E1L	искусственная	ак	EVQLLESGGGLVQPGGSLKLS CAASGFTFN KYAMNWVRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYYADSVK SRFTISRDDSKNTAYLQMN NLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYTSYYAYWGQGLTVTVSS
189	VH-VL-P E1L	искусственная	ак	EVQLLESGGGLVQPGGSLKLS CAASGFTFN KYAMNWVRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYYADSVK SRFTISRDDSKNTAYLQMN NLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYTSYYAYWGQGLTVTVSSGGGSGGGG SGGGGSELVVTQEP SLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTSGYYPNWVQQKPGQAPRGLIGG TKFLAPGTP ARFSGSLLGGKAALTL SGVQPEDEAEYYCALWYSNRWVFGGGTKLTVL
190	VL E2M	искусственная	ак	QTVVTQEP SLTVSPGGTVTLTCRSSTGAVTSGYYPNWVQQKPGQAPRGLIGATDMRPSGTPARFSGS LLGGKAALTL SGVQPEDEAEYYCALWYSNRWVFGGGTKLTVL
191	VH E2M	искусственная	ак	EVQLVESGGGLVQPGGSLKLS CAASGFTFN GYAMNWVRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYYADSVK ERFTISRDDSKNTAYLQMN NLKTEDTAVYYCVRHRNFGNSYLSWFAYWGQGLTVTVSS

192	VH-VL E2M	искусственная	ак	EVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNGYAMNWVRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYYADSVK ERFTISRDDSKNTAYLQMNNLKTEDTAVYYCVRHRNFGNSYLSWFAYWGQGLTVTVSSGGGGSGGGG SGGGGSQTVVTQEPSTLTVSPGGTVTLTCRSSTGAVTSGYYPNWVQQKPGQAPRGLIGATDMRPSGTP ARFSGSLLGGKAALTLSGVQPEDEAEYYCALWYSNRWVFGGGTKLTVL
193	VL-P E2M	искусственная	ак	ELVVTQEPSTLTVSPGGTVTLTCRSSTGAVTSGYYPNWVQQKPGQAPRGLIGATDMRPSGTPARFSGS LLGGKAALTLSGVQPEDEAEYYCALWYSNRWVFGGGTKLTVL
194	VH-P E2M	искусственная	ак	EVQLLESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNGYAMNWVRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYYADSVK ERFTISRDDSKNTAYLQMNNLKTEDTAVYYCVRHRNFGNSYLSWFAYWGQGLTVTVSS
195	VH-VL-P E2M	искусственная	ак	EVQLLESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNGYAMNWVRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYYADSVK ERFTISRDDSKNTAYLQMNNLKTEDTAVYYCVRHRNFGNSYLSWFAYWGQGLTVTVSSGGGGSGGGG SGGGGSELVVTQEPSTLTVSPGGTVTLTCRSSTGAVTSGYYPNWVQQKPGQAPRGLIGATDMRPSGTP ARFSGSLLGGKAALTLSGVQPEDEAEYYCALWYSNRWVFGGGTKLTVL
196	VL F7O	искусственная	ак	QTVVTQEPSTLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTSGYYPNWVQQKPGQAPRGLIGGTKFLAPGTPARFSGS LLGGKAALTLSGVQPEDEAEYYCALWYSNRWVFGGGTKLTVL
197	VH F7O	искусственная	ак	EVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNVYAMNWVRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYYADSVK KRFTISRDDSKNTAYLQMNNLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYISWWAYWGQGLTVTVSS
198	VH-VL F7O	искусственная	ак	EVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNVYAMNWVRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYYADSVK KRFTISRDDSKNTAYLQMNNLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYISWWAYWGQGLTVTVSSGGGGSGGGG SGGGGSQTVVTQEPSTLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTSGYYPNWVQQKPGQAPRGLIGGTKFLAPGTP ARFSGSLLGGKAALTLSGVQPEDEAEYYCALWYSNRWVFGGGTKLTVL
199	VL-P F7O	искусственная	ак	ELVVTQEPSTLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTSGYYPNWVQQKPGQAPRGLIGGTKFLAPGTPARFSGS LLGGKAALTLSGVQPEDEAEYYCALWYSNRWVFGGGTKLTVL
200	VH-P F7O	искусственная	ак	EVQLLESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNVYAMNWVRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYYADSVK KRFTISRDDSKNTAYLQMNNLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYISWWAYWGQGLTVTVSS
201	VH-VL-P F7O	искусственная	ак	EVQLLESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNVYAMNWVRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYYADSVK KRFTISRDDSKNTAYLQMNNLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYISWWAYWGQGLTVTVSSGGGGSGGGG SGGGGSELVVTQEPSTLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTSGYYPNWVQQKPGQAPRGLIGGTKFLAPGTP ARFSGSLLGGKAALTLSGVQPEDEAEYYCALWYSNRWVFGGGTKLTVL
202	VL F12Q	искусственная	ак	QTVVTQEPSTLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTSGNYPNWVQQKPGQAPRGLIGGTKFLAPGTPARFSGS LLGGKAALTLSGVQPEDEAEYYCVLWYSNRWVFGGGTKLTVL
203	VH F12Q	искусственная	ак	EVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNSYAMNWVRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYYADSVK GRFTISRDDSKNTAYLQMNNLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYVSWWAYWGQGLTVTVSS
204	VH-VL F12Q	искусственная	ак	EVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNSYAMNWVRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYYADSVK GRFTISRDDSKNTAYLQMNNLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYVSWWAYWGQGLTVTVSSGGGGSGGGG SGGGGSQTVVTQEPSTLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTSGNYPNWVQQKPGQAPRGLIGGTKFLAPGTP ARFSGSLLGGKAALTLSGVQPEDEAEYYCVLWYSNRWVFGGGTKLTVL
205	VL-P F12Q	искусственная	ак	ELVVTQEPSTLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTSGNYPNWVQQKPGQAPRGLIGGTKFLAPGTPARFSGS LLGGKAALTLSGVQPEDEAEYYCVLWYSNRWVFGGGTKLTVL

206	VH-P F12Q	искусственная	ак	EVQLLESGGGLVQPGGSLKLSKAASGFTFNSYAMNWVRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYYADSVK GRFTISRDDSKNTAYLQMNNLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYVSWWAYWGQGLTLTVSS
207	VH-VL-P F12Q	искусственная	ак	EVQLLESGGGLVQPGGSLKLSKAASGFTFNSYAMNWVRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYYADSVK GRFTISRDDSKNTAYLQMNNLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYVSWWAYWGQGLTLTVSSGGGGSGGGG SGGGGSELVVTQEPSTLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTSGNYPNWVQQKPGQAPRGLIGGTKFLAPGTP ARFSGSLLGGKAALTLSGVQPEDEAEYYCVLWYSNRWVFGGGTKLTVL
208	VL I2C	искусственная	ак	QTVVTQEPSTLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTSGNYPNWVQQKPGQAPRGLIGGTKFLAPGTPARFSGS LLGGKAALTLSGVQPEDEAEYYCVLWYSNRWVFGGGTKLTVL
209	VH I2C	искусственная	ак	EVQLVESGGGLVQPGGSLKLSKAASGFTFNKYAMNWVRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYYADSVK DRFTISRDDSKNTAYLQMNNLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYISYWAYWGQGLTLTVSS
210	VH-VL I2C	искусственная	ак	EVQLVESGGGLVQPGGSLKLSKAASGFTFNKYAMNWVRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYYADSVK DRFTISRDDSKNTAYLQMNNLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYISYWAYWGQGLTLTVSSGGGGSGGGG SGGGGSQTVVTQEPSTLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTSGNYPNWVQQKPGQAPRGLIGGTKFLAPGTP ARFSGSLLGGKAALTLSGVQPEDEAEYYCVLWYSNRWVFGGGTKLTVL
211	VL-P I2C	искусственная	ак	ELVVTQEPSTLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTSGNYPNWVQQKPGQAPRGLIGGTKFLAPGTPARFSGS LLGGKAALTLSGVQPEDEAEYYCVLWYSNRWVFGGGTKLTVL
212	VH-P I2C	искусственная	ак	EVQLLESGGGLVQPGGSLKLSKAASGFTFNKYAMNWVRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYYADSVK DRFTISRDDSKNTAYLQMNNLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYISYWAYWGQGLTLTVSS
213	VH-VL-P I2C	искусственная	ак	EVQLLESGGGLVQPGGSLKLSKAASGFTFNKYAMNWVRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYYADSVK DRFTISRDDSKNTAYLQMNNLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYISYWAYWGQGLTLTVSSGGGGSGGGG SGGGGSELVVTQEPSTLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTSGNYPNWVQQKPGQAPRGLIGGTKFLAPGTP ARFSGSLLGGKAALTLSGVQPEDEAEYYCVLWYSNRWVFGGGTKLTVL
214	HL E11 против SA21- CD33 x HL I2C (His метка)		нт	CGCCTGATTGAAGATATTTGCCCTGCCGCGCTGGGGCTGCCTGTGGGAAGATGAT CAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGAGCTGAGGTGAAGAAGCCTGGAGAGTCAGTCAAGGTCTCCTGCA AGGCTAGCGGGTATACCTTCACAACTATGGAATGAACTGGGTGAAGCAGGCTCCAGGACAGGGTTT AGAGTGGATGGGCTGGATAAACCTACACTGGAGAGCCAACCTATGCTGATAAGTTCCAGGGACGC GTTACCATGACTACGGATACCTCTACCAGCACTGCCTATATGGAATCCGCAACCTCGGAGGTGATG ACACGGCTGTATATTACTGTGCGCGCTGGAGTTGGAGTGATGGTTACTACGTTTACTTTGACTACTG GGGCCAAGGCACCTTCGGTCACCGTCTCCTCAGGTGGTGGTGGTTCTGGCGGCGGGCTCCGGTGGT GGTGGTTCTGACATCGTGATGACACAGTCTCCAGACTCCCTGACTGTGTCTCTGGGCGAGAGGACCA CCATCAACTGCAAGTCCAGCCAGAGTGTTTTAGACAGCTCCACGAATAAGAACTCCTTAGCTTGGTA CCAGCAGAAACCAGGACAGCCTCCTAAATTACTCCTTTCTGGGCATCTACGCGGGAATCCGGGATC CCTGACCGATTCAAGTGGCAGCGGGTCTGGGACAGATTTCACTCTCACTATTGACAGCCCGCAGCCTG AAGATTCTGCAACTTACTATTGTCAACAGTCTGCCACTTCCCGATCACCTTTGGCCAAGGGACACG ACTGGAGATTAAATCCGGAGGTGGTGGCTCCGAGGTGCAGCTGGTCGAGTCTGGAGGAGGATTGGTG CAGCCTGGAGGGTCATTGAAACTCTCATGTGCAGCCTCTGGATTACCTTCAATAAGTACGCCATGA ACTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGAAAGGTTTGGAAATGGGTGCTCGCATAAGAAGTAAATATAATAA TTATGCAACATATTATGCCGATTCAAGTGAAGACAGGTTCAACATCTCCAGAGATGATTCAAAAAAC ACTGCCTATCTACAAATGAACAACTTGAAGAACTGAGGACACTGCCGTGTAATACTGTGTGAGACATG

				GGAACCTTCGGTAATAGCTACATATCCTACTGGGCTTACTGGGGCCAAGGGACTCTGGTCACCGTCTC CTCAGGTGGTGGTGGTTCCTGGCGGGCGGGCTCCGGTGGTGGTGGTTCCTCAGACTGTTGTGACTCAG GAACCTTCACTCACCGTATCACCTGGTGGAAACAGTCACACTCACTTGTGGCTCCTCGACTGGGGCTG TTACATCTGGCAACTACCCAACTGGGTCCAACAAAAACCAGGTCAGGCACCCCGTGGTCTAATAGG TGGGACTAAGTTCCTCGCCCCCGGTACTCCTGCCAGATTCTCAGGCTCCCTGCTTGGAGGCAAGGCT GCCCTCACCTCTCAGGGGTACAGCCAGAGGATGAGGCAGAATATTACTGTGTTCTATGGTACAGCA ACCGCTGGGTGTTCTGGTGGAGGAACCAAACCTGACTGTCCTA CATCACCATCACCATCAC
215	HL E11 против SA21- CD33 x HL I2C H6		ак	RLIEDICLPRWGCLWEDDQVQLVQSGAEVKKPGESVKVSKASGYTFITNYGMNVKQAPGQGLEWMG WINTYTGEPTYADKFQGRVTMTTDTSTSTAYMEIRNLGGDDTAVYYCARWSWSDGYVYFDYWGQGT SVTVSSGGGSGGGGSGGGSDIVMTQSPDSLTVSLGERTTINCKSSQSVLDSSTNKNSLAWYQQKP GQPPKLLLSWASTRESGIPDRFSGSGSGTDFLTITDISPQPEDSATYYCQQAHPFITFGQGRLEIK SGGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNKYAMNWVRQAPGKLEWVARIRSKYNNYATY YADSVKDRFTISRDDSNTAYLQMNLLKTEDTAVYYCVRHGNFNGNSYISYWAYWGQGLTVTVSSGGG GSGGGGSGGGGSGTVVTQEPSTLVSPGGTVTLTGCSSTGAVTSGNYPNWVQQKPGQAPRGLIGGTKE LAPGTPARFSGSLGGKAALTLGSGVQPEDEAEYYCVLWYSNRWVFGGGTKLTVLHHHHHH
216	HL E11 против SA25- CD33 x HL I2C с His меткой		HT	GAGGACATCTGCCTGCCCAGATGGGGCTGCCTGTGGGAGGACCAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGAG CTGAGGTGAAGAAGCCTGGAGAGTCAGTCAAGGTCTCCTGCAAGGCTAGCGGGTATACCTTCACAAA CTATGGAATGAACCTGGGTGAAGCAGGCTCCAGGACAGGGTTTAGAGTGGATGGGCTGGATAAACACC TACACTGGAGAGCCAACCTATGCTGATAAGTTCAGGGACGCGTTACCATGACTACGGATACCTCTA CCAGCACTGCCATATATGGAAATCCGCAACCTCGGAGGTGATGACACGGCTGTATATTACTGTGCGCG CTGGAGTTGGAGTGATGGTTACTACGTTTACTTTGACTACTGGGGCCAAGGCACCTTCGGTCACCGTC TCCTCAGGTGGTGGTGGTTCCTGGCGGGCGGGCTCCGGTGGTGGTGGTTCCTGACATCGTGATGACAC AGTCTCCAGACTCCCTGACTGTGTCTCTGGGCGAGAGGACCACCATCAACTGCAAGTCCAGCCAGAG TGTTTTTAGACAGCTCCACGAATAAGAACTCCTTAGCTTGGTACCAGCAGAAACCAGGACAGCCTCCT AAATTACTCCTTTCTGGGCATCTACGCGGGAATCCGGGATCCCTGACCGATTCACTGGCAGCGGGT CTGGGACAGATTTCACTCTCACTATTGACAGCCCGCAGCCTGAAGATTCTGCAACTTACTATTGTCA ACAGTCTGCCCACTTCCCGATCACCTTTGGCCAAGGGACACGACTGGAGATTAAATCCGGAGGTGGT GGCTCCGAGGTGCAGCTGGTCGAGTCTGGAGGAGGATTGGTGCAGCCTGGAGGGTCATTGAAACTCT CATGTGCAGCCTCTGGATTCACTTCAATAAGTACGCCATGAACTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGAAA GGGTTTGGAATGGGTTGCTCGCATAAGAAGTAAATATAATAATTATGCAACATATTATGCCGATTCA GTGAAAGACAGGTTCAACCATCTCCAGAGATGATTCAAAAAACACTGCCATATCTACAAATGAACAACT TGAAAACTGAGGACACTGCCGTGTACTACTGTGTGAGACATGGGAACTTCGGTAATAGCTACATATC CTACTGGGCTTACTGGGGCCAAGGGACTCTGGTCACCGTCTCCTCAGGTGGTGGTGGTTCCTGGCGGC GGCGGCTCCGGTGGTGGTGGTTCCTCAGACTGTTGTGACTCAGGAACCTTCACTCACCGTATCACCTG GTGGAACAGTCACACTCACTTGTGGCTCCTCGACTGGGGCTGTTACATCTGGCAACTACCCAAACTG GGTCCAACAAAAACCAGGTCAAGGCACCCCGTGGTCTAATAGGTGGGACTAAGTTCCTCGCCCCCGGT ACTCCTGCCAGATTCTCAGGCTCCCTGCTTGGAGGCAAGGCTGCCCTCACCTCTCAGGGGTACAGC CAGAGGATGAGGCAGAATATTACTGTGTTCTATGGTACAGCAACCGCTGGGTGTTTCGGTGGAGGAAC CAAACCTGACTGTCCTA CATCACCATCACCATCAC

217	HL E11 против SA25-CD33 x HL I2C H6		ак	EDICLPRWGCLWEDQVQLVQSGAEVKKPGESVKVSKASGYTFTNYGMNWVKQAPGQGLEWMGWINT YTGEPTYADKFQGRVTMTTDTSTSTAYMEIRNLGGDDTAVYYCARWSWSDGYVYFDYWGQGTSVTV SSGGGSGGGGSGGGGSDIVMTQSPDSLTVSLGERTTINCKSSQSVLDSSTNKNLSLAWYQQKPGQPP KLLLSWASTRESGIPDRFSGSGSGTDFTLTIDSPQPEDSATYYCQQSAHFPITFGQGTREIKSGGG GSEVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNKYAMNWVRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYYADS VKDRFTISRDDSKNTAYLQMNNLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYISYWAYWGQGTSLTVVSSGGGSGG GGSGGGGSQTVVTQEPSTLTVSPGGTVTLTCSSTGAVTSGNYPNWVQQKPGQAPRGLIGGTKFLAPG TPARFSGSLLGGKAALTLSGVQPEDEAEYCYVLWYSNRWVFGGGTCLTVLHHHHHH
218	HL E11 против SA08-CD33 x HL I2C с His меткой		HT	CAGGGCCTGATCGGCGACATCTGCCTGCCAGATGGGGCTGCCTGTGGGGCGACTCCGTGAAACAGG TGCAGCTGGTGCAGTCTGGAGCTGAGGTGAAGAAGCCTGGAGAGTCAGTCAAGGTCTCCTGCAAGGC TAGCGGGTATACCTTCACAACTATGGAATGAACTGGGTGAAGCAGGCTCCAGGACAGGGTTTAGAG TGGATGGGCTGGATAAACACCTACACTGGAGAGCCAACCTATGCTGATAAGTTCAGGACGCGGTTA CCATGACTACGGATACCTCTACCAGCACTGCCATATATGGAATCCGCAACCTCGGAGGTGATGACAC GGCTGTATATTACTGTGCGCGCTGGAGTTGGAGTGATGGTTACTACGTTTACTTTGACTACTGGGGC CAAGGCACTTCGGTCACCGTCTCCTCAGGTGGTGGTGGTTCTGGCGGCGGCGGCTCCGGTGGTGGTG GTTCTGACATCGTGATGACACAGTCTCCAGACTCCCTGACTGTGTCTCTGGGCGAGAGGACCACCAT CAACTGCAAGTCCAGCCAGAGTGTTTTAGACAGCTCCACGAATAAGAACTCCTTAGCTTGGTACCAG CAGAAACCAGGACAGCCTCCTAAATTACTCCTTTCTGGGCATCTACGCGGGAATCCGGGATCCCTG ACCGATTCACTGGCAGCGGGTCTGGGACAGATTTCACTCTCACTATTGACAGCCCGCAGCCTGAAGA TTCTGCAACTTACTATTGTCAACAGTCTGCCACTTCCCGATCACCTTTGGCCAGAGGACACGACTG GAGATTAAATCCGGAGGTGGTGGCTCCGAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGAGGAGGATTGGTGCAGC CTGGAGGGTCATTGAAACTCTCATGTGCAGCCTCTGGATTACCTTCAATAAGTACGCCATGAACTG GGTCCGCCAGGCTCCAGGAAAGGGTTTGGAAATGGGTGCTCGCATAAGAAATAAATAATATAT GCAACATATTATGCCGATTCACTGAAAGACAGGTTCACCATCTCCAGAGATGATTCAAAAAACACTG CCTATCTACAAATGAACAACTTGAAACTGAGGACACTGCCGTGTACTACTGTGTGAGACATGGGAA CTTCGGTAATAGCTACATATCCTACTGGGCTTACTGGGGCCAAGGACTCTGGTCACCGTCTCCTCA GGTGGTGGTGGTTCTGGCGGCGGCGGCTCCGGTGGTGGTGGTTCTCAGACTGTTGTGACTCAGGAAC CTTCACTCACCGTATCACCTGGTGAACAGTCACACTCACTTGTGGCTCCTCGACTGGGGCTGTTAC ATCTGGCAACTACCCAACTGGGTCCAACAAAAACCAGGTGAGGCACCCCGTGGTCTAATAGGTGGG ACTAAGTTCCTCGCCCCCGTACTCCTGCCAGATTCTCAGGCTCCCTGCTTGGAGGCAAGGTGCCCC TCACCCTCTCAGGGGTACAGCCAGAGGATGAGGCAGAAATATTACTGTGTTCTATGGTACAGCAACCG CTGGGTGTTCCGGTGGAGGAACCAAACTGACTGTCCTA CATCACCATCACCATCAC
219	HL E11 против SA08-CD33 x HL H6		ак	QGLIGDICLPRWGCLWGDVSKQVQLVQSGAEVKKPGESVKVSKASGYTFTNYGMNWVKQAPGQGLE WMGWINTYTGEPTYADKFQGRVTMTTDTSTSTAYMEIRNLGGDDTAVYYCARWSWSDGYVYFDYWG QGTSTVTVSSGGGSGGGGSGGGGSDIVMTQSPDSLTVSLGERTTINCKSSQSVLDSSTNKNLSLAWYQ QKPGQPPKLLLSWASTRESGIPDRFSGSGSGTDFTLTIDSPQPEDSATYYCQQSAHFPITFGQGTRE EIKSGGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNKYAMNWVRQAPGKGLEWVARIRSKYNNY ATYYADSVKDRFTISRDDSKNTAYLQMNNLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYISYWAYWGQGTSLTVVSS GGGSGGGGSGGGGSQTVVTQEPSTLTVSPGGTVTLTCSSTGAVTSGNYPNWVQQKPGQAPRGLIGG

				TKFLAPGTPARFSGSLLGGKAALTLSGVQPEDEAEYYCVLWYSNRWVFGGGTKLTVLHHHHHH
220	HL E11 против SA21-CD33 x HL I2C		HT	CGCCTGATTGAAGATATTTGCCCTGCCGCGCTGGGGCTGCCCTGTGGGAAGATGATCAGGTGCAGCTGG TGCAGTCTGGAGCTGAGGTGAAGAAGCCTGGAGAGTCAGTCAAGGTCTCCTGCAAGGCTAGCGGGTA TACCTTCACAACTATGGAATGAAGTGGGTGAAGCAGGCTCCAGGACAGGGTTTAGAGTGGATGGGC TGGATAAACACCTACACTGGAGAGCCAACCTATGCTGATAAGTTCAGGGACGCGTTACCATGACTA CGGATACCTCTACCAGCACTGCCATATATGGAAATCCGCAACCTCGGAGGTGATGACACGGCTGTATA TTACTGTGCGCGCTGGAGTTGGAGTGATGGTTACTACGTTTACTTTGACTACTGGGGCCAAGGCACT TCGGTCACCGTCTCCTCAGGTGGTGGTGGTCTGGCGGCGGCGGCTCCGGTGGTGGTGGTCTGACA TCGTGATGACACAGTCTCCAGACTCCCTGACTGTGTCTCTGGGCGAGAGGACCACCATCAACTGCAA GTCCAGCCAGAGTGTTTTAGACAGCTCCACGAATAAGAACTCCTTAGCTTGGTACCAGCAGAAACCA GGACAGCCTCCTAAATTACTCCTTTCCCTGGGCATCTACGCGGGAATCCGGGATCCCTGACCGATTCA GTGGCAGCGGGTCTGGGACAGATTTCACTCTCACTATTGACAGCCCGCAGCCTGAAGATTCTGCAAC TTACTATTGTCAACAGTCTGCCCACCTTCCCGATCACCTTTGGCCAAGGGACACGACTGGAGATTAAA TCCGGAGGTGGTGGCTCCGAGGTGCAGCTGGTTCGAGTCTGGAGGAGGATTGGTGCAGCCTGGAGGGT CATTGAACTCTCATGTGCAGCCTCTGGATTACCTTCAATAAGTACGCCATGAACTGGGTCCGCCA GGCTCCAGGAAAGGGTTTGAATGGGTGCTCGCATAAGAAGTAAATATAATAATTATGCAACATAT TATGCCGATTCAGTGAAAGACAGGTTACCATCTCCAGAGATGATTCAAAAAACACTGCCTATCTAC AAATGAACAACTTGAAAACCTGAGGACACTGCCGTGTACTACTGTGTGAGACATGGGAACTTCGGTAA TAGCTACATATCCTACTGGGCTTACTGGGGCCAAGGCACTCTGGTCACCGTCTCCTCAGGTGGTGGT GGTTCTGGCGGCGGCGGCTCCGGTGGTGGTGGTCTCTCAGACTGTTGTGACTCAGGAACCTTCACTCA CCGTATCACCTGGTGGAACAGTCACACTCACTTGTGGCTCCTCGACTGGGGCTGTTACATCTGGCAA CTACCCAACTGGGTCCAACAAAAACCAGGTGAGGCACCCCGTGGTCTAATAGGTGGGACTAAGTTC CTCGCCCCCGGTACTCCTGCCAGATTCTCAGGCTCCCTGCTTGGAGGCAAGGCTGCCCTCACCTCT CAGGGGTACAGCCAGAGGATGAGGCAGAATATTACTGTGTTCTATGGTACAGCAACCGCTGGGTGTT CGGTGGAGGAACCAAACCTGACTGTCCTA
221	HL E11 против SA21-CD33 x HL I2C		ак	RLIEDICLPRWGLWEDDQVLVQSGAEVKKPGESVKVSKKASGYTFTNYGMNWVKQAPGQGLEWMG WINTYTGEPTYADKFQGRVTMTTDTSTSTAYMEIRNLGGDDTAVYYCARWSWSDGYVYFDYWQGT SVTVSSGGGSGGGGSGGGSDIVMTQSPDSLTVSLGERTTINCKSSQSVDLSSTNKNLAWYQQKP GQPPKLLLSWASTRESGIPDRFSGSGSGTDFTLTIDSPQPEDSATYQCQSAHFPITFGQGTTRLEIK SGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNKYAMNWRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATY YADSVKDRFTISRDDSKNTAYLQMNNLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYISYWAYWGQGLVTVSSGGG GSGGGSGGGGSQTVVTQEPSTLTVSPGGTFTLTGSSSTGAVTSGNYPNWVQQKPGQAPRGLIGGTFK LAPGTPARFSGSLLGGKAALTLSGVQPEDEAEYYCVLWYSNRWVFGGGTKLTVL
222	HL E11 против SA25-CD33 x HL I2C		HT	GAGGACATCTGCCCTGCCAGATGGGGCTGCCCTGTGGGAGGACCAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGAG CTGAGGTGAAGAAGCCTGGAGAGTCAGTCAAGGTCTCCTGCAAGGCTAGCGGGTATACCTTCACAAA CTATGGAATGAAGTGGGTGAAGCAGGCTCCAGGACAGGGTTTAGAGTGGATGGGCTGGATAAACACC TACACTGGAGAGCCAACCTATGCTGATAAGTTCAGGGACGCGTTACCATGACTACGGATACCTCTA CCAGCACTGCCATATATGGAAATCCGCAACCTCGGAGGTGATGACACGGCTGTATATTACTGTGCGCG CTGGAGTTGGAGTGATGGTTACTACGTTTACTTTGACTACTGGGGCCAAGGCACTTCGGTCACCGTC

				TCCTCAGGTGGTGGTGGTTCTGGCGGCGGCGGCTCCGGTGGTGGTGGTTCTGACATCGTGATGACAC AGTCTCCAGACTCCCTGACTGTGTCTCTGGGCGAGAGGACCACCATCAACTGCAAGTCCAGCCAGAG TGTTTTAGACAGCTCCACGAATAAGAACTCCTTAGCTTGGTACCAGCAGAAAACCAGGACAGCCTCCT AAATTACTCCTTTCTGGGCATCTACGCGGGAATCCGGGATCCCTGACCGATTCACTGGCAGCGGGT CTGGGACAGATTTCACTCTCACTATTGACAGCCCGCAGCCTGAAGATTCTGCAACTTACTATTGTCA ACAGTCTGCCCACTTCCCGATCACCTTTGGCCAAGGGACACGACTGGAGATTAAATCCGGAGGTGGT GGCTCCGAGGTGCAGCTGGTCGAGTCTGGAGGAGGATTGGTGCAGCCTGGAGGGTCATTGAAACTCT CATGTGCAGCCTCTGGATTCACTTCAATAAGTACGCCATGAACTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGAAA GGGTTTGGAATGGGTGCTCGCATAAGAAGTAAATATAATAATTATGCAACATATTATGCCGATTCA GTGAAAGACAGGTTCAACATCTCCAGAGATGATTCAAAAAACACTGCCTATCTACAAATGAACAACT TGAAAACTGAGGACACTGCCGTGTACTACTGTGTGAGACATGGGAACTTCGGTAATAGCTACATATC CTACTGGGCTTACTGGGGCCAAGGGACTCTGGTCACCGTCTCCTCAGGTGGTGGTGGTTCTGGCGGC GGCGGCTCCGGTGGTGGTGGTTCTCAGACTGTTGTGACTCAGGAACCTTCACTCACCGTATCACCTG GTGGAACAGTCACACTCACTTGTGGCTCCTCGACTGGGGCTGTTACATCTGGCAACTACCCAAACTG GGTCCAACAAAAACCAGGTGAGGCACCCCGTGGTCTAATAGGTGGGACTAAGTTCTCGCCCCGGT ACTCCTGCCAGATTCTCAGGCTCCCTGCTTGGAGGCAAGGCTGCCCTCACCTCTCAGGGGTACAGC CAGAGGATGAGGCAGAATATTACTGTGTTCTATGGTACAGCAACCGCTGGGTGTTCCGGTGGAGGAAC CAAACCTGACTGTCCTA
223	HL E11 против SA25- CD33 x HL I2C		ак	EDICLPRWGCLWEDQVLVQSGAEVKKPGESVKVSKASGYTFTNYGMNVWKQAPQGQLEWMGWINT YTGEPTYADKFQGRVTMTTDTSTSTAYMEIRNLGGDDTAVYYCARWSWSGYYVYFDYWGQTSVTV SSGGGSGGGSGGGSDIVMTQSPDSLTVSLGERTTINCKSSQSVDLSSTNKNLSLAWYQQKPGQPP KLLLSWASTRESGIPDRFSGSGSGTDFTLTIDSPQPEDSATYYCQQAHPITFGQTRLEIKSGGG GSEVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNKYAMNWRQAPGKLEWVARIRSKYNNYATYYADS VKDRFTISRDDSKNTAYLQMNNLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYISYWAYWGQGLTVTVSSGGGSGG GGSGGGGSQTVVTQEPSTVSPGGTVTLTCSSTGAVTSGNYPNWVQQKPGQAPRGLIGGTFKFLAPG TPARFSGSLLGGKAALTLGSGVQPEDEAEYYCVLWYSNRWVFGGGTKLTVL
224	HL E11 против SA08- CD33 x HL I2C		HT	CAGGGCCTGATCGGCGACATCTGCCTGCCCAGATGGGGCTGCCTGTGGGGCGACTCCGTGAAACAGG TGCAGCTGGTGCAGTCTGGAGCTGAGGTGAAGAAGCCTGGAGAGTCAGTCAAGGTCTCCTGCAAGGC TAGCGGGTATACCTTCACAACTATGGAATGAACTGGGTGAAGCAGGCTCCAGGACAGGGTTTAGAG TGGATGGGCTGGATAAACACCTACACTGGAGAGCCAACCTATGCTGATAAGTTCCAGGGACGCGTTA CCATGACTACGGATACCTCTACCAGCACTGCCTATATGGAATCCGCAACCTCGGAGGTGATGACAC GGCTGTATATTACTGTGCGCGCTGGAGTTGGAGTGATGGTTACTACGTTTACTTTGACTACTGGGGC CAAGGCACTTCGGTCACCGTCTCCTCAGGTGGTGGTGGTTCTGGCGGCGGCGGCTCCGGTGGTGGTG GTTCTGACATCGTGATGACACAGTCTCCAGACTCCCTGACTGTGTCTCTGGGCGAGAGGACCACCAT CAACTGCAAGTCCAGCCAGAGTGTTTTAGACAGCTCCACGAATAAGAACTCCTTAGCTTGGTACCAG CAGAAACCAGGACAGCCTCCTAAATTACTCCTTTCTGGGCATCTACGCGGGAATCCGGGATCCCTG ACCGATTCACTGGCAGCGGGTCTGGGACAGATTTCACTCTCACTATTGACAGCCCGCAGCCTGAAGA TTCTGCAACTTACTATTGTCAACAGTCTGCCCACTTCCCGATCACCTTTGGCCAAGGGACACGACTG GAGATTAAATCCGGAGGTGGTGGCTCCGAGGTGCAGCTGGTCGAGTCTGGAGGAGGATTGGTGCAGC

				CTGGAGGGTCATTGAAACTCTCATGTGCAGCCTCTGGATTACACCTTCAATAAGTACGCCATGAACTG GGTCCGCCAGGCTCCAGGAAAGGGTTTGGAAATGGGTTGCTCGCATAAGAAGTAAATATAATAATTAT GCAACATATTATGCCGATTCAAGTGAAGACAGGTTACCATCTCCAGAGATGATTCAAAAAACACTG CCTATCTACAAATGAACAACCTGAAAACTGAGGACACTGCCGTGTACTACTGTGTGAGACATGGGAA CTTCGGTAATAGCTACATATCCTACTGGGCTTACTGGGGCCAAGGGACTCTGGTCACCGTCTCCTCA GGTGGTGGTGGTTCTGGCGGCGGCGGCTCCGGTGGTGGTGGTTCTCAGACTGTTGTGACTCAGGAAC CTTCACTCACCGTATCACCTGGTGGAAACAGTCACACTCACTTGTGGCTCCTCGACTGGGGCTGTTAC ATCTGGCAACTACCCAAACTGGGTCCAACAAAAACCAGGTCAGGCACCCCGTGGTCTAATAGGTGGG ACTAAGTTCCTCGCCCCCGTACTCCTGCCAGATTCTCAGGCTCCCTGCTTGGAGGCAAGGCTGCCC TCACCCTCTCAGGGGTACAGCCAGAGGATGAGGCAGAATATTACTGTGTTCTATGGTACAGCAACCG CTGGGTGTTCTGGTGGAGGAACCAAACCTGACTGTCCTA
225	HL E11 против SA08- CD33 x HL I2C		ак	QGLIGDICLPRWGCLWGDsvkQVQLVQSGAEVKKPGESVKVSKASGYTFTNYGMNWVKQAPGQGLE WMGWINTYTGEPTYADKFQGRVTMTTDTSTSTAYMEIRNLGGDDTAVYYCARWSWSDGYVYFYDWG QGTSVTVSSGGGSGGGGSGGGGSDIVMTQSPDSLTVSLGERTTINCKSSQSVLDSSTNKNLSLAWYQ QKPGQPPKLLLSWASTRESGIPDRFSGSGSGTDFTLTIDSPQPEDSATYYCQQSAHFPITFGQGTRL EIKSGGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNKYAMNWVRQAPGKGLEWVARIRSKYNNY ATYYADSVKDRFTISRDDSKNTAYLQMNLLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYISYWAYWGQGLTVTVSS GGGSGGGGSGGGGQTVVTQEPSTVSPGGTVTTLTCSSTGAVTSIGNYPNWVQKPGQAPRGLIGG TKFLAPGTPARFSGSLLGGKAAALTLSGVQPEDEAEYYCVLWYSNRWVFGGGTKLTVL
226	HL E11 против CD33 x HL I2C (His метка)		HT	CAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGAGCTGAGGTGAAGAAGCCTGGAGAGTCAGTCAAGGTCTCCTGCA AGGCTAGCGGGTATACCTTCACAACTATGGAATGAACTGGGTGAAGCAGGCTCCAGGACAGGGTTT AGAGTGGATGGGCTGGATAAACACCTACACTGGAGAGCCAACCTATGCTGATAAGTTCCAGGGACGC GTTACCATGACTACGGATACCTCTACCAGCACTGCCTATATGGAAATCCGCAACCTCGGAGGTGATG ACACGGCTGTATATTACTGTGCGCGCTGGAGTTGGAGTGATGGTTACTACGTTTACTTTGACTACTG GGGCCAAGGCACTTCGGTCACCGTCTCCTCAGGTGGTGGTGGTTCTGGCGGCGGCGGCTCCGGTGGT GGTGGTTCTGACATCGTGATGACACAGTCTCCAGACTCCCTGACTGTGTCTCTGGGCGAGAGGACCA CCATCAACTGCAAGTCCAGCCAGAGTGTTTTAGACAGCTCCACGAATAAGAACTCCTTAGCTTGGTA CCAGCAGAAACCAGGACAGCCTCCTAAATTACTCCTTTCTGGGCATCTACGCGGGAATCCGGGATC CCTGACCGATTCAAGTGGCAGCGGGTCTGGGACAGATTTCACTCTCACTATTGACAGCCCGCAGCCTG AAGATTCTGCAACTTACTATTGTCAACAGTCTGCCCACTTCCCGATCACCTTTGGCCAAGGGACACG ACTGGAGATTAAATCCGGAGGTGGTGGCTCCGAGGTGCAGCTGGTCGAGTCTGGAGGAGGATTGGTG CAGCCTGGAGGGTCATTGAAACTCTCATGTGCAGCCTCTGGATTACACCTTCAATAAGTACGCCATGA ACTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGAAAGGGTTTGGAAATGGGTTGCTCGCATAAGAAGTAAATATAATAA TTATGCAACATATTATGCCGATTCAAGTGAAGACAGGTTACCATCTCCAGAGATGATTCAAAAAAC ACTGCCATCTACAAATGAACAACCTGAAAACTGAGGACACTGCCGTGTACTACTGTGTGAGACATG GGAACCTTCGGTAATAGCTACATATCCTACTGGGCTTACTGGGGCCAAGGGACTCTGGTCACCGTCTC CTCAGGTGGTGGTGGTTCTGGCGGCGGCGGCTCCGGTGGTGGTGGTTCTCAGACTGTTGTGACTCAG GAACCTTCACTCACCGTATCACCTGGTGGAAACAGTCACACTCACTTGTGGCTCCTCGACTGGGGCTG TTACATCTGGCAACTACCCAAACTGGGTCCAACAAAAACCAGGTCAGGCACCCCGTGGTCTAATAGG

				TGGGACTAAGTTCCTCGCCCCGGTACTCCTGCCAGATTCTCAGGCTCCCTGCTTGGAGGCAAGGCT GCCCTCACCCTCTCAGGGGTACAGCCAGAGGATGAGGCAGAATATTACTGTGTTCTATGGTACAGCA ACCGCTGGGTGTTTCGGTGGAGGAACCAAACCTGACTGTCCTA CATCACCATCACCATCAC
227	HL E11 против CD33 x HL I2C H6		ак	QVQLVQSGAEVKKPGESVKVSCKASGYTFTNYGMNWVKQAPGQGLEWMGWINTYTGEPYADKFQGR VTMTTDTSTSTAYMEIRNLGGDDTAVYYCARWSWSDGYVYFDYWGQGTSTVTVSSGGGGSGGGSGG GGSDIVMTQSPDSLTVSLGERTTINCKSSQSVLDSSTNKNLAWYQQKPGQPPKLLLSWASTRESGI PDRFSGSGSGTDFTLTIDSPQPEDSATYYCQQSAHFPITFGQGTREIKSGGGGSEVQLVESGGGLV QPGGSLKLSCAASGFTFNKYAMNWVRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKN TAYLQMNNLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYISYWAYWGQGLTVTVSSGGGGSGGGSGGGGSQTVVTQ EPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTSGNYPNWVQQKPGQAPRGLIGGTKFLAPGTPARFSGSLLGGKA ALTLSGVQPEDEAEYYCVLWYSNRWVFGGGTKLTVLHHHHHH

ПЕРЕЧЕНЬ ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЕЙ

- <110> Эмджен Рисеч (Мюнх) ГмбХ
Эмджен Инк.
- <120> Комбинация эпигенетических факторов и биспецифичных соединений,
нацеленных на CD33 и CD3, в лечении миелоидного лейкоза
- <130> AMG14853PCT
- <150> US 61/877714
- <151> 2013-09-13
- <160> 227
- <170> PatentIn версия 3.3
- <210> 1
- <211> 122
- <212> ПРТ
- <213> искусственная
- <220>
- <223> VH АН3 против CD33
- <400> 1

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

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

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

Gly Trp Ile Asn Thr Tyr Thr Gly Glu Pro Thr Tyr Ala Asp Asp Phe
50 55 60

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

Leu Glu Ile Asn Ser Leu Arg Ser Asp Asp Thr Ala Ile Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Trp Ser Trp Ser Asp Gly Tyr Tyr Val Tyr Phe Asp Tyr Trp
100 105 110

Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120

- <210> 2
- <211> 5
- <212> ПРТ
- <213> искусственная

<220>
<223> HCDR1 AH3 против CD33

<400> 2

Asn Tyr Gly Met Asn
1 5

<210> 3
<211> 17
<212> ПРТ
<213> искусственная

<220>
<223> HCDR2 AH3 против CD33

<400> 3

Trp Ile Asn Thr Tyr Thr Gly Glu Pro Thr Tyr Ala Asp Asp Phe Lys
1 5 10 15

Gly

<210> 4
<211> 13
<212> ПРТ
<213> искусственная

<220>
<223> HCDR3 AH3 против CD33

<400> 4

Trp Ser Trp Ser Asp Gly Tyr Tyr Val Tyr Phe Asp Tyr
1 5 10

<210> 5
<211> 366
<212> ДНК
<213> искусственная

<220>
<223> VH AH3 против CD33

<400> 5
caggtgcagc tgggtgcagtc tggagctgag gtgaaaaagc ctggagagtc agtcaaggtc 60
tcctgcaagg ctagcgggta taccttcaca aactatggaa tgaactgggt gaggcaggct 120
ccaggacagg gtttagagtg gatgggctgg ataaacacct aactggaga gccaacatat 180
gctgatgact tcaagggacg ggttaccatg tcttcggata cctctaccag cactgcctat 240
ttggaaatca acagcctcag aagtgatgac acggctatat attactgtgc gcgctggagt 300
tggagtgatg gttactacgt ttactttgac tactggggcc aaggcactac ggtcacgcgc 360
tcctca 366

<210> 6
<211> 113
<212> ПРТ
<213> искусственная

<220>
<223> VL АН3 против CD33

<400> 6

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

Glu Arg Thr Thr Ile Asn Cys Lys Ser Ser Gln Ser Val Leu Asp Ser
20 25 30

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

Pro Pro Lys Leu Leu Leu Ser Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser Gly Ile
50 55 60

Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr
65 70 75 80

Ile Asp Ser Leu Gln Pro Glu Asp Ser Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln
85 90 95

Ser Ala His Phe Pro Ile Thr Phe Gly Gln Gly Thr Arg Leu Glu Ile
100 105 110

Lys

<210> 7
<211> 17
<212> ПРТ
<213> искусственная

<220>
<223> LCDR1 АН3 против CD33

<400> 7

Lys Ser Ser Gln Ser Val Leu Asp Ser Ser Lys Asn Lys Asn Ser Leu
1 5 10 15

Ala

<210> 8
<211> 7
<212> ПРТ

<213> искусственная

<220>

<223> LCDR2 АНЗ против CD33

<400> 8

Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser
1 5

<210> 9

<211> 9

<212> ПРТ

<213> искусственная

<220>

<223> LCDR3 АНЗ против CD33

<400> 9

Gln Gln Ser Ala His Phe Pro Ile Thr
1 5

<210> 10

<211> 339

<212> ДНК

<213> искусственная

<220>

<223> VL АНЗ против CD33

<400> 10

gacatcgtga tgacacagtc tccagactcc ctgactgtgt ctctgggcga gaggaccacc	60
atcaactgca agtccagcca gagtgtttta gacagctcca agaataagaa ctcccttagct	120
tggtaccagc agaaaccagg acagcctcct aaattactcc tttcctgggc atctacgcgg	180
gaatccggga tccctgaccg attcagtggc agcgggtctg ggacagattt cactctcact	240
attgacagcc tgcagcctga agattctgca acttactatt gtcaacagtc tgcccacttc	300
ccgatcacct ttggccaagg gacacgactg gagattaa	339

<210> 11

<211> 250

<212> ПРТ

<213> искусственная

<220>

<223> HL АНЗ против CD33 CD33

<400> 11

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

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

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

Gly Trp Ile Asn Thr Tyr Thr Gly Glu Pro Thr Tyr Ala Asp Asp Phe
50 55 60

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

Leu Glu Ile Asn Ser Leu Arg Ser Asp Asp Thr Ala Ile Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Trp Ser Trp Ser Asp Gly Tyr Tyr Val Tyr Phe Asp Tyr Trp
100 105 110

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

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

Pro Asp Ser Leu Thr Val Ser Leu Gly Glu Arg Thr Thr Ile Asn Cys
145 150 155 160

Lys Ser Ser Gln Ser Val Leu Asp Ser Ser Lys Asn Lys Asn Ser Leu
165 170 175

Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro Lys Leu Leu Leu Ser
180 185 190

Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser
195 200 205

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

Asp Ser Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Ala His Phe Pro Ile Thr
225 230 235 240

Phe Gly Gln Gly Thr Arg Leu Glu Ile Lys
245 250

<210> 12

<211> 750

<212> ДНК

<213> искусственная

<220>

<223> HL АНЗ против CD33

<400> 12
cagggtgcagc tgggtgcagtc tggagctgag gtgaaaaagc ctggagagtc agtcaaggtc 60
tcctgcaagg ctagcgggta taccttcaca aactatggaa tgaactgggt gaggcaggct 120
ccaggacagg gtttagagtg gatgggctgg ataaacacct aactggaga gccaacatat 180
gctgatgact tcaagggacg gggtaccatg tcttcggata cctctaccag cactgcctat 240
ttggaaatca acagcctcag aagtgatgac acggctatat attactgtgc gcgctggagt 300
tggagtgatg gttactacgt ttactttgac tactggggcc aaggcactac ggtcacgcgc 360
tcctcaggtg gtgggtggttc tggcggcggc ggctccggtg gtgggtggttc tgacatcgtg 420
atgacacagt ctccagactc cctgactgtg tctctgggcg agaggaccac catcaactgc 480
aagtccagcc agagtgtttt agacagctcc aagaataaga actccttagc ttggtaccag 540
cagaaaccag gacagcctcc taaattactc ctttcctggg catctacgcg ggaatccggg 600
atccctgacc gattcagtgg cagcgggtct gggacagatt tcactctcac tattgacagc 660
ctgcagcctg aagattctgc aacttactat tgtcaacagt ctgccactt cccgatcacc 720
tttggccaag ggacacgact ggagattaaa 750

<210> 13
<211> 505
<212> ПРТ
<213> искусственная

<220>
<223> HL АН3 против CD33 x HL H2C

<400> 13

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

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

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

Gly Trp Ile Asn Thr Tyr Thr Gly Glu Pro Thr Tyr Ala Asp Asp Phe
50 55 60

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

Leu Glu Ile Asn Ser Leu Arg Ser Asp Asp Thr Ala Ile Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Trp Ser Trp Ser Asp Gly Tyr Tyr Val Tyr Phe Asp Tyr Trp

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

355

360

365

Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly
370 375 380

Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gln Thr Val Val
385 390 395 400

