(19) Евразийское патентное ведомство

(21) 201791164 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2017.12.29

(22) Дата подачи заявки
2015.11.25

(51) Int. Cl. ***A61P 35/02*** (2006.01)
A61K 39/00 (2006.01)
C07K 16/28 (2006.01)
C07K 16/30 (2006.01)
C07K 16/46 (2006.01)

(54) ГЕТЕРОДИМЕРНЫЕ АНТИТЕЛА, СВЯЗЫВАЮЩИЕ CD3 И CD38

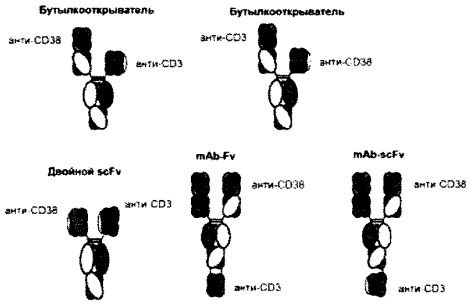
(31) **62/085,106; 62/250,971**
(32) **2014.11.26; 2015.11.04**
(33) **US**
(86) **PCT/US2015/062786**
(87) **WO 2016/086196 2016.06.02**
(88) **2016.08.11**

(71) Заявитель:
КСЕНКОР, ИНК. (US)

(72) Изобретатель:
Мур Грегори, Дежарле Джон, Бернетт Мэттью, Чу Сеунг, Рашид Румана, Мучхал Умеш (US)

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

(57) Изобретение относится к гетеродимерным антителам, которые связывают CD3 и CD38.



201791164 A1

201791164 A1

ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

2420-542928EA/045

ГЕТЕРОДИМЕРНЫЕ АНТИТЕЛА, СВЯЗЫВАЮЩИЕ CD3 И CD38

ПЕРЕКРЕСТНЫЕ ССЫЛКИ НА РОДСТВЕННЫЕ ЗАЯВКИ

В настоящей заявке заявляется приоритет согласно статье 35 Свода федеральных законов США 119(e) по предварительной заявке на патент США № 62/085106, поданной 26 ноября 2014 г., и по предварительной заявке на патент США 62/250971, поданной 4 ноября 2015 г., полное содержание которых явно включено в данный документ посредством ссылки в полном объеме, с отдельными ссылками на фигуры, условные обозначения и формулы, приведенные в них.

УРОВЕНЬ ТЕХНИКИ

Лекарственные средства на основе антител успешно применяются для лечения различных заболеваний, включая рак и аутоиммунные/воспалительные нарушения. Тем не менее данный класс лекарственных веществ все же требует усовершенствований, в частности, это касается повышения клинической эффективности. Один из основных исследуемых подходов заключается в конструировании дополнительных и новых антигенсвязывающих сайтов в лекарственных веществах на основе антител, так чтобы одна иммуноглобулиновая молекула одновременно захватывает два разных антигена. Такие ненативные или альтернативные формы антител, которые захватывают два разных антигена, часто называются биспецифическими. Поскольку значительное разнообразие вариабельного участка антител (Fv) дает возможность получать Fv, который распознает практически любую молекулу, типичным подходом для получения биспецифических антител является введение в антитело новых вариабельных участков.

Был исследован ряд альтернативных форм антител на биспецифический таргетинг (Chames & Baty, 2009, mAbs 1[6]:1-9; Holliger & Hudson, 2005, Nature Biotechnology 23[9]:1126-1136; Kontermann, MAbs 4(2):182 (2012), все явным образом полностью включены в данный документ посредством ссылки). Первоначально биспецифические антитела получали слиянием двух клеточных линий, каждая из которых продуцировала одно моноклональное антитело

(Milstein et al., 1983, Nature 305:537-540). Хотя полученная гибридная гибридома или квадрома действительно продуцировала биспецифические антитела, они получались только в незначительной популяции и требовалась длительная очистка для выделения требуемого антитела. Техническим решением этой проблемы было применение фрагментов антител для получения биспецифических антител. Поскольку у таких фрагментов отсутствует сложная четвертичная структура полноразмерного антитела, вариабельные легкие и тяжелые цепи можно соединять в одних генетических конструкциях. Было получено множество различных форм фрагментов антител, включая диатела, одноцепочечные диатела, тандемные scFv и Fab_2-биспецифические антитела (Chames & Baty, 2009, mAbs 1[6]:1-9; Holliger & Hudson, 2005, Nature Biotechnology 23[9]:1126-1136; явным образом включены в данный документ посредством ссылки). Поскольку эти формы могут с высокими уровнями экспрессироваться в бактериях и благодаря малому размеру могут обладать преимуществами, обусловленными удобной проникающей способностью, то они быстро выводятся *in vivo* и могут представлять сложности для производства, связанные с их продукцией и стабильностью. Основная причина этих недостатков заключается в том, что у фрагментов антител обычно отсутствует константный участок антитела со связанными с ним функциональными свойствами, включающими бóльший размер, высокую стабильность и связывание с различными рецепторами и лигандами Fc, которые обеспечивают длительный период полувыведения из сыворотки (т.е. неонатальный Fc-рецептор FcRn) или служат в качестве сайтов связывания для очистки (т.е. для белка A и белка G).

В более поздней работе предпринята попытка, направленная на преодоление недостатков биспецифических антител на основе фрагментов путем конструирования двойного связывания в формах, подобных полноразмерному антителу (Wu et al., 2007, Nature Biotechnology 25[11]:1290-1297; USSN12/477711; Michaelson et al., 2009, mAbs 1[2]:128-141; PCT/US2008/074693; Zuo et al., 2000, Protein Engineering 13[5]:361-367; USSN09/865198; Shen et al., 2006, J Biol Chem 281[16]:10706-10714; Lu et al., 2005, J Biol Chem 280[20]:19665-19672; PCT/US2005/025472, явным образом

включены в данный документ посредством ссылки). Этими формами преодолеваются некоторые затруднения, присущие биспецифическим антителам на основе фрагментов антител, главным образом потому, что они содержат Fc-участок. Один существенный недостаток этих форм заключается в том, что они создают новые антигенсвязывающие сайты наверху гомодимерных константных цепей, и связывание с новым антигеном всегда является бивалентным.

Для многих антигенов, которые являются перспективными в качестве сопутствующих мишеней в терапевтической биспецифической форме, скорее требуется моновалентное связывание, чем бивалентное. Для многих иммунных рецепторов клеточная активация осуществляется перекрестным связыванием взаимодействия с моновалентным связыванием. Механизм перекрестного связывания обычно опосредован иммунными комплексами антитело/антиген или осуществляется путем взаимодействие эффекторной клетки с клеткой-мишенью. Например, рецепторы Fc-гамма с низкой аффинностью (FcγR), такие как FcγRIIa, FcγRIIb и FcγRIIIa, моновалентно связываются с Fc-участком антител. Моновалентное связывание не активирует клетки, экспрессирующие эти FcγR; однако при образовании иммунных комплексов или при контакте клетка-клетка рецепторы оказываются перекрестно связанными и собранными в кластеры на поверхности клетки, что приводит к активации. Для рецепторов, отвечающих за опосредование клеточной гибели, например FcγRIIIa на клетках естественных киллеров (NK), происходит перекрестное связывание рецепторов и клеточная активация, когда эффекторная клетка взаимодействует с клеткой-мишенью в высокоавидной форме (Bowles & Weiner, 2005, J Immunol Methods 304:88-99, явным образом включена посредством ссылки). Аналогичным образом, ингибирующий рецептор FcγRIIb на B-клетках снижает активацию B-клеток, только когда он захватывается в иммунный комплекс с B-клеточным рецептором поверхности клеток (BCR), механизм, который опосредован образованием иммунных комплексов растворимых IgG с таким же антигеном, который распознается BCR (Heyman 2003, Immunol Lett 88[2]:157-161; Smith & Clatworthy, 2010, Nature Reviews Immunology 10:328-343; явным

образом включены посредством ссылки). В качестве другого примера, CD3-активация Т-клеток происходит, только когда связанный с ней Т-клеточный рецептор (TCR) захватывает нагруженный антигеном MHC на антигенпрезентирующих клетках в высокоавидном синапсе клетка-клетка (Kuhns et al., 2006, Immunity 24:133-139). В действительности неспецифическое бивалентное перекрестное связывание CD3 с использованием анти-CD3 антитела вызывает цитокиновую бурю и токсичность (Perruche et al., 2009, J Immunol 183[2]:953-61; Chatenoud & Bluestone, 2007, Nature Reviews Immunology 7:622-632; явным образом включены посредством ссылки). Поэтому для практического клинического применения предпочтительным режимом совместного захвата CD3 для перенаправленной гибели клеток-мишеней является моновалентное связывание, которое приводит к активации только при взаимодействии с сопутствующее захваченной мишенью.

CD38, также известный как гидролаза циклической АДФ-рибозы, представляет собой трансмембранный гликопротеин II типа с длинным С-концевым внеклеточным доменом и коротким N-концевым цитоплазматическим доменом. Среди гемопоэтических клеток набор функциональных влияний был приписан CD38-опосредованному сигналингу, включающему обеспечение пролиферации лимфоцитов, высвобождение цитокинов, регуляцию развития и выживания В- и миелоидных клеток и индукцию созревания дендритных клеток. CD38 не регулируется при многих гемопоэтических злокачественных новообразованиях и в клеточных линиях, происходящих из различных гемопоэтических злокачественных новообразований, включающих неходжкинскую лимфому (NHL), лимфому Беркитта (BL), множественную миелому (MM), В-клеточную хроническую лимфоцитарную лейкемию (B-CLL), В- и Т-клеточную острую лимфоцитарную лейкемию (ALL), Т-клеточную лимфому (TCL), острую миелоидную лейкемию (AML), волосатоклеточную лейкемию (HCL), лимфому Ходжкина (HL) и хроническую миелоидную лейкемию (CML). С другой стороны, наиболее примитивные плюрипотентные клетки гемопоэтической системы содержат CD38-. Несмотря на современный прогресс в открытии и разработке противораковых средств, многие формы рака, вовлекающие образование CD38-экспрессирующих

опухолей, все еще обладают неблагоприятным прогнозом лечения. Таким образом, существует потребность в усовершенствованных способах лечения таких форм рака.

Поскольку биспецифические антитела, полученные из фрагментов антител, обладают биофизическими и фармакокинетическими ограничениями, то недостаток таких антител, построенных из форм, подобных полноразмерным антителам, заключается в том, что они мультивалентно захватывают сопутствующие антигены-мишени в отсутствие первичного антигена-мишени, приводя к неспецифической активации и потенциальной токсичности. Настоящее изобретение решает эту проблему путем предоставления новых биспецифических антител, направленных на CD3 и CD38.

КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ СУЩНОСТИ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Соответственно, в настоящем изобретении предложены гетеродимерные антитела, направленные против CD3 и CD38. В некоторых вариантах реализации изобретения, гетеродимерные антитела содержат первый мономер, содержащий SEQ ID NO:91; второй мономер, содержащий SEQ ID NO:92; и легкую цепь, содержащую SEQ ID NO:93. В некоторых вариантах реализации изобретения, гетеродимерные антитела содержат первый мономер, содержащий SEQ ID NO:88; второй мономер, содержащий SEQ ID NO:89; и легкую цепь, содержащую SEQ ID NO:90. В изобретении дополнительно предложены композиции нуклеиновых кислот, содержащие первую, вторую и третью нуклеиновые кислоты, которые кодируют последовательности, приведенные выше, а также векторы экспрессии, содержащие композиции нуклеиновых кислот, клетки-хозяева, содержащие или нуклеиновые кислоты, или векторы экспрессии, а также способы изготовления и применения гетеродимерных антител.

В дополнительном аспекте, изобретение относится к гетеродимерным антителам, содержащим: первый мономер, содержащий: i) первый домен Fc; ii) анти-CD3 scFv, содержащий вариабельный легкий домен scFv, линкер scFv и вариабельный тяжелый домен scFv; причем указанный scFv ковалентно присоединен к N-концу указанного домена Fc с применением домена-линкера;

второй мономер, содержащий тяжелую цепь, содержащую: i) вариабельный тяжелый домен; и ii) константный домен тяжелой цепи, содержащий второй домен Fc; и легкую цепь, содержащую вариабельный легкий домен и константный легкий домен. В некоторых аспектах вариабельный легкий домен scFv содержит: vlCDR1, имеющий SEQ ID NO:15, vlCDR2, имеющий SEQ ID NO:16, и vlCDR3, имеющий SEQ ID NO:17, указанный вариабельный тяжелый домен scFv содержит vhCDR1, имеющий SEQ ID NO:11, vhCDR2, имеющий SEQ ID NO:12, и vhCDR3, имеющий SEQ ID NO:13, и при этом указанный вариабельный тяжелый домен и указанный вариабельный легкий домен связывают CD38.

В дополнительном аспекте, изобретение относится к гетеродимерным антителам, содержащим: а) первый мономер, содержащий: i) первый домен Fc; ii) анти-CD3 scFv, содержащий вариабельный легкий домен scFv, линкер scFv и вариабельный тяжелый домен scFv; причем указанный scFv ковалентно присоединен к N-концу указанного домена Fc с применением домена-линкера; б) второй мономер, содержащий тяжелую цепь, содержащую: i) вариабельный тяжелый домен; и ii) константный домен тяжелой цепи, содержащий второй домен Fc; и в) легкую цепь, содержащую вариабельный легкий домен и константный легкий домен. В данном аспекте, вариабельный легкий домен scFv содержит: vlCDR1, имеющий SEQ ID NO:24, vlCDR2, имеющий SEQ ID NO:25, и vlCDR3, имеющий SEQ ID NO:26, указанный вариабельный тяжелый домен scFv содержит vhCDR1, имеющий SEQ ID NO:11, vhCDR2, имеющий SEQ ID NO:12, и vhCDR3, имеющий SEQ ID NO:13, и при этом указанный вариабельный тяжелый домен и указанный вариабельный легкий домен связывают CD38.

В дополнительном аспекте, изобретение относится к гетеродимерным антителам, содержащим: а) первый мономер, содержащий: i) первый домен Fc; ii) анти-CD3 scFv, содержащий вариабельный легкий домен scFv, линкер scFv и вариабельный тяжелый домен scFv; причем указанный scFv ковалентно присоединен к N-концу указанного домена Fc с применением домена-линкера; б) второй мономер, содержащий тяжелую цепь, содержащую: i) вариабельный тяжелый домен; и ii) константный домен тяжелой

цепи, содержащий второй домен Fc; и в) легкую цепь, содержащую вариабельный легкий домен и константный легкий домен. В данном аспекте, вариабельный легкий домен scFv содержит: vlCDR1, имеющий SEQ ID NO:33, vlCDR2, имеющий SEQ ID NO:34, и vlCDR3, имеющий SEQ ID NO:35, указанный вариабельный тяжелый домен scFv содержит vhCDR1, имеющий SEQ ID NO:29, vhCDR2, имеющий SEQ ID NO:30, и vhCDR3, имеющий SEQ ID NO:31, и причем указанный вариабельный тяжелый домен и указанный вариабельный легкий домен связывают CD38.

В дополнительном аспекте, изобретение относится к гетеродимерным антителам, содержащим: а) первый мономер, содержащий: i) первый домен Fc; ii) анти-CD3 scFv, содержащий вариабельный легкий домен scFv, линкер scFv и вариабельный тяжелый домен scFv; причем указанный scFv ковалентно присоединен к N-концу указанного домена Fc с применением домена-линкера; б) второй мономер, содержащий тяжелую цепь, содержащую: i) вариабельный тяжелый домен; и ii) константный домен тяжелой цепи, содержащий второй домен Fc; и в) легкую цепь, содержащую вариабельный легкий домен и константный легкий домен. В данном аспекте, вариабельный легкий домен scFv содержит: vlCDR1, имеющий SEQ ID NO:42, vlCDR2, имеющий SEQ ID NO:43, и vlCDR3, имеющий SEQ ID NO:44, указанный вариабельный тяжелый домен scFv содержит vhCDR1, имеющий SEQ ID NO:38, vhCDR2, имеющий SEQ ID NO:39, и vhCDR3, имеющий SEQ ID NO:40, и причем указанный вариабельный тяжелый домен и указанный вариабельный легкий домен связывают CD38.

В дополнительном аспекте, гетеродимерные антитела в форме «бутилкооткрывателя» («bottle opener») по данному изобретению имеют scFv, который связывает CD3 и домены vh и vl, причем вариабельный легкий домен содержит: vlCDR1, имеющий последовательность RASQNVDTWVA (SEQ ID NO:69), vlCDR2, имеющий последовательность SASYRYS (SEQ ID NO:70) и vlCDR3, имеющий последовательность QQYDSYPLT (SEQ ID NO:71), указанный вариабельный тяжелый домен содержит vhCDR1, имеющий последовательность RSWMN (SEQ ID NO:65), vhCDR2, имеющий

последовательность EINPDSSTINYATSVKG (SEQ ID NO:66) и vhCDR3, имеющий последовательность YGNWFPY (SEQ ID NO:67).

В дополнительных вариантах реализации изобретения, вариабельный легкий домен содержит: vlCDR1, имеющий последовательность RASQNVDTNVA (SEQ ID NO:78), vlCDR2, имеющий последовательность SASYRYS (SEQ ID NO:79) и vlCDR3, имеющий QQYDSYPLT последовательность (SEQ ID NO:80), причем вариабельный тяжелый домен содержит vhCDR1, имеющий последовательность RSWMN (SEQ ID NO:74), vhCDR2, имеющий последовательность EINPDSSTINYATSVKG (SEQ ID NO:75) и vhCDR3, имеющий последовательность YGNWFPY (SEQ ID NO:76).

В дополнительном аспекте, настоящее изобретение относится к гетеродимерным антителам, содержащим: а) первый мономер, содержащий: i) первую тяжелую цепь, содержащую: 1) первый вариабельный тяжелый домен; 2) первую константную тяжелую цепь, содержащую первый домен Fc; 3) scFv содержащий вариабельный легкий домен scFv, линкер scFv и вариабельный тяжелый домен scFv; причем указанный scFv ковалентно присоединен к С-концу указанного домена Fc с применением домена-линкера; б) второй мономер, содержащий вторую тяжелую цепь, содержащую второй вариабельный тяжелый домен и вторую константную тяжелую цепь, содержащую второй домен Fc; и в) общую легкую цепь, содержащую вариабельный легкий домен и константный легкий домен; причем указанные первый и второй домены Fc имеют набор аминокислотных замен, выбранных из группы, состоящей из S364K/E357Q: L368D/K370S; L368D/K370S: S364K; L368E/K370S: S364K; T411T/E360E/Q362E: D401K; L368D/K370S: S364K/E357L и K370S: S364K/E357Q, и при этом указанный первый вариабельный тяжелый домен и указанный вариабельный легкий домен связывают CD38 человека (SEQ ID NO:131), указанный второй вариабельный тяжелый домен и указанный вариабельный легкий домен связывают CD38 человека (SEQ ID NO:131), и указанный scFv связывает CD3 человека (SEQ ID NO: 129).

В дополнительном аспекте, настоящее изобретение относится к гетеродимерным антителам, содержащим: а) первый мономер, содержащий: i) первую тяжелую цепь, содержащую: 1) первый

вариабельный тяжелый домен; 2) первый константный тяжелый домен, содержащий первый домен Fc; 3) первый вариабельный легкий домен, причем указанный первый вариабельный легкий домен является ковалентно прикрепленным к С-концу указанного первого домена Fc с применением домена-линкера; б) второй мономер, содержащий: i) второй вариабельный тяжелый домен; ii) второй константный тяжелый домен, содержащий второй домен Fc; и iii) третий вариабельный тяжелый домен, причем указанный второй вариабельный тяжелый домен является ковалентно прикрепленным к С-концу указанного второго домена Fc с применением домена-линкера; и в) общую легкую цепь, содержащую вариабельный легкий домен и константный легкий домен; причем указанные первый и второй домены Fc имеют набор аминокислотных замен, выбранных из группы, состоящей из S364K/E357Q: L368D/K370S; L368D/K370S: S364K; L368E/K370S: S364K; T411T/E360E/Q362E: D401K; L368D/K370S: S364K/E357L и K370S: S364K/E357Q, и при этом указанный первый вариабельный тяжелый домен и указанный вариабельный легкий домен связывают CD38 человека (SEQ ID NO:131), указанный второй вариабельный тяжелый домен и указанный вариабельный легкий домен связывают указанный CD38 человека (SEQ ID NO:131), и указанный второй вариабельный легкий домен и указанный третий вариабельный тяжелый домен связывают CD3 человека (SEQ ID NO:129).

В дополнительном аспекте, настоящее изобретение относится к гетеродимерным антителам, содержащим: а) первый мономер, содержащий: i) первую тяжелую цепь, содержащую: 1) первый вариабельный тяжелый домен; 2) первую константную тяжелую цепь, содержащую первый домен CH1 и первый домен Fc; 3) scFv содержащий вариабельный легкий домен scFv, линкер scFv и вариабельный тяжелый домен scFv; причем указанный scFv ковалентно присоединен между С-концом указанного домена CH1 и N-концом указанного первого домена Fc с применением домена-линкера; б) второй мономер, содержащий вторую тяжелую цепь, содержащую второй вариабельный тяжелый домен, и вторую константную тяжелую цепь, содержащую второй домен Fc; и в) общую легкую цепь, содержащую вариабельный легкий домен и константный легкий домен; причем указанные первый и второй домены Fc имеют

набор аминокислотных замен, выбранных из группы, состоящей из S364K/E357Q: L368D/K370S; L368D/K370S: S364K; L368E/K370S: S364K; T411T/E360E/Q362E: D401K; L368D/K370S: S364K/E357L и K370S: S364K/E357Q, при этом указанный первый вариабельный тяжелый домен и указанный вариабельный легкий домен связывают CD38 человека (SEQ ID NO:131), указанный второй вариабельный тяжелый домен и указанный вариабельный легкий домен связывают указанный CD38 человека (SEQ ID NO:131), и указанный scFv связывает CD3 человека (SEQ ID NO:129).

В дополнительном аспекте, настоящее изобретение относится к гетеродимерным антителам, содержащим: а) первый мономер, содержащий: i) первую тяжелую цепь, содержащую: 1) первый вариабельный тяжелый домен; 2) первый константный тяжелый домен, содержащий первый домен Fc; и 3) первый вариабельный легкий домен, причем указанный второй вариабельный легкий домен является ковалентно прикрепленным между С-концом домена CH1 указанного первого константного тяжелого домена и N-концом указанного первого домена Fc с применением домена-линкера; б) второй мономер, содержащий: i) второй вариабельный тяжелый домен; ii) второй константный тяжелый домен, содержащий второй домен Fc; и iii) третий вариабельный тяжелый домен, причем указанный второй вариабельный тяжелый домен является ковалентно прикрепленным к С-концу указанного второго домена Fc с применением домена-линкера; и в) общую легкую цепь, содержащую вариабельный легкий домен и константный легкий домен;

причем указанные первый и второй домены Fc имеют набор аминокислотных замен, выбранных из группы, состоящей из S364K/E357Q: L368D/K370S; L368D/K370S: S364K; L368E/K370S: S364K; T411T/E360E/Q362E: D401K; L368D/K370S: S364K/E357L и K370S: S364K/E357Q, при этом указанный первый вариабельный тяжелый домен и указанный вариабельный легкий домен связывают CD38 человека (SEQ ID NO:131), указанный второй вариабельный тяжелый домен и указанный вариабельный легкий домен связывают указанный CD38 человека (SEQ ID NO:131), и указанный второй вариабельный легкий домен и указанный третий вариабельный тяжелый домен связывают CD3 человека (SEQ ID NO:129).

В дополнительном аспекте, настоящее изобретение относится к гетеродимерным антителам, содержащим: а) первый мономер, содержащий: i) первую тяжелую цепь, содержащую: 1) первый вариабельный тяжелый домен; 2) первую константную тяжелую цепь, содержащую первый домен CH1 и первый домен Fc; 3) scFv содержащий вариабельный легкий домен scFv, линкер scFv и вариабельный тяжелый домен scFv; причем указанный scFv является ковалентно прикрепленным между С-концом указанного домена CH1 и N-концом указанного первого домена Fc с применением домена-линкера; б) второй мономер, содержащий второй домен Fc; и в) легкую цепь, содержащую вариабельный легкий домен и константный легкий домен; причем указанные первый и второй домены Fc имеют набор аминокислотных замен, выбранных из группы, состоящей из S364K/E357Q: L368D/K370S; L368D/K370S: S364K; L368E/K370S: S364K; T411T/E360E/Q362E: D401K; L368D/K370S: S364K/E357L и K370S: S364K/E357Q, при этом указанный первый вариабельный тяжелый домен и указанный вариабельный легкий домен связывают CD38 человека (SEQ ID NO:131), и указанный scFv связывает CD3 человека (SEQ ID NO:129).

В дополнительном аспекте, в некоторых вариантах реализации изобретения, гетеродимерные антитела содержат первый домен Fc и второй домен Fc, которые содержат набор вариантов, выбранных из группы, состоящей из S364K/E357Q: L368D/K370S; L368D/K370S: S364K; L368E/K370S: S364K; T411T/E360E/Q362E: D401K; L368D/K370S: S364K/E357L и K370S: S364K/E357Q.

В дополнительных аспектах, scFv содержит линкеры scFv, которые представляют собой заряженные линкеры.

В дополнительных аспектах, константный домен тяжелой цепи гетеродимерных антител, описанных в настоящем документе, содержит аминокислотные замены N208D/Q295E/N384D/Q418E/N421D.

В дополнительном аспекте, гетеродимерные антитела по изобретению имеют первый и второй домены Fc, которые содержат аминокислотные замены E233P/L234V/L235A/G236del/S267K.

В дополнительном аспекте настоящее изобретение относится к композиции нуклеиновых кислот, кодирующих гетеродимерные антитела по изобретению, которая содержит: а) первую нуклеиновую

кислоту, кодирующую указанный первый мономер; б) вторую нуклеиновую кислоту, кодирующую указанный второй мономер; и в) третью нуклеиновую кислоту, кодирующую указанную легкую цепь.

В дополнительном аспекте, изобретение относится к композиции векторов экспрессии, содержащей: а) первый вектор экспрессии, содержащий нуклеиновую кислоту, кодирующую указанный первый мономер; б) второй вектор экспрессии, содержащий нуклеиновую кислоту, кодирующую указанный второй мономер; и в) третий вектор экспрессии, содержащий нуклеиновую кислоту, кодирующую указанную легкую цепь. В изобретении дополнительно предложены клетки-хозяева, содержащие или композиции нуклеиновых кислот или композиции векторов экспрессии.

В изобретении дополнительно предложены способы создания гетеродимерных антител, включающие культивирование клетов-хозяев в условиях, в которых указанное антитело экспрессируется, и получение указанного антитела.

В изобретении дополнительно предложены способы лечения рака, включающие введение гетеродимерного антитела по изобретению пациенту, нуждающемуся в этом.

КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ ГРАФИЧЕСКИХ МАТЕРИАЛОВ

Фиг. 1A и 1B иллюстрируют несколько форм (антител) по настоящему изобретению. Изображены два варианта «бутилкооткрывающей» формы, один с антигенсвязывающим доменом анти-CD3, содержащим scFv, и антигенсвязывающим доменом-CD38, содержащим Fab, и другой с этими же, но переставленными доменами. Изображены формы mAb-Fv, mAb-scFv, Central-scFv и Central-Fv. Дополнительно, изображены «одноплечевые» формы, в которых один мономер содержит только домен Fc, -как одноплечевой Central-scFv, так и одноплечевой Central-Fv. Также показана форма с двойным scFv.

Фиг. 2 иллюстрирует последовательности конструкции «High CD3» анти-CD3_H1.30_L1.47, в том числе вариабельные тяжелые и легкие домены (подчеркнуты CDR), а также отдельные vl и vhCDR, а также конструкцию scFv с заряженным линкером (дважды подчеркнут). Как и в случае всех последовательностей, изображенных в Фигурах, этот заряженный линкер может быть

заменен незаряженным линкером или другим заряженным линкером, по мере необходимости.

Фиг. 3 иллюстрирует последовательности конструкции «High-Int # 1» анти-CD3_H1.32_L1.47, включая вариабельные тяжелые и легкие домены (подчеркнуты CDR), а также отдельные vl и vhCDR, а также конструкцию scFv с заряженным линкером (дважды подчеркнут). Как и в случае всех последовательностей, изображенных в Фигурах, этот заряженный линкер может быть заменен незаряженным линкером или другим заряженным линкером, по мере необходимости.

Фиг. 4 иллюстрирует последовательности конструкции "High-Int #2" анти-CD3_H1.89_L1.47, включая вариабельные тяжелые и легкие домены (подчеркнуты CDR), а также отдельные vl и vhCDR, а также конструкцию scFv с заряженным линкером (дважды подчеркнут). Как и в случае всех последовательностей, изображенных в Фигурах, этот заряженный линкер может быть заменен незаряженным линкером или другим заряженным линкером, по мере необходимости.

Фиг. 5 иллюстрирует последовательности конструкции "High-Int #3" анти-CD3_H1.90_L1.47, включая вариабельные тяжелые и легкие домены (подчеркнуты CDR), а также отдельные vl и vhCDR, а также конструкцию scFv с заряженным линкером (дважды подчеркнут). Как и в случае всех последовательностей, изображенных в Фигурах, этот заряженный линкер может быть заменен незаряженным линкером или другим заряженным линкером, по мере необходимости.

Фиг. 6 иллюстрирует последовательности конструкции "Int" анти-CD3_H1.90_L1.47, включая вариабельные тяжелые и легкие домены (подчеркнуты CDR), а также отдельные vl и vhCDR, а также конструкцию scFv с заряженным линкером (дважды подчеркнут). Как и в случае всех последовательностей, изображенных в Фигурах, этот заряженный линкер может быть заменен незаряженным линкером или другим заряженным линкером, по мере необходимости.

Фиг. 7 иллюстрирует последовательности конструкции "Low" Anti-CD3_H1.31_L1.47, включая вариабельные тяжелые и легкие домены (подчеркнуты CDR), а также отдельные vl и vhCDR, а также конструкцию scFv с заряженным линкером (дважды подчеркнут). Как

и в случае всех последовательностей, изображенных в Фигурах, этот заряженный линкер может быть заменен незаряженным линкером или другим заряженным линкером, по мере необходимости.

Фиг. 8 иллюстрирует последовательности конструкции High CD38: OKT10_H1.77_L1.24, в том числе вариабельные тяжелые и легкие домены (подчеркнуты CDR), а также отдельные vl и vhCDR, а также конструкцию scFv с заряженным линкером (дважды подчеркнут).

Фиг. 9 иллюстрирует последовательности конструкции Intermediate CD38: OKT10_H1L1.24, включая вариабельные тяжелые и легкие домены (подчеркнуты CDR), а также отдельные vl и vhCDR, а также конструкцию scFv с заряженным линкером (дважды подчеркнут).

Фиг. 10 иллюстрирует последовательности конструкции Low CD38: OKT10_H1L1, включая вариабельные тяжелые и легкие домены (подчеркнуты CDR), а также отдельные vl и vhCDR, а также конструкцию scFv с заряженным линкером (дважды подчеркнут).

Фиг. 11 иллюстрирует последовательности XENP15331.

Фиг. 12 иллюстрирует последовательности XENP13243.

Фиг. 13 иллюстрирует последовательности XENP14702.

Фиг. 14 иллюстрирует последовательности XENP15426.

Фиг. 15 иллюстрирует последовательности XENP14701.

Фиг. 16 иллюстрирует последовательность XENP14703.

Фиг. 17 иллюстрирует последовательность XENP13243.

Фиг. 18 иллюстрирует последовательности XENP18967.

Фиг. 19 иллюстрирует последовательности XENP18971.

Фиг. 20 иллюстрирует последовательности XENP18969.

Фиг. 21 иллюстрирует последовательности XENP18970.

Фиг. 22 иллюстрирует последовательности XENP18972.

Фиг. 23 иллюстрирует последовательности XENP18973.

Фиг. 24 иллюстрирует последовательности XENP15055.

Фиг. 25 иллюстрирует последовательности XENP13544.

Фиг. 26 иллюстрирует последовательности XENP13694.

Фиг. 27 иллюстрирует последовательность CD3 ε человека.

Фиг. 28 иллюстрирует полную последовательность (SEQ ID NO:130) и внеклеточный домен (ECD; SEQ ID NO:131) белка CD38 человека.

Фиг. 29A -29E иллюстрируют полезные пары наборов вариантов гетеродимеризации (включая ассиметричные и pI варианты).

Фиг. 30 иллюстрирует список изостерических вариантов константных областей вариантного антитела и их соответствующих замены. pI_(-) обозначает более низкие варианты pI, в то время как pI_(+) обозначает более высокие варианты pI. Они могут быть необязательно и независимо скомбинированы с другими вариантами гетеродимеризации по изобретению (а также другими типами вариантов, как описано в настоящем документе).

Фиг. 31 иллюстрирует полезные варианты абляций, которые аблируют связывание FcγR (иногда упоминаются как «нокаутные» или «КО» варианты).

Фиг. 32 иллюстрирует два особенно полезных варианта реализации настоящего изобретения.

Фиг. 33 иллюстрирует ряд заряженных линкеров scFv, которые находят применение в увеличении или уменьшении pI гетеродимерных антител, которые используют один или более scFv в качестве компонента. Один линкер scFv известного уровня техники с одиночным зарядом упоминается как "Whitlow", в Whitlow et al., Protein Engineering 6(8):989-995 (1993). Следует отметить, что данный линкер применяли для снижения агрегации и усиления протеолитической стабильности scFv.

Фиг. 34 иллюстрирует список сконструированных вариантов гетеродимерных ассиметричных Fc с процентом гетеродимера (определяется с помощью катионообменной ВЭЖХ) и термостабильностью (определена по ДСК). Термическая стабильность, которая не была определена, обозначается как «н.о.».

Фиг. 35 Выход экспрессии биспецификов после аффинной очистки с помощью белка A.

Фиг. 36 Хроматограммы катионообменной очистки.

Фиг. 37 Анализ перенаправленной цитотоксичности Т-клеток, 24 ч инкубации, 10 тыс. клеток RPMI8226, 400 тыс. Т-клеток. Тестовые образцы представляют собой биспецифические антитела анти-CD38 x анти-CD3. Обнаружение проводили с помощью ЛДГ.

Фиг. 38 Анализ перенаправленной цитотоксичности Т-клеток, 24 ч инкубации, 10 тыс. клеток RPMI8226, 500 тыс. человеческих МКПК (Мононуклеарные Клетки Периферической Крови). Тестовые образцы представляют собой биспецифические антитела анти-CD38 x анти-CD3. Определение проводили с помощью ЛДГ.

Фиг. 39 иллюстрирует последовательности XENP14419.

Фиг. 40 иллюстрирует последовательности XENP14420.

Фиг. 41 иллюстрирует последовательности XENP14421.

Фиг. 42 иллюстрирует последовательности XENP14422.

Фиг. 43 иллюстрирует последовательности XENP14423.

Фиг. 44 Анализ перенаправленной цитотоксичности Т-клеток, 96 ч инкубации, 40 тыс. клеток RPMI8226, 400 тыс. МКПК (Мононуклеарные Клетки Периферической Крови) человека. Тестовые образцы представляют собой анти-CD38 x анти-CD3 Fab-scFv-Fcs. Обнаружение проводилось методом проточной цитометрии, в частности по исчезновению CD38+ клеток.

Фиг. 45 Дополнительный анализ перенаправленной цитотоксичности Т-клеток, проиллюстрирован в Фиг. 1. Первый ряд показывает Среднюю Интенсивность Флуоресценции (СИФ) маркера активации CD69 на Т-клетках CD4+ и CD8+, как обнаружено с помощью проточной цитометрии. Второй ряд показывает процент Т-клеток CD4+ и CD8+, которые представляют собой Ki-67+, меру пролиферации клеток. Третий ряд показывает внутриклеточную Среднюю Интенсивность Флуоресценции (СИФ) PI-9 - ингибитора гранзима B на Т-клетках CD4+ и CD8+, как обнаружено с помощью проточной цитометрии.

Фиг. 46 План исследования на мышах для изучения противоопухолевой активности анти-CD38 x анти-CD3-Fab-scFv-Fc биспецификов.

Фиг. 47 Размер опухоли, измеренный с помощью IVIS®, как функция времени и лечения.

Фиг. 48 Биолюминесцентные изображения IVIS® (День 10)

Фиг. 49 Истощение $CD38^+$ клеток у яванских макак после введения однократной дозы указанных тестовых образцов.

Фиг. 50 активации Т-клеток, измеренная с помощью Средней Интенсивности Флуоресценции (СИФ) CD69 у яванских макак, цветовые обозначения как на Фиг. 49.

Фиг. 51 Сывороточные уровни ИЛ-6, после введения однократной дозы указанных тестовых образцов.

Фиг. 52 иллюстрирует последовательности XENP15427.

Фиг. 53 иллюстрирует последовательности XENP15428.

Фиг. 54 иллюстрирует последовательности XENP15429.

Фиг. 55 иллюстрирует последовательности XENP15430.

Фиг. 56 иллюстрирует последовательности XENP15431.

Фиг. 57 иллюстрирует последовательности XENP15432.

Фиг. 58 иллюстрирует последовательности XENP15433.

Фиг. 59 иллюстрирует последовательности XENP15434.

Фиг. 60 иллюстрирует последовательности XENP15435.

Фиг. 61 иллюстрирует последовательности XENP15436.

Фиг. 62 иллюстрирует последовательности XENP15437.

Фиг. 62 иллюстрирует последовательности XENP15438.

Фиг. 64 иллюстрирует значения аффинности связывания в анализе Biacore.

Фиг. 63 иллюстрирует чистоту гетеродимера во время образования стабильного пула с применением изменяемых соотношений легкой цепи, Fab-Fc и scFv-Fc.

Фиг. 64 Истощение IgM и IgG2 человека под действием анти-CD38 x анти-CD3 биспецифических антител в мышиной модели с МКПК человека.

Фиг. 65 иллюстрирует оптимизированные по стабильности, гуманизированные вариантные анти-CD3 scFv. Замены приведены по отношению к последовательности scFv H1_L1.4. Аминокислотная нумерация представляет собой нумерацию Кабата.

Фиг. 66 Аминокислотные последовательности оптимизированных по стабильности, гуманизированных вариантные анти-CD3 scFv. CDR подчеркнуты. Для каждой комбинации тяжелой цепи/легкой цепи,

перечислены четыре последовательности: (i) scFv с С-концевой 6xHis частью, (ii) только scFv, (ii) только VH, (iv) только VL.

Фиг. 67 Анализ перенаправленной цитотоксичности Т-клеток, 24 ч инкубации, 10 тыс. клеток RPMI8226, 500 тыс. МКПК. Тестовые образцы представляют собой анти-CD38 (OKT10_H1L1, OKT10_H1.77_L1.24) x анти-CD3 Fab-scFv-Fcs. Определение проводили с помощью ЛДГ.

Фиг. 68 Истощение Ig в исследовании на huPBL-SCID (модель, предполагающая введение лимфоцитов периферической крови человека мышам с тяжелым комбинированным иммунодефицитом). Тестовые образцы вводили через 8 дней после приживления МКПК в дозах 0,03, 0,3 или 3 мг/кг. Путь введения был внутрибрюшинный. Образцы крови брали через 14 дней после приживления PBMC, обрабатывали сывороткой и анализировали на человеческие IgM и IgG2.

Фиг. 71 иллюстрирует последовательности XENP18967 Anti-CD38.

Фиг. 72 иллюстрирует последовательности XENP18971.

Фиг. 73 иллюстрирует последовательности XENP18969.

Фиг. 74 иллюстрирует последовательности XENP18970.

Фиг. 75 иллюстрирует последовательности XENP18972.

Фиг. 76 иллюстрирует последовательности XEN18973.

Фиг. 77 иллюстрирует матрицу возможных комбинаций для вариантов реализации настоящего изобретения. «А» означает, что CDR, упоминаемых последовательностей CD3, могут быть объединены с CDR конструкции CD38 по левой стороне. То есть, например, для верхней левой ячейки, vhCDR из последовательности H1.30 вариабельной тяжелой цепи CD3 и vlCDR из последовательности L1.47 вариабельной легкой цепи CD3 могут быть скомбинированы с vhCDR из последовательности OKT10 H1.77 CD38 и с vlCDR из последовательности OKT10L1.24. «В» означает, что CDR из конструкций CD3 могут быть скомбинированы с вариабельными тяжелыми и легкими доменами из конструкции CD38. То есть, например, для верхней левой ячейки, vhCDR из последовательности H1.30 вариабельной тяжелой цепи CD3 и vlCDR из последовательности L1.47 вариабельной легкой цепи CD3 могут быть

скомбинированы с последовательностью OKT10 H1.77 вариабельного тяжелого домена CD38 и последовательностью OKT10L1.24. А «C» перевернута, таким образом, что вариабельный тяжелый домен и вариабельный легкий домен из последовательностей CD3 применяют с CDR, из последовательностей CD38. А «D» - это где комбинируют как вариабельная тяжелая, так и вариабельная легкая цепь из каждого. «E» - это где scFv из CD3 применяют с CDR конструкции антиген-связывающего домена CD38, и «F» - это где scFv CD3 применяют с вариабельными тяжелыми и вариабельными легкими доменами антиген-связывающего домена CD38.

ОПИСАНИЕ СУЩНОСТИ ИЗОБРЕТЕНИЯ

I. Определения

Для того, чтобы можно было в более полной мере понять данную заявку, ниже изложены несколько определений. Такие определения охватывают грамматические эквиваленты.