Thr Gln Glu Pro Ser Leu Thr Val Ser Pro Gly Gly Thr Val Thr Leu
405 410 415

Thr Cys Gly Ser Ser Thr Gly Ala Val Thr Ser Gly Tyr Tyr Pro Asn
420 425 430

Trp Val Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Gly Leu Ile Gly Gly
435 440 445

Thr Lys Phe Leu Ala Pro Gly Thr Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser Leu
450 455 460

Leu Gly Gly Lys Ala Ala Leu Thr Leu Ser Gly Val Gln Pro Glu Asp
465 470 475 480

Glu Ala Glu Tyr Tyr Cys Ala Leu Trp Tyr Ser Asn Arg Trp Val Phe
485 490 495

Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu
500 505

<210> 14

<211> 1515

<212> ДНК

<213> искусственная

<220>

<223> HL АН3 против CD33 x HL H2C

<400> 14

caggtgcagc tgggtgcagtc tggagctgag gtgaaaaagc ctggagagtc agtcaaggtc 60

tcctgcaagg ctagcgggta taccttcaca aactatggaa tgaactgggt gaggcaggct 120

ccaggacagg gtttagagtg gatgggctgg ataaacacct aactggaga gccaacatat 180

gctgatgact tcaagggacg gggtaccatg tcttcggata cctctaccag cactgcctat 240

ttggaaatca acagcctcag aagtgatgac acggctatat attactgtgc gcgctggagt 300

tggagtgatg gttactacgt ttactttgac tactggggcc aaggcactac ggtcaccgtc 360

tcctcagggtg gtgggtggttc tggcggcggc ggctccgggtg gtgggtggttc tgacatcgtg 420

atgacacagt ctccagactc cctgactgtg tctctgggcg agaggaccac catcaactgc 480


```

aagtccagcc agagtgtttt agacagctcc aagaataaga actccttagc ttggtaccag      540
cagaaaccag gacagcctcc taaattactc ctttcctggg catctacgcg ggaatccggg      600
atccctgacc gattcagtgg cagcgggtct gggacagatt tcactctcac tattgacagc      660
ctgcagcctg aagattctgc aacttactat tgtcaacagt ctgccactt cccgatcacc      720
tttggccaag ggacacgact ggagattaaa tccggagggtg gtgggtccga ggtgcagctg      780
gtcgagtctg gaggaggatt ggtgcagcct ggaggggtcat tgaaactctc atgtgcagcc      840
tctggattca ctttcaataa gtacgccatg aactgggtcc gccagggtcc aggaaagggg      900
ttggaatggg ttgctcgcat aagaagtaaa tataataatt atgcaacata ttatgccgat      960
tcagtgaaag acagggttcac catctccaga gatgattcaa aaaacactgc ctatctacaa    1020
atgaacaact tgaaaactga ggacactgcc gtgtactact gtgtgagaca tgggaacttc    1080
ggtaatagct acatataccta ctgggcttac tggggccaag ggactctggt caccgtctcc    1140
tcaggtggtg gtggttctgg cggcggcggc tccggtggtg gtggttctca gactgttggtg    1200
actcaggaac cttcactcac cgtatcacct ggtggaacag tcacactcac ttgtggctcc    1260
tcgactgggg ctgttacatc tggctactac ccaaactggg tccaacaaaa accagggtcag    1320
gcaccccggtg gtctaatagg tgggactaag ttctctgccc ccggtactcc tgccagattc    1380
tcaggctccc tgcttgagg caaggctgcc ctcaccctct caggggtaca gccagaggat    1440
gaggcagaat attactgtgc tctatggtag agcaaccgct ggggtgttcgg tggaggaacc    1500
aaactgactg tccta                                           1515

```

```

<210> 15
<211> 505
<212> ПРТ
<213> ИСКУССТВЕННАЯ

```

```

<220>
<223> HL АН3 против CD33 x HL F12Q

```

```

<400> 15

```

```

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

```

```

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

```

```

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

```

```

Gly Trp Ile Asn Thr Tyr Thr Gly Glu Pro Thr Tyr Ala Asp Asp Phe
50           55           60

```

```

Lys Gly Arg Val Thr Met Ser Ser Asp Thr Ser Thr Ser Thr Ala Tyr

```

65					70					75				80	
Leu	Glu	Ile	Asn	Ser	Leu	Arg	Ser	Asp	Asp	Thr	Ala	Ile	Tyr	Tyr	Cys
				85					90					95	
Ala	Arg	Trp	Ser	Trp	Ser	Asp	Gly	Tyr	Tyr	Val	Tyr	Phe	Asp	Tyr	Trp
			100					105					110		
Gly	Gln	Gly	Thr	Thr	Val	Thr	Val	Ser	Ser	Gly	Gly	Gly	Gly	Ser	Gly
		115					120					125			
Gly	Gly	Gly	Ser	Gly	Gly	Gly	Gly	Ser	Asp	Ile	Val	Met	Thr	Gln	Ser
	130					135					140				
Pro	Asp	Ser	Leu	Thr	Val	Ser	Leu	Gly	Glu	Arg	Thr	Thr	Ile	Asn	Cys
145					150					155					160
Lys	Ser	Ser	Gln	Ser	Val	Leu	Asp	Ser	Ser	Lys	Asn	Lys	Asn	Ser	Leu
				165					170					175	
Ala	Trp	Tyr	Gln	Gln	Lys	Pro	Gly	Gln	Pro	Pro	Lys	Leu	Leu	Leu	Ser
			180					185					190		
Trp	Ala	Ser	Thr	Arg	Glu	Ser	Gly	Ile	Pro	Asp	Arg	Phe	Ser	Gly	Ser
		195					200					205			
Gly	Ser	Gly	Thr	Asp	Phe	Thr	Leu	Thr	Ile	Asp	Ser	Leu	Gln	Pro	Glu
	210					215					220				
Asp	Ser	Ala	Thr	Tyr	Tyr	Cys	Gln	Gln	Ser	Ala	His	Phe	Pro	Ile	Thr
225					230					235					240
Phe	Gly	Gln	Gly	Thr	Arg	Leu	Glu	Ile	Lys	Ser	Gly	Gly	Gly	Gly	Ser
				245					250					255	
Glu	Val	Gln	Leu	Val	Glu	Ser	Gly	Gly	Gly	Leu	Val	Gln	Pro	Gly	Gly
			260					265					270		
Ser	Leu	Lys	Leu	Ser	Cys	Ala	Ala	Ser	Gly	Phe	Thr	Phe	Asn	Ser	Tyr
		275					280					285			
Ala	Met	Asn	Trp	Val	Arg	Gln	Ala	Pro	Gly	Lys	Gly	Leu	Glu	Trp	Val
	290					295					300				
Ala	Arg	Ile	Arg	Ser	Lys	Tyr	Asn	Asn	Tyr	Ala	Thr	Tyr	Tyr	Ala	Asp
305					310					315					320
Ser	Val	Lys	Gly	Arg	Phe	Thr	Ile	Ser	Arg	Asp	Asp	Ser	Lys	Asn	Thr

325	330	335
Ala Tyr Leu Gln Met Asn Asn Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala Val Tyr		
340	345	350
Tyr Cys Val Arg His Gly Asn Phe Gly Asn Ser Tyr Val Ser Trp Trp		
355	360	365
Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly		
370	375	380
Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gln Thr Val Val		
385	390	400
Thr Gln Glu Pro Ser Leu Thr Val Ser Pro Gly Gly Thr Val Thr Leu		
405	410	415
Thr Cys Gly Ser Ser Thr Gly Ala Val Thr Ser Gly Asn Tyr Pro Asn		
420	425	430
Trp Val Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Gly Leu Ile Gly Gly		
435	440	445
Thr Lys Phe Leu Ala Pro Gly Thr Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser Leu		
450	455	460
Leu Gly Gly Lys Ala Ala Leu Thr Leu Ser Gly Val Gln Pro Glu Asp		
465	470	480
Glu Ala Glu Tyr Tyr Cys Val Leu Trp Tyr Ser Asn Arg Trp Val Phe		
485	490	495
Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu		
500	505	

<210> 16
 <211> 1515
 <212> ДНК
 <213> искусственная

<220>
 <223> HL АНЗ против CD33 x HL F12Q

<400> 16	
caggtgcagc tggatgcagtc tggagctgag gtgaaaaagc ctggagagtc agtcaaggct	60
tcctgcaagg ctagcgggta taccttcaca aactatggaa tgaactgggt gaggcaggct	120
ccaggacagg gtttagagtg gatgggctgg ataaacacct aactggaga gccaacatat	180
gctgatgact tcaagggacg ggttaccatg tcttcggata cctctaccag cactgcctat	240

```

ttggaaatca acagcctcag aagtgatgac acggctatat attactgtgc gcgctggagt 300
tggagtgatg gttactacgt ttactttgac tactggggcc aaggcactac ggtcacccgtc 360
tcctcaggtg gtggtggttc tggcggcggc ggctccggtg gtggtggttc tgacatcgtg 420
atgacacagt ctccagactc cctgactgtg tctctgggcg agaggaccac catcaactgc 480
aagtccagcc agagtgtttt agacagctcc aagaataaga actccttagc ttggtaccag 540
cagaaaccag gacagcctcc taaattactc ctttcctggg catctacgcg ggaatccggg 600
atccctgacc gattcagtgg cagcgggtct gggacagatt tcactctcac tattgacagc 660
ctgcagcctg aagattctgc aacttactat tgtcaacagt ctgcccactt cccgatcacc 720
tttggccaag ggacacgact ggagattaaa tccggaggtg gtggctccga ggtgcagctg 780
gtcagagtctg gaggaggatt ggtgcagcct ggagggtcat tgaaactctc atgtgcagcc 840
tctggattca ctttcaatag ctacgccatg aactgggtcc gccaggctcc aggaaaggg 900
ttggaatggg ttgctcgcat aagaagtaaa tataataatt atgcaacata ttatgccgat 960
tcagtgaaag gcaggttcac catctccaga gatgattcaa aaaacactgc ctatctacaa 1020
atgaacaact tgaaaactga ggacactgcc gtgtactact gtgtgagaca tgggaacttc 1080
ggtaatagct acgtttcctg gtgggcttac tggggccaag ggactctggt caccgtctcc 1140
tcaggtggtg gtggttctgg cggcggcggc tccggtggtg gtggttctca gactgttgtg 1200
actcaggaac cttcactcac cgtatcacct ggtggaacag tcacactcac ttgtggctcc 1260
tcgactgggg ctgttacatc tggcaactac ccaaactggg tccaacaaaa accaggtcag 1320
gcaccccggt gtctaatagg tgggactaag ttctctgccc ccggtactcc tgccagattc 1380
tcaggctccc tgcttgagg caaggctgcc ctcaccctct caggggtaca gccagaggat 1440
gaggcagaat attactgtgt tctatggtac agcaaccgct ggggtgttcgg tggaggaacc 1500
aaactgactg tccta 1515

```

```

<210> 17
<211> 505
<212> ПРТ
<213> искусственная

```

```

<220>
<223> HL АН3 против CD33 x HL I2C

```

```

<400> 17

```

```

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

```

```

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

```

```

Gly Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met

```

35

40

45

Gly Trp Ile Asn Thr Tyr Thr Gly Glu Pro Thr Tyr Ala Asp Asp Phe
50 55 60

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

Leu Glu Ile Asn Ser Leu Arg Ser Asp Asp Thr Ala Ile Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Trp Ser Trp Ser Asp Gly Tyr Tyr Val Tyr Phe Asp Tyr Trp
100 105 110

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

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

Pro Asp Ser Leu Thr Val Ser Leu Gly Glu Arg Thr Thr Ile Asn Cys
145 150 155 160

Lys Ser Ser Gln Ser Val Leu Asp Ser Ser Lys Asn Lys Asn Ser Leu
165 170 175

Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro Lys Leu Leu Leu Ser
180 185 190

Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser
195 200 205

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

Asp Ser Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Ala His Phe Pro Ile Thr
225 230 235 240

Phe Gly Gln Gly Thr Arg Leu Glu Ile Lys Ser Gly Gly Gly Gly Ser
245 250 255

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
260 265 270

Ser Leu Lys Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Asn Lys Tyr
275 280 285

Ala Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

290

295

300

Ala Arg Ile Arg Ser Lys Tyr Asn Asn Tyr Ala Thr Tyr Tyr Ala Asp
 305 310 315 320

Ser Val Lys Asp Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Asn Thr
 325 330 335

Ala Tyr Leu Gln Met Asn Asn Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala Val Tyr
 340 345 350

Tyr Cys Val Arg His Gly Asn Phe Gly Asn Ser Tyr Ile Ser Tyr Trp
 355 360 365

Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly
 370 375 380

Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gln Thr Val Val
 385 390 395 400

Thr Gln Glu Pro Ser Leu Thr Val Ser Pro Gly Gly Thr Val Thr Leu
 405 410 415

Thr Cys Gly Ser Ser Thr Gly Ala Val Thr Ser Gly Asn Tyr Pro Asn
 420 425 430

Trp Val Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Gly Leu Ile Gly Gly
 435 440 445

Thr Lys Phe Leu Ala Pro Gly Thr Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser Leu
 450 455 460

Leu Gly Gly Lys Ala Ala Leu Thr Leu Ser Gly Val Gln Pro Glu Asp
 465 470 475 480

Glu Ala Glu Tyr Tyr Cys Val Leu Trp Tyr Ser Asn Arg Trp Val Phe
 485 490 495

Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu
 500 505

<210> 18

<211> 1515

<212> ДНК

<213> искусственная

<220>

<223> HL АН3 против CD33 x HL I2C

<400> 18

caggtgcagc tgggtgcagtc tggagctgag gtgaaaaagc ctggagagtc agtcaaggtc	60
tcctgcaagg ctagcgggta taccttcaca aactatggaa tgaactgggt gaggcaggct	120
ccaggacagg gtttagagtg gatgggctgg ataaacacct aactggaga gccaacatat	180
gctgatgact tcaagggacg gggtaccatg tcttcggata cctctaccag cactgcctat	240
ttggaaatca acagcctcag aagtgatgac acggctatat attactgtgc gcgctggagt	300
tggagtgatg gttactacgt ttactttgac tactggggcc aaggcactac ggtcacgctc	360
tcctcagggtg gtgggtgggtc tggcggcggc ggctccgggtg gtgggtgggtc tgacatcggtg	420
atgacacagt ctccagactc cctgactgtg tctctgggcg agaggaccac catcaactgc	480
aagtccagcc agagtgtttt agacagctcc aagaataaga actccttagc ttggtaccag	540
cagaaaccag gacagcctcc taaattactc ctttcctggg catctacgcg ggaatccggg	600
atccctgacc gattcagtgg cagcgggtct gggacagatt tcactctcac tattgacagc	660
ctgcagcctg aagattctgc aacttactat tgtcaacagt ctgccactt cccgatcacc	720
tttggccaag ggacacgact ggagattaaa tccggagggtg gtggctccga ggtgcagctg	780
gtcgagtctg gaggaggatt ggtgcagcct ggaggggtcat tgaaactctc atgtgcagcc	840
tctggattca ctttcaataa gtacgccatg aactgggtcc gccagggtcc aggaaaggggt	900
ttggaatggg ttgctcgcat aagaagtaaa tataataatt atgcaacata ttatgccgat	960
tcagtgaaag acagggttcac catctccaga gatgattcaa aaaacactgc ctatctacaa	1020
atgaacaact tgaaaactga ggacactgcc gtgtactact gtgtgagaca tgggaacttc	1080
ggtaatagct acatataccta ctgggcttac tggggccaag ggactctggt caccgtctcc	1140
tcagggtggtg gtggttctgg cggcggcggc tccggtggtg gtggttctca gactgttgtg	1200
actcaggaac cttcactcac cgtatcacct ggtggaacag tcacactcac ttgtggctcc	1260
tcgactgggg ctgttacatc tggcaactac ccaaactggg tccaacaaaa accaggtcag	1320
gcaccccggtg gtctaataag tgggactaag ttctctgccc ccggtactcc tgccagattc	1380
tcaggctccc tgcttgagg caaggctgcc ctaccctctc caggggtaca gccagaggat	1440
gaggcagaat attactgtgt tctatggtac agcaaccgct ggggtgttcgg tggaggaacc	1500
aaactgactg tccta	1515

<210> 19
 <211> 122
 <212> ПРТ
 <213> искусственная

<220>
 <223> VH AF5 против CD33

<400> 19

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

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

<210> 20
 <211> 5
 <212> ПРТ
 <213> искусственная

 <220>
 <223> HCDR1 AF5 против CD33

 <400> 20

Asn	Tyr	Gly	Met	Asn
1				5

<210> 21
 <211> 17
 <212> ПРТ
 <213> искусственная

 <220>
 <223> HCDR2 AF5 против CD33

 <400> 21

Trp	Ile	Asn	Thr	Tyr	Thr	Gly	Glu	Pro	Thr	Tyr	Ala	Asp	Asp	Phe	Lys
1				5					10					15	

Gly

<210> 22

<211> 13
<212> ПРТ
<213> искусственная

<220>
<223> HCDR3 AF5 против CD33

<400> 22

Trp	Ser	Trp	Ser	Asp	Gly	Tyr	Tyr	Val	Tyr	Phe	Asp	Tyr
1				5					10			

<210> 23
<211> 366
<212> ДНК
<213> искусственная

<220>
<223> VH AF5 против CD33

<400> 23
caggtgcagc tgggtgcagtc tggagctgag gtgaagaagc ctggagcgtc agtcaaggct 60
tcctgcaagg ctagcgggta taccttcaca aactatggaa tgaactgggt gaagcaggct 120
ccaggacagg gtttaaagtg gatgggctgg ataaacacct aactggaga gccaacatat 180
gctgatgact tcaagggacg gggtaccatg acttcggata cctctaccag cactgcctat 240
ttggaactcc acaacctcag aagtgatgac acggctgtat attactgtgc gcgctggagt 300
tggagtgatg gttactacgt ttactttgac tactggggcc aaggcactac ggtcaccgtc 360
tcctca 366

<210> 24
<211> 113
<212> ПРТ
<213> искусственная

<220>
<223> VL AF5 против CD33

<400> 24

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

Glu	Arg	Thr	Thr	Ile	Asn	Cys	Lys	Ser	Ser	Gln	Ser	Val	Leu	Asp	Ser
			20					25					30		

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

Pro	Pro	Lys	Leu	Leu	Leu	Ser	Trp	Ala	Ser	Thr	Arg	Glu	Ser	Gly	Ile
	50					55					60				

Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr

$\langle 210 \rangle$	28
$\langle 211 \rangle$	339
$\langle 212 \rangle$	ДНК

<213> искусственная

<220>

<223> VL AF5 против CD33

<400> 28

```
gacatcgtga tgacacagtc tccagactcc ctgactgtgt ctctgggcga gaggaccacc      60
atcaactgca agtccagcca gagtgtttta gacagctcca agaataagaa ctccttagct      120
tggtaccagc agaaaccagg acagcctcct aaattactcc tttcctgggc atctacgcgg      180
gaatccggga tccctgaccg attcagtggc agcgggtctg ggacagattt cactctcact      240
attgacagcc tgcagcctga agattctgca acttactatt gtcaacagtc tgcccacttc      300
ccgatcacct ttggccaagg gacacgactg gagattaaa                                339
```

<210> 29

<211> 250

<212> ПРТ

<213> искусственная

<220>

<223> HL AF5 против CD33

<400> 29

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

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

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

Gly Trp Ile Asn Thr Tyr Thr Gly Glu Pro Thr Tyr Ala Asp Asp Phe
50              55              60

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

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

Ala Arg Trp Ser Trp Ser Asp Gly Tyr Tyr Val Tyr Phe Asp Tyr Trp
      100              105              110

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

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Asp Ile Val Met Thr Gln Ser
      130              135              140
```

Pro Asp Ser Leu Thr Val Ser Leu Gly Glu Arg Thr Thr Ile Asn Cys
145 150 155 160

Lys Ser Ser Gln Ser Val Leu Asp Ser Ser Lys Asn Lys Asn Ser Leu
165 170 175

Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro Lys Leu Leu Leu Ser
180 185 190

Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser
195 200 205

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

Asp Ser Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Ala His Phe Pro Ile Thr
225 230 235 240

Phe Gly Gln Gly Thr Arg Leu Glu Ile Lys
245 250

<210> 30
<211> 750
<212> ДНК
<213> ИСКУССТВЕННАЯ

<220>
<223> HL AF5 против CD33

<400> 30
caggtgcagc tgggtgcagtc tggagctgag gtgaagaagc ctggagcgtc agtcaaggctc 60
tcctgcaagg ctagcgggta taccttcaca aactatggaa tgaactgggt gaagcaggct 120
ccaggacagg gtttaaagtg gatgggctgg ataaacacct aactggaga gccaacatat 180
gctgatgact tcaagggacg gggtaccatg acttcggata cctctaccag cactgcctat 240
ttggaactcc acaacctcag aagtgatgac acggctgtat attactgtgc gcgctggagt 300
tggagtgatg gttactacgt ttactttgac tactggggcc aaggcactac ggtcaccgtc 360
tcctcaggtg gtgggtggttc tggcggcggc ggctccggtg gtgggtggttc tgacatcgtg 420
atgacacagt ctccagactc cctgactgtg tctctgggcg agaggaccac catcaactgc 480
aagtccagcc agagtgtttt agacagctcc aagaataaga actccttagc ttggtaccag 540
cagaaaccag gacagcctcc taaattactc ctttcctggg catctacgcg ggaatccggg 600
atccctgacc gattcagtgg cagcgggtct gggacagatt tcactctcac tattgacagc 660
ctgcagcctg aagattctgc aacttactat tgtcaacagt ctgccactt cccgatcacc 720
tttggccaag ggacacgact ggagattaaa 750

<210> 31
<211> 505
<212> ПРТ
<213> искусственная

<220>

<223> HL AF5 против CD33 x HL H2C

<400> 31

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

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

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

Gly Trp Ile Asn Thr Tyr Thr Gly Glu Pro Thr Tyr Ala Asp Asp Phe
50 55 60

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

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

Ala Arg Trp Ser Trp Ser Asp Gly Tyr Tyr Val Tyr Phe Asp Tyr Trp
100 105 110

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

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

Pro Asp Ser Leu Thr Val Ser Leu Gly Glu Arg Thr Thr Ile Asn Cys
145 150 155 160

Lys Ser Ser Gln Ser Val Leu Asp Ser Ser Lys Asn Lys Asn Ser Leu
165 170 175

Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro Lys Leu Leu Leu Ser
180 185 190

Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser
195 200 205

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

210						215						220					
Asp	Ser	Ala	Thr	Tyr	Tyr	Cys	Gln	Gln	Ser	Ala	His	Phe	Pro	Ile	Thr		
225					230					235					240		
Phe	Gly	Gln	Gly	Thr	Arg	Leu	Glu	Ile	Lys	Ser	Gly	Gly	Gly	Gly	Ser		
				245					250					255			
Glu	Val	Gln	Leu	Val	Glu	Ser	Gly	Gly	Gly	Leu	Val	Gln	Pro	Gly	Gly		
			260					265					270				
Ser	Leu	Lys	Leu	Ser	Cys	Ala	Ala	Ser	Gly	Phe	Thr	Phe	Asn	Lys	Tyr		
		275					280					285					
Ala	Met	Asn	Trp	Val	Arg	Gln	Ala	Pro	Gly	Lys	Gly	Leu	Glu	Trp	Val		
	290					295					300						
Ala	Arg	Ile	Arg	Ser	Lys	Tyr	Asn	Asn	Tyr	Ala	Thr	Tyr	Tyr	Ala	Asp		
305					310					315					320		
Ser	Val	Lys	Asp	Arg	Phe	Thr	Ile	Ser	Arg	Asp	Asp	Ser	Lys	Asn	Thr		
				325					330					335			
Ala	Tyr	Leu	Gln	Met	Asn	Asn	Leu	Lys	Thr	Glu	Asp	Thr	Ala	Val	Tyr		
			340					345					350				
Tyr	Cys	Val	Arg	His	Gly	Asn	Phe	Gly	Asn	Ser	Tyr	Ile	Ser	Tyr	Trp		
		355					360					365					
Ala	Tyr	Trp	Gly	Gln	Gly	Thr	Leu	Val	Thr	Val	Ser	Ser	Gly	Gly	Gly		
	370					375					380						
Gly	Ser	Gly	Gly	Gly	Gly	Ser	Gly	Gly	Gly	Gly	Ser	Gln	Thr	Val	Val		
385					390					395					400		
Thr	Gln	Glu	Pro	Ser	Leu	Thr	Val	Ser	Pro	Gly	Gly	Thr	Val	Thr	Leu		
				405					410					415			
Thr	Cys	Gly	Ser	Ser	Thr	Gly	Ala	Val	Thr	Ser	Gly	Tyr	Tyr	Pro	Asn		
			420				425						430				
Trp	Val	Gln	Gln	Lys	Pro	Gly	Gln	Ala	Pro	Arg	Gly	Leu	Ile	Gly	Gly		
		435					440					445					
Thr	Lys	Phe	Leu	Ala	Pro	Gly	Thr	Pro	Ala	Arg	Phe	Ser	Gly	Ser	Leu		
	450					455					460						
Leu	Gly	Gly	Lys	Ala	Ala	Leu	Thr	Leu	Ser	Gly	Val	Gln	Pro	Glu	Asp		

465

470

475

480

Glu Ala Glu Tyr Tyr Cys Ala Leu Trp Tyr Ser Asn Arg Trp Val Phe
 485 490 495

Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu
 500 505

<210> 32

<211> 1515

<212> ДНК

<213> ИСКУССТВЕННАЯ

<220>

<223> HL AF5 против CD33 x HL H2C

<400> 32

caggtgcagc	tggtgcagtc	tggagctgag	gtgaagaagc	ctggagcgtc	agtcaaggtc	60
tcctgcaagg	ctagcgggta	taccttcaca	aactatggaa	tgaactgggt	gaagcaggct	120
ccaggacagg	gtttaaagtg	gatgggctgg	ataaacacct	acactggaga	gccaacatat	180
gctgatgact	tcaagggacg	ggttaccatg	acttcggata	cctctaccag	cactgcctat	240
ttggaactcc	acaacctcag	aagtgatgac	acggctgtat	attactgtgc	gcgctggagt	300
tggagtgatg	gttactacgt	ttactttgac	tactggggcc	aaggcactac	ggtcaccgtc	360
tcctcaggtg	gtgggtggtc	tggcggcggc	ggctccggtg	gtgggtggtc	tgacatcgtg	420
atgacacagt	ctccagactc	cctgactgtg	tctctgggcg	agaggaccac	catcaactgc	480
aagtccagcc	agagtgtttt	agacagctcc	aagaataaga	actccttagc	ttggtaccag	540
cagaaaccag	gacagcctcc	taaattactc	ctttcctggg	catctacgcg	ggaatccggg	600
atccctgacc	gattcagtgg	cagcgggtct	gggacagatt	tcactctcac	tattgacagc	660
ctgcagcctg	aagattctgc	aacttactat	tgtcaacagt	ctgcccactt	cccgatcacc	720
tttgccaag	ggacacgact	ggagattaaa	tccggagggtg	gtggctccga	gggtgcagctg	780
gtcgagtctg	gaggaggatt	gggtgcagcct	ggaggggtcat	tgaaactctc	atgtgcagcc	840
tctggattca	ccttcaataa	gtacgccatg	aactgggtcc	gccaggctcc	aggaaagggg	900
ttggaatggg	ttgctcgcat	aagaagtaaa	tataataatt	atgcaacata	ttatgccgat	960
tcagtgaaag	acagggttcac	catctccaga	gatgattcaa	aaaacactgc	ctatctacaa	1020
atgaacaact	tgaaaactga	ggacactgcc	gtgtactact	gtgtgagaca	tgggaacttc	1080
ggtaatagct	acatataccta	ctgggcttac	tggggccaag	ggactctggg	caccgtctcc	1140
tcagggtggtg	gtggttctgg	cggcggcggc	tccggtgggtg	gtggttctca	gactgttggtg	1200
actcaggaac	cttcactcac	cgtatcacct	gggtggaacag	tcacactcac	ttgtggctcc	1260
tcgactgggg	ctgttacatc	tggctactac	ccaaactggg	tccaacaaaa	accagggtcag	1320

gcaccccgtagt gtctaataagg tgggactaag ttcctcgccc ccggtactcc tgccagattc 1380
tcaggctccc tgcttgagg caaggctgcc ctcaccctct caggggtaca gccagaggat 1440
gaggcagaat attactgtgc tctatggtac agcaaccgct ggggtgttcgg tggaggaacc 1500
aaactgactg tccta 1515

<210> 33
<211> 505
<212> ПРТ
<213> искусственная

<220>
<223> HL AF5 против CD33 x HL F12Q

<400> 33

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

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

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

Gly Trp Ile Asn Thr Tyr Thr Gly Glu Pro Thr Tyr Ala Asp Asp Phe
50 55 60

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

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

Ala Arg Trp Ser Trp Ser Asp Gly Tyr Tyr Val Tyr Phe Asp Tyr Trp
100 105 110

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

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

Pro Asp Ser Leu Thr Val Ser Leu Gly Glu Arg Thr Thr Ile Asn Cys
145 150 155 160

Lys Ser Ser Gln Ser Val Leu Asp Ser Ser Lys Asn Lys Asn Ser Leu
165 170 175

Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro Lys Leu Leu Leu Ser

	180						185						190			
Trp	Ala	Ser 195	Thr	Arg	Glu	Ser	Gly 200	Ile	Pro	Asp	Arg	Phe 205	Ser	Gly	Ser	
Gly	Ser 210	Gly	Thr	Asp	Phe	Thr 215	Leu	Thr	Ile	Asp	Ser 220	Leu	Gln	Pro	Glu	
Asp 225	Ser	Ala	Thr	Tyr	Tyr 230	Cys	Gln	Gln	Ser	Ala 235	His	Phe	Pro	Ile	Thr 240	
Phe	Gly	Gln	Gly	Thr 245	Arg	Leu	Glu	Ile	Lys 250	Ser	Gly	Gly	Gly	Gly 255	Ser	
Glu	Val	Gln	Leu 260	Val	Glu	Ser	Gly	Gly 265	Gly	Leu	Val	Gln	Pro 270	Gly	Gly	
Ser	Leu	Lys 275	Leu	Ser	Cys	Ala	Ala 280	Ser	Gly	Phe	Thr	Phe 285	Asn	Ser	Tyr	
Ala	Met 290	Asn	Trp	Val	Arg	Gln 295	Ala	Pro	Gly	Lys	Gly 300	Leu	Glu	Trp	Val	
Ala 305	Arg	Ile	Arg	Ser	Lys 310	Tyr	Asn	Asn	Tyr	Ala 315	Thr	Tyr	Tyr	Ala	Asp 320	
Ser	Val	Lys	Gly	Arg 325	Phe	Thr	Ile	Ser	Arg 330	Asp	Asp	Ser	Lys	Asn 335	Thr	
Ala	Tyr	Leu	Gln 340	Met	Asn	Asn	Leu	Lys 345	Thr	Glu	Asp	Thr	Ala 350	Val	Tyr	
Tyr	Cys	Val 355	Arg	His	Gly	Asn	Phe 360	Gly	Asn	Ser	Tyr	Val 365	Ser	Trp	Trp	
Ala	Tyr 370	Trp	Gly	Gln	Gly	Thr 375	Leu	Val	Thr	Val	Ser 380	Ser	Gly	Gly	Gly	
Gly 385	Ser	Gly	Gly	Gly	Gly 390	Ser	Gly	Gly	Gly	Gly 395	Ser	Gln	Thr	Val	Val 400	
Thr	Gln	Glu	Pro	Ser 405	Leu	Thr	Val	Ser	Pro 410	Gly	Gly	Thr	Val	Thr 415	Leu	
Thr	Cys	Gly	Ser 420	Ser	Thr	Gly	Ala	Val 425	Thr	Ser	Gly	Asn	Tyr 430	Pro	Asn	
Trp	Val	Gln	Gln	Lys	Pro	Gly	Gln	Ala	Pro	Arg	Gly	Leu	Ile	Gly	Gly	

435

440

445

Thr Lys Phe Leu Ala Pro Gly Thr Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser Leu
 450 455 460

Leu Gly Gly Lys Ala Ala Leu Thr Leu Ser Gly Val Gln Pro Glu Asp
 465 470 475 480

Glu Ala Glu Tyr Tyr Cys Val Leu Trp Tyr Ser Asn Arg Trp Val Phe
 485 490 495

Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu
 500 505

<210> 34

<211> 1515

<212> ДНК

<213> искусственная

<220>

<223> HL AF5 против CD33 x HL F12Q

<400> 34

caggtgcagc tgggtgcagtc tggagctgag gtgaagaagc ctggagcgtc agtcaaggctc 60
 tcctgcaagg ctagcgggta taccttcaca aactatggaa tgaactgggt gaagcaggct 120
 ccaggacagg gtttaaagtg gatgggctgg ataaacacct aacttgaga gccaacatat 180
 gctgatgact tcaagggacg gggtaccatg acttcggata cctctaccag cactgcctat 240
 ttggaactcc acaacctcag aagtgatgac acggctgtat attactgtgc gcgctggagt 300
 tggagtgatg gttactacgt ttactttgac tactggggcc aaggcactac ggtcaccgtc 360
 tcctcaggtg gtgggtggttc tggcggcggc ggctccggtg gtgggtggttc tgacatcgtg 420
 atgacacagt ctccagactc cctgactgtg tctctgggag agaggaccac catcaactgc 480
 aagtccagcc agagtgtttt agacagctcc aagaataaga actccttagc ttggtaccag 540
 cagaaaccag gacagcctcc taaattactc ctttcctggg catctacgag ggaatccggg 600
 atccctgacc gattcagtgg cagcgggtct gggacagatt tcaactctcac tattgacagc 660
 ctgcagcctg aagattctgc aacttactat tgtcaacagt ctgcccactt cccgatcacc 720
 tttggccaag ggacacgact ggagattaaa tccggagggtg gtgggtccga ggtgcagctg 780
 gtcgagtctg gaggaggatt ggtgcagcct ggagggtcat tgaaactctc atgtgcagcc 840
 tctggattca ctttcaatag ctacgccatg aactgggtcc gccaggctcc aggaaagggg 900
 ttggaatggg ttgctcgcat aagaagtaaa tataataatt atgcaacata ttatgccgat 960
 tcagtgaag gcaggttcac catctccaga gatgattcaa aaaacactgc ctatctacaa 1020
 atgaacaact tgaaaactga ggacactgcc gtgtactact gtgtgagaca tgggaacttc 1080

ggtaatagct acgttttcctg gtgggcttac tggggccaag ggactctggt caccgtctcc 1140
 tcagggtggtg gtgggttctgg cggcggcggc tccggtggtg gtgggttctca gactgttggtg 1200
 actcaggaac cttcactcac cgtatcacct ggtggaacag tcacactcac ttgtggctcc 1260
 tcgactgggg ctgttacatc tggcaactac ccaaactggg tccaacaaaa accagggtcag 1320
 gcaccccggtg gtctaataagg tgggactaag ttcctcgccc ccggtactcc tgccagattc 1380
 tcaggctccc tgcttgagg caaggctgcc ctcacctct caggggtaca gccagaggat 1440
 gaggcagaat attactgtgt tctatggtac agcaaccgct ggggtgttcgg tggaggaacc 1500
 aaactgactg tccta 1515

<210> 35

<211> 505

<212> ПРТ

<213> искусственная

<220>

<223> HL AF5 против CD33 x HL I2C

<400> 35

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

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

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

Gly Trp Ile Asn Thr Tyr Thr Gly Glu Pro Thr Tyr Ala Asp Asp Phe
 50 55 60

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

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

Ala Arg Trp Ser Trp Ser Asp Gly Tyr Tyr Val Tyr Phe Asp Tyr Trp
 100 105 110

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

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

Pro Asp Ser Leu Thr Val Ser Leu Gly Glu Arg Thr Thr Ile Asn Cys

145		150		155		160									
Lys	Ser	Ser	Gln	Ser	Val	Leu	Asp	Ser	Ser	Lys	Asn	Lys	Asn	Ser	Leu
			165						170					175	
Ala	Trp	Tyr	Gln	Gln	Lys	Pro	Gly	Gln	Pro	Pro	Lys	Leu	Leu	Leu	Ser
			180					185					190		
Trp	Ala	Ser	Thr	Arg	Glu	Ser	Gly	Ile	Pro	Asp	Arg	Phe	Ser	Gly	Ser
		195					200					205			
Gly	Ser	Gly	Thr	Asp	Phe	Thr	Leu	Thr	Ile	Asp	Ser	Leu	Gln	Pro	Glu
	210					215					220				
Asp	Ser	Ala	Thr	Tyr	Tyr	Cys	Gln	Gln	Ser	Ala	His	Phe	Pro	Ile	Thr
225					230					235					240
Phe	Gly	Gln	Gly	Thr	Arg	Leu	Glu	Ile	Lys	Ser	Gly	Gly	Gly	Gly	Ser
				245					250					255	
Glu	Val	Gln	Leu	Val	Glu	Ser	Gly	Gly	Gly	Leu	Val	Gln	Pro	Gly	Gly
			260					265					270		
Ser	Leu	Lys	Leu	Ser	Cys	Ala	Ala	Ser	Gly	Phe	Thr	Phe	Asn	Lys	Tyr
		275					280					285			
Ala	Met	Asn	Trp	Val	Arg	Gln	Ala	Pro	Gly	Lys	Gly	Leu	Glu	Trp	Val
	290					295					300				
Ala	Arg	Ile	Arg	Ser	Lys	Tyr	Asn	Asn	Tyr	Ala	Thr	Tyr	Tyr	Ala	Asp
305					310					315					320
Ser	Val	Lys	Asp	Arg	Phe	Thr	Ile	Ser	Arg	Asp	Asp	Ser	Lys	Asn	Thr
				325					330					335	
Ala	Tyr	Leu	Gln	Met	Asn	Asn	Leu	Lys	Thr	Glu	Asp	Thr	Ala	Val	Tyr
			340					345					350		
Tyr	Cys	Val	Arg	His	Gly	Asn	Phe	Gly	Asn	Ser	Tyr	Ile	Ser	Tyr	Trp
		355					360					365			
Ala	Tyr	Trp	Gly	Gln	Gly	Thr	Leu	Val	Thr	Val	Ser	Ser	Gly	Gly	Gly
	370					375					380				
Gly	Ser	Gly	Gly	Gly	Gly	Ser	Gly	Gly	Gly	Gly	Ser	Gln	Thr	Val	Val
385					390					395					400
Thr	Gln	Glu	Pro	Ser	Leu	Thr	Val	Ser	Pro	Gly	Gly	Thr	Val	Thr	Leu

405

410

415

Thr Cys Gly Ser Ser Thr Gly Ala Val Thr Ser Gly Asn Tyr Pro Asn
 420 425 430

Trp Val Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Gly Leu Ile Gly Gly
 435 440 445

Thr Lys Phe Leu Ala Pro Gly Thr Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser Leu
 450 455 460

Leu Gly Gly Lys Ala Ala Leu Thr Leu Ser Gly Val Gln Pro Glu Asp
 465 470 475 480

Glu Ala Glu Tyr Tyr Cys Val Leu Trp Tyr Ser Asn Arg Trp Val Phe
 485 490 495

Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu
 500 505

<210> 36

<211> 1515

<212> ДНК

<213> ИСКУССТВЕННАЯ

<220>

<223> HL AF5 против CD33 x HL I2C

<400> 36

cagggtgcagc tgggtgcagtc tggagctgag gtgaagaagc ctggagcgtc agtcaaggtc 60
 tcctgcaagg ctagcgggta taccttcaca aactatggaa tgaactgggt gaagcaggct 120
 ccaggacagg gtttaaagtg gatgggctgg ataaacacct aactggaga gccaacatat 180
 gctgatgact tcaagggacg gggtaccatg acttcggata cctctaccag cactgcctat 240
 ttggaactcc acaacctcag aagtgatgac acggctgtat attactgtgc gcgctggagt 300
 tggagtgatg gttactacgt ttactttgac tactggggcc aaggcactac ggtcacgcgc 360
 tcctcaggtg gtggtgggtc tggcggcggc ggctccggtg gtggtgggtc tgacatcgtg 420
 atgacacagt ctccagactc cctgactgtg tctctgggcg agaggaccac catcaactgc 480
 aagtccagcc agagtgtttt agacagctcc aagaataaga actccttagc ttggtaccag 540
 cagaaaccag gacagcctcc taaattactc ctttcctggg catctacgcg ggaatccggg 600
 atccctgacc gattcagtgg cagcgggtct gggacagatt tcaactctac tattgacagc 660
 ctgcagcctg aagattctgc aacttactat tgtcaacagt ctgccactt cccgatcacc 720
 tttggccaag ggacacgact ggagattaaa tccggagggtg gtggctccga ggtgcagctg 780
 gtcgagtctg gaggaggatt ggtgcagcct ggagggtcat tgaaactctc atgtgcagcc 840

tctggattca ccttcaataa gtacgccatg aactgggtcc gccaggctcc aggaaaggggt 900
 ttggaatggg ttgctcgcat aagaagtaaa tataataatt atgcaacata ttatgccgat 960
 tcagtgaag acaggttcac catctccaga gatgattcaa aaaacactgc ctatctacaa 1020
 atgaacaact tgaaaactga ggacactgcc gtgtactact gtgtgagaca tgggaacttc 1080
 ggtaatagct acatataccta ctgggcttac tggggccaag ggactctggg caccgtctcc 1140
 tcagggtgtg gtggttcttg cggcggcggc tccgggtgtg gtggttctca gactgttgtg 1200
 actcaggaac cttcactcac cgtatcacct ggtggaacag tcacactcac ttgtggctcc 1260
 tcgactgggg ctgttacatc tggcaactac ccaaactggg tccaacaaaa accaggtcag 1320
 gcaccccggt gtctaataagg tgggactaag ttcctcgccc ccggtactcc tgccagattc 1380
 tcaggctccc tgcttgagg caaggctgcc ctcaccctct caggggtaca gccagaggat 1440
 gaggcagaat attactgtgt tctatggtac agcaaccgct ggggtgttcgg tggaggaacc 1500
 aaactgactg tccta 1515

<210> 37
 <211> 122
 <212> ПРТ
 <213> искусственная

<220>
 <223> VH AC8 против CD33

<400> 37

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

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

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

Gly Trp Ile Asn Thr Tyr Thr Gly Glu Pro Thr Tyr Ala Asp Asp Phe
 50 55 60

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

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

Ala Arg Trp Ser Trp Ser Asp Gly Tyr Tyr Val Tyr Phe Asp Tyr Trp
 100 105 110

Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser

115

120

<210> 38
 <211> 5
 <212> ПРТ
 <213> искусственная

<220>
 <223> HCDR1 AC8 против CD33
 <400> 38

Asn Tyr Gly Met Asn
 1 5

<210> 39
 <211> 17
 <212> ПРТ
 <213> искусственная

<220>
 <223> HCDR2 AC8 против CD33
 <400> 39

Trp Ile Asn Thr Tyr Thr Gly Glu Pro Thr Tyr Ala Asp Asp Phe Lys
 1 5 10 15

Gly

<210> 40
 <211> 13
 <212> ПРТ
 <213> искусственная

<220>
 <223> HCDR3 AC8 против CD33
 <400> 40

Trp Ser Trp Ser Asp Gly Tyr Tyr Val Tyr Phe Asp Tyr
 1 5 10

<210> 41
 <211> 366
 <212> ДНК
 <213> искусственная

<220>
 <223> VH AC8 против CD33

<400> 41
 cagggtgcagc tgggtgcagtc tggagctgag gtgaagaagc ctggagagtc agtcaaggtc 60
 tcctgcaagg ctagcgggta taccttcaca aactatggaa tgaactgggt gaagcaggct 120
 ccaggacagg gtttaaagtg gatgggctgg ataaacacct aactggaga gccaacatat 180

gctgatgact tcaagggacg ggttaccatg actacggata cctctaccag cactgcctat 240
atggaaatcc gcaacctcag aaatgatgac acggctgtat attactgtgc gcgctggagt 300
tggagtgatg gttactacgt ttactttgac tactggggcc aaggcactac ggtcaccgtc 360
tcctca 366

<210> 42
<211> 113
<212> ПРТ
<213> искусственная
<220>
<223> VL AC8 против CD33
<400> 42

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

Glu Arg Thr Thr Ile Asn Cys Lys Ser Ser Gln Ser Val Leu Asp Ser
20 25 30

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

Pro Pro Lys Leu Leu Leu Ser Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser Gly Ile
50 55 60

Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr
65 70 75 80

Ile Asp Ser Leu Gln Pro Glu Asp Ser Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln
85 90 95

Ser Ala His Phe Pro Ile Thr Phe Gly Gln Gly Thr Arg Leu Glu Ile
100 105 110

Lys

<210> 43
<211> 17
<212> ПРТ
<213> искусственная
<220>
<223> LCDR1 AC8 против CD33
<400> 43

Lys Ser Ser Gln Ser Val Leu Asp Ser Ser Lys Asn Lys Asn Ser Leu
1 5 10 15

Ala

<210> 44
<211> 7
<212> ПРТ
<213> искусственная

<220>
<223> LCDR2 AC8 против CD33

<400> 44

Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser
1 5

<210> 45
<211> 9
<212> ПРТ
<213> искусственная

<220>
<223> LCDR3 AC8 против CD33

<400> 45

Gln Gln Ser Ala His Phe Pro Ile Thr
1 5

<210> 46
<211> 339
<212> ДНК
<213> искусственная

<220>
<223> VL AC8 против CD33

<400> 46
gacatcgtga tgacacagtc tccagactcc ctgactgtgt ctctgggcga gaggaccacc 60
atcaactgca agtccagcca gagtgtttta gacagctcca agaataagaa ctcttagct 120
tggtaccagc agaaaccagg acagcctcct aaattactcc tttcctgggc atctacgcgg 180
gaatccggga tccctgaccg attcagtggc agcgggtctg ggacagattt cactctcact 240
attgacagcc tgcagcctga agattctgca acttactatt gtcaacagtc tgcccacttc 300
ccgatcacct ttggssaagg gacacgactg gagattaa 339

<210> 47
<211> 250
<212> ПРТ
<213> искусственная

<220>
<223> HL AC8 против CD33

<400> 47

Gln	Val	Gln	Leu	Val	Gln	Ser	Gly	Ala	Glu	Val	Lys	Lys	Pro	Gly	Glu	
1				5					10					15		
Ser	Val	Lys	Val	Ser	Cys	Lys	Ala	Ser	Gly	Tyr	Thr	Phe	Thr	Asn	Tyr	
			20					25					30			
Gly	Met	Asn	Trp	Val	Lys	Gln	Ala	Pro	Gly	Gln	Gly	Leu	Lys	Trp	Met	
		35					40					45				
Gly	Trp	Ile	Asn	Thr	Tyr	Thr	Gly	Glu	Pro	Thr	Tyr	Ala	Asp	Asp	Phe	
	50					55					60					
Lys	Gly	Arg	Val	Thr	Met	Thr	Thr	Asp	Thr	Ser	Thr	Ser	Thr	Ala	Tyr	
65					70					75					80	
Met	Glu	Ile	Arg	Asn	Leu	Arg	Asn	Asp	Asp	Thr	Ala	Val	Tyr	Tyr	Cys	
				85				90						95		
Ala	Arg	Trp	Ser	Trp	Ser	Asp	Gly	Tyr	Tyr	Val	Tyr	Phe	Asp	Tyr	Trp	
			100					105					110			
Gly	Gln	Gly	Thr	Thr	Val	Thr	Val	Ser	Ser	Gly	Gly	Gly	Gly	Ser	Gly	
		115					120					125				
Gly	Gly	Gly	Ser	Gly	Gly	Gly	Gly	Ser	Asp	Ile	Val	Met	Thr	Gln	Ser	
	130					135					140					
Pro	Asp	Ser	Leu	Thr	Val	Ser	Leu	Gly	Glu	Arg	Thr	Thr	Ile	Asn	Cys	
145					150					155					160	
Lys	Ser	Ser	Gln	Ser	Val	Leu	Asp	Ser	Ser	Lys	Asn	Lys	Asn	Ser	Leu	
				165				170						175		
Ala	Trp	Tyr	Gln	Gln	Lys	Pro	Gly	Gln	Pro	Pro	Lys	Leu	Leu	Leu	Ser	
			180					185					190			
Trp	Ala	Ser	Thr	Arg	Glu	Ser	Gly	Ile	Pro	Asp	Arg	Phe	Ser	Gly	Ser	
		195					200					205				
Gly	Ser	Gly	Thr	Asp	Phe	Thr	Leu	Thr	Ile	Asp	Ser	Leu	Gln	Pro	Glu	
	210					215					220					
Asp	Ser	Ala	Thr	Tyr	Tyr	Cys	Gln	Gln	Ser	Ala	His	Phe	Pro	Ile	Thr	
225					230					235					240	
Phe	Gly	Gln	Gly	Thr	Arg	Leu	Glu	Ile	Lys							
				245					250							

<210> 48
<211> 750
<212> ДНК
<213> искусственная

<220>
<223> HL AC8 против CD33

<400> 48
caggtgcagc tgggtgcagtc tggagctgag gtgaagaagc ctggagagtc agtcaaggtc 60
tcctgcaagg ctagcgggta taccttcaca aactatggaa tgaactgggt gaagcaggct 120
ccaggacagg gtttaaagtg gatgggcttg ataaacacct aactggaga gccaacatat 180
gctgatgact tcaagggacg ggttaccatg actacggata cctctaccag cactgcctat 240
atggaaatcc gcaacctcag aaatgatgac acggctgtat attactgtgc gcgctggagt 300
tggagtgatg gttactacgt ttactttgac tactggggcc aaggcactac ggtcacgcgc 360
tcctcaggtg gtggtggttc tggcggcggc ggctccggtg gtggtggttc tgacatcgtg 420
atgacacagt ctccagactc cctgactgtg tctctgggcg agaggaccac catcaactgc 480
aagtccagcc agagtgtttt agacagctcc aagaataaga actccttagc ttggtaccag 540
cagaaaccag gacagcctcc taaattactc ctttcctggg catctacgcg ggaatccggg 600
atccctgacc gattcagtgg cagcgggtct gggacagatt tcactctcac tattgacagc 660
ctgcagcctg aagattctgc aacttactat tgtcaacagt ctgccactt cccgatcacc 720
tttggccaag ggacacgact ggagattaa 750

<210> 49
<211> 505
<212> ПРТ
<213> искусственная

<220>
<223> HL AC8 против CD33 x HL H2C

<400> 49

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

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

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

Gly Trp Ile Asn Thr Tyr Thr Gly Glu Pro Thr Tyr Ala Asp Asp Phe
50 55 60

Lys Gly Arg Val Thr Met Thr Thr Asp Thr Ser Thr Ser Thr Ala Tyr

65					70					75				80	
Met	Glu	Ile	Arg	Asn	Leu	Arg	Asn	Asp	Asp	Thr	Ala	Val	Tyr	Tyr	Cys
				85					90					95	
Ala	Arg	Trp	Ser	Trp	Ser	Asp	Gly	Tyr	Tyr	Val	Tyr	Phe	Asp	Tyr	Trp
			100					105					110		
Gly	Gln	Gly	Thr	Thr	Val	Thr	Val	Ser	Ser	Gly	Gly	Gly	Gly	Ser	Gly
		115					120					125			
Gly	Gly	Gly	Ser	Gly	Gly	Gly	Gly	Ser	Asp	Ile	Val	Met	Thr	Gln	Ser
	130					135					140				
Pro	Asp	Ser	Leu	Thr	Val	Ser	Leu	Gly	Glu	Arg	Thr	Thr	Ile	Asn	Cys
145					150					155					160
Lys	Ser	Ser	Gln	Ser	Val	Leu	Asp	Ser	Ser	Lys	Asn	Lys	Asn	Ser	Leu
				165					170					175	
Ala	Trp	Tyr	Gln	Gln	Lys	Pro	Gly	Gln	Pro	Pro	Lys	Leu	Leu	Leu	Ser
			180					185					190		
Trp	Ala	Ser	Thr	Arg	Glu	Ser	Gly	Ile	Pro	Asp	Arg	Phe	Ser	Gly	Ser
		195					200					205			
Gly	Ser	Gly	Thr	Asp	Phe	Thr	Leu	Thr	Ile	Asp	Ser	Leu	Gln	Pro	Glu
	210					215					220				
Asp	Ser	Ala	Thr	Tyr	Tyr	Cys	Gln	Gln	Ser	Ala	His	Phe	Pro	Ile	Thr
225					230					235					240
Phe	Gly	Gln	Gly	Thr	Arg	Leu	Glu	Ile	Lys	Ser	Gly	Gly	Gly	Gly	Ser
				245					250					255	
Glu	Val	Gln	Leu	Val	Glu	Ser	Gly	Gly	Gly	Leu	Val	Gln	Pro	Gly	Gly
			260					265					270		
Ser	Leu	Lys	Leu	Ser	Cys	Ala	Ala	Ser	Gly	Phe	Thr	Phe	Asn	Lys	Tyr
		275					280					285			
Ala	Met	Asn	Trp	Val	Arg	Gln	Ala	Pro	Gly	Lys	Gly	Leu	Glu	Trp	Val
	290					295					300				
Ala	Arg	Ile	Arg	Ser	Lys	Tyr	Asn	Asn	Tyr	Ala	Thr	Tyr	Tyr	Ala	Asp
305					310					315					320
Ser	Val	Lys	Asp	Arg	Phe	Thr	Ile	Ser	Arg	Asp	Asp	Ser	Lys	Asn	Thr

325

330

335

Ala Tyr Leu Gln Met Asn Asn Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala Val Tyr
 340 345 350

Tyr Cys Val Arg His Gly Asn Phe Gly Asn Ser Tyr Ile Ser Tyr Trp
 355 360 365

Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly
 370 375 380

Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gln Thr Val Val
 385 390 395 400

Thr Gln Glu Pro Ser Leu Thr Val Ser Pro Gly Gly Thr Val Thr Leu
 405 410 415

Thr Cys Gly Ser Ser Thr Gly Ala Val Thr Ser Gly Tyr Tyr Pro Asn
 420 425 430

Trp Val Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Gly Leu Ile Gly Gly
 435 440 445

Thr Lys Phe Leu Ala Pro Gly Thr Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser Leu
 450 455 460

Leu Gly Gly Lys Ala Ala Leu Thr Leu Ser Gly Val Gln Pro Glu Asp
 465 470 475 480

Glu Ala Glu Tyr Tyr Cys Ala Leu Trp Tyr Ser Asn Arg Trp Val Phe
 485 490 495

Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu
 500 505

<210> 50

<211> 1515

<212> ДНК

<213> искусственная

<220>

<223> HL AC8 против CD33 x HL H2C

<400> 50

caggtgcagc tgggtgcagtc tggagctgag gtgaagaagc ctggagagtc agtcaaggct 60

tcctgcaagg ctagcgggta taccttcaca aactatggaa tgaactgggt gaagcaggct 120

ccaggacagg gtttaaagtg gatgggctgg ataaacacct aactggaga gccaacatat 180

gctgatgact tcaagggacg ggttaccatg actacggata cctctaccag cactgcctat 240

atggaaatcc gcaacctcag aaatgatgac acggctgtat attactgtgc gcgctggagt 300
 tggagtgatg gttactacgt ttactttgac tactggggcc aaggcactac ggtcaccgtc 360
 tcctcaggtg gtggtggttc tggcggcggc ggctccggtg gtggtggttc tgacatcgtg 420
 atgacacagt ctccagactc cctgactgtg tctctgggcg agaggaccac catcaactgc 480
 aagtccagcc agagtgtttt agacagctcc aagaataaga actccttagc ttggtaccag 540
 cagaaaccag gacagcctcc taaattactc ctttcctggg catctacgcg ggaatccggg 600
 atccctgacc gattcagtgg cagcgggtct gggacagatt tcactctcac tattgacagc 660
 ctgcagcctg aagattctgc aacttactat tgtcaacagt ctgcccactt cccgatcacc 720
 tttggccaag ggacacgact ggagattaaa tccggaggtg gtggctccga ggtgcagctg 780
 gtcgagtctg gaggaggatt ggtgcagcct ggagggtcat tgaaactctc atgtgcagcc 840
 tctggattca ctttcaataa gtacgccatg aactgggtcc gccaggctcc aggaaaggg 900
 ttggaatggg ttgctcgcat aagaagtaaa tataataatt atgcaacata ttatgccgat 960
 tcagtgaaag acaggttcac catctccaga gatgattcaa aaaacactgc ctatctacaa 1020
 atgaacaact tgaaaactga ggacactgcc gtgtactact gtgtgagaca tgggaacttc 1080
 ggtaatagct acatatccta ctgggcttac tggggccaag ggactctggt caccgtctcc 1140
 tcaggtggtg gtggttctgg cggcggcggc tccggtggtg gtggttctca gactgttgtg 1200
 actcaggaac cttcactcac cgtatcacct ggtggaacag tcacactcac ttgtggctcc 1260
 tcgactgggg ctgttacatc tggctactac ccaaactggg tccaacaaaa accaggtcag 1320
 gcaccccggtg gtctaataagg tgggactaag ttctctgccc ccggtactcc tgccagattc 1380
 tcaggctccc tgcttgagg caaggctgcc ctcaccctct caggggtaca gccagaggat 1440
 gaggcagaat attactgtgc tctatggtac agcaaccgct ggggtgttcgg tggaggaacc 1500
 aaactgactg tccta 1515

<210> 51
 <211> 505
 <212> ПРТ
 <213> искусственная

<220>
 <223> HL AC8 против CD33 x HL F12Q

<400> 51

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

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

Gly Met Asn Trp Val Lys Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Lys Trp Met

35

40

45

Gly Trp Ile Asn Thr Tyr Thr Gly Glu Pro Thr Tyr Ala Asp Asp Phe
50 55 60

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

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

Ala Arg Trp Ser Trp Ser Asp Gly Tyr Tyr Val Tyr Phe Asp Tyr Trp
100 105 110

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

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

Pro Asp Ser Leu Thr Val Ser Leu Gly Glu Arg Thr Thr Ile Asn Cys
145 150 155 160

Lys Ser Ser Gln Ser Val Leu Asp Ser Ser Lys Asn Lys Asn Ser Leu
165 170 175

Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro Lys Leu Leu Leu Ser
180 185 190

Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser
195 200 205

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

Asp Ser Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Ala His Phe Pro Ile Thr
225 230 235 240

Phe Gly Gln Gly Thr Arg Leu Glu Ile Lys Ser Gly Gly Gly Gly Ser
245 250 255

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
260 265 270

Ser Leu Lys Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Asn Ser Tyr
275 280 285

Ala Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

290

295

300

Ala Arg Ile Arg Ser Lys Tyr Asn Asn Tyr Ala Thr Tyr Tyr Ala Asp
 305 310 315 320

Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Asn Thr
 325 330 335

Ala Tyr Leu Gln Met Asn Asn Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala Val Tyr
 340 345 350

Tyr Cys Val Arg His Gly Asn Phe Gly Asn Ser Tyr Val Ser Trp Trp
 355 360 365

Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly
 370 375 380

Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gln Thr Val Val
 385 390 395 400

Thr Gln Glu Pro Ser Leu Thr Val Ser Pro Gly Gly Thr Val Thr Leu
 405 410 415

Thr Cys Gly Ser Ser Thr Gly Ala Val Thr Ser Gly Asn Tyr Pro Asn
 420 425 430

Trp Val Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Gly Leu Ile Gly Gly
 435 440 445

Thr Lys Phe Leu Ala Pro Gly Thr Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser Leu
 450 455 460

Leu Gly Gly Lys Ala Ala Leu Thr Leu Ser Gly Val Gln Pro Glu Asp
 465 470 475 480

Glu Ala Glu Tyr Tyr Cys Val Leu Trp Tyr Ser Asn Arg Trp Val Phe
 485 490 495

Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu
 500 505

<210> 52

<211> 1515

<212> ДНК

<213> искусственная

<220>

<223> HL AC8 против CD33 x HL F12Q

<400> 52

caggtgcagc tgggtgcagtc tggagctgag gtgaagaagc ctggagagtc agtcaaggtc	60
tcctgcaagg ctagcgggta taccttcaca aactatggaa tgaactgggt gaagcaggct	120
ccaggacagg gtttaaagtg gatgggctgg ataaacacct aactggaga gccaacatat	180
gctgatgact tcaagggacg gggtaccatg actacggata cctctaccag cactgcctat	240
atggaaatcc gcaacctcag aaatgatgac acggctgtat attactgtgc gcgctggagt	300
tggagtgatg gttactacgt ttactttgac tactggggcc aaggcactac ggtcacgctc	360
tcctcagggtg gtgggtggttc tggcggcggc ggctccgggtg gtgggtggttc tgacatcgtg	420
atgacacagt ctccagactc cctgactgtg tctctgggcg agaggaccac catcaactgc	480
aagtccagcc agagtgtttt agacagctcc aagaataaga actccttagc ttggtaccag	540
cagaaaccag gacagcctcc taaattactc ctttcctggg catctacgcg ggaatccggg	600
atccctgacc gattcagtgg cagcgggtct gggacagatt tcactctcac tattgacagc	660
ctgcagcctg aagattctgc aacttactat tgtcaacagt ctgccactt cccgatcacc	720
tttggccaag ggacacgact ggagattaaa tccggagggtg gtggctccga ggtgcagctg	780
gtcgagtctg gaggaggatt ggtgcagcct ggagggtcat tgaaactctc atgtgcagcc	840
tctggattca ctttcaatag ctacgccatg aactgggtcc gccaggctcc aggaaaggg	900
ttggaatggg ttgctcgcat aagaagtaaa tataataatt atgcaacata ttatgccgat	960
tcagtgaaag gcaggttcac catctccaga gatgattcaa aaaacactgc ctatctacaa	1020
atgaacaact tgaaaactga ggacactgcc gtgtactact gtgtgagaca tgggaacttc	1080
ggtaatagct acgtttcctg gtgggcttac tggggccaag ggactctgggt caccgtctcc	1140
tcagggtgtg gtggttctgg cggcggcggc tccggtgggtg gtggttctca gactgttgtg	1200
actcaggaac cttcactcac cgtatcacct ggtggaacag tcacactcac ttgtggctcc	1260
tcgactgggg ctgttacatc tggcaactac ccaaactggg tccaacaaaa accaggctcag	1320
gcaccccgctg gtctaataag tgggactaag ttctctgccc ccggtactcc tgccagattc	1380
tcaggctccc tgcttgagg caaggctgcc ctcaccctct caggggtaca gccagaggat	1440
gaggcagaat attactgtgt tctatggtac agcaaccgct ggggtgttcgg tggaggaacc	1500
aaactgactg tccta	1515

<210> 53
 <211> 505
 <212> ПРТ
 <213> искусственная

<220>
 <223> HL AC8 против CD33 x HL I2C

<400> 53

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

1		5		10		15											
Ser	Val	Lys	Val	Ser	Cys	Lys	Ala	Ser	Gly	Tyr	Thr	Phe	Thr	Asn	Tyr		
		20						25					30				
Gly	Met	Asn	Trp	Val	Lys	Gln	Ala	Pro	Gly	Gln	Gly	Leu	Lys	Trp	Met		
		35					40					45					
Gly	Trp	Ile	Asn	Thr	Tyr	Thr	Gly	Glu	Pro	Thr	Tyr	Ala	Asp	Asp	Phe		
	50					55					60						
Lys	Gly	Arg	Val	Thr	Met	Thr	Thr	Asp	Thr	Ser	Thr	Ser	Thr	Ala	Tyr		
65					70					75					80		
Met	Glu	Ile	Arg	Asn	Leu	Arg	Asn	Asp	Asp	Thr	Ala	Val	Tyr	Tyr	Cys		
				85				90						95			
Ala	Arg	Trp	Ser	Trp	Ser	Asp	Gly	Tyr	Tyr	Val	Tyr	Phe	Asp	Tyr	Trp		
			100					105					110				
Gly	Gln	Gly	Thr	Thr	Val	Thr	Val	Ser	Ser	Gly	Gly	Gly	Gly	Ser	Gly		
		115					120					125					
Gly	Gly	Gly	Ser	Gly	Gly	Gly	Gly	Ser	Asp	Ile	Val	Met	Thr	Gln	Ser		
	130					135					140						
Pro	Asp	Ser	Leu	Thr	Val	Ser	Leu	Gly	Glu	Arg	Thr	Thr	Ile	Asn	Cys		
145					150					155					160		
Lys	Ser	Ser	Gln	Ser	Val	Leu	Asp	Ser	Ser	Lys	Asn	Lys	Asn	Ser	Leu		
				165					170					175			
Ala	Trp	Tyr	Gln	Gln	Lys	Pro	Gly	Gln	Pro	Pro	Lys	Leu	Leu	Leu	Ser		
			180					185					190				
Trp	Ala	Ser	Thr	Arg	Glu	Ser	Gly	Ile	Pro	Asp	Arg	Phe	Ser	Gly	Ser		
		195					200					205					
Gly	Ser	Gly	Thr	Asp	Phe	Thr	Leu	Thr	Ile	Asp	Ser	Leu	Gln	Pro	Glu		
	210					215					220						
Asp	Ser	Ala	Thr	Tyr	Tyr	Cys	Gln	Gln	Ser	Ala	His	Phe	Pro	Ile	Thr		
225					230					235					240		
Phe	Gly	Gln	Gly	Thr	Arg	Leu	Glu	Ile	Lys	Ser	Gly	Gly	Gly	Gly	Ser		
				245					250					255			
Glu	Val	Gln	Leu	Val	Glu	Ser	Gly	Gly	Gly	Leu	Val	Gln	Pro	Gly	Gly		

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

<211> 1515
<212> ДНК
<213> искусственная

<220>

<223> HL AC8 против CD33 x HL I2C

<400> 54

caggtgcagc	tggtgcagtc	tggagctgag	gtgaagaagc	ctggagagtc	agtcaaggtc	60
tcctgcaagg	ctagcgggta	taccttcaca	aactatggaa	tgaactgggt	gaagcaggct	120
ccaggacagg	gtttaaagtg	gatgggctgg	ataaacacct	acactggaga	gccaacatat	180
gctgatgact	tcaagggacg	ggttaccatg	actacggata	cctctaccag	cactgcctat	240
atggaaatcc	gcaacctcag	aaatgatgac	acggctgtat	attactgtgc	gcgctggagt	300
tggagtgatg	gttactacgt	ttactttgac	tactggggcc	aaggcactac	ggtcaccgtc	360
tcctcagggtg	gtgggtggttc	tggcggcggc	ggctccgggtg	gtgggtggttc	tgacatcgtg	420
atgacacagt	ctccagactc	cctgactgtg	tctctgggcg	agaggaccac	catcaactgc	480
aagtccagcc	agagtgtttt	agacagctcc	aagaataaga	actccttagc	ttggtaccag	540
cagaaaccag	gacagcctcc	taaattactc	ctttcctggg	catctacgcg	ggaatccggg	600
atccctgacc	gattcagtgg	cagcgggtct	gggacagatt	tcactctcac	tattgacagc	660
ctgcagcctg	aagattctgc	aacttactat	tgtcaacagt	ctgcccactt	cccgatcacc	720
tttggccaag	ggacacgact	ggagattaaa	tccggagggtg	gtggctccga	ggtgcagctg	780
gtcgagtctg	gaggaggatt	ggtgcagcct	ggagggtcat	tgaaactctc	atgtgcagcc	840
tctggattca	ccttcaataa	gtacgccatg	aactgggtcc	gccaggctcc	aggaaaggg	900
ttggaatggg	ttgctcgcat	aagaagtaaa	tataataatt	atgcaacata	ttatgccgat	960
tcagtgaaag	acaggttcac	catctccaga	gatgattcaa	aaaacactgc	ctatctacaa	1020
atgaacaact	tgaaaactga	ggacactgcc	gtgtactact	gtgtgagaca	tgggaacttc	1080
ggtaatagct	acatatccta	ctgggcttac	tggggccaag	ggactctggg	caccgtctcc	1140
tcagggtggg	gtggttcttg	cggcggcggc	tccggtgggtg	gtggttctca	gactgttggtg	1200
actcaggaac	cttcactcac	cgtatcacct	ggtggaacag	tcacactcac	ttgtggctcc	1260
tcgactgggg	ctgttacatc	tggcaactac	ccaaactggg	tccaacaaaa	accaggtcag	1320
gcaccccggtg	gtctaatagg	tgggactaag	ttcctcgccc	cgggtactcc	tgccagattc	1380
tcaggctccc	tgcttgaggg	caaggctgcc	ctcacctctc	caggggtaca	gccagaggat	1440
gaggcagaat	attactgtgt	tctatggtac	agcaaccgct	gggtgttcgg	tggaggaacc	1500
aaactgactg	tccta					1515

<210> 55
<211> 122
<212> ПРТ

<213> искусственная

<220>

<223> VH AH11 против CD33

<400> 55

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

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

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

Gly Trp Ile Asn Thr Tyr Thr Gly Glu Pro Thr Tyr Ala Asp Asp Phe
50 55 60

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

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

Ala Arg Trp Ser Trp Ser Asp Gly Tyr Tyr Val Tyr Phe Asp Tyr Trp
100 105 110

Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 56

<211> 5

<212> ПРТ

<213> искусственная

<220>

<223> HCDR1 AH11 против CD33

<400> 56

Asn Tyr Gly Met Asn
1 5

<210> 57

<211> 17

<212> ПРТ

<213> искусственная

<220>

<223> HCDR2 AH11 против CD33

<400> 57

Trp Ile Asn Thr Tyr Thr Gly Glu Pro Thr Tyr Ala Asp Asp Phe Lys

1 5 10 15

Gly

<210> 58
<211> 13
<212> ПРТ
<213> искусственная

<220>
<223> HCDR3

<400> 58

Trp Ser Trp Ser Asp Gly Tyr Tyr Val Tyr Phe Asp Tyr
1 5 10

<210> 59
<211> 366
<212> ДНК
<213> искусственная

<220>
<223> VH AH11 против CD33

<400> 59

cagggtgcagc tgggtgcagtc tggagctgag gtgaagaagc ctggagagtc agtcaaggct 60
tcctgcaagg ctagcgggta taccttcaca aactatggaa tgaactgggt gaagcaggct 120
ccaggacagg gtttaaagtg gatgggctgg ataaacacct aactggaga gccaacatat 180
gctgatgact tcaagggacg ggttaccatg acttcggata cctctaccag cactgcctat 240
atggaaatca gcagcctcag aagtgatgac acggctgtat attactgtgc gcgctggagt 300
tggagtgatg gttactacgt ttactttgac tactggggcc aaggcactac ggtcaccgctc 360
tcctca 366

<210> 60
<211> 113
<212> ПРТ
<213> искусственная

<220>
<223> VL AH11 против CD33

<400> 60

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

Glu Arg Thr Thr Ile Asn Cys Lys Ser Ser Gln Ser Val Leu Asp Ser
20 25 30

Ser Lys Asn Lys Asn Ser Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln

35

40

45

Pro Pro Lys Leu Leu Leu Ser Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser Gly Ile
 50 55 60

Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr
 65 70 75 80

Ile Asp Ser Leu Gln Pro Glu Asp Ser Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln
 85 90 95

Ser Ala His Phe Pro Ile Thr Phe Gly Gln Gly Thr Arg Leu Glu Ile
 100 105 110

Lys

<210> 61
 <211> 17
 <212> ПРТ
 <213> искусственная

<220>
 <223> LCDR1 AH11 против CD33

<400> 61

Lys Ser Ser Gln Ser Val Leu Asp Ser Ser Lys Asn Lys Asn Ser Leu
 1 5 10 15

Ala

<210> 62
 <211> 7
 <212> ПРТ
 <213> искусственная

<220>
 <223> LCDR2 AH11 против CD33

<400> 62

Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser
 1 5

<210> 63
 <211> 9
 <212> ПРТ
 <213> искусственная

<220>
 <223> LCDR3 AH11 против CD33

<400> 63

Gln Gln Ser Ala His Phe Pro Ile Thr
1 5

<210> 64
<211> 339
<212> ДНК
<213> искусственная

<220>
<223> VL AH11 против CD33

<400> 64
gacatcgtga tgacacagtc tccagactcc ctgactgtgt ctctgggcca gaggaccacc 60
atcaactgca agtccagcca gagtgtttta gacagctcca agaataagaa ctcccttagct 120
tggtaccagc agaaaccagg acagcctcct aaattactcc tttcctgggc atctacgcgg 180
gaatccggga tccctgaccg attcagtggc agcgggtctg ggacagattt cactctcact 240
attgacagcc tgcagcctga agattctgca acttactatt gtcaacagtc tgcccacttc 300
ccgatcacct ttggccaagg gacacgactg gagattaata 339

<210> 65
<211> 250
<212> ПРТ
<213> искусственная

<220>
<223> HL AH11 против CD33

<400> 65

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

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

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

Gly Trp Ile Asn Thr Tyr Thr Gly Glu Pro Thr Tyr Ala Asp Asp Phe
50 55 60

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

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

Ala Arg Trp Ser Trp Ser Asp Gly Tyr Tyr Val Tyr Phe Asp Tyr Trp
100 105 110

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

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

Pro Asp Ser Leu Thr Val Ser Leu Gly Glu Arg Thr Thr Ile Asn Cys
145 150 155 160

Lys Ser Ser Gln Ser Val Leu Asp Ser Ser Lys Asn Lys Asn Ser Leu
165 170 175

Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro Lys Leu Leu Leu Ser
180 185 190

Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser
195 200 205

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

Asp Ser Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Ala His Phe Pro Ile Thr
225 230 235 240

Phe Gly Gln Gly Thr Arg Leu Glu Ile Lys
245 250

<210> 66
<211> 750
<212> ДНК
<213> искусственная

<220>
<223> HL AH11 против CD33

<400> 66
caggtgcagc tgggtgcagtc tggagctgag gtgaagaagc ctggagagtc agtcaaggct 60
tcctgcaagg ctagcgggta taccttcaca aactatggaa tgaactgggt gaagcaggct 120
ccaggacagg gtttaaagtg gatgggctgg ataaacacct aactggaga gccaacatat 180
gctgatgact tcaagggacg ggttaccatg acttcggata cctctaccag cactgcctat 240
atggaaatca gcagcctcag aagtgatgac acggctgtat attactgtgc gcgctggagt 300
tggagtgatg gttactacgt ttactttgac tactggggcc aaggcactac ggtcaccgtc 360
tcctcaggtg gtggtggttc tggcggcggc ggctccggtg gtggtggttc tgacatcgtg 420
atgacacagt ctccagactc cctgactgtg tctctgggcg agaggaccac catcaactgc 480
aagtccagcc agagtgtttt agacagctcc aagaataaga actccttagc ttggtaccag 540

cagaaaccag gacagcctcc taaattactc ctttcctggg catctacgcg ggaatccggg	600
atccctgacc gattcagtgg cagcgggtct gggacagatt tcactctcac tattgacagc	660
ctgcagcctg aagattctgc aacttactat tgtcaacagt ctgcccactt cccgatcacc	720
tttggccaag ggacacgact ggagatta	750

<210> 67
 <211> 505
 <212> ПРТ
 <213> искусственная

 <220>
 <223> HL AH11 против CD33 x HL H2C

 <400> 67

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Glu	1 5 10 15
Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asn Tyr	20 25 30
Gly Met Asn Trp Val Lys Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Lys Trp Met	35 40 45
Gly Trp Ile Asn Thr Tyr Thr Gly Glu Pro Thr Tyr Ala Asp Asp Phe	50 55 60
Lys Gly Arg Val Thr Met Thr Ser Asp Thr Ser Thr Ser Thr Ala Tyr	65 70 75 80
Met Glu Ile Ser Ser Leu Arg Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys	85 90 95
Ala Arg Trp Ser Trp Ser Asp Gly Tyr Tyr Val Tyr Phe Asp Tyr Trp	100 105 110
Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly	115 120 125
Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Asp Ile Val Met Thr Gln Ser	130 135 140
Pro Asp Ser Leu Thr Val Ser Leu Gly Glu Arg Thr Thr Ile Asn Cys	145 150 155 160
Lys Ser Ser Gln Ser Val Leu Asp Ser Ser Lys Asn Lys Asn Ser Leu	165 170 175
Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro Lys Leu Leu Leu Ser	

	180						185						190			
Trp	Ala	Ser 195	Thr	Arg	Glu	Ser	Gly 200	Ile	Pro	Asp	Arg	Phe 205	Ser	Gly	Ser	
Gly	Ser 210	Gly	Thr	Asp	Phe	Thr 215	Leu	Thr	Ile	Asp	Ser 220	Leu	Gln	Pro	Glu	
Asp 225	Ser	Ala	Thr	Tyr	Tyr 230	Cys	Gln	Gln	Ser	Ala 235	His	Phe	Pro	Ile	Thr 240	
Phe	Gly	Gln	Gly	Thr 245	Arg	Leu	Glu	Ile	Lys 250	Ser	Gly	Gly	Gly	Gly 255	Ser	
Glu	Val	Gln	Leu 260	Val	Glu	Ser	Gly	Gly 265	Gly	Leu	Val	Gln	Pro 270	Gly	Gly	
Ser	Leu	Lys 275	Leu	Ser	Cys	Ala	Ala 280	Ser	Gly	Phe	Thr	Phe 285	Asn	Lys	Tyr	
Ala	Met 290	Asn	Trp	Val	Arg	Gln 295	Ala	Pro	Gly	Lys	Gly 300	Leu	Glu	Trp	Val	
Ala 305	Arg	Ile	Arg	Ser	Lys 310	Tyr	Asn	Asn	Tyr	Ala 315	Thr	Tyr	Tyr	Ala	Asp 320	
Ser	Val	Lys	Asp	Arg 325	Phe	Thr	Ile	Ser	Arg 330	Asp	Asp	Ser	Lys	Asn 335	Thr	
Ala	Tyr	Leu	Gln 340	Met	Asn	Asn	Leu	Lys 345	Thr	Glu	Asp	Thr	Ala 350	Val	Tyr	
Tyr	Cys	Val 355	Arg	His	Gly	Asn	Phe 360	Gly	Asn	Ser	Tyr	Ile 365	Ser	Tyr	Trp	
Ala	Tyr 370	Trp	Gly	Gln	Gly	Thr 375	Leu	Val	Thr	Val	Ser 380	Ser	Gly	Gly	Gly	
Gly 385	Ser	Gly	Gly	Gly	Gly 390	Ser	Gly	Gly	Gly	Gly 395	Ser	Gln	Thr	Val	Val 400	
Thr	Gln	Glu	Pro	Ser 405	Leu	Thr	Val	Ser	Pro 410	Gly	Gly	Thr	Val	Thr 415	Leu	
Thr	Cys	Gly	Ser 420	Ser	Thr	Gly	Ala	Val 425	Thr	Ser	Gly	Tyr	Tyr 430	Pro	Asn	
Trp	Val	Gln	Gln	Lys	Pro	Gly	Gln	Ala	Pro	Arg	Gly	Leu	Ile	Gly	Gly	

435

440

445

Thr Lys Phe Leu Ala Pro Gly Thr Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser Leu
 450 455 460

Leu Gly Gly Lys Ala Ala Leu Thr Leu Ser Gly Val Gln Pro Glu Asp
 465 470 475 480

Glu Ala Glu Tyr Tyr Cys Ala Leu Trp Tyr Ser Asn Arg Trp Val Phe
 485 490 495

Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu
 500 505

<210> 68

<211> 1515

<212> ДНК

<213> ИСКУССТВЕННАЯ

<220>

<223> HL AH11 против CD33 x HL H2C

<400> 68

caggtgcagc tgggtgcagtc tggagctgag gtgaagaagc ctggagagtc agtcaaggct 60
 tcctgcaagg ctagcgggta taccttcaca aactatggaa tgaactgggt gaagcaggct 120
 ccaggacagg gtttaaagtg gatgggctgg ataaacacct aactggaga gccaacatat 180
 gctgatgact tcaagggacg gggtaccatg acttcggata cctctaccag cactgcctat 240
 atggaaatca gcagcctcag aagtgatgac acggctgtat attactgtgc gcgctggagt 300
 tggagtgatg gttactacgt ttactttgac tactggggcc aaggcactac ggtcaccgtc 360
 tcctcaggtg gtggtggttc tggcggcggc ggctccggtg gtggtggttc tgacatcgtg 420
 atgacacagt ctccagactc cctgactgtg tctctgggag agaggaccac catcaactgc 480
 aagtccagcc agagtgtttt agacagctcc aagaataaga actccttagc ttggtaccag 540
 cagaaaccag gacagcctcc taaattactc ctttctctggg catctacgag ggaatccggg 600
 atccctgacc gattcagtgg cagcgggtct gggacagatt tcactctcac tattgacagc 660
 ctgcagcctg aagattctgc aacttactat tgtcaacagt ctgcccactt cccgatcacc 720
 tttggccaag ggacacgact ggagattaaa tccggagggtg gtggctccga ggtgcagctg 780
 gtcgagtctg gaggaggatt ggtgcagcct ggagggtcat tgaaactctc atgtgcagcc 840
 tctggattca ctttcaataa gtacgccatg aactgggtcc gccaggctcc aggaaagggg 900
 ttggaatggg ttgctcgcat aagaagtaaa tataataatt atgcaacata ttatgccgat 960
 tcagtgaag acaggttcac catctccaga gatgattcaa aaaacactgc ctatctacaa 1020
 atgaacaact tgaaaactga ggacactgcc gtgtactact gtgtgagaca tgggaacttc 1080

```

ggtaatagct acatataccta ctgggcttac tggggccaag ggactctggt caccgtctcc 1140
tcagggtggtg gtggttcttg cggcggcggc tccggtggtg gtggttctca gactgttggtg 1200
actcaggaac cttcactcac cgtatcacct ggtggaacag tcacactcac ttgtggctcc 1260
tcgactgggg ctgttacatc tggctactac ccaaactggg tccaacaaaa accagggtcag 1320
gcaccccggtg gtctaataagg tgggactaag ttcctcgccc ccggtactcc tgccagattc 1380
tcaggctccc tgcttgagg caaggctgcc ctcacctct caggggtaca gccagaggat 1440
gaggcagaat attactgtgc tctatggtac agcaaccgct ggggtgttcgg tggaggaacc 1500
aaactgactg tccta 1515

```

<210> 69

<211> 505

<212> ПРТ

<213> искусственная

<220>

<223> HL AH11 против CD33 x HL F12Q

<400> 69

```

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

```

```

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

```

```

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

```

```

Gly Trp Ile Asn Thr Tyr Thr Gly Glu Pro Thr Tyr Ala Asp Asp Phe
50          55          60

```

```

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

```

```

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

```

```

Ala Arg Trp Ser Trp Ser Asp Gly Tyr Tyr Val Tyr Phe Asp Tyr Trp
100          105          110

```

```

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

```

```

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

```

```

Pro Asp Ser Leu Thr Val Ser Leu Gly Glu Arg Thr Thr Ile Asn Cys

```

145		150		155		160									
Lys	Ser	Ser	Gln	Ser	Val	Leu	Asp	Ser	Ser	Lys	Asn	Lys	Asn	Ser	Leu
			165						170					175	
Ala	Trp	Tyr	Gln	Gln	Lys	Pro	Gly	Gln	Pro	Pro	Lys	Leu	Leu	Leu	Ser
			180					185					190		
Trp	Ala	Ser	Thr	Arg	Glu	Ser	Gly	Ile	Pro	Asp	Arg	Phe	Ser	Gly	Ser
		195					200					205			
Gly	Ser	Gly	Thr	Asp	Phe	Thr	Leu	Thr	Ile	Asp	Ser	Leu	Gln	Pro	Glu
	210					215					220				
Asp	Ser	Ala	Thr	Tyr	Tyr	Cys	Gln	Gln	Ser	Ala	His	Phe	Pro	Ile	Thr
225					230					235					240
Phe	Gly	Gln	Gly	Thr	Arg	Leu	Glu	Ile	Lys	Ser	Gly	Gly	Gly	Gly	Ser
				245					250					255	
Glu	Val	Gln	Leu	Val	Glu	Ser	Gly	Gly	Gly	Leu	Val	Gln	Pro	Gly	Gly
			260					265					270		
Ser	Leu	Lys	Leu	Ser	Cys	Ala	Ala	Ser	Gly	Phe	Thr	Phe	Asn	Ser	Tyr
		275					280					285			
Ala	Met	Asn	Trp	Val	Arg	Gln	Ala	Pro	Gly	Lys	Gly	Leu	Glu	Trp	Val
	290					295					300				
Ala	Arg	Ile	Arg	Ser	Lys	Tyr	Asn	Asn	Tyr	Ala	Thr	Tyr	Tyr	Ala	Asp
305					310					315					320
Ser	Val	Lys	Gly	Arg	Phe	Thr	Ile	Ser	Arg	Asp	Asp	Ser	Lys	Asn	Thr
				325					330					335	
Ala	Tyr	Leu	Gln	Met	Asn	Asn	Leu	Lys	Thr	Glu	Asp	Thr	Ala	Val	Tyr
			340					345					350		
Tyr	Cys	Val	Arg	His	Gly	Asn	Phe	Gly	Asn	Ser	Tyr	Val	Ser	Trp	Trp
		355					360					365			
Ala	Tyr	Trp	Gly	Gln	Gly	Thr	Leu	Val	Thr	Val	Ser	Ser	Gly	Gly	Gly
	370					375					380				
Gly	Ser	Gly	Gly	Gly	Gly	Ser	Gly	Gly	Gly	Gly	Ser	Gln	Thr	Val	Val
385					390					395					400
Thr	Gln	Glu	Pro	Ser	Leu	Thr	Val	Ser	Pro	Gly	Gly	Thr	Val	Thr	Leu

405

410

415

Thr Cys Gly Ser Ser Thr Gly Ala Val Thr Ser Gly Asn Tyr Pro Asn
 420 425 430

Trp Val Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Gly Leu Ile Gly Gly
 435 440 445

Thr Lys Phe Leu Ala Pro Gly Thr Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser Leu
 450 455 460

Leu Gly Gly Lys Ala Ala Leu Thr Leu Ser Gly Val Gln Pro Glu Asp
 465 470 475 480

Glu Ala Glu Tyr Tyr Cys Val Leu Trp Tyr Ser Asn Arg Trp Val Phe
 485 490 495

Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu
 500 505

<210> 70

<211> 1515

<212> ДНК

<213> ИСКУССТВЕННАЯ

<220>

<223> HL AH11 против CD33 x HL F12Q

<400> 70

cagggtgcagc tgggtgcagtc tggagctgag gtgaagaagc ctggagagtc agtcaaggtc 60
 tcctgcaagg ctagcgggta taccttcaca aactatggaa tgaactgggt gaagcaggct 120
 ccaggacagg gtttaaagtg gatgggctgg ataaacacct aactggaga gccaacatat 180
 gctgatgact tcaagggacg gggtaccatg acttcggata cctctaccag cactgcctat 240
 atggaaatca gcagcctcag aagtgatgac acggctgtat attactgtgc gcgctggagt 300
 tggagtgatg gttactacgt ttactttgac tactggggcc aaggcactac ggtcacgcgc 360
 tcctcaggtg gtggtgggtc tggcggcggc ggctccggtg gtggtgggtc tgacatcgtg 420
 atgacacagt ctccagactc cctgactgtg tctctgggcg agaggaccac catcaactgc 480
 aagtccagcc agagtgtttt agacagctcc aagaataaga actccttagc ttggtaccag 540
 cagaaaccag gacagcctcc taaattactc ctttcctggg catctacgcg ggaatccggg 600
 atccctgacc gattcagtgg cagcgggtct gggacagatt tcaactctac tattgacagc 660
 ctgcagcctg aagattctgc aacttactat tgtcaacagt ctgccactt cccgatcacc 720
 tttggccaag ggacacgact ggagattaaa tccggagggtg gtggctccga ggtgcagctg 780
 gtcgagtctg gaggaggatt ggtgcagcct ggaggggtcat tgaaactctc atgtgcagcc 840

tctggattca ccttcaatag ctacgccatg aactgggtcc gccaggctcc aggaaaggggt 900
 ttggaatggg ttgctcgcat aagaagtaaa tataataatt atgcaacata ttatgccgat 960
 tcagtgaaag gcagggttcac catctccaga gatgattcaa aaaacactgc ctatctacaa 1020
 atgaacaact tgaaaactga ggacactgcc gtgtactact gtgtgagaca tgggaacttc 1080
 ggtaatagct acgtttcctg gtgggcttac tggggccaag ggactctgggt caccgtctcc 1140
 tcagggtggg gtgggttctg cggcggcggc tccgggtggg gtgggttctca gactgttgtg 1200
 actcaggaac cttcactcac cgtatcacct ggtggaacag tcacactcac ttgtggctcc 1260
 tcgactgggg ctgttacatc tggcaactac ccaaactggg tccaacaaaa accaggctcag 1320
 gcaccccggt gtctaataagg tgggactaag ttcctcgccc ccggtactcc tgccagattc 1380
 tcaggctccc tgcttgagg caaggctgcc ctcaccctct caggggtaca gccagaggat 1440
 gaggcagaat attactgtgt tctatggtac agcaaccgct ggggtgttcgg tggaggaacc 1500
 aaactgactg tccta 1515

<210> 71
 <211> 505
 <212> ПРТ
 <213> искусственная

<220>
 <223> HL AH11 против CD33 x HL I2C

<400> 71

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

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

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

Gly Trp Ile Asn Thr Tyr Thr Gly Glu Pro Thr Tyr Ala Asp Asp Phe
 50 55 60

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

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

Ala Arg Trp Ser Trp Ser Asp Gly Tyr Tyr Val Tyr Phe Asp Tyr Trp
 100 105 110

Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Ser Gly

115

120

125

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

Pro Asp Ser Leu Thr Val Ser Leu Gly Glu Arg Thr Thr Ile Asn Cys
 145 150 155 160

Lys Ser Ser Gln Ser Val Leu Asp Ser Ser Lys Asn Lys Asn Ser Leu
 165 170 175

Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro Lys Leu Leu Leu Ser
 180 185 190

Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser
 195 200 205

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

Asp Ser Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Ala His Phe Pro Ile Thr
 225 230 235 240

Phe Gly Gln Gly Thr Arg Leu Glu Ile Lys Ser Gly Gly Gly Gly Ser
 245 250 255

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
 260 265 270

Ser Leu Lys Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Asn Lys Tyr
 275 280 285

Ala Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
 290 295 300

Ala Arg Ile Arg Ser Lys Tyr Asn Asn Tyr Ala Thr Tyr Tyr Ala Asp
 305 310 315 320

Ser Val Lys Asp Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Asn Thr
 325 330 335

Ala Tyr Leu Gln Met Asn Asn Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala Val Tyr
 340 345 350

Tyr Cys Val Arg His Gly Asn Phe Gly Asn Ser Tyr Ile Ser Tyr Trp
 355 360 365

Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly

370

375

380

Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gln Thr Val Val
385 390 395 400

Thr Gln Glu Pro Ser Leu Thr Val Ser Pro Gly Gly Thr Val Thr Leu
405 410 415

Thr Cys Gly Ser Ser Thr Gly Ala Val Thr Ser Gly Asn Tyr Pro Asn
420 425 430

Trp Val Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Gly Leu Ile Gly Gly
435 440 445

Thr Lys Phe Leu Ala Pro Gly Thr Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser Leu
450 455 460

Leu Gly Gly Lys Ala Ala Leu Thr Leu Ser Gly Val Gln Pro Glu Asp
465 470 475 480

Glu Ala Glu Tyr Tyr Cys Val Leu Trp Tyr Ser Asn Arg Trp Val Phe
485 490 495

Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu
500 505

<210> 72
<211> 1515
<212> ДНК
<213> искусственная

<220>
<223> HL AH11 против CD33 x HL I2C

<400> 72
caggtgcagc tgggtgcagtc tggagctgag gtgaagaagc ctggagagtc agtcaaggtc 60
tcctgcaagg ctagcgggta taccttcaca aactatggaa tgaactgggt gaagcaggct 120
ccaggacagg gtttaaagtg gatgggctgg ataaacacct aactggaga gccaacatat 180
gctgatgact tcaagggacg gggtaccatg acttcggata cctctaccag cactgcctat 240
atggaaatca gcagcctcag aagtgatgac acggctgtat attactgtgc gcgctggagt 300
tggagtgatg gttactacgt ttactttgac tactggggcc aaggcactac ggtcaccgtc 360
tcctcaggtg gtggtggttc tggcggcggc ggctccggtg gtggtggttc tgacatcgtg 420
atgacacagt ctccagactc cctgactgtg tctctgggag agaggaccac catcaactgc 480
aagtccagcc agagtgtttt agacagctcc aagaataaga actccttagc ttggtaccag 540
cagaaaccag gacagcctcc taaattactc ctttcctggg catctacgag ggaatccggg 600

```

atccctgacc gattcagtgg cagcgggtct gggacagatt tcactctcac tattgacagc 660
ctgcagcctg aagattctgc aacttactat tgtcaacagt ctgccactt cccgatcacc 720
tttggccaag ggacacgact ggagattaaa tccggagggtg gtggctccga ggtgcagctg 780
gtcgagtctg gaggaggatt ggtgcagcct ggaggggtcat tgaaactctc atgtgcagcc 840
tctggattca ccttcaataa gtacgccatg aactgggtcc gccagggtcc aggaaagggg 900
ttggaatggg ttgctcgcat aagaagtaaa tataataatt atgcaacata ttatgccgat 960
tcagtgaaag acaggttcac catctccaga gatgattcaa aaaacactgc ctatctacaa 1020
atgaacaact tgaaaactga ggacactgcc gtgtactact gtgtgagaca tgggaacttc 1080
ggtaatagct acatataccta ctgggcttac tggggccaag ggactctggt caccgtctcc 1140
tcagggtgtg gtggttctgg cggcggcggc tccggtggtg gtggttctca gactgttgtg 1200
actcaggaac cttcactcac cgtatcacct ggtggaacag tcacactcac ttgtggctcc 1260
tcgactgggg ctgttacatc tggcaactac ccaaactggg tccaacaaaa accaggtcag 1320
gcaccccggtg gtctaatagg tgggactaag ttcctcgccc ccggtactcc tgccagattc 1380
tcaggctccc tgcttgagg caaggctgcc ctcaccctct caggggtaca gccagaggat 1440
gaggcagaat attactgtgt tctatggtac agcaaccgct ggggtgttcgg tggaggaacc 1500
aaactgactg tccta 1515

```

```

<210> 73
<211> 122
<212> ПРТ
<213> искусственная

<220>
<223> VH B3 против CD33

<400> 73

```

```

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

```

```

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

```

```

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

```

```

Gly Trp Ile Asn Thr Tyr Thr Gly Glu Thr Asn Tyr Ala Asp Lys Phe
50           55           60

```