«Абляция» в данном документе означает снижение или исключение активности. Так, например, «абляция связывания FcγR» означает, что аминокислотный вариант Fc-участка имеет менее 50% исходного связывания по сравнению с Fc-участком, не содержащим специфический вариант, предпочтительно с менее чем 70-80-90-95-98% потерей активности, и в целом с активностью ниже уровня выявляемого связывания при анализе Biacore. Особенно полезными в абляции связывания FcγR являются те, что указаны в Фиг 16.

«АЗКЦ», или «антителозависимая клеточноопосредованная цитотоксичность», в данном документе означает клеточноопосредованную реакцию, при которой неспецифические цитотоксические клетки, которые экспрессируют FcγR, распознают связанное антитело на клетке-мишени и впоследствии вызывают лизис клетки-мишени. АЗКЦ коррелирует со связыванием с FcγRIIIa; а повышенное связывание с FcγRIIIa приводит к повышению активности АЗКЦ.

«АЗКФ», или «антителозависимый клеточноопосредованный фагоцитоз», в данном документе означает клеточноопосредованную реакцию, при которой неспецифические цитотоксические клетки,

которые экспрессируют FcγR, распознают связанное антитело на клетке-мишени и впоследствии вызывают фагоцитоз клетки-мишени.

«Модификация» в данном документе означает аминокислотную замену, инсерцию и/или делецию в полипептидной последовательности или изменение фрагмента, химически связанного с белком. Например, модификация может быть проведена изменением углевода или ПЭГ-структуры, присоединенной к белку. «Аминокислотная модификация» в данном документе означает аминокислотную замену, инсерцию и/или делецию в полипептидной последовательности. Для ясности, если не указано иное, аминокислотная модификация всегда относится к аминокислоте, кодированной ДНК, например, 20 аминокислот, которые имеют кодоны в ДНК и РНК.

«Аминокислотная замена» или «замена» в данном документе означает замену аминокислоты в конкретном положении в первичной полипептидной последовательности другой аминокислотой. В частности, в некоторых вариантах реализации изобретения замена представляет собой аминокислоту, которая не встречается в природе в конкретном положении, не встречается в природе ни в данном организме, ни в каком-либо организме. Например, замена E272Y относится к вариантному полипептиду, в случае которой Fc-вариант, в котором глутаминовая кислота находится в положении 272, заменяется тирозином. Для ясности, белок, который сконструирован для изменения кодирующей нуклеотидной последовательности, но без изменения исходной аминокислоты (например, изменение CGG (кодирующий аргинин) на CGA (также кодирующий аргинин) для увеличения уровней экспрессии в организме-хозяине), не является белком с «аминокислотной заменой»; а именно, несмотря на создание нового гена, кодирующего такой же белок, если белок имеет такую же аминокислоту в конкретном положении, с которого он начинается, то это не аминокислотная замена.

«Аминокислотная инсерция» или «инсерция» в данном документе означает добавление к аминокислотной последовательности в конкретном положении в первичной полипептидной

последовательности. Например, -233E или 233E обозначает инсерцию глутаминовой кислоты после положения 233 и перед положением 234. Кроме того, -233ADE или A233ADE обозначает вставку AlaAspGlu после позиции 233 и 234 до положения.

«Аминокислотная делеция» или «делеция» в данном документе означает удаление из аминокислотной последовательности в конкретном положении в первичной полипептидной последовательности. Например, E233- или E233# или E233() обозначает удаление глутаминовой кислоты в положении 233. Кроме того, EDA233- или EDA233# обозначает удаление последовательности GluAspAla, которая начинается в позиции 233.

«Вариантный белок», или «вариант белка», или «вариант» в данном документе означает белок, который отличается от первичного белка благодаря одной аминокислотной модификации. Вариант белка может относиться к самому белку, композиции, содержащей белок, или аминокислотной последовательности, которая его кодирует. Предпочтительно, чтобы вариант белка имел по меньшей мере одну аминокислотную модификацию по сравнению с первичным белком, например, от около одной до около семидесяти аминокислотных модификаций, и предпочтительно от около одной до около пяти аминокислотных модификаций по сравнению с начальным. Как описано ниже, в некоторых вариантах реализации изобретения первичный полипептид, например, первичный Fc-полипептид, представляет собой последовательность человека дикого типа, такую как Fc-участок из IgG1, IgG2, IgG3 или IgG4, хотя последовательности человека с вариантами также могут служить в качестве «первичных полипептидов», например IgG1/2 гибрид Фиг. 19. Последовательность варианта белка в данном документе предпочтительно будет обладать по меньшей мере около 80% идентичности с последовательностью первичного белка, и предпочтительнее всего по меньшей мере около 90% идентичности, предпочтительнее по меньшей мере около 95-98-99% идентичности. Вариантный белок может относиться к самому вариантному белку, композициям, содержащим вариант белка, или последовательности ДНК, которая его кодирует. Соответственно, «вариант антитела» или «вариантное антитело» в данном документе означает антитело,

которое отличается от первичного антитела благодаря по меньшей мере одной аминокислотной модификации, «вариант IgG» или «вариантный IgG» в данном документе означает антитело, которое отличается от первичного IgG (снова, во многих случаях, от последовательности IgG человека) благодаря по меньшей мере одной аминокислотной модификации, и «вариант иммуноглобулина» или «вариантный иммуноглобулин» в данном документе означает иммуноглобулиновую последовательность, которая отличается от такой последовательности первичного иммуноглобулина благодаря по меньшей мере одной аминокислотной модификации. «Fc-вариант» или «вариантный Fc» в данном документе означает белок, содержащий аминокислотную модификацию в Fc-домене. Fc-варианты по настоящему изобретению определяют в соответствии с аминокислотными модификациями, которые их составляют. Таким образом, например, N434S или 434S представляет собой Fc-вариант с замененным серином в положении 434 относительно первичного Fc-полипептида, в котором используется нумерация в соответствии с индексом EU. Аналогичным образом, M428L/N434S определяет Fc-вариант с заменами M428L и N434S относительно первичного Fc-полипептида. WTИдентичность аминокислоты ДТ может быть неустановленной, в таком случае вышеуказанный вариант называется 428L/434S. Следует отметить, что порядок, в котором предлагается введение замен, является произвольным, а именно, для подтверждения этого, например, 428L/434S представляет собой такой же Fc-вариант, что и M428L/N434S, и т.д. Для всех положений, обсуждаемых в настоящем изобретении, которое относится к антителам, если не указано иное, нумерация положения аминокислот производится в соответствии с индексом EU. Индекс EU, или EU-индекс, как в схеме нумерации Кабата, или EU, относится к нумерации антитела EU (Edelman et al., 1969, Proc Natl Acad Sci USA 63:78-85, в полном объеме включена в данный документ посредством ссылки). Модификация может быть добавлением, делецией или заменой. Замены могут включать встречающиеся в природе аминокислоты и, в некоторых случаях, синтетические аминокислоты. Примеры включают патенты США № 6586207; WO 98/48032; WO 03/073238; US2004-0214988A1; WO

05/35727A2; WO 05/74524A2; J. W. Chin et al., (2002), Journal of the American Chemical Society 124:9026-9027; J. W. Chin и P. G. Schultz, (2002), ChemBioChem 11:1135-1137; J. W. Chin, et al., (2002), PICAS United States of America 99:11020-11024 и L. Wang и P. G. Schultz, (2002), Chem. 1-10, все включены в полном объеме посредством ссылки.

В данном документе «белок» означает по меньшей мере две ковалентно присоединенные аминокислоты, которые включают белки, полипептиды, олигопептиды и пептиды. Пептидильная группа может содержать встречающиеся в природе аминокислоты и пептидные связи, или синтетические пептидомиметические структуры, т.е. «аналоги», такие как пептидоиды (см. Simon et al., PNAS USA 89(20):9367 (1992), в полном объеме включена посредством ссылки). Аминокислоты могут быть как встречающиеся в природе, так и синтетические (например, могут не являться аминокислотой, которая кодируется ДНК); как ясно специалистам в данной области. Например, для целей данного изобретения гомофенилаланин, цитруллин, орнитин и норлейцин считаются синтетическими аминокислотами и могут использоваться обе D- и L-(R или S) конфигурации аминокислот. Варианты по настоящему изобретению могут содержать модификации, которые включают применение синтетических аминокислот, включенных с использованием, к примеру, технологий, разработанных Schultz и коллегами, включая, но не ограничиваясь этим, способы, описанные Cropp & Shultz, 2004, Trends Genet. 20(12):625-30, Anderson et al., 2004, Proc Natl Acad Sci USA 101 (2):7566-71, Zhang et al., 2003, 303(5656):371-3 и Chin et al., 2003, Science 301(5635):964-7, все включены в полном объеме посредством ссылки. В дополнение к этому, полипептиды могут включать синтетическую дериватизацию одной или более боковых цепей или концов, гликозилирование, ПЭГилирование, кольцевую пермутацию, циклизацию, использование линкеров с другими молекулами, слияние с белками или белковыми доменами и добавление пептидных маркеров или меток.

«Остаток» в данном документе означает положение в белке и связанную с ним аминокислотную идентичность. Например, аспарагин

297 (также называемый Asn297 или N297) представляет собой остаток в положении 297 в антителе человека IgG1.

«Fab» или «Fab-участок» в данном документе означает полипептид, который содержит иммуноглобулиновые домены VH, CH1, VL и CL. Fab может относиться к этому участку в отдельности, или этот участок понимается в контексте полноразмерного антитела, фрагмента антитела или Fab-белка слияния. «Fv», или «Fv-фрагмент», или «Fv-участок» в данном документе означает полипептид, который содержит VL- и VH-домены одного антитела. Как будет понятно специалистам в данной области, они обычно состоят из двух цепей.

«Модификация подкласса IgG» или «изотипная модификация» в данном документе означает аминокислотную модификацию, которая превращает одну аминокислоту одного изотипа IgG в соответствующую аминокислоту другого выровненного изотипа IgG. Например, поскольку IgG1 содержит тирозин, а IgG2 - фенилаланин в положении EU 296, то замена F296Y в IgG2 считается модификацией подкласса IgG.

«Не встречающаяся в природе модификация» в данном документе означает аминокислотную модификацию, которая не является изотипической. Например, поскольку ни один из IgG не содержит серин в положении 434, то замена 434S в IgG1, IgG2, IgG3 или IgG4 (или их гибриды) считается не встречающейся в природе модификацией.

«Аминокислота» или «аминокислотная идентичность» в данном документе означает одну из 20 встречающихся в природе аминокислот, которые кодируются ДНК или РНК.

«Эффекторная функция» в данном документе означает биохимическое событие, которое происходит в результате взаимодействия Fc-участка антитела с рецептором или лигандом Fc. Эффекторные функции включают, но не ограничиваются ими, АЗКЦ, АЗКФ и КЗЦ.

«Fc-лиганд IgG» в данном документе означает молекулу, предпочтительно полипептид, полученную из любого организма, которая связывается с Fc-участком IgG-антитела с образованием Fc/Fc-лигандного комплекса. Fc-лиганды включают, но не

ограничиваются ими, FcγRIs, FcγRIIs, FcγRIIIs, FcRn, C1q, C3, маннансвязывающий лектин, рецептор маннозы, стафилококковый белок A, стрептококковый белок G и вирусный FcγR. Fc-лиганды также включают гомологи рецепторов Fc (FcRH), представляющие собой семейство рецепторов Fc, которые гомологичны FcγR (Davis et al., 2002, Immunological Reviews 190:123-136, включена в полном объеме посредством ссылки). Fc-лиганды могут включать неоткрытые молекулы, которые связывают Fc. В частности, Fc-лиганды IgG представляют собой рецептори FcRn и Fc гамма. «Fc-лиганд» в данном документе означает молекулу, предпочтительно полипептид, полученную из любого организма, которая связывается с Fc-участком антитела с образованием Fc/Fc-лигандного комплекса.

«Fc-гамма рецептор», «FcγR» или «FcгаммаR» в данном документе означает любого представителя семейства белков, которые связывают Fc-участок IgG-антитела и кодируются геном FcγR. Для человека это семейство включает, но не ограничивается FcγRI (CD64), включая изоформы FcγRIa, FcγRIb и FcγRIc; FcRII (CD32), включая изоформы FcRIIa (включая аллотипы H131 и R131), FcγRIIb (включая FcγRIIb-1 и FcγRIIb-2) и FcγRIIc; и FcγRIII (CD16), включая изоформы FcγRIIIa (включая аллотипы V158 и F158) и FcγRIIIb (включая аллотипы FcγRIIb-NA1 и FcγRIIb-NA2) (Jefferis et al., 2002, Immunol Lett 82:57-65, полностью включенные в качестве ссылки), а также любые неоткрытые человеческие FcγRs или FcγR изоформы или аллотипы. FcγR может быть получен из любого организма, включая, но не ограничиваясь, людьми, мышами, крысами, кроликами и обезьянами. Мышиные FcγR включают, но не ограничиваются лишь этими: FcγRI (CD64), FcγRII (CD32), FcγRIII (CD16) и FcγRIII-2 (CD16-2), а также любые неоткрытые мышиные FcγRs или FcγR-изоформы или аллотипы.

«FcRn» или «неонатальный рецептор Fc» в данном документе означает белок, который связывает Fc-участок IgG-антитела и кодируется по меньшей мере частично геном FcRn. FcRn могут быть получены из любого организма, включая, но не ограничиваясь лишь этими: людей, мышей, крыс, кроликов и обезьян. Как известно в

данной области техники, функциональный белок FcRn содержит два полипептида, часто называемые тяжелой цепью и легкой цепью. Легкая цепь представляет собой бета-2 микроглобулин, а тяжелая цепь кодируется геном FcRn. Если в данном документе не указано иное, белок FcRn или FcRn относится к комплексу тяжелой цепи FcRn с бета-2 микроглобулином. Для увеличения связывания с рецептором FcRn и в некоторых случаях для увеличения периода полувыведения из сыворотки применяется множество вариантов FcRn, которые показаны в условных обозначениях к Фиг. 83.

«Первичный полипептид» в данном документе означает исходный полипептид, который впоследствии модифицируется для получения варианта. Первичный полипептид может быть встречающимся в природе полипептидом, или вариантом, или сконструированной версией встречающегося в природе полипептида. Первичный полипептид может относиться к самому полипептиду, композициям, которые содержат первичный полипептид, или аминокислотной последовательности, которая его кодирует. Соответственно, «первичный иммуноглобулин» в данном документе означает немодифицированный иммуноглобулиновый полипептид, который модифицируется для получения варианта, а «первичное антитело» в данном документе означает немодифицированное антитело, которое модифицируется для получения вариантного антитела. Следует отметить, что «первичное антитело» включает известные коммерческие, полученные рекомбинантным способом антитела, как описано ниже.

«Fc», или «Fc-участок», или «Fc-домен» в данном документе означает полипептид, содержащий константный участок антитела, за исключением первого домена константного участка иммуноглобулина, и, в некоторых случаях, часть шарнира. Таким образом, Fc относится к последним двум доменам константных участков иммуноглобулинов IgA, IgD и IgG, последним трем доменам константных участков иммуноглобулинов IgE и IgM, и к гибкому шарниру N-конца у этих доменов. Для IgA и IgM, Fc может включать J-цепь. Для IgG домен Fc включает иммуноглобулиновые домены Cγ2 и Cγ3 (Cγ2 и Cγ3) и нижнюю шарнирную область между Cγ1 (Cγ1) и Cγ2

(Cγ2). Хотя границы Fc-участка могут изменяться, Fc-участок тяжелой цепи IgG человека обычно определяется как включающий остатки C226 или P230 на своем карбоксильном конце, причем нумерация проводится в соответствии с индексом EU, как и по Кабату. В некоторых вариантах реализации изобретения, как более полно описано ниже, аминокислотные модификации осуществлены в Fc-участке, например, для изменения связывания с одним или более рецепторами FcγR или с рецептором FcRn.

Термин «тяжелая константная область» здесь означает CH1-шарнир-CH2-CH3-часть антитела.

«Fc-белок слияния» или «иммуноадгезин» в данном документе означает белок, содержащий Fc-участок, обычно связанный (необязательно через линкерный фрагмент, как описано в данном документе) с другим белком, таким как фрагмент связывания с белком-мишенью, как описано в данном документе. В некоторых случаях, один мономер гетеродимерного антитела содержит тяжелую цепь антитела (или содержащий scFv или дополнительно содераждий легкую цепь), а другой мономер представляет собой Fc-гибрид, содержащий вариант Fc-домена и лиганд. В некоторых вариантах реализации изобретения, эти «наполовину антитело - наполовину гибридные белки» называются «гибридотелами».

«Положение» в данном документе означает локализацию в последовательности белка. Положения могут нумероваться последовательно или в соответствии с установленной формой, например индексом EU для нумерации антител.

«Антиген-мишень» в данном документе означает молекулу, которая специфически связывается вариабельным участком данного антитела. Антиген-мишень может быть белком, углеводом, липидом или другим химическим соединением. Широкий ряд подходящих антигенов-мишеней описан ниже.

«Цепочечность» в контексте мономеров гетеродимерных антител по настоящему изобретению в данном документе означает, что аналогично двум цепям ДНК, которые «совместимы», гетеродимеризационные варианты включаются в каждый мономер так, что сохраняется способность «совмещаться» для образования

гетеродимеров. Например, если несколько pI-вариантов сконструированы в мономере A (например, создание более высокой pI), то стерические варианты, которые представляют собой «заряженные пары», что могут использоваться, а также не влиять на pI-варианты, например, заряженные варианты, которые делают pI более высокой, помещают на ту же «цепь» или «мономер» для сохранения обеих функций. Аналогичным образом, для «ассиметричных» вариантов, которые входят в пары набора, как более полно описано ниже, квалифицированный специалист рассмотрит pI при принятии решения о том, в какую цепочку или мономер, который включает один набор пары войдет эта пара, так что разделение pI максимизируется с применением также pI ассиметричностей.

«Клетка-мишень» в данном документе означает клетку, которая экспрессирует антиген-мишень.

«Вариабельный участок» в данном документе означает участок иммуноглобулина, который содержит один или более Ig-доменов, в основном кодированных любым из V.каппа., V.лямбда. и/или VH-генами, которые создают каппа, лямбда и тяжелую цепь иммуноглобулиновых генетических локусов соответственно.

«Дикий тип или ДТ» в данном документе означает аминокислотную последовательность или нуклеотидную последовательность, которая обнаружена в природе, включая аллельные вариации. Белок ДТ имеет аминокислотную последовательность или нуклеотидную последовательность, которая не была намеренно модифицирована.

Антитела по настоящему изобретению обычно являются выделенными или рекомбинантными. «Выделенный», когда используется для описания различных полипептидов, описанных в данном документе, обозначает полипептид, который идентифицирован и отделен и/или выделен из клетки или клеточной культуры, в которой он был экспрессирован. Как правило, выделенный полипептид будет получен с использованием по меньшей мере одной стадии очистки. «Выделенное антитело» относится к антителу, которое практически свободно от других антител, имеющих разные антигенные специфичности. «Рекомбинантный» означает, что

антитела генерируются с использованием методов рекомбинантной нуклеиновой кислоты в экзогенных клетках-хозяевах.

«Специфическое связывание», или «специфически связывается с», или является «специфическим к» конкретному антигену или эпитопу, означает связывание, которое измеряемо отличается от неспецифического взаимодействия. Специфическое связывание может измеряться, к примеру, определением связывания молекулы по сравнению со связыванием контрольной молекулы, которая обычно представляет собой молекулу со сходной структурой, которая не имеет активности связывания. Например, специфическое связывание может определяться конкуренцией с контрольной молекулой, которая сходна с мишенью.

Специфическое связывание может проявляться для конкретного антигена или эпитопа, например, тем, что антитело имеет значение KD для антигена или эпитопа по меньшей мере около 10-4 М, по меньшей мере около 10-5 М, по меньшей мере около 10-6 М, по меньшей мере около 10-7 М, по меньшей мере около 10-8 М, по меньшей мере 10-9 М, в альтернативном варианте по меньшей мере около 10-10 М, по меньшей мере около 10-11 М, по меньшей мере около 10-12 М, или больше, если KD относится к степени диссоциации конкретного взаимодействия антитело-антиген. Как правило, антитело, которое специфически связывает антиген, будет иметь значение KD, которое в 20-, 50-, 100-, 500-, 1000-, 5000-, 10000- или больше раз больше для контрольной молекулы относительно антигена или эпитопа.

Также может проявляться специфическое связывание конкретного антигена или эпитопа, например, антителом, имеющем КА или Ка для антигена или эпитопа по меньшей мере в 20-, 50-, 100-, 500-, 1000-, 5000-, 10000- или еще больше раз для эпитопа относительно контроля, где КА или Ка относится к скорости ассоциации конкретного взаимодействия антитело-антиген.

II. Обзор

Биспецифические антитела, которые одновременно взаимодействуют с CD3 и опухолевым антигеном-мишенью, были сконструированы и применены для перенаправления Т-клеток на опухолевые клетки-мишени для атаки и лизиса. Примеры включают

формы BiTE и DART, которые моновалентно взаимодействуют с CD3 и опухолевым антигеном. Несмотря на то, что CD3-нацеливающий подход продемонстрировал значительные перспективы, общим побочным эффектом таких методов лечения является сопутствующая продукция цитокинов, что часто приводит к синдрому токсического высвобождения цитокинов. Поскольку анти-CD3-связывающий домен биспецифического антитела взаимодействует со всеми Т-клетками, привлекается подгруппа CD4 Т-клеток, продуцирующих большие количества цитокинов. Более того, подкласс CD4 Т-клеток включает регуляторные Т-клетки, привлечения и размножение которых потенциально может привести к подавлению иммунитета и иметь негативное влияние на длительное подавление опухоли. Кроме того, эти формы не содержат доменов Fc и показывают очень короткие сывороточные периоды полувыведения у пациентов.

Несмотря на то, что CD3-нацеливающий подход продемонстрировал значительные перспективы, общий побочный эффект таких методов лечения связан с производством цитокинов, что часто приводит к синдрому токсического цитокинового высвобождения. Поскольку анти-CD3-связывающий домен биспецифического антитела взаимодействует со всеми Т-клетками, привлекается подгруппа CD4 Т-клеток, продуцирующих высокие количества цитокинов. Более того, подкласс CD4 Т-клеток включает регуляторные Т-клетки, привлечения и размножение которых потенциально может привести к подавлению иммунитета и иметь негативное влияние на долгосрочное подавление опухоли. Одним из таких возможных способов снижения продуцирования цитокинов и, возможно, снижения активации CD4 Т-клеток является снижение сродства анти-CD3 домена к CD3.

Соответственно, в некоторых вариантах реализации настоящего изобретения предлагаются конструкции антител, содержащие анти-CD3 антигенсвязывающие домены, которые являются «сильными» или «высокоаффинными» связующими CD3 (например, в одном примере описаны тяжелый и легкий вариабельные домены как H1.30_L1.47 (необязательно включающие при необходимости заряженный линкер)) и также которые связываются с CD38. В других вариантах реализации настоящего изобретения предлагаются конструкции

антител, содержащие анти-CD3 антигенсвязывающие домены, которые являются «слабыми» или «низкоаффинными» связующими CD3. Дополнительные варианты реализации изобретения относятся к конструкциям антител, содержащим анти- CD3 антигенсвязывающие домены, что имеют промежуточную или «среднюю» аффинность к CD3, что также связываются с CD38.

Следует понимать, что «высокие, средние, низкие» последовательности анти-CD3 по настоящему изобретению могут применятся во множестве разновидностей гетеродимеризационных форм. Хотя большая часть раскрытия в данном документе использует для гетеродимеров форму «бутылкооткрыватель», эти последовательности вариабельных тяжелых и легких цепей, а также последовательности scFv (и последовательности Fab, содержащие эти последовательности вариабельных тяжелых и легких цепей) могут быть применены в других формах, таких как показано в Фиг. 2 публикации WO № 2014/145806, фигуры, формы и пояснения условных обозначений которой явно включены в данный документ посредством ссылки.

Соответственно, настоящее изобретение относится к гетеродимерным антителам, которые связываются с двумя различными антигенами, например, антитела являются «биспецифичными», поскольку они связывают два разных антигена-мишени, например CD3 и CD38 в настоящем изобретении. Эти гетеродимерные антитела могут связывать данные антигены-мишени или моновалентно (например, имеется единственный антигенсвязывающий домен, такой как пара вариабельный тяжелый домен и вариабельный легкий домен), или бивалентно (имеются два антигенсвязывающих домена, каждый из которых независимо связывает антиген). Гетеродимерные антитела по изобретению основаны на применении различных мономеров, которые содержат аминокислотные замены, что делают «ассиметричной» конструкцию гетеродимеров по отношению к гомодимерам, как это более подробно описано ниже, в сочетании с «вариантами pI», которые позволяют легко очищать гетеродимеры от гомодимеров, как схожим образом описано ниже. Для гетеродимерных биспецифических антител по настоящему изобретению, настоящее изобретение в целом, как правило, основано на применении

сконструированных или вариантных доменов Fc, которые могут самособираться в продуцирующих клетках, для получения гетеродимерных белков, и способов получения и очистки таких гетеродимерных белков.

III. Антитела

Настоящее изобретение относится к получению биспецифичных антител, которые связываться с CD3 и CD38, в целом, как правило, к получению терапевтических антител. Как обсуждается ниже, термин «антитело» применяется обычным образом. Антитела, которые находят применение в настоящем изобретении, могут принимать ряд форм, как описано в данном документе, включая традиционные антитела, а также производные антител, фрагменты и миметики, описанные в данном документе.

Структурные единицы традиционного антитела, как правило, содержат тетрамер. Каждый тетрамер, как правило, состоит из двух идентичных пар полипептидных цепей, каждая пара имеет одну «легкую» (обычно имеющую молекулярную массу около 25 кДа) и одну «тяжелую» цепь (обычно имеющую молекулярную массу около 50-70 кДа). Легкие цепи человека классифицируют как легкие цепи каппа и лямбда. Настоящее изобретение направлено на класс IgG, который имеет несколько подклассов, включающих, но не ограниченных лишь этими: IgG1, IgG2, IgG3 и IgG4. Таким образом, «изотип» в данном документе означает любой из подклассов иммуноглобулинов, определенных химическими и антигенными свойствами их константных участков. Следует понимать, что терапевтические антитела также могут содержать гибриды изотипов и/или подклассов. Например, как показано в публикации США 2009/0163699, включенной посредством ссылки, настоящее изобретение охватывает pI-конструирование IgG1/G2-гибридов.

Аминоконцевая часть каждой цепи включает вариабельный участок от около 100 до 110 или более аминокислот, главным образом ответственный за распознавание антигена, обычно называемый в данной области техники и в данном документе «Fv-доменом» или «Fv-участком». В вариабельном участке для каждого из V-доменов тяжелой цепи и легкой цепи собраны три петли для того, чтобы сформировать антигенсвязывающий сайт. Каждая из

петель называется определяющим комплементарность участком (в дальнейшем называемая «CDR»), в котором вариация в аминокислотной последовательности является наиболее важной. «Вариабельный» относится к тому факту, что среди антител определенные сегменты вариабельного участка значительно отличаются по последовательностям. Вариабельность в пределах вариабельного участка распределяется неравномерно. На самом деле, V-участки состоят из относительно инвариантных промежутков, называемых каркасными участками (FR), из 15-30 аминокислот, разделенных более короткими участками с чрезвычайной вариабельностью, называемыми «гипервариабельными участками», которые составляют в длину 9-15 аминокислот каждый или длиннее.

Каждый VH и VL состоит из трех гипервариабельных участков («определяющие комплементарность участки», «CDR») и четырех FR, расположенных от аминоконца до карбоксиконца в следующем порядке: FR1-CDR1-FR2-CDR2-FR3-CDR3-FR4.

Гипервариабельный участок обычно охватывает аминокислотные остатки от около аминокислотных остатков 24-34 (LCDR1; «L» обозначает легкую цепь), 50-56 (LCDR2) и 89-97 (LCDR3) на вариабельном участке легкой цепи и приблизительно около 31-35B (HCDR1; «H» обозначает тяжелую цепь), 50-65 (HCDR2) и 95-102 (HCDR3) на вариабельном участке тяжелой цепи; Kabat et al., SEQUENCES OF PROTEINS OF IMMUNOLOGICAL INTEREST, 5th Ed. Public Health Service, National Institutes of Health, Bethesda, Md. (1991), и/или такие участки, образующие гипервариабельную петлю (например, остатки 26-32 (LCDR1), 50-52 (LCDR2) и 91-96 (LCDR3) на вариабельном участке легкой цепи и 26-32 (HCDR1), 53-55 (HCDR2) и 96-101 (HCDR3) на вариабельном участке тяжелой цепи; Chothia и Lesk (1987) J. Mol. Biol. 196:901-917. Конкретные CDR, согласно изобретению, описаны ниже.

В настоящем описании, как правило, используется система нумерации Кабата, если относится к остатку в вариабельном домене (приблизительно остатки 1-107 вариабельного участка легкой цепи и остатки 1-113 вариабельного участка тяжелой цепи), и система

нумерации EC для Fc-областей (например, Kabat et al., см. выше (1991)).

В настоящем изобретении предлагается большое количество различных наборов CDR. В данном случае «полный набор CDR» содержит три вариабельных легких и три вариабельных тяжелых CDR, например vlCDR1, vlCDR2, vlCDR3, vhCDR1, vhCDR2 и vhCDR3. Эти могут быть частью более крупного вариабельного легкого домена и вариабельного тяжелого домена соответственно. Кроме того, как более подробно описано в данном документе, вариабельные тяжелые и вариабельные легкие домены могут находится в отдельных полипептидных цепях, когда используется тяжелая и легкая цепь (например, когда применяются Fab), или в одной полипептидной цепи в случае последовательностей scFv.

CDR вносят вклад в формирование антигенсвязывающего или, более конкретно, эпитоп-связывающего сайта антител. «Эпитоп» относится к детерминанте, которая взаимодействует со специфическим антигенсвязывающим сайтом в вариабельном участке молекулы антитела, известном как паратоп. Эпитопы группируются из молекул, таких как аминокислоты или сахаридные боковые цепи, и обычно имеют специфические структурные характеристики, а также специфические характеристики заряда. Один антиген может иметь более чем один эпитоп.

Эпитоп может содержать аминокислотные остатки, непосредственно участвующие в связывании (также названные иммунодоминантным компонентом эпитопа), и другие аминокислотные остатки, которые непосредственно не участвуют в связывании, такие как аминокислотные остатки, которые эффективно блокируются специфическим антигенсвязывающим пептидом; другими словами, аминокислотный остаток находится в пределах зоны узнавания специфического антигенсвязывающего пептида.

Эпитопы могут быть как конформационными, так и линейными. Конформационный эпитоп создается пространственно совмещенными аминокислотами из разных сегментов линейной полипептидной цепи. Линейный эпитоп представляет собой эпитоп, созданный соседними аминокислотными остатками в полипептидной цепи. Конформационные и неконформационные эпитопы могут различаться в том отношении,

что в присутствии денатурирующих растворителей теряется связывание с первыми, но не с последними эпитопами.

Эпитоп обычно включает по меньшей мере 3, а более обычно - по меньшей мере 5 или 8-10 аминокислот в уникальной пространственной конформации. Антитела, которые распознают одинаковый эпитоп, могут быть проверены простым иммуноанализом, например «сортировкой», показывающим способность одного антитела блокировать связывание другого антитела с антигеном-мишенью.

Карбоксиконцевая часть каждой цепи определяет константную область, главным образом отвечающую за эффекторную функцию. Kabat et al. собрали множество первичных последовательностей вариабельных участков тяжелых цепей и легких цепей. На основании степени консервативности последовательностей они классифицировали отдельные первичные последовательности в CDR и каркас, и составили их перечень (см. SEQUENCES OF IMMUNOLOGICAL INTEREST, 5th edition, NIH publication, No. 91-3242, E.A. Kabat et al., включена в полном объеме посредством ссылки).

В подклассе IgG иммуноглобулинов существует несколько иммуноглобулиновых доменов в тяжелой цепи. В данном документе «иммуноглобулиновый (Ig) домен» означает участок иммуноглобулина, имеющий четкую четвертичную структуру. Для настоящего изобретения представляют интерес домены тяжелой цепи, включающие константные тяжелые (CH) домены и шарнирные домены. В контексте IgG-антител каждый из изотипов IgG имеет три CH-участка. Соответственно, «CH»-домены в контексте IgG являются следующими: «CH1» относится к положениям 118-220 в соответствии с индексом в соответствии с индексом EU, как и по Кабату. «CH2» относится к положениям 237-340 в соответствии с индексом EU, как и по Кабату, а «CH3» относится к положениям 341-447 в соответствии с индексом EU, как и по Кабату. Как показано в данном документе и описано ниже, pI-варианты могут находиться в одном или более CH-участках, так же как шарнирном участке, как обсуждается ниже.

Следует отметить, что последовательности, изображенные в данном документе, начинаются с CH1-участка, положение 118; вариабельные участки не включаются, за исключением оговоренных

случаев. Например, первая аминокислота SEQ ID NO: 2, когда обозначена положением «1» в перечне последовательностей, соответствует положению 118 CH1-участка в соответствии с нумерацией EU.

Другой тип Ig-домена тяжелой цепи представляет собой шарнирный участок. «Шарнир», или «шарнирный участок», или «шарнирный участок антитела», или «шарнирный участок иммуноглобулина» в данном документе означает гибкий полипептид, содержащий аминокислоты между первым и вторым константными доменами антитела. Структурно CH1-домен IgG заканчивается на положении EU 220, а CH2-домен IgG начинается с остатка на положении EU 237. Таким образом, шарнир антитела для IgG в данном документе определяется как включающий положения от 221 (D221 в IgG1) до 236 (G236 в IgG1), причем нумерация соответствует индексу EU, как и по Кабату. В некоторых вариантах реализации изобретения, например, в контексте Fc-участка, включен более низкий шарнир, «более низкий шарнир» в целом относится к положениям 226 или 230. Как отмечается в данном документе, pI-варианты также могут быть осуществлены в шарнирном участке.

Легкая цепь, как правило, содержит два домена, вариабельный легкий домен (содержащий CDR легкой цепи и вместе с вариабельными тяжелыми доменами образующий Fv-участок) и константный участок легкой цепи (часто называемый как CL или Cκ).

Другой областью интереса для дополнительных замен, описанных ниже, является область Fc.

Таким образом, в настоящем изобретении предложены различные домены антител. Как описано в данном документе и известно в данной области техники, гетеродимерные антитела по изобретению содержат различные домены в пределах тяжелых и легких цепей, которые также могут перекрываться. Эти домены включают, но не ограничиваются ими, Fc-домен, CH1-домен, CH2-домен, CH3-домен, шарнирный домен, тяжелый константный домен (CH1-шарнир-Fc-домен или CH1-шарнир-CH2-CH3), вариабельный тяжелый домен,

вариабельный легкий домен, константный легкий домен, FAb домены и scFv домены.

Таким образом, «Fc-домен» содержит домен -CH2-CH3, и необязательно шарнирный домен. Тяжелая цепь содержит вариабельный тяжелый домен и константный домен, который включает CH1-необязательный шарнир-домен Fc, содержащий CH2-CH3. Легкая цепь содержит вариабельную легкую цепь и константный легкий домен.

Некоторые варианты реализации изобретения включают по меньшей мере один домен scFv, который, хотя и не встречается в природе, в целом, как правило, содержит вариабельный тяжелый домен и вариабельный легкий домен, соединенные вместе scFv-линкером. Как показано в данном документе, существует ряд подходящих scFv-линкеров, которые могут быть использованы, включая традиционные пептидные связи, полученные рекомбинантными методами.

Линкерный пептид преимущественно может содержать следующие аминокислотные остатки: Gly, Ser, Ala или Thr. Линкерный пептид должен иметь длину, которая является достаточной для связывания двух молекул таким образом, чтобы они приняли правильную конформацию относительно друг друга так, чтобы они сохраняли требуемую активность. В одном варианте реализации изобретения, линкер составляет от около 1 до 50 аминокислот в длину, предпочтительно - от около 1 до 30 аминокислот в длину. В одном варианте реализации изобретения, линкер составляет от около 1 до 20 аминокислот в длину, предпочтительно - от около 5 до 10 аминокислот в длину. Пригодные линкеры включают полимеры глицина-серина, включающие, например, (GS)n, (GSGGS)n, (GGGGS)n и (GGGS)n, где n представляет собой целое число, по меньшей мере единицу (и в целом, как правило, от 3 до 4), полимеры глицина-аланина, полимеры аланина-серина и другие гибкие линкеры. В альтернативном варианте могут находить применение как линкеры множества небелковых полимеров, включающих, но не ограниченных этим, полиэтиленгликоль (ПЭГ), полипропиленгликоль, полиоксиалкилены или сополимеры полиэтиленгликоля и

полипропиленгликоля, которые могут находить применение в качестве линкеров.

Другие линкерные последовательности могут включать любую последовательность любой длины CL/CH1-домена, но не все остатки CL/CH1-домена; например, первые 5-12 аминокислотных остатков CL/CH1-домена. Линкеры могут быть получены из легкой цепи иммуноглобулина, например, Cκ или Cλ. Линкеры могут быть получены из тяжелых цепей иммуноглобулина любого изотипа, включая, например, Cγ1, Cγ2, Cγ3, Cγ4, Cα1, Cα2, Cδ, Cε и Cμ. Линкерные последовательности также могут происходить из других белков, таких как Ig-подобные белки (например, TCR, FcR, KIR), происходящие из последовательностей шарнирных участков и других природных последовательностей других белков.

В некоторых вариантах реализации изобретения, линкер представляет собой «домен-линкер», применяемый для соединения любых двух доменов, как изложено в данном документе. В то время, как может быть применен любой подходящий линкер, в многочисленных вариантах реализации изобретения применяют, например, полимер глицина-серина, включающий, например, (GS)n, (GSGGS)n, (GGGGS)n и (GGGS)n, где n представляет собой целое число, по меньшей мере единицу (и в целом, как правило, от 3 до 4 до 5), а также любую пептидную последовательность, которая делает возможным рекомбинантное соединение двух областей, с достаточной длиной и гибкостью, что позволяют каждому домену сохранить свою биологическую функцию. В некоторых случаях и с уделением особого внимания «цепочечности», как указано ниже, могут использоваться заряженные линкерные домены, как используется в некоторых вариантах реализации scFv-линкеров.

В некоторых вариантах реализации изобретения, scFv-линкер представляет собой заряженный scFv-линкер, некоторое количество которых показано на Фиг.33. Соответственно, настоящее изобретение дополнительно относится к заряженным scFv-линкерам, чтобы облегчить разделение в pI между первым и вторым мономерами. То есть, путем включения заряженного scFv-линкера, как положительного, так и отрицательного (или обоих, в случае

каркасов, которые используют scFvs на разных мономерах), это позволяет мономеру, содержащему заряженный линкер, изменять pI без внесения дополнительных изменений в Fc домены. Данные заряженные линкеры могут быть заменены на любые scFv, содержащие стандартные линкеры. Опять же, как будет понятно специалистам в данной области техники, заряженные scFv-линкеры применяются на правильной «цепи» или мономере в соответствии с желаемыми изменениями в pI. Например, как описано в данном документе, для получения гетеродимерного антитела в форме тройного F, рассчитывают исходный pI участка Fv для каждого из желаемых антигенсвязывающих доменов, и выбирают один для получения scFv, и выбирают в зависимости от pI или положительные, или отрицательные линкеры.

Заряженные домены-линкеры также могут использоваться для увеличения разделения мономеров по pI по изобретению, и таким образом те, которые включены в Фиг.33, могут быть применены в любом варианте реализации настоящего изобретения, где используется линкер.

В некоторых вариантах реализации изобретения антитела являются полноразмерными. «Полноразмерное антитело» в данном документе означает структуру, которая составляет природную биологическую форму антитела, включающую вариабельные и константные участки, включающие одну или более модификаций, как описано в данном документе, в частности, в доменах Fc, что делают возможным или гетеродимеризационное формирование, или очистку гетеродимеров от гомодимеров. Полноразмерные антитела в целом, как правило, содержат домены Fab и Fc, и могут дополнительно содержать дополнительные антигенсвязывающие домены, такие как scFv, как это в целом проиллюстрировано в Фигурах.

В одном варианте реализации изобретения, антитело представляет собой фрагмент антитела, поскольку оно содержит по меньшей мере один константный домен, который может быть сконструирован для получения гетеродимеров таким способом, как конструирование pI. Другие фрагменты антител, которые могут применяться, включают фрагменты, содержащие один или более CH1,

CH2, CH3, шарнирных и CL-доменов по данному изобретению, которые подвергли конструированию pI. Например, Fc-гибриды представляют собой гибриды по Fc-участку (CH2 и CH3, необязательно с шарнирным участком), присоединенному к другому белку. Ряд Fc-гибридов известен в данной области техники и может быть усовершенствован добавлением гетеродимеризационных вариантов по данному изобретению. В данном случае, могут быть получены гибриды антител, содержащие CH1; CH1, CH2 и CH3; CH2; CH3; CH2 и CH3; CH1 и CH3, любой из которых или все необязательно могут быть получены с шарнирным участком, используя любую комбинацию гетеродимеризационных вариантов, описанную в данном документе.

В частности, формы, изображенные на Фиг.1, представляют собой антитела, как правило, называемые «гетеродимерными антителами», а это означает, что белок имеет, по меньшей мере, две соответствующие Fc-последовательности, самособранные в гетеродимерный домен Fc.

Химерные и гуманизированные антитела

В некоторых вариантах реализации изобретения, антитела могут быть смесью из разных видов, например, химерного антитела и/или гуманизированного антитела. В целом, как «химерные антитела», так и «гуманизированные антитела» относятся к антителам, в которых комбинируются участки из более чем одного вида. Например, «химерные антитела» традиционно содержат вариабельный(-е) участок(-ки) из организма мыши (или, в некоторых случаях, крысы) и константный(-е) участок(-ки) из организма человека. «Гуманизированное антитело», как правило, относится к нечеловеческим антителам, которые имеют каркасные участки вариабельного домена, замененные на последовательности, обнаруженные в антителах человека. Как правило, в гуманизированном антителе целое антитело, за исключением CDR, кодируется полинуклеотидом человеческого происхождения или является идентичным такому антителу, за исключением внутренней части его CDR. CDR, некоторые из которых или все кодируются нуклеиновыми кислотами, происходящими из нечеловеческого организма, прививают на каркас бета-листа вариабельного участка антитела человека для создания антитела, специфичность которого

определяется привитыми CDR. Создание таких антител описано, например, в WO 92/11018, Jones, 1986, Nature 321:522-525, Verhoeyen et al., 1988, Science 239:1534-1536, все включены в полном объеме посредством ссылки. «Обратная мутация» выбранных остатков акцепторного каркаса на соответствующие донорские остатки часто требуется для восстановления аффинности, которая потеряна в начальной привитой конструкции (US 5530101; US 5585089; US 5693761; US 5693762; US 6180370; US 5859205; US 5821337; US 6054297; US 6407213, все включены в полном объеме посредством ссылки). Гуманизированное антитело также оптимально будет содержать по меньшей мере часть константного участка иммуноглобулина, обычно из иммуноглобулина человека, и поэтому будет, как правило, содержать Fc-участок человека. Гуманизированные антитела могут быть также получены с использованием мышей с генетически модифицированной иммунной системой. Роке и др., 2004, Biotechnol. Prog. 20: 639-654, включено в полном объеме посредством ссылки. Множество техник и способов гуманизации и реконструирования нечеловеческих антител хорошо известны в данной области техники (см. Tsurushita & Vasquez, 2004, Humanization of Monoclonal Antibodies, Molecular Biology of B Cells, 533-545, Elsevier Science (USA), и ссылки, цитируемые здесь, все включены в полном объеме посредством ссылки). Способы гуманизации включают, но не ограничиваются лишь этими: способы, описанные в Jones et al., 1986, Nature 321:522-525; Riechmann et al.,1988; Nature 332:323-329; Verhoeyen et al., 1988, Science, 239:1534-1536; Queen et al., 1989, Proc Natl Acad Sci, USA 86:10029-33; He et al., 1998, J. Immunol. 160: 1029-1035; Carter et al., 1992, Proc Natl Acad Sci USA 89:4285-9, Presta et al., 1997, Cancer Res. 57(20):4593-9; Gorman et al., 1991, Proc. Natl. Acad. Sci. USA 88:4181-4185; O'Connor et al., 1998, Protein Eng 11:321-8, все включены в полном объеме посредством ссылки. Гуманизация или другие способы снижения иммуногенности вариабельных участков нечеловеческих антител могут включать способы реконструирования, как описано, например, в Roguska et al., 1994, Proc. Natl. Acad. Sci. USA 91:969-973,

включена в полном объеме посредством ссылки. В одном варианте реализации изобретения, первичное антитело было аффинно созревшим, как известно в данной области техники. Для гуманизации и аффинного созревания могут применяться способы, основанные на изменении структуры, например, как описано в USSN 11/004590. Для гуманизации и/или аффинного созревания вариабельных участков антител могут применяться способы, основанные на отборе, включающие, но не ограниченные ими, способы, описанные в Wu et al., 1999, J. Mol. Biol. 294:151-162; Baca et al., 1997, J. Biol. Chem. 272(16):10678-10684; Rosok et al., 1996, J. Biol. Chem. 271(37): 22611-22618; Rader et al., 1998, Proc. Natl. Acad. Sci. USA 95: 8910-8915; Krauss et al., 2003, Protein Engineering 16(10):753-759, все включены в полном объеме посредством ссылки. Другие способы гуманизации могут вовлекать прививание лишь частей CDR, включая, но не ограничиваясь лишь этими: способы, описанные в USSN 09/810510; Tan et al., 2002, J. Immunol. 169:1119-1125; De Pascalis et al., 2002, J. Immunol. 169:3076-3084, все включены в полном объеме посредством ссылки.

IV. Гетеродимерные антитела

Соответственно, в некоторых вариантах реализации настоящее изобретение относится к гетеродимерным антителам, что основаны на применении двух различных вариантов Fc-доменов тяжелой цепи, которые будут самособираться с формированием гетеродимерных антител.

Настоящее изобретение относится к новым конструкциям для получения гетеродимерных антител, которые делают возможным связывание с более чем одним антигеном или лигандом, например, делают возможным биспецифическое связывание. Конструкции гетеродимерных антител основаны на их способности самосборки двух Fc-доменов тяжелых цепей антител, например двух «мономеров», которые собираются в «димер». Гетеродимерные антитела получают путем изменения аминокислотной последовательности каждого мономера, как более подробно описано ниже. Так, настоящее изобретение в целом направлено на создание гетеродимерных антител, которые могут совместно захватывать

антигены несколькими путями, основанными на аминокислотных вариантах в константных участках, которые различаются на каждой цепи для облегчения гетеродимерного образования, и/или позволяют облегчить очистку гетеродимеров от гомодимеров.

Таким образом, в настоящем изобретении предложены биспецифические антитела. Существующая проблема в технологиях получения антител заключается в требовании получения «биспецифических» (и/или мультиспецифических) антител, которые связываются с двумя (или более) разными антигенами одновременно, как правило, позволяя, таким образом, разным антигенам сближаться и приводя к получению нового функционирования и новым видам терапии. Как правило, эти антитела получают посредством введения генов каждой тяжелой и легкой цепи в клетки-хозяева. В целом, как правило, это приводит к образованию требуемого гетеродимера (A-B), а также двух гомодимеров (A-A и B-B (не включая гетеродимерные ограничения легкой цепи)). Однако основное препятствие для образования биспецифических антител заключается в трудности очистки гетеродимерных антител от гомодимерных антител и/или смещения образования димеров в направлении преобладания гетеродимеров над гомодимерами.

Существует ряд механизмов, которые могут применяться для получения гетеродимеров по настоящему изобретению. В дополнение к этому, как ясно специалистам в данной области техники, эти механизмы могут комбинироваться для обеспечения высокой гетеродимеризации. Таким образом, аминокислотные варианты, которые приводят к получению гетеродимеров, упоминаются как «гетеродимеризационные варианты». Как описано ниже, гетеродимеризационные варианты могут включать в себя стерические варианты (например, «выпуклости и углубление» (″knobs and holes″) или «ассиметричные» варианты, описанные ниже, и варианты «заряженные пары» (″charge pairs″) описаны ниже), а также «pI-варианты», что делают возможной очистку гомодимеров от гетеродимеров. Как в целом описано в WO2014/145806, включенном в данный документ посредством ссылки в полном объеме, и как в частности описано ниже для обсуждения «гетеродимеризационных

вариантов», полезные способы для гетеродимеризации включают: «выпуклости и углубление» («ВИВ» ("KIH"), иногда в данном документе «ассиметричные» варианты, (см. обсуждение в WO2014/145806), «электростатическое ориентирование» или «заряженные пары», как описано в WO2014/45806, pI-варианты, как описано в WO2014/145806, и общие дополнительные Fc-варианты, как описано в WO 2014/145806 и ниже.

В настоящем изобретении существует несколько основных механизмов, которые приводят к облегчению очистки гетеродимерных антител; один основан на применении pI-вариантов, так что каждый мономер имеет отличающуюся pI, таким образом позволяя проводить изоэлектрическую очистку димерных белков A-A, A-B и B-B. В альтернативном варианте, некоторые формы каркасных структур, такие как «тройная F» форма, позволяют проводить разделение на основании размера. Как дополнительно отмечено ниже, также можно сделать «ассиметричным» образование гетеродимеров относительно гомодимеров. Таким образом, комбинация стерических гетеродимеризационных вариантов и pI-вариантов или вариантов заряженных пар находит конкретное применение в данном изобретении.

В целом, как правило, разновидности реализации изобретения для конкретного применения в настоящем изобретении основаны на наборах вариантов, которые включают в себя ассиметричные варианты, что стимулируют гетеродимеризационное формирование относительно гетеродимеризационного формирования в сочетании с вариантами pI, которые увеличивают разность pI между двумя мономерами.

Кроме того, как более подробно описано ниже, в зависимости от формы гетеродимерного антитела, pI-варианты могут быть таковыми что, или содержатся в константных и/или Fc доменах мономера, или в заряженных линкерах, или могут быть использованы линкеры-домены или scFv-линкеры. То есть, каркасы, которые используют scFv, такие как форма «тройная F», могут содержать заряженные scFv-линкеры (или положительные, или отрицательные), которые дают дополнительное изменение pI для целей очистки.

Специалистам в данной области ясно, что некоторые тройные F-формы являются подходящими только с заряженными scFv-линкерами и без дополнительных корректировок pI, тем не менее в данном изобретении также предложены pI-варианты, которые присутствуют на одном или обоих мономерах, и\или также заряженных доменах-линкерах. К тому же, дополнительное аминокислотное конструирование для предоставления альтернативных функциональных возможностей может также обеспечивать изменения pI, таких как варианты Fc, FcRn и KO.

В настоящем изобретении, в котором применяется pI в качестве механизма что позволяет очищать гетеродимерные белки, могут вводиться аминокислотные варианты в один или оба мономерных полипептида; а именно pI одного из мономеров (названного в данном документе для простоты «мономер A») может быть сконструировано отдельно от мономера B, или может быть изменен заряд обоих мономеров A и B с увеличением pI мономера A и уменьшением pI мономера B. Как полнее описано ниже, изменить pI как одного, так и обоих мономеров можно путем удаления или добавления заряженного остатка (например, нейтральная аминокислота заменяется положительно или отрицательно заряженным аминокислотным остатком, например, глицин на глутаминовую кислоту), изменения заряженного остатка с положительного или отрицательного на остаток с противоположным зарядом (аспарагиновая кислота на лизин) или изменения заряженного остатка на нейтральный остаток (например, потеря заряда; лизин на серин). Ряд этих вариантов показан на Фигурах.

Соответственно, в этом варианте реализации настоящего изобретения предложено создание достаточного изменения pI в по меньшей мере одном из мономеров так, чтобы гетеродимеры можно было отделять от гомодимеров. Как ясно специалистам в данной области и как дополнительно обсуждается ниже, это можно осуществить применением «дикого типа» константного участка тяжелой цепи и вариантного участка, который был сконструирован как с увеличением, так и с уменьшением его pI (дт A-+B или дт A - -B), либо увеличением для одного участка или уменьшением для другого участка (A+ -B- или A- B+).

Таким образом, в целом, компонент некоторых вариантов реализации изобретения по настоящему изобретению представлен аминокислотными вариантами в константных участках антител, которые направлены на изменение изоэлектрической точки (pI) по меньшей мере одного, если не обоих, мономеров димерного белка для образования «pI-антител» введением аминокислотных замен («pI-варианты» или «pI-замены») в один или оба мономера. Как показано в данном документе, отделение гетеродимеров от двух гомодимеров может осуществляться, если pI двух мономеров отличаются всего лишь на 0,1 единицу pH, все данные со значениями 0,2, 0,3, 0,4 и 0,5 или больше используются в настоящем изобретении.

Специалистам в данной области ясно, что количество pI-вариантов, включаемых в каждый или оба мономера для достижения надлежащего разделения, будет зависеть, в частности, от исходной pI компонентов, например в форме тройного F, исходного pI представляющих интерес scFv и Fab. Иными словами, для определения того, какой мономер следует конструировать или в каком «направлении» изменять (например, делать более положительным или более отрицательным), рассчитывают последовательности Fv двух антигенов-мишеней и на основе этого принимают решение. Как известно в данной области техники, разные Fv будут иметь разные исходные pI, которые используются в настоящем изобретении. В целом, как отмечается в данном документе, pI конструируют для получения общей разности pI каждого мономера по меньшей мере около 0,1 log с предпочтением от 0,2 до 0,5, как описано в данном документе.

Кроме того, как ясно специалистам в данной области техники и как описано в данном документе, в некоторых вариантах реализации изобретения, гетеродимеры могут быть отделены от гомодимеров на основе размера. Как показано, например, на Фиг.1, некоторые из форм позволяют разделять гетеродимеры и гомодимеры на основе размера.

В случае, когда для достижения гетеродимеризации применяются pI-варианты, предложен более модульный подход для разработки и очистки биспецифических белков, включая антитела,

путем использования константного участка(-ов) тяжелой цепи(-ей). Таким образом, в некоторых вариантах реализации изобретения, гетеродимеризационные варианты (включая ассиметричные варианты и гетеродимеризационные варианты для очистки) не включают в вариабельные участки, так что должно конструироваться каждое отдельное антитело. В дополнение к этому, в некоторых вариантах реализации изобретения возможность иммуногенности, возникающая вследствие pI-вариантов, значительно снижается импортированием pI-вариантов из разных изотипов IgG, так что pI изменяется без возникновения значительной иммуногенности. Таким образом, дополнительная проблема, требующая разрешения, заключается в установлении константных доменов с низкой pI и с высоким содержанием последовательностей человека, например, минимизацией или избеганием в любом конкретном положении остатков нечеловеческой последовательности.

Побочное преимущество, возможное при данном конструировании pI, также заключается в продлении периода полувыведения из сыворотки и увеличении связывания FcRn. Иными словами, как описано в USSN 13/194904 (включен в полном объеме посредством ссылки), снижение pI константных доменов антител (включая обнаруженные в антителах и Fc-гибридах) может привести к продлению удержания в сыворотке *in vivo*. Эти pI-варианты для увеличения периода полувыведения из сыворотки также облегчают введение изменений pI для очистки.

Кроме того, следует отметить, что варианты pI-варианты гетеродимеризационных вариантов дают дополнительное преимущество для аналитики и процесса контроля качества биспецифических антител, поскольку возможность или устранять, минимизировать и различать присутствие гомодимеров, является значительным преимуществом. Точно так же важна возможность надежно тестировать воспроизводимость продуцирования гетеродимерных антител.

Гетеродимеризационные варианты

В настоящем изобретении предложены гетеродимерные белки, включая гетеродимерные антитела во множестве форм, которые

используют гетеродимерные варианты, позволяющие формирование и/или очистку гетеродимеров от гомодимеров.

Существует несколько подходящих пар наборов ассиметричных вариантов гетеродимеризации. Эти варианты предложены в виде «пар» «наборов». То есть, один набор пары помещают в первый мономер, а другой набор пары помещают во второй мономер. Следует отметить, что эти наборы не обязательно взаимодействуют как варианты «выпуклость и впуклость», с соответствием один-к-одному между остатком на одном мономере и остатком на другом; то есть, эти пары наборов образуют интерфейс между двумя мономерами, что способствует образованию гетеродимера и препятствует образованию гомодимера, позволяя проценту гетеродимеров, которые самопроизвольно образуют в биологических условиях, превышать 90%, нежели составлять ожидаемые 50% (25% гомодимер A/A:50% гетеродимер A/B:25% гомодимер B/B).

Стерические варианты

В некоторых вариантах реализации изобретения образование гетеродимеров может облегчаться добавлением стерических вариантов. Иными словами, путем изменения аминокислот в каждой тяжелой цепи, разные тяжелые цепи с большей вероятностью ассоциируют с образованием гетеродимерной структуры, чем с образованием гомодимеров с одинаковыми аминокислотными Fc-последовательностями. Подходящие стерические варианты приведены на Фиг.29.

Один механизм, обычно называемый в данной области техники как «выпуклости и углубления», относится к аминокислотному конструированию, которое создает стерические факторы для благоприятствования гетеродимерному образованию, а также необязательно может использоваться для препятствования гомодимерному образованию; эти факторы иногда называются как «выпуклости и углубления», как описано в USSN 61/596846, Ridgway et al., Protein Engineering 9(7):617 (1996); Atwell et al., J. Mol. Biol. 1997 270:26; патент США № 8216805, все они включены в данный документ в полном объеме посредством ссылки. Фигуры идентифицируют ряд пар «мономер A - мономер B», которые основаны на механизме «выпуклости и углубления». В дополнение к этому,

как описано в Merchant et al., Biotech. 16:677 (1998), эти мутации «выпуклости и углубления» могут комбинироваться с дисульфидными связями для смещения образования в направлении гетеродимеризации.

Дополнительный механизм, который находит применение для получения гетеродимеров, иногда называется «электростатическое ориентирование», как описано в Gunasekaran et al., J. Biol. Chem. 285(25):19637 (2010), включенной в данный документ в полном объеме посредством ссылки. Этот механизм иногда называется в данном документе «заряженные пары». В этом варианте реализации изобретения, электростатические взаимодействия применяются для смещения образования в сторону гетеродимеризации. Специалистам в данной области техники ясно, что эти взаимодействия могут влиять на pI и, таким образом, на очистку, и поэтому в некоторых случаях также могут считаться pI-вариантами. Но поскольку эти пары создавались для принудительной гетеродимеризации и не использовались как средства для очистки, то они классифицируются как «стерические варианты». Они включают, но не ограничиваются лишь этими: D221E/P228E/L368E спаренные с D221R/P228R/K409R (например, они являются «соответствующими наборами мономеров»), и C220E/P228E/368E спаренные с C220R/E224R/P228R/K409R.

Дополнительные варианты мономера A и мономера B могут комбинироваться с другими вариантами необязательно и независимо в любом количестве, такие как pI-варианты, отмеченные в данном документе, или другие стерические варианты, как показано на Фигуре 37 заявки США 2012/0149876, фигура и условные обозначения и SEQ ID NO которой включены в данный документ явным образом посредством ссылки.

В некоторых вариантах реализации изобретения, стерические варианты, описанные в данном документе, могут необязательно и независимо включаться с любым pI вариантом (или другими вариантами, такими как Fc-варианты, FcRn-варианты, и т.д.) в один или оба мономера, и могут быть независимо и необязательно включенными или исключенными из белков по изобретению.

Перечень подходящих ассиметричных вариантов может быть найден в Фиг.29, с Фиг.34, что иллюстрируют некоторые пары особенно полезных вариантов во многих вариантах реализации изобретения. Особо полезными во многих вариантах реализации изобретения являются пары наборов, включающие, но не ограниченные лишь этими: S364K/E357Q: L368D/K370S; L368D/K370S: S364K; L368E/K370S: S364K; T411T/E360E/Q362E: D401K; L368D/K370S: S364K/E357L и K370S: S364K/E357Q. С точки зрения номенклатуры, пара «S364K/E357Q: L368D/K370S» означает, что один из мономеров имеет двойной вариант набора S364K/E357Q, а другой имеет двойной вариант набора L368D/K370S.

Варианты по pI (изоэлектрическая точка) для гетеродимеров

В целом, как ясно специалистам в данной области техники, существует две общие категории pI-вариантов: те, которые увеличивают pI белка (основные изменения), и те, которые снижают pI белка (кислотные изменения). Как описано в данном документе, все комбинации этих вариантов могут быть произведены: одним мономером, который может быть диким типом, или вариантом, который не проявляет значительно отличающуюся от дикого типа pI, и другим, который может быть более основным или более кислотным. В альтернативном варианте, изменяется каждый мономер, один - в сторону большей основности, а другой - в сторону большей кислотности.

Предпочтительные комбинации pI-вариантов показаны в Фиг.30. Как описано в данном документе и показано в фигурах, эти изменения показаны относительно IgG1, но таким образом могут изменяться все изотипы, а также изотипные гибриды. В случае, когда константный домен тяжелой цепи получен из IgG2-4, могут также использоваться замены R133E и R133Q.

Варианты легкой цепи гетеродимеров антител

В случае антитела на основе гетеродимеров, например, когда по меньшей мере один из мономеров содержит легкую цепь в дополнение к домену тяжелой цепи, то в легкой цепи также могут быть созданы pI-варианты. Аминокислотные замены для снижения pI легкой цепи включают, но не ограничиваются лишь этими: K126E, K126Q, K145E, K145Q, N152D, S156E, K169E, S202E, K207E и

добавление пептида DEDE на с-конце легкой цепи. Изменения в этой категории, основанные на константной легкой цепи лямбда, включают одну или более замен R108Q, Q124E, K126Q, N138D, K145T и Q199E. В дополнение к этому также может быть осуществлено увеличение pI легких цепей.

Изотипические варианты

В дополнение к этому, многие варианты реализации изобретения по данному изобретению основываются на «импортировании» pI-аминокислот в конкретные положения из одного изотипа IgG в другой, тем самым снижая или устраняя возможность нежелательной иммуногенности, вводимой в варианты. Некоторое их количество показано в Фиг. 21 публикации США 2014/0370013, включенной в данный документ посредством ссылки. Иными словами, IgG1 является обычным изотипом для терапевтических антител по множеству причин, включающих высокую эффекторную функцию. Однако тяжелый константный участок IgG1 имеет более высокую pI, чем такой участок IgG2 (8,10 против 7,31). Вследствие введения остатков IgG2 в конкретные положения в скелете IgG1, pI результирующего мономера снижается (или увеличивается) и дополнительно демонстрирует более длительный период полувыведения из сыворотки. Например, IgG1 содержит глицин (pI 5,97) в положении 137, а IgG2 содержит глутаминовую кислоту (pI 3,22); импортирование глутаминовой кислоты будет влиять на pI результирующего белка. Как описано ниже, некоторое количество аминокислотных замен обычно требуется для значительного влияния на pI вариантного антитела. Однако следует отметить, что, как обсуждается ниже, для увеличенного периода полувыведения из сыворотки допустимы даже изменения в молекулах IgG2.

В других вариантах реализации изобретения создаются неизотипические аминокислотные замены как для снижения общего уровня заряда результирующего белка (например, путем изменения аминокислоты с большей pI на аминокислоту с меньшей pI), так и для обеспечения стабильности согласованиями в структуре и т.п., как подробнее описано ниже.

В дополнение к этому, с помощью конструирования pI как тяжелых, так и легких константных доменов могут быть обнаружены

значительные изменения в каждом мономере гетеродимера. Как обсуждается в данном документе, изменение pI двух мономеров на по меньшей мере 0,5 может обеспечить разделение ионообменной хроматографией или изоэлектрическим фокусированием, или другими методами, чувствительными к изоэлектрической точке.

Расчет pI

Значение pI каждого мономера может зависеть от pI константного домена вариантной тяжелой цепи и pI всего мономера, включающего константный домен вариантной тяжелой цепи и партнера слияния. Таким образом, в некоторых вариантах реализации изобретения изменение pI рассчитывается на основе константного домена вариантной тяжелой цепи с использованием схемы в Фиг. 19 публикации США 2014/0370013. Как обсуждалось в данном документе, выбор подлежащего конструированию мономера в целом, как правило, определяется изначальным pI участков Fv и каркаса. В альтернативном варианте может сравниваться pI каждого мономера.

pI-варианты, которые также придают лучшее связывание FcRn in vivo

В случае, когда pI-варианты снижают pI мономера, они могут обладать дополнительным преимуществом улучшенного удержания в сыворотке *in vivo*.

Хотя это явление еще изучается, считается, что Fc-участки обладают более длительными периодами полувыведения *in vivo*, Fc секвестируется по причине связывания с FcRn при pH 6 в эндосоме (Ghetie and Ward, 1997 Immunol Today. 18(12): 592-598, включена в полном объеме посредством ссылки). Затем эндосомальный компартмент осуществляет рециклинг Fc на поверхность клетки. Как только компартмент открывается во внеклеточное пространство, более высокое pH ~7,4, индуцирует высвобождение Fc обратно в кровь. На мышах Dall' Acqua et al. показали, что Fc-мутанты с увеличенным связыванием FcRn при pH 6 и pH 7,4 действительно имели пониженные концентрации в сыворотке и такой же период полувыведения, как и Fc дикого типа (Dall' Acqua et al. 2002, J. Immunol. 169:5171-5180, включена в полном объеме посредством ссылки). Предполагается, что увеличенная аффинность Fc для FcRn

при pH 7,4 препятствует высвобождению Fc обратно в кровь. Следовательно, Fc-мутации, которые будут увеличивать период полувыведения Fc *in vivo*, теоретически будут увеличивать связывание FcRn при более низком pH, в то же время еще обеспечивая высвобождение Fc при более высокой pH. Аминокислота гистидин изменяет состояние заряда в диапазоне pH от 6,0 до 7,4. Следовательно, неудивительно, что остатки His обнаруживаются в комплексе Fc/FcRn в важных положениях.

Недавно предположили, что антитела с вариабельными участками, которые имеют более низкие изоэлектрические точки, также могут обладать более длительными периодами выведения из сыворотки (Igawa et al., 2010 PEDS. 23 (5): 385-392, полностью включены в качестве ссылки). Тем не менее механизм этого явления все еще остается малопонятным. Более того, вариабельные участки отличаются от антитела к антителу. Варианты с константными участками с пониженной pI и расширенным периодом полувыведения могли бы обеспечивать более модульный подход для улучшения фармакокинетических свойств антител, как описано в данном документе.

Дополнительные Fc-варианты для получения дополнительной функциональности

В дополнение к аминокислотным pI-вариантам существует ряд полезных аминокислотных Fc-модификаций, которые могут осуществляться по множеству причин, включая, но не ограничиваясь этим, изменение связывания с одним или более рецепторами FcγR, измененное связывание с рецепторами FcRn и т.п.

Соответственно, белки по данному изобретению могут включать аминокислотные модификации, включающие гетеродимеризационные варианты, описанные в данном документе, которые включают pI-варианты и стерические варианты. Каждый набор вариантов может быть независимо и необязательно включен или исключен из какого-либо конкретного гетеродимерного белка.

Варианты FcγR

Соответственно, существует ряд полезных Fc-замен, которые могут осуществляться для изменения связывания с одним или более

рецепторами FcγR. Могут быть полезными замены, которые приводят к увеличенному связыванию, а также к уменьшенному связыванию. Например, известно, что увеличенное связывание с FcγRIIIa, как правило, приводит к уменьшенной АЗКЦ (антителозависимой клеточноопосредованной цитотоксичности; клеточноопосредованной реакции, при которой неспецифические цитотоксические клетки, которые экспрессируют FcγR, распознают связанное антитело на клетке-мишени и впоследствии вызывают лизис клетки-мишени). Аналогичным образом, при некоторых обстоятельствах также может быть выгодным уменьшенное связывание с FcγRIIb (ингибирующий рецептор). Аминокислотные замены, которые находят применение в настоящем изобретении, включают перечисленные в USSN 11/124620 (особенно Фиг. 41), 11/174287, 11/396495, 11/538406, все они явным образом включены в данный документ в полном объеме посредством ссылки и исключительно для описанных здесь вариантов. Конкретные варианты, которые находят применение, включают, но не ограничиваются лишь этими: 236A, 239D, 239E, 332E, 332D, 239D/332E, 267D, 267E, 328F, 267E/328F, 236A/332E, 239D/332E/330Y, 239D, 332E/330L, 243A, 243L, 264A, 264V и 299T.

В дополнение к этому, существуют дополнительные Fc-замены, которые находят применение для увеличения связывания с рецептором FcR и уменьшения периода полувыведения из сыворотки, как конкретно описано в USSN 12/341769, включенном в данный документ в полном объеме посредством ссылки, включая, но не ограничиваясь лишь этими: 434S, 434A, 428L, 308F, 259I, 428L/434S, 259I/308F, 436I/428L, 436I или V/434S, 436V/428L и 259I/308F/428L.

Абляционные Fc-варианты

Аналогичным образом, другая категория функциональных вариантов представлена «FcγR-абляционными вариантами» или «Fc-нокаут» (FcHO или HO) вариантами. В этих вариантах реализации изобретения для некоторых терапевтических применений требуется снижать или исключать нормальное связывание Fc-домена с одним или всеми рецепторами Fcγ (например, FcγR1, FcγRIIa, FcγRIIb, FcγRIIIa и т.п.) для избегания дополнительных механизмов

действия. То есть, например, во многих вариантах реализации данного изобретения, в частности, в применении биспецифических антител, которые связываются моновалентно с CD3, в целом, как правило, желательно аблировать связывание FcγRIIIa, чтобы устранить или значительно уменьшить АЗКЦ активность, причем один из доменов Fc содержит один или более абляционных вариантов рецептора Fcγ. Эти абляционные варианты изображены на Фиг.31, и каждый из них может быть независимо и необязательно включен или исключен, причем предпочтительные аспекты используют варианты абляции, выбранные из группы, состоящей из: G236R/L328R, E233P/L234V/L235A/G236del/S239K, E233P/L234V/L235A/G236del/S267K, E233P/L234V/L235A/G236del/S239K/A327G, E233P/L234V/L235A/G236del/S267K/A327G и E233P/L234V/L235A/G236del. Следует отметить, что абляционные варианты, упоминаемые в данном документе, аблируют связывание FcγR, но в целом, как правило, не связывание FcRn.

Комбинация гетеродимерных вариантов и Fc-вариантов

Специалистам в данной области техники ясно, что все перечисленные гетеродимеризационные варианты (включая ассиметричные и/или pI-варианты) могут необязательно и независимо комбинироваться любым путем, поскольку они могут сохранять свою «цепочечность» или «мономерную часть». В дополнение к этому, все эти варианты могут комбинироваться в любую гетеродимеризационную форму.

В случае pI-вариантов, в то время как варианты реализации изобретения находят конкретное применение, показанное на фигурах, могут быть получены другие комбинации, следуя основному правилу изменения разницы pI между двумя мономерами для облегчения очистки.

Кроме того, любой из гетеродимеризационных вариантов, ассиметричных и pI, также независимо и необязательно комбинируются с абляционными Fc-вариантами, Fc-вариантами, FcRn-вариантами, как в целом описано в настоящем документе.

Полезные формы по изобретению

Как ясно специалистам в данной области техники и обсуждается полнее ниже, гетеродимерные гибридные белки по настоящему изобретению принимают ряд многочисленных конфигураций как показано на Фиг.1. Некоторые фигуры иллюстрируют «одноконцевые» конфигурации, причем в наличии один тип специфичности на одном «плече» молекулы и другой тип специфичности на другом «плече». Другие фигуры иллюстрируют «двоконцевые» конфигурации, причем в наличии по меньшей мере один тип специфичности в «верхней части» молекулы, и одна или больше различных специфичностей в «нижней части» молекулы. Таким образом, настоящее изобретение относится к новым иммуноглобулиновым композициям, которые совместно захватывают разные первый и второй антиген.

Как будет понятно специалистам в данной области техники, гетеродимерные формы по изобретению могут иметь различные валентности, а также быть биспецифичными. То есть, гетеродимерные антитела по изобретению могут быть бивалентными и биспецифическими, причем CD3 связывается одним связывающим доменом и CD38 связывается вторым связывающим доменом. Гетеродимерные антитела также могут быть тривалентными и биспецифическими, причем CD38 связывается двумя связывающим доменом и CD3 связывается вторым связывающим доменом. Как указано в данном документе, предпочтительно, чтобы CD3 связывался только моновалентно, чтобы уменьшить возможные побочные эффекты.

В настоящем изобретении применяют анти-CD3 антиген-связывающие домены и анти-CD38 антиген-связывающие домены. Как будет понятно специалистам в данной области техники, может быть использована любая совокупность CDR анти-CD3, анти-CD3 вариабельных легких доменов и анти-CD3 вариабельных тяжелых доменов, Fabs и scFvs, как показано на любой из Фиг. (см., в частности, Фиг. 2-7 и Фиг. 68). Аналогично, может быть использован любой из антиген-связывающих доменов анти-CD38, будь то CDR анти-CD38, анти-CD38 вариабельных легких доменов и анти-CD38 вариабельных тяжелых доменов, Fabs и scFvs, как показано на

любой из Фиг. (см., Фиг. 8, 9 и 10), необязательно и независимо скомбинированы в любую комбинацию.

Форма «бутылкооткрыватель»

Один гетеродимерный каркас, который находит конкретное применение в настоящем изобретении, представляет собой форму «тройная F», или «бутылкооткрыватель», как показано на Фиг. 1A, A и B. В этом варианте реализации данного изобретения, одна тяжелая цепь антитела содержит одну цепь Fv («scFv», как определено ниже), а другая тяжелая цепь, представляет собой «обычную» FAb-форму, содержащую вариабельную тяжелую и легкую цепь. Эта структура в данном документе иногда называется формой «тройная F» (scFv-FAb-Fc) или формой «бутылкооткрыватель» из-за некоторого визуального сходства с бутылкооткрывателем (см. Фиг.1). Две цепи являются сведенными вместе благодаря применению аминокислотных вариантов в константных участках (например, Fc-домене, CH1 домене и/или шарнирном домене), что облегчает образование гетеродимерных антител, как полнее описано ниже.

Существует несколько различных преимуществ данной формы «тройная F». Как известно в данной области техники, аналоги антител, основанные на двух scFv-конструкциях, часто имеют сложности со стабильностью и агрегацией, которые могут быть уменьшены в настоящем изобретении путем добавления «обычного» подбора пар тяжелых и легких цепей. В дополнение к этому, в противоположность формам, которые основаны на двух тяжелых цепях и двух легких цепях, здесь не возникает проблемы с неправильным спариванием тяжелых и легких цепей (например, тяжелая 1 спаривается с легкой 2 и т.д.).

Многие из вариантов реализации изобретения, описанные в данном документе, полагаются в целом, как правило, на форму «бутылкооткрыватель», что содержит первый мономер, содержащий scFv, содержащий вариабельный тяжелый и вариабельный легкий домен, ковалентно прикрепленный с применением линкера scFv (заряженный, во многих случаях), причем scFv ковалентно присоединен к N-концу первого домена Fc, как правило, через домен-линкер (который, как указано в данном документе, может быть или незаряженным или заряженным). Второй мономер формы

«бутылкооткрыватель» является тяжелой цепью, и композиция дополнительно содержит легкую цепь.

В целом, как правило, во многих предпочтительных вариантах реализации изобретения, scFv является доменом, который связывается с CD3, с Fab тяжелых и легких цепей, связывающийся с CD38. В дополнение к этому, домены Fc по настоящему изобретению в целом, как правило, содержат ассиметричные варианты (например, набор аминокислотных замен, как показано на Фиг.29 и Фиг.34, в частности, особенно полезны ассиметричные варианты, выбранные из группы, состоящей из S364K/E357Q: L368D/K370S; L368D/K370S: S364K; L368E/K370S: S364K; T411T/E360E/Q362E: D401K; L368D/K370S: S364K/E357L и K370S: S364K/E357Q), необязательно абляционные варианты, а также тяжелую цепь, содержащую pI варианты.

В настоящем изобретении предложены формы по типу «бутылкооткрывателя», где последовательности анти-CD3 scFv являются такими, как показанные на Фиг. 2-7 и Фиг. 68.

В настоящем изобретении предложены формы по типу «бутылкооткрывателя», причем последовательности анти-CD38 являются такими, как показанные на Фиг. 8-10.

Форма mAb-Fv

Один гетеродимерный каркас, который находит конкретное применение в настоящем изобретении, представляет собой форму mAb-Fv, показанную на Фиг. 1. В этом варианте реализации данного изобретения, форма основана на применении С-концевого присоединения «добавочного» вариабельного тяжелого домена к одному мономеру, и С-концевого присоединения «добавочного» вариабельного легкого домена к другому мономеру, таким образом формируя третий антиген-связывающий домен, причем части Fab двух мономеров связывают CD38 и «добавочный» домен scFv связывает CD3.

В данном варианте реализации изобретения, первый мономер содержит первую тяжелую цепь, содержащую первый вариабельный тяжелый домен и первый константный тяжелый домен, содержащий первый домен Fc, с первым вариабельным легким доменом, ковалентно присоединенным к С-концу первого домена Fc с

применением домена-линкера. Второй мономер содержит второй вариабельный тяжелый домен второго константного тяжелого домена, содержащего второй домен Fc, и третий вариабельный тяжелый домен, ковалентно присоединенный к С-концу второго домена Fc с применением домена-линкера. Два С-терминальных прикрепленных вариабельных домена формируют scFv, который связывает CD3. Данный вариант реализация изобретения дополнительно использует общую легкую цепь, содержащую вариабельный легкий домен и константный легкий домен, которая объединяется с тяжелыми цепями с образованием двух идентичных Fab, которые связывают CD38. Что же касается многих вариантов реализации изобретения в данном документе, эти конструкции включают в себя ассиметричные варианты, pI-варианты, абляционные варианты, дополнительные варианты Fc, и т.д., как желаемо и описано в данном документе.

В настоящем изобретении предложены формы mAb-Fv, в которых последовательности анти-CD3 scFv представляют собой те, что показаны на Фиг. 2-7.

В настоящем изобретении предложены формы mAb-Fv, причем последовательности анти-CD38 представляют собой те, что показаны на Фиг. 8-10.

В настоящем изобретении предложены формы mAb-Fv, содержащие абляционные варианты, как показано на Фиг. 31.

В настоящем изобретении предложены формы mAb-Fv, содержащие ассиметричные варианты, как показано на Фиг. 29 и 34.

mAb-scFv

Один гетеродимерный каркас, который находит конкретное применение в настоящем изобретении, представляет собой форму mAb-Fv, показанную на Фиг. 1. В этом варианте реализации данного изобретения, форма основана на применении С-концевого присоединения scFv к одному мономеру, таким образом формируя третий антиген-связывающий домен, причем части Fab двух мономеров связывают CD38 и «добавочный» домен scFv связывает CD3. Таким образом, первый мономер содержит первую тяжелую цепь (содержащую вариабельный тяжелый домен и константный домен), с С-терминально ковалентно присоединенным scFv, содержащим вариабельный легкий домен scFv, линкер scFv и вариабельный

тяжелый домен scFv. Данный вариант реализация изобретения дополнительно использует общую легкую цепь, содержащую вариабельный легкий домен и константный легкий домен, которая объединяется с тяжелыми цепями с образованием двух идентичных Fab, которые связывают CD38. Что же касается многих вариантов реализации изобретения в данном документе, эти конструкции включают в себя ассиметричные варианты, pI-варианты, абляционные варианты, дополнительные варианты Fc, и т.д., как желаемо и описано в данном документе.

В настоящем изобретении предложены формы mAb-scFv, в которых последовательности анти-CD3 scFv представляют собой те, что показаны на Фиг. 2-7.

В настоящем изобретении предложены формы mAb-scFv, причем последовательности анти-CD38 представляют собой те, что показаны на Фиг. 8-10.

В настоящем изобретении предложены формы mAb-scFv, содержащие абляционные варианты, как показано на Фиг. 31.

В настоящем изобретении предложены формы mAb-scFv, содержащие ассиметричные варианты, как показано на Фиг. 29 и 34.

Central scFv

Один гетеродимерный каркас, который находит конкретное применение в настоящем изобретении, представляет собой форму Central-scFv, показанную на Фиг. 1. В этом варианте реализации данного изобретения, форма основана на применении вставленного домена scFv, таким образом формируя третий антиген-связывающий домен, причем части Fab двух мономеров связывают CD38 и «добавочный» домен scFv связывает CD3. Домен scFv вставляют между доменом Fc и участком CH1-Fv одного из мономеров, таким образом получая третий антиген-связывающий домен.

В этом варианте реализации данного изобретения, первый мономер содержит первую тяжелую цепь, содержащую первый вариабельный тяжелый домен, домен CH1 и Fc, с scFv, содержащим вариабельный легкий домен scFv, линкер scFv и вариабельный тяжелый домен scFv. scFv ковалентно присоединен между C-концом домена CH1 тяжелого константного домена и N-концом первого домена Fc с использованием доменов-линкеров. Данный вариант

реализация изобретения дополнительно использует общую легкую цепь, содержащую вариабельный легкий домен и константный легкий домен, которая объединяется с тяжелыми цепями с образованием двух идентичных Fab, которые связывают CD38. Что же касается многих вариантов реализации изобретения в данном документе, эти конструкции включают в себя ассиметричные варианты, pI-варианты, абляционные варианты, дополнительные варианты Fc, и т.д., как желаемо и описано в данном документе.

В настоящем изобретении предложены формы Central-scFv, в которых последовательности анти-CD3 scFv представляют собой те, что показаны на Фиг. 2-7.

В настоящем изобретении предложены формы Central-scFv, причем последовательности анти-CD38 представляют собой те, что показаны на Фиг. 8-10.

В настоящем изобретении предложены формы Central-scFv, содержащие абляционные варианты, как показано на Фиг. 31.

В настоящем изобретении предложены формы Central-scFv, содержащие ассиметричные варианты, как показано на Фиг. 29 и 34.

Форма Central-Fv

Один гетеродимерный каркас, который находит конкретное применение в настоящем изобретении, представляет собой форму Central-Fv, показанную на Фиг. 1. В этом варианте реализации данного изобретения, форма основана на применении вставленного домена scFv, таким образом формируя третий антиген-связывающий домен, причем части Fab двух мономеров связывают CD38 и «добавочный» домен scFv связывает CD3. Домен scFv вставляют между доменом Fc и участком CH1-Fv одного из мономеров, таким образом получая третий антиген-связывающий домен, причем каждый мономер содержит компонент scFv (например, один мономер содержит вариабельный тяжелый домен и другой вариабельный легкий домен).

В этом варианте реализации данного изобретения, один мономер содержит первую тяжелую цепь, содержащую первый вариабельный тяжелый домен, домен CH1 и домен Fc, и дополнительный вариабельный легкий домен. Легкий домен ковалентно присоединен между C-концом домена CH1 тяжелого константного домена и N-концом первого домена Fc с

использованием доменов-линкеров. Другой мономер содержит первую тяжелую цепь, содержащую первый вариабельный тяжелый домен, домен CH1 и домен Fc, и дополнительный вариабельный тяжелый домен. Легкий домен ковалентно присоединен между C-концом домена CH1 тяжелого константного домена и N-концом первого домена Fc с использованием доменов-линкеров.