```

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

```

```

Met Glu Leu Arg Asn Leu Lys Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

```

85

90

95

Ala Arg Trp Ser Trp Ser Asp Gly Tyr Tyr Val Tyr Phe Asp Tyr Trp
100 105 110

Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 74
<211> 5
<212> ПРТ
<213> искусственная

<220>
<223> HCDR1 В3 против CD33

<400> 74

Asn Tyr Gly Met Asn
1 5

<210> 75
<211> 17
<212> ПРТ
<213> искусственная

<220>
<223> HCDR2 В3 против CD33

<400> 75

Trp Ile Asn Thr Tyr Thr Gly Glu Thr Asn Tyr Ala Asp Lys Phe Gln
1 5 10 15

Gly

<210> 76
<211> 13
<212> ПРТ
<213> искусственная

<220>
<223> HCDR3 В3 против CD33

<400> 76

Trp Ser Trp Ser Asp Gly Tyr Tyr Val Tyr Phe Asp Tyr
1 5 10

<210> 77
<211> 366
<212> ДНК
<213> искусственная

<220>
<223> VH В3 против CD33

<400> 77
caggtgcagc tgggtgcagtc tggagctgag gtgaagaagc ctggagagtc agtcaaggtc 60
tcctgcaagg ctagcgggta taccttcaca aactatggaa tgaactgggt gaagcaggct 120
ccaggacagg gtttagagtg gatgggctgg ataaacacct aactggaga gacaaactat 180
gctgataagt tccagggacg cgttaccttc acttcggata cctctaccag cactgcctat 240
atggaactcc gcaacctcaa aagtgatgac acggctgtat attactgtgc gcgctggagt 300
tggagtgatg gttactacgt ttactttgac tactggggcc aaggcactac ggtcacccgc 360
tcctca 366

<210> 78
<211> 113
<212> ПРТ
<213> искусственная

<220>
<223> VL В3 против CD33

<400> 78
Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Asp Ser Met Thr Val Ser Leu Gly
1 5 10 15
Glu Arg Thr Thr Ile Asn Cys Lys Ser Ser Gln Ser Val Leu Asp Ser
20 25 30
Ser Thr Asn Lys Asn Ser Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln
35 40 45
Pro Pro Lys Leu Leu Leu Ser Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser Gly Ile
50 55 60
Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr
65 70 75 80
Ile Asp Ser Leu Gln Pro Glu Asp Ser Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln
85 90 95
Ser Ala His Phe Pro Ile Thr Phe Gly Gln Gly Thr Arg Leu Asp Ile
100 105 110

Lys

<210> 79
<211> 17
<212> ПРТ
<213> искусственная

<220>
<223> LCDR1 В3 против CD33

<400> 79

Lys Ser Ser Gln Ser Val Leu Asp Ser Ser Thr Asn Lys Asn Ser Leu
1 5 10 15

Ala

<210> 80
<211> 6
<212> ПРТ
<213> искусственная

<220>
<223> LCDR2 В3 против CD33

<400> 80

Trp Ala Ser Thr Arg Glu
1 5

<210> 81
<211> 9
<212> ПРТ
<213> искусственная

<220>
<223> LCDR3 В3 против CD33

<400> 81

Gln Gln Ser Ala His Phe Pro Ile Thr
1 5

<210> 82
<211> 339
<212> ДНК
<213> искусственная

<220>
<223> VL В3 против CD33

<400> 82

gacatcgtga tgacacagtc tccagactcc atgactgtgt ctctgggcca gaggaccacc 60
atcaactgca agtccagcca gagtgtttta gacagctcca cgaataagaa ctccttagct 120
tggtaccagc agaaaccagg acagcctcct aaattactcc tttcctgggc atctacgcgg 180
gaatccggga tccctgaccg attcagtggc agcgggtctg ggacagattt cactctcact 240
attgacagcc tgcagcctga agattctgca acttactatt gtcaacagtc tgcccacttc 300
ccgatcacct ttggccaagg gacacgactg gacattaaa 339

<210> 83

<211> 250
<212> ПРТ
<213> искусственная

<220>
<223> HL В3 против CD33

<400> 83

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

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

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

Gly Trp Ile Asn Thr Tyr Thr Gly Glu Thr Asn Tyr Ala Asp Lys Phe
50 55 60

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

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

Ala Arg Trp Ser Trp Ser Asp Gly Tyr Tyr Val Tyr Phe Asp Tyr Trp
100 105 110

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

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

Pro Asp Ser Met Thr Val Ser Leu Gly Glu Arg Thr Thr Ile Asn Cys
145 150 155 160

Lys Ser Ser Gln Ser Val Leu Asp Ser Ser Thr Asn Lys Asn Ser Leu
165 170 175

Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro Lys Leu Leu Leu Ser
180 185 190

Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser
195 200 205

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

Asp Ser Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Ala His Phe Pro Ile Thr
 225 230 235 240

Phe Gly Gln Gly Thr Arg Leu Asp Ile Lys
 245 250

<210> 84
 <211> 750
 <212> ДНК
 <213> искусственная

<220>
 <223> HL В3 против CD33

<400> 84
 cagggtgcagc tgggtgcagtc tggagctgag gtgaagaagc ctggagagtc agtcaaggtc 60
 tcctgcaagg ctagcgggta taccttcaca aactatggaa tgaactgggt gaagcaggct 120
 ccaggacagg gtttagagtg gatgggctgg ataaacacct aactggaga gacaaactat 180
 gctgataagt tccagggacg cgttaccttc acttcggata cctctaccag cactgcctat 240
 atggaactcc gcaacctcaa aagtgatgac acggctgtat attactgtgc gcgctggagt 300
 tggagtgatg gttactacgt ttactttgac tactggggcc aaggcactac ggtcacgctc 360
 tcctcagggtg gtgggtggttc tggcggcggc ggctccggtg gtgggtggttc tgacatcgtg 420
 atgacacagt ctccagactc catgactgtg tctctgggcg agaggaccac catcaactgc 480
 aagtccagcc agagtgtttt agacagctcc acgaataaga actccttagc ttggtaccag 540
 cagaaaccag gacagcctcc taaattactc ctttcctggg catctacgcg ggaatccggg 600
 atccctgacc gattcagtgg cagcgggtct gggacagatt tcactctcac tattgacagc 660
 ctgcagcctg aagattctgc aacttactat tgtcaacagt ctgccactt cccgatcacc 720
 tttggccaag ggacacgact ggacattaata 750

<210> 85
 <211> 505
 <212> ПРТ
 <213> искусственная

<220>
 <223> HL В3 против CD33 x HL H2C

<400> 85

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

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

Gly Met Asn Trp Val Lys Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met

35

40

45

Gly Trp Ile Asn Thr Tyr Thr Gly Glu Thr Asn Tyr Ala Asp Lys Phe
50 55 60

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

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

Ala Arg Trp Ser Trp Ser Asp Gly Tyr Tyr Val Tyr Phe Asp Tyr Trp
100 105 110

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

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

Pro Asp Ser Met Thr Val Ser Leu Gly Glu Arg Thr Thr Ile Asn Cys
145 150 155 160

Lys Ser Ser Gln Ser Val Leu Asp Ser Ser Thr Asn Lys Asn Ser Leu
165 170 175

Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro Lys Leu Leu Leu Ser
180 185 190

Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser
195 200 205

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

Asp Ser Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Ala His Phe Pro Ile Thr
225 230 235 240

Phe Gly Gln Gly Thr Arg Leu Asp Ile Lys Ser Gly Gly Gly Gly Ser
245 250 255

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
260 265 270

Ser Leu Lys Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Asn Lys Tyr
275 280 285

Ala Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

290

295

300

Ala Arg Ile Arg Ser Lys Tyr Asn Asn Tyr Ala Thr Tyr Tyr Ala Asp
 305 310 315 320

Ser Val Lys Asp Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Asn Thr
 325 330 335

Ala Tyr Leu Gln Met Asn Asn Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala Val Tyr
 340 345 350

Tyr Cys Val Arg His Gly Asn Phe Gly Asn Ser Tyr Ile Ser Tyr Trp
 355 360 365

Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly
 370 375 380

Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gln Thr Val Val
 385 390 395 400

Thr Gln Glu Pro Ser Leu Thr Val Ser Pro Gly Gly Thr Val Thr Leu
 405 410 415

Thr Cys Gly Ser Ser Thr Gly Ala Val Thr Ser Gly Tyr Tyr Pro Asn
 420 425 430

Trp Val Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Gly Leu Ile Gly Gly
 435 440 445

Thr Lys Phe Leu Ala Pro Gly Thr Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser Leu
 450 455 460

Leu Gly Gly Lys Ala Ala Leu Thr Leu Ser Gly Val Gln Pro Glu Asp
 465 470 475 480

Glu Ala Glu Tyr Tyr Cys Ala Leu Trp Tyr Ser Asn Arg Trp Val Phe
 485 490 495

Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu
 500 505

<210> 86

<211> 1515

<212> ДНК

<213> искусственная

<220>

<223> HL В3 против CD33 x HL H2C

<400> 86

caggtgcagc	tgggtgcagtc	tggagctgag	gtgaagaagc	ctggagagtc	agtcaaggtc	60
tcctgcaagg	ctagcgggta	taccttcaca	aactatggaa	tgaactgggt	gaagcaggct	120
ccaggacagg	gtttagagt	gatgggctgg	ataaacacct	acactggaga	gacaaactat	180
gctgataagt	tccagggacg	cgttaccttc	acttcggata	cctctaccag	cactgcctat	240
atggaactcc	gcaacctcaa	aagtgatgac	acggctgtat	attactgtgc	gcgctggagt	300
tggagtgatg	gttactacgt	ttactttgac	tactggggcc	aaggcactac	ggtcaccgtc	360
tcctcagggtg	gtgggtggttc	tggcggcggc	ggctccgggtg	gtgggtggttc	tgacatcgtg	420
atgacacagt	ctccagactc	catgactgtg	tctctggggc	agaggaccac	catcaactgc	480
aagtccagcc	agagtgtttt	agacagctcc	acgaataaga	actccttagc	ttggtaccag	540
cagaaaccag	gacagcctcc	taaattactc	ctttcctggg	catctacgcg	ggaatccggg	600
atccctgacc	gattcagtgg	cagcgggtct	gggacagatt	tcactctcac	tattgacagc	660
ctgcagcctg	aagattctgc	aacttactat	tgtcaacagt	ctgcccactt	cccgatcacc	720
tttggccaag	ggacacgact	ggacattaaa	tccggagggtg	gtgggtccga	ggtgcagctg	780
gtcgagtctg	gaggaggatt	ggtgcagcct	ggagggtcat	tgaaactctc	atgtgcagcc	840
tctggattca	ccttcaataa	gtacgccatg	aactgggtcc	gccaggctcc	aggaaaggg	900
ttggaatggg	ttgctcgcat	aagaagtaaa	tataataatt	atgcaacata	ttatgccgat	960
tcagtgaag	acagggttcac	catctccaga	gatgattcaa	aaaacactgc	ctatctacaa	1020
atgaacaact	tgaaaactga	ggacactgcc	gtgtactact	gtgtgagaca	tgggaaacttc	1080
ggtaatagct	acatatccta	ctgggcttac	tggggccaag	ggactctgg	caccgtctcc	1140
tcagggtgtg	gtggttctgg	cggcggcggc	tccgggtgtg	gtggttctca	gactgttgtg	1200
actcaggaac	cttcactcac	cgtatcacct	ggtggaacag	tcacactcac	ttgtggctcc	1260
tcgactgggg	ctgttacatc	tggctactac	ccaaactggg	tccaacaaaa	accaggtcag	1320
gcaccccg	gtctaataag	tgggactaag	ttcctcgccc	cgggtactcc	tgccagattc	1380
tcaggctccc	tgcttgagg	caaggctgcc	ctcaccctct	caggggtaca	gccagaggat	1440
gaggcagaat	attactgtgc	tctatggtac	agcaaccgct	gggtgttcgg	tggaggaacc	1500
aaactgactg	tccta					1515

<210> 87
 <211> 505
 <212> ПРТ
 <213> искусственная

<220>
 <223> HL В3 против CD33 x HL F12Q

<400> 87

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

1		5		10		15											
Ser	Val	Lys	Val	Ser	Cys	Lys	Ala	Ser	Gly	Tyr	Thr	Phe	Thr	Asn	Tyr		
		20						25					30				
Gly	Met	Asn	Trp	Val	Lys	Gln	Ala	Pro	Gly	Gln	Gly	Leu	Glu	Trp	Met		
		35					40					45					
Gly	Trp	Ile	Asn	Thr	Tyr	Thr	Gly	Glu	Thr	Asn	Tyr	Ala	Asp	Lys	Phe		
	50					55					60						
Gln	Gly	Arg	Val	Thr	Phe	Thr	Ser	Asp	Thr	Ser	Thr	Ser	Thr	Ala	Tyr		
65					70					75					80		
Met	Glu	Leu	Arg	Asn	Leu	Lys	Ser	Asp	Asp	Thr	Ala	Val	Tyr	Tyr	Cys		
				85					90					95			
Ala	Arg	Trp	Ser	Trp	Ser	Asp	Gly	Tyr	Tyr	Val	Tyr	Phe	Asp	Tyr	Trp		
			100					105					110				
Gly	Gln	Gly	Thr	Thr	Val	Thr	Val	Ser	Ser	Gly	Gly	Gly	Gly	Ser	Gly		
		115					120					125					
Gly	Gly	Gly	Ser	Gly	Gly	Gly	Gly	Ser	Asp	Ile	Val	Met	Thr	Gln	Ser		
	130					135					140						
Pro	Asp	Ser	Met	Thr	Val	Ser	Leu	Gly	Glu	Arg	Thr	Thr	Ile	Asn	Cys		
145					150					155					160		
Lys	Ser	Ser	Gln	Ser	Val	Leu	Asp	Ser	Ser	Thr	Asn	Lys	Asn	Ser	Leu		
			165						170					175			
Ala	Trp	Tyr	Gln	Gln	Lys	Pro	Gly	Gln	Pro	Pro	Lys	Leu	Leu	Leu	Ser		
			180					185					190				
Trp	Ala	Ser	Thr	Arg	Glu	Ser	Gly	Ile	Pro	Asp	Arg	Phe	Ser	Gly	Ser		
	195						200					205					
Gly	Ser	Gly	Thr	Asp	Phe	Thr	Leu	Thr	Ile	Asp	Ser	Leu	Gln	Pro	Glu		
	210					215					220						
Asp	Ser	Ala	Thr	Tyr	Tyr	Cys	Gln	Gln	Ser	Ala	His	Phe	Pro	Ile	Thr		
225					230					235					240		
Phe	Gly	Gln	Gly	Thr	Arg	Leu	Asp	Ile	Lys	Ser	Gly	Gly	Gly	Gly	Ser		
			245						250					255			
Glu	Val	Gln	Leu	Val	Glu	Ser	Gly	Gly	Gly	Leu	Val	Gln	Pro	Gly	Gly		

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

<211> 1515
<212> ДНК
<213> искусственная

<220>

<223> HL В3 против CD33 x HL F12Q

<400> 88

cagggtgcagc	tggtgcagtc	tggagctgag	gtgaagaagc	ctggagagtc	agtcaaggtc	60
tcctgcaagg	ctagcgggta	taccttcaca	aactatggaa	tgaactgggt	gaagcaggct	120
ccaggacagg	gttttagagt	gatgggctgg	ataaacacct	acactggaga	gacaaactat	180
gctgataagt	tccagggacg	cgttaccttc	acttcggata	cctctaccag	cactgcctat	240
atggaactcc	gcaacctcaa	aagtgatgac	acggctgtat	attactgtgc	gcgctggagt	300
tggagtgatg	gttactacgt	ttactttgac	tactggggcc	aaggcactac	ggtcaccgtc	360
tcctcagggt	gtgggtggttc	tggcggcggc	ggctccgggt	gtgggtggttc	tgacatcgtg	420
atgacacagt	ctccagactc	catgactgtg	tctctgggcg	agaggaccac	catcaactgc	480
aagtccagcc	agagtgtttt	agacagctcc	acgaataaga	actccttagc	ttggtaccag	540
cagaaaccag	gacagcctcc	taaattactc	ctttcctggg	catctacgcg	ggaatccggg	600
atccctgacc	gattcagtgg	cagcgggtct	gggacagatt	tcactctcac	tattgacagc	660
ctgcagcctg	aagattctgc	aacttactat	tgtcaacagt	ctgcccactt	cccgatcacc	720
tttggccaag	ggacacgact	ggacattaaa	tccggagggt	gtgggtccga	ggtgcagctg	780
gtcgagtctg	gaggaggatt	ggtgcagcct	ggagggtcat	tgaaactctc	atgtgcagcc	840
tctggattca	ccttcaatag	ctacgccatg	aactgggtcc	gccaggctcc	aggaaagggg	900
ttggaatggg	ttgctcgcat	aagaagtaaa	tataataatt	atgcaacata	ttatgccgat	960
tcagtgaaag	gcagggttcac	catctccaga	gatgattcaa	aaaacactgc	ctatctacaa	1020
atgaacaact	tgaaaactga	ggacactgcc	gtgtactact	gtgtgagaca	tgggaacttc	1080
ggtaatagct	acgtttcctg	gtgggcttac	tggggccaag	ggactctggg	caccgtctcc	1140
tcagggtggg	gtggttctgg	cggcggcggc	tccggtgggt	gtggttctca	gactgttggt	1200
actcaggaac	cttcactcac	cgtatcacct	ggtggaacag	tcacactcac	ttgtggctcc	1260
tcgactgggg	ctgttacatc	tggcaactac	ccaaactggg	tccaacaaaa	accaggtcag	1320
gcaccccggt	gtctaatagg	tgggactaag	ttcctcgccc	ccggtactcc	tgccagattc	1380
tcaggctccc	tgcttgaggg	caaggctgcc	ctcacctctc	caggggtaca	gccagaggat	1440
gaggcagaat	attactgtgt	tctatggtac	agcaaccgct	gggtgttcgg	tggaggaacc	1500
aaactgactg	tccta					1515

<210> 89
<211> 505
<212> ПРТ

<213> искусственная

<220>

<223> HL В3 против CD33 x HL I2C

<400> 89

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

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

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

Gly Trp Ile Asn Thr Tyr Thr Gly Glu Thr Asn Tyr Ala Asp Lys Phe
50 55 60

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

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

Ala Arg Trp Ser Trp Ser Asp Gly Tyr Tyr Val Tyr Phe Asp Tyr Trp
100 105 110

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

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

Pro Asp Ser Met Thr Val Ser Leu Gly Glu Arg Thr Thr Ile Asn Cys
145 150 155 160

Lys Ser Ser Gln Ser Val Leu Asp Ser Ser Thr Asn Lys Asn Ser Leu
165 170 175

Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro Lys Leu Leu Leu Ser
180 185 190

Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser
195 200 205

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

Asp Ser Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Ala His Phe Pro Ile Thr

225		230		235		240
Phe Gly Gln Gly Thr Arg Leu Asp Ile Lys Ser Gly Gly Gly Gly Ser						
		245		250		255
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly						
		260		265		270
Ser Leu Lys Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Asn Lys Tyr						
		275		280		285
Ala Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val						
		290		295		300
Ala Arg Ile Arg Ser Lys Tyr Asn Asn Tyr Ala Thr Tyr Tyr Ala Asp						
305		310		315		320
Ser Val Lys Asp Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Asn Thr						
		325		330		335
Ala Tyr Leu Gln Met Asn Asn Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala Val Tyr						
		340		345		350
Tyr Cys Val Arg His Gly Asn Phe Gly Asn Ser Tyr Ile Ser Tyr Trp						
		355		360		365
Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly						
		370		375		380
Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gln Thr Val Val						
385		390		395		400
Thr Gln Glu Pro Ser Leu Thr Val Ser Pro Gly Gly Thr Val Thr Leu						
		405		410		415
Thr Cys Gly Ser Ser Thr Gly Ala Val Thr Ser Gly Asn Tyr Pro Asn						
		420		425		430
Trp Val Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Gly Leu Ile Gly Gly						
		435		440		445
Thr Lys Phe Leu Ala Pro Gly Thr Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser Leu						
		450		455		460
Leu Gly Gly Lys Ala Ala Leu Thr Leu Ser Gly Val Gln Pro Glu Asp						
465		470		475		480
Glu Ala Glu Tyr Tyr Cys Val Leu Trp Tyr Ser Asn Arg Trp Val Phe						

Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu
500 505

<210> 90

<211> 1515

<212> ДНК

<213> искусственная

<220>

<223> HL В3 против CD33 x HL I2C

<400> 90

```

cagggtgcagc tgggtgcagtc tggagctgag gtgaagaagc ctggagagtc agtcaaggtc      60
tcctgcaagg ctagcgggta taccttcaca aactatggaa tgaactgggt gaagcaggct      120
ccaggacagg gtttagagtg gatgggctgg ataaacacct aactggaga gacaaactat      180
gctgataagt tccagggacg cgttaccttc acttcggata cctctaccag cactgcctat      240
atggaactcc gcaacctcaa aagtgatgac acggctgtat attactgtgc gcgctggagt      300
tggagtgatg gttactacgt ttactttgac tactggggcc aaggcactac ggtcacgctc      360
tcctcagggtg gtgggtggttc tggcggcggc ggctccgggtg gtgggtggttc tgacatcgctg      420
atgacacagt ctccagactc catgactgtg tctctgggcg agaggaccac catcaactgc      480
aagtccagcc agagtgtttt agacagctcc acgaataaga actccttagc ttggtaccag      540
cagaaaccag gacagcctcc taaattactc ctttcctggg catctacgcg ggaatccggg      600
atccctgacc gattcagtgg cagcgggtct gggacagatt tcactctcac tattgacagc      660
ctgcagcctg aagattctgc aacttactat tgtcaacagt ctgccactt cccgatcacc      720
tttggccaag ggacacgact ggacattaaa tccggagggtg gtggctccga ggtgcagctg      780
gtcgagtctg gaggaggatt ggtgcagcct ggaggggtcat tgaaactctc atgtgcagcc      840
tctggattca ctttcaataa gtacgccatg aactgggtcc gccaggctcc aggaaagggg      900
ttggaatggg ttgctcgcat aagaagtaaa tataataatt atgcaacata ttatgccgat      960
tcagtgaaag acagggttcac catctccaga gatgattcaa aaaacactgc ctatctacaa     1020
atgaacaact tgaaaactga ggacactgcc gtgtactact gtgtgagaca tgggaacttc     1080
ggtaatagct acatataccta ctgggcttac tggggccaag ggactctggg caccgtctcc     1140
tcagggtggtg gtggttctgg cggcggcggc tccggtgggtg gtggttctca gactgttggtg     1200
actcaggaac cttcactcac cgtatcacct ggtggaacag tcacactcac ttgtggctcc     1260
tcgactgggg ctgttacatc tggcaactac ccaaactggg tccaacaaaa accaggtcag     1320
gcaccccgctg gtctaatagg tgggactaag ttctcgccc ccggtactcc tgccagattc     1380
tcaggctccc tgcttgaggg caaggctgcc ctcacctctc caggggtaca gccagaggat     1440

```

gaggcagaat attactgtgt tctatggtac agcaaccgct gggtggttcgg tggaggaacc 1500
aaactgactg tccta 1515

<210> 91
<211> 122
<212> ПРТ
<213> искусственная

<220>
<223> VH F2 против CD33

<400> 91

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

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

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

Gly Trp Ile Asn Thr Tyr Thr Gly Glu Thr Asn Tyr Ala Asp Lys Phe
50 55 60

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

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

Ala Arg Trp Ser Trp Ser Asp Gly Tyr Tyr Val Tyr Phe Asp Tyr Trp
100 105 110

Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 92
<211> 5
<212> ПРТ
<213> искусственная

<220>
<223> HCDR1 F2 против CD33

<400> 92

Asn Tyr Gly Met Asn
1 5

<210> 93
<211> 17
<212> ПРТ

<213> искусственная

<220>

<223> HCDR2 F2 против CD33

<400> 93

Trp Ile Asn Thr Tyr Thr Gly Glu Thr Asn Tyr Ala Asp Lys Phe Gln
1 5 10 15

Gly

<210> 94

<211> 13

<212> ПРТ

<213> искусственная

<220>

<223> HCDR3 F2 против CD33

<400> 94

Trp Ser Trp Ser Asp Gly Tyr Tyr Val Tyr Phe Asp Tyr
1 5 10

<210> 95

<211> 366

<212> ДНК

<213> искусственная

<220>

<223> VH F2 против CD33

<400> 95

cagggtgcagc tgggtgcagtc tggagctgag gtgaagaagc ctggagagtc agtcaaggtc 60
tcctgcaagg ctagcgggta taccttcaca aactatggaa tgaactgggt gaagcaggct 120
ccaggacagg gtttagagtg gatgggctgg ataaacacct aactggaga gacaaactat 180
gctgataagt tccagggacg cgttaccttc acttcggata cctctaccag cactgcctat 240
atggaactcc gcaacctcaa aagtgatgac acggctgtat attactgtgc gcgctggagt 300
tggagtgatg gttactacgt ttactttgac tactggggcc aaggcactac ggtcaccgtc 360
tcctca 366

<210> 96

<211> 113

<212> ПРТ

<213> искусственная

<220>

<223> VL F2 против CD33

<400> 96

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

<211> 9
<212> ПРТ
<213> искусственная

<220>
<223> LCDR3 F2 против CD33

<400> 99

Gln Gln Ser Ala His Phe Pro Ile Thr
1 5

<210> 100
<211> 339
<212> ДНК
<213> искусственная

<220>
<223> VL F2 против CD33

<400> 100
gacatcgtga tgacacagtc tccagactcc ctgtctgtgt ctctgggcga gaggaccacc 60
atcaactgca agtccagcca gagtggttta gacagctcca cgaataagaa ctcttagct 120
tggtaccagc agaaaccagg acagcctcct aaattactcc tttcctgggc atctacgcgg 180
gaatccggga tccctgaccg attcagtggc agcgggtctg ggacagattt cactctcact 240
attgacagcc tgcagcctga agattctgca acttactatt gtcaacagtc tgcccacttc 300
ccgatcacct ttggccaagg gacacgactg gagattaata 339

<210> 101
<211> 250
<212> ПРТ
<213> искусственная

<220>
<223> HL F2 против CD33

<400> 101

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

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

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

Gly Trp Ile Asn Thr Tyr Thr Gly Glu Thr Asn Tyr Ala Asp Lys Phe
50 55 60

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

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

Ala Arg Trp Ser Trp Ser Asp Gly Tyr Tyr Val Tyr Phe Asp Tyr Trp
100 105 110

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

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

Pro Asp Ser Leu Ser Val Ser Leu Gly Glu Arg Thr Thr Ile Asn Cys
145 150 155 160

Lys Ser Ser Gln Ser Val Leu Asp Ser Ser Thr Asn Lys Asn Ser Leu
165 170 175

Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro Lys Leu Leu Leu Ser
180 185 190

Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser
195 200 205

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

Asp Ser Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Ala His Phe Pro Ile Thr
225 230 235 240

Phe Gly Gln Gly Thr Arg Leu Glu Ile Lys
245 250

<210> 102
<211> 750
<212> ДНК
<213> искусственная

<220>
<223> HL F2 против CD33

<400> 102
cagggtgcagc tgggtgcagtc tggagctgag gtgaagaagc ctggagagtc agtcaaggct 60
tcctgcaagg ctagcgggta taccttcaca aactatggaa tgaactgggt gaagcaggct 120
ccaggacagg gtttagagtg gatgggctgg ataaacacct aactggaga gacaaactat 180
gctgataagt tccagggacg cgttaccttc acttcggata cctctaccag cactgcctat 240
atggaactcc gcaacctcaa aagtgatgac acggctgtat attactgtgc gcgctggagt 300

tggagtgatg gttactacgt ttacttttgac tactggggcc aaggcactac ggtcaccgtc	360
tcctcaggtg gtggtggttc tggcggcggc ggctccggtg gtggtggttc tgacatcgtg	420
atgacacagt ctccagactc cctgtctgtg tctctgggcg agaggaccac catcaactgc	480
aagtccagcc agagtgtttt agacagctcc acgaataaga actccttagc ttggtaccag	540
cagaaaccag gacagcctcc taaattactc ctttcctggg catctacgcg ggaatccggg	600
atccctgacc gattcagtgg cagcgggtct gggacagatt tcactctcac tattgacagc	660
ctgcagcctg aagattctgc aacttactat tgtcaacagt ctgccactt cccgatcacc	720
tttggccaag ggacacgact ggagattaa	750

<210> 103
 <211> 505
 <212> ПРТ
 <213> искусственная

<220>
 <223> HL F2 против CD33 x HL H2C

<400> 103

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

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

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

Gly Trp Ile Asn Thr Tyr Thr Gly Glu Thr Asn Tyr Ala Asp Lys Phe	
50 55 60	

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

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

Ala Arg Trp Ser Trp Ser Asp Gly Tyr Tyr Val Tyr Phe Asp Tyr Trp	
100 105 110	

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

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

Pro Asp Ser Leu Ser Val Ser Leu Gly Glu Arg Thr Thr Ile Asn Cys

145		150		155		160									
Lys	Ser	Ser	Gln	Ser	Val	Leu	Asp	Ser	Ser	Thr	Asn	Lys	Asn	Ser	Leu
			165						170					175	
Ala	Trp	Tyr	Gln	Gln	Lys	Pro	Gly	Gln	Pro	Pro	Lys	Leu	Leu	Leu	Ser
			180					185					190		
Trp	Ala	Ser	Thr	Arg	Glu	Ser	Gly	Ile	Pro	Asp	Arg	Phe	Ser	Gly	Ser
		195						200				205			
Gly	Ser	Gly	Thr	Asp	Phe	Thr	Leu	Thr	Ile	Asp	Ser	Leu	Gln	Pro	Glu
		210						215				220			
Asp	Ser	Ala	Thr	Tyr	Tyr	Cys	Gln	Gln	Ser	Ala	His	Phe	Pro	Ile	Thr
225					230					235					240
Phe	Gly	Gln	Gly	Thr	Arg	Leu	Glu	Ile	Lys	Ser	Gly	Gly	Gly	Gly	Ser
				245					250					255	
Glu	Val	Gln	Leu	Val	Glu	Ser	Gly	Gly	Gly	Leu	Val	Gln	Pro	Gly	Gly
			260					265					270		
Ser	Leu	Lys	Leu	Ser	Cys	Ala	Ala	Ser	Gly	Phe	Thr	Phe	Asn	Lys	Tyr
		275						280				285			
Ala	Met	Asn	Trp	Val	Arg	Gln	Ala	Pro	Gly	Lys	Gly	Leu	Glu	Trp	Val
	290					295					300				
Ala	Arg	Ile	Arg	Ser	Lys	Tyr	Asn	Asn	Tyr	Ala	Thr	Tyr	Tyr	Ala	Asp
305					310					315					320
Ser	Val	Lys	Asp	Arg	Phe	Thr	Ile	Ser	Arg	Asp	Asp	Ser	Lys	Asn	Thr
				325					330					335	
Ala	Tyr	Leu	Gln	Met	Asn	Asn	Leu	Lys	Thr	Glu	Asp	Thr	Ala	Val	Tyr
			340					345					350		
Tyr	Cys	Val	Arg	His	Gly	Asn	Phe	Gly	Asn	Ser	Tyr	Ile	Ser	Tyr	Trp
		355						360				365			
Ala	Tyr	Trp	Gly	Gln	Gly	Thr	Leu	Val	Thr	Val	Ser	Ser	Gly	Gly	Gly
		370				375					380				
Gly	Ser	Gly	Gly	Gly	Gly	Ser	Gly	Gly	Gly	Gly	Ser	Gln	Thr	Val	Val
385					390					395					400
Thr	Gln	Glu	Pro	Ser	Leu	Thr	Val	Ser	Pro	Gly	Gly	Thr	Val	Thr	Leu

405

410

415

Thr Cys Gly Ser Ser Thr Gly Ala Val Thr Ser Gly Tyr Tyr Pro Asn
 420 425 430

Trp Val Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Gly Leu Ile Gly Gly
 435 440 445

Thr Lys Phe Leu Ala Pro Gly Thr Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser Leu
 450 455 460

Leu Gly Gly Lys Ala Ala Leu Thr Leu Ser Gly Val Gln Pro Glu Asp
 465 470 475 480

Glu Ala Glu Tyr Tyr Cys Ala Leu Trp Tyr Ser Asn Arg Trp Val Phe
 485 490 495

Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu
 500 505

<210> 104
 <211> 1515
 <212> ДНК
 <213> ИСКУССТВЕННАЯ

<220>
 <223> HL F2 против CD33 x HL H2C

<400> 104
 cagggtgcagc tgggtgcagtc tggagctgag gtgaagaagc ctggagagtc agtcaaggtc 60
 tcctgcaagg ctagcgggta taccttcaca aactatggaa tgaactgggt gaagcaggct 120
 ccaggacagg gtttagagtg gatgggctgg ataaacacct aactggaga gacaaactat 180
 gctgataagt tccagggacg cgttaccttc acttcggata cctctaccag cactgcctat 240
 atggaactcc gcaacctcaa aagtgatgac acggctgtat attactgtgc gcgctggagt 300
 tggagtgatg gttactacgt ttactttgac tactggggcc aaggcactac ggtcacgcgc 360
 tcctcaggtg gtggtgggtc tggcggcggc ggctccggtg gtggtgggtc tgacatcgtg 420
 atgacacagt ctccagactc cctgtctgtg tctctgggcg agaggaccac catcaactgc 480
 aagtccagcc agagtgtttt agacagctcc acgaataaga actccttagc ttggtaccag 540
 cagaaaccag gacagcctcc taaattactc ctttcctggg catctacgcg ggaatccggg 600
 atccctgacc gattcagtgg cagcgggtct gggacagatt tcaactctac tattgacagc 660
 ctgcagcctg aagattctgc aacttactat tgtcaacagt ctgccactt cccgatcacc 720
 tttggccaag ggacacgact ggagattaaa tccggagggtg gtggctccga ggtgcagctg 780
 gtcgagtctg gaggaggatt ggtgcagcct ggagggtcat tgaaactctc atgtgcagcc 840

tctggattca ccttcaataa gtacgccatg aactgggtcc gccaggctcc aggaaaggggt 900
 ttggaatggg ttgctcgcat aagaagtaaa tataataatt atgcaacata ttatgccgat 960
 tcagtgaag acaggttcac catctccaga gatgattcaa aaaacactgc ctatctacaa 1020
 atgaacaact tgaaaactga ggacactgcc gtgtactact gtgtgagaca tgggaacttc 1080
 ggtaatagct acatataccta ctgggcttac tggggccaag ggactctggg caccgtctcc 1140
 tcagggtggg gtgggttctgg cggcggcggc tccgggtggg gtgggttctca gactgttggg 1200
 actcaggaac cttcactcac cgtatcacct ggtggaacag tcacactcac ttgtggctcc 1260
 tcgactgggg ctgttacatc tggctactac ccaaactggg tccaacaaaa accaggtcag 1320
 gcaccccggt gtctaataagg tgggactaag ttcctcgccc ccggtactcc tgccagattc 1380
 tcaggctccc tgcttgagg caaggctgcc ctcaccctct caggggtaca gccagaggat 1440
 gaggcagaat attactgtgc tctatggtac agcaaccgct ggggtgttcgg tggaggaacc 1500
 aaactgactg tccta 1515

<210> 105
 <211> 505
 <212> ПРТ
 <213> искусственная

<220>
 <223> HL F2 против CD33 x HL F12Q

<400> 105

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

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

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

Gly Trp Ile Asn Thr Tyr Thr Gly Glu Thr Asn Tyr Ala Asp Lys Phe
 50 55 60

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

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

Ala Arg Trp Ser Trp Ser Asp Gly Tyr Tyr Val Tyr Phe Asp Tyr Trp
 100 105 110

Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Ser Gly

115

120

125

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

Pro	Asp	Ser	Leu	Ser	Val	Ser	Leu	Gly	Glu	Arg	Thr	Thr	Ile	Asn	Cys
145					150					155					160

Lys Ser Ser Gln Ser Val Leu Asp Ser Ser Thr Asn Lys Asn Ser Leu
165 170 175

Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro Lys Leu Leu Leu Ser
180 185 190

Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser
195 200 205

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

Asp Ser Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Ala His Phe Pro Ile Thr
225 230 235 240

Phe Gly Gln Gly Thr Arg Leu Glu Ile Lys Ser Gly Gly Gly Gly Ser
245 250 255

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
260 265 270

Ser Leu Lys Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Asn Ser Tyr
275 280 285

Ala Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
290 295 300

Ala Arg Ile Arg Ser Lys Tyr Asn Asn Tyr Ala Thr Tyr Tyr Ala Asp
305 310 315 320

Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Asn Thr
325 330 335

Ala Tyr Leu Gln Met Asn Asn Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala Val Tyr
340 345 350

Tyr Cys Val Arg His Gly Asn Phe Gly Asn Ser Tyr Val Ser Trp Trp
355 360 365

Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly

370

375

380

Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gln Thr Val Val
385 390 395 400

Thr Gln Glu Pro Ser Leu Thr Val Ser Pro Gly Gly Thr Val Thr Leu
405 410 415

Thr Cys Gly Ser Ser Thr Gly Ala Val Thr Ser Gly Asn Tyr Pro Asn
420 425 430

Trp Val Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Gly Leu Ile Gly Gly
435 440 445

Thr Lys Phe Leu Ala Pro Gly Thr Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser Leu
450 455 460

Leu Gly Gly Lys Ala Ala Leu Thr Leu Ser Gly Val Gln Pro Glu Asp
465 470 475 480

Glu Ala Glu Tyr Tyr Cys Val Leu Trp Tyr Ser Asn Arg Trp Val Phe
485 490 495

Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu
500 505

<210> 106
<211> 1515
<212> ДНК
<213> искусственная

<220>
<223> HL F2 против CD33 x HL F12Q

<400> 106
caggtgcagc tgggtgcagtc tggagctgag gtgaagaagc ctggagagtc agtcaaggtc 60
tcctgcaagg ctagcgggta taccttcaca aactatggaa tgaactgggt gaagcaggct 120
ccaggacagg gtttagagtg gatgggctgg ataaacacct aactggaga gacaaactat 180
gctgataagt tccagggacg cgttaccttc acttcggata cctctaccag cactgcctat 240
atggaactcc gcaacctcaa aagtgatgac acggctgtat attactgtgc gcgctggagt 300
tggagtgatg gttactacgt ttactttgac tactggggcc aaggcactac ggtcaccgtc 360
tcctcaggtg gtggtggttc tggcggcggc ggctccggtg gtggtggttc tgacatcgtg 420
atgacacagt ctccagactc cctgtctgtg tctctgggag agaggaccac catcaactgc 480
aagtccagcc agagtgtttt agacagctcc acgaataaga actccttagc ttggtaccag 540
cagaaaccag gacagcctcc taaattactc ctttcctggg catctacgag ggaatccggg 600

atccctgacc gattcagtgg cagcgggtct gggacagatt tcactctcac tattgacagc 660
 ctgcagcctg aagattctgc aacttactat tgtcaacagt ctgccactt cccgatcacc 720
 tttggccaag ggacacgact ggagattaaa tccggaggtg gtggctccga ggtgcagctg 780
 gtcgagtctg gaggaggatt ggtgcagcct ggaggggtcat tgaaactctc atgtgcagcc 840
 tctggattca ccttcaatag ctacgccatg aactgggtcc gccagggtcc aggaaagggg 900
 ttggaatggg ttgctcgcat aagaagtaaa tataataatt atgcaacata ttatgccgat 960
 tcagtgaaag gcaggttcac catctccaga gatgattcaa aaaacactgc ctatctacaa 1020
 atgaacaact tgaaaactga ggacactgcc gtgtactact gtgtgagaca tgggaacttc 1080
 ggtaatagct acgtttcctg gtgggcttac tggggccaag ggactctggt caccgtctcc 1140
 tcaggtggtg gtggttctgg cggcggcggc tccggtggtg gtggttctca gactgttggtg 1200
 actcaggaac cttcactcac cgtatcacct ggtggaacag tcacactcac ttgtgggtcc 1260
 tcgactgggg ctgttacatc tggcaactac ccaaactggg tccaacaaaa accaggtcag 1320
 gcaccccggtg gtctaatagg tgggactaag ttcctcgccc ccggtactcc tgccagattc 1380
 tcaggctccc tgcttgagg caaggctgcc ctcaccctct caggggtaca gccagaggat 1440
 gaggcagaat attactgtgt tctatggtac agcaaccgct ggggtgttcgg tggaggaacc 1500
 aaactgactg tccta 1515

<210> 107
 <211> 505
 <212> ПРТ
 <213> искусственная

<220>
 <223> HL F2 против CD33 x HL I2C

<400> 107

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

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

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

Gly Trp Ile Asn Thr Tyr Thr Gly Glu Thr Asn Tyr Ala Asp Lys Phe
 50 55 60

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

Met Glu Leu Arg Asn Leu Lys Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85

90

95

Ala Arg Trp Ser Trp Ser Asp Gly Tyr Tyr Val Tyr Phe Asp Tyr Trp
 100 105 110

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

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

Pro Asp Ser Leu Ser Val Ser Leu Gly Glu Arg Thr Thr Ile Asn Cys
 145 150 155 160

Lys Ser Ser Gln Ser Val Leu Asp Ser Ser Thr Asn Lys Asn Ser Leu
 165 170 175

Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro Lys Leu Leu Leu Ser
 180 185 190

Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser
 195 200 205

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

Asp Ser Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Ala His Phe Pro Ile Thr
 225 230 235 240

Phe Gly Gln Gly Thr Arg Leu Glu Ile Lys Ser Gly Gly Gly Gly Ser
 245 250 255

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
 260 265 270

Ser Leu Lys Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Asn Lys Tyr
 275 280 285

Ala Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
 290 295 300

Ala Arg Ile Arg Ser Lys Tyr Asn Asn Tyr Ala Thr Tyr Tyr Ala Asp
 305 310 315 320

Ser Val Lys Asp Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Asn Thr
 325 330 335

Ala Tyr Leu Gln Met Asn Asn Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala Val Tyr

340

345

350

Tyr Cys Val Arg His Gly Asn Phe Gly Asn Ser Tyr Ile Ser Tyr Trp
355 360 365

Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly
370 375 380

Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gln Thr Val Val
385 390 395 400

Thr Gln Glu Pro Ser Leu Thr Val Ser Pro Gly Gly Thr Val Thr Leu
405 410 415

Thr Cys Gly Ser Ser Thr Gly Ala Val Thr Ser Gly Asn Tyr Pro Asn
420 425 430

Trp Val Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Gly Leu Ile Gly Gly
435 440 445

Thr Lys Phe Leu Ala Pro Gly Thr Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser Leu
450 455 460

Leu Gly Gly Lys Ala Ala Leu Thr Leu Ser Gly Val Gln Pro Glu Asp
465 470 475 480

Glu Ala Glu Tyr Tyr Cys Val Leu Trp Tyr Ser Asn Arg Trp Val Phe
485 490 495

Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu
500 505

<210> 108
<211> 1515
<212> ДНК
<213> искусственная

<220>
<223> HL F2 против CD33 x HL I2C

<400> 108
cagggtgcagc tgggtgcagtc tggagctgag gtgaagaagc ctggagagtc agtcaaggtc 60
tcctgcaagg ctagcgggta taccttcaca aactatggaa tgaactgggt gaagcaggct 120
ccaggacagg gtttagagtg gatgggctgg ataaacacct aactggaga gacaaactat 180
gctgataagt tccagggacg cgttaccttc acttcggata cctctaccag cactgcctat 240
atggaactcc gcaacctcaa aagtgatgac acggctgtat attactgtgc gcgctggagt 300
tggagtgatg gttactacgt ttactttgac tactgggggc aaggcactac ggtcacgcgc 360

tcctcaggtg gtggtggttc tggcggcggc ggctccggtg gtggtggttc tgacatcgtg	420
atgacacagt ctccagactc cctgtctgtg tctctgggcg agaggaccac catcaactgc	480
aagtccagcc agagtgtttt agacagctcc acgaataaga actccttagc ttggtaccag	540
cagaaaccag gacagcctcc taaattactc ctttcctggg catctacgcg ggaatccggg	600
atccctgacc gattcagtgg cagcgggtct gggacagatt tcactctcac tattgacagc	660
ctgcagcctg aagattctgc aacttactat tgtcaacagt ctgccactt cccgatcacc	720
tttggccaag ggacacgact ggagattaaa tccggaggtg gtggctccga ggtgcagctg	780
gtcgagtctg gaggaggatt ggtgcagcct ggagggtcat tgaaactctc atgtgcagcc	840
tctggattca ctttaataa gtacgccatg aactgggtcc gccaggctcc aggaaaggg	900
ttggaatggg ttgctcgcat aagaagtaaa tataataatt atgcaacata ttatgccgat	960
tcagtgaaag acaggttcac catctccaga gatgattcaa aaaacactgc ctatctacaa	1020
atgaacaact tgaaaactga ggacactgcc gtgtactact gtgtgagaca tgggaacttc	1080
ggtaatagct acatatacta ctgggcttac tggggccaag ggactctggt caccgtctcc	1140
tcagggtggtg gtggttcttg cggcggcggc tccggtggtg gtggttctca gactgttgtg	1200
actcaggaac cttcactcac cgtatcacct ggtggaacag tcacactcac ttgtggctcc	1260
tcgactgggg ctgttacatc tggcaactac caaactggg tccaacaaaa accaggtcag	1320
gcaccccggtg gtctaatagg tgggactaag ttctctgccc ccggtactcc tgccagattc	1380
tcaggctccc tgcttgagg caaggctgcc ctcaccctct caggggtaca gccagaggat	1440
gaggcagaat attactgtgt tctatggtac agcaaccgct ggggtgttcg tggaggaacc	1500
aaactgactg tccta	1515

<210> 109
 <211> 122
 <212> ПРТ
 <213> искусственная

 <220>
 <223> VH B10 против CD33

 <400> 109

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

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

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

Gly Trp Ile Asn Thr Tyr Thr Gly Glu Pro Thr Tyr Ala Asp Lys Phe

50

55

60

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

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

Ala Arg Trp Ser Trp Ser Asp Gly Tyr Tyr Val Tyr Phe Asp Tyr Trp
100 105 110

Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 110
<211> 5
<212> ПРТ
<213> искусственная

<220>
<223> HCDR1 B10 против CD33

<400> 110

Asn Tyr Gly Met Asn
1 5

<210> 111
<211> 17
<212> ПРТ
<213> искусственная

<220>
<223> HCDR2 B10 против CD33

<400> 111

Trp Ile Asn Thr Tyr Thr Gly Glu Pro Thr Tyr Ala Asp Lys Phe Gln
1 5 10 15

Gly

<210> 112
<211> 13
<212> ПРТ
<213> искусственная

<220>
<223> HCDR3 B10 против CD33

<400> 112

Trp Ser Trp Ser Asp Gly Tyr Tyr Val Tyr Phe Asp Tyr
1 5 10

<210> 113
<211> 366
<212> ДНК
<213> искусственная

<220>
<223> VH B10 против CD33

<400> 113
cagggtgcagc tgggtgcagtc tggagctgag gtgaagaagc ctggtgagtc agtcaaggtc 60
tcctgcaagg ctagcgggta taccttcaca aactatggaa tgaactgggt gaagcaggct 120
ccaggacagg gtttagagtg gatgggctgg ataaacacct aacttgaga gccaacctat 180
gctgataagt tccagggacg cgttaccatg actacggata cctctaccag cactgcctat 240
atggaaatcc gcaacctcag aagtgatgac acggctgtat attactgtgc gcgctggagt 300
tggagtgatg gttactacgt ttactttgac tactggggcc aaggcactac ggtcaccgtc 360
tcctca 366

<210> 114
<211> 113
<212> ПРТ
<213> искусственная

<220>
<223> VL B10 против CD33

<400> 114

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

Glu Arg Thr Thr Ile Asn Cys Lys Ser Ser Gln Ser Val Leu Asp Ser
20 25 30

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

Pro Pro Lys Leu Leu Leu Ser Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser Gly Ile
50 55 60

Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr
65 70 75 80

Ile Asp Gly Leu Gln Pro Glu Asp Ser Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln
85 90 95

Ser Ala His Phe Pro Ile Thr Phe Gly Gln Gly Thr Arg Leu Glu Ile
100 105 110

Lys

<210> 115
<211> 17
<212> ПРТ
<213> искусственная

<220>
<223> LCDR1 B10 против CD33

<400> 115

Lys Ser Ser Gln Ser Val Leu Asp Ser Ser Asn Asn Lys Asn Ser Leu
1 5 10 15

Ala

<210> 116
<211> 7
<212> ПРТ
<213> искусственная

<220>
<223> LCDR2 B10 против CD33

<400> 116

Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser
1 5

<210> 117
<211> 9
<212> ПРТ
<213> искусственная

<220>
<223> LCDR3 B10 против CD33

<400> 117

Gln Gln Ser Ala His Phe Pro Ile Thr
1 5

<210> 118
<211> 339
<212> ДНК
<213> искусственная

<220>
<223> VL B10 против CD33

<400> 118

gacatcgtga tgacacagtc tccagactcc ctgactgtgt ctctgggcga gaggaccacc 60
atcaactgca agtccagcca gagtgtttta gacagctcca acaataagaa ctccttagct 120
tggtaccagc agaaaccagg acagcctcct aaattactcc tttcctgggc atctacgcgg 180

gaatccggga tccctgaccg attcagtggc agcgggttctg ggacagattt cactctcact 240
attgacggcc tgcagcctga agattctgca acttactatt gtcaacagtc tgcccacttc 300
ccgatcacct ttggccaagg gacacgactg gagattaa 339

<210> 119
<211> 250
<212> ПРТ
<213> искусственная

<220>
<223> HL B10 против CD33

<400> 119

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

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

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

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

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

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

Ala Arg Trp Ser Trp Ser Asp Gly Tyr Tyr Val Tyr Phe Asp Tyr Trp
100 105 110

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

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

Pro Asp Ser Leu Thr Val Ser Leu Gly Glu Arg Thr Thr Ile Asn Cys
145 150 155 160

Lys Ser Ser Gln Ser Val Leu Asp Ser Ser Asn Asn Lys Asn Ser Leu
165 170 175

Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro Lys Leu Leu Leu Ser
180 185 190

Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser
 195 200 205

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

Asp Ser Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Ala His Phe Pro Ile Thr
 225 230 235 240

Phe Gly Gln Gly Thr Arg Leu Glu Ile Lys
 245 250

<210> 120
 <211> 750
 <212> ДНК
 <213> искусственная

<220>
 <223> HL B10 против CD33

<400> 120
 cagggtgcagc tgggtgcagtc tggagctgag gtgaagaagc ctggtgagtc agtcaaggtc 60
 tcctgcaagg ctagcgggta taccttcaca aactatggaa tgaactgggt gaagcaggct 120
 ccaggacagg gtttagagtg gatgggctgg ataaacacct aactggaga gccaacctat 180
 gctgataagt tccagggacg cgttaccatg actacggata cctctaccag cactgcctat 240
 atggaaatcc gcaacctcag aagtgatgac acggctgtat attactgtgc gcgctggagt 300
 tggagtgatg gttactacgt ttactttgac tactggggcc aaggcactac ggtcacgcgc 360
 tcctcaggtg gtggtggttc tggcggcggc ggctccggtg gtggtggttc tgacatcgtg 420
 atgacacagt ctccagactc cctgactgtg tctctgggcg agaggaccac catcaactgc 480
 aagtccagcc agagtgtttt agacagctcc aacaataaga actccttagc ttggtaccag 540
 cagaaaccag gacagcctcc taaattactc ctttctgagg catctacgcg ggaatccggg 600
 atccctgacc gattcagtgg cagcgggttct gggacagatt tcaactctac tattgacggc 660
 ctgcagcctg aagattctgc aacttactat tgtcaacagt ctgcccactt cccgatcacc 720
 tttggccaag ggacacgact ggagattaaa 750

<210> 121
 <211> 505
 <212> ПРТ
 <213> искусственная

<220>
 <223> HL B10 против CD33 x HL H2C

<400> 121

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

1		5		10		15											
Ser	Val	Lys	Val	Ser	Cys	Lys	Ala	Ser	Gly	Tyr	Thr	Phe	Thr	Asn	Tyr		
		20						25					30				
Gly	Met	Asn	Trp	Val	Lys	Gln	Ala	Pro	Gly	Gln	Gly	Leu	Glu	Trp	Met		
		35					40					45					
Gly	Trp	Ile	Asn	Thr	Tyr	Thr	Gly	Glu	Pro	Thr	Tyr	Ala	Asp	Lys	Phe		
	50					55					60						
Gln	Gly	Arg	Val	Thr	Met	Thr	Thr	Asp	Thr	Ser	Thr	Ser	Thr	Ala	Tyr		
65					70					75					80		
Met	Glu	Ile	Arg	Asn	Leu	Arg	Ser	Asp	Asp	Thr	Ala	Val	Tyr	Tyr	Cys		
				85					90					95			
Ala	Arg	Trp	Ser	Trp	Ser	Asp	Gly	Tyr	Tyr	Val	Tyr	Phe	Asp	Tyr	Trp		
			100					105					110				
Gly	Gln	Gly	Thr	Thr	Val	Thr	Val	Ser	Ser	Gly	Gly	Gly	Gly	Ser	Gly		
		115					120					125					
Gly	Gly	Gly	Ser	Gly	Gly	Gly	Gly	Ser	Asp	Ile	Val	Met	Thr	Gln	Ser		
	130					135					140						
Pro	Asp	Ser	Leu	Thr	Val	Ser	Leu	Gly	Glu	Arg	Thr	Thr	Ile	Asn	Cys		
145					150					155					160		
Lys	Ser	Ser	Gln	Ser	Val	Leu	Asp	Ser	Ser	Asn	Asn	Lys	Asn	Ser	Leu		
			165						170					175			
Ala	Trp	Tyr	Gln	Gln	Lys	Pro	Gly	Gln	Pro	Pro	Lys	Leu	Leu	Leu	Ser		
			180					185					190				
Trp	Ala	Ser	Thr	Arg	Glu	Ser	Gly	Ile	Pro	Asp	Arg	Phe	Ser	Gly	Ser		
	195						200					205					
Gly	Ser	Gly	Thr	Asp	Phe	Thr	Leu	Thr	Ile	Asp	Gly	Leu	Gln	Pro	Glu		
	210					215					220						
Asp	Ser	Ala	Thr	Tyr	Tyr	Cys	Gln	Gln	Ser	Ala	His	Phe	Pro	Ile	Thr		
225					230					235					240		
Phe	Gly	Gln	Gly	Thr	Arg	Leu	Glu	Ile	Lys	Ser	Gly	Gly	Gly	Gly	Ser		
				245					250					255			
Glu	Val	Gln	Leu	Val	Glu	Ser	Gly	Gly	Gly	Leu	Val	Gln	Pro	Gly	Gly		

260

265

270

Ser Leu Lys Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Asn Lys Tyr
 275 280 285

Ala Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
 290 295 300

Ala Arg Ile Arg Ser Lys Tyr Asn Asn Tyr Ala Thr Tyr Tyr Ala Asp
 305 310 315 320

Ser Val Lys Asp Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Asn Thr
 325 330 335

Ala Tyr Leu Gln Met Asn Asn Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala Val Tyr
 340 345 350

Tyr Cys Val Arg His Gly Asn Phe Gly Asn Ser Tyr Ile Ser Tyr Trp
 355 360 365

Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly
 370 375 380

Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gln Thr Val Val
 385 390 395 400

Thr Gln Glu Pro Ser Leu Thr Val Ser Pro Gly Gly Thr Val Thr Leu
 405 410 415

Thr Cys Gly Ser Ser Thr Gly Ala Val Thr Ser Gly Tyr Tyr Pro Asn
 420 425 430

Trp Val Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Gly Leu Ile Gly Gly
 435 440 445

Thr Lys Phe Leu Ala Pro Gly Thr Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser Leu
 450 455 460

Leu Gly Gly Lys Ala Ala Leu Thr Leu Ser Gly Val Gln Pro Glu Asp
 465 470 475 480

Glu Ala Glu Tyr Tyr Cys Ala Leu Trp Tyr Ser Asn Arg Trp Val Phe
 485 490 495

Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu
 500 505

<210> 122

<211> 1515
<212> ДНК
<213> искусственная

<220>

<223> HL В10 против CD33 x HL H2C

<400> 122

cagggtgcagc	tggtgcagtc	tggagctgag	gtgaagaagc	ctggtgagtc	agtcaaggtc	60
tcctgcaagg	ctagcgggta	taccttcaca	aactatggaa	tgaactgggt	gaagcaggct	120
ccaggacagg	gttttagagt	gatgggctgg	ataaacacct	acactggaga	gccaacctat	180
gctgataagt	tccagggacg	cgttaccatg	actacggata	cctctaccag	cactgcctat	240
atggaaatcc	gcaacctcag	aagtgatgac	acggctgtat	attactgtgc	gcgctggagt	300
tggagtgatg	gttactacgt	ttactttgac	tactggggcc	aaggcactac	ggtcaccgtc	360
tcctcagggtg	gtggtgggttc	tggcggcggc	ggctccgggtg	gtggtgggttc	tgacatcgtg	420
atgacacagt	ctccagactc	cctgactgtg	tctctgggcg	agaggaccac	catcaactgc	480
aagtccagcc	agagtgtttt	agacagctcc	aacaataaga	actccttagc	ttggtaccag	540
cagaaaccag	gacagcctcc	taaattactc	ctttcctggg	catctacgcg	ggaatccggg	600
atccctgacc	gattcagtgg	cagcggttct	gggacagatt	tcactctcac	tattgacggc	660
ctgcagcctg	aagattctgc	aacttactat	tgtcaacagt	ctgcccactt	cccgatcacc	720
tttggccaag	ggacacgact	ggagattaaa	tccggagggtg	gtggctccga	ggtgcagctg	780
gtcgagtctg	gaggaggatt	ggtgcagcct	ggagggtcat	tgaaactctc	atgtgcagcc	840
tctggattca	ccttcaataa	gtacgccatg	aactgggtcc	gccaggctcc	aggaaagggg	900
ttggaatggg	ttgctcgcat	aagaagtaaa	tataataatt	atgcaacata	ttatgccgat	960
tcagtgaaag	acaggttcac	catctccaga	gatgattcaa	aaaacactgc	ctatctacaa	1020
atgaacaact	tgaaaactga	ggacactgcc	gtgtactact	gtgtgagaca	tgggaacttc	1080
ggtaatagct	acatatccta	ctgggcttac	tggggccaag	ggactctggg	caccgtctcc	1140
tcagggtggtg	gtggttcttg	cggcggcggc	tccggtgggtg	gtggttctca	gactgttggtg	1200
actcaggaac	cttcactcac	cgtatcacct	ggtggaacag	tcacactcac	ttgtggctcc	1260
tcgactgggg	ctgttacatc	tggctactac	ccaaactggg	tccaacaaaa	accaggtcag	1320
gcaccccggtg	gtctaatagg	tgggactaag	ttcctcgccc	ccggtactcc	tgccagattc	1380
tcaggctccc	tgcttgaggg	caaggctgcc	ctcacctctc	caggggtaca	gccagaggat	1440
gaggcagaat	attactgtgc	tctatggtac	agcaaccgct	gggtgttcgg	tggaggaacc	1500
aaactgactg	tccta					1515

<210> 123
<211> 505
<212> ПРТ

<213> искусственная

<220>

<223> HL B10 против CD33 x HL F12Q

<400> 123

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

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

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

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

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

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

Ala Arg Trp Ser Trp Ser Asp Gly Tyr Tyr Val Tyr Phe Asp Tyr Trp
100 105 110

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

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

Pro Asp Ser Leu Thr Val Ser Leu Gly Glu Arg Thr Thr Ile Asn Cys
145 150 155 160

Lys Ser Ser Gln Ser Val Leu Asp Ser Ser Asn Asn Lys Asn Ser Leu
165 170 175

Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro Lys Leu Leu Leu Ser
180 185 190

Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser
195 200 205

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

Asp Ser Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Ala His Phe Pro Ile Thr

225		230		235		240
Phe Gly Gln Gly Thr Arg Leu Glu Ile Lys Ser Gly Gly Gly Gly Ser						
		245		250		255
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly						
		260		265		270
Ser Leu Lys Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Asn Ser Tyr						
		275		280		285
Ala Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val						
		290		295		300
Ala Arg Ile Arg Ser Lys Tyr Asn Asn Tyr Ala Thr Tyr Tyr Ala Asp						
		305		310		315
Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Asn Thr						
		325		330		335
Ala Tyr Leu Gln Met Asn Asn Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala Val Tyr						
		340		345		350
Tyr Cys Val Arg His Gly Asn Phe Gly Asn Ser Tyr Val Ser Trp Trp						
		355		360		365
Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly						
		370		375		380
Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gln Thr Val Val						
		385		390		395
Thr Gln Glu Pro Ser Leu Thr Val Ser Pro Gly Gly Thr Val Thr Leu						
		405		410		415
Thr Cys Gly Ser Ser Thr Gly Ala Val Thr Ser Gly Asn Tyr Pro Asn						
		420		425		430
Trp Val Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Gly Leu Ile Gly Gly						
		435		440		445
Thr Lys Phe Leu Ala Pro Gly Thr Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser Leu						
		450		455		460
Leu Gly Gly Lys Ala Ala Leu Thr Leu Ser Gly Val Gln Pro Glu Asp						
		465		470		475
Glu Ala Glu Tyr Tyr Cys Val Leu Trp Tyr Ser Asn Arg Trp Val Phe						

Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu
500 505

<210> 124
<211> 1515
<212> ДНК
<213> искусственная

<220>
<223> HL B10 против CD33 x HL F12Q

<400> 124
cagggtgcagc tgggtgcagtc tggagctgag gtgaagaagc ctgggtgagtc agtcaaggtc 60
tcctgcaagg ctagcgggta taccttcaca aactatggaa tgaactgggt gaagcaggct 120
ccaggacagg gtttagagtg gatgggctgg ataaacacct aactggaga gccaacctat 180
gctgataagt tccagggacg cgttaccatg actacggata cctctaccag cactgcctat 240
atggaaatcc gcaacctcag aagtgatgac acggctgtat attactgtgc gcgctggagt 300
tggagtgatg gttactacgt ttactttgac tactggggcc aaggcactac ggtcacgcgc 360
tcctcagggtg gtgggtgggtc tggcggcggc ggctccgggtg gtgggtgggtc tgacatcgctg 420
atgacacagt ctccagactc cctgactgtg tctctgggcg agaggaccac catcaactgc 480
aagtccagcc agagtgtttt agacagctcc aacaataaga actccttagc ttggtaccag 540
cagaaaccag gacagcctcc taaattactc ctttcctggg catctacgcg ggaatccggg 600
atccctgacc gattcagtgg cagcggttct gggacagatt tcactctcac tattgacggc 660
ctgcagcctg aagattctgc aacttactat tgtcaacagt ctgcccactt cccgatcacc 720
tttggccaag ggacacgact ggagattaaa tccggagggtg gtggctccga ggtgcagctg 780
gtcgagtctg gaggaggatt ggtgcagcct ggaggggtcat tgaaactctc atgtgcagcc 840
tctggattca ctttcaatag ctacgccatg aactgggtcc gccaggctcc aggaaagggg 900
ttggaatggg ttgctcgcat aagaagtaaa tataataatt atgcaacata ttatgccgat 960
tcagtgaag gcaggttcac catctccaga gatgattcaa aaaacactgc ctatctacaa 1020
atgaacaact tgaaaactga ggacactgcc gtgtactact gtgtgagaca tgggaacttc 1080
ggtaatagct acgtttcctg gtgggcttac tggggccaag ggactctggg caccgtctcc 1140
tcagggtgtg gtggttctgg cggcggcggc tccggtgggtg gtggttctca gactgttgtg 1200
actcaggaac cttcactcac cgtatcacct ggtggaacag tcacactcac ttgtggctcc 1260
tcgactgggg ctgttacatc tggcaactac ccaaactggg tccaacaaaa accaggtcag 1320
gcaccccggtg gtctaataagg tgggactaag ttctctgccc ccggtactcc tgccagattc 1380
tcaggctccc tgcttgagg caaggctgcc ctaccctct caggggtaca gccagaggat 1440

gaggcagaat attactgtgt tctatggtac agcaaccgct ggggtgttcgg tggaggaacc 1500
aaactgactg tccta 1515

<210> 125
<211> 505
<212> ПРТ
<213> искусственная

<220>
<223> HL B10 против CD33 x HL I2C

<400> 125

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

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

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

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

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

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

Ala Arg Trp Ser Trp Ser Asp Gly Tyr Tyr Val Tyr Phe Asp Tyr Trp
100 105 110

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

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

Pro Asp Ser Leu Thr Val Ser Leu Gly Glu Arg Thr Thr Ile Asn Cys
145 150 155 160

Lys Ser Ser Gln Ser Val Leu Asp Ser Ser Asn Asn Lys Asn Ser Leu
165 170 175

Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro Lys Leu Leu Leu Ser
180 185 190

Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser

195

200

205

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

Asp Ser Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Ala His Phe Pro Ile Thr
 225 230 235 240

Phe Gly Gln Gly Thr Arg Leu Glu Ile Lys Ser Gly Gly Gly Gly Ser
 245 250 255

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
 260 265 270

Ser Leu Lys Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Asn Lys Tyr
 275 280 285

Ala Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
 290 295 300

Ala Arg Ile Arg Ser Lys Tyr Asn Asn Tyr Ala Thr Tyr Tyr Ala Asp
 305 310 315 320

Ser Val Lys Asp Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Asn Thr
 325 330 335

Ala Tyr Leu Gln Met Asn Asn Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala Val Tyr
 340 345 350

Tyr Cys Val Arg His Gly Asn Phe Gly Asn Ser Tyr Ile Ser Tyr Trp
 355 360 365

Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly
 370 375 380

Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gln Thr Val Val
 385 390 395 400

Thr Gln Glu Pro Ser Leu Thr Val Ser Pro Gly Gly Thr Val Thr Leu
 405 410 415

Thr Cys Gly Ser Ser Thr Gly Ala Val Thr Ser Gly Asn Tyr Pro Asn
 420 425 430

Trp Val Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Gly Leu Ile Gly Gly
 435 440 445

Thr Lys Phe Leu Ala Pro Gly Thr Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser Leu

450

455

460

Leu Gly Gly Lys Ala Ala Leu Thr Leu Ser Gly Val Gln Pro Glu Asp
 465 470 475 480

Glu Ala Glu Tyr Tyr Cys Val Leu Trp Tyr Ser Asn Arg Trp Val Phe
 485 490 495

Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu
 500 505

<210> 126
 <211> 1515
 <212> ДНК
 <213> искусственная

<220>
 <223> HL B10 против CD33 x HL I2C

<400> 126
 cagggtgcagc tgggtgcagtc tggagctgag gtgaagaagc ctggtgagtc agtcaaggctc 60
 tcctgcaagg ctagcgggta taccttcaca aactatggaa tgaactgggt gaagcaggct 120
 ccaggacagg gtttagagtg gatgggctgg ataaacacct aactggaga gccaacctat 180
 gctgataagt tccagggacg cgttaccatg actacggata cctctaccag cactgcctat 240
 atggaaatcc gcaacctcag aagtgatgac acggctgtat attactgtgc gcgctggagt 300
 tggagtgatg gttactacgt ttactttgac tactggggcc aaggcactac ggtcaccgctc 360
 tcctcagggtg gtgggtggttc tggcggcggc ggctccggtg gtgggtggttc tgacatcgctg 420
 atgacacagt ctccagactc cctgactgtg tctctgggcg agaggaccac catcaactgc 480
 aagtccagcc agagtgtttt agacagctcc aacaataaga actccttagc ttggtaccag 540
 cagaaaccag gacagcctcc taaattactc ctttcctggg catctacgcg ggaatccggg 600
 atccctgacc gattcagtg cagcggttct gggacagatt tcaactctac tattgacggc 660
 ctgcagcctg aagattctgc aacttactat tgtcaacagt ctgcccactt cccgatcacc 720
 tttggccaag ggacacgact ggagattaaa tccggagggtg gtgggtccga ggtgcagctg 780
 gtcgagtctg gaggaggatt ggtgcagcct ggagggtcat tgaaactctc atgtgcagcc 840
 tctggattca ctttcaataa gtacgccatg aactgggtcc gccaggctcc aggaaaggg 900
 ttggaatggg ttgctcgcat aagaagtaaa tataataatt atgcaacata ttatgccgat 960
 tcagtgaaag acaggttcac catctccaga gatgattcaa aaaacactgc ctatctacaa 1020
 atgaacaact tgaaaactga ggacactgcc gtgtactact gtgtgagaca tgggaacttc 1080
 ggtaatagct acatataccta ctgggcttac tggggccaag ggactctgggt caccgtctcc 1140
 tcagggtggtg gtggttcttg cggcggcggc tccggtggtg gtggttctca gactgttgtg 1200

actcaggaac cttcactcac cgtatcacct ggtggaacag tcacactcac ttgtggctcc 1260
 tcgactgggg ctgttacatc tggcaactac ccaaactggg tccaacaaaa accaggtcag 1320
 gcaccccggtg gtctaataagg tgggactaag ttctctgccc ccggtactcc tgccagattc 1380
 tcaggctccc tgcttgagg caaggctgcc ctcaccctct caggggtaca gccagaggat 1440
 gaggcagaat attactgtgt tctatggtac agcaaccgct ggggtgttcgg tggaggaacc 1500
 aaactgactg tccta 1515

<210> 127
 <211> 122
 <212> ПРТ
 <213> искусственная

<220>
 <223> VH E11 против CD33

<400> 127

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

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

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

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

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

Met Glu Ile Arg Asn Leu Gly Gly Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95

Ala Arg Trp Ser Trp Ser Asp Gly Tyr Tyr Val Tyr Phe Asp Tyr Trp
 100 105 110

Gly Gln Gly Thr Ser Val Thr Val Ser Ser
 115 120

<210> 128
 <211> 5
 <212> ПРТ
 <213> искусственная

<220>
 <223> HCDR1 E11 против CD33

<400> 128

Asn Tyr Gly Met Asn
1 5

<210> 129
<211> 17
<212> ПРТ
<213> искусственная

<220>
<223> HCDR2 E11 против CD33

<400> 129

Trp Ile Asn Thr Tyr Thr Gly Glu Pro Thr Tyr Ala Asp Lys Phe Gln
1 5 10 15

Gly

<210> 130
<211> 13
<212> ПРТ
<213> искусственная

<220>
<223> HCDR3 E11 против CD33

<400> 130

Trp Ser Trp Ser Asp Gly Tyr Tyr Val Tyr Phe Asp Tyr
1 5 10

<210> 131
<211> 366
<212> ДНК
<213> искусственная

<220>
<223> VH E11 против CD33

<400> 131
cagggtgcagc tgggtgcagtc tggagctgag gtgaagaagc ctggagagtc agtcaaggct 60
tcctgcaagg ctagcgggta taccttcaca aactatggaa tgaactgggt gaagcaggct 120
ccaggacagg gtttagagtg gatgggctgg ataaacacct aactggaga gccaacctat 180
gctgataagt tccagggacg cgttaccatg actacggata cctctaccag cactgcctat 240
atggaaatcc gcaacctcgg aggtgatgac acggctgtat attactgtgc gcgctggagt 300
tggagtgatg gttactacgt ttactttgac tactggggcc aaggcacttc ggtcaccgctc 360
tcctca 366

<210> 132
<211> 113
<212> ПРТ

<213> искусственная

<220>

<223> VL E11 против CD33

<400> 132

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

Glu Arg Thr Thr Ile Asn Cys Lys Ser Ser Gln Ser Val Leu Asp Ser
20 25 30

Ser Thr Asn Lys Asn Ser Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln
35 40 45

Pro Pro Lys Leu Leu Leu Ser Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser Gly Ile
50 55 60

Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr
65 70 75 80

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

Ser Ala His Phe Pro Ile Thr Phe Gly Gln Gly Thr Arg Leu Glu Ile
100 105 110

Lys

<210> 133

<211> 17

<212> ПРТ

<213> искусственная

<220>

<223> LCDR1 E11 против CD33

<400> 133

Lys Ser Ser Gln Ser Val Leu Asp Ser Ser Thr Asn Lys Asn Ser Leu
1 5 10 15

Ala

<210> 134

<211> 7

<212> ПРТ

<213> искусственная

<220>

<223> LCDR2 E11 против CD33

<400> 134

Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser
1 5

<210> 135

<211> 9

<212> ПРТ

<213> искусственная

<220>

<223> LCDR3 E11 против CD33

<400> 135

Gln Gln Ser Ala His Phe Pro Ile Thr
1 5

<210> 136

<211> 339

<212> ДНК

<213> искусственная

<220>

<223> VL E11 против CD33

<400> 136

gacatcgtga tgacacagtc tccagactcc ctgactgtgt ctctggggcga gaggaccacc 60

atcaactgca agtccagcca gagtgtttta gacagctcca cgaataagaa ctccttagct 120

tggtaccagc agaaaccagg acagcctcct aaattactcc tttcctgggc atctacgcgg 180

gaatccggga tccctgaccg attcagtggc agcgggtctg ggacagattt cactctcact 240

attgacagcc cgcagcctga agattctgca acttactatt gtcaacagtc tgcccacttc 300

ccgatcacct ttggccaagg gacacgactg gagattaata 339

<210> 137

<211> 250

<212> PRT

<213> artificial

<220>

<223> HL E11 против CD33

<400> 137

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

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

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

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

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

Met Glu Ile Arg Asn Leu Gly Gly Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Trp Ser Trp Ser Asp Gly Tyr Tyr Val Tyr Phe Asp Tyr Trp
100 105 110

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

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

Pro Asp Ser Leu Thr Val Ser Leu Gly Glu Arg Thr Thr Ile Asn Cys
145 150 155 160

Lys Ser Ser Gln Ser Val Leu Asp Ser Ser Thr Asn Lys Asn Ser Leu
165 170 175

Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro Lys Leu Leu Leu Ser
180 185 190

Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser
195 200 205

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

Asp Ser Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Ala His Phe Pro Ile Thr
225 230 235 240

Phe Gly Gln Gly Thr Arg Leu Glu Ile Lys
245 250

<210> 138
<211> 750
<212> ДНК
<213> искусственная

<220>
<223> HL E11 против CD33

<400> 138
caggtgcagc tgggtgcagtc tggagctgag gtgaagaagc ctggagagtc agtcaaggtc