Данный вариант реализация изобретения дополнительно использует общую легкую цепь, содержащую вариабельный легкий домен и константный легкий домен, которая объединяется с тяжелыми цепями с образованием двух идентичных Fab, которые связывают CD38. Что же касается многих вариантов реализации изобретения в данном документе, эти конструкции включают в себя ассиметричные варианты, pI-варианты, абляционные варианты, дополнительные варианты Fc, и т.д., как желаемо и описано в данном документе.

В настоящем изобретении предложены формы Central-scFv, в которых последовательности анти-CD3 scFv представляют собой те, что показаны на Фиг. 2-7.

В настоящем изобретении предложены формы Central-scFv, причем последовательности анти-CD38 представляют собой те, что показаны на Фиг. 8-10.

В настоящем изобретении предложены формы Central-scFv, содержащие абляционные варианты, как показано на Фиг. 31.

В настоящем изобретении предложены формы Central-scFv, содержащие ассиметричные варианты, как показано на Фиг. 29 и 34.

Одноплечевой central-scFv

Один гетеродимерный каркас, который находит конкретное применение в настоящем изобретении, представляет собой одноплечевую форму central-scFv, показанную на Фиг. 1. В этом варианте реализации данного изобретения, один мономер содержит только домен Fc, в то время как другой мономер использует вставленный домен scFv, таким образом, формируя второй антигенсвязывающий домен. В данной форме или часть Fab связывает CD38, а scFv связывает CD3, или наоборот. Домен scFv вставляют между доменом Fc и участком CH1-Fv одного из мономеров.

В этом варианте реализации данного изобретения, первый мономер содержит первую тяжелую цепь, содержащую первый вариабельный тяжелый домен, домен CH1 и Fc, с scFv, содержащим вариабельный легкий домен scFv, линкер scFv и вариабельный тяжелый домен scFv. scFv ковалентно присоединен между C-концом домена CH1 тяжелого константного домена и N-концом первого домена Fc с использованием доменов-линкеров. Второй мономер содержит домен Fc. Данный вариант реализация изобретения дополнительно использует легкую цепь, содержащую вариабельный легкий домен и константный легкий домен, которая объединяется с тяжелой цепью с образованием Fab. Что же касается многих вариантов реализации изобретения в данном документе, эти конструкции включают в себя ассиметричные варианты, pI-варианты, абляционные варианты, дополнительные варианты Fc, и т.д., как желаемо и описано в данном документе.

В настоящем изобретении предложены одноплечевые формы Central-scFv, в которых последовательности анти-CD3 scFv представляют собой те, что показаны на Фиг. 2-7.

В настоящем изобретении предложены одноплечевые формы Central-scFv, причем последовательности анти-CD38 представляют собой те, что показаны на Фиг. 8-10.

В настоящем изобретении предложены одноплечевые формы Central-scFv, содержащие абляционные варианты, как показано на Фиг. 31.

В настоящем изобретении предложены одноплечевые формы Cenral-scFv, содержащие ассиметричные варианты, как показано на Фиг. 29 и 34.

Формы с двойным scFv

В настоящем изобретении также предложены формы с двойным scFv, которые известны в данной области техники и показаны на Фиг.1. В настоящем изобретении предложены формы с двойным scFv, в которых последовательности анти-CD3 scFv представляют собой те, что показаны на Фиг. 2-7.

В настоящем изобретении предложены формы с двойным scFv, причем последовательности анти-CD38 представляют собой те, что показаны на Фиг. 8-10.

Нуклеиновые кислоты по настоящему изобретению

Изобретение дополнительно относится к композициям нуклеиновых кислот, кодирующим биспецифические антитела по изобретению. Как будет понятно специалистам в данной области техники, композиции нуклеиновых кислот будут зависеть от формы и каркаса гетеродимерного белка. Так, например, когда форма требует три аминокислотные последовательности, такие, как для формы «тройная F» (например, первый аминокислотный мономер, содержащий домен Fc и scFv, второй аминокислотный мономер, содержащий тяжелую цепь и легкую цепь), три нуклеотидных последовательности могут быть включены в один или более экспрессионных векторов для экспрессии. Аналогичным образом, некоторые формы (например, формы с двойным scFv, такие как те, что описаны в Фиг.1), требуют лишь двух нуклеиновых кислот; опять же, они могут быть помещены в один или два экспрессирующих вектора.

Как известно специалистам в данной области техники, нуклеиновые кислоты, кодирующие компоненты по изобретению могут быть вставлены в векторы экспрессии, как известно в данной области техники, и в зависимости от клетки-хозяева, применятся для получения гетеродимерных антитела по изобретению. В целом, как правило, нуклеиновые кислоты, функционально связаны с любым количеством регуляторных элементов (промоторы, ориджин репликации, селективные маркеры, сайты связывания рибосом, индукторы и т.д.). Векторы экспрессии могут быть экстра-хромосомными или интегрирующими векторами.

Нуклеиновыми кислотами и/или векторами экспрессии по данному изобретению, затем трансформируют любое число различных типов клеток-хозяев, которые хорошо известны в данной области техники, в том числе млекопитающих, бактерий, дрожжей, насекомых и/или грибковых клеток, с клетками млекопитающих (например, клетки CHO), находящие применение во многих вариантах реализации изобретения.

В некоторых вариантах реализации изобретения, нуклеиновые кислоты, кодирующие каждый мономер и необязательная нуклеиновая кислота, кодирующая легкую цепь, как это применимо в зависимости

от формы, каждая содержится в одном векторе экспрессии, в целом, как правило, под контролем различных или одинаковых промоторов. В вариантах реализации изобретения конкретного применения в настоящем изобретении, каждая из этих двух или трех нуклеиновых кислот содержится в разном векторе экспрессии. Как показано в данном документе и 62/025,931, включенном в данный документ посредством ссылки, различные соотношения вектора(-ов) могут быть применены для направления формирования гетеродимеров. То есть, как ни удивительно, в то время как белки содержат первый мономер:второй мономер:легкие цепи (в случае многих из вариантов реализации изобретения в данном документе, что имеют три полипептида, составляющие гетеродимерное антитело) в соотношении 1:1:2, эти соотношения не являются соотношениями, которые дают лучшие результаты. Смотрите Фиг. 65.

Гетеродимерные антитела по изобретению получают путем культивирования клеток-хозяев, содержащих вектор(-ы) экспрессии, как хорошо известно в данной области техники. После получения, выполняют традиционные стадии очистки антитела, включающие стадию очистки ионообменной хроматографией. Как обсуждается в данном документе, изменение pI двух мономеров на по меньшей мере 0,5 может обеспечить разделение ионообменной хроматографией или изоэлектрическим фокусированием, или другими методами, чувствительными к изоэлектрической точке. То есть, включение pI-замен, которые изменяют изоэлектрическую точку (pI) каждого мономера позволяют сделать так, что каждый мономер имеет различный pI и каждый гетеродимер также имеет различный pI, таким образом облегчая изоэлектрическую очистку гетеродимира с формой «тройная F» (например, применяя анионо-обменные колонки, катионо-обменные колонки). Данные замены также помогают при определении и мониторинге любых контаминирующих двойных scFv-Fc и mAb-гомодимеров после очистки (например, в гелях ИЭФ, в гелях кИЭФ, и аналитических ИО-колонках).

Лечение

После получения, композиции по настоящему изобретению находят применение в ряде прикладных областей. CD38 не регулируется при многих гемопоэтических злокачественных

новообразованиях и в клеточных линиях, происходящих из различных гемопоэтических злокачественных новообразований, включающих неходжкинскую лимфому (NHL), лимфому Беркитта (BL), множественную миелому (MM), В-клеточную хроническую лимфоцитарную лейкемию (B-CLL), В- и Т-клеточную острую лимфоцитарную лейкемию (ALL), Т-клеточную лимфому (TCL), острую миелоидную лейкемию (AML), волосатоклеточную лейкемию (HCL), лимфому Ходжкина (HL), хроническую лимфоцитарную лейкимию (CLL) и хроническую миелоидную лейкемию (CML).

Соответственно, гетеродимерные композиции по настоящему изобретению находят применение в лечении этих видов рака.

Композиции антител для введения in vivo

Лекарственные формы антител, применяемые в соответствии с настоящим изобретением, получают с целью хранения путем смешивания антитела, обладающего требуемой степенью чистоты, с необязательными фармацевтически приемлемыми носителями, вспомогательными веществами или стабилизаторами (Remington's Pharmaceutical Sciences 16th edition, Osol, A. Ed. [1980]), в форме лиофилизированных лекарственных форм или водных растворов. Приемлемые носители, вспомогательные вещества или стабилизаторы являются нетоксическими для реципиентов в применяемых дозировках и концентрациях и включают буферные вещества, такие как фосфат, цитрат и другие органические кислоты; антиоксиданты, включающие аскорбиновую кислоту и метионин; консерванты (такие как октадецилдиметилбензиламмония хлорид; гексаметония хлорид; бензалкония хлорид, бензэтония хлорид; фенол, бутиловый или бензиловый спирт; алкилпарабены, такие как метил или пропилпарабен; катехин; резорцин; циклогексанол; 3-пентанол и м-крезол); полипептиды с низкой молекулярной массой (менее чем около 10 остатков); белки, такие как сывороточный альбумин, желатин или иммуноглобулины; гидрофильные полимеры, такие как поливинилпирролидон; аминокислоты, такие как глицин, глутамин, аспарагин, гистидин, аргинин или лизин; моносахариды, дисахариды и другие углеводы, включающие глюкозу, маннозу или декстрины; хелатирующие агенты, такие как ЭДТА; сахара, такие как сахароза,

маннит, трегалоза или сорбит; солеобразующие противоионы, такие как натрий; комплексы металлов (например, Zn-белковые комплексы) и/или неионные поверхностно-активные вещества, такие как TWEEN™, PLURONICS™ или полиэтиленгликоль (ПЭГ).

Лекарственная форма, описанная в данном документе, также может содержать более одного активного соединения, требуемого при конкретном подлежащем лечению показании, предпочтительно с дополняющими видами активности, которые не оказывают негативного влияния друг на друга. Например, может потребоваться наделить антитела другими видами специфичности. В альтернативном варианте или в дополнение, композиция может содержать цитотоксический агент, цитокин, ингибирующий рост агент и/или малую молекулу-антагонист. Такие молекулы надлежащим образом присутствуют в комбинации в количествах, которые эффективны для предполагаемого назначения.

Активные ингредиенты также можно заключить в микрокапсулы, полученные, например, с помощью методик коацервации или межфазовой полимеризации, например, микрокапсулы из гидроксиметилцеллюлозы или желатина и микрокапсулы полиметилметакрилата соответственно, в коллоидные системы доставки лекарственных веществ (например, липосомы, альбуминовые микросферы, микроэмульсии, наночастицы и нанокапсулы) или в макроэмульсии. Такие методики описаны в Remington's Pharmaceutical Sciences 16th edition, Osol, A. Ed. (1980).

Лекарственные формы, применяемые для введения *in vivo*, должны быть стерильными или практически стерильными. Это легко осуществить путем фильтрации через стерильные фильтрующие мембраны.

Могут быть приготовлены препараты с замедленным высвобождением. Подходящие примеры препаратов с замедленным высвобождением включают полупроницаемые матрицы из твердых гидрофобных полимеров, содержащие антитело, причем матрицы находятся в форме формованных изделий, например, пленок или микрокапсул. Примеры матриц с замедленным высвобождением включают полиэфиры, гидрогели (например, поли(2-

гидроксиэтилметакрилат) или поли(виниловый спирт)), полилактиды (патент США 3773919), сополимеры L-глутаминовой кислоты и.гамма. этил-L-глутамат, неразлагаемый этиленвинилацетат, разлагаемые сополимеры молочной кислоты и гликолевой кислоты, такие как LUPRON DEPOT™ (инъецируемые микросферы, состоящие из сополимера молочной кислоты и гликолевой кислоты и ацетата лейпролида) и поли-D-(-)-3-гидроксимасляную кислоту. В то время как полимеры, такие как этиленвинилацетат и молочная кислота-гликолевая кислота, обеспечивают возможность высвобождения молекул дольше 100 суток, определенные гидрогели высвобождают белки в течение более коротких периодов времени.

Если инкапсулированные антитела остаются в организме в течение длительного времени, то они могут денатурировать или агрегировать в результате воздействия влаги при 37 °C, что приводит к потере биологической активности и возможным изменениям иммуногенности. Для стабилизации могут быть разработаны рациональные стратегии, зависящие от задействованного механизма. Например, если обнаружено, что механизм агрегации вызывает образование межмолекулярной связи S--S посредством тиодисульфидного обмена, то стабилизация может достигаться модификацией сульфгидрильных остатков, лиофилизацией из кислотных растворов, регулированием содержания влаги, использованием подходящих добавок и разработкой специальных композиций с полимерными матрицами.

Способы введения

Антитела и химиотерапевтические агенты по данному изобретению вводятся субъекту в соответствии с известными способами, такими как внутривенное введение в виде болюсной или непрерывной инфузии в течение некоторого периода времени, внутримышечным, внутрибрюшинным, внутрицереброспинальным, подкожным, интра-артикулярным, внутрисуставным, интратекальным, пероральным, местным или ингаляционным путями. Предпочтительным является внутривенное или подкожное введение.

Способы лечения

В способах по данному изобретению используется терапия для обеспечения положительного терапевтического ответа применительно

к заболеванию или патологическому состоянию. «Положительный терапевтический ответ» предназначен для улучшения течения заболевания или состояния и/или улучшения симптомов, связанных с заболеванием или состоянием. Например, положительный терапевтический ответ может относиться к одному или более из следующих видов облегчения заболевания: (1) уменьшение количества неопластических клеток; (2) увеличение гибели неопластических клеток; (3) ингибирование выживаемости неопластических клеток; (5) ингибирование (т.е. до некоторой степени замедление, предпочтительно остановка) роста опухоли; (6) увеличенный коэффициент выживаемости пациентов и (7) некоторое облегчение одного или более симптомов, связанных с данным заболеванием или патологическим состоянием.

Положительные терапевтические ответы при любом данном заболевании или патологическом состоянии могут определяться по стандартизированному критерию ответа, специфическому для данного заболевания или патологического состояния. Ответ опухоли может оцениваться по изменениям морфологии опухоли (т.е. общей опухолевой нагрузки, размеру опухолей и т. п.) с использованием методик скрининга, таких как сканирование магнитно-резонансной томографией (МРТ), рентгено-радиографической визуализацией, компьютерным томографическим (КТ) сканированием, сканированием костей скелета, эндоскопией и отбором опухолевых биоптатов, включая аспирацию костного мозга (АКМ) и подсчет опухолевых клеток в кровотоке.

В дополнение к этим положительным терапевтическим ответам субъект, проходящий терапию, может ощущать благоприятный эффект улучшения симптомов, связанных с данным заболеванием.

Облегчение заболевания может характеризоваться как полный ответ. Под «полным ответом» подразумевается отсутствие клинически выявляемого заболевания с нормализацией результатов любых проведенных раннее радиографических исследований на выявление аномалий костного мозга и спинномозговой жидкости (СМЖ) или, в случае миеломы, аномального моноклонального белка.

Такой ответ может сохраняться в течение по меньшей мере от 4 до 8 недель, или иногда от 6 до 8 недель, после лечения в

соответствии со способами по данному изобретению. В альтернативном варианте облегчение заболевания может быть отнесено к категории, представляющей собой частичный ответ. Под «частичным ответом» подразумевается по меньшей мере около 50% уменьшение всей измеряемой опухолевой нагрузки (т.е. количество злокачественных клеток, присутствующих у субъекта, или измеряемого объема опухолевых масс или количества аномального моноклонального белка) при отсутствии новых очагов, который может сохраняться в течение от 4 до 8 недель или от 6 до 8 недель.

Лечение в соответствии с настоящим изобретением включает «терапевтически эффективное количество» используемых лекарственных средств. «Терапевтически эффективное количество» относится к количеству, эффективному в дозировках и в течение периодов времени, необходимых для достижения требуемого терапевтического результата.

Терапевтически эффективное количество может изменяться в зависимости от таких факторов, как стадия заболевания, возраст, пол и вес индивида, а также способности лекарственных средств вызывать у индивида требуемый ответ. Терапевтически эффективное количество также является таким, при котором терапевтически благоприятное воздействие превосходит любое токсическое или пагубное воздействие антитела или части антитела.

«Терапевтически эффективное количество» для противоопухолевой терапии также может измеряться по его способности стабилизировать прогрессирование заболевания. Способность соединения ингибировать рак может оцениваться в системе животной модели, прогнозирующей эффективность при лечении опухолей человека.

В альтернативном варианте это свойство композиции может оцениваться путем изучения способности соединения ингибировать рост клеток или индуцировать апоптоз анализами *in vitro*, известными квалифицированному практику. Терапевтически эффективное количество терапевтического соединения может уменьшать размер опухоли или иным образом облегчать симптомы у субъекта. Любой средний специалист в данной области техники смог

бы определить такие количества на основании таких факторов, как рост субъекта, тяжесть симптомов у субъекта, и конкретной композиции или выбранного пути введения.

Режимы дозировок корректируются для обеспечения оптимального требуемого ответа (например, терапевтического ответа). Например, может вводиться однократная болюсная доза, несколько раздельных доз могут вводиться в течение периода времени или доза может быть пропорционально уменьшена или увеличена, как того требует терапевтическая ситуация. Для облегчения введения и однородности дозировки могут составляться парентеральные композиции в одноразовой дозированной форме. Одноразовая дозированная форма в данном документе относится к физически дискретным единицам, пригодным в качестве однократных доз для подлежащих лечению субъектов; каждая единица содержит предварительно определенное количество активного соединения, рассчитанное для получения требуемого терапевтического действия, в сочетании с требуемым фармацевтическим носителем.

Описание одноразовых дозированных форм по настоящему изобретению обусловлено и напрямую зависит от (a) уникальных свойств активного соединения и конкретного достигаемого терапевтического воздействия и (b) ограничений, существующих в области составления рецептур такого активного соединения для лечения у индивидов чувствительности.

Эффективные дозировки и режимы дозировок для биспецифических антител, применяемых в настоящем изобретении, зависят от подлежащего лечению заболевания или патологического состояния и могут определяться специалистами в данной области техники.

Типичный неограничивающий диапазон терапевтически эффективного количества биспецифического антитела, применяемого в настоящем изобретении, составляет около 0,1-100 мг/кг, такой как около 0,1-50 мг/кг, например около 0,1-20 мг/кг, как около 0,1-10 мг/кг, например около 0,5, такой как около 0,3, около 1 или около 3 мг/кг. В другом варианте реализации изобретения, антитело вводится в дозе 1 мг/кг или больше, такой как доза от 1

до 20 мг/кг, например в дозе от 5 до 20 мг/кг, например в дозе 8 мг/кг.

Медицинский специалист, обладающий обычными навыками в данной области техники, может легко определить и назначить эффективное количество требуемой фармацевтической композиции. Например, врач или ветеринар может начать с доз используемого в фармацевтической композиции лекарственного средства на более низких уровнях, чем требуется для достижения требуемого терапевтического воздействия, и постепенно увеличивать дозировку до достижения требуемого воздействия.

В одном варианте реализации изобретения, биспецифическое антитело вводят путем инфузии в еженедельной дозировке от 10 до 500 мг/кг, например от 200 до 400 мг/кг. Такое введение может быть повторено, например, от 1 до 8 раз, например от 3 до 5 раз. Введение может проводиться непрерывной инфузией в течение периода времени от 2 до 24 часов, такого как от 2 до 12 часов.

В одном варианте реализации изобретения, биспецифическое антитело вводится путем медленной непрерывной инфузии в течение длительного периода времени, например более 24 часов, если это необходимо для снижения побочных эффектов, включающих токсичность.

В одном варианте реализации изобретения биспецифическое антитело вводится в еженедельной дозировке от 250 мг до 2000 мг, такой как, например, 300 мг, 500 мг, 700 мг, 1000 мг, 1500 мг или 2000 мг, вплоть до 8 раз, например, от 4 до 6 раз. Введение может проводиться непрерывной инфузией в течение периода времени от 2 до 24 часов, такого как от 2 до 12 часов. Такие режимы могут повторяться один или более раз, при необходимости, например, через 6 месяцев или 12 месяцев. Дозировка может определяться или корректироваться при помощи измерения количества соединения по настоящему изобретению в крови при введении, например отбором биологического образца и использованием анти-идиотипических антител, которые таргетируют антигенсвязывающий участок биспецифического антитела.

В дополнительном варианте реализации изобретения биспецифическое антитело вводится раз в неделю в течение от 2 до

12 недель, например от 3 до 10 недель, например от 4 до 8 недель.

В одном варианте реализации изобретения, биспецифическое антитело вводится поддерживающей терапией, такой как, например, раз в неделю в течение периода 6 месяцев или более.

В одном варианте реализации изобретения, биспецифическое антитело вводится в режиме, включающем одну инфузию биспецифического антитела с последующей инфузией биспецифического антитела, конъюгированного с радиоизотопом. Режим может повторяться, например, через 7-9 суток.

В качестве неограничивающих примеров, лечение в соответствии с настоящим изобретением может предоставляться в виде ежедневной дозировки антитела в количестве около 0,1-100 мг/кг, например 0,5, 0,9, 1,0, 1,1, 1,5, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 40, 45, 50, 60, 70, 80, 90 или 100 мкг/кг в сутки, в по меньшей мере одни из 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39 или 40 суток, или, в альтернативном варианте, по меньшей мере раз в 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19 или 20 недель после начала лечения, или в любой их комбинации с использованием однократной или раздельных доз каждые 24, 12, 8, 6, 4 или 2 часа, или в любой их комбинации.

В некоторых вариантах реализации изобретения молекула биспецифического антитела применяется в комбинации с одним или более дополнительных терапевтических агентов, например химиотерапевтическим агентом. Неограничивающие примеры повреждающих ДНК химиотерапевтических агентов включают ингибиторы топоизомеразы I (например, иринотекан, топотекан, камптотецин и аналоги их метаболитов, и доксорубицин); ингибиторы топоизомеразы II (например, этопозид, тенипозид и даунорубицин); алкилирующие агенты (например, мелфалан, хлорамбуцил, бусульфан, тиотепа, ифосфамид, кармустин, ломустин, семустин, стрептозоцин, декарбазин, метотрексат, митомицин С и циклофосфамид); интеркаляторы ДНК (например, цисплатин,

оксалиплатин и карбоплатин); интеркаляторы ДНК и генераторы свободных радикалов, такие как блеомицин; и нуклеозидные миметики (например, 5-фторурацил, капецитибин, гемцитабин, флударабин, цитарабин, меркаптопурин, тиогуанин, пентостатин и гидроксимочевина).

Химиотерапевтические агенты, которые разрушают репликацию клеток, включают: паклитаксел, доцетаксел и родственные аналоги; винкристин, винбластин и родственные аналоги; талидомид, леналидомид и родственные аналоги (например, CC-5013 и CC-4047); ингибиторы протеинтирозинкиназы (например, иматиниба мезилат и гефитиниб); ингибиторы протеасомы (например, бортезомиб); ингибиторы NF-κB, включающие ингибиторы киназы Iκ B; антитела, которые связываются со сверхэкспрессируемыми при раковых заболеваниях белками и тем самым снижают репликацию клеток (например, трастузумаб, ритуксимаб, цетуксимаб и бевацизумаб); и другие ингибиторы белков или ферментов, известных как находящиеся на повышенном уровне, сверхэкспрессированные или активированные при раковых заболеваниях, ингибирование которых снижает репликацию клеток.

В некоторых вариантах реализации изобретения, антитела по данному изобретению могут применяться до, одновременно или после лечения Velcade® (бортезомибом).

Все публикации, процитированные в данном документе, явным образом включены в полном объеме посредством ссылки.

Принимая во внимание то, что конкретные варианты реализации изобретения были описаны выше с целью иллюстрации, специалистам в данной области техники ясно, что могут быть осуществлены многочисленные изменения деталей без выхода за рамки объема данного изобретения, как описано в приложенной формуле изобретения.

ПРИМЕРЫ

Примеры ниже представлены для иллюстрации настоящего изобретения. Эти примеры не подразумевают ограничение настоящего изобретения до любого конкретного применения или методики использования. Для всех положений констатного участка,

обсуждаемых в настоящем изобретении, нумерация приведена в соответствии с индексом EU, как по Кабату (Kabat et al., 1991, Sequences of Proteins of Immunological Interest, 5th Ed., United States Public Health Service, National Institutes of Health, Bethesda, включена в полном объеме посредством ссылки). Специалистам в области техники относящейся к антителам ясно, что это правило состоит из непоследовательной нумерации специфических участков иммуноглобулиновой последовательности, дающей возможность унифицировать ссылки на консервативные положения в семействах иммуноглобулинов. Соответственно, положения в любом данном иммуноглобулине, определенные индексом EU, не обязательно будет соответствовать последовательной последовательности.

Общие и конкретные научные методы изложены в публикациях США 2015/0307629, 2014/0288275 и WO2014/145806, все из которых специально включены в посредством ссылки во всей их полноте и, в частности, для раскрытия методов, изложенных в них.

ПРИМЕРЫ

ПРИМЕР 1: АЛЬТЕРНАТИВНЫЕ ФОРМЫ

Получение Fab-scFv-Fc

Молекулы ДНК, кодирующие три цепи, необходимые для экспрессии Fab-scFv-Fc - Fab-Fc, scFv-Fc, и LC, были получены путем генного синтеза (Blue Heron Biotechnology, Bothell, штат Вашингтон), и были субклонированы в вектор экспрессии pTT5 с применением стандартных методов молекулярной биологии. Замены были введены с применением или сайт-направленного мутагенеза (QuikChange, Stratagene, Cedar Creek, штат Техас), или дополнительного генного синтеза и субклонирования. ДНК трансфицировали в клетки HEK293E для экспрессии, и полученные белки очищали от надосадочной жидкости с применением аффинной хроматографии с белком A (GE Healthcare) и катион-обменной хроматографии (GE Healthcare). Аминокислотные последовательности для биспецифических антител Fab-scFv-Fc приведены в Фиг. 3.

Определения аффинности с помощью поверхностного плазмонного резонанса

Эксперименты по поверхностному плазмонному резонансу связывания были проведены с применением инструмента Biacore 3000 (данные не показаны). Даже после замещения аминокислоты (аминокислот) для изменения аффинности, вариабельный участок анти-CD3 остается перекрестно-реактивным с CD3 яванского макака.

Связывание с клеточной поверхностью

Связывание Fab-scFv-Fcs с CD3 измеряли на Т-клетках с помощью обнаружения вторичным антителом.

Перенаправленная цитотоксичность Т-клеток

Анти-CD38 x анти-CD3 Fab-scFv-Fc биспецифические антитела были охарактеризованы *in vitro* по свойству перенаправленной цитотоксичности Т-клеток (ПЦТК) клеточной линии $CD20^+$ лимфомы Рамоса Беркитта, клеточной лини Jeko-1 $CD20^+$ лимфомы клеток мантии (MCL), и клеточной линии RPMI 8266 $CD38^+$ миеломы. Было измерено ПЦТК, и также было охарактеризовано продуцирование ИЛ-6 в течение ПЦТК (данные не показаны).

Исследования иммуноглобулинового истощения на мышах huPBL-SCID

Свойство анти-CD38 x анти-CD3-Fab-scFv-Fc биспецифических антител уменьшать количество иммуноглобулинов человека путем уменьшения количества человеческих В клеток или плазматических клеток оценивали с применением человеческого МКПК (мононуклеарные клетки периферической крови), привитых мышам SCID. Результаты показаны на Фиг.

ПРИМЕР 2: АЛЬТЕРНАТИВНЫЕ ФОРМЫ

Получение биспецифических антител

Схематические рисунки биспецифических антител анти-CD38 x анти-CD3 представлены на Фиг.1. Аминокислотные последовательности для альтернативной формы биспецифических антител анти-CD38 x анти-CD3 приведены на Фиг.39-Фиг.43. Молекулы ДНК, кодирующие три цепи, необходимые для экспрессии биспецифических антител, были получены путем генного синтеза (Blue Heron Biotechnology, Bothell, штат Вашингтон), и были субклонированы в вектор экспрессии pTT5 с применением стандартных методов молекулярной биологии. Замены были введены с применением или сайт-направленного мутагенеза (QuikChange,

Stratagene, Cedar Creek, штат Техас), или дополнительного генного синтеза и субклонирования. ДНК трансфицировали в клетки HEK293E для экспрессии, и полученные белки очищали от надосадочной жидкости с помощью аффинной хроматографии с белком A (GE Healthcare) и катион-обменной хроматографии (GE Healthcare). Количество продукта после очистки аффинной хроматографией с белком A показано на Фиг.35. Очистку катион-обменной хроматографией проводили с применением колонки HiTrap SP HP (GE Healthcare) с промывным/уравновешивающим буфером 50 мМ MES, pH 6,0 и буфером элюции 50 мМ MES, pH 6,0+1 M NaCl линейного градиента (см. Фиг.36 для хроматограмм).

Перенаправленная цитотоксичность Т-клеток

Анти-CD38 x анти-CD3 биспецифические антитела были охарактеризованы *in vitro* по свойству перенаправленной цитотоксичности Т-клеток (ПЦТК) клеточной линии RPMI8266 $CD38^+$ миеломы. 10 тыс. клеток RPMI8266 инкубировали в течение 24 ч с 500 тыс. человеческих МКПК. ПЦТК измеряли с помощью ЛДГ флуоресценции, как указано (см. Фиг.37).

ПРИМЕР 3

Перенаправленная цитотоксичность Т-клеток

Анти-CD38 x анти-CD3 Fab-scFv-Fc биспецифические антитела были охарактеризованы *in vitro* по свойству перенаправленной цитотоксичности Т-клеток (ПЦТК) клеточной линии RPMI8266 $CD38^+$ миеломы. 40 тыс. клеток RPMI8266 инкубировали в течение 96 ч с 400 тис человеческих МКПК. ПЦТК измеряли проточной цитометрией, как указано (см. Фиг.44). Экспрессия CD69, Ki-67 и PI-9 Т-клетками CD4+ и CD8+ также была охарактеризована проточной цитометрией и показана на Фиг.45.

Мышиная модель противоопухолевой активности

Четырем группам мышей NOD SCID гамма (NSG) по пять мышей в каждой, были привиты 5×10^6 опухолевых клеток RPMI8226TrS (множественная миелома, люциферазо-экспрессирующие клетки) путем внутривенной инъекции в вену хвоста в День -23. В День 0, мышам внутрибрюшинно прививали 10×10^6 человеческих МКПК. После приживления МКПК в День 0, тестовые изделия дозировали

еженедельно (Дни 0, 7) путем внутрибрюшинной инъекции в дозах, указанных на Фиг. 4. Дизайн исследования дополнительно резюмирован на Фиг.46. Рост опухоли наблюдали, измеряя общий поток на мышь, используя *in vivo* систему визуализации (IVIS®). Оба, XmAb13551 и XmAb15426, показали существенные противоопухолевые эффекты (см. Фиг.47 и Фиг.48).

Исследования, проведенные на яванских макаках

Яванским макакам вводили одну дозу биспецифических антител анти-CD38 x анти-CD3. Также был включен биспецифический контроль анти-RSV x анти-CD3. Величины доз составляли: 20 мкг/кг XmAb13551 (n=2), 0,5 мкг/кг XmAb15426 (n=3), 3 мкг/кг XmAb14702 (n=3), или 3 мкг/кг XmAb13245 (контроль анти-RSV x анти-CD3, n=3) (в трех независимых исследованиях). Биспецифические антитела анти-CD38 x анти-CD3 быстро уменьшали количество клеток CD38+ в периферической крови (см. Фиг.49). Биспецифические антитела анти-CD38 x анти-CD3 вызывали активацию Т-клеток, как было измерено с помощью экспрессии CD69 (см. Фиг.50). Также измеряли уровни ИЛ-6 в сыворотке (см. Фиг.51). Следует отметить, что, по сравнению с XmAb13551, XmAb15426 имел повышенную продолжительность уменьшения количества клеток CD38+ и более низкие уровни активации Т-клеток и продукции ИЛ-6.

XmAb15426 и XmAb14702 были испытаны в одиночных дозах 0,5 мг/кг и 3 мг/кг соответственно. Оба антитела были хорошо переносимыми при этих более высоких дозах, в соответствии с умеренным уровнем ИЛ-6, наблюдаемым в сыворотке, полученной из обработанных обезьян. Кроме того, XmAb15426, с промежуточной аффинностью к CD3, более эффективно уменьшал количество клеток CD38+ при дозе 0,5 мг/кг по сравнению с первоначальной высокой аффинностью XmAb13551, введенного в дозах 2, 5 или 20 мкг/кг. Уменьшение количества антителом XmAb15426 было более замедленным по сравнению с наиболее высокой дозой XmAb13551 в предыдущем исследовании (7 против 2 дней, соответственно). Следует отметить, что хотя уменьшение количества клеток-мишеней было больше для XmAb15426, активация Т-клеток (индукция CD69, CD25 и PD1) была значительно ниже у обезьян, обработанных XmAb15426 в

дозе, что была выше в 25 раз, чем доза 20 мкг/кг группы XmAb13551. XmAb14702, с очень низкой аффинностью к CD3, обладал небольшим эффектом на клетки CD38+ и активацию Т-клеток.

Эти результаты показывают, что модулирование активации Т-клеток путем ослабления CD3-сродства является перспективным способом для улучшения терапевтического окна вовлечения Т-клеток биспецифическими антителами. Данная стратегия имеет потенциал для расширения набора антигенов, поддающихся целевой Т-клеточной иммунотерапии, путем улучшения переносимости и обеспечения возможности более высокого дозирования для преодоления снижения клиренса антигеном с такими целями, как CD38. Мы показали, что, снижая аффинность к CD3, XmAb 15426 эффективно уменьшает количество клеток CD38+, минимизируя эффекты CRS ween при сопоставимых дозах его высокоаффинного аналога XmAb13551.

СПИСКИ ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЕЙ

<110> Xencor, Inc.
Bernett, Matthew J.
Moore, Gregory
Desjarlais, John
Chu, Seung
Rashid, Rumana
Muchhal, Umesh

<120> ГЕТЕРОДИМЕРНЫЕ АНТИТЕЛА, СВЯЗЫВАЮЩИЕ CD3 И CD38

<130> 067461-5183-US

<140> US 14/952,786
<141> 2015-11-25

<150> US 62/085,106
<151> 2014-11-26

<150> US 62/250,971
<151> 2015-11-04

<160> 334

<170> PatentIn version 3.5

<210> 1
<211> 125
<212> Протеин
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Вариабельный домен тяжелой цепи (vh)

<400> 1

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

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

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

Gly 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

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

Tyr Cys Val Arg His Gly Asn Phe Gly Asp Ser Tyr Val Ser Trp Phe
100 105 110

Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120 125

<210> 2
<211> 5
<212> Протеин
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> vhCDR1

<400> 2

Thr Tyr Ala Met Asn
1 5

<210> 3
<211> 19
<212> Протеин
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> vhCDR2

<400> 3

Arg Ile Arg Ser Lys Tyr Asn Asn Tyr Ala Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser
1 5 10 15

Val Lys Gly

<210> 4
<211> 14
<212> Протеин
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> vhCDR3

<400> 4

His Gly Asn Phe Gly Asp Ser Tyr Val Ser Trp Phe Ala Tyr
1 5 10

<210> 5
<211> 109
<212> Протеин
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Вариабельный домен легкой цепи (vl)

<400> 5

Gln Ala 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 Thr Ser
            20   25   30

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

Leu Ile Gly Gly Thr Asn Lys Arg Ala Pro Gly Val Pro Ala Arg Phe
    50   55   60

Ser Gly Ser Leu Leu Gly Gly Lys Ala Ala Leu Thr Ile Ser Gly Ala
65   70   75   80

Gln Pro Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ala Leu Trp Tyr Ser Asn
                85   90   95

His Trp Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu
            100   105

<210> 6
<211> 14
<212> Протеин
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> vlCDR1

<400> 6

Gly Ser Ser Thr Gly Ala Val Thr Thr Ser Asn Tyr Ala Asn
1   5   10

<210> 7
<211> 7
<212> Протеин
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> vlCDR2

<400> 7

Gly Thr Asn Lys Arg Ala Pro
1   5

<210> 8
<211> 9
<212> Протеин
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> vlCDR3

<400> 8

Ala Leu Trp Tyr Ser Asn His Trp Val

1 5

<210> 9
<211> 254
<212> Протеин
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> scFv (включая заряженный линкер)

<400> 9

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

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

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

Gly 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

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

Tyr Cys Val Arg His Gly Asn Phe Gly Asp Ser Tyr Val Ser Trp Phe
100 105 110

Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Lys Pro
115 120 125

Gly Ser Gly Lys Pro Gly Ser Gly Lys Pro Gly Ser Gly Lys Pro Gly
130 135 140

Ser Gln Ala Val Val Thr Gln Glu Pro Ser Leu Thr Val Ser Pro Gly
145 150 155 160

Gly Thr Val Thr Leu Thr Cys Gly Ser Ser Thr Gly Ala Val Thr Thr
165 170 175

Ser Asn Tyr Ala Asn Trp Val Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ser Pro Arg
180 185 190

Gly Leu Ile Gly Gly Thr Asn Lys Arg Ala Pro Gly Val Pro Ala Arg
195 200 205

```
Phe Ser Gly Ser Leu Leu Gly Gly Lys Ala Ala Leu Thr Ile Ser Gly
    210                 215                 220

Ala Gln Pro Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ala Leu Trp Tyr Ser
225                 230                 235                 240

Asn His Trp Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu
                245                 250
```

<210> 10
<211> 125
<212> Протеин
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Вариабельный домен тяжелой цепи (vh)

<400> 10

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

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

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

Gly Arg Ile Arg Ser Lys Ala 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

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

Tyr Cys Val Arg His Gly Asn Phe Gly Asp Ser Tyr Val Ser Trp Phe
            100                 105                 110

Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
        115                 120                 125
```

<210> 11
<211> 5
<212> Протеин
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> vhCDR1

<400> 11

Thr Tyr Ala Met Asn
1   5

<210> 12
<211> 19
<212> Протеин
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> vhCDR2

<400> 12

Arg Ile Arg Ser Lys Ala Asn Asn Tyr Ala Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser
1   5   10   15

Val Lys Gly

<210> 13
<211> 14
<212> Протеин
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> vhCDR3

<400> 13

His Gly Asn Phe Gly Asp Ser Tyr Val Ser Trp Phe Ala Tyr
1   5   10

<210> 14
<211> 109
<212> Протеин
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Вариабельный домен легкой цепи (vl)

<400> 14

Gln Ala 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 Thr Ser
            20   25   30

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

Leu Ile Gly Gly Thr Asn Lys Arg Ala Pro Gly Val Pro Ala Arg Phe
    50   55   60

Ser Gly Ser Leu Leu Gly Gly Lys Ala Ala Leu Thr Ile Ser Gly Ala

65 70 75 80

Gln Pro Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ala Leu Trp Tyr Ser Asn
85 90 95

His Trp Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu
100 105

<210> 15
<211> 14
<212> Протеин
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> vlCDR1

<400> 15

Gly Ser Ser Thr Gly Ala Val Thr Thr Ser Asn Tyr Ala Asn
1 5 10

<210> 16
<211> 7
<212> Протеин
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> vlCDR2

<400> 16

Gly Thr Asn Lys Arg Ala Pro
1 5

<210> 17
<211> 9
<212> Протеин
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> vlCDR3

<400> 17

Ala Leu Trp Tyr Ser Asn His Trp Val
1 5

<210> 18
<211> 254
<212> Протеин
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> scFv (включая заряженный линкер)

<400> 18

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly

1 5 10 15

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

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

Gly Arg Ile Arg Ser Lys Ala 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

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

Tyr Cys Val Arg His Gly Asn Phe Gly Asp Ser Tyr Val Ser Trp Phe
100 105 110

Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Lys Pro
115 120 125

Gly Ser Gly Lys Pro Gly Ser Gly Lys Pro Gly Ser Gly Lys Pro Gly
130 135 140

Ser Gln Ala Val Val Thr Gln Glu Pro Ser Leu Thr Val Ser Pro Gly
145 150 155 160

Gly Thr Val Thr Leu Thr Cys Gly Ser Ser Thr Gly Ala Val Thr Thr
165 170 175

Ser Asn Tyr Ala Asn Trp Val Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ser Pro Arg
180 185 190

Gly Leu Ile Gly Gly Thr Asn Lys Arg Ala Pro Gly Val Pro Ala Arg
195 200 205

Phe Ser Gly Ser Leu Leu Gly Gly Lys Ala Ala Leu Thr Ile Ser Gly
210 215 220

Ala Gln Pro Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ala Leu Trp Tyr Ser
225 230 235 240

Asn His Trp Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu
245 250

<210> 19

<211> 125
<212> Протеин
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Вариабельный домен тяжелой цепи (vh)

<400> 19

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

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

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

Gly 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

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

Tyr Cys Val Arg His Gly Asn Phe Gly Asp Glu Tyr Val Ser Trp Phe
100 105 110

Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120 125

<210> 20
<211> 5
<212> Протеин
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> vhCDR1

<400> 20

Thr Tyr Ala Met Asn
1 5

<210> 21
<211> 19
<212> Протеин
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> vhCDR2

<400> 21

Arg Ile Arg Ser Lys Tyr Asn Asn Tyr Ala Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser
1 5 10 15

Val Lys Gly

<210> 22
<211> 14
<212> Протеин
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> vhCDR3

<400> 22

His Gly Asn Phe Gly Asp Glu Tyr Val Ser Trp Phe Ala Tyr
1 5 10

<210> 23
<211> 109
<212> Протеин
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Вариабельный домен легкой цепи (vl)

<400> 23

Gln Ala 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 Thr Ser
20 25 30

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

Leu Ile Gly Gly Thr Asn Lys Arg Ala Pro Gly Val Pro Ala Arg Phe
50 55 60

Ser Gly Ser Leu Leu Gly Gly Lys Ala Ala Leu Thr Ile Ser Gly Ala
65 70 75 80

Gln Pro Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ala Leu Trp Tyr Ser Asn
85 90 95

His Trp Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu
100 105

<210> 24
<211> 14
<212> Протеин

<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> vlCDR1

<400> 24

Gly Ser Ser Thr Gly Ala Val Thr Thr Ser Asn Tyr Ala Asn
1 5 10

<210> 25
<211> 7
<212> Протеин
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> vlCDR2

<400> 25

Gly Thr Asn Lys Arg Ala Pro
1 5

<210> 26
<211> 9
<212> Протеин
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> vlCDR3

<400> 26

Ala Leu Trp Tyr Ser Asn His Trp Val
1 5

<210> 27
<211> 254
<212> Протеин
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> scFv (включая заряженный линкер)

<400> 27

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

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

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

Gly 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

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

Tyr Cys Val Arg His Gly Asn Phe Gly Asp Glu Tyr Val Ser Trp Phe
            100                 105                 110

Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Lys Pro
        115                 120                 125

Gly Ser Gly Lys Pro Gly Ser Gly Lys Pro Gly Ser Gly Lys Pro Gly
    130                 135                 140

Ser Gln Ala Val Val Thr Gln Glu Pro Ser Leu Thr Val Ser Pro Gly
145                 150                 155                 160

Gly Thr Val Thr Leu Thr Cys Gly Ser Ser Thr Gly Ala Val Thr Thr
                165                 170                 175

Ser Asn Tyr Ala Asn Trp Val Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ser Pro Arg
            180                 185                 190

Gly Leu Ile Gly Gly Thr Asn Lys Arg Ala Pro Gly Val Pro Ala Arg
        195                 200                 205

Phe Ser Gly Ser Leu Leu Gly Gly Lys Ala Ala Leu Thr Ile Ser Gly
    210                 215                 220

Ala Gln Pro Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ala Leu Trp Tyr Ser
225                 230                 235                 240

Asn His Trp Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu
                245                 250
```