```

tcctgcaagg ctagcgggta taccttcaca aactatggaa tgaactgggt gaagcaggct 120
ccaggacagg gtttagagtg gatgggctgg ataaacacct aactggaga gccaacctat 180
gctgataagt tccagggacg cgttaccatg actacggata cctctaccag cactgcctat 240
atggaaatcc gcaacctcgg aggtgatgac acggctgtat attactgtgc gcgctggagt 300
tggagtgatg gttactacgt ttactttgac tactggggcc aaggcacttc ggtcacgctc 360
tcctcagggtg gtgggtggttc tggcggcggc ggctccgggtg gtgggtggttc tgacatcgtg 420
atgacacagt ctccagactc cctgactgtg tctctgggcg agaggaccac catcaactgc 480
aagtccagcc agagtgtttt agacagctcc acgaataaga actccttagc ttggtaccag 540
cagaaaccag gacagcctcc taaattactc ctttcctggg catctacgcg ggaatccggg 600
atccctgacc gattcagtgg cagcgggtct gggacagatt tcactctcac tattgacagc 660
ccgcagcctg aagattctgc aacttactat tgtcaacagt ctgccactt cccgatcacc 720
tttggccaag ggacacgact ggagattaata 750

```

```

<210> 139
<211> 505
<212> ПРТ
<213> искусственная

```

```

<220>
<223> HL E11 против CD33 x HL H2C

```

```

<400> 139

```

```

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

```

```

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

```

```

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

```

```

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

```

```

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

```

```

Met Glu Ile Arg Asn Leu Gly Gly Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
          85          90          95

```

```

Ala Arg Trp Ser Trp Ser Asp Gly Tyr Tyr Val Tyr Phe Asp Tyr Trp
100          105          110

```

```

Gly Gln Gly Thr Ser Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly

```

115

120

125

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

Pro Asp Ser Leu Thr Val Ser Leu Gly Glu Arg Thr Thr Ile Asn Cys
 145 150 155 160

Lys Ser Ser Gln Ser Val Leu Asp Ser Ser Thr Asn Lys Asn Ser Leu
 165 170 175

Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro Lys Leu Leu Leu Ser
 180 185 190

Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser
 195 200 205

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

Asp Ser Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Ala His Phe Pro Ile Thr
 225 230 235 240

Phe Gly Gln Gly Thr Arg Leu Glu Ile Lys Ser Gly Gly Gly Gly Ser
 245 250 255

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
 260 265 270

Ser Leu Lys Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Asn Lys Tyr
 275 280 285

Ala Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
 290 295 300

Ala Arg Ile Arg Ser Lys Tyr Asn Asn Tyr Ala Thr Tyr Tyr Ala Asp
 305 310 315 320

Ser Val Lys Asp Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Asn Thr
 325 330 335

Ala Tyr Leu Gln Met Asn Asn Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala Val Tyr
 340 345 350

Tyr Cys Val Arg His Gly Asn Phe Gly Asn Ser Tyr Ile Ser Tyr Trp
 355 360 365

Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly

370

375

380

Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gln Thr Val Val
385 390 395 400

Thr Gln Glu Pro Ser Leu Thr Val Ser Pro Gly Gly Thr Val Thr Leu
405 410 415

Thr Cys Gly Ser Ser Thr Gly Ala Val Thr Ser Gly Tyr Tyr Pro Asn
420 425 430

Trp Val Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Gly Leu Ile Gly Gly
435 440 445

Thr Lys Phe Leu Ala Pro Gly Thr Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser Leu
450 455 460

Leu Gly Gly Lys Ala Ala Leu Thr Leu Ser Gly Val Gln Pro Glu Asp
465 470 475 480

Glu Ala Glu Tyr Tyr Cys Ala Leu Trp Tyr Ser Asn Arg Trp Val Phe
485 490 495

Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu
500 505

<210> 140
<211> 1515
<212> ДНК
<213> искусственная

<220>
<223> HL E11 против CD33 x HL H2C

<400> 140
cagggtgcagc tgggtgcagtc tggagctgag gtgaagaagc ctggagagtc agtcaaggtc 60
tcctgcaagg ctagcgggta taccttcaca aactatggaa tgaactgggt gaagcaggct 120
ccaggacagg gtttagagtg gatgggctgg ataaacacct aactggaga gccaacctat 180
gctgataagt tccagggacg cgttaccatg actacggata cctctaccag cactgcctat 240
atggaaatcc gcaacctcgg aggtgatgac acggctgtat attactgtgc gcgctggagt 300
tggagtgatg gttactacgt ttactttgac tactggggcc aaggcacttc ggtcacgcgc 360
tcctcaggtg gtggtggttc tggcggcggc ggctccggtg gtggtggttc tgacatcgtg 420
atgacacagt ctccagactc cctgactgtg tctctgggag agaggaccac catcaactgc 480
aagtccagcc agagtgtttt agacagctcc acgaataaga actccttagc ttggtaccag 540
cagaaaccag gacagcctcc taaattactc ctttcctggg catctacgcg ggaatccggg 600

```

atccctgacc gattcagtgg cagcgggtct gggacagatt tcactctcac tattgacagc 660
ccgcagcctg aagattctgc aacttactat tgtcaacagt ctgccactt cccgatcacc 720
tttggccaag ggacacgact ggagattaaa tccggaggtg gtggctccga ggtgcagctg 780
gtcgagtctg gaggaggatt ggtgcagcct ggaggggtcat tgaaactctc atgtgcagcc 840
tctggattca ccttcaataa gtacgccatg aactgggtcc gccagggtcc aggaaagggg 900
ttggaatggg ttgctcgcat aagaagtaaa tataataatt atgcaacata ttatgccgat 960
tcagtgaaag acaggttcac catctccaga gatgattcaa aaaacactgc ctatctacaa 1020
atgaacaact tgaaaactga ggacactgcc gtgtactact gtgtgagaca tgggaacttc 1080
ggtaatagct acatataccta ctgggcttac tggggccaag ggactctggg caccgtctcc 1140
tcaggtgggtg gtggttctgg cggcggcggc tccggtgggtg gtggttctca gactgttgtg 1200
actcaggaac cttcactcac cgtatcacct ggtggaacag tcacactcac ttgtggctcc 1260
tcgactgggg ctgttacatc tggctactac ccaaactggg tccaacaaaa accaggtcag 1320
gcaccccggtg gtctaatagg tgggactaag ttcctcgccc ccggtactcc tgccagattc 1380
tcaggctccc tgcttgagg caaggctgcc ctcaccctct caggggtaca gccagaggat 1440
gaggcagaat attactgtgc tctatggtag agcaaccgct ggggtgttcgg tggaggaacc 1500
aaactgactg tccta 1515

```

```

<210> 141
<211> 505
<212> ПРТ
<213> искусственная

```

```

<220>
<223> HL E11 против CD33 x HL F12Q

```

```

<400> 141

```

```

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

```

```

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

```

```

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

```

```

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

```

```

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

```

```

Met Glu Ile Arg Asn Leu Gly Gly Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

```

85

90

95

Ala Arg Trp Ser Trp Ser Asp Gly Tyr Tyr Val Tyr Phe Asp Tyr Trp
 100 105 110

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

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

Pro Asp Ser Leu Thr Val Ser Leu Gly Glu Arg Thr Thr Ile Asn Cys
 145 150 155 160

Lys Ser Ser Gln Ser Val Leu Asp Ser Ser Thr Asn Lys Asn Ser Leu
 165 170 175

Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro Lys Leu Leu Leu Ser
 180 185 190

Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser
 195 200 205

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

Asp Ser Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Ala His Phe Pro Ile Thr
 225 230 235 240

Phe Gly Gln Gly Thr Arg Leu Glu Ile Lys Ser Gly Gly Gly Gly Ser
 245 250 255

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
 260 265 270

Ser Leu Lys Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Asn Ser Tyr
 275 280 285

Ala Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
 290 295 300

Ala Arg Ile Arg Ser Lys Tyr Asn Asn Tyr Ala Thr Tyr Tyr Ala Asp
 305 310 315 320

Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Asn Thr
 325 330 335

Ala Tyr Leu Gln Met Asn Asn Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala Val Tyr

340

345

350

Tyr Cys Val Arg His Gly Asn Phe Gly Asn Ser Tyr Val Ser Trp Trp
 355 360 365

Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly
 370 375 380

Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gln Thr Val Val
 385 390 395 400

Thr Gln Glu Pro Ser Leu Thr Val Ser Pro Gly Gly Thr Val Thr Leu
 405 410 415

Thr Cys Gly Ser Ser Thr Gly Ala Val Thr Ser Gly Asn Tyr Pro Asn
 420 425 430

Trp Val Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Gly Leu Ile Gly Gly
 435 440 445

Thr Lys Phe Leu Ala Pro Gly Thr Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser Leu
 450 455 460

Leu Gly Gly Lys Ala Ala Leu Thr Leu Ser Gly Val Gln Pro Glu Asp
 465 470 475 480

Glu Ala Glu Tyr Tyr Cys Val Leu Trp Tyr Ser Asn Arg Trp Val Phe
 485 490 495

Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu
 500 505

<210> 142
 <211> 1515
 <212> ДНК
 <213> искусственная

<220>
 <223> HL E11 против CD33 x HL F12Q

<400> 142
 cagggtgcagc tgggtgcagtc tggagctgag gtgaagaagc ctggagagtc agtcaaggtc 60
 tcctgcaagg ctagcgggta taccttcaca aactatggaa tgaactgggt gaagcaggct 120
 ccaggacagg gtttagagtg gatgggctgg ataaacacct aactggaga gccaacctat 180
 gctgataagt tccagggacg cgttaccatg actacggata cctctaccag cactgcctat 240
 atggaaatcc gcaacctcgg aggtgatgac acggctgtat attactgtgc gcgctggagt 300
 tggagtgatg gttactacgt ttactttgac tactggggcc aaggcacttc ggtcacgcgc 360

50

55

60

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

Met Glu Ile Arg Asn Leu Gly Gly Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Trp Ser Trp Ser Asp Gly Tyr Tyr Val Tyr Phe Asp Tyr Trp
100 105 110

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

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

Pro Asp Ser Leu Thr Val Ser Leu Gly Glu Arg Thr Thr Ile Asn Cys
145 150 155 160

Lys Ser Ser Gln Ser Val Leu Asp Ser Ser Thr Asn Lys Asn Ser Leu
165 170 175

Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro Lys Leu Leu Leu Ser
180 185 190

Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser
195 200 205

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

Asp Ser Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Ala His Phe Pro Ile Thr
225 230 235 240

Phe Gly Gln Gly Thr Arg Leu Glu Ile Lys Ser Gly Gly Gly Gly Ser
245 250 255

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
260 265 270

Ser Leu Lys Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Asn Lys Tyr
275 280 285

Ala Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
290 295 300

Ala Arg Ile Arg Ser Lys Tyr Asn Asn Tyr Ala Thr Tyr Tyr Ala Asp

305		310		315		320
Ser Val Lys Asp Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Asn Thr						
		325		330		335
Ala Tyr Leu Gln Met Asn Asn Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala Val Tyr						
		340		345		350
Tyr Cys Val Arg His Gly Asn Phe Gly Asn Ser Tyr Ile Ser Tyr Trp						
		355		360		365
Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly						
		370		375		380
Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gln Thr Val Val						
		385		390		395
						400
Thr Gln Glu Pro Ser Leu Thr Val Ser Pro Gly Gly Thr Val Thr Leu						
		405		410		415
Thr Cys Gly Ser Ser Thr Gly Ala Val Thr Ser Gly Asn Tyr Pro Asn						
		420		425		430
Trp Val Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Gly Leu Ile Gly Gly						
		435		440		445
Thr Lys Phe Leu Ala Pro Gly Thr Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser Leu						
		450		455		460
Leu Gly Gly Lys Ala Ala Leu Thr Leu Ser Gly Val Gln Pro Glu Asp						
		465		470		475
						480
Glu Ala Glu Tyr Tyr Cys Val Leu Trp Tyr Ser Asn Arg Trp Val Phe						
		485		490		495
Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu						
		500		505		

<210> 144
 <211> 1515
 <212> ДНК
 <213> искусственная

<220>
 <223> HL E11 против CD33 x HL I2C

<400> 144	
caggtgcagc tgggtgcagtc tggagctgag gtgaagaagc ctggagagtc agtcaaggct	60
tcttgcaagg ctagcgggta taccttcaca aactatggaa tgaactgggt gaagcaggct	120

ccaggacagg gtttagagtg gatgggctgg ataaacacct acactggaga gccaacctat	180
gctgataagt tccagggacg cgttaccatg actacggata cctctaccag cactgcctat	240
atggaaatcc gcaacctcgg aggtgatgac acggctgtat attactgtgc gcgctggagt	300
tggagtgatg gttactacgt ttactttgac tactggggcc aaggcacttc ggtcaccgtc	360
tcctcaggtg gtggtggttc tggcgggcggc ggctccggtg gtggtggttc tgacatcgtg	420
atgacacagt ctccagactc cctgactgtg tctctgggcg agaggaccac catcaactgc	480
aagtccagcc agagtgtttt agacagctcc acgaataaga actccttagc ttggtaccag	540
cagaaaccag gacagcctcc taaattactc ctttcctggg catctacgcg ggaatccggg	600
atccctgacc gattcagtgg cagcgggtct gggacagatt tcactctcac tattgacagc	660
ccgcagcctg aagattctgc aacttactat tgtcaacagt ctgccactt cccgatcacc	720
tttgccaag ggacacgact ggagattaaa tccggagggtg gtggctccga ggtgcagctg	780
gtcgagtctg gaggaggatt ggtgcagcct ggagggtcat tgaaactctc atgtgcagcc	840
tctggattca cttcaataa gtacgccatg aactgggtcc gccaggctcc aggaaaggg	900
ttggaatggg ttgctcgcat aagaagtaaa tataataatt atgcaacata ttatgccgat	960
tcagtgaaag acagggttcac catctccaga gatgattcaa aaaacactgc ctatctacaa	1020
atgaacaact tgaaaactga ggacactgcc gtgtactact gtgtgagaca tgggaacttc	1080
ggtaatagct acatataccta ctgggcttac tggggccaag ggactctggt caccgtctcc	1140
tcagggtgtg gtggttctgg cggcgggcggc tccggtggtg gtggttctca gactgttgtg	1200
actcaggaac cttcactcac cgtatcacct ggtggaacag tcacactcac ttgtggctcc	1260
tcgactgggg ctgttacatc tggcaactac ccaaactggg tccaacaaaa accaggtcag	1320
gcaccccggtg gtctaatagg tgggactaag ttctctgccc ccggtactcc tgccagattc	1380
tcaggctccc tgcttgagg caaggctgcc ctcaccctct caggggtaca gccagaggat	1440
gaggcagaat attactgtgt tctatggtac agcaaccgct ggggtgttcgg tggaggaacc	1500
aaactgactg tccta	1515

<210> 145
 <211> 1125
 <212> ДНК
 <213> человеческая

<400> 145	
atgggatgga gctgtatcat cctcttcttg gtagcaacag ctacagggtg acactccgat	60
ccaaatttct ggctgcaagt gcaggagtca gtgacggtac aggaggggtt gtgcgtcctc	120
gtgccctgca ctttcttcca tcccatacc tactacgaca agaactcccc agttcatggt	180
tactggttcc gggaaggagc cattatatcc ggggactctc cagtggccac aaacaagcta	240
gatcaagaag tacaggagga gactcagggc agattccgcc tccttgggga tccagtagg	300

aacaactgct ccctgagcat cgtagacgcc aggaggaggg ataatggttc atacttcttt 360
cggatggaga gaggaagtac caaatacagt taaaaatctc cccagctctc tgtgcatgtg 420
acagacttga cccacaggcc caaaatcctc atccctggca ctctagaacc cggccactcc 480
aaaaacctga cctgctctgt gtcctggggc tgtgagcagg gaacaccccc gatcttctcc 540
tggttgtcag ctgccccac ctccctgggc cccaggacta ctactcctc ggtgctcata 600
atcacccac ggccccagga ccacggcacc aacctgacct gtcaggtgaa gttcgctgga 660
gctggtgtga ctacggagag aaccatccag ctcaacgtca cctatgttcc acagaaccca 720
acaactggta tctttccagg agatgggtca gggaaacaag agaccagagc aggagtgggt 780
catggggcca ttggaggagc tgggtgttaca gccctgctcg ctctttgtct ctgcctcatc 840
ttcttcatag tgaagacca caggaggaaa gcagccagga cagcagtggg caggaatgac 900
accacccta ccacagggtc agcctccccg aaacaccaga agaagtccaa gttacatggc 960
cccactgaaa cctcaagctg ttcaggtgcc gccctactg tggagatgga tgaggagctg 1020
cattatgctt ccctcaactt tcatgggatg aatccttcca aggacacctc caccgaatac 1080
tcagaggtca ggaccagtc cgggcatcat caccatcatc attga 1125

<210> 146
<211> 374
<212> ПРТ
<213> человеческая

<400> 146

Met Gly Trp Ser Cys Ile Ile Leu Phe Leu Val Ala Thr Ala Thr Gly
1 5 10 15

Val His Ser Asp Pro Asn Phe Trp Leu Gln Val Gln Glu Ser Val Thr
20 25 30

Val Gln Glu Gly Leu Cys Val Leu Val Pro Cys Thr Phe Phe His Pro
35 40 45

Ile Pro Tyr Tyr Asp Lys Asn Ser Pro Val His Gly Tyr Trp Phe Arg
50 55 60

Glu Gly Ala Ile Ile Ser Gly Asp Ser Pro Val Ala Thr Asn Lys Leu
65 70 75 80

Asp Gln Glu Val Gln Glu Glu Thr Gln Gly Arg Phe Arg Leu Leu Gly
85 90 95

Asp Pro Ser Arg Asn Asn Cys Ser Leu Ser Ile Val Asp Ala Arg Arg
100 105 110

Arg Asp Asn Gly Ser Tyr Phe Phe Arg Met Glu Arg Gly Ser Thr Lys
115 120 125

Tyr Ser Tyr Lys Ser Pro Gln Leu Ser Val His Val Thr Asp Leu Thr
130 135 140

His Arg Pro Lys Ile Leu Ile Pro Gly Thr Leu Glu Pro Gly His Ser
145 150 155 160

Lys Asn Leu Thr Cys Ser Val Ser Trp Ala Cys Glu Gln Gly Thr Pro
165 170 175

Pro Ile Phe Ser Trp Leu Ser Ala Ala Pro Thr Ser Leu Gly Pro Arg
180 185 190

Thr Thr His Ser Ser Val Leu Ile Ile Thr Pro Arg Pro Gln Asp His
195 200 205

Gly Thr Asn Leu Thr Cys Gln Val Lys Phe Ala Gly Ala Gly Val Thr
210 215 220

Thr Glu Arg Thr Ile Gln Leu Asn Val Thr Tyr Val Pro Gln Asn Pro
225 230 235 240

Thr Thr Gly Ile Phe Pro Gly Asp Gly Ser Gly Lys Gln Glu Thr Arg
245 250 255

Ala Gly Val Val His Gly Ala Ile Gly Gly Ala Gly Val Thr Ala Leu
260 265 270

Leu Ala Leu Cys Leu Cys Leu Ile Phe Phe Ile Val Lys Thr His Arg
275 280 285

Arg Lys Ala Ala Arg Thr Ala Val Gly Arg Asn Asp Thr His Pro Thr
290 295 300

Thr Gly Ser Ala Ser Pro Lys His Gln Lys Lys Ser Lys Leu His Gly
305 310 315 320

Pro Thr Glu Thr Ser Ser Cys Ser Gly Ala Ala Pro Thr Val Glu Met
325 330 335

Asp Glu Glu Leu His Tyr Ala Ser Leu Asn Phe His Gly Met Asn Pro
340 345 350

Ser Lys Asp Thr Ser Thr Glu Tyr Ser Glu Val Arg Thr Gln Ser Gly
355 360 365

His His His His His His
370

<210> 147
<211> 1083
<212> ДНК
<213> макака

<400> 147
atgccgctgc tgctactgct gcccctgctg tgggcagggg ccctggctat ggatccaaga 60
gtcaggctgg aagtgcagga gtcagtgaca gtacaggagg gtttgtgcgt ctttgtgccc 120
tgcactttct tccatcccggt accctaccac accaggaatt cccagttca tggttactgg 180
ttccgggaag gagccattgt atccttggac tctccagtgg ccacaaacaa gctagatcaa 240
gaagtacagg aggagaccca gggccgattc cgctccttg gggatcccag taggaacaac 300
tgctccctga gcatcgtaga tgccaggagg agggataacg gttcatactt ctttcggatg 360
gagaaaggaa gtaccaaata cagttacaaa tctaccagc tctctgtgca tgtgacagac 420
ttgaccaca ggccccaaat cctcatccct ggagccctag accctgacca ctccaaaaac 480
ctgacctgct ctgtgccctg ggctgtgag cagggaacac ctccaatctt ctctggatg 540
tcagctgccc ccacctccct gggcctcagg accactcact cctcggtgct cataatcacc 600
ccacggcccc aggaccagg caccaacctc acctgtcagg tgaagttccc tggagctggc 660
gtgaccagg agagaaccat ccagctcaat gtctcctatg cttcacagaa cccaagaact 720
gatatctttc taggagacgg ctcagggaac caaggagtgg ttcagggagc catcggggga 780
gctggtgtca cagtctgct cgctctttgt ctctgcctca tcttcttcac agtgaagact 840
cacaggagga aagcagccag gacagcagtg ggcaggatcg acaccaccc cgccacaggg 900
ccaacatcct cgaaacacca gaagaagtcc aagttacatg gcgccactga aacctcaggc 960
tgttcaggta ccacccttac tgtggagatg gatgaggagc tgcactacgc ttccctcaac 1020
tttcatggga tgaatccttc tgaggacacc tccaccgaat actcagaggt caggaccag 1080
tga 1083

<210> 148
<211> 505
<212> ПРТ
<213> искусственная

<220>
<223> HL H2C UD против CD33 x HL AF5

<400> 148

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

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

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

Ala Arg Ile Arg Ser Lys Tyr Asn Asn Tyr Ala Thr Tyr Tyr Ala Asp
 50 55 60

Ser Val Lys Asp Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Asn Thr
 65 70 75 80

Ala Tyr Leu Gln Met Asn Asn Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala Val Tyr
 85 90 95

Tyr Cys Val Arg His Gly Asn Phe Gly Asn Ser Tyr Ile Ser Tyr Trp
 100 105 110

Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly
 115 120 125

Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gln Thr Val Val
 130 135 140

Thr Gln Glu Pro Ser Leu Thr Val Ser Pro Gly Gly Thr Val Thr Leu
 145 150 155 160

Thr Cys Gly Ser Ser Thr Gly Ala Val Thr Ser Gly Tyr Tyr Pro Asn
 165 170 175

Trp Val Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Gly Leu Ile Gly Gly
 180 185 190

Thr Lys Phe Leu Ala Pro Gly Thr Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser Leu
 195 200 205

Leu Gly Gly Lys Ala Ala Leu Thr Leu Ser Gly Val Gln Pro Glu Asp
 210 215 220

Glu Ala Glu Tyr Tyr Cys Ala Leu Trp Tyr Ser Asn Arg Trp Val Phe
 225 230 235 240

Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gln
 245 250 255

Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala Ser
 260 265 270

Val	Lys	Val	Ser	Cys	Lys	Ala	Ser	Gly	Tyr	Thr	Phe	Thr	Asn	Tyr	Gly
		275					280					285			
Met	Asn	Trp	Val	Lys	Gln	Ala	Pro	Gly	Gln	Gly	Leu	Lys	Trp	Met	Gly
	290					295					300				
Trp	Ile	Asn	Thr	Tyr	Thr	Gly	Glu	Pro	Thr	Tyr	Ala	Asp	Asp	Phe	Lys
305					310					315					320
Gly	Arg	Val	Thr	Met	Thr	Ser	Asp	Thr	Ser	Thr	Ser	Thr	Ala	Tyr	Leu
				325					330					335	
Glu	Leu	His	Asn	Leu	Arg	Ser	Asp	Asp	Thr	Ala	Val	Tyr	Tyr	Cys	Ala
			340					345					350		
Arg	Trp	Ser	Trp	Ser	Asp	Gly	Tyr	Tyr	Val	Tyr	Phe	Asp	Tyr	Trp	Gly
		355					360					365			
Gln	Gly	Thr	Thr	Val	Thr	Val	Ser	Ser	Gly	Gly	Gly	Gly	Ser	Gly	Gly
	370					375					380				
Gly	Gly	Ser	Gly	Gly	Gly	Gly	Ser	Asp	Ile	Val	Met	Thr	Gln	Ser	Pro
385					390					395					400
Asp	Ser	Leu	Thr	Val	Ser	Leu	Gly	Glu	Arg	Thr	Thr	Ile	Asn	Cys	Lys
				405					410					415	
Ser	Ser	Gln	Ser	Val	Leu	Asp	Ser	Ser	Lys	Asn	Lys	Asn	Ser	Leu	Ala
			420					425					430		
Trp	Tyr	Gln	Gln	Lys	Pro	Gly	Gln	Pro	Pro	Lys	Leu	Leu	Leu	Ser	Trp
		435					440					445			
Ala	Ser	Thr	Arg	Glu	Ser	Gly	Ile	Pro	Asp	Arg	Phe	Ser	Gly	Ser	Gly
	450					455					460				
Ser	Gly	Thr	Asp	Phe	Thr	Leu	Thr	Ile	Asp	Ser	Leu	Gln	Pro	Glu	Asp
465					470					475					480
Ser	Ala	Thr	Tyr	Tyr	Cys	Gln	Gln	Ser	Ala	His	Phe	Pro	Ile	Thr	Phe
				485					490					495	
Gly	Gln	Gly	Thr	Arg	Leu	Glu	Ile	Lys							
			500					505							

<210> 149
 <211> 1515
 <212> ДНК
 <213> искусственная

<220>

<223> HL H2C UD против CD33 x HL AF5

<400> 149

gaggtgcagc	tggtcgagtc	tggaggagga	ttggtgcagc	ctggaggggc	attgaaactc	60
tcatgtgcag	cctctggatt	caccttcaat	aagtacgcca	tgaactgggt	ccgccagggt	120
ccaggaaagg	gtttggaatg	ggttgctcgc	ataagaagta	aatataataa	ttatgcaaca	180
tattatgccg	attcagtga	agacagggtc	accatctcca	gagatgattc	aaaaaacact	240
gcctatctac	aatgaacaa	cttgaaaact	gaggacactg	ccgtgtacta	ctgtgtgaga	300
catgggaact	tcggtaatag	ctacatatcc	tactgggctt	actggggcca	agggactctg	360
gtcaccgtct	cctcagggtg	tggtggttct	ggcggcggcg	gctccgggtg	tggtggttct	420
cagactgttg	tgactcagga	accttcactc	accgtatcac	ctggtggaac	agtcacactc	480
acttgtggct	cctcgactgg	ggctgttaca	tctggctact	acccaaactg	ggtccaacaa	540
aaaccaggtc	aggcaccg	tggtctaata	ggtgggacta	agttcctcgc	ccccggtact	600
cctgccagat	tctcaggctc	cctgcttgga	ggcaaggctg	ccctcaccct	ctcaggggta	660
cagccagagg	atgaggcaga	atattactgt	gctctatggt	acagcaaccg	ctgggtgttc	720
ggtggaggaa	ccaaactgac	tgtcctatcc	ggaggtggtg	gctcccagggt	gcagctggtc	780
cagtctggag	ctgaggtgaa	gaagcctgga	gcgtcagtca	aggtctcctg	caaggctagc	840
gggtatacct	tcacaaacta	tggaatgaac	tgggtgaagc	aggctccagg	acagggttta	900
aagtggatgg	gctggataaa	cacctacact	ggagagccaa	catatgctga	tgacttcaag	960
ggacgggtta	ccatgacttc	ggatacctct	accagcactg	cctatttgga	actccacaac	1020
ctcagaagtg	atgacacggc	tgtatattac	tgtgcgcgct	ggagttggag	tgatgggttac	1080
tacgtttact	ttgactactg	gggccaaggc	actacggtca	ccgtctcctc	aggtgggtggt	1140
ggttctggcg	gcggcggtc	cgggtggtggt	ggttctgaca	tcgtgatgac	acagtctcca	1200
gactccctga	ctgtgtctct	gggcgagagg	accaccatca	actgcaagtc	cagccagagt	1260
gttttagaca	gctccaagaa	taagaactcc	ttagcttggt	accagcagaa	accaggacag	1320
cctcctaaat	tactcctttc	ctgggcatct	acgcgggaat	ccgggatccc	tgaccgattc	1380
agtggcagcg	ggtctgggac	agatttcact	ctcactattg	acagcctgca	gcctgaagat	1440
tctgcaactt	actattgtca	acagtctgcc	cacttcccga	tcacctttgg	ccaagggaca	1500
cgactggaga	ttaaa					1515

<210> 150

<211> 505

<212> ПРТ

<213> искусственная

<220>

<223> HL F12Q UD против CD33 x HL AF5

<400> 150

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

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

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

Ala Arg Ile Arg Ser Lys Tyr Asn Asn Tyr Ala Thr Tyr Tyr Ala Asp
50 55 60

Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Asn Thr
65 70 75 80

Ala Tyr Leu Gln Met Asn Asn Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala Val Tyr
85 90 95

Tyr Cys Val Arg His Gly Asn Phe Gly Asn Ser Tyr Val Ser Trp Trp
100 105 110

Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly
115 120 125

Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gln Thr Val Val
130 135 140

Thr Gln Glu Pro Ser Leu Thr Val Ser Pro Gly Gly Thr Val Thr Leu
145 150 155 160

Thr Cys Gly Ser Ser Thr Gly Ala Val Thr Ser Gly Asn Tyr Pro Asn
165 170 175

Trp Val Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Gly Leu Ile Gly Gly
180 185 190

Thr Lys Phe Leu Ala Pro Gly Thr Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser Leu
195 200 205

Leu Gly Gly Lys Ala Ala Leu Thr Leu Ser Gly Val Gln Pro Glu Asp
210 215 220

Glu Ala Glu Tyr Tyr Cys Val Leu Trp Tyr Ser Asn Arg Trp Val Phe
225 230 235 240

Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gln
 245 250 255

Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala Ser
 260 265 270

Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asn Tyr Gly
 275 280 285

Met Asn Trp Val Lys Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Lys Trp Met Gly
 290 295 300

Trp Ile Asn Thr Tyr Thr Gly Glu Pro Thr Tyr Ala Asp Asp Phe Lys
 305 310 315 320

Gly Arg Val Thr Met Thr Ser Asp Thr Ser Thr Ser Thr Ala Tyr Leu
 325 330 335

Glu Leu His Asn Leu Arg Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala
 340 345 350

Arg Trp Ser Trp Ser Asp Gly Tyr Tyr Val Tyr Phe Asp Tyr Trp Gly
 355 360 365

Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly
 370 375 380

Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro
 385 390 395 400

Asp Ser Leu Thr Val Ser Leu Gly Glu Arg Thr Thr Ile Asn Cys Lys
 405 410 415

Ser Ser Gln Ser Val Leu Asp Ser Ser Lys Asn Lys Asn Ser Leu Ala
 420 425 430

Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro Lys Leu Leu Leu Ser Trp
 435 440 445

Ala Ser Thr Arg Glu Ser Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly
 450 455 460

Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Asp Ser Leu Gln Pro Glu Asp
 465 470 475 480

Ser Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Ala His Phe Pro Ile Thr Phe
 485 490 495

Gly Gln Gly Thr Arg Leu Glu Ile Lys
500 505

<210> 151
<211> 1515
<212> ДНК
<213> искусственная

<220>
<223> HL F12Q UD против CD33 x HL AF5

<400> 151
gaggtgcagc tggctcgagtc tggaggagga ttggtgcagc ctggaggggc attgaaactc 60
tcatgtgcag cctctggatt caccttcaat agctacgcca tgaactgggt ccgccaggct 120
ccaggaaagg gtttggaatg ggttgctcgc ataagaagta aatataataa ttatgcaaca 180
tattatgccg attcagtgaag aggcagggtc accatctcca gagatgattc aaaaaacact 240
gcctatctac aaatgaacaa cttgaaaact gaggacactg ccgtgtacta ctgtgtgaga 300
catgggaact tcggtaatag ctacgtttcc tgggtgggctt actggggcca agggactctg 360
gtcaccgtct cctcagggtg tgggtggttct ggcggcggcg gctccgggtg tgggtggttct 420
cagactgttg tgactcagga accttcaact accgtatcac ctgggtggaac agtcacactc 480
acttggtggct cctcgactgg ggctgttaca tctggcaact acccaaactg ggtccaacaa 540
aaaccaggtc aggcaccccg tgggtctaata ggtgggacta agttcctcgc ccccggtact 600
cctgccagat tctcaggctc cctgcttga ggcaaggctg ccctcacct ctcaggggta 660
cagccagagg atgaggcaga atattactgt gttctatggt acagcaaccg ctgggtgttc 720
ggtggaggaa ccaaactgac tgtcctatcc ggaggtgggt gctcccagggt gcagctggtc 780
cagtctggag ctgaggtgaa gaagcctgga gcgtcagtcagggtctcctg caaggctagc 840
gggtatacct tcacaaacta tggaatgaac tgggtgaagc aggtccagg acaggggttta 900
aagtggatgg gctggataaa cacctacact ggagagccaa catatgctga tgacttcaag 960
ggacgggtta ccatgacttc ggatacctct accagcactg cctatttgga actccacaac 1020
ctcagaagtg atgacacggc tgtatattac tgtgcgcgct ggagttggag tgatggttac 1080
tacgtttact ttgactactg gggccaaggc actacggtca ccgtctcctc aggtggtggt 1140
ggttctggcg gcggcggtc cggtggtggt ggttctgaca tcgtgatgac acagtctcca 1200
gactccctga ctgtgtctct gggcgagagg accaccatca actgcaagtc cagccagagt 1260
gttttagaca gtcceaagaa taagaactcc ttagcttgggt accagcagaa accaggacag 1320
cctcctaaat tactcctttc ctgggcatct acgcgggaat ccgggatccc tgaccgattc 1380
agtggcagcg ggtctgggac agatttcact ctactattg acagcctgca gcctgaagat 1440
tctgcaactt actattgtca acagtctgcc cacttcccga tcacctttgg ccaagggaca 1500
cgactggaga ttaaa 1515

<210> 152
<211> 505
<212> ПРТ
<213> искусственная

<220>

<223> HL I2C UD против CD33 x HL AF5

<400> 152

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

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

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

Ala Arg Ile Arg Ser Lys Tyr Asn Asn Tyr Ala Thr Tyr Tyr Ala Asp
50 55 60

Ser Val Lys Asp Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Asn Thr
65 70 75 80

Ala Tyr Leu Gln Met Asn Asn Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala Val Tyr
85 90 95

Tyr Cys Val Arg His Gly Asn Phe Gly Asn Ser Tyr Ile Ser Tyr Trp
100 105 110

Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly
115 120 125

Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gln Thr Val Val
130 135 140

Thr Gln Glu Pro Ser Leu Thr Val Ser Pro Gly Gly Thr Val Thr Leu
145 150 155 160

Thr Cys Gly Ser Ser Thr Gly Ala Val Thr Ser Gly Asn Tyr Pro Asn
165 170 175

Trp Val Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Gly Leu Ile Gly Gly
180 185 190

Thr Lys Phe Leu Ala Pro Gly Thr Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser Leu
195 200 205

Leu	Gly	Gly	Lys	Ala	Ala	Leu	Thr	Leu	Ser	Gly	Val	Gln	Pro	Glu	Asp		
	210					215					220						
Glu	Ala	Glu	Tyr	Tyr	Cys	Val	Leu	Trp	Tyr	Ser	Asn	Arg	Trp	Val	Phe		
	225				230					235					240		
Gly	Gly	Gly	Thr	Lys	Leu	Thr	Val	Leu	Ser	Gly	Gly	Gly	Gly	Ser	Gln		
				245					250					255			
Val	Gln	Leu	Val	Gln	Ser	Gly	Ala	Glu	Val	Lys	Lys	Pro	Gly	Ala	Ser		
			260					265					270				
Val	Lys	Val	Ser	Cys	Lys	Ala	Ser	Gly	Tyr	Thr	Phe	Thr	Asn	Tyr	Gly		
		275					280					285					
Met	Asn	Trp	Val	Lys	Gln	Ala	Pro	Gly	Gln	Gly	Leu	Lys	Trp	Met	Gly		
	290					295					300						
Trp	Ile	Asn	Thr	Tyr	Thr	Gly	Glu	Pro	Thr	Tyr	Ala	Asp	Asp	Phe	Lys		
	305				310					315					320		
Gly	Arg	Val	Thr	Met	Thr	Ser	Asp	Thr	Ser	Thr	Ser	Thr	Ala	Tyr	Leu		
				325					330					335			
Glu	Leu	His	Asn	Leu	Arg	Ser	Asp	Asp	Thr	Ala	Val	Tyr	Tyr	Cys	Ala		
			340					345					350				
Arg	Trp	Ser	Trp	Ser	Asp	Gly	Tyr	Tyr	Val	Tyr	Phe	Asp	Tyr	Trp	Gly		
		355					360					365					
Gln	Gly	Thr	Thr	Val	Thr	Val	Ser	Ser	Gly	Gly	Gly	Gly	Ser	Gly	Gly		
	370					375					380						
Gly	Gly	Ser	Gly	Gly	Gly	Gly	Ser	Asp	Ile	Val	Met	Thr	Gln	Ser	Pro		
	385				390					395					400		
Asp	Ser	Leu	Thr	Val	Ser	Leu	Gly	Glu	Arg	Thr	Thr	Ile	Asn	Cys	Lys		
				405					410					415			
Ser	Ser	Gln	Ser	Val	Leu	Asp	Ser	Ser	Lys	Asn	Lys	Asn	Ser	Leu	Ala		
			420					425					430				
Trp	Tyr	Gln	Gln	Lys	Pro	Gly	Gln	Pro	Pro	Lys	Leu	Leu	Leu	Ser	Trp		
		435					440					445					
Ala	Ser	Thr	Arg	Glu	Ser	Gly	Ile	Pro	Asp	Arg	Phe	Ser	Gly	Ser	Gly		
	450					455					460						

Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Asp Ser Leu Gln Pro Glu Asp
465 470 475 480

Ser Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Ala His Phe Pro Ile Thr Phe
485 490 495

Gly Gln Gly Thr Arg Leu Glu Ile Lys
500 505

<210> 153
<211> 1515
<212> ДНК
<213> искусственная

<220>
<223> HL I2C UD против CD33 x HL AF5

<400> 153
gaggtgcagc tggtcgagtc tggaggagga ttggtgcagc ctggagggtc attgaaactc 60
tcatgtgcag cctctggatt caccttcaat aagtacgcc aagaactgggt ccgccaggct 120
ccaggaaagg gtttggaatg ggttgctcgc ataagaagta aatataataa ttatgcaaca 180
tattatgccg attcagtga agacagggtc accatctcca gagatgattc aaaaaaact 240
gcctatctac aaatgaacaa cttgaaaact gaggacactg ccgtgtacta ctgtgtgaga 300
catgggaact tcggtaatag ctacatatcc tactgggctt actggggcca agggactctg 360
gtcacctgtc cctcagggtg tgggtggttct ggcggcggcg gctccgggtg tgggtggttct 420
cagactgttg tgactcagga accttcactc accgtatcac ctggtggaac agtcacactc 480
acttggtggc cctcgactgg ggctgttaca tctggcaact acccaaactg ggtccaacaa 540
aaaccaggtc aggcaccccg tgggtctaata ggtgggacta agttcctcgc ccccggtact 600
cctgccagat tctcaggctc cctgcttgga ggcaaggctg ccctcacctc ctcaggggta 660
cagccagagg atgaggcaga atattactgt gttctatggt acagcaaccg ctgggtgttc 720
ggtggaggaa ccaaactgac tgtcctatcc ggagggtggtg gctcccagggt gcagctggtc 780
cagtctggag ctgagggtga gaagcctgga gcgtcagtca aggtctcctg caaggctagc 840
gggtatacct tcacaaacta tggaatgaac tgggtgaagc aggtccagg acagggttta 900
aagtggatgg gctggataaa cacctacact ggagagccaa catatgctga tgacttcaag 960
ggacgggtta ccatgacttc ggatacctct accagcactg cctatttgga actccacaac 1020
ctcagaagtg atgacacggc tgtatattac tgtgcgcgct ggagttggag tgatggttac 1080
tacgtttact ttgactactg gggccaaggc actacggtca ccgtctcctc aggtgggtgg 1140
ggttctggcg gcggcggtc cggtgggtgg ggttctgaca tcgtgatgac acagtctcca 1200
gactccctga ctgtgtctct gggcgagagg accaccatca actgcaagtc cagccagagt 1260
gttttagaca gtcceaagaa taagaactcc ttagcttggg accagcagaa accaggacag 1320

cctcctaaat tactcctttc ctgggcatct acgcgggaat ccgggatccc tgaccgattc 1380
 agtggcagcg ggtctgggac agatttcact ctactattg acagcctgca gcctgaagat 1440
 tctgcaactt actattgtca acagtctgcc cacttcccga tcacctttgg ccaagggaca 1500
 cgactggaga ttaaa 1515

<210> 154
 <211> 109
 <212> ПРТ
 <213> искусственная

<220>
 <223> VL F6A

<400> 154

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

Thr Val Thr Leu Thr Cys Gly Ser Ser Thr Gly Ala Val Thr Ser Gly
 20 25 30

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

Leu Ile Gly Gly Thr Lys Phe Leu Ala Pro Gly Thr Pro Ala Arg Phe
 50 55 60

Ser Gly Ser Leu Leu Gly Gly Lys Ala Ala Leu Thr Leu Ser Gly Val
 65 70 75 80

Gln Pro Glu Asp Glu Ala Glu Tyr Tyr Cys Ala Leu Trp Tyr Ser Asn
 85 90 95

Arg Trp Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu
 100 105

<210> 155
 <211> 125
 <212> ПРТ
 <213> искусственная

<220>
 <223> VH F6A

<400> 155

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

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

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

Ala Arg Ile Arg Ser Lys Tyr Asn Asn Tyr Ala Thr Tyr Tyr Ala Asp
50 55 60

Ser Val Lys Ser Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Asn Thr
65 70 75 80

Ala Tyr Leu Gln Met Asn Asn Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala Val Tyr
85 90 95

Tyr Cys Val Arg His Gly Asn Phe Gly Asn Ser Tyr Val Ser Phe Phe
100 105 110

Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120 125

<210> 156
<211> 249
<212> ПРТ
<213> искусственная

<220>
<223> VH-VL F6A

<400> 156

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

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

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

Ala Arg Ile Arg Ser Lys Tyr Asn Asn Tyr Ala Thr Tyr Tyr Ala Asp
50 55 60

Ser Val Lys Ser Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Asn Thr
65 70 75 80

Ala Tyr Leu Gln Met Asn Asn Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala Val Tyr
85 90 95

Tyr Cys Val Arg His Gly Asn Phe Gly Asn Ser Tyr Val Ser Phe Phe
100 105 110

Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly
 115 120 125

Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gln Thr Val Val
 130 135 140

Thr Gln Glu Pro Ser Leu Thr Val Ser Pro Gly Gly Thr Val Thr Leu
 145 150 155 160

Thr Cys Gly Ser Ser Thr Gly Ala Val Thr Ser Gly Tyr Tyr Pro Asn
 165 170 175

Trp Val Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Gly Leu Ile Gly Gly
 180 185 190

Thr Lys Phe Leu Ala Pro Gly Thr Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser Leu
 195 200 205

Leu Gly Gly Lys Ala Ala Leu Thr Leu Ser Gly Val Gln Pro Glu Asp
 210 215 220

Glu Ala Glu Tyr Tyr Cys Ala Leu Trp Tyr Ser Asn Arg Trp Val Phe
 225 230 235 240

Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu
 245

<210> 157
 <211> 109
 <212> ПРТ
 <213> искусственная

<220>
 <223> VL-P F6A

<400> 157

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

Thr Val Thr Leu Thr Cys Gly Ser Ser Thr Gly Ala Val Thr Ser Gly
 20 25 30

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

Leu Ile Gly Gly Thr Lys Phe Leu Ala Pro Gly Thr Pro Ala Arg Phe
 50 55 60

Ser Gly Ser Leu Leu Gly Gly Lys Ala Ala Leu Thr Leu Ser Gly Val
 65 70 75 80

Gln Pro Glu Asp Glu Ala Glu Tyr Tyr Cys Ala Leu Trp Tyr Ser Asn
85 90 95

Arg Trp Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu
100 105

<210> 158
<211> 125
<212> ПРТ
<213> искусственная

<220>
<223> VH-P F6A

<400> 158

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

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

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

Ala Arg Ile Arg Ser Lys Tyr Asn Asn Tyr Ala Thr Tyr Tyr Ala Asp
50 55 60

Ser Val Lys Ser Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Asn Thr
65 70 75 80

Ala Tyr Leu Gln Met Asn Asn Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala Val Tyr
85 90 95

Tyr Cys Val Arg His Gly Asn Phe Gly Asn Ser Tyr Val Ser Phe Phe
100 105 110

Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120 125

<210> 159
<211> 249
<212> ПРТ
<213> искусственная

<220>
<223> VH-VL-P F6A

<400> 159

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

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

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

Ala Arg Ile Arg Ser Lys Tyr Asn Asn Tyr Ala Thr Tyr Tyr Ala Asp
50 55 60

Ser Val Lys Ser Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Asn Thr
65 70 75 80

Ala Tyr Leu Gln Met Asn Asn Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala Val Tyr
85 90 95

Tyr Cys Val Arg His Gly Asn Phe Gly Asn Ser Tyr Val Ser Phe Phe
100 105 110

Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly
115 120 125

Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Leu Val Val
130 135 140

Thr Gln Glu Pro Ser Leu Thr Val Ser Pro Gly Gly Thr Val Thr Leu
145 150 155 160

Thr Cys Gly Ser Ser Thr Gly Ala Val Thr Ser Gly Tyr Tyr Pro Asn
165 170 175

Trp Val Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Gly Leu Ile Gly Gly
180 185 190

Thr Lys Phe Leu Ala Pro Gly Thr Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser Leu
195 200 205

Leu Gly Gly Lys Ala Ala Leu Thr Leu Ser Gly Val Gln Pro Glu Asp
210 215 220

Glu Ala Glu Tyr Tyr Cys Ala Leu Trp Tyr Ser Asn Arg Trp Val Phe
225 230 235 240

Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu
245

<210> 160

<211> 109

<212> ПРТ
<213> искусственная

<220>
<223> VL H2C

<400> 160

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

Thr Val Thr Leu Thr Cys Gly Ser Ser Thr Gly Ala Val Thr Ser Gly
20 25 30

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

Leu Ile Gly Gly Thr Lys Phe Leu Ala Pro Gly Thr Pro Ala Arg Phe
50 55 60

Ser Gly Ser Leu Leu Gly Gly Lys Ala Ala Leu Thr Leu Ser Gly Val
65 70 75 80

Gln Pro Glu Asp Glu Ala Glu Tyr Tyr Cys Ala Leu Trp Tyr Ser Asn
85 90 95

Arg Trp Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu
100 105

<210> 161
<211> 125
<212> ПРТ
<213> искусственная

<220>
<223> VH H2C

<400> 161

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

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

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

Ala Arg Ile Arg Ser Lys Tyr Asn Asn Tyr Ala Thr Tyr Tyr Ala Asp
50 55 60

Ser Val Lys Asp Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Asn Thr
65 70 75 80

Ala Tyr Leu Gln Met Asn Asn Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala Val Tyr
85 90 95

Tyr Cys Val Arg His Gly Asn Phe Gly Asn Ser Tyr Ile Ser Tyr Trp
100 105 110

Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120 125

<210> 162
<211> 249
<212> ПРТ
<213> искусственная

<220>
<223> VH-VL H2C

<400> 162

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

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

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

Ala Arg Ile Arg Ser Lys Tyr Asn Asn Tyr Ala Thr Tyr Tyr Ala Asp
50 55 60

Ser Val Lys Asp Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Asn Thr
65 70 75 80

Ala Tyr Leu Gln Met Asn Asn Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala Val Tyr
85 90 95

Tyr Cys Val Arg His Gly Asn Phe Gly Asn Ser Tyr Ile Ser Tyr Trp
100 105 110

Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly
115 120 125

Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gln Thr Val Val
130 135 140

Thr Gln Glu Pro Ser Leu Thr Val Ser Pro Gly Gly Thr Val Thr Leu
145 150 155 160

Thr Cys Gly Ser Ser Thr Gly Ala Val Thr Ser Gly Tyr Tyr Pro Asn
165 170 175

Trp Val Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Gly Leu Ile Gly Gly
180 185 190

Thr Lys Phe Leu Ala Pro Gly Thr Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser Leu
195 200 205

Leu Gly Gly Lys Ala Ala Leu Thr Leu Ser Gly Val Gln Pro Glu Asp
210 215 220

Glu Ala Glu Tyr Tyr Cys Ala Leu Trp Tyr Ser Asn Arg Trp Val Phe
225 230 235 240

Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu
245

<210> 163
<211> 109
<212> ПРТ
<213> искусственная

<220>
<223> VL-P H2C

<400> 163

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

Thr Val Thr Leu Thr Cys Gly Ser Ser Thr Gly Ala Val Thr Ser Gly
20 25 30

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

Leu Ile Gly Gly Thr Lys Phe Leu Ala Pro Gly Thr Pro Ala Arg Phe
50 55 60

Ser Gly Ser Leu Leu Gly Gly Lys Ala Ala Leu Thr Leu Ser Gly Val
65 70 75 80

Gln Pro Glu Asp Glu Ala Glu Tyr Tyr Cys Ala Leu Trp Tyr Ser Asn
85 90 95

Arg Trp Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu
100 105

<210> 164
<211> 125

<212> ПРТ
<213> искусственная

<220>
<223> VH-P H2C

<400> 164

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

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

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

Ala Arg Ile Arg Ser Lys Tyr Asn Asn Tyr Ala Thr Tyr Tyr Ala Asp
50 55 60

Ser Val Lys Asp Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Asn Thr
65 70 75 80

Ala Tyr Leu Gln Met Asn Asn Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala Val Tyr
85 90 95

Tyr Cys Val Arg His Gly Asn Phe Gly Asn Ser Tyr Ile Ser Tyr Trp
100 105 110

Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120 125

<210> 165
<211> 249
<212> ПРТ
<213> искусственная

<220>
<223> VH-VL-P H2C

<400> 165

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

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

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

Ala Arg Ile Arg Ser Lys Tyr Asn Asn Tyr Ala Thr Tyr Tyr Ala Asp
50 55 60

Ser Val Lys Asp Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Asn Thr
65 70 75 80

Ala Tyr Leu Gln Met Asn Asn Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala Val Tyr
85 90 95

Tyr Cys Val Arg His Gly Asn Phe Gly Asn Ser Tyr Ile Ser Tyr Trp
100 105 110

Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly
115 120 125

Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Leu Val Val
130 135 140

Thr Gln Glu Pro Ser Leu Thr Val Ser Pro Gly Gly Thr Val Thr Leu
145 150 155 160

Thr Cys Gly Ser Ser Thr Gly Ala Val Thr Ser Gly Tyr Tyr Pro Asn
165 170 175

Trp Val Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Gly Leu Ile Gly Gly
180 185 190

Thr Lys Phe Leu Ala Pro Gly Thr Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser Leu
195 200 205

Leu Gly Gly Lys Ala Ala Leu Thr Leu Ser Gly Val Gln Pro Glu Asp
210 215 220

Glu Ala Glu Tyr Tyr Cys Ala Leu Trp Tyr Ser Asn Arg Trp Val Phe
225 230 235 240

Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu
245

<210> 166
<211> 109
<212> ПРТ
<213> искусственная

<220>
<223> VL H1E

<400> 166

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

Thr	Val	Thr	Leu	Thr	Cys	Gly	Ser	Ser	Thr	Gly	Ala	Val	Thr	Ser	Gly
			20					25					30		
Tyr	Tyr	Pro	Asn	Trp	Val	Gln	Gln	Lys	Pro	Gly	Gln	Ala	Pro	Arg	Gly
		35					40					45			
Leu	Ile	Gly	Gly	Thr	Lys	Phe	Leu	Ala	Pro	Gly	Thr	Pro	Ala	Arg	Phe
	50					55					60				
Ser	Gly	Ser	Leu	Leu	Gly	Gly	Lys	Ala	Ala	Leu	Thr	Leu	Ser	Gly	Val
65					70					75					80
Gln	Pro	Glu	Asp	Glu	Ala	Glu	Tyr	Tyr	Cys	Ala	Leu	Trp	Tyr	Ser	Asn
				85					90					95	
Arg	Trp	Val	Phe	Gly	Gly	Gly	Thr	Lys	Leu	Thr	Val	Leu			
			100					105							
<210>	167														
<211>	125														
<212>	ПРТ														
<213>	искусственная														
<220>															
<223>	VH H1E														
<400>	167														
Glu	Val	Gln	Leu	Val	Glu	Ser	Gly	Gly	Gly	Leu	Glu	Gln	Pro	Gly	Gly
1				5					10					15	
Ser	Leu	Lys	Leu	Ser	Cys	Ala	Ala	Ser	Gly	Phe	Thr	Phe	Asn	Ser	Tyr
			20					25					30		
Ala	Met	Asn	Trp	Val	Arg	Gln	Ala	Pro	Gly	Lys	Gly	Leu	Glu	Trp	Val
		35					40					45			
Ala	Arg	Ile	Arg	Ser	Lys	Tyr	Asn	Asn	Tyr	Ala	Thr	Tyr	Tyr	Ala	Asp
	50					55					60				
Ser	Val	Lys	Gly	Arg	Phe	Thr	Ile	Ser	Arg	Asp	Asp	Ser	Lys	Asn	Thr
65					70					75					80
Ala	Tyr	Leu	Gln	Met	Asn	Asn	Leu	Lys	Thr	Glu	Asp	Thr	Ala	Val	Tyr
				85					90					95	
Tyr	Cys	Val	Arg	His	Gly	Asn	Phe	Gly	Asn	Ser	Tyr	Leu	Ser	Phe	Trp
			100					105						110	
Ala	Tyr	Trp	Gly	Gln	Gly	Thr	Leu	Val	Thr	Val	Ser	Ser			
		115					120					125			

<210> 168
<211> 249
<212> ПРТ
<213> искусственная

<220>
<223> VH-VL H1E

<400> 168

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

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

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

Ala Arg Ile Arg Ser Lys Tyr Asn Asn Tyr Ala Thr Tyr Tyr Ala Asp
50 55 60

Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Asn Thr
65 70 75 80

Ala Tyr Leu Gln Met Asn Asn Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala Val Tyr
85 90 95

Tyr Cys Val Arg His Gly Asn Phe Gly Asn Ser Tyr Leu Ser Phe Trp
100 105 110

Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly
115 120 125

Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gln Thr Val Val
130 135 140

Thr Gln Glu Pro Ser Leu Thr Val Ser Pro Gly Gly Thr Val Thr Leu
145 150 155 160

Thr Cys Gly Ser Ser Thr Gly Ala Val Thr Ser Gly Tyr Tyr Pro Asn
165 170 175

Trp Val Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Gly Leu Ile Gly Gly
180 185 190

Thr Lys Phe Leu Ala Pro Gly Thr Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser Leu
195 200 205

Leu Gly Gly Lys Ala Ala Leu Thr Leu Ser Gly Val Gln Pro Glu Asp
210 215 220

Glu Ala Glu Tyr Tyr Cys Ala Leu Trp Tyr Ser Asn Arg Trp Val Phe
225 230 235 240

Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu
245

<210> 169
<211> 109
<212> ПРТ
<213> искусственная

<220>
<223> VL-P H1E

<400> 169

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

Thr Val Thr Leu Thr Cys Gly Ser Ser Thr Gly Ala Val Thr Ser Gly
20 25 30

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

Leu Ile Gly Gly Thr Lys Phe Leu Ala Pro Gly Thr Pro Ala Arg Phe
50 55 60

Ser Gly Ser Leu Leu Gly Gly Lys Ala Ala Leu Thr Leu Ser Gly Val
65 70 75 80

Gln Pro Glu Asp Glu Ala Glu Tyr Tyr Cys Ala Leu Trp Tyr Ser Asn
85 90 95

Arg Trp Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu
100 105

<210> 170
<211> 125
<212> ПРТ
<213> искусственная

<220>
<223> VH-P H1E

<400> 170

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

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

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

Ala Arg Ile Arg Ser Lys Tyr Asn Asn Tyr Ala Thr Tyr Tyr Ala Asp
50 55 60

Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Asn Thr
65 70 75 80

Ala Tyr Leu Gln Met Asn Asn Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala Val Tyr
85 90 95

Tyr Cys Val Arg His Gly Asn Phe Gly Asn Ser Tyr Leu Ser Phe Trp
100 105 110

Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120 125

<210> 171
<211> 249
<212> ПРТ
<213> искусственная

<220>
<223> VH-VL-P H1E

<400> 171

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

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

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

Ala Arg Ile Arg Ser Lys Tyr Asn Asn Tyr Ala Thr Tyr Tyr Ala Asp
50 55 60

Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Asn Thr
65 70 75 80

Ala Tyr Leu Gln Met Asn Asn Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala Val Tyr
85 90 95

Tyr Cys Val Arg His Gly Asn Phe Gly Asn Ser Tyr Leu Ser Phe Trp
100 105 110

Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly
115 120 125

Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Leu Val Val
130 135 140

Thr Gln Glu Pro Ser Leu Thr Val Ser Pro Gly Gly Thr Val Thr Leu
145 150 155 160

Thr Cys Gly Ser Ser Thr Gly Ala Val Thr Ser Gly Tyr Tyr Pro Asn
165 170 175

Trp Val Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Gly Leu Ile Gly Gly
180 185 190

Thr Lys Phe Leu Ala Pro Gly Thr Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser Leu
195 200 205

Leu Gly Gly Lys Ala Ala Leu Thr Leu Ser Gly Val Gln Pro Glu Asp
210 215 220

Glu Ala Glu Tyr Tyr Cys Ala Leu Trp Tyr Ser Asn Arg Trp Val Phe
225 230 235 240

Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu
245

<210> 172
<211> 125
<212> ПРТ
<213> искусственная

<220>
<223> VL G4H

<400> 172

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

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

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

Ala Arg Ile Arg Ser Lys Tyr Asn Asn Tyr Ala Thr Tyr Tyr Ala Asp
50 55 60

Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Asn Thr
65 70 75 80

Ala Tyr Leu Gln Met Asn Asn Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala Val Tyr
85 90 95

Tyr Cys Val Arg His Gly Asn Phe Gly Asn Ser Tyr Leu Ser Tyr Phe
100 105 110

Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120 125

<210> 173

<211> 125

<212> ПРТ

<213> искусственная

<220>

<223> VH G4H

<400> 173

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

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

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

Ala Arg Ile Arg Ser Lys Tyr Asn Asn Tyr Ala Thr Tyr Tyr Ala Asp
50 55 60

Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Asn Thr
65 70 75 80

Ala Tyr Leu Gln Met Asn Asn Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala Val Tyr
85 90 95

Tyr Cys Val Arg His Gly Asn Phe Gly Asn Ser Tyr Leu Ser Tyr Phe
100 105 110

Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120 125

<210> 174

<211> 249

<212> ПРТ

<213> искусственная

<220>

<223> VH-VL G4H

<400> 174

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

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

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

Ala Arg Ile Arg Ser Lys Tyr Asn Asn Tyr Ala Thr Tyr Tyr Ala Asp
50 55 60

Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Asn Thr
65 70 75 80

Ala Tyr Leu Gln Met Asn Asn Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala Val Tyr
85 90 95

Tyr Cys Val Arg His Gly Asn Phe Gly Asn Ser Tyr Leu Ser Tyr Phe
100 105 110

Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly
115 120 125

Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gln Thr Val Val
130 135 140

Thr Gln Glu Pro Ser Leu Thr Val Ser Pro Gly Gly Thr Val Thr Leu
145 150 155 160

Thr Cys Gly Ser Ser Thr Gly Ala Val Thr Ser Gly Tyr Tyr Pro Asn
165 170 175

Trp Val Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Gly Leu Ile Gly Gly
180 185 190

Thr Lys Phe Leu Ala Pro Gly Thr Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser Leu
195 200 205

Leu Gly Gly Lys Ala Ala Leu Thr Leu Ser Gly Val Gln Pro Glu Asp
210 215 220

Glu Ala Glu Tyr Tyr Cys Ala Leu Trp Tyr Ser Asn Arg Trp Val Phe
225 230 235 240

Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu
245

<210> 175
<211> 109
<212> ПРТ
<213> искусственная

<220>
<223> VL-P G4H

<400> 175

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

Thr Val Thr Leu Thr Cys Gly Ser Ser Thr Gly Ala Val Thr Ser Gly
20 25 30

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

Leu Ile Gly Gly Thr Lys Phe Leu Ala Pro Gly Thr Pro Ala Arg Phe
50 55 60

Ser Gly Ser Leu Leu Gly Gly Lys Ala Ala Leu Thr Leu Ser Gly Val
65 70 75 80

Gln Pro Glu Asp Glu Ala Glu Tyr Tyr Cys Ala Leu Trp Tyr Ser Asn
85 90 95

Arg Trp Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu
100 105

<210> 176
<211> 125
<212> ПРТ
<213> искусственная

<220>
<223> VH-P G4H

<400> 176

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

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

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

Ala Arg Ile Arg Ser Lys Tyr Asn Asn Tyr Ala Thr Tyr Tyr Ala Asp
50 55 60

Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Asn Thr
65 70 75 80

Ala Tyr Leu Gln Met Asn Asn Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala Val Tyr
85 90 95

Tyr Cys Val Arg His Gly Asn Phe Gly Asn Ser Tyr Leu Ser Tyr Phe
100 105 110

Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120 125

<210> 177
<211> 249
<212> ПРТ
<213> искусственная

<220>
<223> VH-VL-P G4H

<400> 177

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

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

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

Ala Arg Ile Arg Ser Lys Tyr Asn Asn Tyr Ala Thr Tyr Tyr Ala Asp
50 55 60

Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Asn Thr
65 70 75 80

Ala Tyr Leu Gln Met Asn Asn Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala Val Tyr
85 90 95

Tyr Cys Val Arg His Gly Asn Phe Gly Asn Ser Tyr Leu Ser Tyr Phe
100 105 110

Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly
115 120 125

Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Leu Val Val
130 135 140

Thr Gln Glu Pro Ser Leu Thr Val Ser Pro Gly Gly Thr Val Thr Leu
145 150 155 160

Thr Cys Gly Ser Ser Thr Gly Ala Val Thr Ser Gly Tyr Tyr Pro Asn
165 170 175

Trp Val Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Gly Leu Ile Gly Gly
180 185 190

Thr Lys Phe Leu Ala Pro Gly Thr Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser Leu
195 200 205

Leu Gly Gly Lys Ala Ala Leu Thr Leu Ser Gly Val Gln Pro Glu Asp
210 215 220

Glu Ala Glu Tyr Tyr Cys Ala Leu Trp Tyr Ser Asn Arg Trp Val Phe
225 230 235 240

Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu
245

<210> 178
<211> 109
<212> ПРТ
<213> искусственная

<220>
<223> VL A2J

<400> 178

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

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

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

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

Ser Gly Ser Leu Leu Gly Gly Lys Ala Ala Leu Thr Leu Ser Gly Val
65 70 75 80

Gln Pro Glu Asp Glu Ala Glu Tyr Tyr Cys Ala Leu Trp Tyr Ser Asn
85 90 95

Arg Trp Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu
100 105

<210> 179
<211> 125
<212> ПРТ
<213> искусственная

<220>
<223> VH A2J

<400> 179

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

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

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

Ala Arg Ile Arg Ser Lys Tyr Asn Asn Tyr Ala Thr Tyr Tyr Ala Asp
50 55 60

Ser Val Lys Lys Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Asn Thr
65 70 75 80

Ala Tyr Leu Gln Met Asn Asn Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala Val Tyr
85 90 95

Tyr Cys Val Arg His Gly Asn Phe Gly Asn Ser Tyr Leu Ser Trp Trp
100 105 110

Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120 125

<210> 180
<211> 249
<212> ПРТ
<213> искусственная

<220>
<223> VH-VL A2J

<400> 180

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

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

Ala	Met	Asn	Trp	Val	Arg	Gln	Ala	Pro	Gly	Lys	Gly	Leu	Glu	Trp	Val
35						40						45			
Ala	Arg	Ile	Arg	Ser	Lys	Tyr	Asn	Asn	Tyr	Ala	Thr	Tyr	Tyr	Ala	Asp
50						55				60					
Ser	Val	Lys	Lys	Arg	Phe	Thr	Ile	Ser	Arg	Asp	Asp	Ser	Lys	Asn	Thr
65				70						75				80	
Ala	Tyr	Leu	Gln	Met	Asn	Asn	Leu	Lys	Thr	Glu	Asp	Thr	Ala	Val	Tyr
				85				90						95	
Tyr	Cys	Val	Arg	His	Gly	Asn	Phe	Gly	Asn	Ser	Tyr	Leu	Ser	Trp	Trp
		100						105				110			
Ala	Tyr	Trp	Gly	Gln	Gly	Thr	Leu	Val	Thr	Val	Ser	Ser	Gly	Gly	Gly
		115				120						125			
Gly	Ser	Gly	Gly	Gly	Gly	Ser	Gly	Gly	Gly	Gly	Ser	Gln	Thr	Val	Val
130						135				140					
Thr	Gln	Glu	Pro	Ser	Leu	Thr	Val	Ser	Pro	Gly	Gly	Thr	Val	Thr	Leu
145				150						155				160	
Thr	Cys	Arg	Ser	Ser	Thr	Gly	Ala	Val	Thr	Ser	Gly	Tyr	Tyr	Pro	Asn
				165				170						175	
Trp	Val	Gln	Gln	Lys	Pro	Gly	Gln	Ala	Pro	Arg	Gly	Leu	Ile	Gly	Ala
		180						185				190			
Thr	Asp	Met	Arg	Pro	Ser	Gly	Thr	Pro	Ala	Arg	Phe	Ser	Gly	Ser	Leu
		195				200						205			
Leu	Gly	Gly	Lys	Ala	Ala	Leu	Thr	Leu	Ser	Gly	Val	Gln	Pro	Glu	Asp
210						215				220					
Glu	Ala	Glu	Tyr	Tyr	Cys	Ala	Leu	Trp	Tyr	Ser	Asn	Arg	Trp	Val	Phe
225				230						235				240	
Gly	Gly	Gly	Thr	Lys	Leu	Thr	Val	Leu							
				245											
<210>	181														
<211>	109														
<212>	ПРТ														
<213>	искусственная														
<220>															
<223>	VL-P A2J														

<400> 181

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

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

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

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

Ser Gly Ser Leu Leu Gly Gly Lys Ala Ala Leu Thr Leu Ser Gly Val
65 70 75 80

Gln Pro Glu Asp Glu Ala Glu Tyr Tyr Cys Ala Leu Trp Tyr Ser Asn
85 90 95

Arg Trp Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu
100 105

<210> 182

<211> 125

<212> ПРТ

<213> искусственная

<220>

<223> VH-P A2J

<400> 182

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

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

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

Ala Arg Ile Arg Ser Lys Tyr Asn Asn Tyr Ala Thr Tyr Tyr Ala Asp
50 55 60

Ser Val Lys Lys Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Asn Thr
65 70 75 80

Ala Tyr Leu Gln Met Asn Asn Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala Val Tyr
85 90 95

Tyr Cys Val Arg His Gly Asn Phe Gly Asn Ser Tyr Leu Ser Trp Trp
 100 105 110

Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
 115 120 125

<210> 183
 <211> 249
 <212> ПРТ
 <213> искусственная

<220>
 <223> VH-VL-P A2J

<400> 183

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

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

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

Ala Arg Ile Arg Ser Lys Tyr Asn Asn Tyr Ala Thr Tyr Tyr Ala Asp
 50 55 60

Ser Val Lys Lys Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Asn Thr
 65 70 75 80

Ala Tyr Leu Gln Met Asn Asn Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala Val Tyr
 85 90 95

Tyr Cys Val Arg His Gly Asn Phe Gly Asn Ser Tyr Leu Ser Trp Trp
 100 105 110

Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly
 115 120 125

Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Leu Val Val
 130 135 140

Thr Gln Glu Pro Ser Leu Thr Val Ser Pro Gly Gly Thr Val Thr Leu
 145 150 155 160

Thr Cys Arg Ser Ser Thr Gly Ala Val Thr Ser Gly Tyr Tyr Pro Asn
 165 170 175

Trp Val Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Gly Leu Ile Gly Ala
 180 185 190

Thr Asp Met Arg Pro Ser Gly Thr Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser Leu
195 200 205

Leu Gly Gly Lys Ala Ala Leu Thr Leu Ser Gly Val Gln Pro Glu Asp
210 215 220

Glu Ala Glu Tyr Tyr Cys Ala Leu Trp Tyr Ser Asn Arg Trp Val Phe
225 230 235 240

Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu
245

<210> 184
<211> 109
<212> ПРТ
<213> искусственная

<220>
<223> VL E1L

<400> 184

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

Thr Val Thr Leu Thr Cys Gly Ser Ser Thr Gly Ala Val Thr Ser Gly
20 25 30

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

Leu Ile Gly Gly Thr Lys Phe Leu Ala Pro Gly Thr Pro Ala Arg Phe
50 55 60

Ser Gly Ser Leu Leu Gly Gly Lys Ala Ala Leu Thr Leu Ser Gly Val
65 70 75 80

Gln Pro Glu Asp Glu Ala Glu Tyr Tyr Cys Ala Leu Trp Tyr Ser Asn
85 90 95

Arg Trp Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu
100 105

<210> 185
<211> 125
<212> ПРТ
<213> искусственная

<220>
<223> VH E1L

<400> 185

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

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

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

Ala Arg Ile Arg Ser Lys Tyr Asn Asn Tyr Ala Thr Tyr Tyr Ala Asp
50 55 60

Ser Val Lys Ser Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Asn Thr
65 70 75 80

Ala Tyr Leu Gln Met Asn Asn Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala Val Tyr
85 90 95

Tyr Cys Val Arg His Gly Asn Phe Gly Asn Ser Tyr Thr Ser Tyr Tyr
100 105 110

Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120 125

<210> 186

<211> 249

<212> ПРТ

<213> искусственная

<220>

<223> VH-VL E1L

<400> 186

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

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

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

Ala Arg Ile Arg Ser Lys Tyr Asn Asn Tyr Ala Thr Tyr Tyr Ala Asp
50 55 60

Ser Val Lys Ser Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Asn Thr
65 70 75 80

Ala Tyr Leu Gln Met Asn Asn Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala Val Tyr
85 90 95

Tyr Cys Val Arg His Gly Asn Phe Gly Asn Ser Tyr Thr Ser Tyr Tyr
100 105 110

Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly
115 120 125

Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gln Thr Val Val
130 135 140

Thr Gln Glu Pro Ser Leu Thr Val Ser Pro Gly Gly Thr Val Thr Leu
145 150 155 160

Thr Cys Gly Ser Ser Thr Gly Ala Val Thr Ser Gly Tyr Tyr Pro Asn
165 170 175

Trp Val Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Gly Leu Ile Gly Gly
180 185 190

Thr Lys Phe Leu Ala Pro Gly Thr Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser Leu
195 200 205

Leu Gly Gly Lys Ala Ala Leu Thr Leu Ser Gly Val Gln Pro Glu Asp
210 215 220

Glu Ala Glu Tyr Tyr Cys Ala Leu Trp Tyr Ser Asn Arg Trp Val Phe
225 230 235 240

Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu
245

<210> 187
<211> 109
<212> ПРТ
<213> искусственная

<220>
<223> VL-P E1L

<400> 187

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

Thr Val Thr Leu Thr Cys Gly Ser Ser Thr Gly Ala Val Thr Ser Gly
20 25 30

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

Leu Ile Gly Gly Thr Lys Phe Leu Ala Pro Gly Thr Pro Ala Arg Phe
50 55 60

Ser Gly Ser Leu Leu Gly Gly Lys Ala Ala Leu Thr Leu Ser Gly Val
65 70 75 80

Gln Pro Glu Asp Glu Ala Glu Tyr Tyr Cys Ala Leu Trp Tyr Ser Asn
85 90 95

Arg Trp Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu
100 105

<210> 188
<211> 125
<212> ПРТ
<213> искусственная

<220>
<223> VH-P E1L

<400> 188

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

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

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

Ala Arg Ile Arg Ser Lys Tyr Asn Asn Tyr Ala Thr Tyr Tyr Ala Asp
50 55 60

Ser Val Lys Ser Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Asn Thr
65 70 75 80

Ala Tyr Leu Gln Met Asn Asn Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala Val Tyr
85 90 95

Tyr Cys Val Arg His Gly Asn Phe Gly Asn Ser Tyr Thr Ser Tyr Tyr
100 105 110

Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120 125

<210> 189
<211> 249
<212> ПРТ
<213> искусственная

<220>

<223> VH-VL-P E1L

<400> 189

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

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

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

Ala Arg Ile Arg Ser Lys Tyr Asn Asn Tyr Ala Thr Tyr Tyr Ala Asp
50 55 60

Ser Val Lys Ser Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Asn Thr
65 70 75 80

Ala Tyr Leu Gln Met Asn Asn Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala Val Tyr
85 90 95

Tyr Cys Val Arg His Gly Asn Phe Gly Asn Ser Tyr Thr Ser Tyr Tyr
100 105 110

Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly
115 120 125

Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Leu Val Val
130 135 140

Thr Gln Glu Pro Ser Leu Thr Val Ser Pro Gly Gly Thr Val Thr Leu
145 150 155 160

Thr Cys Gly Ser Ser Thr Gly Ala Val Thr Ser Gly Tyr Tyr Pro Asn
165 170 175

Trp Val Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Gly Leu Ile Gly Gly
180 185 190

Thr Lys Phe Leu Ala Pro Gly Thr Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser Leu
195 200 205

Leu Gly Gly Lys Ala Ala Leu Thr Leu Ser Gly Val Gln Pro Glu Asp
210 215 220

Glu Ala Glu Tyr Tyr Cys Ala Leu Trp Tyr Ser Asn Arg Trp Val Phe
225 230 235 240

Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu
245

<210> 190
<211> 109
<212> ПРТ
<213> искусственная

<220>
<223> VL E2M

<400> 190

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

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

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

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

Ser Gly Ser Leu Leu Gly Gly Lys Ala Ala Leu Thr Leu Ser Gly Val
65 70 75 80

Gln Pro Glu Asp Glu Ala Glu Tyr Tyr Cys Ala Leu Trp Tyr Ser Asn
85 90 95

Arg Trp Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu
100 105

<210> 191
<211> 125
<212> ПРТ
<213> искусственная

<220>
<223> VH E2M

<400> 191

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

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

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

Ala Arg Ile Arg Ser Lys Tyr Asn Asn Tyr Ala Thr Tyr Tyr Ala Asp
50 55 60

Ser Val Lys Glu Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Asn Thr
65 70 75 80

Ala Tyr Leu Gln Met Asn Asn Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala Val Tyr
85 90 95

Tyr Cys Val Arg His Arg Asn Phe Gly Asn Ser Tyr Leu Ser Trp Phe
100 105 110

Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120 125

<210> 192
<211> 249
<212> ПРТ
<213> искусственная

<220>
<223> VH-VL E2M

<400> 192

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

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

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

Ala Arg Ile Arg Ser Lys Tyr Asn Asn Tyr Ala Thr Tyr Tyr Ala Asp
50 55 60

Ser Val Lys Glu Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Asn Thr
65 70 75 80

Ala Tyr Leu Gln Met Asn Asn Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala Val Tyr
85 90 95

Tyr Cys Val Arg His Arg Asn Phe Gly Asn Ser Tyr Leu Ser Trp Phe
100 105 110

Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly
115 120 125

Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gln Thr Val Val
130 135 140

Thr Gln Glu Pro Ser Leu Thr Val Ser Pro Gly Gly Thr Val Thr Leu
145 150 155 160

Thr Cys Arg Ser Ser Thr Gly Ala Val Thr Ser Gly Tyr Tyr Pro Asn
165 170 175

Trp Val Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Gly Leu Ile Gly Ala
180 185 190

Thr Asp Met Arg Pro Ser Gly Thr Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser Leu
195 200 205

Leu Gly Gly Lys Ala Ala Leu Thr Leu Ser Gly Val Gln Pro Glu Asp
210 215 220

Glu Ala Glu Tyr Tyr Cys Ala Leu Trp Tyr Ser Asn Arg Trp Val Phe
225 230 235 240

Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu
245

<210> 193
<211> 109
<212> ПРТ
<213> искусственная

<220>
<223> VL-P E2M

<400> 193

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

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

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

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

Ser Gly Ser Leu Leu Gly Gly Lys Ala Ala Leu Thr Leu Ser Gly Val
65 70 75 80

Gln Pro Glu Asp Glu Ala Glu Tyr Tyr Cys Ala Leu Trp Tyr Ser Asn
85 90 95

Arg Trp Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu
100 105

<210> 194
<211> 125
<212> ПРТ
<213> искусственная

<220>
<223> VH-P E2M

<400> 194

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

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

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

Ala Arg Ile Arg Ser Lys Tyr Asn Asn Tyr Ala Thr Tyr Tyr Ala Asp
50 55 60

Ser Val Lys Glu Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Asn Thr
65 70 75 80

Ala Tyr Leu Gln Met Asn Asn Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala Val Tyr
85 90 95

Tyr Cys Val Arg His Arg Asn Phe Gly Asn Ser Tyr Leu Ser Trp Phe
100 105 110

Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120 125

<210> 195
<211> 249
<212> ПРТ
<213> искусственная

<220>
<223> VH-VL-P E2M

<400> 195

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

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

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

Ala Arg Ile Arg Ser Lys Tyr Asn Asn Tyr Ala Thr Tyr Tyr Ala Asp
50 55 60

Ser Val Lys Glu Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Asn Thr
65 70 75 80

Ala Tyr Leu Gln Met Asn Asn Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala Val Tyr
85 90 95

Tyr Cys Val Arg His Arg Asn Phe Gly Asn Ser Tyr Leu Ser Trp Phe
100 105 110

Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly
115 120 125

Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Leu Val Val
130 135 140

Thr Gln Glu Pro Ser Leu Thr Val Ser Pro Gly Gly Thr Val Thr Leu
145 150 155 160

Thr Cys Arg Ser Ser Thr Gly Ala Val Thr Ser Gly Tyr Tyr Pro Asn
165 170 175

Trp Val Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Gly Leu Ile Gly Ala
180 185 190

Thr Asp Met Arg Pro Ser Gly Thr Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser Leu
195 200 205

Leu Gly Gly Lys Ala Ala Leu Thr Leu Ser Gly Val Gln Pro Glu Asp
210 215 220

Glu Ala Glu Tyr Tyr Cys Ala Leu Trp Tyr Ser Asn Arg Trp Val Phe
225 230 235 240

Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu
245

<210> 196

<211> 109

<212> ПРТ

<213> искусственная

<220>

<223> VL F70

<400> 196

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

Thr Val Thr Leu Thr Cys Gly Ser Ser Thr Gly Ala Val Thr Ser Gly
20 25 30

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

Leu Ile Gly Gly Thr Lys Phe Leu Ala Pro Gly Thr Pro Ala Arg Phe
50 55 60

Ser Gly Ser Leu Leu Gly Gly Lys Ala Ala Leu Thr Leu Ser Gly Val
65 70 75 80

Gln Pro Glu Asp Glu Ala Glu Tyr Tyr Cys Ala Leu Trp Tyr Ser Asn
85 90 95

Arg Trp Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu
100 105

<210> 197

<211> 125

<212> ПРТ

<213> искусственная

<220>

<223> VH F70

<400> 197

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

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

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

Ala Arg Ile Arg Ser Lys Tyr Asn Asn Tyr Ala Thr Tyr Tyr Ala Asp
50 55 60

Ser Val Lys Lys Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Asn Thr
65 70 75 80

Ala Tyr Leu Gln Met Asn Asn Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala Val Tyr
85 90 95

Tyr Cys Val Arg His Gly Asn Phe Gly Asn Ser Tyr Ile Ser Trp Trp
100 105 110

Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120 125

<210> 198
<211> 249
<212> ПРТ
<213> искусственная

<220>
<223> VH-VL F7O

<400> 198

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

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

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

Ala Arg Ile Arg Ser Lys Tyr Asn Asn Tyr Ala Thr Tyr Tyr Ala Asp
50 55 60

Ser Val Lys Lys Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Asn Thr
65 70 75 80

Ala Tyr Leu Gln Met Asn Asn Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala Val Tyr
85 90 95

Tyr Cys Val Arg His Gly Asn Phe Gly Asn Ser Tyr Ile Ser Trp Trp
100 105 110

Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly
115 120 125

Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gln Thr Val Val
130 135 140

Thr Gln Glu Pro Ser Leu Thr Val Ser Pro Gly Gly Thr Val Thr Leu
145 150 155 160

Thr Cys Gly Ser Ser Thr Gly Ala Val Thr Ser Gly Tyr Tyr Pro Asn
165 170 175

Trp Val Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Gly Leu Ile Gly Gly
180 185 190

Thr Lys Phe Leu Ala Pro Gly Thr Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser Leu
195 200 205

Leu Gly Gly Lys Ala Ala Leu Thr Leu Ser Gly Val Gln Pro Glu Asp
210 215 220

Glu Ala Glu Tyr Tyr Cys Ala Leu Trp Tyr Ser Asn Arg Trp Val Phe
225 230 235 240

Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu
245

<210> 199
<211> 109
<212> ПРТ
<213> искусственная

<220>
<223> VL-P F70

<400> 199

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

Thr Val Thr Leu Thr Cys Gly Ser Ser Thr Gly Ala Val Thr Ser Gly
20 25 30

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

Leu Ile Gly Gly Thr Lys Phe Leu Ala Pro Gly Thr Pro Ala Arg Phe
50 55 60

Ser Gly Ser Leu Leu Gly Gly Lys Ala Ala Leu Thr Leu Ser Gly Val
65 70 75 80

Gln Pro Glu Asp Glu Ala Glu Tyr Tyr Cys Ala Leu Trp Tyr Ser Asn
85 90 95

Arg Trp Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu
100 105

<210> 200
<211> 125
<212> ПРТ
<213> искусственная

<220>

<223> VH-P F7O

<400> 200

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

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

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

Ala Arg Ile Arg Ser Lys Tyr Asn Asn Tyr Ala Thr Tyr Tyr Ala Asp
50 55 60

Ser Val Lys Lys Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Asn Thr
65 70 75 80

Ala Tyr Leu Gln Met Asn Asn Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala Val Tyr
85 90 95

Tyr Cys Val Arg His Gly Asn Phe Gly Asn Ser Tyr Ile Ser Trp Trp
100 105 110

Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120 125

<210> 201

<211> 249

<212> ПРТ

<213> искусственная

<220>

<223> VH-VL-P F7O

<400> 201

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

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

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

Ala Arg Ile Arg Ser Lys Tyr Asn Asn Tyr Ala Thr Tyr Tyr Ala Asp
50 55 60

Ser Val Lys Lys Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Asn Thr
65 70 75 80

Ala Tyr Leu Gln Met Asn Asn Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala Val Tyr
85 90 95

Tyr Cys Val Arg His Gly Asn Phe Gly Asn Ser Tyr Ile Ser Trp Trp
100 105 110

Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly
115 120 125

Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Leu Val Val
130 135 140

Thr Gln Glu Pro Ser Leu Thr Val Ser Pro Gly Gly Thr Val Thr Leu
145 150 155 160

Thr Cys Gly Ser Ser Thr Gly Ala Val Thr Ser Gly Tyr Tyr Pro Asn
165 170 175

Trp Val Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Gly Leu Ile Gly Gly
180 185 190

Thr Lys Phe Leu Ala Pro Gly Thr Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser Leu
195 200 205

Leu Gly Gly Lys Ala Ala Leu Thr Leu Ser Gly Val Gln Pro Glu Asp
210 215 220

Glu Ala Glu Tyr Tyr Cys Ala Leu Trp Tyr Ser Asn Arg Trp Val Phe
225 230 235 240

Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu
245

<210> 202
<211> 109
<212> ПРТ
<213> искусственная

<220>
<223> VL F12Q

<400> 202

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

Thr Val Thr Leu Thr Cys Gly Ser Ser Thr Gly Ala Val Thr Ser Gly
20 25 30

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

Leu Ile Gly Gly Thr Lys Phe Leu Ala Pro Gly Thr Pro Ala Arg Phe
50 55 60

Ser Gly Ser Leu Leu Gly Gly Lys Ala Ala Leu Thr Leu Ser Gly Val
65 70 75 80

Gln Pro Glu Asp Glu Ala Glu Tyr Tyr Cys Val Leu Trp Tyr Ser Asn
85 90 95

Arg Trp Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu
100 105

<210> 203
<211> 125
<212> ПРТ
<213> искусственная

<220>
<223> VH F12Q

<400> 203

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

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

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

Ala Arg Ile Arg Ser Lys Tyr Asn Asn Tyr Ala Thr Tyr Tyr Ala Asp
50 55 60

Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Asn Thr
65 70 75 80

Ala Tyr Leu Gln Met Asn Asn Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala Val Tyr
85 90 95

Tyr Cys Val Arg His Gly Asn Phe Gly Asn Ser Tyr Val Ser Trp Trp
100 105 110

Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120 125

<210> 204
<211> 249

<212> ПРТ
<213> искусственная

<220>
<223> VH-VL F12Q

<400> 204

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

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

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

Ala Arg Ile Arg Ser Lys Tyr Asn Asn Tyr Ala Thr Tyr Tyr Ala Asp
50 55 60

Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Asn Thr
65 70 75 80

Ala Tyr Leu Gln Met Asn Asn Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala Val Tyr
85 90 95

Tyr Cys Val Arg His Gly Asn Phe Gly Asn Ser Tyr Val Ser Trp Trp
100 105 110

Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly
115 120 125

Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gln Thr Val Val
130 135 140

Thr Gln Glu Pro Ser Leu Thr Val Ser Pro Gly Gly Thr Val Thr Leu
145 150 155 160

Thr Cys Gly Ser Ser Thr Gly Ala Val Thr Ser Gly Asn Tyr Pro Asn
165 170 175

Trp Val Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Gly Leu Ile Gly Gly
180 185 190

Thr Lys Phe Leu Ala Pro Gly Thr Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser Leu
195 200 205

Leu Gly Gly Lys Ala Ala Leu Thr Leu Ser Gly Val Gln Pro Glu Asp
210 215 220

Glu Ala Glu Tyr Tyr Cys Val Leu Trp Tyr Ser Asn Arg Trp Val Phe
225 230 235 240

Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu
245

<210> 205
<211> 109
<212> ПРТ
<213> искусственная

<220>
<223> VL-P F12Q

<400> 205

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

Thr Val Thr Leu Thr Cys Gly Ser Ser Thr Gly Ala Val Thr Ser Gly
20 25 30

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

Leu Ile Gly Gly Thr Lys Phe Leu Ala Pro Gly Thr Pro Ala Arg Phe
50 55 60

Ser Gly Ser Leu Leu Gly Gly Lys Ala Ala Leu Thr Leu Ser Gly Val
65 70 75 80

Gln Pro Glu Asp Glu Ala Glu Tyr Tyr Cys Val Leu Trp Tyr Ser Asn
85 90 95

Arg Trp Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu
100 105

<210> 206
<211> 125
<212> ПРТ
<213> искусственная

<220>
<223> VH-P F12Q

<400> 206

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

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

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

Ala Arg Ile Arg Ser Lys Tyr Asn Asn Tyr Ala Thr Tyr Tyr Ala Asp
50 55 60

Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Asn Thr
65 70 75 80

Ala Tyr Leu Gln Met Asn Asn Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala Val Tyr
85 90 95

Tyr Cys Val Arg His Gly Asn Phe Gly Asn Ser Tyr Val Ser Trp Trp
100 105 110

Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120 125

<210> 207
<211> 249
<212> ПРТ
<213> искусственная

<220>
<223> VH-VL-P F12Q

<400> 207

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

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

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

Ala Arg Ile Arg Ser Lys Tyr Asn Asn Tyr Ala Thr Tyr Tyr Ala Asp
50 55 60

Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Asn Thr
65 70 75 80

Ala Tyr Leu Gln Met Asn Asn Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala Val Tyr
85 90 95

Tyr Cys Val Arg His Gly Asn Phe Gly Asn Ser Tyr Val Ser Trp Trp
100 105 110

Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly
115 120 125

Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Leu Val Val
130 135 140

Thr Gln Glu Pro Ser Leu Thr Val Ser Pro Gly Gly Thr Val Thr Leu
145 150 155 160

Thr Cys Gly Ser Ser Thr Gly Ala Val Thr Ser Gly Asn Tyr Pro Asn
165 170 175

Trp Val Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Gly Leu Ile Gly Gly
180 185 190

Thr Lys Phe Leu Ala Pro Gly Thr Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser Leu
195 200 205

Leu Gly Gly Lys Ala Ala Leu Thr Leu Ser Gly Val Gln Pro Glu Asp
210 215 220

Glu Ala Glu Tyr Tyr Cys Val Leu Trp Tyr Ser Asn Arg Trp Val Phe
225 230 235 240

Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu
245

<210> 208
<211> 109
<212> ПРТ
<213> искусственная

<220>
<223> VL I2C

<400> 208

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

Thr Val Thr Leu Thr Cys Gly Ser Ser Thr Gly Ala Val Thr Ser Gly
20 25 30

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

Leu Ile Gly Gly Thr Lys Phe Leu Ala Pro Gly Thr Pro Ala Arg Phe
50 55 60

Ser Gly Ser Leu Leu Gly Gly Lys Ala Ala Leu Thr Leu Ser Gly Val
65 70 75 80

Gln Pro Glu Asp Glu Ala Glu Tyr Tyr Cys Val Leu Trp Tyr Ser Asn
85 90 95

Arg Trp Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu
100 105

<210> 209
<211> 125
<212> ПРТ
<213> искусственная

<220>
<223> VH I2C

<400> 209

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

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

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

Ala Arg Ile Arg Ser Lys Tyr Asn Asn Tyr Ala Thr Tyr Tyr Ala Asp
50 55 60

Ser Val Lys Asp Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Asn Thr
65 70 75 80

Ala Tyr Leu Gln Met Asn Asn Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala Val Tyr
85 90 95

Tyr Cys Val Arg His Gly Asn Phe Gly Asn Ser Tyr Ile Ser Tyr Trp
100 105 110

Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120 125

<210> 210
<211> 249
<212> ПРТ
<213> искусственная

<220>
<223> VH-VL I2C

<400> 210

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

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

<210> 211
 <211> 109
 <212> ПРТ
 <213> искусственная

<220>

<223> VL-P I2C

<400> 211

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

Thr Val Thr Leu Thr Cys Gly Ser Ser Thr Gly Ala Val Thr Ser Gly
20 25 30

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

Leu Ile Gly Gly Thr Lys Phe Leu Ala Pro Gly Thr Pro Ala Arg Phe
50 55 60

Ser Gly Ser Leu Leu Gly Gly Lys Ala Ala Leu Thr Leu Ser Gly Val
65 70 75 80

Gln Pro Glu Asp Glu Ala Glu Tyr Tyr Cys Val Leu Trp Tyr Ser Asn
85 90 95

Arg Trp Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu
100 105

<210> 212

<211> 125

<212> ПРТ

<213> искусственная

<220>

<223> VH-P I2C

<400> 212

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

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

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

Ala Arg Ile Arg Ser Lys Tyr Asn Asn Tyr Ala Thr Tyr Tyr Ala Asp
50 55 60

Ser Val Lys Asp Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Asn Thr
65 70 75 80

Ala Tyr Leu Gln Met Asn Asn Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala Val Tyr
85 90 95

Tyr Cys Val Arg His Gly Asn Phe Gly Asn Ser Tyr Ile Ser Tyr Trp
100 105 110

Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120 125

<210> 213
<211> 249
<212> ПРТ
<213> искусственная

<220>
<223> VH-VL-P I2C

<400> 213

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

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

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

Ala Arg Ile Arg Ser Lys Tyr Asn Asn Tyr Ala Thr Tyr Tyr Ala Asp
50 55 60

Ser Val Lys Asp Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Asn Thr
65 70 75 80

Ala Tyr Leu Gln Met Asn Asn Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala Val Tyr
85 90 95

Tyr Cys Val Arg His Gly Asn Phe Gly Asn Ser Tyr Ile Ser Tyr Trp
100 105 110

Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly
115 120 125

Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Leu Val Val
130 135 140

Thr Gln Glu Pro Ser Leu Thr Val Ser Pro Gly Gly Thr Val Thr Leu
145 150 155 160

Thr Cys Gly Ser Ser Thr Gly Ala Val Thr Ser Gly Asn Tyr Pro Asn
165 170 175

Trp Val Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Gly Leu Ile Gly Gly
180 185 190

Thr Lys Phe Leu Ala Pro Gly Thr Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser Leu
195 200 205

Leu Gly Gly Lys Ala Ala Leu Thr Leu Ser Gly Val Gln Pro Glu Asp
210 215 220

Glu Ala Glu Tyr Tyr Cys Val Leu Trp Tyr Ser Asn Arg Trp Val Phe
225 230 235 240

Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu
245

<210> 214
<211> 1587
<212> ДНК
<213> искусственная

<220>
<223> HL E11 против SA21-CD33 x HL I2C (His метка)

<400> 214
cgcctgattg aagatatttg cctgccgcgc tggggctgcc tgtgggaaga tgatcagggtg 60
cagctgggtgc agtctggagc tgaggtgaag aagcctggag agtcagtcaa ggtctcctgc 120
aaggctagcg ggtatacctt cacaaactat ggaatgaact ggggtgaagca ggctccagga 180
cagggtttag agtggatggg ctggataaac acctacactg gagagccaac ctatgctgat 240
aagttccagg gacgcgttac catgactacg gatacctcta ccagcactgc ctatatggaa 300
atccgcaacc tcggaggtga tgacacggct gtatattact gtgcgcgctg gagttggagt 360
gatggttact acgtttactt tgactactgg ggccaaggca cttcggtcac cgtctcctca 420
ggtaggtgggtg gttctggcgg cggcggctcc ggtgggtgggtg gttctgacat cgtgatgaca 480
cagtctccag actccctgac tgtgtctctg ggcgagagga ccaccatcaa ctgcaagtcc 540
agccagagtg ttttagacag ctccacgaat aagaactcct tagcttggtg ccagcagaaa 600
ccaggacagc ctctaaatt actcctttcc tgggcatcta cgcgggaatc cgggatccct 660
gaccgattca gtggcagcgg gtctgggaca gatttcactc tcaactattga cagcccgag 720
cctgaagatt ctgcaactta ctattgtcaa cagtctgccc acttcccgat cacctttggc 780
caagggacac gactggagat taaatccgga ggtgggtggct ccgaggtgca gctggtcgag 840
tctggaggag gattgggtgca gcctggaggg tcattgaaac tctcatgtgc agcctctgga 900
ttcaccttca ataagtacgc catgaactgg gtccgccagg ctccaggaaa gggtttgga 960
tgggttgctc gcataagaag taaatataat aattatgcaa catattatgc cgattcagtg 1020