<210> 28
<211> 125
<212> Протеин
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Вариабельный домен тяжелой цепи (vh)

<400> 28

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

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Thr Tyr
```

```
            20                  25                  30

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

Gly 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

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

Tyr Cys Val Arg His Gly Asn Phe Gly Asp Pro Tyr Val Ser Trp Phe
            100                 105                 110

Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
        115                 120                 125
```

<210> 29
<211> 5
<212> Протеин
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> vhCDR1

<400> 29

```
Thr Tyr Ala Met Asn
1               5
```

<210> 30
<211> 19
<212> Протеин
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> vhCDR2

<400> 30

```
Arg Ile Arg Ser Lys Tyr Asn Asn Tyr Ala Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser
1               5                   10                  15

Val Lys Gly
```

<210> 31
<211> 14
<212> Протеин
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> vhCDR3

<400> 31

His Gly Asn Phe Gly Asp Pro Tyr Val Ser Trp Phe Ala Tyr
1 5 10

<210> 32
<211> 109
<212> Протеин
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Вариабельный домен легкой цепи (vl)

<400> 32

Gln Ala 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 Thr Ser
20 25 30

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

Leu Ile Gly Gly Thr Asn Lys Arg Ala Pro Gly Val Pro Ala Arg Phe
50 55 60

Ser Gly Ser Leu Leu Gly Gly Lys Ala Ala Leu Thr Ile Ser Gly Ala
65 70 75 80

Gln Pro Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ala Leu Trp Tyr Ser Asn
85 90 95

His Trp Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu
100 105

<210> 33
<211> 14
<212> Протеин
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> vlCDR1

<400> 33

Gly Ser Ser Thr Gly Ala Val Thr Thr Ser Asn Tyr Ala Asn
1 5 10

<210> 34
<211> 7
<212> Протеин

<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> vlCDR2

<400> 34

Gly Thr Asn Lys Arg Ala Pro
1 5

<210> 35
<211> 9
<212> Протеин
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> vlCDR3

<400> 35

Ala Leu Trp Tyr Ser Asn His Trp Val
1 5

<210> 36
<211> 254
<212> Протеин
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> scFv (включая заряженный линкер)

<400> 36

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

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

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

Gly 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

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

Tyr Cys Val Arg His Gly Asn Phe Gly Asp Pro Tyr Val Ser Trp Phe
100 105 110

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

115 120 125

Gly Ser Gly Lys Pro Gly Ser Gly Lys Pro Gly Ser Gly Lys Pro Gly
130 135 140

Ser Gln Ala Val Val Thr Gln Glu Pro Ser Leu Thr Val Ser Pro Gly
145 150 155 160

Gly Thr Val Thr Leu Thr Cys Gly Ser Ser Thr Gly Ala Val Thr Thr
165 170 175

Ser Asn Tyr Ala Asn Trp Val Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ser Pro Arg
180 185 190

Gly Leu Ile Gly Gly Thr Asn Lys Arg Ala Pro Gly Val Pro Ala Arg
195 200 205

Phe Ser Gly Ser Leu Leu Gly Gly Lys Ala Ala Leu Thr Ile Ser Gly
210 215 220

Ala Gln Pro Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ala Leu Trp Tyr Ser
225 230 235 240

Asn His Trp Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu
245 250

<210> 37
<211> 125
<212> Протеин
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Вариабельный домен тяжелой цепи (vh)

<400> 37

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

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

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

Gly 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

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

Tyr Cys Val Arg His Gly Asn Phe Gly Asp Ser Tyr Val Ser Trp Phe
100 105 110

Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120 125

<210> 38
<211> 5
<212> Протеин
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> vhCDR1

<400> 38

Thr Tyr Ala Met Asn
1 5

<210> 39
<211> 19
<212> Протеин
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> vhCDR2

<400> 39

Arg Ile Arg Ser Lys Tyr Asn Asn Tyr Ala Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser
1 5 10 15

Val Lys Gly

<210> 40
<211> 14
<212> Протеин
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> vhCDR3

<400> 40

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

<210> 41
<211> 109
<212> Протеин
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Вариабельный домен легкой цепи (vl)

<400> 41

Gln Ala 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 Thr Ser
20 25 30

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

Leu Ile Gly Gly Thr Asn Lys Arg Ala Pro Gly Val Pro Ala Arg Phe
50 55 60

Ser Gly Ser Leu Leu Gly Gly Lys Ala Ala Leu Thr Ile Ser Gly Ala
65 70 75 80

Gln Pro Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ala Leu Trp Tyr Ser Asn
85 90 95

His Trp Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu
100 105

<210> 42
<211> 14
<212> Протеин
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> vlCDR1

<400> 42

Gly Ser Ser Thr Gly Ala Val Thr Thr Ser Asn Tyr Ala Asn
1 5 10

<210> 43
<211> 7
<212> Протеин
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> vlCDR2

<400> 43

Gly Thr Asn Lys Arg Ala Pro
1 5

<210> 44
<211> 9
<212> Протеин

<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> vlCDR3

<400> 44

Ala Leu Trp Tyr Ser Asn His Trp Val
1 5

<210> 45
<211> 254
<212> Протеин
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> scFv (включая заряженный линкер)

<400> 45

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

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

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

Gly 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

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

Tyr Cys Val Arg His Gly Asn Phe Gly Asp Ser Tyr Val Ser Trp Phe
100 105 110

Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Lys Pro
115 120 125

Gly Ser Gly Lys Pro Gly Ser Gly Lys Pro Gly Ser Gly Lys Pro Gly
130 135 140

Ser Gln Ala Val Val Thr Gln Glu Pro Ser Leu Thr Val Ser Pro Gly
145 150 155 160

Gly Thr Val Thr Leu Thr Cys Gly Ser Ser Thr Gly Ala Val Thr Thr
165 170 175

```
Ser Asn Tyr Ala Asn Trp Val Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ser Pro Arg
            180                 185                 190

Gly Leu Ile Gly Gly Thr Asn Lys Arg Ala Pro Gly Val Pro Ala Arg
        195                 200                 205

Phe Ser Gly Ser Leu Leu Gly Gly Lys Ala Ala Leu Thr Ile Ser Gly
    210                 215                 220

Ala Gln Pro Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ala Leu Trp Tyr Ser
225                 230                 235                 240

Asn His Trp Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu
                245                 250
```

<210> 46
<211> 125
<212> Протеин
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Вариабельный домен тяжелой цепи (vh)

<400> 46

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

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

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

Gly 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

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

Tyr Cys Val Arg His Gly Asn Phe Gly Asp Ser Tyr Val Ser Trp Phe
            100                 105                 110

Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
        115                 120                 125
```

<210> 47

<211> 5
<212> Протеин
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> vhCDR1

<400> 47

Thr Tyr Ala Met Ser
1 5

<210> 48
<211> 19
<212> Протеин
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> vhCDR2

<400> 48

Arg Ile Arg Ser Lys Tyr Asn Asn Tyr Ala Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser
1 5 10 15

Val Lys Gly

<210> 49
<211> 14
<212> Протеин
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> vhCDR3

<400> 49

His Gly Asn Phe Gly Asp Ser Tyr Val Ser Trp Phe Ala Tyr
1 5 10

<210> 50
<211> 109
<212> Протеин
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Вариабельный домен легкой цепи (vl)

<400> 50

Gln Ala 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 Thr Ser
20 25 30

Asn Tyr Ala Asn Trp Val Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ser Pro Arg Gly

35 40 45

Leu Ile Gly Gly Thr Asn Lys Arg Ala Pro Gly Val Pro Ala Arg Phe
50 55 60

Ser Gly Ser Leu Leu Gly Gly Lys Ala Ala Leu Thr Ile Ser Gly Ala
65 70 75 80

Gln Pro Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ala Leu Trp Tyr Ser Asn
85 90 95

His Trp Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu
100 105

<210> 51
<211> 14
<212> Протеин
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> vlCDR1

<400> 51

Gly Ser Ser Thr Gly Ala Val Thr Thr Ser Asn Tyr Ala Asn
1 5 10

<210> 52
<211> 7
<212> Протеин
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> vlCDR2

<400> 52

Gly Thr Asn Lys Arg Ala Pro
1 5

<210> 53
<211> 9
<212> Протеин
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> vlCDR3

<400> 53

Ala Leu Trp Tyr Ser Asn His Trp Val
1 5

<210> 54
<211> 254
<212> Протеин

<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> scFv (включая заряженный линкер)

<400> 54

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


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


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


Gly 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


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


Tyr Cys Val Arg His Gly Asn Phe Gly Asp Ser Tyr Val Ser Trp Phe
            100                 105                 110


Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Lys Pro
        115                 120                 125


Gly Ser Gly Lys Pro Gly Ser Gly Lys Pro Gly Ser Gly Lys Pro Gly
    130                 135                 140


Ser Gln Ala Val Val Thr Gln Glu Pro Ser Leu Thr Val Ser Pro Gly
145                 150                 155                 160


Gly Thr Val Thr Leu Thr Cys Gly Ser Ser Thr Gly Ala Val Thr Thr
                165                 170                 175


Ser Asn Tyr Ala Asn Trp Val Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ser Pro Arg
            180                 185                 190


Gly Leu Ile Gly Gly Thr Asn Lys Arg Ala Pro Gly Val Pro Ala Arg
        195                 200                 205


Phe Ser Gly Ser Leu Leu Gly Gly Lys Ala Ala Leu Thr Ile Ser Gly
    210                 215                 220


Ala Gln Pro Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ala Leu Trp Tyr Ser
```

225 230 235 240

Asn His Trp Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu
245 250

<210> 55
<211> 116
<212> Протеин
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Вариабельный домен тяжелой цепи (vh)

<400> 55

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

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

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

Ser Glu Ile Asn Pro Gln Ser Ser Thr Ile Asn Tyr Ala Thr Ser Val
50 55 60

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

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

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

Thr Val Ser Ser
115

<210> 56
<211> 5
<212> Протеин
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> vhCDR1

<400> 56

Tyr Ser Trp Met Asn
1 5

<210> 57

<211> 17
<212> Протеин
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> vhCDR2

<400> 57

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

Gly

<210> 58
<211> 7
<212> Протеин
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> vhCDR3

<400> 58

Tyr Gly Asn Trp Phe Pro Tyr
1 5

<210> 59
<211> 107
<212> Протеин
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Вариабельный домен легкой цепи (vl)

<400> 59

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

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Asn Val Asp Thr Trp
20 25 30

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

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

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

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

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

<210> 60
<211> 11
<212> Протеин
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> vlCDR1

<400> 60

Arg Ala Ser Gln Asn Val Asp Thr Trp Val Ala
1 5 10

<210> 61
<211> 7
<212> Протеин
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> vlCDR2

<400> 61

Ser Ala Ser Tyr Arg Tyr Ser
1 5

<210> 62
<211> 9
<212> Протеин
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> vlCDR3

<400> 62

Gln Gln Tyr Asp Ser Tyr Pro Leu Thr
1 5

<210> 63
<211> 243
<212> Протеин
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> scFv (включая заряженный линкер)

<400> 63

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

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

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

Ser Glu Ile Asn Pro Gln Ser Ser Thr Ile Asn Tyr Ala Thr Ser Val
    50                  55                  60

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

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

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

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

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

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

Ala Ser Gln Asn Val Asp Thr Trp Val Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro
                165                 170                 175

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

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

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

Gln Gln Tyr Asp Ser Tyr Pro Leu Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu
225                 230                 235                 240

Glu Ile Lys
```

<210> 64
<211> 116
<212> Протеин
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Вариабельный домен тяжелой цепи (vh)

<400> 64

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

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

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

Ser Glu Ile Asn Pro Asp Ser Ser Thr Ile Asn Tyr Ala Thr Ser Val
50 55 60

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

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

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

Thr Val Ser Ser
115

<210> 65
<211> 5
<212> Протеин
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> vhCDR1

<400> 65

Arg Ser Trp Met Asn
1 5

<210> 66
<211> 17
<212> Протеин
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> vhCDR2

<400> 66

Glu Ile Asn Pro Asp Ser Ser Thr Ile Asn Tyr Ala Thr Ser Val Lys
1 5 10 15

Gly

<210> 67
<211> 7
<212> Протеин
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> vhCDR3

<400> 67

Tyr Gly Asn Trp Phe Pro Tyr
1 5

<210> 68
<211> 107
<212> Протеин
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Вариабельный домен легкой цепи (vl)

<400> 68

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

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Asn Val Asp Thr Trp
20 25 30

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

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

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

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

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

<210> 69
<211> 11
<212> Протеин
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> vlCDR1

<400> 69

Arg Ala Ser Gln Asn Val Asp Thr Trp Val Ala
1 5 10

<210> 70
<211> 7
<212> Протеин
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> vlCDR2

<400> 70

Ser Ala Ser Tyr Arg Tyr Ser
1 5

<210> 71
<211> 9
<212> Протеин
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> vlCDR3

<400> 71

Gln Gln Tyr Asp Ser Tyr Pro Leu Thr
1 5

<210> 72
<211> 243
<212> Протеин
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> scFv (включая заряженный линкер)

<400> 72

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

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

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

Ser Glu Ile Asn Pro Asp Ser Ser Thr Ile Asn Tyr Ala Thr Ser Val
50 55 60

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

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

85 90 95

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

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

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

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

Ala Ser Gln Asn Val Asp Thr Trp Val Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro
165 170 175

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

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

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

Gln Gln Tyr Asp Ser Tyr Pro Leu Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu
225 230 235 240

Glu Ile Lys

<210> 73
<211> 116
<212> Протеин
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Вариабельный домен тяжелой цепи (vh)

<400> 73

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

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

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

Ser Glu Ile Asn Pro Asp Ser Ser Thr Ile Asn Tyr Ala Thr Ser Val
    50   55   60

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

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

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

Thr Val Ser Ser
        115

<210> 74
<211> 5
<212> Протеин
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> vhCDR1

<400> 74

Arg Ser Trp Met Asn
1   5

<210> 75
<211> 17
<212> Протеин
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> vhCDR2

<400> 75

Glu Ile Asn Pro Asp Ser Ser Thr Ile Asn Tyr Ala Thr Ser Val Lys
1   5   10   15

Gly

<210> 76
<211> 7
<212> Протеин
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> vhCDR3

<400> 76

Tyr Gly Asn Trp Phe Pro Tyr

1 5

<210> 77
<211> 116
<212> Протеин
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Вариабельный домен легкой цепи (vl)

<400> 77

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

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

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

Ser Glu Ile Asn Pro Asp Ser Ser Thr Ile Asn Tyr Ala Thr Ser Val
50 55 60

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

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

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

Thr Val Ser Ser
115

<210> 78
<211> 11
<212> Протеин
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> vlCDR1

<400> 78

Arg Ala Ser Gln Asn Val Asp Thr Asn Val Ala
1 5 10

<210> 79
<211> 7
<212> Протеин
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> vlCDR2

<400> 79

Ser Ala Ser Tyr Arg Tyr Ser
1 5

<210> 80
<211> 9
<212> Протеин
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> vlCDR3

<400> 80

Gln Gln Tyr Asp Ser Tyr Pro Leu Thr
1 5

<210> 81
<211> 252
<212> Протеин
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> scFv (включая заряженный линкер)

<400> 81

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

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

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

Ser Glu Ile Asn Pro Asp Ser Ser Thr Ile Asn Tyr Ala Thr Ser Val
50 55 60

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

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

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

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

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

Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala
145                 150                 155                 160

Ser Gly Phe Asp Phe Ser Arg Ser Trp Met Asn Trp Val Arg Gln Ala
                165                 170                 175

Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ser Glu Ile Asn Pro Asp Ser Ser
            180                 185                 190

Thr Ile Asn Tyr Ala Thr Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg
        195                 200                 205

Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala
    210                 215                 220

Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Tyr Gly Asn Trp Phe Pro
225                 230                 235                 240

Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
                245                 250
```

<210> 82
<211> 445
<212> Протеин
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> XENP13551 HC-Fab

<400> 82

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

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

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

Ser Glu Ile Asn Pro Gln Ser Ser Thr Ile Asn Tyr Ala Thr Ser Val
    50                  55                  60

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

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
```

```
                85                  90                  95

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

Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala
        115                 120                 125

Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu
    130                 135                 140

Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly
145                 150                 155                 160

Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser
                165                 170                 175

Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu
            180                 185                 190

Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asp Thr
        195                 200                 205

Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr
    210                 215                 220

Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Pro Val Ala Gly Pro Ser Val Phe Leu
225                 230                 235                 240

Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu
                245                 250                 255

Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Lys His Glu Asp Pro Glu Val Lys
            260                 265                 270

Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys
        275                 280                 285

Pro Arg Glu Glu Glu Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu
    290                 295                 300

Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys
305                 310                 315                 320

Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys
                325                 330                 335

Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser
```

340 345 350

Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Asp Val Ser
355 360 365

Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asp Gly Gln
370 375 380

Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly
385 390 395 400

Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Glu
405 410 415

Gln Gly Asp Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn
420 425 430

His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
435 440 445

<210> 83
<211> 485
<212> Протеин
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> XENP13551 HC-scFv

<400> 83

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

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

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

Gly 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

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

Tyr Cys Val Arg His Gly Asn Phe Gly Asp Ser Tyr Val Ser Trp Phe
100 105 110

```
Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Lys Pro
        115                 120                 125

Gly Ser Gly Lys Pro Gly Ser Gly Lys Pro Gly Ser Gly Lys Pro Gly
    130                 135                 140

Ser Gln Ala Val Val Thr Gln Glu Pro Ser Leu Thr Val Ser Pro Gly
145                 150                 155                 160

Gly Thr Val Thr Leu Thr Cys Gly Ser Ser Thr Gly Ala Val Thr Thr
                165                 170                 175

Ser Asn Tyr Ala Asn Trp Val Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ser Pro Arg
            180                 185                 190

Gly Leu Ile Gly Gly Thr Asn Lys Arg Ala Pro Gly Val Pro Ala Arg
        195                 200                 205

Phe Ser Gly Ser Leu Leu Gly Gly Lys Ala Ala Leu Thr Ile Ser Gly
    210                 215                 220

Ala Gln Pro Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ala Leu Trp Tyr Ser
225                 230                 235                 240

Asn His Trp Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Glu Pro
                245                 250                 255

Lys Ser Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Pro
            260                 265                 270

Val Ala Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr
        275                 280                 285

Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val
    290                 295                 300

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

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

Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu
            340                 345                 350

Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala
        355                 360                 365
```

```
Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro
    370                 375                 380

Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Gln Met Thr Lys Asn Gln
385                 390                 395                 400

Val Lys Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala
                405                 410                 415

Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr
            420                 425                 430

Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu
        435                 440                 445

Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser
    450                 455                 460

Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser
465                 470                 475                 480

Leu Ser Pro Gly Lys
                485
```

<210> 84
<211> 214
<212> Протеин
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> XENP13551 LC

<400> 84

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

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Asn Val Asp Thr Trp
            20                  25                  30

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

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

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

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Phe Cys Gln Gln Tyr Asp Ser Tyr Pro Leu
```

85 90 95

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

Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly
115 120 125

Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala
130 135 140

Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln
145 150 155 160

Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser
165 170 175

Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr
180 185 190

Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser
195 200 205

Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210

<210> 85
<211> 445
<212> Протеин
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> XENP13243 HC-Fab

<400> 85

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

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

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

Ser Glu Ile Asn Pro Asp Ser Ser Thr Ile Asn Tyr Ala Thr Ser Val
50 55 60

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

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

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

Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala
        115                 120                 125

Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu
    130                 135                 140

Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly
145                 150                 155                 160

Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser
                165                 170                 175

Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu
            180                 185                 190

Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asp Thr
        195                 200                 205

Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr
    210                 215                 220

Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Pro Val Ala Gly Pro Ser Val Phe Leu
225                 230                 235                 240

Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu
                245                 250                 255

Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Lys His Glu Asp Pro Glu Val Lys
            260                 265                 270

Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys
        275                 280                 285

Pro Arg Glu Glu Glu Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu
    290                 295                 300

Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys
305                 310                 315                 320

Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys
                325                 330                 335
```

```
Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser
            340                 345                 350

Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Asp Val Ser
        355                 360                 365

Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asp Gly Gln
    370                 375                 380

Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly
385                 390                 395                 400

Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Glu
                405                 410                 415

Gln Gly Asp Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn
            420                 425                 430

His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
        435                 440                 445
```

<210> 86
<211> 485
<212> Протеин
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> XENP13243 HC-scFv

<400> 86

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

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

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

Gly 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

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

Tyr Cys Val Arg His Gly Asn Phe Gly Asp Ser Tyr Val Ser Trp Phe
```

```
            100                 105                 110

Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Lys Pro
        115                 120                 125

Gly Ser Gly Lys Pro Gly Ser Gly Lys Pro Gly Ser Gly Lys Pro Gly
    130                 135                 140

Ser Gln Ala Val Val Thr Gln Glu Pro Ser Leu Thr Val Ser Pro Gly
145                 150                 155                 160

Gly Thr Val Thr Leu Thr Cys Gly Ser Ser Thr Gly Ala Val Thr Thr
                165                 170                 175

Ser Asn Tyr Ala Asn Trp Val Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ser Pro Arg
            180                 185                 190

Gly Leu Ile Gly Gly Thr Asn Lys Arg Ala Pro Gly Val Pro Ala Arg
        195                 200                 205

Phe Ser Gly Ser Leu Leu Gly Gly Lys Ala Ala Leu Thr Ile Ser Gly
    210                 215                 220

Ala Gln Pro Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ala Leu Trp Tyr Ser
225                 230                 235                 240

Asn His Trp Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Glu Pro
                245                 250                 255

Lys Ser Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Pro
            260                 265                 270

Val Ala Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr
        275                 280                 285

Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val
    290                 295                 300

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

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

Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu
            340                 345                 350

Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala
```

```
        355                 360                 365

Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro
    370                 375                 380

Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Gln Met Thr Lys Asn Gln
385                 390                 395                 400

Val Lys Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala
                405                 410                 415

Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr
            420                 425                 430

Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu
        435                 440                 445

Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser
    450                 455                 460

Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser
465                 470                 475                 480

Leu Ser Pro Gly Lys
                485
```

<210> 87
<211> 214
<212> Протеин
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> XENP13243 LC

<400> 87

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

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Asn Val Asp Thr Asn
            20                  25                  30

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

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

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

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

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

Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly
        115                 120                 125

Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala
    130                 135                 140

Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln
145                 150                 155                 160

Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser
                165                 170                 175

Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr
            180                 185                 190

Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser
        195                 200                 205

Phe Asn Arg Gly Glu Cys
    210
```

<210> 88
<211> 445
<212> Протеин
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> XENP14702 Anti-CD38

<400> 88

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

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

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

Ser Glu Ile Asn Pro Gln Ser Ser Thr Ile Asn Tyr Ala Thr Ser Val
    50                  55                  60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
```

```
65                  70                  75                  80

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

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

Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala
        115                 120                 125

Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu
    130                 135                 140

Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly
145                 150                 155                 160

Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser
                165                 170                 175

Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu
            180                 185                 190

Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asp Thr
        195                 200                 205

Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr
    210                 215                 220

Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Pro Val Ala Gly Pro Ser Val Phe Leu
225                 230                 235                 240

Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu
                245                 250                 255

Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Lys His Glu Asp Pro Glu Val Lys
            260                 265                 270

Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys
        275                 280                 285

Pro Arg Glu Glu Glu Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu
    290                 295                 300

Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys
305                 310                 315                 320

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

325 330 335

Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser
340 345 350

Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Asp Val Ser
355 360 365

Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asp Gly Gln
370 375 380

Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly
385 390 395 400

Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Glu
405 410 415

Gln Gly Asp Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn
420 425 430

His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
435 440 445

<210> 89
<211> 485
<212> Протеин
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> XENP14702 Anti-CD38

<400> 89

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

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

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

Gly 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

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

```
Tyr Cys Val Arg His Gly Asn Phe Gly Asp Ser Tyr Val Ser Trp Phe
            100                 105                 110

Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Lys Pro
        115                 120                 125

Gly Ser Gly Lys Pro Gly Ser Gly Lys Pro Gly Ser Gly Lys Pro Gly
    130                 135                 140

Ser Gln Ala Val Val Thr Gln Glu Pro Ser Leu Thr Val Ser Pro Gly
145                 150                 155                 160

Gly Thr Val Thr Leu Thr Cys Gly Ser Ser Thr Gly Ala Val Thr Thr
                165                 170                 175

Ser Asn Tyr Ala Asn Trp Val Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ser Pro Arg
            180                 185                 190

Gly Leu Ile Gly Gly Thr Asn Lys Arg Ala Pro Gly Val Pro Ala Arg
        195                 200                 205

Phe Ser Gly Ser Leu Leu Gly Gly Lys Ala Ala Leu Thr Ile Ser Gly
    210                 215                 220

Ala Gln Pro Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ala Leu Trp Tyr Ser
225                 230                 235                 240

Asn His Trp Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Glu Pro
                245                 250                 255

Lys Ser Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Pro
            260                 265                 270

Val Ala Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr
        275                 280                 285

Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val
    290                 295                 300

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

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

Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu
            340                 345                 350
```

```
Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala
        355                 360                 365

Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro
    370                 375                 380

Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Gln Met Thr Lys Asn Gln
385                 390                 395                 400

Val Lys Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala
                405                 410                 415

Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr
            420                 425                 430

Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu
        435                 440                 445

Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser
    450                 455                 460

Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser
465                 470                 475                 480

Leu Ser Pro Gly Lys
                485
```

<210> 90
<211> 214
<212> Протеин
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> XENP14702 Anti-CD38

<400> 90

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

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Asn Val Asp Thr Trp
            20                  25                  30

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

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

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

65 70 75 80

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

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

Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly
115 120 125

Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala
130 135 140

Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln
145 150 155 160

Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser
165 170 175

Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr
180 185 190

Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser
195 200 205

Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210

<210> 91
<211> 445
<212> Протеин
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> XENP15426 Anti-CD38

<400> 91

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

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

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

Ser Glu Ile Asn Pro Gln Ser Ser Thr Ile Asn Tyr Ala Thr Ser Val
50 55 60

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

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

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

Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala
        115                 120                 125

Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu
    130                 135                 140

Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly
145                 150                 155                 160

Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser
                165                 170                 175

Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu
            180                 185                 190

Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asp Thr
        195                 200                 205

Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr
    210                 215                 220

Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Pro Val Ala Gly Pro Ser Val Phe Leu
225                 230                 235                 240

Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu
                245                 250                 255

Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Lys His Glu Asp Pro Glu Val Lys
            260                 265                 270

Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys
        275                 280                 285

Pro Arg Glu Glu Glu Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu
    290                 295                 300

Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys
305                 310                 315                 320
```

```
Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys
                325                 330                 335

Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser
            340                 345                 350

Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Asp Val Ser
        355                 360                 365

Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asp Gly Gln
    370                 375                 380

Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly
385                 390                 395                 400

Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Glu
                405                 410                 415

Gln Gly Asp Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn
            420                 425                 430

His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
        435                 440                 445
```

<210> 92
<211> 485
<212> Протеин
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> XENP15426 Anti-CD38

<400> 92

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

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

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

Gly 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

Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr
```

```
                85                  90                  95

Tyr Cys Val Arg His Gly Asn Phe Gly Asp Ser Tyr Val Ser Trp Phe
            100                 105                 110

Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Lys Pro
        115                 120                 125

Gly Ser Gly Lys Pro Gly Ser Gly Lys Pro Gly Ser Gly Lys Pro Gly
    130                 135                 140

Ser Gln Ala Val Val Thr Gln Glu Pro Ser Leu Thr Val Ser Pro Gly
145                 150                 155                 160

Gly Thr Val Thr Leu Thr Cys Gly Ser Ser Thr Gly Ala Val Thr Thr
                165                 170                 175

Ser Asn Tyr Ala Asn Trp Val Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ser Pro Arg
            180                 185                 190

Gly Leu Ile Gly Gly Thr Asn Lys Arg Ala Pro Gly Val Pro Ala Arg
        195                 200                 205

Phe Ser Gly Ser Leu Leu Gly Gly Lys Ala Ala Leu Thr Ile Ser Gly
    210                 215                 220

Ala Gln Pro Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ala Leu Trp Tyr Ser
225                 230                 235                 240

Asn His Trp Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Glu Pro
                245                 250                 255

Lys Ser Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Pro
            260                 265                 270

Val Ala Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr
        275                 280                 285

Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val
    290                 295                 300

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

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

Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu
```

340 345 350

Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala
355 360 365

Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro
370 375 380

Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Gln Met Thr Lys Asn Gln
385 390 395 400

Val Lys Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala
405 410 415

Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr
420 425 430

Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu
435 440 445

Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser
450 455 460

Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser
465 470 475 480

Leu Ser Pro Gly Lys
485

<210> 93
<211> 214
<212> Протеин
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> XENP15426 Anti-CD38

<400> 93

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

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Asn Val Asp Thr Trp
20 25 30

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

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

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

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

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

Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly
        115                 120                 125

Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala
    130                 135                 140

Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln
145                 150                 155                 160

Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser
                165                 170                 175

Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr
            180                 185                 190

Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser
        195                 200                 205

Phe Asn Arg Gly Glu Cys
    210
```

<210> 94
<211> 445
<212> Протеин
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> XENP14701 Anti-CD38

<400> 94

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

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

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

Ser Glu Ile Asn Pro Asp Ser Ser Thr Ile Asn Tyr Ala Thr Ser Val
```

```
    50                  55                  60

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

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

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

Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala
        115                 120                 125

Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu
    130                 135                 140

Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly
145                 150                 155                 160

Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser
                165                 170                 175

Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu
            180                 185                 190

Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asp Thr
        195                 200                 205

Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr
    210                 215                 220

Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Pro Val Ala Gly Pro Ser Val Phe Leu
225                 230                 235                 240

Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu
                245                 250                 255

Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Lys His Glu Asp Pro Glu Val Lys
            260                 265                 270

Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys
        275                 280                 285

Pro Arg Glu Glu Glu Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu
    290                 295                 300

Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys
```

305 310 315 320

Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys
325 330 335

Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser
340 345 350

Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Asp Val Ser
355 360 365

Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asp Gly Gln
370 375 380

Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly
385 390 395 400

Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Glu
405 410 415

Gln Gly Asp Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn
420 425 430

His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
435 440 445

<210> 95
<211> 485
<212> Протеин
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> XENP14701 Anti-CD38

<400> 95

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

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

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

Gly 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

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

Tyr Cys Val Arg His Gly Asn Phe Gly Asp Ser Tyr Val Ser Trp Phe
            100                 105                 110

Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Lys Pro
        115                 120                 125

Gly Ser Gly Lys Pro Gly Ser Gly Lys Pro Gly Ser Gly Lys Pro Gly
    130                 135                 140

Ser Gln Ala Val Val Thr Gln Glu Pro Ser Leu Thr Val Ser Pro Gly
145                 150                 155                 160

Gly Thr Val Thr Leu Thr Cys Gly Ser Ser Thr Gly Ala Val Thr Thr
                165                 170                 175

Ser Asn Tyr Ala Asn Trp Val Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ser Pro Arg
            180                 185                 190

Gly Leu Ile Gly Gly Thr Asn Lys Arg Ala Pro Gly Val Pro Ala Arg
        195                 200                 205

Phe Ser Gly Ser Leu Leu Gly Gly Lys Ala Ala Leu Thr Ile Ser Gly
    210                 215                 220

Ala Gln Pro Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ala Leu Trp Tyr Ser
225                 230                 235                 240

Asn His Trp Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Glu Pro
                245                 250                 255

Lys Ser Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Pro
            260                 265                 270

Val Ala Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr
        275                 280                 285

Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val
    290                 295                 300

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

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

```
Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu
            340                 345                 350

Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala
        355                 360                 365

Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro
    370                 375                 380

Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Gln Met Thr Lys Asn Gln
385                 390                 395                 400

Val Lys Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala
                405                 410                 415

Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr
            420                 425                 430

Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu
        435                 440                 445

Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser
    450                 455                 460

Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser
465                 470                 475                 480

Leu Ser Pro Gly Lys
                485
```

<210> 96
<211> 214
<212> Протеин
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> XENP14701 Anti-CD38

<400> 96

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

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Asn Val Asp Thr Asn
            20                  25                  30

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

Tyr Ser Ala Ser Tyr Arg Tyr Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Thr Gly
```

50 55 60

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

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

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

Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly
115 120 125

Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala
130 135 140

Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln
145 150 155 160

Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser
165 170 175

Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr
180 185 190

Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser
195 200 205

Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210

<210> 97
<211> 445
<212> Протеин
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Тяжелая цепь 1 XENP14703

<400> 97

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

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

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

```
Ser Glu Ile Asn Pro Asp Ser Ser Thr Ile Asn Tyr Ala Thr Ser Val
    50                  55                  60

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

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

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

Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala
        115                 120                 125

Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu
    130                 135                 140

Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly
145                 150                 155                 160

Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser
                165                 170                 175

Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu
            180                 185                 190

Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asp Thr
        195                 200                 205

Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr
    210                 215                 220

Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Pro Val Ala Gly Pro Ser Val Phe Leu
225                 230                 235                 240

Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu
                245                 250                 255

Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Lys His Glu Asp Pro Glu Val Lys
            260                 265                 270

Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys
        275                 280                 285

Pro Arg Glu Glu Glu Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu
    290                 295                 300
```

```
Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys
305                 310                 315                 320

Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys
                325                 330                 335

Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser
            340                 345                 350

Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Asp Val Ser
        355                 360                 365

Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asp Gly Gln
    370                 375                 380

Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly
385                 390                 395                 400

Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Glu
                405                 410                 415

Gln Gly Asp Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn
            420                 425                 430

His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
        435                 440                 445
```

<210> 98
<211> 485
<212> Протеин
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Тяжелая цепь 2 XENP14703

<400> 98

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

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

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

Gly 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

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

Tyr Cys Val Arg His Gly Asn Phe Gly Asp Ser Tyr Val Ser Trp Phe
            100                 105                 110

Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Lys Pro
        115                 120                 125

Gly Ser Gly Lys Pro Gly Ser Gly Lys Pro Gly Ser Gly Lys Pro Gly
    130                 135                 140

Ser Gln Ala Val Val Thr Gln Glu Pro Ser Leu Thr Val Ser Pro Gly
145                 150                 155                 160

Gly Thr Val Thr Leu Thr Cys Gly Ser Ser Thr Gly Ala Val Thr Thr
                165                 170                 175

Ser Asn Tyr Ala Asn Trp Val Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ser Pro Arg
            180                 185                 190

Gly Leu Ile Gly Gly Thr Asn Lys Arg Ala Pro Gly Val Pro Ala Arg
        195                 200                 205

Phe Ser Gly Ser Leu Leu Gly Gly Lys Ala Ala Leu Thr Ile Ser Gly
    210                 215                 220

Ala Gln Pro Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ala Leu Trp Tyr Ser
225                 230                 235                 240

Asn His Trp Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Glu Pro
                245                 250                 255

Lys Ser Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Pro
            260                 265                 270

Val Ala Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr
        275                 280                 285

Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val
    290                 295                 300

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

Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser
```

```
                325                 330                 335

Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu
            340                 345                 350

Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala
        355                 360                 365

Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro
    370                 375                 380

Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Gln Met Thr Lys Asn Gln
385                 390                 395                 400

Val Lys Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala
                405                 410                 415

Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr
            420                 425                 430

Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu
        435                 440                 445

Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser
    450                 455                 460

Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser
465                 470                 475                 480

Leu Ser Pro Gly Lys
                485
```

<210> 99
<211> 214
<212> Протеин
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Легкая цепь XENP14703

<400> 99

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

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Asn Val Asp Thr Asn
            20                  25                  30

Val Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ser Pro Lys Ala Leu Ile
        35                  40                  45
```

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

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

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

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

Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly
        115                 120                 125

Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala
    130                 135                 140

Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln
145                 150                 155                 160

Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser
                165                 170                 175

Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr
            180                 185                 190

Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser
        195                 200                 205

Phe Asn Arg Gly Glu Cys
    210


<210>  100
<211>  445
<212>  Протеин
<213>  Искусственная последовательность

<220>
<223>  XENP13243 анти-CD38

<400>  100

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

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

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

```
        35                  40                  45

Ser Glu Ile Asn Pro Asp Ser Ser Thr Ile Asn Tyr Ala Thr Ser Val
    50                  55                  60

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

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

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

Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala
        115                 120                 125

Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu
    130                 135                 140

Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly
145                 150                 155                 160

Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser
                165                 170                 175

Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu
            180                 185                 190

Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asp Thr
        195                 200                 205

Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr
    210                 215                 220

Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Pro Val Ala Gly Pro Ser Val Phe Leu
225                 230                 235                 240

Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu
                245                 250                 255

Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Lys His Glu Asp Pro Glu Val Lys
            260                 265                 270

Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys
        275                 280                 285

Pro Arg Glu Glu Glu Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu
```

290 295 300

Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys
305 310 315 320

Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys
325 330 335

Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser
340 345 350

Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Asp Val Ser
355 360 365

Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asp Gly Gln
370 375 380

Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly
385 390 395 400

Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Glu
405 410 415

Gln Gly Asp Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn
420 425 430

His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
435 440 445

<210> 101
<211> 485
<212> Протеин
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> XENP13243 анти-CD38

<400> 101

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

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

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

Gly 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

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

Tyr Cys Val Arg His Gly Asn Phe Gly Asp Ser Tyr Val Ser Trp Phe
            100                 105                 110

Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Lys Pro
        115                 120                 125

Gly Ser Gly Lys Pro Gly Ser Gly Lys Pro Gly Ser Gly Lys Pro Gly
    130                 135                 140

Ser Gln Ala Val Val Thr Gln Glu Pro Ser Leu Thr Val Ser Pro Gly
145                 150                 155                 160

Gly Thr Val Thr Leu Thr Cys Gly Ser Ser Thr Gly Ala Val Thr Thr
                165                 170                 175

Ser Asn Tyr Ala Asn Trp Val Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ser Pro Arg
            180                 185                 190

Gly Leu Ile Gly Gly Thr Asn Lys Arg Ala Pro Gly Val Pro Ala Arg
        195                 200                 205

Phe Ser Gly Ser Leu Leu Gly Gly Lys Ala Ala Leu Thr Ile Ser Gly
    210                 215                 220

Ala Gln Pro Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ala Leu Trp Tyr Ser
225                 230                 235                 240

Asn His Trp Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Glu Pro
                245                 250                 255

Lys Ser Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Pro
            260                 265                 270

Val Ala Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr
        275                 280                 285

Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val
    290                 295                 300

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

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

Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu
            340                 345                 350

Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala
        355                 360                 365

Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro
    370                 375                 380

Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Gln Met Thr Lys Asn Gln
385                 390                 395                 400

Val Lys Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala
                405                 410                 415

Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr
            420                 425                 430

Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu
        435                 440                 445

Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser
    450                 455                 460

Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser
465                 470                 475                 480

Leu Ser Pro Gly Lys
                485
```

<210> 102
<211> 214
<212> Протеин
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> XENP13243 анти-CD38

<400> 102

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

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Asn Val Asp Thr Asn
            20                  25                  30

Val Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ser Pro Lys Ala Leu Ile
```

```
        35                  40                  45

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

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

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

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

Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly
        115                 120                 125

Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala
    130                 135                 140

Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln
145                 150                 155                 160

Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser
                165                 170                 175

Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr
            180                 185                 190

Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser
        195                 200                 205

Phe Asn Arg Gly Glu Cys
    210


<210>  103
<211>  445
<212>  Протеин
<213>  Искусственная последовательность

<220>
<223>  XENP18967 анти-CD38

<400>  103

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

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

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

Ser Glu Ile Asn Pro Gln Ser Ser Thr Ile Asn Tyr Ala Thr Ser Val
    50                  55                  60

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

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

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

Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala
        115                 120                 125

Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu
    130                 135                 140

Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly
145                 150                 155                 160

Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser
                165                 170                 175

Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu
            180                 185                 190

Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asp Thr
        195                 200                 205

Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr
    210                 215                 220

Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Pro Val Ala Gly Pro Ser Val Phe Leu
225                 230                 235                 240

Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu
                245                 250                 255

Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Lys His Glu Asp Pro Glu Val Lys
            260                 265                 270

Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys
        275                 280                 285
```

```
Pro Arg Glu Glu Glu Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu
    290                 295                 300

Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys
305                 310                 315                 320

Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys
                325                 330                 335

Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser
            340                 345                 350

Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Asp Val Ser
        355                 360                 365

Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asp Gly Gln
    370                 375                 380

Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly
385                 390                 395                 400

Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Glu
                405                 410                 415

Gln Gly Asp Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn
            420                 425                 430

His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
        435                 440                 445
```

<210> 104
<211> 485
<212> Протеин
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> XENP18967 анти-CD38

<400> 104

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

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

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

Gly Arg Ile Arg Ser Lys Ala 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

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

Tyr Cys Val Arg His Gly Asn Phe Gly Asp Ser Tyr Val Ser Trp Phe
            100                 105                 110

Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Lys Pro
        115                 120                 125

Gly Ser Gly Lys Pro Gly Ser Gly Lys Pro Gly Ser Gly Lys Pro Gly
    130                 135                 140

Ser Gln Ala Val Val Thr Gln Glu Pro Ser Leu Thr Val Ser Pro Gly
145                 150                 155                 160

Gly Thr Val Thr Leu Thr Cys Gly Ser Ser Thr Gly Ala Val Thr Thr
                165                 170                 175

Ser Asn Tyr Ala Asn Trp Val Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ser Pro Arg
            180                 185                 190

Gly Leu Ile Gly Gly Thr Asn Lys Arg Ala Pro Gly Val Pro Ala Arg
        195                 200                 205

Phe Ser Gly Ser Leu Leu Gly Gly Lys Ala Ala Leu Thr Ile Ser Gly
    210                 215                 220

Ala Gln Pro Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ala Leu Trp Tyr Ser
225                 230                 235                 240

Asn His Trp Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Glu Pro
                245                 250                 255

Lys Ser Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Pro
            260                 265                 270

Val Ala Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr
        275                 280                 285

Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val
    290                 295                 300

Lys His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val
```

305 310 315 320

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

Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu
340 345 350

Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala
355 360 365

Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro
370 375 380

Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Gln Met Thr Lys Asn Gln
385 390 395 400

Val Lys Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala
405 410 415

Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr
420 425 430

Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu
435 440 445

Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser
450 455 460

Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser
465 470 475 480

Leu Ser Pro Gly Lys
485

<210> 105
<211> 214
<212> Протеин
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> XENP18967 анти-CD38

<400> 105

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

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Asn Val Asp Thr Trp
20 25 30

```
Val Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ser Pro Lys Ala Leu Ile
        35                  40                  45

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

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

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

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

Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly
        115                 120                 125

Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala
    130                 135                 140

Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln
145                 150                 155                 160

Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser
                165                 170                 175

Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr
            180                 185                 190

Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser
        195                 200                 205

Phe Asn Arg Gly Glu Cys
    210
```

<210> 106
<211> 445
<212> Протеин
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> XENP18971 анти-CD38

<400> 106

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

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Asp Phe Ser Arg Ser
```

```
            20                  25                  30

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

Ser Glu Ile Asn Pro Asp Ser Ser Thr Ile Asn Tyr Ala Thr Ser Val
    50                  55                  60

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

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

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

Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala
        115                 120                 125

Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu
    130                 135                 140

Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly
145                 150                 155                 160

Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser
                165                 170                 175

Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu
            180                 185                 190

Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asp Thr
        195                 200                 205

Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr
    210                 215                 220

Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Pro Val Ala Gly Pro Ser Val Phe Leu
225                 230                 235                 240

Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu
                245                 250                 255

Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Lys His Glu Asp Pro Glu Val Lys
            260                 265                 270

Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys
```

275 280 285

Pro Arg Glu Glu Glu Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu
290 295 300

Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys
305 310 315 320

Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys
325 330 335

Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser
340 345 350

Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Asp Val Ser
355 360 365

Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asp Gly Gln
370 375 380

Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly
385 390 395 400

Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Glu
405 410 415

Gln Gly Asp Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn
420 425 430

His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
435 440 445

<210> 107
<211> 485
<212> Протеин
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> XENP18971 анти-CD38

<400> 107

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

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

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

```
Gly Arg Ile Arg Ser Lys Ala 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

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

Tyr Cys Val Arg His Gly Asn Phe Gly Asp Ser Tyr Val Ser Trp Phe
            100                 105                 110

Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Lys Pro
        115                 120                 125

Gly Ser Gly Lys Pro Gly Ser Gly Lys Pro Gly Ser Gly Lys Pro Gly
    130                 135                 140

Ser Gln Ala Val Val Thr Gln Glu Pro Ser Leu Thr Val Ser Pro Gly
145                 150                 155                 160

Gly Thr Val Thr Leu Thr Cys Gly Ser Ser Thr Gly Ala Val Thr Thr
                165                 170                 175

Ser Asn Tyr Ala Asn Trp Val Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ser Pro Arg
            180                 185                 190

Gly Leu Ile Gly Gly Thr Asn Lys Arg Ala Pro Gly Val Pro Ala Arg
        195                 200                 205

Phe Ser Gly Ser Leu Leu Gly Gly Lys Ala Ala Leu Thr Ile Ser Gly
    210                 215                 220

Ala Gln Pro Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ala Leu Trp Tyr Ser
225                 230                 235                 240

Asn His Trp Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Glu Pro
                245                 250                 255

Lys Ser Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Pro
            260                 265                 270

Val Ala Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr
        275                 280                 285

Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val
    290                 295                 300
```

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

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

Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu
            340                 345                 350

Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala
        355                 360                 365

Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro
    370                 375                 380

Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Gln Met Thr Lys Asn Gln
385                 390                 395                 400

Val Lys Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala
                405                 410                 415

Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr
            420                 425                 430

Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu
        435                 440                 445

Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser
    450                 455                 460

Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser
465                 470                 475                 480

Leu Ser Pro Gly Lys
                485
```

<210> 108
<211> 214
<212> Протеин
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> XENP18971 анти-CD38

<400> 108

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

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Asn Val Asp Thr Asn
```

```
            20                  25                  30

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

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

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

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

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

Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly
        115                 120                 125

Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala
    130                 135                 140

Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln
145                 150                 155                 160

Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser
                165                 170                 175

Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr
            180                 185                 190

Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser
        195                 200                 205

Phe Asn Arg Gly Glu Cys
    210


<210>  109
<211>  445
<212>  Протеин
<213>  Искусственная последовательность

<220>
<223>  XENP18969 анти-CD38

<400>  109

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

```
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Asp Phe Ser Arg Ser
            20                  25                  30

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

Ser Glu Ile Asn Pro Asp Ser Ser Thr Ile Asn Tyr Ala Thr Ser Val
    50                  55                  60

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

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

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

Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala
        115                 120                 125

Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu
    130                 135                 140

Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly
145                 150                 155                 160

Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser
                165                 170                 175

Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu
            180                 185                 190

Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asp Thr
        195                 200                 205

Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr
    210                 215                 220

Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Pro Val Ala Gly Pro Ser Val Phe Leu
225                 230                 235                 240

Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu
                245                 250                 255

Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Lys His Glu Asp Pro Glu Val Lys
            260                 265                 270
```

```
Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys
        275                 280                 285

Pro Arg Glu Glu Glu Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu
    290                 295                 300

Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys
305                 310                 315                 320

Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys
                325                 330                 335

Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser
            340                 345                 350

Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Asp Val Ser
        355                 360                 365

Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asp Gly Gln
    370                 375                 380

Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly
385                 390                 395                 400

Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Glu
                405                 410                 415

Gln Gly Asp Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn
            420                 425                 430

His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
        435                 440                 445
```

<210> 110
<211> 485
<212> Протеин
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> XENP18969 анти-CD38

<400> 110

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

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

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

```
        35                  40                  45

Gly 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

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

Tyr Cys Val Arg His Gly Asn Phe Gly Asp Ser Tyr Val Ser Trp Phe
            100                 105                 110

Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Lys Pro
        115                 120                 125

Gly Ser Gly Lys Pro Gly Ser Gly Lys Pro Gly Ser Gly Lys Pro Gly
    130                 135                 140

Ser Gln Ala Val Val Thr Gln Glu Pro Ser Leu Thr Val Ser Pro Gly
145                 150                 155                 160

Gly Thr Val Thr Leu Thr Cys Gly Ser Ser Thr Gly Ala Val Thr Thr
                165                 170                 175

Ser Asn Tyr Ala Asn Trp Val Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ser Pro Arg
            180                 185                 190

Gly Leu Ile Gly Gly Thr Asn Lys Arg Ala Pro Gly Val Pro Ala Arg
        195                 200                 205

Phe Ser Gly Ser Leu Leu Gly Gly Lys Ala Ala Leu Thr Ile Ser Gly
    210                 215                 220

Ala Gln Pro Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ala Leu Trp Tyr Ser
225                 230                 235                 240

Asn His Trp Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Glu Pro
                245                 250                 255

Lys Ser Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Pro
            260                 265                 270

Val Ala Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr
        275                 280                 285

Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val
```

```
    290                 295                 300

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

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

Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu
            340                 345                 350

Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala
        355                 360                 365

Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro
    370                 375                 380

Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Gln Met Thr Lys Asn Gln
385                 390                 395                 400

Val Lys Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala
                405                 410                 415

Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr
            420                 425                 430

Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu
        435                 440                 445

Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser
    450                 455                 460

Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser
465                 470                 475                 480

Leu Ser Pro Gly Lys
                485
```

<210> 111
<211> 214
<212> Протеин
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> XENP18969 анти-CD38

<400> 111

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

```
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Asn Val Asp Thr Trp
            20                  25                  30

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

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

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

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

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

Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly
        115                 120                 125

Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala
    130                 135                 140

Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln
145                 150                 155                 160

Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser
                165                 170                 175

Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr
            180                 185                 190

Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser
        195                 200                 205

Phe Asn Arg Gly Glu Cys
    210
```

<210> 112
<211> 445
<212> Протеин
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> XENP18970 анти-CD38

<400> 112

```
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
```

```
1               5                   10                  15

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

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

Ser Glu Ile Asn Pro Asp Ser Ser Thr Ile Asn Tyr Ala Thr Ser Val
    50                  55                  60

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

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

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

Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala
        115                 120                 125

Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu
    130                 135                 140

Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly
145                 150                 155                 160

Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser
                165                 170                 175

Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu
            180                 185                 190

Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asp Thr
        195                 200                 205

Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr
    210                 215                 220

Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Pro Val Ala Gly Pro Ser Val Phe Leu
225                 230                 235                 240

Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu
                245                 250                 255

Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Lys His Glu Asp Pro Glu Val Lys
```

```
            260                 265                 270

Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys
        275                 280                 285

Pro Arg Glu Glu Glu Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu
    290                 295                 300

Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys
305                 310                 315                 320

Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys
                325                 330                 335

Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser
            340                 345                 350

Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Asp Val Ser
        355                 360                 365

Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asp Gly Gln
    370                 375                 380

Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly
385                 390                 395                 400

Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Glu
                405                 410                 415

Gln Gly Asp Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn
            420                 425                 430

His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
        435                 440                 445


<210>  113
<211>  485
<212>  Протеин
<213>  Искусственная последовательность

<220>
<223>  XENP18970 анти-CD38

<400>  113

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

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

```
Ala Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
        35                  40                  45

Gly 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

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

Tyr Cys Val Arg His Gly Asn Phe Gly Asp Ser Tyr Val Ser Trp Phe
            100                 105                 110

Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Lys Pro
        115                 120                 125

Gly Ser Gly Lys Pro Gly Ser Gly Lys Pro Gly Ser Gly Lys Pro Gly
    130                 135                 140

Ser Gln Ala Val Val Thr Gln Glu Pro Ser Leu Thr Val Ser Pro Gly
145                 150                 155                 160

Gly Thr Val Thr Leu Thr Cys Gly Ser Ser Thr Gly Ala Val Thr Thr
                165                 170                 175

Ser Asn Tyr Ala Asn Trp Val Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ser Pro Arg
            180                 185                 190

Gly Leu Ile Gly Gly Thr Asn Lys Arg Ala Pro Gly Val Pro Ala Arg
        195                 200                 205

Phe Ser Gly Ser Leu Leu Gly Gly Lys Ala Ala Leu Thr Ile Ser Gly
    210                 215                 220

Ala Gln Pro Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ala Leu Trp Tyr Ser
225                 230                 235                 240

Asn His Trp Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Glu Pro
                245                 250                 255

Lys Ser Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Pro
            260                 265                 270

Val Ala Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr
        275                 280                 285
```

```
Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val
    290                 295                 300

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

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

Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu
            340                 345                 350

Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala
        355                 360                 365

Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro
    370                 375                 380

Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Gln Met Thr Lys Asn Gln
385                 390                 395                 400

Val Lys Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala
                405                 410                 415

Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr
            420                 425                 430

Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu
        435                 440                 445

Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser
    450                 455                 460

Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser
465                 470                 475                 480

Leu Ser Pro Gly Lys
                485
```

<210> 114
<211> 214
<212> Протеин
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> XENP18970 анти-CD38

<400> 114

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

1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Asn Val Asp Thr Trp
20 25 30

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

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

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

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

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

Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly
115 120 125

Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala
130 135 140

Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln
145 150 155 160

Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser
165 170 175

Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr
180 185 190

Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser
195 200 205

Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210

<210> 115
<211> 445
<212> Протеин
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> XENP18972 анти-CD38

<400> 115

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

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

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

Ser Glu Ile Asn Pro Asp Ser Ser Thr Ile Asn Tyr Ala Thr Ser Val
    50                  55                  60

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

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

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

Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala
        115                 120                 125

Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu
    130                 135                 140

Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly
145                 150                 155                 160

Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser
                165                 170                 175

Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu
            180                 185                 190

Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asp Thr
        195                 200                 205

Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr
    210                 215                 220

Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Pro Val Ala Gly Pro Ser Val Phe Leu
225                 230                 235                 240

Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu
                245                 250                 255
```

```
Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Lys His Glu Asp Pro Glu Val Lys
            260                 265                 270

Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys
        275                 280                 285

Pro Arg Glu Glu Glu Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu
    290                 295                 300

Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys
305                 310                 315                 320

Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys
                325                 330                 335

Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser
            340                 345                 350

Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Asp Val Ser
        355                 360                 365

Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asp Gly Gln
    370                 375                 380

Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly
385                 390                 395                 400

Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Glu
                405                 410                 415

Gln Gly Asp Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn
            420                 425                 430

His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
        435                 440                 445
```

<210> 116
<211> 485
<212> Протеин
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> XENP18972 анти-CD38

<400> 116

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

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Thr Tyr
```

```
            20                  25                  30

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

Gly 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

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

Tyr Cys Val Arg His Gly Asn Phe Gly Asp Ser Tyr Val Ser Trp Phe
            100                 105                 110

Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Lys Pro
        115                 120                 125

Gly Ser Gly Lys Pro Gly Ser Gly Lys Pro Gly Ser Gly Lys Pro Gly
    130                 135                 140

Ser Gln Ala Val Val Thr Gln Glu Pro Ser Leu Thr Val Ser Pro Gly
145                 150                 155                 160

Gly Thr Val Thr Leu Thr Cys Gly Ser Ser Thr Gly Ala Val Thr Thr
                165                 170                 175

Ser Asn Tyr Ala Asn Trp Val Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ser Pro Arg
            180                 185                 190

Gly Leu Ile Gly Gly Thr Asn Lys Arg Ala Pro Gly Val Pro Ala Arg
        195                 200                 205

Phe Ser Gly Ser Leu Leu Gly Gly Lys Ala Ala Leu Thr Ile Ser Gly
    210                 215                 220

Ala Gln Pro Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ala Leu Trp Tyr Ser
225                 230                 235                 240

Asn His Trp Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Glu Pro
                245                 250                 255

Lys Ser Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Pro
            260                 265                 270

Val Ala Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr
```

```
        275                 280                 285

Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val
    290                 295                 300

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

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

Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu
            340                 345                 350

Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala
        355                 360                 365

Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro
    370                 375                 380

Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Gln Met Thr Lys Asn Gln
385                 390                 395                 400

Val Lys Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala
                405                 410                 415

Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr
            420                 425                 430

Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu
        435                 440                 445

Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser
    450                 455                 460

Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser
465                 470                 475                 480

Leu Ser Pro Gly Lys
                485
```

<210> 117
<211> 214
<212> Протеин
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> XENP18972 анти-CD38

<400> 117

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

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Asn Val Asp Thr Asn
            20                  25                  30

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

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

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

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

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

Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly
        115                 120                 125

Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala
    130                 135                 140

Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln
145                 150                 155                 160

Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser
                165                 170                 175

Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr
            180                 185                 190

Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser
        195                 200                 205

Phe Asn Arg Gly Glu Cys
    210
```

<210> 118
<211> 445
<212> Протеин
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> XENP18973 анти-CD38

<400> 118

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

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

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

Ser Glu Ile Asn Pro Asp Ser Ser Thr Ile Asn Tyr Ala Thr Ser Val
50 55 60

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

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

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

Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala
115 120 125

Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu
130 135 140

Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly
145 150 155 160

Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser
165 170 175

Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu
180 185 190

Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asp Thr
195 200 205

Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr
210 215 220

Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Pro Val Ala Gly Pro Ser Val Phe Leu
225 230 235 240

Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu

245 250 255

Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Lys His Glu Asp Pro Glu Val Lys
260 265 270

Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys
275 280 285

Pro Arg Glu Glu Glu Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu
290 295 300

Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys
305 310 315 320

Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys
325 330 335

Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser
340 345 350

Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Asp Val Ser
355 360 365

Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asp Gly Gln
370 375 380

Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly
385 390 395 400

Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Glu
405 410 415

Gln Gly Asp Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn
420 425 430

His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
435 440 445

<210> 119
<211> 485
<212> Протеин
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> XENP18973 анти-CD38

<400> 119

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

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

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

Gly 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

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

Tyr Cys Val Arg His Gly Asn Phe Gly Asp Ser Tyr Val Ser Trp Phe
            100                 105                 110

Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Lys Pro
        115                 120                 125

Gly Ser Gly Lys Pro Gly Ser Gly Lys Pro Gly Ser Gly Lys Pro Gly
    130                 135                 140

Ser Gln Ala Val Val Thr Gln Glu Pro Ser Leu Thr Val Ser Pro Gly
145                 150                 155                 160

Gly Thr Val Thr Leu Thr Cys Gly Ser Ser Thr Gly Ala Val Thr Thr
                165                 170                 175

Ser Asn Tyr Ala Asn Trp Val Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ser Pro Arg
            180                 185                 190

Gly Leu Ile Gly Gly Thr Asn Lys Arg Ala Pro Gly Val Pro Ala Arg
        195                 200                 205

Phe Ser Gly Ser Leu Leu Gly Gly Lys Ala Ala Leu Thr Ile Ser Gly
    210                 215                 220

Ala Gln Pro Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ala Leu Trp Tyr Ser
225                 230                 235                 240

Asn His Trp Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Glu Pro
                245                 250                 255

Lys Ser Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Pro
            260                 265                 270
```

```
Val Ala Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr
        275                 280                 285

Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val
    290                 295                 300

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

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

Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu
            340                 345                 350

Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala
        355                 360                 365

Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro
    370                 375                 380

Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Gln Met Thr Lys Asn Gln
385                 390                 395                 400

Val Lys Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala
                405                 410                 415

Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr
            420                 425                 430

Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu
        435                 440                 445

Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser
    450                 455                 460

Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser
465                 470                 475                 480

Leu Ser Pro Gly Lys
                485
```

<210> 120
<211> 214
<212> Протеин
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> XENP18973 анти-CD38

<400> 120

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

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Asn Val Asp Thr Asn
20 25 30

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

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

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

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

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

Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly
115 120 125

Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala
130 135 140

Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln
145 150 155 160

Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser
165 170 175

Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr
180 185 190

Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser
195 200 205

Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210

<210> 121
<211> 445
<212> Протеин
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> XENP15055 анти-CD38

<400> 121

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

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

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

Ser Glu Ile Asn Pro Asp Ser Ser Thr Ile Asn Tyr Ala Thr Ser Val
    50                  55                  60

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

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

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

Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala
        115                 120                 125

Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu
    130                 135                 140

Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly
145                 150                 155                 160

Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser
                165                 170                 175

Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu
            180                 185                 190

Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asp Thr
        195                 200                 205

Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr
    210                 215                 220

Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Pro Val Ala Gly Pro Ser Val Phe Leu
225                 230                 235                 240
```

```
Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu
                245                 250                 255

Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Lys His Glu Asp Pro Glu Val Lys
            260                 265                 270

Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys
        275                 280                 285

Pro Arg Glu Glu Glu Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu
    290                 295                 300

Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys
305                 310                 315                 320

Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys
                325                 330                 335

Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser
            340                 345                 350

Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Asp Val Ser
        355                 360                 365

Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asp Gly Gln
    370                 375                 380

Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly
385                 390                 395                 400

Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Glu
                405                 410                 415

Gln Gly Asp Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn
            420                 425                 430

His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
        435                 440                 445
```

<210> 122
<211> 485
<212> Протеин
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> XENP15055 анти-CD38

<400> 122

```
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
```

1 5 10 15

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

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

Gly 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

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

Tyr Cys Val Arg His Gly Asn Phe Gly Asp Ser Tyr Val Ser Trp Phe
100 105 110

Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Lys Pro
115 120 125

Gly Ser Gly Lys Pro Gly Ser Gly Lys Pro Gly Ser Gly Lys Pro Gly
130 135 140

Ser Gln Ala Val Val Thr Gln Glu Pro Ser Leu Thr Val Ser Pro Gly
145 150 155 160

Gly Thr Val Thr Leu Thr Cys Gly Ser Ser Thr Gly Ala Val Thr Thr
165 170 175

Ser Asn Tyr Ala Asn Trp Val Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ser Pro Arg
180 185 190

Gly Leu Ile Gly Gly Thr Asn Lys Arg Ala Pro Gly Val Pro Ala Arg
195 200 205

Phe Ser Gly Ser Leu Leu Gly Gly Lys Ala Ala Leu Thr Ile Ser Gly
210 215 220

Ala Gln Pro Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ala Leu Trp Tyr Ser
225 230 235 240

Asn His Trp Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Glu Pro
245 250 255

Lys Ser Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Pro

```
            260                 265                 270

Val Ala Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr
        275                 280                 285

Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val
    290                 295                 300

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

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

Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu
            340                 345                 350

Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala
        355                 360                 365

Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro
    370                 375                 380

Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Gln Met Thr Lys Asn Gln
385                 390                 395                 400

Val Lys Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala
                405                 410                 415

Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr
            420                 425                 430

Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu
        435                 440                 445

Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser
    450                 455                 460

Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser
465                 470                 475                 480

Leu Ser Pro Gly Lys
                485
```

<210> 123
<211> 214
<212> Протеин
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> XENP15055 анти-CD38

<400> 123

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


Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Asn Val Asp Thr Asn
            20                  25                  30


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


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


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


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


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


Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly
        115                 120                 125


Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala
    130                 135                 140


Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln
145                 150                 155                 160


Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser
                165                 170                 175


Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr
            180                 185                 190


Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser
        195                 200                 205


Phe Asn Arg Gly Glu Cys
    210
```

<210> 124
<211> 445
<212> Протеин

<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> XENP13544 анти-CD38

<400> 124

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

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

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

Ser Glu Ile Asn Pro Asp Ser Ser Thr Ile Asn Tyr Ala Thr Ser Val
    50                  55                  60

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

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

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

Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala
        115                 120                 125

Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu
    130                 135                 140

Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly
145                 150                 155                 160

Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser
                165                 170                 175

Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu
            180                 185                 190

Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asp Thr
        195                 200                 205

Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr
    210                 215                 220

Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Pro Val Ala Gly Pro Ser Val Phe Leu
```

225 230 235 240

Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu
245 250 255

Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Lys His Glu Asp Pro Glu Val Lys
260 265 270

Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys
275 280 285

Pro Arg Glu Glu Glu Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu
290 295 300

Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys
305 310 315 320

Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys
325 330 335

Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser
340 345 350

Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Asp Val Ser
355 360 365

Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asp Gly Gln
370 375 380

Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly
385 390 395 400

Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Glu
405 410 415

Gln Gly Asp Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn
420 425 430

His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
435 440 445

<210> 125
<211> 485
<212> Протеин
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> XENP13544 анти-CD38

<400> 125

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

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

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

Gly 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

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

Tyr Cys Val Arg His Gly Asn Phe Gly Asp Ser Tyr Val Ser Trp Phe
            100                 105                 110

Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Lys Pro
        115                 120                 125

Gly Ser Gly Lys Pro Gly Ser Gly Lys Pro Gly Ser Gly Lys Pro Gly
    130                 135                 140

Ser Gln Ala Val Val Thr Gln Glu Pro Ser Leu Thr Val Ser Pro Gly
145                 150                 155                 160

Gly Thr Val Thr Leu Thr Cys Gly Ser Ser Thr Gly Ala Val Thr Thr
                165                 170                 175

Ser Asn Tyr Ala Asn Trp Val Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ser Pro Arg
            180                 185                 190

Gly Leu Ile Gly Gly Thr Asn Lys Arg Ala Pro Gly Val Pro Ala Arg
        195                 200                 205

Phe Ser Gly Ser Leu Leu Gly Gly Lys Ala Ala Leu Thr Ile Ser Gly
    210                 215                 220

Ala Gln Pro Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ala Leu Trp Tyr Ser
225                 230                 235                 240

Asn His Trp Val Phe Gly Cys Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Glu Pro
                245                 250                 255
```

```
Lys Ser Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Pro
            260                 265                 270

Val Ala Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr
        275                 280                 285

Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val
    290                 295                 300

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

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

Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu
            340                 345                 350

Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala
        355                 360                 365

Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro
    370                 375                 380

Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Gln Met Thr Lys Asn Gln
385                 390                 395                 400

Val Lys Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala
                405                 410                 415

Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr
            420                 425                 430

Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu
        435                 440                 445

Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser
    450                 455                 460

Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser
465                 470                 475                 480

Leu Ser Pro Gly Lys
                485
```

<210> 126
<211> 214
<212> Протеин

<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> XENP13544 анти-CD38

<400> 126

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

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Asn Val Asp Thr Asn
            20                  25                  30

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

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

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

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

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

Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly
        115                 120                 125

Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala
    130                 135                 140

Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln
145                 150                 155                 160

Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser
                165                 170                 175

Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr
            180                 185                 190

Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser
        195                 200                 205

Phe Asn Arg Gly Glu Cys
    210
```

<210> 127

<211> 445
<212> Протеин
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> XENP13694 анти-CD38

<400> 127

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


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


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


Ser Glu Ile Asn Pro Gln Ser Ser Thr Ile Asn Tyr Ala Thr Ser Val
    50                  55                  60


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


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


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


Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala
        115                 120                 125


Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu
    130                 135                 140


Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly
145                 150                 155                 160


Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser
                165                 170                 175


Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu
            180                 185                 190


Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asp Thr
        195                 200                 205


Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr
    210                 215                 220
```

```
Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Pro Val Ala Gly Pro Ser Val Phe Leu
225                 230                 235                 240

Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu
                245                 250                 255

Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Lys His Glu Asp Pro Glu Val Lys
            260                 265                 270

Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys
        275                 280                 285

Pro Arg Glu Glu Glu Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu
    290                 295                 300

Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys
305                 310                 315                 320

Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys
                325                 330                 335

Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser
            340                 345                 350

Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Asp Val Ser
        355                 360                 365

Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asp Gly Gln
    370                 375                 380

Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly
385                 390                 395                 400

Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Glu
                405                 410                 415

Gln Gly Asp Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn
            420                 425                 430

His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
        435                 440                 445
```

<210> 128
<211> 485
<212> Протеин
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> XENP13694 анти-CD38

<400> 128

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

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

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

Gly 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

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

Tyr Cys Val Arg His Gly Asn Phe Gly Asp Ser Tyr Val Ser Trp Phe
100 105 110

Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Lys Pro
115 120 125

Gly Ser Gly Lys Pro Gly Ser Gly Lys Pro Gly Ser Gly Lys Pro Gly
130 135 140

Ser Gln Ala Val Val Thr Gln Glu Pro Ser Leu Thr Val Ser Pro Gly
145 150 155 160

Gly Thr Val Thr Leu Thr Cys Gly Ser Ser Thr Gly Ala Val Thr Thr
165 170 175

Ser Asn Tyr Ala Asn Trp Val Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ser Pro Arg
180 185 190

Gly Leu Ile Gly Gly Thr Asn Lys Arg Ala Pro Gly Val Pro Ala Arg
195 200 205

Phe Ser Gly Ser Leu Leu Gly Gly Lys Ala Ala Leu Thr Ile Ser Gly
210 215 220

Ala Gln Pro Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ala Leu Trp Tyr Ser
225 230 235 240

Asn His Trp Val Phe Gly Cys Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Glu Pro

245 250 255

Lys Ser Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Pro
260 265 270

Val Ala Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr
275 280 285

Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val
290 295 300

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

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

Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu
340 345 350

Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala
355 360 365

Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro
370 375 380

Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Gln Met Thr Lys Asn Gln
385 390 395 400

Val Lys Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala
405 410 415

Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr
420 425 430

Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu
435 440 445

Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser
450 455 460

Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser
465 470 475 480

Leu Ser Pro Gly Lys
485

<210> 129

<211> 214
<212> Протеин
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> XENP13694 анти-CD38

<400> 129

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

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Asn Val Asp Thr Trp
20 25 30

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

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

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

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

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

Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly
115 120 125

Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala
130 135 140

Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln
145 150 155 160

Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser
165 170 175

Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr
180 185 190

Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser
195 200 205

Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210

<210> 130
<211> 207
<212> Протеин
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> CD3E человеческих Т-клеток

<400> 130

Met Gln Ser Gly Thr His Trp Arg Val Leu Gly Leu Cys Leu Leu Ser
1 5 10 15

Val Gly Val Trp Gly Gln Asp Gly Asn Glu Glu Met Gly Gly Ile Thr
20 25 30

Gln Thr Pro Tyr Lys Val Ser Ile Ser Gly Thr Thr Val Ile Leu Thr
35 40 45

Cys Pro Gln Tyr Pro Gly Ser Glu Ile Leu Trp Gln His Asn Asp Lys
50 55 60

Asn Ile Gly Gly Asp Glu Asp Asp Lys Asn Ile Gly Ser Asp Glu Asp
65 70 75 80

His Leu Ser Leu Lys Glu Phe Ser Glu Leu Glu Gln Ser Gly Tyr Tyr
85 90 95

Val Cys Tyr Pro Arg Gly Ser Lys Pro Glu Asp Ala Asn Phe Tyr Leu
100 105 110

Tyr Leu Arg Ala Arg Val Cys Glu Asn Cys Met Glu Met Asp Val Met
115 120 125

Ser Val Ala Thr Ile Val Ile Val Asp Ile Cys Ile Thr Gly Gly Leu
130 135 140

Leu Leu Leu Val Tyr Tyr Trp Ser Lys Asn Arg Lys Ala Lys Ala Lys
145 150 155 160

Pro Val Thr Arg Gly Ala Gly Ala Gly Gly Arg Gln Arg Gly Gln Asn
165 170 175

Lys Glu Arg Pro Pro Pro Val Pro Asn Pro Asp Tyr Glu Pro Ile Arg
180 185 190

Lys Gly Gln Arg Asp Leu Tyr Ser Gly Leu Asn Gln Arg Arg Ile
195 200 205

<210> 131

<211> 300
<212> Протеин
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Последовательность CD38 человека

<400> 131

Met Ala Asn Cys Glu Phe Ser Pro Val Ser Gly Asp Lys Pro Cys Cys
1 5 10 15

Arg Leu Ser Arg Arg Ala Gln Leu Cys Leu Gly Val Ser Ile Leu Val
20 25 30

Leu Ile Leu Val Val Val Leu Ala Val Val Val Pro Arg Trp Arg Gln
35 40 45

Gln Trp Ser Gly Pro Gly Thr Thr Lys Arg Phe Pro Glu Thr Val Leu
50 55 60

Ala Arg Cys Val Lys Tyr Thr Glu Ile His Pro Glu Met Arg His Val
65 70 75 80

Asp Cys Gln Ser Val Trp Asp Ala Phe Lys Gly Ala Phe Ile Ser Lys
85 90 95

His Pro Cys Asn Ile Thr Glu Glu Asp Tyr Gln Pro Leu Met Lys Leu
100 105 110

Gly Thr Gln Thr Val Pro Cys Asn Lys Ile Leu Leu Trp Ser Arg Ile
115 120 125

Lys Asp Leu Ala His Gln Phe Thr Gln Val Gln Arg Asp Met Phe Thr
130 135 140

Leu Glu Asp Thr Leu Leu Gly Tyr Leu Ala Asp Asp Leu Thr Trp Cys
145 150 155 160

Gly Glu Phe Asn Thr Ser Lys Ile Asn Tyr Gln Ser Cys Pro Asp Trp
165 170 175

Arg Lys Asp Cys Ser Asn Asn Pro Val Ser Val Phe Trp Lys Thr Val
180 185 190

Ser Arg Arg Phe Ala Glu Ala Ala Cys Asp Val Val His Val Met Leu
195 200 205

Asn Gly Ser Arg Ser Lys Ile Phe Asp Lys Asn Ser Thr Phe Gly Ser
210 215 220

```
Val Glu Val His Asn Leu Gln Pro Glu Lys Val Gln Thr Leu Glu Ala
225                 230                 235                 240

Trp Val Ile His Gly Gly Arg Glu Asp Ser Arg Asp Leu Cys Gln Asp
                245                 250                 255

Pro Thr Ile Lys Glu Leu Glu Ser Ile Ile Ser Lys Arg Asn Ile Gln
            260                 265                 270

Phe Ser Cys Lys Asn Ile Tyr Arg Pro Asp Lys Phe Leu Gln Cys Val
        275                 280                 285

Lys Asn Pro Glu Asp Ser Ser Cys Thr Ser Glu Ile
    290                 295                 300
```

<210> 132
<211> 258
<212> Протеин
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> ECD домен

<400> 132

```
Val Pro Arg Trp Arg Gln Gln Trp Ser Gly Pro Gly Thr Thr Lys Arg
1               5                   10                  15

Phe Pro Glu Thr Val Leu Ala Arg Cys Val Lys Tyr Thr Glu Ile His
            20                  25                  30

Pro Glu Met Arg His Val Asp Cys Gln Ser Val Trp Asp Ala Phe Lys
        35                  40                  45

Gly Ala Phe Ile Ser Lys His Pro Cys Asn Ile Thr Glu Glu Asp Tyr
    50                  55                  60

Gln Pro Leu Met Lys Leu Gly Thr Gln Thr Val Pro Cys Asn Lys Ile
65                  70                  75                  80

Leu Leu Trp Ser Arg Ile Lys Asp Leu Ala His Gln Phe Thr Gln Val
                85                  90                  95

Gln Arg Asp Met Phe Thr Leu Glu Asp Thr Leu Leu Gly Tyr Leu Ala
            100                 105                 110

Asp Asp Leu Thr Trp Cys Gly Glu Phe Asn Thr Ser Lys Ile Asn Tyr
        115                 120                 125

Gln Ser Cys Pro Asp Trp Arg Lys Asp Cys Ser Asn Asn Pro Val Ser
```

```
    130                 135                 140

Val Phe Trp Lys Thr Val Ser Arg Arg Phe Ala Glu Ala Ala Cys Asp
145                 150                 155                 160

Val Val His Val Met Leu Asn Gly Ser Arg Ser Lys Ile Phe Asp Lys
                165                 170                 175

Asn Ser Thr Phe Gly Ser Val Glu Val His Asn Leu Gln Pro Glu Lys
            180                 185                 190

Val Gln Thr Leu Glu Ala Trp Val Ile His Gly Gly Arg Glu Asp Ser
        195                 200                 205

Arg Asp Leu Cys Gln Asp Pro Thr Ile Lys Glu Leu Glu Ser Ile Ile
    210                 215                 220

Ser Lys Arg Asn Ile Gln Phe Ser Cys Lys Asn Ile Tyr Arg Pro Asp
225                 230                 235                 240

Lys Phe Leu Gln Cys Val Lys Asn Pro Glu Asp Ser Ser Cys Thr Ser
                245                 250                 255

Glu Ile
```

<210> 133
<211> 15
<212> Протеин
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Positive charged scFv linkers

<400> 133

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

<210> 134
<211> 18
<212> Протеин
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Положительно заряженные scFv линкеры

<400> 134

```
Gly Ser Thr Ser Gly Ser Gly Lys Pro Gly Ser Gly Glu Gly Ser Thr
1               5                   10                  15

Lys Gly
```

<210> 135
<211> 14
<212> Протеин
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Положительно заряженные scFv линкеры

<400> 135

Ile Arg Pro Arg Ala Ile Gly Gly Ser Lys Pro Arg Val Ala
1 5 10

<210> 136
<211> 15
<212> Протеин
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Положительно заряженные scFv линкеры

<400> 136

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

<210> 137
<211> 15
<212> Протеин
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Положительно заряженные scFv линкеры

<400> 137

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

<210> 138
<211> 15
<212> Протеин
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Положительно заряженные scFv линкеры

<400> 138

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

<210> 139
<211> 15
<212> Протеин
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Положительно заряженные scFv линкеры

<400> 139

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

<210> 140
<211> 15
<212> Протеин
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Положительно заряженные scFv линкеры

<400> 140

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

<210> 141
<211> 15
<212> Протеин
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Положительно заряженные scFv линкеры

<400> 141

Gly Lys Pro Gly Ser Gly Lys Pro Gly Ser Gly Lys Pro Gly Ser
1 5 10 15

<210> 142
<211> 20
<212> Протеин
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Положительно заряженные scFv линкеры

<400> 142

Gly Lys Pro Gly Ser Gly Lys Pro Gly Ser Gly Lys Pro Gly Ser Gly
1 5 10 15

Lys Pro Gly Ser
20

<210> 143
<211> 20
<212> Протеин
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Положительно заряженные scFv линкеры

<400> 143

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

Lys Gly Lys Ser
20

<210> 144
<211> 20
<212> Протеин
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Отрицательно заряженные scFv линкеры

<400> 144

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

Gly Gly Gly Ser
20

<210> 145
<211> 14
<212> Протеин
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Отрицательно заряженные scFv линкеры

<400> 145

Ser Thr Ala Gly Asp Thr His Leu Gly Gly Glu Asp Phe Asp
1 5 10

<210> 146
<211> 15
<212> Протеин
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Отрицательно заряженные scFv линкеры

<400> 146

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

<210> 147
<211> 15
<212> Протеин
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Отрицательно заряженные scFv линкеры

<400> 147

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

<210> 148
<211> 15
<212> Протеин
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Отрицательно заряженные scFv линкеры

<400> 148

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

<210> 149
<211> 15
<212> Протеин
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Отрицательно заряженные scFv линкеры

<400> 149

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

<210> 150
<211> 15
<212> Протеин
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Отрицательно заряженные scFv линкеры

<400> 150

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

<210> 151
<211> 20
<212> Протеин
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Отрицательно заряженные scFv линкеры

<400> 151

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

Glu Gly Glu Ser
20

<210> 152
<211> 15
<212> Протеин
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> scFv линкеры

<400> 152

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

<210> 153
<211> 20
<212> Протеин
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> scFv линкеры

<400> 153

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

Gly Gly Gly Ser
20

<210> 154
<211> 18
<212> Протеин
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> scFv линкеры

<400> 154

Gly Ser Thr Ser Gly Ser Gly Lys Pro Gly Ser Gly Glu Gly Ser Thr
1 5 10 15

Lys Gly

<210> 155
<211> 19
<212> Протеин
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> scFv линкеры

<400> 155

Pro Arg Gly Ala Ser Lys Ser Gly Ser Ala Ser Gln Thr Gly Ser Ala
1 5 10 15

Pro Gly Ser

<210> 156
<211> 19
<212> Протеин
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> scFv линкеры

<400> 156

Gly Thr Ala Ala Ala Gly Ala Gly Ala Ala Gly Gly Ala Ala Ala Gly
1 5 10 15

Ala Ala Gly

<210> 157
<211> 19
<212> Протеин
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> scFv линкеры

<400> 157

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

Gly Gly Gly

<210> 158
<211> 20
<212> Протеин
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> scFv линкеры

<400> 158

Gly Lys Pro Gly Ser Gly Lys Pro Gly Ser Gly Lys Pro Gly Ser Gly
1 5 10 15

Lys Pro Gly Ser
20

<210> 159
<211> 445
<212> Протеин
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> XENP14419 анти-CD38

<400> 159

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

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

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

Ser Glu Ile Asn Pro Asp Ser Ser Thr Ile Asn Tyr Ala Thr Ser Val
    50                  55                  60

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

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

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

Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala
        115                 120                 125

Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu
    130                 135                 140

Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly
145                 150                 155                 160

Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser
                165                 170                 175

Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu
            180                 185                 190

Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asp Thr
        195                 200                 205

Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr
    210                 215                 220

Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Pro Val Ala Gly Pro Ser Val Phe Leu
225                 230                 235                 240
```

```
Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu
                245                 250                 255

Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Lys His Glu Asp Pro Glu Val Lys
            260                 265                 270

Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys
        275                 280                 285

Pro Arg Glu Glu Glu Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu
    290                 295                 300

Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys
305                 310                 315                 320

Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys
                325                 330                 335

Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser
            340                 345                 350

Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Asp Val Ser
        355                 360                 365

Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asp Gly Gln
    370                 375                 380

Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly
385                 390                 395                 400

Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Glu
                405                 410                 415

Gln Gly Asp Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn
            420                 425                 430

His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
        435                 440                 445
```