```

aaagacaggt tcaccatctc cagagatgat tcaaaaaaca ctgcctatct acaaatgaac 1080
aacttgaaaa ctgaggacac tgccgtgtac tactgtgtga gacatgggaa cttcggtaat 1140
agctacatat cctactgggc ttactggggc caagggactc tggtcaccgt ctcctcaggt 1200
ggtggtggtt ctggcggcgg cggctccggt ggtggtggtt ctcagactgt tgtgactcag 1260
gaaccttcac tcaccgtatc acctggtgga acagtcacac tcacttgtgg ctcctcgact 1320
ggggctgtta catctggcaa ctacccaaac tgggtccaac aaaaaccagg tcaggcacc 1380
cgtggtctaa taggtgggac taagttctc gcccccggta ctcctgccag attctcaggc 1440
tccctgcttg gaggcaaggc tgccctcacc ctctcagggg tacagccaga ggatgaggca 1500
gaatattact gtgttctatg gtacagcaac cgctgggtgt tcggtggagg aaccaaactg 1560
actgtcctac atcaccatca ccatcac 1587

```

```

<210> 215
<211> 529
<212> ПРТ
<213> искусственная

```

```

<220>
<223> HL E11 против SA21-CD33 x HL H6 I2C

```

```

<400> 215

```

```

Arg Leu Ile Glu Asp Ile Cys Leu Pro Arg Trp Gly Cys Leu Trp Glu
1           5           10           15

```

```

Asp Asp Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro
          20           25           30

```

```

Gly Glu Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr
          35           40           45

```

```

Asn Tyr Gly Met Asn Trp Val Lys Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu
          50           55           60

```

```

Trp Met Gly Trp Ile Asn Thr Tyr Thr Gly Glu Pro Thr Tyr Ala Asp
65           70           75           80

```

```

Lys Phe Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Thr Asp Thr Ser Thr Ser Thr
          85           90           95

```

```

Ala Tyr Met Glu Ile Arg Asn Leu Gly Gly Asp Asp Thr Ala Val Tyr
          100          105          110

```

```

Tyr Cys Ala Arg Trp Ser Trp Ser Asp Gly Tyr Tyr Val Tyr Phe Asp
          115          120          125

```

Tyr	Trp	Gly	Gln	Gly	Thr	Ser	Val	Thr	Val	Ser	Ser	Gly	Gly	Gly	Gly
130						135					140				
Ser	Gly	Gly	Gly	Gly	Ser	Gly	Gly	Gly	Gly	Ser	Asp	Ile	Val	Met	Thr
145					150					155					160
Gln	Ser	Pro	Asp	Ser	Leu	Thr	Val	Ser	Leu	Gly	Glu	Arg	Thr	Thr	Ile
				165					170					175	
Asn	Cys	Lys	Ser	Ser	Gln	Ser	Val	Leu	Asp	Ser	Ser	Thr	Asn	Lys	Asn
			180					185					190		
Ser	Leu	Ala	Trp	Tyr	Gln	Gln	Lys	Pro	Gly	Gln	Pro	Pro	Lys	Leu	Leu
		195					200					205			
Leu	Ser	Trp	Ala	Ser	Thr	Arg	Glu	Ser	Gly	Ile	Pro	Asp	Arg	Phe	Ser
	210					215					220				
Gly	Ser	Gly	Ser	Gly	Thr	Asp	Phe	Thr	Leu	Thr	Ile	Asp	Ser	Pro	Gln
225					230					235					240
Pro	Glu	Asp	Ser	Ala	Thr	Tyr	Tyr	Cys	Gln	Gln	Ser	Ala	His	Phe	Pro
				245					250					255	
Ile	Thr	Phe	Gly	Gln	Gly	Thr	Arg	Leu	Glu	Ile	Lys	Ser	Gly	Gly	Gly
			260					265					270		
Gly	Ser	Glu	Val	Gln	Leu	Val	Glu	Ser	Gly	Gly	Gly	Leu	Val	Gln	Pro
		275					280					285			
Gly	Gly	Ser	Leu	Lys	Leu	Ser	Cys	Ala	Ala	Ser	Gly	Phe	Thr	Phe	Asn
	290					295					300				
Lys	Tyr	Ala	Met	Asn	Trp	Val	Arg	Gln	Ala	Pro	Gly	Lys	Gly	Leu	Glu
305					310					315					320
Trp	Val	Ala	Arg	Ile	Arg	Ser	Lys	Tyr	Asn	Asn	Tyr	Ala	Thr	Tyr	Tyr
				325					330					335	
Ala	Asp	Ser	Val	Lys	Asp	Arg	Phe	Thr	Ile	Ser	Arg	Asp	Asp	Ser	Lys
			340					345					350		
Asn	Thr	Ala	Tyr	Leu	Gln	Met	Asn	Asn	Leu	Lys	Thr	Glu	Asp	Thr	Ala
		355					360					365			
Val	Tyr	Tyr	Cys	Val	Arg	His	Gly	Asn	Phe	Gly	Asn	Ser	Tyr	Ile	Ser
	370					375					380				

Tyr Trp Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly
385 390 395 400

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gln Thr
405 410 415

Val Val Thr Gln Glu Pro Ser Leu Thr Val Ser Pro Gly Gly Thr Val
420 425 430

Thr Leu Thr Cys Gly Ser Ser Thr Gly Ala Val Thr Ser Gly Asn Tyr
435 440 445

Pro Asn Trp Val Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Gly Leu Ile
450 455 460

Gly Gly Thr Lys Phe Leu Ala Pro Gly Thr Pro Ala Arg Phe Ser Gly
465 470 475 480

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

Glu Asp Glu Ala Glu Tyr Tyr Cys Val Leu Trp Tyr Ser Asn Arg Trp
500 505 510

Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu His His His His His
515 520 525

His

<210> 216

<211> 1575

<212> ДНК

<213> искусственная

<220>

<223> HL E11 против SA25-CD33 x HL I2C с His меткой

<400> 216

gaggacatct gcctgcccg atggggctgc ctgtgggagg accaggtgca gctgggtgcag 60

tctggagctg aggtgaagaa gcctggagag tcagtcaagg tctcctgcaa ggctagcggg 120

tataccttca caaactatgg aatgaactgg gtgaagcagg ctccaggaca gggtttagag 180

tggatgggct ggataaacac ctacactgga gagccaacct atgctgataa gttccaggga 240

cgcgttacca tgactacgga tacctctacc agcactgcct atatggaaat ccgcaacctc 300

ggaggtgatg acacggctgt atattactgt gcgcgctgga gttggagtga tggttactac 360

gtttactttg actactgggg ccaaggcact tcggtcaccg tctcctcagg tgggtggtggt 420

tctggcggcg gcggctccgg tgggtggtggt tctgacatcg tgatgacaca gtctccagac 480

```

tcctgactg tgtctctggg cgagaggacc accatcaact gcaagtccag ccagagtgtt 540
ttagacagct ccacgaataa gaactcctta gcttgggtacc agcagaaacc aggacagcct 600
cctaaattac tcctttcctg ggcatctacg cgggaatccg ggatccctga ccgattcagt 660
ggcagcgggt ctgggacaga tttcactctc actattgaca gcccgcagcc tgaagattct 720
gcaacttact attgtcaaca gtctgcccac ttcccgatca cctttggcca aggacacga 780
ctggagatta aatccggagg tgggtggctcc gaggtgcagc tggtcgagtc tggaggagga 840
ttgggtgcagc ctggagggtc attgaaactc tcatgtgcag cctctggatt caccttcaat 900
aagtacgcca tgaactgggt ccgccaggct ccaggaaagg gtttggaatg gggtgctcgc 960
ataagaagta aatataataa ttatgcaaca tattatgccg attcagtga agacagggtc 1020
accatctcca gagatgattc aaaaaacact gcctatctac aaatgaacaa cttgaaaact 1080
gaggacactg ccgtgtacta ctgtgtgaga catgggaact tcggtaatag ctacatatcc 1140
tactgggctt actggggcca agggactctg gtcaccgtct cctcagggtg tgggtggttct 1200
ggcggcgcg gctccggtgg tgggtggttct cagactgttg tgactcagga accttcactc 1260
accgtatcac ctgggtggaac agtcacactc acttgtgggt cctcgactgg ggctgttaca 1320
tctggcaact acccaaactg ggtccaacaa aaaccaggctc aggcaccccg tgggtctaata 1380
ggtgggacta agttcctcgc ccccgtact cctgccagat tctcaggctc cctgcttgga 1440
ggcaaggctg ccctcacct ctcaggggta cagccagagg atgaggcaga atattactgt 1500
gttctatggg acagcaaccg ctgggtgttc ggtggaggaa ccaaactgac tgtcctacat 1560
caccatcacc atcac 1575

```

<210> 217
 <211> 525
 <212> ПРТ
 <213> искусственная

<220>
 <223> HL E11 против SA25-CD33 x HL H6 I2C

<400> 217

```

Glu Asp Ile Cys Leu Pro Arg Trp Gly Cys Leu Trp Glu Asp Gln Val
1           5           10           15

```

```

Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Glu Ser Val
          20           25           30

```

```

Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asn Tyr Gly Met
          35           40           45

```

```

Asn Trp Val Lys Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met Gly Trp
          50           55           60

```

Ile Asn Thr Tyr Thr Gly Glu Pro Thr Tyr Ala Asp Lys Phe Gln Gly
65 70 75 80

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

Ile Arg Asn Leu Gly Gly Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg
100 105 110

Trp Ser Trp Ser Asp Gly Tyr Tyr Val Tyr Phe Asp Tyr Trp Gly Gln
115 120 125

Gly Thr Ser Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly
130 135 140

Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Asp
145 150 155 160

Ser Leu Thr Val Ser Leu Gly Glu Arg Thr Thr Ile Asn Cys Lys Ser
165 170 175

Ser Gln Ser Val Leu Asp Ser Ser Thr Asn Lys Asn Ser Leu Ala Trp
180 185 190

Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro Lys Leu Leu Leu Ser Trp Ala
195 200 205

Ser Thr Arg Glu Ser Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser
210 215 220

Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Asp Ser Pro Gln Pro Glu Asp Ser
225 230 235 240

Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Ala His Phe Pro Ile Thr Phe Gly
245 250 255

Gln Gly Thr Arg Leu Glu Ile Lys Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Val
260 265 270

Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu
275 280 285

Lys Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Asn Lys Tyr Ala Met
290 295 300

Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ala Arg
305 310 315 320

Ile Arg Ser Lys Tyr Asn Asn Tyr Ala Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
325 330 335

Lys Asp Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Asn Thr Ala Tyr
340 345 350

Leu Gln Met Asn Asn Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
355 360 365

Val Arg His Gly Asn Phe Gly Asn Ser Tyr Ile Ser Tyr Trp Ala Tyr
370 375 380

Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser
385 390 395 400

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gln Thr Val Val Thr Gln
405 410 415

Glu Pro Ser Leu Thr Val Ser Pro Gly Gly Thr Val Thr Leu Thr Cys
420 425 430

Gly Ser Ser Thr Gly Ala Val Thr Ser Gly Asn Tyr Pro Asn Trp Val
435 440 445

Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Gly Leu Ile Gly Gly Thr Lys
450 455 460

Phe Leu Ala Pro Gly Thr Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser Leu Leu Gly
465 470 475 480

Gly Lys Ala Ala Leu Thr Leu Ser Gly Val Gln Pro Glu Asp Glu Ala
485 490 495

Glu Tyr Tyr Cys Val Leu Trp Tyr Ser Asn Arg Trp Val Phe Gly Gly
500 505 510

Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu His His His His His
515 520 525

<210> 218
<211> 1596
<212> ДНК
<213> искусственная

<220>
<223> HL E11 против SA08-CD33 x HL I2C с His меткой

<400> 218
cagggcctga tcggcgacat ctgcctgccc agatgggggt gcctgtgggg cgactccgtg

aaacaggtgc agctgggtgca gtctggagct gaggtgaaga agcctggaga gtcagtcaag	120
gtctcctgca aggctagcgg gtataccttc acaaactatg gaatgaactg ggtgaagcag	180
gctccaggac agggttttaga gtggatgggc tggataaaca cctacactgg agagccaacc	240
tatgctgata agttccaggg acgcgttacc atgactacgg atacctctac cagcactgcc	300
tatatggaaa tccgcaacct cggaggtgat gacacggctg tatattactg tgcgcgctgg	360
agttggagtg atggttacta cgtttacttt gactactggg gccaaggcac ttcggtcacc	420
gtctcctcag gtgggtgggg ttctggcggc ggcggctccg gtgggtgggg ttctgacatc	480
gtgatgacac agtctccaga ctccctgact gtgtctctgg gcgagaggac caccatcaac	540
tgcaagtcca gccagagtgt tttagacagc tccacgaata agaactcctt agcttggtac	600
cagcagaaac caggacagcc tcctaaatta ctcttttctt gggcatctac gcgggaatcc	660
gggatccctg accgattcag tggcagcggg tctgggacag atttcaactct cactattgac	720
agcccgcagc ctgaagattc tgcaacttac tattgtcaac agtctgcca cttcccgatc	780
acctttggcc aaggggacacg actggagatt aaatccggag gtgggtggctc cgaggtgcag	840
ctggtcgagt ctggaggagg attgggtgcag cctggagggg cattgaaact ctcatgtgca	900
gcctctggat tcaccttcaa taagtacgcc atgaactggg tccgccaggc tccaggaaag	960
ggtttggaat gggttgctcg cataagaagt aaatataata attatgcaac atattatgcc	1020
gattcagtga aagacagggt caccatctcc agagatgatt caaaaaacac tgcctatcta	1080
caaatgaaca acttgaaaac tgaggacact gccgtgtact actgtgtgag acatgggaac	1140
ttcggtaata gctacatatc ctactgggct tactggggcc aagggactct ggtcaccgtc	1200
tcctcaggtg gtgggtggtc tggcggcggc ggctccgggt gtgggtggtc tcagactggt	1260
gtgactcagg aaccttcact caccgtatca cctgggtggaa cagtcacact cacttgtggc	1320
tcctcgactg gggctgttac atctggcaac taccctaaact ggggtccaaca aaaaccagg	1380
caggcacccc gtgggtctaata aggtgggact aagttcctcg ccccgggtac tcctgccaga	1440
ttctcaggct ccctgcttgg aggcaaggct gccctcacc tctcaggggt acagccagag	1500
gatgaggcag aatattactg tgttctatgg tacagcaacc gctgggtggt cggtggagga	1560
accaaactga ctgtcctaca tcaccatcac catcac	1596

<210> 219
 <211> 532
 <212> ПРТ
 <213> искусственная

<220>
 <223> HL E11 против SA08-CD33 x HL H6 I2C
 <400> 219

Gln Gly Leu Ile Gly Asp Ile Cys Leu Pro Arg Trp Gly Cys Leu Trp
 1 5 10 15
 Gly Asp Ser Val Lys Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val
 20 25 30
 Lys Lys Pro Gly Glu Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr
 35 40 45
 Thr Phe Thr Asn Tyr Gly Met Asn Trp Val Lys Gln Ala Pro Gly Gln
 50 55 60
 Gly Leu Glu Trp Met Gly Trp Ile Asn Thr Tyr Thr Gly Glu Pro Thr
 65 70 75 80
 Tyr Ala Asp Lys Phe Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Thr Asp Thr Ser
 85 90 95
 Thr Ser Thr Ala Tyr Met Glu Ile Arg Asn Leu Gly Gly Asp Asp Thr
 100 105 110
 Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Trp Ser Trp Ser Asp Gly Tyr Tyr Val
 115 120 125
 Tyr Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Ser Val Thr Val Ser Ser Gly
 130 135 140
 Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Asp Ile
 145 150 155 160
 Val Met Thr Gln Ser Pro Asp Ser Leu Thr Val Ser Leu Gly Glu Arg
 165 170 175
 Thr Thr Ile Asn Cys Lys Ser Ser Gln Ser Val Leu Asp Ser Ser Thr
 180 185 190
 Asn Lys Asn Ser Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro
 195 200 205
 Lys Leu Leu Leu Ser Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser Gly Ile Pro Asp
 210 215 220
 Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Asp
 225 230 235 240
 Ser Pro Gln Pro Glu Asp Ser Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Ala
 245 250 255

His Phe Pro Ile Thr Phe Gly Gln Gly Thr Arg Leu Glu Ile Lys Ser
 260 265 270

Gly Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu
 275 280 285

Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Lys Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe
 290 295 300

Thr Phe Asn Lys Tyr Ala Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys
 305 310 315 320

Gly Leu Glu Trp Val Ala Arg Ile Arg Ser Lys Tyr Asn Asn Tyr Ala
 325 330 335

Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys Asp Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp
 340 345 350

Asp Ser Lys Asn Thr Ala Tyr Leu Gln Met Asn Asn Leu Lys Thr Glu
 355 360 365

Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Val Arg His Gly Asn Phe Gly Asn Ser
 370 375 380

Tyr Ile Ser Tyr Trp Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val
 385 390 395 400

Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly
 405 410 415

Ser Gln Thr Val Val Thr Gln Glu Pro Ser Leu Thr Val Ser Pro Gly
 420 425 430

Gly Thr Val Thr Leu Thr Cys Gly Ser Ser Thr Gly Ala Val Thr Ser
 435 440 445

Gly Asn Tyr Pro Asn Trp Val Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg
 450 455 460

Gly Leu Ile Gly Gly Thr Lys Phe Leu Ala Pro Gly Thr Pro Ala Arg
 465 470 475 480

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

Val Gln Pro Glu Asp Glu Ala Glu Tyr Tyr Cys Val Leu Trp Tyr Ser
 500 505 510

Asn Arg Trp Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu His His
515 520 525

His His His His
530

<210> 220
<211> 1569
<212> ДНК
<213> искусственная

<220>
<223> HL E11 против SA21-CD33 x HL I2C

<400> 220
cgcctgattg aagatatttg cctgccgcgc tggggctgcc tgtgggaaga tgatcagggtg 60
cagctgggtgc agtctggagc tgaggtgaag aagcctggag agtcagtcaa ggtctcctgc 120
aaggctagcg ggtatacctt cacaaactat ggaatgaact gggatgaagca ggctccagga 180
cagggtttag agtggatggg ctggataaac acctacactg gagagccaac ctatgctgat 240
aagttccagg gacgcgttac catgactacg gatacctcta ccagcactgc ctatatggaa 300
atccgcaacc tcggagggtga tgacacggct gtatattact gtgcgcgctg gagttggagt 360
gatggttact acgtttactt tgactactgg ggccaaggca cttcggtcac cgtctcctca 420
ggatgggtgtg gttctggcgg cggcggtctc ggtgggtgggtg gttctgacat cgtgatgaca 480
cagtctccag actccctgac tgtgtctctg ggcgagagga ccaccatcaa ctgcaagtcc 540
agccagagtg ttttagacag ctccacgaat aagaactcct tagcttggtg ccagcagaaa 600
ccaggacagc ctctaaatt actcctttcc tgggcatcta cgcgggaatc cgggatccct 660
gaccgattca gtggcagcgg gtctgggaca gatttcactc tcaactattga cagcccgcag 720
cctgaagatt ctgcaactta ctattgtcaa cagtctgccc acttcccgat cacctttggc 780
caagggacac gactggagat taaatccgga ggtgggtggct ccgagggtgca gctggtcgag 840
tctggaggag gattgggtgca gcctggaggg tcattgaaac tctcatgtgc agcctctgga 900
ttcaccttca ataagtacgc catgaactgg gtccgccagg ctccaggaaa gggtttgaa 960
tgggttgctc gcataagaag taaatataat aattatgcaa catattatgc cgattcagtg 1020
aaagacaggc tcaccatctc cagagatgat tcaaaaaaca ctgcctatct acaaatgaac 1080
aacttgaaaa ctgaggacac tgccgtgtac tactgtgtga gacatgggaa cttcggtaat 1140
agctacatat cctactgggc ttactggggc caagggactc tggtcaccgt ctctcaggt 1200
ggatgggtgtt ctggcggcgg cggctccggt ggtgggtgggt ctccagactgt tgtgactcag 1260
gaaccttcac tcaccgtatc acctgggtgga acagtcacac tcacttgtgg ctctcagact 1320
ggggctgtta catctggcaa ctacccaaac tgggtccaac aaaaaccagg tcaggcaccc 1380
cgtgggtctaa taggtgggac taagttcctc gccccgggta ctctgccag attctcaggc 1440

tccttgcttg gaggcaaggc tgccttcacc ctctcagggg tacagccaga ggatgaggca 1500
 gaatattact gtgttctatg gtacagcaac cgctgggtgt tcggtggagg aaccaaactg 1560
 actgtccta 1569

<210> 221
 <211> 523
 <212> ПРТ
 <213> искусственная

<220>
 <223> HL E11 против SA21-CD33 x HL I2C

<400> 221

Arg Leu Ile Glu Asp Ile Cys Leu Pro Arg Trp Gly Cys Leu Trp Glu
 1 5 10 15

Asp Asp Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro
 20 25 30

Gly Glu Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr
 35 40 45

Asn Tyr Gly Met Asn Trp Val Lys Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu
 50 55 60

Trp Met Gly Trp Ile Asn Thr Tyr Thr Gly Glu Pro Thr Tyr Ala Asp
 65 70 75 80

Lys Phe Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Thr Asp Thr Ser Thr Ser Thr
 85 90 95

Ala Tyr Met Glu Ile Arg Asn Leu Gly Gly Asp Asp Thr Ala Val Tyr
 100 105 110

Tyr Cys Ala Arg Trp Ser Trp Ser Asp Gly Tyr Tyr Val Tyr Phe Asp
 115 120 125

Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Ser Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly
 130 135 140

Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Asp Ile Val Met Thr
 145 150 155 160

Gln Ser Pro Asp Ser Leu Thr Val Ser Leu Gly Glu Arg Thr Thr Ile
 165 170 175

Asn Cys Lys Ser Ser Gln Ser Val Leu Asp Ser Ser Thr Asn Lys Asn
 180 185 190

Ser Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro Lys Leu Leu
 195 200 205

Leu Ser Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser
 210 215 220

Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Asp Ser Pro Gln
 225 230 235 240

Pro Glu Asp Ser Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Ala His Phe Pro
 245 250 255

Ile Thr Phe Gly Gln Gly Thr Arg Leu Glu Ile Lys Ser Gly Gly Gly
 260 265 270

Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro
 275 280 285

Gly Gly Ser Leu Lys Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Asn
 290 295 300

Lys Tyr Ala Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu
 305 310 315 320

Trp Val Ala Arg Ile Arg Ser Lys Tyr Asn Asn Tyr Ala Thr Tyr Tyr
 325 330 335

Ala Asp Ser Val Lys Asp Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys
 340 345 350

Asn Thr Ala Tyr Leu Gln Met Asn Asn Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala
 355 360 365

Val Tyr Tyr Cys Val Arg His Gly Asn Phe Gly Asn Ser Tyr Ile Ser
 370 375 380

Tyr Trp Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly
 385 390 395 400

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gln Thr
 405 410 415

Val Val Thr Gln Glu Pro Ser Leu Thr Val Ser Pro Gly Gly Thr Val
 420 425 430

Thr Leu Thr Cys Gly Ser Ser Thr Gly Ala Val Thr Ser Gly Asn Tyr
 435 440 445

Pro Asn Trp Val Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Gly Leu Ile
450 455 460

Gly Gly Thr Lys Phe Leu Ala Pro Gly Thr Pro Ala Arg Phe Ser Gly
465 470 475 480

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

Glu Asp Glu Ala Glu Tyr Tyr Cys Val Leu Trp Tyr Ser Asn Arg Trp
500 505 510

Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu
515 520

<210> 222
<211> 1557
<212> ДНК
<213> искусственная

<220>
<223> HL E11 против SA25-CD33 x HL I2C

<400> 222
gaggacatct gcctgcccag atggggctgc ctgtgggagg accaggtgca gctgggtgcag 60
tctggagctg aggtgaagaa gcctggagag tcagtcaagg tctcctgcaa ggctagcggg 120
tataccttca caaactatgg aatgaactgg gtgaagcagg ctccaggaca gggtttagag 180
tggatgggct ggataaacac ctacactgga gagccaacct atgctgataa gttccagggg 240
cgcgttacca tgactacgga tacctctacc agcactgcct atatggaaat ccgcaacctc 300
ggaggtgatg acacggctgt atattactgt gcgcgctgga gttggagtga tggttactac 360
gtttactttg actactgggg ccaaggcact tcggtcaccg tctcctcagg tgggtggtggt 420
tctggcggcg gcggctccgg tgggtggtggt tctgacatcg tgatgacaca gtctccagac 480
tccttgactg tgtctctggg cgagaggacc accatcaact gcaagtccag ccagagtgtt 540
ttagacagct ccacgaataa gaactcctta gcttggtacc agcagaaacc aggacagcct 600
cctaaattac tcctttcctg ggcatctacg cgggaatccg ggatccctga ccgattcagt 660
ggcagcgggt ctgggacaga tttcactctc actattgaca gcccgagcc tgaagattct 720
gcaacttact attgtcaaca gtctgcccac ttcccgatca cctttggcca agggacacga 780
ctggagatta aatccggagg tgggtggtcc gaggtgcagc tggtcgagtc tggaggagga 840
ttggtgcagc ctggaggggtc attgaaactc tcatgtgcag cctctggatt caccttcaat 900
aagtacgcca tgaactgggt ccgccaggct ccaggaaagg gtttggaatg gggtgctcgc 960
ataagaagta aatataataa ttatgcaaca tattatgccg attcagtga agacagggttc 1020

accatctcca gagatgattc aaaaaaact gcctatctac aaatgaacaa cttgaaaact 1080
 gaggacactg ccgtgtacta ctgtgtgaga catgggaact tcggtaatag ctacatatcc 1140
 tactgggctt actggggcca agggactctg gtcaccgtct cctcaggtgg tgggtggttct 1200
 ggcggcgccg gctccggtgg tgggtggttct cagactgttg tgactcagga accttcactc 1260
 accgtatcac ctgggtggaac agtcacactc acttgtggct cctcgactgg ggctgttaca 1320
 tctggcaact acccaaactg ggtccaacaa aaaccaggtc aggcaccccg tgggtctaata 1380
 ggtgggacta agttcctcgc ccccggtact cctgccagat tctcaggctc cctgcttgga 1440
 ggcaaggctg ccctcacct ctcaggggta cagccagagg atgaggcaga atattactgt 1500
 gttctatggg acagcaaccg ctgggtgttc ggtggaggaa ccaaactgac tgtccta 1557

<210> 223
 <211> 519
 <212> ПРТ
 <213> искусственная

<220>
 <223> HL E11 против SA25-CD33 x HL I2C
 <400> 223

Glu Asp Ile Cys Leu Pro Arg Trp Gly Cys Leu Trp Glu Asp Gln Val
 1 5 10 15

Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Glu Ser Val
 20 25 30

Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asn Tyr Gly Met
 35 40 45

Asn Trp Val Lys Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met Gly Trp
 50 55 60

Ile Asn Thr Tyr Thr Gly Glu Pro Thr Tyr Ala Asp Lys Phe Gln Gly
 65 70 75 80

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

Ile Arg Asn Leu Gly Gly Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg
 100 105 110

Trp Ser Trp Ser Asp Gly Tyr Tyr Val Tyr Phe Asp Tyr Trp Gly Gln
 115 120 125

Gly Thr Ser Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly
 130 135 140

Gly	Ser	Gly	Gly	Gly	Gly	Ser	Asp	Ile	Val	Met	Thr	Gln	Ser	Pro	Asp	
145					150					155					160	
Ser	Leu	Thr	Val	Ser	Leu	Gly	Glu	Arg	Thr	Thr	Ile	Asn	Cys	Lys	Ser	
			165						170					175		
Ser	Gln	Ser	Val	Leu	Asp	Ser	Ser	Thr	Asn	Lys	Asn	Ser	Leu	Ala	Trp	
			180					185					190			
Tyr	Gln	Gln	Lys	Pro	Gly	Gln	Pro	Pro	Lys	Leu	Leu	Leu	Ser	Trp	Ala	
		195					200					205				
Ser	Thr	Arg	Glu	Ser	Gly	Ile	Pro	Asp	Arg	Phe	Ser	Gly	Ser	Gly	Ser	
	210					215					220					
Gly	Thr	Asp	Phe	Thr	Leu	Thr	Ile	Asp	Ser	Pro	Gln	Pro	Glu	Asp	Ser	
225					230					235					240	
Ala	Thr	Tyr	Tyr	Cys	Gln	Gln	Ser	Ala	His	Phe	Pro	Ile	Thr	Phe	Gly	
				245					250					255		
Gln	Gly	Thr	Arg	Leu	Glu	Ile	Lys	Ser	Gly	Gly	Gly	Gly	Ser	Glu	Val	
			260					265					270			
Gln	Leu	Val	Glu	Ser	Gly	Gly	Gly	Leu	Val	Gln	Pro	Gly	Gly	Ser	Leu	
		275					280					285				
Lys	Leu	Ser	Cys	Ala	Ala	Ser	Gly	Phe	Thr	Phe	Asn	Lys	Tyr	Ala	Met	
	290					295					300					
Asn	Trp	Val	Arg	Gln	Ala	Pro	Gly	Lys	Gly	Leu	Glu	Trp	Val	Ala	Arg	
305					310					315					320	
Ile	Arg	Ser	Lys	Tyr	Asn	Asn	Tyr	Ala	Thr	Tyr	Tyr	Ala	Asp	Ser	Val	
				325					330					335		
Lys	Asp	Arg	Phe	Thr	Ile	Ser	Arg	Asp	Asp	Ser	Lys	Asn	Thr	Ala	Tyr	
			340					345					350			
Leu	Gln	Met	Asn	Asn	Leu	Lys	Thr	Glu	Asp	Thr	Ala	Val	Tyr	Tyr	Cys	
		355					360					365				
Val	Arg	His	Gly	Asn	Phe	Gly	Asn	Ser	Tyr	Ile	Ser	Tyr	Trp	Ala	Tyr	
	370					375					380					
Trp	Gly	Gln	Gly	Thr	Leu	Val	Thr	Val	Ser	Ser	Gly	Gly	Gly	Gly	Ser	
385					390					395					400	

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gln Thr Val Val Thr Gln
405 410 415

Glu Pro Ser Leu Thr Val Ser Pro Gly Gly Thr Val Thr Leu Thr Cys
420 425 430

Gly Ser Ser Thr Gly Ala Val Thr Ser Gly Asn Tyr Pro Asn Trp Val
435 440 445

Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Gly Leu Ile Gly Gly Thr Lys
450 455 460

Phe Leu Ala Pro Gly Thr Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser Leu Leu Gly
465 470 475 480

Gly Lys Ala Ala Leu Thr Leu Ser Gly Val Gln Pro Glu Asp Glu Ala
485 490 495

Glu Tyr Tyr Cys Val Leu Trp Tyr Ser Asn Arg Trp Val Phe Gly Gly
500 505 510

Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu
515

<210> 224
<211> 1578
<212> ДНК
<213> искусственная

<220>
<223> HL E11 против SA08-CD33 x HL I2C

<400> 224
cagggcctga tcggcgacat ctgcctgccc agatggggct gcctgtgggg cgactccgtg 60
aaacaggtgc agctggtgca gtctggagct gaggtgaaga agcctggaga gtcagtcaag 120
gtctcctgca aggctagcgg gtataccttc acaactatg gaatgaactg ggtgaagcag 180
gctccaggac agggtttaga gtggatgggc tggataaaca cctacactgg agagccaacc 240
tatgctgata agttccaggg acgcgttacc atgactacgg atacctctac cagcactgcc 300
tatatgaaa tccgcaacct cggaggtgat gacacggctg tatattactg tgcgcgctgg 360
agttggagtg atggttacta cgtttacttt gactactggg gccaaaggcac ttcggtcacc 420
gtctcctcag gtggtggtgg ttctggcggc ggcggctccg gtggtggtgg ttctgacatc 480
gtgatgacac agtctccaga ctccctgact gtgtctctgg gcgagaggac caccatcaac 540
tgcaagtcca gccagagtgt tttagacagc tccacgaata agaactcctt agcttggtac 600
cagcagaaac caggacagcc tcctaaatta ctcttttctt gggcatctac gcgggaatcc 660