<210> 160
<211> 714
<212> Протеин
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> XENP14419 анти-CD38

<400> 160

```
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
```

1 5 10 15

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

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

Ser Glu Ile Asn Pro Asp Ser Ser Thr Ile Asn Tyr Ala Thr Ser Val
50 55 60

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

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

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

Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala
115 120 125

Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu
130 135 140

Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly
145 150 155 160

Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser
165 170 175

Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu
180 185 190

Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr
195 200 205

Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr
210 215 220

Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Pro Val Ala Gly Pro Ser Val Phe Leu
225 230 235 240

Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu
245 250 255

Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Lys His Glu Asp Pro Glu Val Lys

```
            260                 265                 270

Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys
        275                 280                 285

Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu
    290                 295                 300

Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys
305                 310                 315                 320

Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys
                325                 330                 335

Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser
            340                 345                 350

Arg Glu Gln Met Thr Lys Asn Gln Val Lys Leu Thr Cys Leu Val Lys
        355                 360                 365

Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln
    370                 375                 380

Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly
385                 390                 395                 400

Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln
                405                 410                 415

Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn
            420                 425                 430

His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys Gly Gly Gly
        435                 440                 445

Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu
    450                 455                 460

Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu
465                 470                 475                 480

Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Thr Tyr Ala Met Asn Trp
                485                 490                 495

Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Gly Arg Ile Arg
            500                 505                 510

Ser Lys Tyr Asn Asn Tyr Ala Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly
```

515 520 525

Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Asn Thr Leu Tyr Leu Gln
530 535 540

Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Val Arg
545 550 555 560

His Gly Asn Phe Gly Asp Ser Tyr Val Ser Trp Phe Ala Tyr Trp Gly
565 570 575

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Lys Pro Gly Ser Gly Lys
580 585 590

Pro Gly Ser Gly Lys Pro Gly Ser Gly Lys Pro Gly Ser Gln Ala Val
595 600 605

Val Thr Gln Glu Pro Ser Leu Thr Val Ser Pro Gly Gly Thr Val Thr
610 615 620

Leu Thr Cys Gly Ser Ser Thr Gly Ala Val Thr Thr Ser Asn Tyr Ala
625 630 635 640

Asn Trp Val Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ser Pro Arg Gly Leu Ile Gly
645 650 655

Gly Thr Asn Lys Arg Ala Pro Gly Val Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser
660 665 670

Leu Leu Gly Gly Lys Ala Ala Leu Thr Ile Ser Gly Ala Gln Pro Glu
675 680 685

Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ala Leu Trp Tyr Ser Asn His Trp Val
690 695 700

Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu
705 710

<210> 161
<211> 214
<212> Протеин
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> XENP14419 анти-CD38

<400> 161

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

```
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Asn Val Asp Thr Asn
            20                  25                  30

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

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

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

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

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

Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly
        115                 120                 125

Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala
    130                 135                 140

Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln
145                 150                 155                 160

Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser
                165                 170                 175

Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr
            180                 185                 190

Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser
        195                 200                 205

Phe Asn Arg Gly Glu Cys
    210
```

<210> 162
<211> 585
<212> Протеин
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> XENP14420 анти-CD38

<400> 162

```
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
```

```
1               5                   10                  15

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

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

Ser Glu Ile Asn Pro Asp Ser Ser Thr Ile Asn Tyr Ala Thr Ser Val
    50                  55                  60

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

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

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

Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala
        115                 120                 125

Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu
    130                 135                 140

Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly
145                 150                 155                 160

Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser
                165                 170                 175

Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu
            180                 185                 190

Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asp Thr
        195                 200                 205

Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr
    210                 215                 220

Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Pro Val Ala Gly Pro Ser Val Phe Leu
225                 230                 235                 240

Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu
                245                 250                 255

Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Lys His Glu Asp Pro Glu Val Lys
```

```
            260                 265                 270

Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys
        275                 280                 285

Pro Arg Glu Glu Glu Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu
    290                 295                 300

Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys
305                 310                 315                 320

Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys
                325                 330                 335

Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser
            340                 345                 350

Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Asp Val Ser
        355                 360                 365

Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asp Gly Gln
    370                 375                 380

Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly
385                 390                 395                 400

Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Glu
                405                 410                 415

Gln Gly Asp Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn
            420                 425                 430

His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys Gly Gly Gly
        435                 440                 445

Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu
    450                 455                 460

Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu
465                 470                 475                 480

Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Thr Tyr Ala Met Asn Trp
                485                 490                 495

Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Gly Arg Ile Arg
            500                 505                 510

Ser Lys Tyr Asn Asn Tyr Ala Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly
```

```
        515                 520                 525

Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Asn Thr Leu Tyr Leu Gln
    530                 535                 540

Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Val Arg
545                 550                 555                 560

His Gly Asn Phe Gly Asp Ser Tyr Val Ser Trp Phe Ala Tyr Trp Gly
                565                 570                 575

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
            580                 585
```

<210> 163
<211> 569
<212> Протеин
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> XENP14420 анти-CD38

<400> 163

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

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

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

Ser Glu Ile Asn Pro Asp Ser Ser Thr Ile Asn Tyr Ala Thr Ser Val
    50                  55                  60

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

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

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

Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala
        115                 120                 125

Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu
    130                 135                 140
```

```
Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly
145                 150                 155                 160

Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser
                165                 170                 175

Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu
            180                 185                 190

Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr
        195                 200                 205

Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr
    210                 215                 220

Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Pro Val Ala Gly Pro Ser Val Phe Leu
225                 230                 235                 240

Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu
                245                 250                 255

Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Lys His Glu Asp Pro Glu Val Lys
            260                 265                 270

Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys
        275                 280                 285

Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu
    290                 295                 300

Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys
305                 310                 315                 320

Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys
                325                 330                 335

Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser
            340                 345                 350

Arg Glu Gln Met Thr Lys Asn Gln Val Lys Leu Thr Cys Leu Val Lys
        355                 360                 365

Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln
    370                 375                 380

Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly
385                 390                 395                 400
```

Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln
405 410 415

Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn
420 425 430

His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys Gly Gly Gly
435 440 445

Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gln Ala Val Val
450 455 460

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

Thr Cys Gly Ser Ser Thr Gly Ala Val Thr Thr Ser Asn Tyr Ala Asn
485 490 495

Trp Val Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ser Pro Arg Gly Leu Ile Gly Gly
500 505 510

Thr Asn Lys Arg Ala Pro Gly Val Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser Leu
515 520 525

Leu Gly Gly Lys Ala Ala Leu Thr Ile Ser Gly Ala Gln Pro Glu Asp
530 535 540

Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ala Leu Trp Tyr Ser Asn His Trp Val Phe
545 550 555 560

Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu
565

<210> 164
<211> 214
<212> Протеин
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> XENP14420 анти-CD38

<400> 164

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

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Asn Val Asp Thr Asn
20 25 30

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

```
        35                  40                  45

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

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

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

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

Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly
        115                 120                 125

Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala
    130                 135                 140

Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln
145                 150                 155                 160

Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser
                165                 170                 175

Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr
            180                 185                 190

Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser
        195                 200                 205

Phe Asn Arg Gly Glu Cys
    210


<210>  165
<211>  445
<212>  Протеин
<213>  Искусственная последовательность

<220>
<223>  XENP14421 анти-CD38

<400>  165

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

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Asp Phe Ser Arg Ser
            20                  25                  30
```

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

Ser Glu Ile Asn Pro Asp Ser Ser Thr Ile Asn Tyr Ala Thr Ser Val
    50                  55                  60

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

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

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

Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala
        115                 120                 125

Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu
    130                 135                 140

Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly
145                 150                 155                 160

Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser
                165                 170                 175

Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu
            180                 185                 190

Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asp Thr
        195                 200                 205

Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr
    210                 215                 220

Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Pro Val Ala Gly Pro Ser Val Phe Leu
225                 230                 235                 240

Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu
                245                 250                 255

Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Lys His Glu Asp Pro Glu Val Lys
            260                 265                 270

Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys
        275                 280                 285
```

```
Pro Arg Glu Glu Glu Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu
    290                 295                 300

Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys
305                 310                 315                 320

Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys
                325                 330                 335

Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser
            340                 345                 350

Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Asp Val Ser
        355                 360                 365

Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asp Gly Gln
    370                 375                 380

Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly
385                 390                 395                 400

Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Glu
                405                 410                 415

Gln Gly Asp Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn
            420                 425                 430

His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
        435                 440                 445
```

<210> 166
<211> 718
<212> Протеин
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> XENP14421 анти-CD38

<400> 166

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

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

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

Ser Glu Ile Asn Pro Asp Ser Ser Thr Ile Asn Tyr Ala Thr Ser Val
```

```
    50                  55                  60

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

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

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

Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala
        115                 120                 125

Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu
    130                 135                 140

Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly
145                 150                 155                 160

Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser
                165                 170                 175

Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu
            180                 185                 190

Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr
        195                 200                 205

Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Gly Gly Gly Gly Ser
    210                 215                 220

Gly Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu
225                 230                 235                 240

Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe
                245                 250                 255

Thr Phe Ser Thr Tyr Ala Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys
            260                 265                 270

Gly Leu Glu Trp Val Gly Arg Ile Arg Ser Lys Tyr Asn Asn Tyr Ala
        275                 280                 285

Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp
    290                 295                 300

Asp Ser Lys Asn Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu
```

305 310 315 320

Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Val Arg His Gly Asn Phe Gly Asp Ser
325 330 335

Tyr Val Ser Trp Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val
340 345 350

Ser Ser Gly Lys Pro Gly Ser Gly Lys Pro Gly Ser Gly Lys Pro Gly
355 360 365

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

Thr Val Ser Pro Gly Gly Thr Val Thr Leu Thr Cys Gly Ser Ser Thr
385 390 395 400

Gly Ala Val Thr Thr Ser Asn Tyr Ala Asn Trp Val Gln Gln Lys Pro
405 410 415

Gly Lys Ser Pro Arg Gly Leu Ile Gly Gly Thr Asn Lys Arg Ala Pro
420 425 430

Gly Val Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser Leu Leu Gly Gly Lys Ala Ala
435 440 445

Leu Thr Ile Ser Gly Ala Gln Pro Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys
450 455 460

Ala Leu Trp Tyr Ser Asn His Trp Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu
465 470 475 480

Thr Val Leu Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Lys Thr His
485 490 495

Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Pro Val Ala Gly Pro Ser Val Phe
500 505 510

Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro
515 520 525

Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Lys His Glu Asp Pro Glu Val
530 535 540

Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr
545 550 555 560

Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val

565 570 575

Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys
580 585 590

Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser
595 600 605

Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro
610 615 620

Ser Arg Glu Gln Met Thr Lys Asn Gln Val Lys Leu Thr Cys Leu Val
625 630 635 640

Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly
645 650 655

Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp
660 665 670

Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp
675 680 685

Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His
690 695 700

Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
705 710 715

<210> 167
<211> 214
<212> Протеин
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> XENP14421 анти-CD38

<400> 167

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

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Asn Val Asp Thr Asn
20 25 30

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

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

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

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

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

Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly
        115                 120                 125

Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala
    130                 135                 140

Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln
145                 150                 155                 160

Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser
                165                 170                 175

Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr
            180                 185                 190

Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser
        195                 200                 205

Phe Asn Arg Gly Glu Cys
    210
```

<210> 168
<211> 231
<212> Протеин
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> XENP14422 анти-CD38

<400> 168

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

Pro Pro Val Ala Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys
            20                  25                  30

Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val
        35                  40                  45

Asp Val Lys His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp
```

```
    50                  55                  60

Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Glu Tyr
65                  70                  75                  80

Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp
                85                  90                  95

Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu
            100                 105                 110

Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg
        115                 120                 125

Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys
    130                 135                 140

Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Asp Val Ser Gly Phe Tyr Pro Ser Asp
145                 150                 155                 160

Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asp Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys
                165                 170                 175

Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser
            180                 185                 190

Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Glu Gln Gly Asp Val Phe Ser
        195                 200                 205

Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser
    210                 215                 220

Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
225                 230


<210>  169
<211>  718
<212>  Протеин
<213>  Искусственная последовательность

<220>
<223>  XENP14422 анти-CD38

<400>  169

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

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Asp Phe Ser Arg Ser
            20                  25                  30
```

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

Ser Glu Ile Asn Pro Asp Ser Ser Thr Ile Asn Tyr Ala Thr Ser Val
    50                  55                  60

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

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

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

Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala
        115                 120                 125

Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu
    130                 135                 140

Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly
145                 150                 155                 160

Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser
                165                 170                 175

Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu
            180                 185                 190

Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr
        195                 200                 205

Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Gly Gly Gly Gly Ser
    210                 215                 220

Gly Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu
225                 230                 235                 240

Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe
                245                 250                 255

Thr Phe Ser Thr Tyr Ala Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys
            260                 265                 270

Gly Leu Glu Trp Val Gly Arg Ile Arg Ser Lys Tyr Asn Asn Tyr Ala
        275                 280                 285
```

```
Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp
    290                 295                 300

Asp Ser Lys Asn Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu
305                 310                 315                 320

Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Val Arg His Gly Asn Phe Gly Asp Ser
                325                 330                 335

Tyr Val Ser Trp Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val
            340                 345                 350

Ser Ser Gly Lys Pro Gly Ser Gly Lys Pro Gly Ser Gly Lys Pro Gly
        355                 360                 365

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

Thr Val Ser Pro Gly Gly Thr Val Thr Leu Thr Cys Gly Ser Ser Thr
385                 390                 395                 400

Gly Ala Val Thr Thr Ser Asn Tyr Ala Asn Trp Val Gln Gln Lys Pro
                405                 410                 415

Gly Lys Ser Pro Arg Gly Leu Ile Gly Gly Thr Asn Lys Arg Ala Pro
            420                 425                 430

Gly Val Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser Leu Leu Gly Gly Lys Ala Ala
        435                 440                 445

Leu Thr Ile Ser Gly Ala Gln Pro Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys
    450                 455                 460

Ala Leu Trp Tyr Ser Asn His Trp Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu
465                 470                 475                 480

Thr Val Leu Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Lys Thr His
                485                 490                 495

Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Pro Val Ala Gly Pro Ser Val Phe
            500                 505                 510

Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro
        515                 520                 525

Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Lys His Glu Asp Pro Glu Val
    530                 535                 540
```

```
Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr
545                 550                 555                 560

Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val
                565                 570                 575

Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys
            580                 585                 590

Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser
        595                 600                 605

Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro
    610                 615                 620

Ser Arg Glu Gln Met Thr Lys Asn Gln Val Lys Leu Thr Cys Leu Val
625                 630                 635                 640

Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly
                645                 650                 655

Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp
            660                 665                 670

Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp
        675                 680                 685

Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His
    690                 695                 700

Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
705                 710                 715
```

<210> 170
<211> 214
<212> Протеин
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> XENP14422 анти-CD38

<400> 170

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

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Asn Val Asp Thr Asn
            20                  25                  30

Val Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ser Pro Lys Ala Leu Ile
```

35 40 45

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

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

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

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

Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly
115 120 125

Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala
130 135 140

Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln
145 150 155 160

Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser
165 170 175

Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr
180 185 190

Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser
195 200 205

Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210

<210> 171
<211> 589
<212> Протеин
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> XENP14423 анти-CD38

<400> 171

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

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

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

Ser Glu Ile Asn Pro Asp Ser Ser Thr Ile Asn Tyr Ala Thr Ser Val
    50                  55                  60

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

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

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

Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala
        115                 120                 125

Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu
    130                 135                 140

Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly
145                 150                 155                 160

Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser
                165                 170                 175

Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu
            180                 185                 190

Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asp Thr
        195                 200                 205

Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Gly Gly Gly Gly Ser
    210                 215                 220

Gly Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu
225                 230                 235                 240

Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe
                245                 250                 255

Thr Phe Ser Thr Tyr Ala Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys
            260                 265                 270

Gly Leu Glu Trp Val Gly Arg Ile Arg Ser Lys Tyr Asn Asn Tyr Ala
        275                 280                 285
```

```
Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp
    290                 295                 300

Asp Ser Lys Asn Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu
305                 310                 315                 320

Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Val Arg His Gly Asn Phe Gly Asp Ser
                325                 330                 335

Tyr Val Ser Trp Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val
            340                 345                 350

Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Lys Thr His Thr
        355                 360                 365

Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Pro Val Ala Gly Pro Ser Val Phe Leu
    370                 375                 380

Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu
385                 390                 395                 400

Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Lys His Glu Asp Pro Glu Val Lys
                405                 410                 415

Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys
            420                 425                 430

Pro Arg Glu Glu Glu Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu
        435                 440                 445

Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys
    450                 455                 460

Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys
465                 470                 475                 480

Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser
                485                 490                 495

Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Asp Val Ser
            500                 505                 510

Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asp Gly Gln
        515                 520                 525

Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly
    530                 535                 540
```

```
Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Glu
545                 550                 555                 560


Gln Gly Asp Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn
                565                 570                 575


His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
            580                 585


<210>  172
<211>  573
<212>  Протеин
<213>  Искусственная последовательность

<220>
<223>  XENP14423 анти-CD38

<400>  172

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


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


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


Ser Glu Ile Asn Pro Asp Ser Ser Thr Ile Asn Tyr Ala Thr Ser Val
    50                  55                  60


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


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


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


Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala
        115                 120                 125


Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu
    130                 135                 140


Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly
145                 150                 155                 160


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

```
                165                 170                 175

Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu
            180                 185                 190

Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr
        195                 200                 205

Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Gly Gly Gly Gly Ser
    210                 215                 220

Gly Gly Gly Gly Ser Gln Ala Val Val Thr Gln Glu Pro Ser Leu Thr
225                 230                 235                 240

Val Ser Pro Gly Gly Thr Val Thr Leu Thr Cys Gly Ser Ser Thr Gly
                245                 250                 255

Ala Val Thr Thr Ser Asn Tyr Ala Asn Trp Val Gln Gln Lys Pro Gly
            260                 265                 270

Lys Ser Pro Arg Gly Leu Ile Gly Gly Thr Asn Lys Arg Ala Pro Gly
        275                 280                 285

Val Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser Leu Leu Gly Gly Lys Ala Ala Leu
    290                 295                 300

Thr Ile Ser Gly Ala Gln Pro Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ala
305                 310                 315                 320

Leu Trp Tyr Ser Asn His Trp Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr
                325                 330                 335

Val Leu Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Lys Thr His Thr
            340                 345                 350

Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Pro Val Ala Gly Pro Ser Val Phe Leu
        355                 360                 365

Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu
    370                 375                 380

Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Lys His Glu Asp Pro Glu Val Lys
385                 390                 395                 400

Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys
                405                 410                 415

Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu
```

420 425 430

Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys
435 440 445

Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys
450 455 460

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

Arg Glu Gln Met Thr Lys Asn Gln Val Lys Leu Thr Cys Leu Val Lys
485 490 495

Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln
500 505 510

Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly
515 520 525

Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln
530 535 540

Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn
545 550 555 560

His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
565 570

<210> 173
<211> 214
<212> Протеин
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> XENP14423 анти-CD38

<400> 173

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

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Asn Val Asp Thr Asn
20 25 30

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

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

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

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

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

Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly
        115                 120                 125

Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala
    130                 135                 140

Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln
145                 150                 155                 160

Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser
                165                 170                 175

Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr
            180                 185                 190

Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser
        195                 200                 205

Phe Asn Arg Gly Glu Cys
    210
```

<210> 174
<211> 231
<212> Протеин
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> XENP15427 анти-CD38

<400> 174

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

Pro Pro Val Ala Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys
            20                  25                  30

Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val
        35                  40                  45

Asp Val Lys His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp
```

50 55 60

Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Glu Tyr
65 70 75 80

Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp
85 90 95

Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu
100 105 110

Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg
115 120 125

Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys
130 135 140

Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Asp Val Ser Gly Phe Tyr Pro Ser Asp
145 150 155 160

Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asp Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys
165 170 175

Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser
180 185 190

Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Glu Gln Gly Asp Val Phe Ser
195 200 205

Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser
210 215 220

Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
225 230

<210> 175
<211> 714
<212> Протеин
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> XENP15427 анти-CD38

<400> 175

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

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

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

Ser Glu Ile Asn Pro Asp Ser Ser Thr Ile Asn Tyr Ala Thr Ser Val
    50                  55                  60

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

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

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

Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala
        115                 120                 125

Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu
    130                 135                 140

Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly
145                 150                 155                 160

Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser
                165                 170                 175

Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu
            180                 185                 190

Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr
        195                 200                 205

Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr
    210                 215                 220

Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Pro Val Ala Gly Pro Ser Val Phe Leu
225                 230                 235                 240

Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu
                245                 250                 255

Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Lys His Glu Asp Pro Glu Val Lys
            260                 265                 270

Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys
        275                 280                 285
```

```
Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu
    290                 295                 300

Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys
305                 310                 315                 320

Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys
                325                 330                 335

Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser
            340                 345                 350

Arg Glu Gln Met Thr Lys Asn Gln Val Lys Leu Thr Cys Leu Val Lys
        355                 360                 365

Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln
    370                 375                 380

Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly
385                 390                 395                 400

Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln
                405                 410                 415

Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn
            420                 425                 430

His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys Gly Gly Gly
        435                 440                 445

Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu
    450                 455                 460

Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu
465                 470                 475                 480

Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Thr Tyr Ala Met Ser Trp
                485                 490                 495

Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Gly Arg Ile Arg
            500                 505                 510

Ser Lys Tyr Asn Asn Tyr Ala Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly
        515                 520                 525

Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Asn Thr Leu Tyr Leu Gln
    530                 535                 540
```

```
Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Val Arg
545                 550                 555                 560

His Gly Asn Phe Gly Asp Ser Tyr Val Ser Trp Phe Ala Tyr Trp Gly
                565                 570                 575

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Lys Pro Gly Ser Gly Lys
            580                 585                 590

Pro Gly Ser Gly Lys Pro Gly Ser Gly Lys Pro Gly Ser Gln Ala Val
        595                 600                 605

Val Thr Gln Glu Pro Ser Leu Thr Val Ser Pro Gly Gly Thr Val Thr
    610                 615                 620

Leu Thr Cys Gly Ser Ser Thr Gly Ala Val Thr Thr Ser Asn Tyr Ala
625                 630                 635                 640

Asn Trp Val Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ser Pro Arg Gly Leu Ile Gly
                645                 650                 655

Gly Thr Asn Lys Arg Ala Pro Gly Val Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser
            660                 665                 670

Leu Leu Gly Gly Lys Ala Ala Leu Thr Ile Ser Gly Ala Gln Pro Glu
        675                 680                 685

Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ala Leu Trp Tyr Ser Asn His Trp Val
    690                 695                 700

Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu
705                 710


<210>  176
<211>  214
<212>  Протеин
<213>  Искусственная последовательность

<220>
<223>  XENP15427 анти-CD38

<400>  176

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

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Asn Val Asp Thr Asn
            20                  25                  30

Val Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ser Pro Lys Ala Leu Ile
```

35 40 45

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

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

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

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

Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly
115 120 125

Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala
130 135 140

Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln
145 150 155 160

Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser
165 170 175

Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr
180 185 190

Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser
195 200 205

Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210

<210> 177
<211> 231
<212> Протеин
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> XENP15428 анти-CD38

<400> 177

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

Pro Pro Val Ala Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys
20 25 30

```
Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val
        35                  40                  45

Asp Val Lys His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp
    50                  55                  60

Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Glu Tyr
65                  70                  75                  80

Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp
                85                  90                  95

Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu
            100                 105                 110

Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg
        115                 120                 125

Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys
    130                 135                 140

Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Asp Val Ser Gly Phe Tyr Pro Ser Asp
145                 150                 155                 160

Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asp Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys
                165                 170                 175

Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser
            180                 185                 190

Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Glu Gln Gly Asp Val Phe Ser
        195                 200                 205

Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser
    210                 215                 220

Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
225                 230
```

<210> 178
<211> 714
<212> Протеин
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> XENP15428 анти-CD38

<400> 178

```
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
```

1 5 10 15

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

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

Ser Glu Ile Asn Pro Asp Ser Ser Thr Ile Asn Tyr Ala Thr Ser Val
50 55 60

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

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

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

Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala
115 120 125

Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu
130 135 140

Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly
145 150 155 160

Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser
165 170 175

Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu
180 185 190

Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr
195 200 205

Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr
210 215 220

Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Pro Val Ala Gly Pro Ser Val Phe Leu
225 230 235 240

Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu
245 250 255

Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Lys His Glu Asp Pro Glu Val Lys

```
            260                 265                 270

Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys
        275                 280                 285

Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu
    290                 295                 300

Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys
305                 310                 315                 320

Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys
                325                 330                 335

Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser
            340                 345                 350

Arg Glu Gln Met Thr Lys Asn Gln Val Lys Leu Thr Cys Leu Val Lys
        355                 360                 365

Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln
    370                 375                 380

Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly
385                 390                 395                 400

Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln
                405                 410                 415

Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn
            420                 425                 430

His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys Gly Gly Gly
        435                 440                 445

Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu
    450                 455                 460

Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu
465                 470                 475                 480

Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Thr Tyr Ala Met Asn Trp
                485                 490                 495

Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Gly Arg Ile Arg
            500                 505                 510

Ser Lys Tyr Asn Asn Tyr Ala Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly
```

```
        515                 520                 525

Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Asn Thr Leu Tyr Leu Gln
    530                 535                 540

Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Val Arg
545                 550                 555                 560

His Gly Asn Phe Gly Asp Ser Tyr Val Ser Trp Phe Asp Tyr Trp Gly
                565                 570                 575

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Lys Pro Gly Ser Gly Lys
            580                 585                 590

Pro Gly Ser Gly Lys Pro Gly Ser Gly Lys Pro Gly Ser Gln Ala Val
        595                 600                 605

Val Thr Gln Glu Pro Ser Leu Thr Val Ser Pro Gly Gly Thr Val Thr
    610                 615                 620

Leu Thr Cys Gly Ser Ser Thr Gly Ala Val Thr Thr Ser Asn Tyr Ala
625                 630                 635                 640

Asn Trp Val Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ser Pro Arg Gly Leu Ile Gly
                645                 650                 655

Gly Thr Asn Lys Arg Ala Pro Gly Val Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser
            660                 665                 670

Leu Leu Gly Gly Lys Ala Ala Leu Thr Ile Ser Gly Ala Gln Pro Glu
        675                 680                 685

Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ala Leu Trp Tyr Ser Asn His Trp Val
    690                 695                 700

Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu
705                 710


<210>  179
<211>  214
<212>  Протеин
<213>  Искусственная последовательность

<220>
<223>  XENP15428 анти-CD38

<400>  179

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

```
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Asn Val Asp Thr Asn
            20                  25                  30

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

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

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

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

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

Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly
        115                 120                 125

Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala
    130                 135                 140

Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln
145                 150                 155                 160

Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser
                165                 170                 175

Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr
            180                 185                 190

Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser
        195                 200                 205

Phe Asn Arg Gly Glu Cys
    210
```

<210> 180
<211> 231
<212> Протеин
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> XENP15429 анти-CD38

<400> 180

```
Glu Pro Lys Ser Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala
```

```
1               5                   10                  15

Pro Pro Val Ala Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys
            20                  25                  30

Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val
        35                  40                  45

Asp Val Lys His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp
    50                  55                  60

Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Glu Tyr
65                  70                  75                  80

Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp
                85                  90                  95

Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu
            100                 105                 110

Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg
        115                 120                 125

Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys
    130                 135                 140

Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Asp Val Ser Gly Phe Tyr Pro Ser Asp
145                 150                 155                 160

Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asp Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys
                165                 170                 175

Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser
            180                 185                 190

Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Glu Gln Gly Asp Val Phe Ser
        195                 200                 205

Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser
    210                 215                 220

Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
225                 230
```

<210> 181
<211> 714
<212> Протеин
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> XENP15429 анти-CD38

<400> 181

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

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

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

Ser Glu Ile Asn Pro Asp Ser Ser Thr Ile Asn Tyr Ala Thr Ser Val
    50                  55                  60

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

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

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

Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala
        115                 120                 125

Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu
    130                 135                 140

Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly
145                 150                 155                 160

Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser
                165                 170                 175

Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu
            180                 185                 190

Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr
        195                 200                 205

Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr
    210                 215                 220

Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Pro Val Ala Gly Pro Ser Val Phe Leu
225                 230                 235                 240
```

```
Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu
                245                 250                 255

Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Lys His Glu Asp Pro Glu Val Lys
            260                 265                 270

Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys
        275                 280                 285

Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu
    290                 295                 300

Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys
305                 310                 315                 320

Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys
                325                 330                 335

Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser
            340                 345                 350

Arg Glu Gln Met Thr Lys Asn Gln Val Lys Leu Thr Cys Leu Val Lys
        355                 360                 365

Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln
    370                 375                 380

Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly
385                 390                 395                 400

Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln
                405                 410                 415

Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn
            420                 425                 430

His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys Gly Gly Gly
        435                 440                 445

Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu
    450                 455                 460

Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu
465                 470                 475                 480

Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Thr Tyr Ala Met Asn Trp
                485                 490                 495
```

```
Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Gly Arg Ile Arg
            500                 505                 510

Ser Lys Tyr Asn Asn Tyr Ala Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly
        515                 520                 525

Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Asn Thr Leu Tyr Leu Gln
    530                 535                 540

Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Val Arg
545                 550                 555                 560

His Gly Asn Phe Gly Asp Ser Tyr Val Ser Trp Phe Ala Tyr Trp Gly
                565                 570                 575

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Lys Pro Gly Ser Gly Lys
            580                 585                 590

Pro Gly Ser Gly Lys Pro Gly Ser Gly Lys Pro Gly Ser Gln Ala Val
        595                 600                 605

Val Thr Gln Glu Pro Ser Leu Thr Val Ser Pro Gly Gly Thr Val Thr
    610                 615                 620

Leu Thr Cys Gly Ser Ser Thr Gly Ala Val Thr Thr Ser Asn Tyr Ala
625                 630                 635                 640

Asn Trp Val Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ser Pro Arg Gly Leu Ile Gly
                645                 650                 655

Gly Thr Asn Lys Arg Ala Pro Gly Val Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser
            660                 665                 670

Leu Leu Gly Gly Lys Ala Ala Leu Thr Ile Ser Gly Ala Gln Pro Glu
        675                 680                 685

Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ala Leu Trp Tyr Ser Asn His Trp Val
    690                 695                 700

Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu
705                 710
```

<210> 182
<211> 214
<212> Протеин
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> XENP15429 анти-CD38

<400> 182

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

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Asn Val Asp Thr Asn
            20                  25                  30

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

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

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

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

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

Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly
        115                 120                 125

Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala
    130                 135                 140

Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln
145                 150                 155                 160

Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser
                165                 170                 175

Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr
            180                 185                 190

Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser
        195                 200                 205

Phe Asn Arg Gly Glu Cys
    210
```

<210> 183
<211> 231
<212> Протеин
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> XENP15430 анти-CD38

<400> 183

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

Pro Pro Val Ala Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys
            20                  25                  30

Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val
        35                  40                  45

Asp Val Lys His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp
    50                  55                  60

Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Glu Tyr
65                  70                  75                  80

Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp
                85                  90                  95

Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu
            100                 105                 110

Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg
        115                 120                 125

Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys
    130                 135                 140

Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Asp Val Ser Gly Phe Tyr Pro Ser Asp
145                 150                 155                 160

Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asp Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys
                165                 170                 175

Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser
            180                 185                 190

Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Glu Gln Gly Asp Val Phe Ser
        195                 200                 205

Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser
    210                 215                 220

Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
225                 230
```

<210> 184
<211> 718
<212> Протеин
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> XENP15430 анти-CD38

<400> 184

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


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


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


Ser Glu Ile Asn Pro Asp Ser Ser Thr Ile Asn Tyr Ala Thr Ser Val
    50                  55                  60


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


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


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


Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala
        115                 120                 125


Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu
    130                 135                 140


Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly
145                 150                 155                 160


Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser
                165                 170                 175


Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu
            180                 185                 190


Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr
        195                 200                 205


Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Gly Gly Gly Gly Ser
```

```
    210                 215                 220

Gly Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu
225                 230                 235                 240

Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe
                245                 250                 255

Thr Phe Ser Thr Tyr Ala Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys
            260                 265                 270

Gly Leu Glu Trp Val Gly Arg Ile Arg Ser Lys Tyr Asn Asn Tyr Ala
        275                 280                 285

Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp
    290                 295                 300

Asp Ser Lys Asn Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu
305                 310                 315                 320

Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Val Arg His Gly Asn Phe Gly Asp Ser
                325                 330                 335

Tyr Val Ser Trp Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val
            340                 345                 350

Ser Ser Gly Lys Pro Gly Ser Gly Lys Pro Gly Ser Gly Lys Pro Gly
        355                 360                 365

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

Thr Val Ser Pro Gly Gly Thr Val Thr Leu Thr Cys Gly Ser Ser Thr
385                 390                 395                 400

Gly Ala Val Thr Thr Ser Asn Tyr Ala Asn Trp Val Gln Gln Lys Pro
                405                 410                 415

Gly Lys Ser Pro Arg Gly Leu Ile Gly Gly Thr Asn Lys Arg Ala Pro
            420                 425                 430

Gly Val Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser Leu Leu Gly Gly Lys Ala Ala
        435                 440                 445

Leu Thr Ile Ser Gly Ala Gln Pro Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys
    450                 455                 460

Ala Leu Trp Tyr Ser Asn His Trp Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu
```

```
465                 470                 475                 480

Thr Val Leu Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Lys Thr His
                485                 490                 495

Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Pro Val Ala Gly Pro Ser Val Phe
            500                 505                 510

Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro
        515                 520                 525

Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Lys His Glu Asp Pro Glu Val
    530                 535                 540

Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr
545                 550                 555                 560

Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val
                565                 570                 575

Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys
            580                 585                 590

Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser
        595                 600                 605

Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro
    610                 615                 620

Ser Arg Glu Gln Met Thr Lys Asn Gln Val Lys Leu Thr Cys Leu Val
625                 630                 635                 640

Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly
                645                 650                 655

Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp
            660                 665                 670

Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp
        675                 680                 685

Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His
    690                 695                 700

Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
705                 710                 715
```

<210> 185

<211> 214
<212> Протеин
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> XENP15430 анти-CD38

<400> 185

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

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Asn Val Asp Thr Asn
20 25 30

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

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

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

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

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

Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly
115 120 125

Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala
130 135 140

Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln
145 150 155 160

Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser
165 170 175

Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr
180 185 190

Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser
195 200 205

Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210

<210> 186
<211> 231
<212> Протеин
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> XENP15431 анти-CD38

<400> 186

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

Pro Pro Val Ala Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys
20 25 30

Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val
35 40 45

Asp Val Lys His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp
50 55 60

Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Glu Tyr
65 70 75 80

Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp
85 90 95

Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu
100 105 110

Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg
115 120 125

Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys
130 135 140

Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Asp Val Ser Gly Phe Tyr Pro Ser Asp
145 150 155 160

Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asp Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys
165 170 175

Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser
180 185 190

Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Glu Gln Gly Asp Val Phe Ser
195 200 205

Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser

210 215 220

Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
225 230

<210> 187
<211> 718
<212> Протеин
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> XENP15431 анти-CD38

<400> 187

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

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

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

Ser Glu Ile Asn Pro Asp Ser Ser Thr Ile Asn Tyr Ala Thr Ser Val
50 55 60

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

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

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

Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala
115 120 125

Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu
130 135 140

Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly
145 150 155 160

Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser
165 170 175

Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu
180 185 190

```
Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr
        195                 200                 205

Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Gly Gly Gly Gly Ser
    210                 215                 220

Gly Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu
225                 230                 235                 240

Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe
                245                 250                 255

Thr Phe Ser Thr Tyr Ala Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys
            260                 265                 270

Gly Leu Glu Trp Val Gly Arg Ile Arg Ser Lys Tyr Asn Asn Tyr Ala
        275                 280                 285

Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp
    290                 295                 300

Asp Ser Lys Asn Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu
305                 310                 315                 320

Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Val Arg His Gly Asn Phe Gly Asp Ser
                325                 330                 335

Tyr Val Ser Trp Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val
            340                 345                 350

Ser Ser Gly Lys Pro Gly Ser Gly Lys Pro Gly Ser Gly Lys Pro Gly
        355                 360                 365

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

Thr Val Ser Pro Gly Gly Thr Val Thr Leu Thr Cys Gly Ser Ser Thr
385                 390                 395                 400

Gly Ala Val Thr Thr Ser Asn Tyr Ala Asn Trp Val Gln Gln Lys Pro
                405                 410                 415

Gly Lys Ser Pro Arg Gly Leu Ile Gly Gly Thr Asn Lys Arg Ala Pro
            420                 425                 430

Gly Val Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser Leu Leu Gly Gly Lys Ala Ala
        435                 440                 445
```

```
Leu Thr Ile Ser Gly Ala Gln Pro Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys
    450                 455                 460

Ala Leu Trp Tyr Ser Asn His Trp Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu
465                 470                 475                 480

Thr Val Leu Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Lys Thr His
                485                 490                 495

Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Pro Val Ala Gly Pro Ser Val Phe
            500                 505                 510

Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro
        515                 520                 525

Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Lys His Glu Asp Pro Glu Val
    530                 535                 540

Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr
545                 550                 555                 560

Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val
                565                 570                 575

Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys
            580                 585                 590

Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser
        595                 600                 605

Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro
    610                 615                 620

Ser Arg Glu Gln Met Thr Lys Asn Gln Val Lys Leu Thr Cys Leu Val
625                 630                 635                 640

Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly
                645                 650                 655

Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp
            660                 665                 670

Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp
        675                 680                 685

Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His
    690                 695                 700
```

```
Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
705                 710                 715


<210>  188
<211>  214
<212>  Протеин
<213>  Искусственная последовательность

<220>
<223>  XENP15431 анти-CD38

<400>  188

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


Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Asn Val Asp Thr Asn
            20                  25                  30


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


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


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


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


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


Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly
        115                 120                 125


Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala
    130                 135                 140


Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln
145                 150                 155                 160


Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser
                165                 170                 175


Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr
            180                 185                 190


Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser
```

195 200 205

Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210

<210> 189
<211> 231
<212> Протеин
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> XENP15432 анти-CD38

<400> 189

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

Pro Pro Val Ala Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys
20 25 30

Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val
35 40 45

Asp Val Lys His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp
50 55 60

Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Glu Tyr
65 70 75 80

Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp
85 90 95

Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu
100 105 110

Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg
115 120 125

Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys
130 135 140

Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Asp Val Ser Gly Phe Tyr Pro Ser Asp
145 150 155 160

Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asp Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys
165 170 175

Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser
180 185 190

Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Glu Gln Gly Asp Val Phe Ser
        195   200   205

Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser
    210   215   220

Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
225   230

<210> 190
<211> 718
<212> Протеин
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> XENP15432 анти-CD38

<400> 190

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

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

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

Ser Glu Ile Asn Pro Asp Ser Ser Thr Ile Asn Tyr Ala Thr Ser Val
    50   55   60

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

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

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

Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala
        115   120   125

Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu
    130   135   140

Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly
145   150   155   160

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

```
                165                 170                 175

Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu
            180                 185                 190

Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr
        195                 200                 205

Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Gly Gly Gly Gly Ser
    210                 215                 220

Gly Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu
225                 230                 235                 240

Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe
                245                 250                 255

Thr Phe Ser Thr Tyr Ala Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys
            260                 265                 270

Gly Leu Glu Trp Val Gly Arg Ile Arg Ser Lys Tyr Asn Asn Tyr Ala
        275                 280                 285

Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp
    290                 295                 300

Asp Ser Lys Asn Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu
305                 310                 315                 320

Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Val Arg His Gly Asn Phe Gly Asp Ser
                325                 330                 335

Tyr Val Ser Trp Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val
            340                 345                 350

Ser Ser Gly Lys Pro Gly Ser Gly Lys Pro Gly Ser Gly Lys Pro Gly
        355                 360                 365

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

Thr Val Ser Pro Gly Gly Thr Val Thr Leu Thr Cys Gly Ser Ser Thr
385                 390                 395                 400

Gly Ala Val Thr Thr Ser Asn Tyr Ala Asn Trp Val Gln Gln Lys Pro
                405                 410                 415

Gly Lys Ser Pro Arg Gly Leu Ile Gly Gly Thr Asn Lys Arg Ala Pro
```

```
            420                 425                 430

Gly Val Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser Leu Leu Gly Gly Lys Ala Ala
        435                 440                 445

Leu Thr Ile Ser Gly Ala Gln Pro Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys
    450                 455                 460

Ala Leu Trp Tyr Ser Asn His Trp Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu
465                 470                 475                 480

Thr Val Leu Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Lys Thr His
                485                 490                 495

Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Pro Val Ala Gly Pro Ser Val Phe
            500                 505                 510

Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro
        515                 520                 525

Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Lys His Glu Asp Pro Glu Val
    530                 535                 540

Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr
545                 550                 555                 560

Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val
                565                 570                 575

Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys
            580                 585                 590

Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser
        595                 600                 605

Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro
    610                 615                 620

Ser Arg Glu Gln Met Thr Lys Asn Gln Val Lys Leu Thr Cys Leu Val
625                 630                 635                 640

Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly
                645                 650                 655

Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp
            660                 665                 670

Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp
```

675 680 685

Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His
690 695 700

Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
705 710 715

<210> 191
<211> 214
<212> Протеин
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> XENP15432 анти-CD38

<400> 191

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

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Asn Val Asp Thr Asn
20 25 30

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

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

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

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

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

Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly
115 120 125

Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala
130 135 140

Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln
145 150 155 160

Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser
165 170 175

Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr
            180   185   190

Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser
        195   200   205

Phe Asn Arg Gly Glu Cys
    210

<210> 192
<211> 445
<212> Протеин
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> XENP15433 анти-CD38

<400> 192

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

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

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

Ser Glu Ile Asn Pro Asp Ser Ser Thr Ile Asn Tyr Ala Thr Ser Val
    50   55   60

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

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

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

Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala
        115   120   125

Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu
    130   135   140

Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly
145   150   155   160

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

```
                165                 170                 175

Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu
            180                 185                 190

Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asp Thr
        195                 200                 205

Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr
    210                 215                 220

Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Pro Val Ala Gly Pro Ser Val Phe Leu
225                 230                 235                 240

Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu
                245                 250                 255

Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Lys His Glu Asp Pro Glu Val Lys
            260                 265                 270

Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys
        275                 280                 285

Pro Arg Glu Glu Glu Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu
    290                 295                 300

Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys
305                 310                 315                 320

Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys
                325                 330                 335

Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser
            340                 345                 350

Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Asp Val Ser
        355                 360                 365

Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asp Gly Gln
    370                 375                 380

Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly
385                 390                 395                 400

Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Glu
                405                 410                 415

Gln Gly Asp Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn
```

420 425 430

His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
435 440 445

<210> 193
<211> 714
<212> Протеин
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> XENP15433 анти-CD38

<400> 193

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

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

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

Ser Glu Ile Asn Pro Asp Ser Ser Thr Ile Asn Tyr Ala Thr Ser Val
50 55 60

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

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

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

Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala
115 120 125

Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu
130 135 140

Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly
145 150 155 160

Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser
165 170 175

Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu
180 185 190

```
Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr
        195                 200                 205

Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr
    210                 215                 220

Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Pro Val Ala Gly Pro Ser Val Phe Leu
225                 230                 235                 240

Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu
                245                 250                 255

Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Lys His Glu Asp Pro Glu Val Lys
            260                 265                 270

Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys
        275                 280                 285

Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu
    290                 295                 300

Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys
305                 310                 315                 320

Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys
                325                 330                 335

Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser
            340                 345                 350

Arg Glu Gln Met Thr Lys Asn Gln Val Lys Leu Thr Cys Leu Val Lys
        355                 360                 365

Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln
    370                 375                 380

Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly
385                 390                 395                 400

Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln
                405                 410                 415

Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn
            420                 425                 430

His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys Gly Gly Gly
        435                 440                 445
```

```
Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu
    450                 455                 460

Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu
465                 470                 475                 480

Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Thr Tyr Ala Met Ser Trp
                485                 490                 495

Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Gly Arg Ile Arg
            500                 505                 510

Ser Lys Tyr Asn Asn Tyr Ala Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly
        515                 520                 525

Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Asn Thr Leu Tyr Leu Gln
    530                 535                 540

Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Val Arg
545                 550                 555                 560

His Gly Asn Phe Gly Asp Ser Tyr Val Ser Trp Phe Ala Tyr Trp Gly
                565                 570                 575

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Lys Pro Gly Ser Gly Lys
            580                 585                 590

Pro Gly Ser Gly Lys Pro Gly Ser Gly Lys Pro Gly Ser Gln Ala Val
        595                 600                 605

Val Thr Gln Glu Pro Ser Leu Thr Val Ser Pro Gly Gly Thr Val Thr
    610                 615                 620

Leu Thr Cys Gly Ser Ser Thr Gly Ala Val Thr Thr Ser Asn Tyr Ala
625                 630                 635                 640

Asn Trp Val Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ser Pro Arg Gly Leu Ile Gly
                645                 650                 655

Gly Thr Asn Lys Arg Ala Pro Gly Val Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser
            660                 665                 670

Leu Leu Gly Gly Lys Ala Ala Leu Thr Ile Ser Gly Ala Gln Pro Glu
        675                 680                 685

Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ala Leu Trp Tyr Ser Asn His Trp Val
    690                 695                 700
```

Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu
705 710

<210> 194
<211> 214
<212> Протеин
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> XENP15433 анти-CD38

<400> 194

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

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Asn Val Asp Thr Asn
20 25 30

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

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

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

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

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

Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly
115 120 125

Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala
130 135 140

Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln
145 150 155 160

Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser
165 170 175

Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr
180 185 190

Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser

195 200 205

Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210

<210> 195
<211> 445
<212> Протеин
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> XENP15434 анти-CD38

<400> 195

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

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

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

Ser Glu Ile Asn Pro Asp Ser Ser Thr Ile Asn Tyr Ala Thr Ser Val
50 55 60

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

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

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

Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala
115 120 125

Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu
130 135 140

Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly
145 150 155 160

Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser
165 170 175

Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu
180 185 190

```
Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asp Thr
        195                 200                 205

Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr
    210                 215                 220

Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Pro Val Ala Gly Pro Ser Val Phe Leu
225                 230                 235                 240

Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu
                245                 250                 255

Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Lys His Glu Asp Pro Glu Val Lys
            260                 265                 270

Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys
        275                 280                 285

Pro Arg Glu Glu Glu Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu
    290                 295                 300

Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys
305                 310                 315                 320

Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys
                325                 330                 335

Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser
            340                 345                 350

Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Asp Val Ser
        355                 360                 365

Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asp Gly Gln
    370                 375                 380

Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly
385                 390                 395                 400

Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Glu
                405                 410                 415

Gln Gly Asp Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn
            420                 425                 430

His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
        435                 440                 445
```

<210> 196
<211> 714
<212> Протеин
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> XENP15434 анти-CD38

<400> 196

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


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


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


Ser Glu Ile Asn Pro Asp Ser Ser Thr Ile Asn Tyr Ala Thr Ser Val
    50                  55                  60


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


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


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


Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala
        115                 120                 125


Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu
    130                 135                 140


Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly
145                 150                 155                 160


Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser
                165                 170                 175


Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu
            180                 185                 190


Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr
        195                 200                 205


Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr
```

```
    210                 215                 220

Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Pro Val Ala Gly Pro Ser Val Phe Leu
225                 230                 235                 240

Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu
                245                 250                 255

Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Lys His Glu Asp Pro Glu Val Lys
            260                 265                 270

Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys
        275                 280                 285

Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu
    290                 295                 300

Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys
305                 310                 315                 320

Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys
                325                 330                 335

Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser
            340                 345                 350

Arg Glu Gln Met Thr Lys Asn Gln Val Lys Leu Thr Cys Leu Val Lys
        355                 360                 365

Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln
    370                 375                 380

Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly
385                 390                 395                 400

Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln
                405                 410                 415

Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn
            420                 425                 430

His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys Gly Gly Gly
        435                 440                 445

Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu
    450                 455                 460

Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu
```

```
465                 470                 475                 480

Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Thr Tyr Ala Met Asn Trp
                485                 490                 495

Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Gly Arg Ile Arg
            500                 505                 510

Ser Lys Tyr Asn Asn Tyr Ala Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly
        515                 520                 525

Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Asn Thr Leu Tyr Leu Gln
    530                 535                 540

Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Val Arg
545                 550                 555                 560

His Gly Asn Phe Gly Asp Ser Tyr Val Ser Trp Phe Asp Tyr Trp Gly
                565                 570                 575

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Lys Pro Gly Ser Gly Lys
            580                 585                 590

Pro Gly Ser Gly Lys Pro Gly Ser Gly Lys Pro Gly Ser Gln Ala Val
        595                 600                 605

Val Thr Gln Glu Pro Ser Leu Thr Val Ser Pro Gly Gly Thr Val Thr
    610                 615                 620

Leu Thr Cys Gly Ser Ser Thr Gly Ala Val Thr Thr Ser Asn Tyr Ala
625                 630                 635                 640

Asn Trp Val Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ser Pro Arg Gly Leu Ile Gly
                645                 650                 655

Gly Thr Asn Lys Arg Ala Pro Gly Val Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser
            660                 665                 670

Leu Leu Gly Gly Lys Ala Ala Leu Thr Ile Ser Gly Ala Gln Pro Glu
        675                 680                 685

Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ala Leu Trp Tyr Ser Asn His Trp Val
    690                 695                 700

Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu
705                 710
```

<210> 197

<211> 214
<212> Протеин
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> XENP15434 анти-CD38

<400> 197

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

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Asn Val Asp Thr Asn
20 25 30

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

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

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

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

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

Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly
115 120 125

Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala
130 135 140

Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln
145 150 155 160

Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser
165 170 175

Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr
180 185 190

Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser
195 200 205

Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210

<210> 198
<211> 445
<212> Протеин
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> XENP15435 анти-CD38

<400> 198

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

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

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

Ser Glu Ile Asn Pro Asp Ser Ser Thr Ile Asn Tyr Ala Thr Ser Val
50 55 60

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

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

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

Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala
115 120 125

Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu
130 135 140

Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly
145 150 155 160

Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser
165 170 175

Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu
180 185 190

Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asp Thr
195 200 205

Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr

```
    210                 215                 220

Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Pro Val Ala Gly Pro Ser Val Phe Leu
225                 230                 235                 240

Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu
                245                 250                 255

Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Lys His Glu Asp Pro Glu Val Lys
            260                 265                 270

Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys
        275                 280                 285

Pro Arg Glu Glu Glu Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu
    290                 295                 300

Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys
305                 310                 315                 320

Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys
                325                 330                 335

Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser
            340                 345                 350

Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Asp Val Ser
        355                 360                 365

Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asp Gly Gln
    370                 375                 380

Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly
385                 390                 395                 400

Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Glu
                405                 410                 415

Gln Gly Asp Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn
            420                 425                 430

His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
        435                 440                 445
```

<210> 199
<211> 714
<212> Протеин
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> XENP15435 анти-CD38

<400> 199

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

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

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

Ser Glu Ile Asn Pro Asp Ser Ser Thr Ile Asn Tyr Ala Thr Ser Val
    50                  55                  60

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

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

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

Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala
        115                 120                 125

Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu
    130                 135                 140

Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly
145                 150                 155                 160

Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser
                165                 170                 175

Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu
            180                 185                 190

Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr
        195                 200                 205

Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr
    210                 215                 220

Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Pro Val Ala Gly Pro Ser Val Phe Leu
225                 230                 235                 240
```

```
Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu
                245                 250                 255

Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Lys His Glu Asp Pro Glu Val Lys
            260                 265                 270

Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys
        275                 280                 285

Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu
    290                 295                 300

Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys
305                 310                 315                 320

Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys
                325                 330                 335

Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser
            340                 345                 350

Arg Glu Gln Met Thr Lys Asn Gln Val Lys Leu Thr Cys Leu Val Lys
        355                 360                 365

Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln
    370                 375                 380

Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly
385                 390                 395                 400

Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln
                405                 410                 415

Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn
            420                 425                 430

His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys Gly Gly Gly
        435                 440                 445

Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu
    450                 455                 460

Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu
465                 470                 475                 480

Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Thr Tyr Ala Met Asn Trp
                485                 490                 495
```

```
Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Gly Arg Ile Arg
            500                 505                 510

Ser Lys Tyr Asn Asn Tyr Ala Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly
        515                 520                 525

Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Asn Thr Leu Tyr Leu Gln
    530                 535                 540

Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Val Arg
545                 550                 555                 560

His Gly Asn Phe Gly Asp Ser Tyr Val Ser Trp Phe Ala Tyr Trp Gly
                565                 570                 575

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Lys Pro Gly Ser Gly Lys
            580                 585                 590

Pro Gly Ser Gly Lys Pro Gly Ser Gly Lys Pro Gly Ser Gln Ala Val
        595                 600                 605

Val Thr Gln Glu Pro Ser Leu Thr Val Ser Pro Gly Gly Thr Val Thr
    610                 615                 620

Leu Thr Cys Gly Ser Ser Thr Gly Ala Val Thr Thr Ser Asn Tyr Ala
625                 630                 635                 640

Asn Trp Val Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ser Pro Arg Gly Leu Ile Gly
                645                 650                 655

Gly Thr Asn Lys Arg Ala Pro Gly Val Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser
            660                 665                 670

Leu Leu Gly Gly Lys Ala Ala Leu Thr Ile Ser Gly Ala Gln Pro Glu
        675                 680                 685

Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ala Leu Trp Tyr Ser Asn His Trp Val
    690                 695                 700

Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu
705                 710
```

<210> 200
<211> 214
<212> Протеин
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> XENP15435 анти-CD38

<400> 200

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

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Asn Val Asp Thr Asn
            20                  25                  30

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

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

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

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

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

Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly
        115                 120                 125

Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala
    130                 135                 140

Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln
145                 150                 155                 160

Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser
                165                 170                 175

Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr
            180                 185                 190

Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser
        195                 200                 205

Phe Asn Arg Gly Glu Cys
    210
```

<210> 201
<211> 445
<212> Протеин
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> XENP15436 анти-CD38

<400> 201

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

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

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

Ser Glu Ile Asn Pro Asp Ser Ser Thr Ile Asn Tyr Ala Thr Ser Val
    50                  55                  60

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

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

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

Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala
        115                 120                 125

Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu
    130                 135                 140

Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly
145                 150                 155                 160

Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser
                165                 170                 175

Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu
            180                 185                 190

Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asp Thr
        195                 200                 205

Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr
    210                 215                 220

Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Pro Val Ala Gly Pro Ser Val Phe Leu
225                 230                 235                 240
```

```
Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu
                245                 250                 255

Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Lys His Glu Asp Pro Glu Val Lys
            260                 265                 270

Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys
        275                 280                 285

Pro Arg Glu Glu Glu Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu
    290                 295                 300

Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys
305                 310                 315                 320

Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys
                325                 330                 335

Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser
            340                 345                 350

Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Asp Val Ser
        355                 360                 365

Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asp Gly Gln
    370                 375                 380

Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly
385                 390                 395                 400

Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Glu
                405                 410                 415

Gln Gly Asp Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn
            420                 425                 430

His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
        435                 440                 445
```

<210> 202
<211> 718
<212> Протеин
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> XENP15436 анти-CD38

<400> 202

```
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
```

1 5 10 15

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

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

Ser Glu Ile Asn Pro Asp Ser Ser Thr Ile Asn Tyr Ala Thr Ser Val
50 55 60

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

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

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

Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala
115 120 125

Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu
130 135 140

Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly
145 150 155 160

Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser
165 170 175

Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu
180 185 190

Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr
195 200 205

Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Gly Gly Gly Gly Ser
210 215 220

Gly Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu
225 230 235 240

Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe
245 250 255

Thr Phe Ser Thr Tyr Ala Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys

```
            260                 265                 270

Gly Leu Glu Trp Val Gly Arg Ile Arg Ser Lys Tyr Asn Asn Tyr Ala
        275                 280                 285

Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp
    290                 295                 300

Asp Ser Lys Asn Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu
305                 310                 315                 320

Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Val Arg His Gly Asn Phe Gly Asp Ser
                325                 330                 335

Tyr Val Ser Trp Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val
            340                 345                 350

Ser Ser Gly Lys Pro Gly Ser Gly Lys Pro Gly Ser Gly Lys Pro Gly
        355                 360                 365

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

Thr Val Ser Pro Gly Gly Thr Val Thr Leu Thr Cys Gly Ser Ser Thr
385                 390                 395                 400

Gly Ala Val Thr Thr Ser Asn Tyr Ala Asn Trp Val Gln Gln Lys Pro
                405                 410                 415

Gly Lys Ser Pro Arg Gly Leu Ile Gly Gly Thr Asn Lys Arg Ala Pro
            420                 425                 430

Gly Val Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser Leu Leu Gly Gly Lys Ala Ala
        435                 440                 445

Leu Thr Ile Ser Gly Ala Gln Pro Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys
    450                 455                 460

Ala Leu Trp Tyr Ser Asn His Trp Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu
465                 470                 475                 480

Thr Val Leu Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Lys Thr His
                485                 490                 495

Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Pro Val Ala Gly Pro Ser Val Phe
            500                 505                 510

Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro
```

```
        515                 520                 525

Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Lys His Glu Asp Pro Glu Val
    530                 535                 540

Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr
545                 550                 555                 560

Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val
                565                 570                 575

Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys
            580                 585                 590

Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser
        595                 600                 605

Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro
    610                 615                 620

Ser Arg Glu Gln Met Thr Lys Asn Gln Val Lys Leu Thr Cys Leu Val
625                 630                 635                 640

Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly
                645                 650                 655

Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp
            660                 665                 670

Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp
        675                 680                 685

Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His
    690                 695                 700

Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
705                 710                 715


<210>  203
<211>  214
<212>  Протеин
<213>  Искусственная последовательность

<220>
<223>  XENP15436 анти-CD38

<400>  203

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

```
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Asn Val Asp Thr Asn
            20                  25                  30

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

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

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

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

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

Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly
        115                 120                 125

Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala
    130                 135                 140

Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln
145                 150                 155                 160

Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser
                165                 170                 175

Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr
            180                 185                 190

Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser
        195                 200                 205

Phe Asn Arg Gly Glu Cys
    210
```

<210> 204
<211> 445
<212> Протеин
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> XENP15437 анти-CD38

<400> 204

```
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
```

```
1               5                   10                  15

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

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

Ser Glu Ile Asn Pro Asp Ser Ser Thr Ile Asn Tyr Ala Thr Ser Val
    50                  55                  60

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

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

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

Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala
        115                 120                 125

Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu
    130                 135                 140

Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly
145                 150                 155                 160

Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser
                165                 170                 175

Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu
            180                 185                 190

Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asp Thr
        195                 200                 205

Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr
    210                 215                 220

Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Pro Val Ala Gly Pro Ser Val Phe Leu
225                 230                 235                 240

Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu
                245                 250                 255

Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Lys His Glu Asp Pro Glu Val Lys
```

```
            260                 265                 270

Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys
        275                 280                 285

Pro Arg Glu Glu Glu Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu
    290                 295                 300

Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys
305                 310                 315                 320

Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys
                325                 330                 335

Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser
            340                 345                 350

Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Asp Val Ser
        355                 360                 365

Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asp Gly Gln
    370                 375                 380

Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly
385                 390                 395                 400

Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Glu
                405                 410                 415

Gln Gly Asp Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn
            420                 425                 430

His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
        435                 440                 445


<210>  205
<211>  718
<212>  Протеин
<213>  Искусственная последовательность

<220>
<223>  XENP15437 анти-CD38

<400>  205

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

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Asp Phe Ser Arg Ser
            20                  25                  30
```

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

Ser Glu Ile Asn Pro Asp Ser Ser Thr Ile Asn Tyr Ala Thr Ser Val
    50                  55                  60

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

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

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

Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala
        115                 120                 125

Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu
    130                 135                 140

Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly
145                 150                 155                 160

Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser
                165                 170                 175

Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu
            180                 185                 190

Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr
        195                 200                 205

Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Gly Gly Gly Gly Ser
    210                 215                 220

Gly Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu
225                 230                 235                 240

Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe
                245                 250                 255

Thr Phe Ser Thr Tyr Ala Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys
            260                 265                 270

Gly Leu Glu Trp Val Gly Arg Ile Arg Ser Lys Tyr Asn Asn Tyr Ala
        275                 280                 285
```

```
Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp
    290                 295                 300

Asp Ser Lys Asn Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu
305                 310                 315                 320

Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Val Arg His Gly Asn Phe Gly Asp Ser
                325                 330                 335

Tyr Val Ser Trp Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val
            340                 345                 350

Ser Ser Gly Lys Pro Gly Ser Gly Lys Pro Gly Ser Gly Lys Pro Gly
        355                 360                 365

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

Thr Val Ser Pro Gly Gly Thr Val Thr Leu Thr Cys Gly Ser Ser Thr
385                 390                 395                 400

Gly Ala Val Thr Thr Ser Asn Tyr Ala Asn Trp Val Gln Gln Lys Pro
                405                 410                 415

Gly Lys Ser Pro Arg Gly Leu Ile Gly Gly Thr Asn Lys Arg Ala Pro
            420                 425                 430

Gly Val Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser Leu Leu Gly Gly Lys Ala Ala
        435                 440                 445

Leu Thr Ile Ser Gly Ala Gln Pro Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys
    450                 455                 460

Ala Leu Trp Tyr Ser Asn His Trp Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu
465                 470                 475                 480

Thr Val Leu Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Lys Thr His
                485                 490                 495

Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Pro Val Ala Gly Pro Ser Val Phe
            500                 505                 510

Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro
        515                 520                 525

Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Lys His Glu Asp Pro Glu Val
    530                 535                 540
```

```
Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr
545                 550                 555                 560

Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val
                565                 570                 575

Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys
            580                 585                 590

Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser
        595                 600                 605

Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro
    610                 615                 620

Ser Arg Glu Gln Met Thr Lys Asn Gln Val Lys Leu Thr Cys Leu Val
625                 630                 635                 640

Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly
                645                 650                 655

Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp
            660                 665                 670

Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp
        675                 680                 685

Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His
    690                 695                 700

Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
705                 710                 715
```

<210> 206
<211> 214
<212> Протеин
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> XENP15437 анти-CD38

<400> 206

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

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Asn Val Asp Thr Asn
            20                  25                  30

Val Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ser Pro Lys Ala Leu Ile
```

```
        35                  40                  45

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

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

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

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

Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly
        115                 120                 125

Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala
    130                 135                 140

Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln
145                 150                 155                 160

Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser
                165                 170                 175

Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr
            180                 185                 190

Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser
        195                 200                 205

Phe Asn Arg Gly Glu Cys
    210
```

<210> 207
<211> 445
<212> Протеин
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> XENP15438 анти-CD38

<400> 207

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

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Asp Phe Ser Arg Ser
            20                  25                  30
```

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

Ser Glu Ile Asn Pro Asp Ser Ser Thr Ile Asn Tyr Ala Thr Ser Val
    50                  55                  60

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

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

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

Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala
        115                 120                 125

Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu
    130                 135                 140

Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly
145                 150                 155                 160

Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser
                165                 170                 175

Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu
            180                 185                 190

Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asp Thr
        195                 200                 205

Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr
    210                 215                 220

Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Pro Val Ala Gly Pro Ser Val Phe Leu
225                 230                 235                 240

Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu
                245                 250                 255

Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Lys His Glu Asp Pro Glu Val Lys
            260                 265                 270

Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys
        275                 280                 285
```

```
Pro Arg Glu Glu Glu Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu
    290                 295                 300

Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys
305                 310                 315                 320

Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys
                325                 330                 335

Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser
            340                 345                 350

Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Asp Val Ser
        355                 360                 365

Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asp Gly Gln
    370                 375                 380

Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly
385                 390                 395                 400

Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Glu
                405                 410                 415

Gln Gly Asp Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn
            420                 425                 430

His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
        435                 440                 445
```

<210> 208
<211> 718
<212> Протеин
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> XENP15438 анти-CD38

<400> 208

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

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

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

Ser Glu Ile Asn Pro Asp Ser Ser Thr Ile Asn Tyr Ala Thr Ser Val
```

```
    50                  55                  60

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

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

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

Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala
        115                 120                 125

Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu
    130                 135                 140

Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly
145                 150                 155                 160

Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser
                165                 170                 175

Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu
            180                 185                 190

Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr
        195                 200                 205

Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Gly Gly Gly Gly Ser
    210                 215                 220

Gly Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu
225                 230                 235                 240

Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe
                245                 250                 255

Thr Phe Ser Thr Tyr Ala Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys
            260                 265                 270

Gly Leu Glu Trp Val Gly Arg Ile Arg Ser Lys Tyr Asn Asn Tyr Ala
        275                 280                 285

Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp
    290                 295                 300

Asp Ser Lys Asn Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu
```

305 310 315 320

Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Val Arg His Gly Asn Phe Gly Asp Ser
325 330 335

Tyr Val Ser Trp Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val
340 345 350

Ser Ser Gly Lys Pro Gly Ser Gly Lys Pro Gly Ser Gly Lys Pro Gly
355 360 365

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

Thr Val Ser Pro Gly Gly Thr Val Thr Leu Thr Cys Gly Ser Ser Thr
385 390 395 400

Gly Ala Val Thr Thr Ser Asn Tyr Ala Asn Trp Val Gln Gln Lys Pro
405 410 415

Gly Lys Ser Pro Arg Gly Leu Ile Gly Gly Thr Asn Lys Arg Ala Pro
420 425 430

Gly Val Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser Leu Leu Gly Gly Lys Ala Ala
435 440 445

Leu Thr Ile Ser Gly Ala Gln Pro Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys
450 455 460

Ala Leu Trp Tyr Ser Asn His Trp Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu
465 470 475 480

Thr Val Leu Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Lys Thr His
485 490 495

Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Pro Val Ala Gly Pro Ser Val Phe
500 505 510

Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro
515 520 525

Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Lys His Glu Asp Pro Glu Val
530 535 540

Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr
545 550 555 560

Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val

565 570 575

Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys
580 585 590

Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser
595 600 605

Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro
610 615 620

Ser Arg Glu Gln Met Thr Lys Asn Gln Val Lys Leu Thr Cys Leu Val
625 630 635 640

Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly
645 650 655

Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp
660 665 670

Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp
675 680 685

Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His
690 695 700

Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
705 710 715

<210> 209
<211> 214
<212> Протеин
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> XENP15438 анти-CD38

<400> 209

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

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Asn Val Asp Thr Asn
20 25 30

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

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

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

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

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

Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly
        115                 120                 125

Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala
    130                 135                 140

Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln
145                 150                 155                 160

Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser
                165                 170                 175

Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr
            180                 185                 190

Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser
        195                 200                 205

Phe Asn Arg Gly Glu Cys
    210
```

<210> 210
<211> 262
<212> Протеин
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> анти-CD3 последовательности

<400> 210

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

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

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

Gly 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

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

Tyr Cys Val Arg His Gly Asn Phe Gly Asp Ser Tyr Val Ser Trp Phe
            100                 105                 110

Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Lys Pro
        115                 120                 125

Gly Ser Gly Lys Pro Gly Ser Gly Lys Pro Gly Ser Gly Lys Pro Gly
    130                 135                 140

Ser Gln Ala Val Val Thr Gln Glu Pro Ser Leu Thr Val Ser Pro Gly
145                 150                 155                 160

Gly Thr Val Thr Leu Thr Cys Gly Ser Ser Thr Gly Ala Val Thr Thr
                165                 170                 175

Ser Asn Tyr Ala Asn Trp Val Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ser Pro Arg
            180                 185                 190

Gly Leu Ile Gly Gly Thr Asn Lys Arg Ala Pro Gly Val Pro Ala Arg
        195                 200                 205

Phe Ser Gly Ser Leu Leu Gly Gly Lys Ala Ala Leu Thr Ile Ser Gly
    210                 215                 220

Ala Gln Pro Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ala Leu Trp Tyr Ser
225                 230                 235                 240

Asn His Trp Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly Ser
                245                 250                 255

His His His His His His
            260
```

<210> 211
<211> 254
<212> Протеин
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> анти-CD3 последовательности

<400> 211

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

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

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

Gly 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

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

Tyr Cys Val Arg His Gly Asn Phe Gly Asp Ser Tyr Val Ser Trp Phe
            100                 105                 110

Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Lys Pro
        115                 120                 125

Gly Ser Gly Lys Pro Gly Ser Gly Lys Pro Gly Ser Gly Lys Pro Gly
    130                 135                 140

Ser Gln Ala Val Val Thr Gln Glu Pro Ser Leu Thr Val Ser Pro Gly
145                 150                 155                 160

Gly Thr Val Thr Leu Thr Cys Gly Ser Ser Thr Gly Ala Val Thr Thr
                165                 170                 175

Ser Asn Tyr Ala Asn Trp Val Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ser Pro Arg
            180                 185                 190

Gly Leu Ile Gly Gly Thr Asn Lys Arg Ala Pro Gly Val Pro Ala Arg
        195                 200                 205

Phe Ser Gly Ser Leu Leu Gly Gly Lys Ala Ala Leu Thr Ile Ser Gly
    210                 215                 220

Ala Gln Pro Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ala Leu Trp Tyr Ser
225                 230                 235                 240

Asn His Trp Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu
                245                 250
```

<210> 212
<211> 125
<212> Протеин
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> анти-CD3 последовательности

<400> 212

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

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

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

Gly 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

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

Tyr Cys Val Arg His Gly Asn Phe Gly Asp Ser Tyr Val Ser Trp Phe
100 105 110

Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120 125

<210> 213
<211> 109
<212> Протеин
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> анти-CD3 последовательности

<400> 213

Gln Ala 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 Thr Ser
20 25 30

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

```
Leu Ile Gly Gly Thr Asn Lys Arg Ala Pro Gly Val Pro Ala Arg Phe
    50                  55                  60

Ser Gly Ser Leu Leu Gly Gly Lys Ala Ala Leu Thr Ile Ser Gly Ala
65                  70                  75                  80

Gln Pro Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ala Leu Trp Tyr Ser Asn
                85                  90                  95

His Trp Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu
            100                 105
```

<210> 214
<211> 262
<212> Протеин
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> анти-CD3 последовательности

<400> 214

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

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

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

Gly 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

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

Tyr Cys Val Arg His Gly Asn Phe Gly Asp Ser Tyr Val Ser Trp Phe
            100                 105                 110

Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Lys Pro
        115                 120                 125

Gly Ser Gly Lys Pro Gly Ser Gly Lys Pro Gly Ser Gly Lys Pro Gly
    130                 135                 140

Ser Gln Ala Val Val Thr Gln Glu Pro Ser Leu Thr Val Ser Pro Gly
```

145 150 155 160

Gly Thr Val Thr Leu Thr Cys Gly Ser Ser Thr Gly Ala Val Thr Thr
165 170 175

Ser Asn Tyr Ala Asn Trp Val Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ser Pro Arg
180 185 190

Gly Leu Ile Gly Gly Thr Asn Lys Arg Ala Pro Gly Val Pro Ala Arg
195 200 205

Phe Ser Gly Ser Leu Leu Gly Gly Lys Ala Ala Leu Thr Ile Ser Gly
210 215 220

Ala Gln Pro Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ala Leu Trp Tyr Ser
225 230 235 240

Asn His Trp Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly Ser
245 250 255

His His His His His His
260

<210> 215
<211> 254
<212> Протеин
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> анти-CD3 последовательности

<400> 215

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

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

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

Gly 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

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

```
Tyr Cys Val Arg His Gly Asn Phe Gly Asp Ser Tyr Val Ser Trp Phe
            100                 105                 110

Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Lys Pro
        115                 120                 125

Gly Ser Gly Lys Pro Gly Ser Gly Lys Pro Gly Ser Gly Lys Pro Gly
    130                 135                 140

Ser Gln Ala Val Val Thr Gln Glu Pro Ser Leu Thr Val Ser Pro Gly
145                 150                 155                 160

Gly Thr Val Thr Leu Thr Cys Gly Ser Ser Thr Gly Ala Val Thr Thr
                165                 170                 175

Ser Asn Tyr Ala Asn Trp Val Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ser Pro Arg
            180                 185                 190

Gly Leu Ile Gly Gly Thr Asn Lys Arg Ala Pro Gly Val Pro Ala Arg
        195                 200                 205

Phe Ser Gly Ser Leu Leu Gly Gly Lys Ala Ala Leu Thr Ile Ser Gly
    210                 215                 220

Ala Gln Pro Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ala Leu Trp Tyr Ser
225                 230                 235                 240

Asn His Trp Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu
                245                 250
```

<210> 216
<211> 125
<212> Протеин
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> анти-CD3 последовательности

<400> 216

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

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

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

Gly 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

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

Tyr Cys Val Arg His Gly Asn Phe Gly Asp Ser Tyr Val Ser Trp Phe
            100                 105                 110

Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
        115                 120                 125
```

<210> 217
<211> 109
<212> Протеин
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> анти-CD3 последовательности

<400> 217

```
Gln Ala 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 Thr Ser
            20                  25                  30

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

Leu Ile Gly Gly Thr Asn Lys Arg Ala Pro Gly Val Pro Ala Arg Phe
    50                  55                  60

Ser Gly Ser Leu Leu Gly Gly Lys Ala Ala Leu Thr Ile Ser Gly Ala
65                  70                  75                  80

Gln Pro Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ala Leu Trp Tyr Ser Asn
                85                  90                  95

His Trp Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu
            100                 105
```

<210> 218
<211> 262
<212> Протеин
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> анти-CD3 последовательности

<400> 218

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

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

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

Gly 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

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

Tyr Cys Val Arg His Gly Asn Phe Gly Asp Ser Tyr Val Ser Trp Phe
            100                 105                 110

Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Lys Pro
        115                 120                 125

Gly Ser Gly Lys Pro Gly Ser Gly Lys Pro Gly Ser Gly Lys Pro Gly
    130                 135                 140

Ser Gln Ala Val Val Thr Gln Glu Pro Ser Leu Thr Val Ser Pro Gly
145                 150                 155                 160

Gly Thr Val Thr Leu Thr Cys Gly Ser Ser Thr Gly Ala Val Thr Thr
                165                 170                 175

Ser Asn Tyr Ala Asn Trp Val Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ser Pro Arg
            180                 185                 190

Gly Leu Ile Gly Gly Thr Asn Lys Arg Ala Pro Gly Val Pro Ala Arg
        195                 200                 205

Phe Ser Gly Ser Leu Leu Gly Gly Lys Ala Ala Leu Thr Ile Ser Gly
    210                 215                 220

Ala Gln Pro Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ala Leu Trp Tyr Ser
225                 230                 235                 240

Asn His Trp Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly Ser
```

245 250 255

His His His His His His
260

<210> 219
<211> 254
<212> Протеин
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> анти-CD3 последовательности

<400> 219

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

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

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

Gly 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

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

Tyr Cys Val Arg His Gly Asn Phe Gly Asp Ser Tyr Val Ser Trp Phe
100 105 110

Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Lys Pro
115 120 125

Gly Ser Gly Lys Pro Gly Ser Gly Lys Pro Gly Ser Gly Lys Pro Gly
130 135 140

Ser Gln Ala Val Val Thr Gln Glu Pro Ser Leu Thr Val Ser Pro Gly
145 150 155 160

Gly Thr Val Thr Leu Thr Cys Gly Ser Ser Thr Gly Ala Val Thr Thr
165 170 175

Ser Asn Tyr Ala Asn Trp Val Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ser Pro Arg
180 185 190

```
Gly Leu Ile Gly Gly Thr Asn Lys Arg Ala Pro Gly Val Pro Ala Arg
        195                 200                 205

Phe Ser Gly Ser Leu Leu Gly Gly Lys Ala Ala Leu Thr Ile Ser Gly
    210                 215                 220

Ala Gln Pro Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ala Leu Trp Tyr Ser
225                 230                 235                 240

Asn His Trp Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu
                245                 250
```

<210> 220
<211> 125
<212> Протеин
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> анти-CD3 последовательности

<400> 220

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

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

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

Gly 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

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

Tyr Cys Val Arg His Gly Asn Phe Gly Asp Ser Tyr Val Ser Trp Phe
            100                 105                 110

Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
        115                 120                 125
```

<210> 221
<211> 109
<212> Протеин
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> анти-CD3 последовательности

<400> 221

Gln Ala 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 Thr Ser
20 25 30

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

Leu Ile Gly Gly Thr Asn Lys Arg Ala Pro Gly Val Pro Ala Arg Phe
50 55 60

Ser Gly Ser Leu Leu Gly Gly Lys Ala Ala Leu Thr Ile Ser Gly Ala
65 70 75 80

Gln Pro Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ala Leu Trp Tyr Ser Asn
85 90 95

His Trp Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu
100 105

<210> 222
<211> 262
<212> Протеин
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> анти-CD3 последовательности

<400> 222

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

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

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

Gly 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

Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr

```
                85                  90                  95

Tyr Cys Val Arg His Gly Asn Phe Gly Asp Ser Tyr Val Ser Trp Phe
            100                 105                 110

Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Lys Pro
        115                 120                 125

Gly Ser Gly Lys Pro Gly Ser Gly Lys Pro Gly Ser Gly Lys Pro Gly
    130                 135                 140

Ser Gln Ala Val Val Thr Gln Glu Pro Ser Leu Thr Val Ser Pro Gly
145                 150                 155                 160

Gly Thr Val Thr Leu Thr Cys Gly Ser Ser Thr Gly Ala Val Thr Thr
                165                 170                 175

Ser Asn Tyr Ala Asn Trp Val Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ser Pro Arg
            180                 185                 190

Gly Leu Ile Gly Gly Thr Asn Lys Arg Ala Pro Gly Val Pro Ala Arg
        195                 200                 205

Phe Ser Gly Ser Leu Leu Gly Gly Lys Ala Ala Leu Thr Ile Ser Gly
    210                 215                 220

Ala Gln Pro Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ala Leu Trp Tyr Ser
225                 230                 235                 240

Asn His Trp Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly Ser
                245                 250                 255

His His His His His His
            260
```

<210> 223
<211> 254
<212> Протеин
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> анти-CD3 последовательности

<400> 223

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

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

```
Ala Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
        35                  40                  45

Gly 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

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

Tyr Cys Val Arg His Gly Asn Phe Gly Asp Ser Tyr Val Ser Trp Phe
            100                 105                 110

Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Lys Pro
        115                 120                 125

Gly Ser Gly Lys Pro Gly Ser Gly Lys Pro Gly Ser Gly Lys Pro Gly
    130                 135                 140

Ser Gln Ala Val Val Thr Gln Glu Pro Ser Leu Thr Val Ser Pro Gly
145                 150                 155                 160

Gly Thr Val Thr Leu Thr Cys Gly Ser Ser Thr Gly Ala Val Thr Thr
                165                 170                 175

Ser Asn Tyr Ala Asn Trp Val Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ser Pro Arg
            180                 185                 190

Gly Leu Ile Gly Gly Thr Asn Lys Arg Ala Pro Gly Val Pro Ala Arg
        195                 200                 205

Phe Ser Gly Ser Leu Leu Gly Gly Lys Ala Ala Leu Thr Ile Ser Gly
    210                 215                 220

Ala Gln Pro Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ala Leu Trp Tyr Ser
225                 230                 235                 240

Asn His Trp Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu
                245                 250
```

<210> 224
<211> 125
<212> Протеин
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> анти-CD3 последовательности

<400> 224

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

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

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

Gly 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

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

Tyr Cys Val Arg His Gly Asn Phe Gly Asp Ser Tyr Val Ser Trp Phe
100 105 110

Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120 125

<210> 225
<211> 109
<212> Протеин
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> анти-CD3 последовательности

<400> 225

Gln Ala 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 Thr Ser
20 25 30

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

Leu Ile Gly Gly Thr Asn Lys Arg Ala Pro Gly Val Pro Ala Arg Phe
50 55 60

Ser Gly Ser Leu Leu Gly Gly Lys Ala Ala Leu Thr Ile Ser Gly Ala
65 70 75 80

Gln Pro Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ala Leu Trp Tyr Ser Asn
85 90 95

His Trp Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu
100 105

<210> 226
<211> 262
<212> Протеин
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> анти-CD3 последовательности

<400> 226

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

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

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

Gly Arg Ile Arg Ser Lys Ala 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

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

Tyr Cys Val Arg His Gly Asn Phe Gly Asp Ser Tyr Val Ser Trp Phe
100 105 110

Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Lys Pro
115 120 125

Gly Ser Gly Lys Pro Gly Ser Gly Lys Pro Gly Ser Gly Lys Pro Gly
130 135 140

Ser Gln Ala Val Val Thr Gln Glu Pro Ser Leu Thr Val Ser Pro Gly
145 150 155 160

Gly Thr Val Thr Leu Thr Cys Gly Ser Ser Thr Gly Ala Val Thr Thr
165 170 175

Ser Asn Tyr Ala Asn Trp Val Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ser Pro Arg

```
            180                 185                 190

Gly Leu Ile Gly Gly Thr Asn Lys Arg Ala Pro Gly Val Pro Ala Arg
        195                 200                 205

Phe Ser Gly Ser Leu Leu Gly Gly Lys Ala Ala Leu Thr Ile Ser Gly
    210                 215                 220

Ala Gln Pro Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ala Leu Trp Tyr Ser
225                 230                 235                 240

Asn His Trp Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly Ser
                245                 250                 255

His His His His His His
            260
```

<210> 227
<211> 254
<212> Протеин
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> анти-CD3 последовательности

<400> 227

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

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

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

Gly Arg Ile Arg Ser Lys Ala 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

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

Tyr Cys Val Arg His Gly Asn Phe Gly Asp Ser Tyr Val Ser Trp Phe
            100                 105                 110

Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Lys Pro
        115                 120                 125
```

```
Gly Ser Gly Lys Pro Gly Ser Gly Lys Pro Gly Ser Gly Lys Pro Gly
    130                 135                 140

Ser Gln Ala Val Val Thr Gln Glu Pro Ser Leu Thr Val Ser Pro Gly
145                 150                 155                 160

Gly Thr Val Thr Leu Thr Cys Gly Ser Ser Thr Gly Ala Val Thr Thr
                165                 170                 175

Ser Asn Tyr Ala Asn Trp Val Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ser Pro Arg
            180                 185                 190

Gly Leu Ile Gly Gly Thr Asn Lys Arg Ala Pro Gly Val Pro Ala Arg
        195                 200                 205

Phe Ser Gly Ser Leu Leu Gly Gly Lys Ala Ala Leu Thr Ile Ser Gly
    210                 215                 220

Ala Gln Pro Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ala Leu Trp Tyr Ser
225                 230                 235                 240

Asn His Trp Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu
                245                 250
```

<210> 228
<211> 125
<212> Протеин
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> анти-CD3 последовательности

<400> 228

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

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

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

Gly Arg Ile Arg Ser Lys Ala 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

Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr
```

85 90 95

Tyr Cys Val Arg His Gly Asn Phe Gly Asp Ser Tyr Val Ser Trp Phe
100 105 110

Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120 125

<210> 229
<211> 109
<212> Протеин
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> анти-CD3 последовательности

<400> 229

Gln Ala 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 Thr Ser
20 25 30

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

Leu Ile Gly Gly Thr Asn Lys Arg Ala Pro Gly Val Pro Ala Arg Phe
50 55 60

Ser Gly Ser Leu Leu Gly Gly Lys Ala Ala Leu Thr Ile Ser Gly Ala
65 70 75 80

Gln Pro Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ala Leu Trp Tyr Ser Asn
85 90 95

His Trp Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu
100 105

<210> 230
<211> 262
<212> Протеин
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> анти-CD3 последовательности

<400> 230

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

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Thr Tyr

```
            20                  25                  30

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

Gly 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

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

Tyr Cys Val Arg His Gly Asn Phe Gly Pro Ser Tyr Val Ser Trp Phe
            100                 105                 110

Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Lys Pro
        115                 120                 125

Gly Ser Gly Lys Pro Gly Ser Gly Lys Pro Gly Ser Gly Lys Pro Gly
    130                 135                 140

Ser Gln Ala Val Val Thr Gln Glu Pro Ser Leu Thr Val Ser Pro