```

gggatccctg accgattcag tggcagcggg tctgggacag atttcactct cactattgac 720
agcccgcagc ctgaagattc tgcaacttac tattgtcaac agtctgcca cttcccgatc 780
acctttggcc aagggaacacg actggagatt aaatccggag gtggtggctc cgaggtgcag 840
ctggtcgagt ctggaggagg attggtgcag cctggagggg cattgaaact ctcatgtgca 900
gcctctggat tcaccttcaa taagtacgcc atgaactggg tccgccaggc tccaggaaag 960
ggtttggaat gggttgctcg cataagaagt aaatataata attatgcaac atattatgcc 1020
gattcagtga aagacagggt caccatctcc agagatgatt caaaaaacac tgcctatcta 1080
caaatgaaca acttgaaaac tgaggacact gccgtgtact actgtgtgag acatgggaac 1140
ttcggtaata gctacatatc ctactgggct tactggggcc aagggactct ggtcaccgctc 1200
tcctcaggtg gtggtggttc tggcggcggc ggctccggtg gtggtggttc tcagactggt 1260
gtgactcagg aaccttcact caccgtatca cctggtggaa cagtcacact cacttgtggc 1320
tcctcgactg gggctgttac atctggcaac tacccaaact gggccaaca aaaaccagggt 1380
caggcacccc gtggtctaata aggtgggact aagttcctcg ccccggtac tcctgccaga 1440
ttctcaggct cctgcttgg aggcaaggct gccctcacc tctcaggggt acagccagag 1500
gatgaggcag aatattactg tgttctatgg tacagcaacc gctgggtggt cggtggagga 1560
accaaactga ctgtccta 1578

```

```

<210> 225
<211> 526
<212> ПРТ
<213> искусственная

```

```

<220>
<223> HL E11 против SA08-CD33 x HL I2C
<400> 225

```

```

Gln Gly Leu Ile Gly Asp Ile Cys Leu Pro Arg Trp Gly Cys Leu Trp
1           5           10          15

```

```

Gly Asp Ser Val Lys Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val
20           25           30

```

```

Lys Lys Pro Gly Glu Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr
35           40           45

```

```

Thr Phe Thr Asn Tyr Gly Met Asn Trp Val Lys Gln Ala Pro Gly Gln
50           55           60

```

```

Gly Leu Glu Trp Met Gly Trp Ile Asn Thr Tyr Thr Gly Glu Pro Thr
65           70           75           80

```

Tyr	Ala	Asp	Lys	Phe	Gln	Gly	Arg	Val	Thr	Met	Thr	Thr	Asp	Thr	Ser	
				85					90					95		
Thr	Ser	Thr	Ala	Tyr	Met	Glu	Ile	Arg	Asn	Leu	Gly	Gly	Asp	Asp	Thr	
			100					105					110			
Ala	Val	Tyr	Tyr	Cys	Ala	Arg	Trp	Ser	Trp	Ser	Asp	Gly	Tyr	Tyr	Val	
		115					120					125				
Tyr	Phe	Asp	Tyr	Trp	Gly	Gln	Gly	Thr	Ser	Val	Thr	Val	Ser	Ser	Gly	
	130					135					140					
Gly	Gly	Gly	Ser	Gly	Gly	Gly	Gly	Ser	Gly	Gly	Gly	Gly	Ser	Asp	Ile	
145					150					155					160	
Val	Met	Thr	Gln	Ser	Pro	Asp	Ser	Leu	Thr	Val	Ser	Leu	Gly	Glu	Arg	
				165					170					175		
Thr	Thr	Ile	Asn	Cys	Lys	Ser	Ser	Gln	Ser	Val	Leu	Asp	Ser	Ser	Thr	
			180					185					190			
Asn	Lys	Asn	Ser	Leu	Ala	Trp	Tyr	Gln	Gln	Lys	Pro	Gly	Gln	Pro	Pro	
		195					200					205				
Lys	Leu	Leu	Leu	Ser	Trp	Ala	Ser	Thr	Arg	Glu	Ser	Gly	Ile	Pro	Asp	
	210					215					220					
Arg	Phe	Ser	Gly	Ser	Gly	Ser	Gly	Thr	Asp	Phe	Thr	Leu	Thr	Ile	Asp	
225					230					235					240	
Ser	Pro	Gln	Pro	Glu	Asp	Ser	Ala	Thr	Tyr	Tyr	Cys	Gln	Gln	Ser	Ala	
				245					250					255		
His	Phe	Pro	Ile	Thr	Phe	Gly	Gln	Gly	Thr	Arg	Leu	Glu	Ile	Lys	Ser	
			260					265					270			
Gly	Gly	Gly	Gly	Ser	Glu	Val	Gln	Leu	Val	Glu	Ser	Gly	Gly	Gly	Leu	
		275					280					285				
Val	Gln	Pro	Gly	Gly	Ser	Leu	Lys	Leu	Ser	Cys	Ala	Ala	Ser	Gly	Phe	
	290					295					300					
Thr	Phe	Asn	Lys	Tyr	Ala	Met	Asn	Trp	Val	Arg	Gln	Ala	Pro	Gly	Lys	
305					310					315					320	
Gly	Leu	Glu	Trp	Val	Ala	Arg	Ile	Arg	Ser	Lys	Tyr	Asn	Asn	Tyr	Ala	
				325					330					335		

Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys Asp Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp
340 345 350

Asp Ser Lys Asn Thr Ala Tyr Leu Gln Met Asn Asn Leu Lys Thr Glu
355 360 365

Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Val Arg His Gly Asn Phe Gly Asn Ser
370 375 380

Tyr Ile Ser Tyr Trp Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val
385 390 395 400

Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly
405 410 415

Ser Gln Thr Val Val Thr Gln Glu Pro Ser Leu Thr Val Ser Pro Gly
420 425 430

Gly Thr Val Thr Leu Thr Cys Gly Ser Ser Thr Gly Ala Val Thr Ser
435 440 445

Gly Asn Tyr Pro Asn Trp Val Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg
450 455 460

Gly Leu Ile Gly Gly Thr Lys Phe Leu Ala Pro Gly Thr Pro Ala Arg
465 470 475 480

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

Val Gln Pro Glu Asp Glu Ala Glu Tyr Tyr Cys Val Leu Trp Tyr Ser
500 505 510

Asn Arg Trp Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu
515 520 525

<210> 226
<211> 1533
<212> ДНК
<213> искусственная

<220>
<223> HL E11 против CD33 x HL I2C (His метка)

<400> 226
cagggtgcagc tgggtgcagtc tggagctgag gtgaagaagc ctggagagtc agtcaaggct 60
tcctgcaagg ctagcgggta taccttcaca aactatggaa tgaactgggt gaagcaggct 120
ccaggacagg gtttagagtg gatgggctgg ataaacacct aactggaga gccaacctat 180
gctgataagt tccagggacg cgttaccatg actacggata cctctaccag cactgcctat 240

```

atggaaatcc gcaacctcgg aggtgatgac acggctgtat attactgtgc gcgctggagt 300
tggagtgatg gttactacgt ttactttgac tactggggcc aaggcacttc ggtcacccgtc 360
tcctcaggtg gtggtggttc tggcggcggc ggctccggtg gtggtggttc tgacatcgtg 420
atgacacagt ctccagactc cctgactgtg tctctgggcg agaggaccac catcaactgc 480
aagtccagcc agagtgtttt agacagctcc acgaataaga actccttagc ttggtaccag 540
cagaaaccag gacagcctcc taaattactc ctttctggtg catctacgcg ggaatccggg 600
atccctgacc gattcagtgg cagcgggtct gggacagatt tcactctcac tattgacagc 660
ccgcagcctg aagattctgc aacttactat tgtcaacagt ctgccactt cccgatcacc 720
tttggccaag ggacacgact ggagattaaa tccggaggtg gtggctccga ggtgcagctg 780
gtcagagtctg gaggaggatt ggtgcagcct ggagggtcat tgaaactctc atgtgcagcc 840
tctggattca ctttcaataa gtacgccatg aactgggtcc gccaggctcc aggaaaggg 900
ttggaatggg ttgctcgcat aagaagtaaa tataataatt atgcaacata ttatgccgat 960
tcagtgaaaag acaggttcac catctccaga gatgattcaa aaaacactgc ctatctacaa 1020
atgaacaact tgaaaactga ggacactgcc gtgtactact gtgtgagaca tgggaacttc 1080
ggtaatagct acatatccta ctgggcttac tggggccaag ggactctggt caccgtctcc 1140
tcaggtggtg gtggttctgg cggcggcggc tccggtggtg gtggttctca gactgttgtg 1200
actcaggaac cttcactcac cgtatcacct ggtggaacag tcacactcac ttgtggctcc 1260
tcgactgggg ctgttacatc tggcaactac ccaaactggg tccaacaaaa accaggtcag 1320
gcaccccggtg gtctaatagg tgggactaag ttctctgccc ccggtactcc tgccagattc 1380
tcaggctccc tgcttgagg caaggctgcc ctcaccctct caggggtaca gccagaggat 1440
gaggcagaat attactgtgt tctatggtac agcaaccgct ggggtgttcgg tggaggaacc 1500
aaactgactg tcctacatca ccatcaccat cac 1533

```

```

<210> 227
<211> 511
<212> прт
<213> искусственная

```

```

<220>
<223> HL E11 против CD33 x HL H6 I2C

```

```

<400> 227

```

```

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

```

```

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

```

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

Ala Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
290 295 300

Ala Arg Ile Arg Ser Lys Tyr Asn Asn Tyr Ala Thr Tyr Tyr Ala Asp
305 310 315 320

Ser Val Lys Asp Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Asn Thr
325 330 335

Ala Tyr Leu Gln Met Asn Asn Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala Val Tyr
340 345 350

Tyr Cys Val Arg His Gly Asn Phe Gly Asn Ser Tyr Ile Ser Tyr Trp
355 360 365

Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly
370 375 380

Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gln Thr Val Val
385 390 395 400

Thr Gln Glu Pro Ser Leu Thr Val Ser Pro Gly Gly Thr Val Thr Leu
405 410 415

Thr Cys Gly Ser Ser Thr Gly Ala Val Thr Ser Gly Asn Tyr Pro Asn
420 425 430

Trp Val Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Gly Leu Ile Gly Gly
435 440 445

Thr Lys Phe Leu Ala Pro Gly Thr Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser Leu
450 455 460

Leu Gly Gly Lys Ala Ala Leu Thr Leu Ser Gly Val Gln Pro Glu Asp
465 470 475 480

Glu Ala Glu Tyr Tyr Cys Val Leu Trp Tyr Ser Asn Arg Trp Val Phe
485 490 495

Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu His His His His His His
500 505 510

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Фармацевтическая композиция, содержащая соединение, нацеленное на CD33, и по меньшей мере один эпигенетический фактор, в которой:

(а) соединение, нацеленное на CD33, представляет собой биспецифическую конструкцию, содержащую первый связывающий домен, специфически связывающийся с CD33, и второй связывающий домен, специфически связывающийся с CD3; и

(б) по меньшей мере один эпигенетический фактор выбран из группы, состоящей из следующих: ингибиторы гистондеацетилазы (HDAC), ингибиторы ДНК-метилтрансферазы (DNMT) I, гидроксимочевина, гранулоцитарный колониестимулирующий фактор (G-CSF), ингибиторы гистонметилтрансферазы (HMT) и ATRA (полностью *транс*-ретиноевая кислота).

2. Фармацевтическая композиция по п. 1, где по меньшей мере один эпигенетический фактор выбран из группы, включающей:

(а) ингибитор гистондеацетилазы (HDAC), выбранный из группы, состоящей из панобиностата, вориностата, ромидепсина, N-ацетилдиналина, белиностата, гивиностата, энтиностата, моцетиностата, EVP-0334, SRT501, CUDC-101, квизиностата, абексиностата, LAQ824 и вальпроевой кислоты;

(б) ингибитор ДНК-метилтрансферазы (DNMT) I, выбранный из группы, состоящей из 5-азациитидина, децитабина, гидралазина, зебуларина, прокаинамида, (-)-эпигаллокатехин-3-галлата, MG98, RG108 и SGI-110; и

(в) ингибитор гистонметилтрансферазы (HMT), выбранный из группы, состоящей из ингибитора деметилазы LSD1 (KDM1A) и хетоцина.

3. Фармацевтическая композиция по п. 1 или 2, где

(а) эпигенетический фактор вводят до введения соединения, нацеленного на CD33;

(б) эпигенетический фактор вводят после введения соединения, нацеленного на CD33; или

(в) эпигенетический фактор и соединение, нацеленное на CD33, вводят одновременно.

4. Фармацевтическая композиция по любому из пп. 1-3, где первую дозу эпигенетического фактора вводят до начала введения соединения, нацеленного на CD33.

5. Фармацевтическая композиция по п. 4, где введение эпигенетического фактора продолжается во время введения соединения, нацеленного на CD33.

6. Фармацевтическая композиция по любому из пп. 1-5, где биспецифическая конструкция представляет собой конструкцию биспецифического антитела.

7. Фармацевтическая композиция по п. 6, где конструкция биспецифического антитела представляет собой конструкцию биспецифического одноцепочечного антитела.

8. Фармацевтическая композиция по п. 6 или 7, где конструкция биспецифического антитела связывается с CD3 человека и яванского макака и с CD33 человека и яванского макака.

9. Фармацевтическая композиция по любому из пп. 6-8, где конструкция биспецифического антитела содержит:

- первый связывающий домен, специфически связывающийся с CD33 и содержащий цепь VL (вариабельную область легкой цепи антитела), имеющую аминокислотную последовательность, показанную в SEQ ID NO: 6, 24, 42, 60, 78, 96, 114 и 132, и цепь VH (вариабельную область тяжелой цепи антитела), имеющую аминокислотную последовательность, показанную в SEQ ID NO: 1, 19, 37, 55, 73, 91, 109 и 127; и

- второй связывающий домен, специфически связывающийся с CD3 и содержащий цепь VL, имеющую аминокислотную последовательность, показанную в SEQ ID NO: 154, 157, 160, 163, 166, 169 и 172, и цепь VH, имеющую аминокислотную последовательность, показанную в SEQ ID NO: 155, 158, 161, 164, 167, 170 и 173.

10. Фармацевтическая композиция по п. 9, где конструкция биспецифического антитела содержит аминокислотную последовательность, показанную в любой из SEQ ID NO: 13, 15, 17, 31, 33, 35, 49, 51, 53, 67, 69, 71, 85, 87, 89, 103, 105, 107, 121, 123, 125, 139, 141, 143, 148, 150, 152, 215, 217, 219, 221, 223, 225 и 227.

11. Фармацевтическая композиция по любому из пп. 1-10 для лечения миелоидного лейкоза.

12. Фармацевтическая композиция по п. 11, где миелоидный лейкоз выбран из группы, состоящей из следующих: острый миелобластный лейкоз, хронический нейтрофильный лейкоз, миелоидный дендритноклеточный лейкоз,

хронический миелогенный лейкоз в фазе акселерации, острый миеломоноцитарный лейкоз, ювенильный миеломоноцитарный лейкоз, хронический миеломоноцитарный лейкоз, острый базофильный лейкоз, острый эозинофильный лейкоз, хронический эозинофильный лейкоз, острый мегакариобластный лейкоз, эссенциальный тромбоцитоз, острый эритроидный лейкоз, истинная полицитемия, миелодиспластический синдром, острый панмиелоз, остеобластокластома и острый бифенотипический лейкоз.

13. Эпигенетический фактор для применения в уменьшении интенсивности и/или лечении миелоидного лейкоза, где данный эпигенетический фактор увеличивает чувствительность пациента к соединению, нацеленному на CD33, где

(а) соединение, нацеленное на CD33, представляет собой биспецифическую конструкцию, содержащую первый связывающий домен, специфически связывающийся с CD33, и второй связывающий домен, специфически связывающийся с CD3; и

(б) по меньшей мере один эпигенетический фактор выбран из группы, состоящей из ингибиторов гистондеацетилазы (HDAC), ингибиторов ДНК-метилтрансферазы (DNMT) I, гидроксимочевины, гранулоцитарного колониестимулирующего фактора (G-CSF), ингибиторов гистонметилтрансферазы (HMT) и ATRA (полностью *транс*-ретиноевая кислота).

14. Эпигенетический фактор по п. 13, выбранный из группы, включающей:

(а) ингибитор гистондеацетилазы (HDAC), выбранный из группы, состоящей из панобиностата, вориностата, ромидепсина, N-ацетилдиналина, белиностата, гивиностата, энтиностата, моцетиностата, EVP-0334, SRT501, CUDC-101, квизиностата, абексиностата, LAQ824 и вальпроевой кислоты;

(б) ингибитор ДНК-метилтрансферазы (DNMT) I, выбранный из группы, состоящей из 5-азациитидина, децитабина, гидралазина, зебуларина, прокаинамида, (-)-эпигаллокатехин-3-галлата, MG98, RG108 и SGI-110; и

(в) ингибитор гистонметилтрансферазы (HMT), выбранный из группы, состоящей из ингибитора деметилазы LSD1 (KDM1A) и хетоцина.

15. Эпигенетический фактор по п. 13 или 14, где

(а) эпигенетический фактор вводят до введения соединения, нацеленного на CD33;

(б) эпигенетический фактор вводят после введения соединения, нацеленного на CD33; или

(в) эпигенетический фактор и соединение, нацеленное на CD33, вводят одновременно.

16. Эпигенетический фактор по любому из пп. 13-15, где первую дозу эпигенетического фактора вводят до начала введения соединения, нацеленного на CD33.

17. Эпигенетический фактор по п. 16, где введение эпигенетического фактора продолжают во время введения соединения, нацеленного на CD33.

18. Эпигенетический фактор по любому из пп. 13-17, где биспецифическая конструкция представляет собой конструкцию биспецифического антитела.

19. Эпигенетический фактор по п. 18, где конструкция биспецифического антитела представляет собой конструкцию биспецифического одноцепочечного антитела.

20. Эпигенетический фактор по п. 18 или 19, где конструкция биспецифического антитела связывается с CD3 и CD33 человека и яванского макака.

21. Эпигенетический фактор по любому из пп. 18-20, где конструкция биспецифического антитела содержит

- первый связывающий домен, специфически связывающийся с CD33 и содержащий цепь VL, имеющую аминокислотную последовательность, показанную в SEQ ID NO: 6, 24, 42, 60, 78, 96, 114 и 132, и цепь VH, имеющую аминокислотную последовательность, показанную в SEQ ID NO: 1, 19, 37, 55, 73, 91, 109 и 127; и

- второй связывающий домен, специфически связывающийся с CD3 и содержащий цепь VL, имеющую аминокислотную последовательность, показанную в SEQ ID NO: 154, 157, 160, 163, 166, 169 и 172, и цепь VH, имеющую аминокислотную последовательность, показанную в SEQ ID NO: 155, 158, 161, 164, 167, 170 и 173.

22. Эпигенетический фактор по п. 21, где конструкция биспецифического антитела содержит аминокислотную последовательность, показанную в любой из SEQ ID NO: 13, 15, 17, 31, 33, 35, 49, 51, 53, 67, 69, 71, 85, 87, 89, 103, 105,

107, 121, 123, 125, 139, 141, 143, 148, 150, 152, 215, 217, 219, 221, 223, 225 и 227.

23. Эпигенетический фактор по любому из пп. 13-22, где миелоидный лейкоз выбран из группы, состоящей из следующих: острый миелобластный лейкоз, хронический нейтрофильный лейкоз, миелоидный дендритноклеточный лейкоз, хронический миелогенный лейкоз в фазе акселерации, острый миеломоноцитарный лейкоз, ювенильный миеломоноцитарный лейкоз, хронический миеломоноцитарный лейкоз, острый базофильный лейкоз, острый эозинофильный лейкоз, хронический эозинофильный лейкоз, острый мегакариобластный лейкоз, эссенциальный тромбоцитоз, острый эритроидный лейкоз, истинная полицитемия, миелодиспластический синдром, острый панмиелоз, остеобластокластома и острый бифенотипический лейкоз.

24. Применение по меньшей мере одного эпигенетического фактора для увеличения чувствительности пациента с миелоидным лейкозом к лечению соединением, нацеленным на CD33, где

(а) соединение, нацеленное на CD33, представляет собой биспецифическую конструкцию, содержащую первый связывающий домен, специфически связывающийся с CD33, и второй связывающий домен, специфически связывающийся с CD3; и

(б) по меньшей мере один эпигенетический фактор выбран из группы, состоящей из ингибиторов гистондеацетилазы (HDAC), ингибиторов ДНК-метилтрансферазы (DNMT) I, гидроксимочевины, гранулоцитарного колониестимулирующего фактора (G-CSF), ингибиторов гистонметилтрансферазы (HMT) и ATRA (полностью *транс*-ретиноевая кислота).

25. Применение по п. 24, где по меньшей мере один эпигенетический фактор выбран из группы, включающей:

(а) ингибитор гистондеацетилазы (HDAC), выбранный из группы, состоящей из панобиностата, вориностата, ромидепсина, N-ацетилдиналина, белиностата, гивиностата, энтиностата, моцетиностата, EVP-0334, SRT501, CUDC-101, квизиностата, абексинастата, LAQ824 и вальпроевой кислоты;

(б) ингибитор ДНК-метилтрансферазы (DNMT) I, выбранный из группы, состоящей из 5-азациитидина, децитабина, гидралазина, зебуларина, прокаинамида, (-)-эпигаллокатехин-3-галлата, MG98, RG108 и SGI-110; и

(в) ингибитор гистонметилтрансферазы (HMT), выбранный из группы, состоящей из ингибитора деметилазы LSD1 (KDM1A) и хетоцина.

26. Применение по п. 24 или 25, где

(а) эпигенетический фактор вводят до введения соединения, нацеленного на CD33;

(б) эпигенетический фактор вводят после введения соединения, нацеленного на CD33; или

(в) эпигенетический фактор и соединение, нацеленное на CD33, вводят одновременно.

27. Применение по любому из пп. 24-26, где первую дозу эпигенетического фактора вводят до начала введения соединения, нацеленного на CD33.

28. Применение по п. 27, где введение эпигенетического фактора продолжают во время введения соединения, нацеленного на CD33.

29. Применение по любому из пп. 24-28, где биспецифическая конструкция представляет собой конструкцию биспецифического антитела.

30. Применение по п. 29, где конструкция биспецифического антитела представляет собой конструкцию биспецифического одноцепочечного антитела.

31. Применение по п. 29 или 30, где конструкция биспецифического антитела связывается с CD3 и CD33 человека и яванского макака.

32. Применение по любому из пп. 29-31, где конструкция биспецифического антитела содержит

- первый связывающий домен, специфически связывающийся с CD33 и содержащий цепь VL, имеющую аминокислотную последовательность, показанную в SEQ ID NO: 6, 24, 42, 60, 78, 96, 114 и 132, и цепь VH, имеющую аминокислотную последовательность, показанную в SEQ ID NO: 1, 19, 37, 55, 73, 91, 109 и 127; и

- второй связывающий домен, специфически связывающийся с CD3 и содержащий цепь VL, имеющую аминокислотную последовательность, показанную в SEQ ID NO: 154, 157, 160, 163, 166, 169 и 172, и цепь VH, имеющую аминокислотную последовательность, показанную в SEQ ID NO: 155, 158, 161, 164, 167, 170 и 173.

33. Применение по п. 32, где конструкция биспецифического антитела содержит аминокислотную последовательность, показанную в любой из SEQ ID NO: 13, 15, 17, 31, 33, 35, 49, 51, 53, 67, 69, 71, 85, 87, 89, 103, 105, 107, 121, 123, 125, 139, 141, 143, 148, 150, 152, 215, 217, 219, 221, 223, 225 и 227.

34. Применение по любому из пп. 24-33, где миелоидный лейкоз выбран из группы, состоящей из следующих: острый миелобластный лейкоз, хронический нейтрофильный лейкоз, миелоидный дендритноклеточный лейкоз, хронический миелогенный лейкоз в фазе акселерации, острый миеломоноцитарный лейкоз, ювенильный миеломоноцитарный лейкоз, хронический миеломоноцитарный лейкоз, острый базофильный лейкоз, острый эозинофильный лейкоз, хронический эозинофильный лейкоз, острый мегакариобластный лейкоз, эссенциальный тромбоцитоз, острый эритроидный лейкоз, истинная полицитемия, миелодиспластический синдром, острый панмиелоз, остеобластокластома и острый бифенотипический лейкоз.

35. Способ лечения миелоидного лейкоза, включающий введение пациенту, нуждающемуся в этом, по меньшей мере одного эпигенетического фактора и соединения, нацеленного на CD33, где

(а) соединение, нацеленное на CD33, представляет собой биспецифическую конструкцию, содержащую первый связывающий домен, специфически связывающийся с CD33, и второй связывающий домен, специфически связывающийся с CD3; и

(б) по меньшей мере один эпигенетический фактор выбран из группы, состоящей из ингибиторов гистондеацетилазы (HDAC), ингибиторов ДНК-метилтрансферазы (DNMT) I, гидроксимочевины, гранулоцитарного колониестимулирующего фактора (G-CSF), ингибиторов гистонметилтрансферазы (HMT) и ATRA (полностью *транс*-ретиноевая кислота).

36. Способ по п. 35, где по меньшей мере один эпигенетический фактор выбран из группы, включающей:

(а) ингибитор гистондеацетилазы (HDAC), выбранный из группы, состоящей из панобиностата, вориностата, ромидепсина, N-ацетилдиналина, белиностата, гивиностата, энтиностата, моцетиностата, EVP-0334, SRT501, CUDC-101, квизиностата, абексиностата, LAQ824 и вальпроевой кислоты;

(б) ингибитор ДНК-метилтрансферазы (DNMT) I, выбранный из группы, состоящей из 5-азациитидина, децитабина, гидралазина, зебуларина, прокаионамида, (-)-эпигаллокатехин-3-галлата, MG98, RG108 и SGI-110; и

(в) ингибитор гистонметилтрансферазы (HMT), выбранный из группы, состоящей из ингибитора деметилазы LSD1 (KDM1A) и хетоцина.

37. Способ по п. 35 или 36, при котором

(а) эпигенетический фактор вводят до введения соединения, нацеленного на CD33;

(б) эпигенетический фактор вводят после введения соединения, нацеленного на CD33; или

(в) эпигенетический фактор и соединение, нацеленное на CD33, вводят одновременно.

38. Способ по любому из пп. 35-37, при котором первую дозу эпигенетического фактора вводят до начала введения соединения, нацеленного на CD33.

39. Способ по п. 38, при котором введение эпигенетического фактора продолжают во время введения соединения, нацеленного на CD33.

40. Способ по любому из пп. 35-39, где биспецифическая конструкция представляет собой конструкцию биспецифического антитела.

41. Способ по п. 40, где конструкция биспецифического антитела представляет собой конструкцию биспецифического одноцепочечного антитела.

42. Способ по п. 40 или 41, где конструкция биспецифического антитела связывается с CD3 и CD33 человека и яванского макака.

43. Способ по любому из пп. 40-42, где конструкция биспецифического антитела содержит

- первый связывающий домен, специфически связывающийся с CD33 и содержащий цепь VL, имеющую аминокислотную последовательность, показанную в SEQ ID NO: 6, 24, 42, 60, 78, 96, 114 и 132, и цепь VH, имеющую аминокислотную последовательность, показанную в SEQ ID NO: 1, 19, 37, 55, 73, 91, 109 и 127; и

- второй связывающий домен, специфически связывающийся с CD3 и содержащий цепь VL, имеющую аминокислотную последовательность, показанную в SEQ ID NO: 154, 157, 160, 163, 166, 169 и 172, и цепь VH,

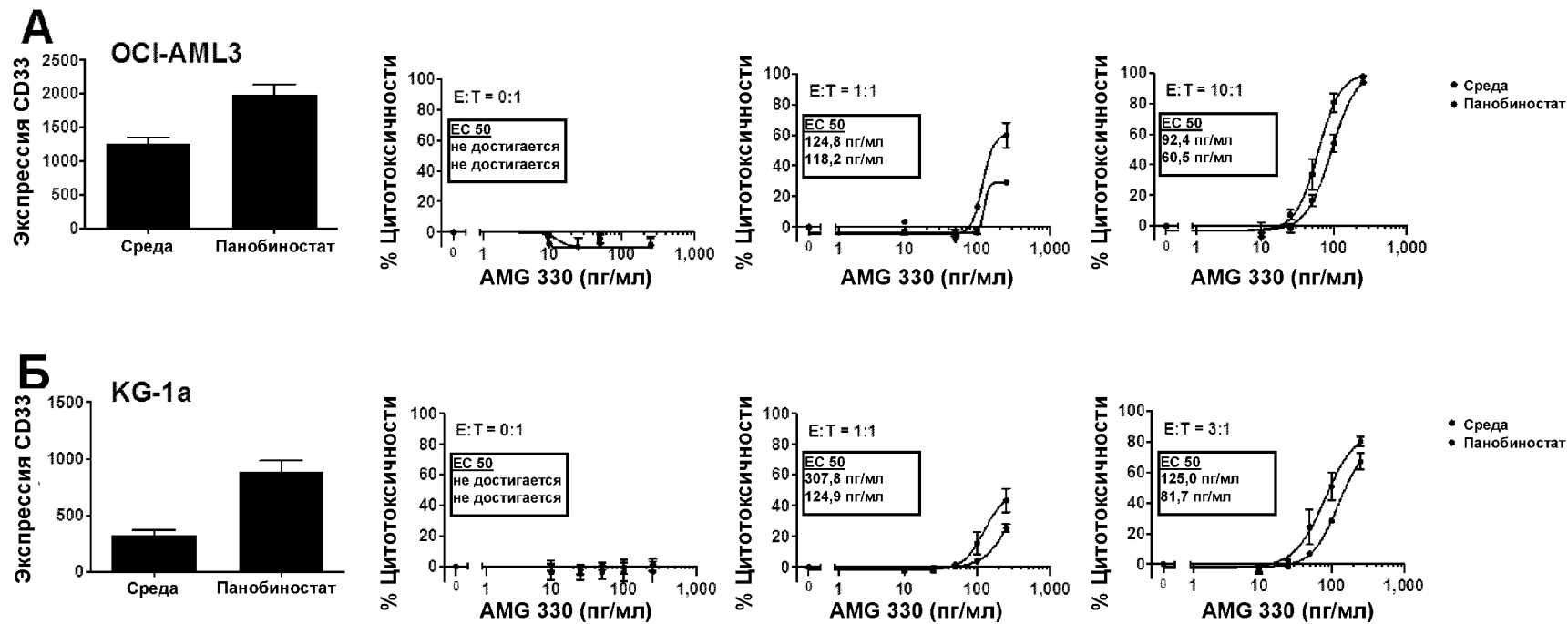
имеющую аминокислотную последовательность, показанную в SEQ ID NO: 155, 158, 161, 164, 167, 170 и 173.

44. Способ по п. 43, где конструкция биспецифического антитела содержит аминокислотную последовательность, показанную в любой из SEQ ID NO: 13, 15, 17, 31, 33, 35, 49, 51, 53, 67, 69, 71, 85, 87, 89, 103, 105, 107, 121, 123, 125, 139, 141, 143, 148, 150, 152, 215, 217, 219, 221, 223, 225 и 227.

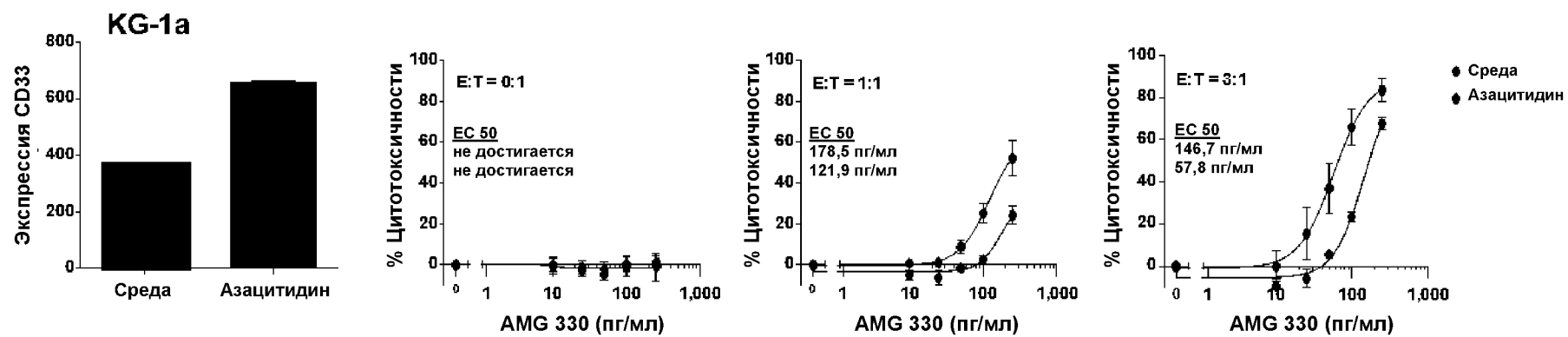
45. Способ по любому из пп. 35-44, где миелоидный лейкоз выбран из группы, состоящей из следующих: острый миелобластный лейкоз, хронический нейтрофильный лейкоз, миелоидный дендритноклеточный лейкоз, хронический миелогенный лейкоз в фазе акселерации, острый миеломоноцитарный лейкоз, ювенильный миеломоноцитарный лейкоз, хронический миеломоноцитарный лейкоз, острый базофильный лейкоз, острый эозинофильный лейкоз, хронический эозинофильный лейкоз, острый мегакариобластный лейкоз, эссенциальный тромбоцитоз, острый эритроидный лейкоз, истинная полицитемия, миелодиспластический синдром, острый панмиелоз, остеобластокластома и острый бифенотипический лейкоз.

46. Набор, содержащий фармацевтическую композицию по любому из пп. 1-12 или эпигенетический фактор по любому из пп. 13-23 и биспецифическое соединение, нацеленное на CD33, содержащее первый связывающий домен, специфически связывающийся с CD33, и второй связывающий домен, специфически связывающийся с CD3, для использования в уменьшении интенсивности и/или лечении миелоидного лейкоза.

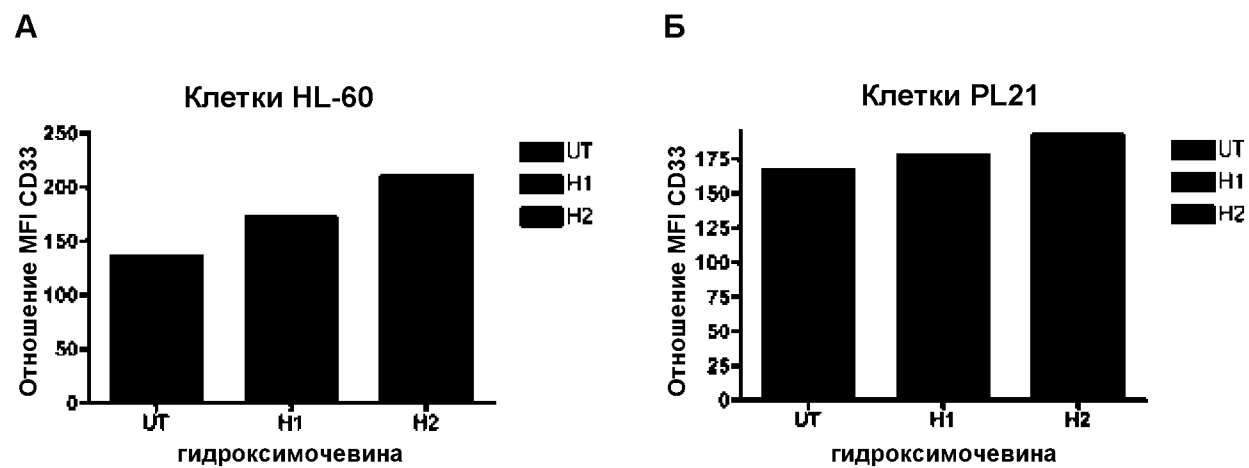
Фиг. 1



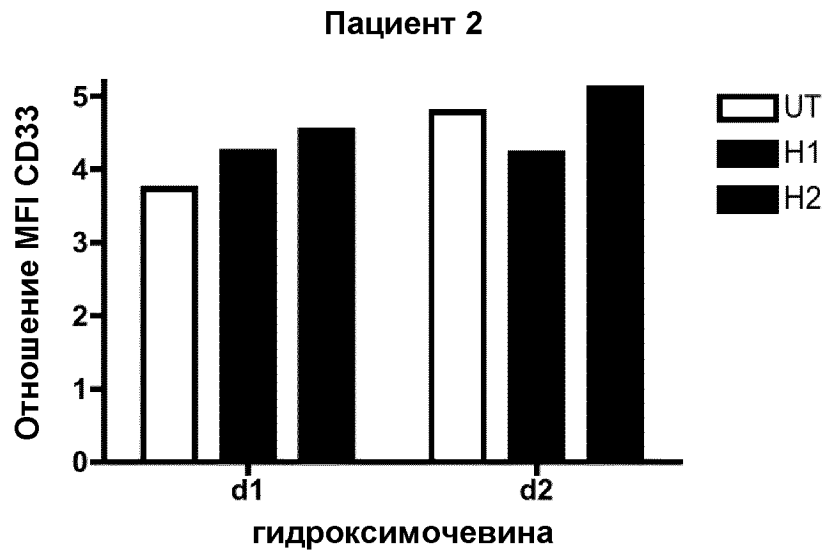
Фиг. 2



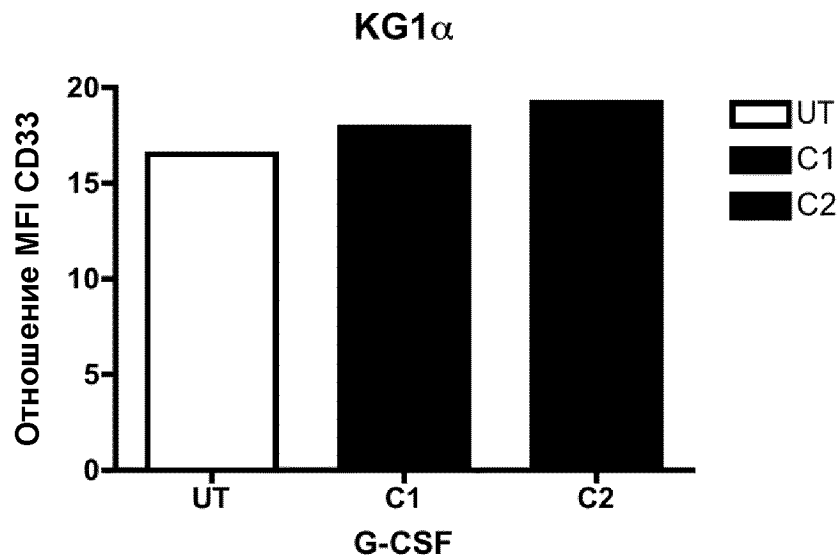
Фиг. 3



Фиг. 4



Фиг. 5



Фиг. 6

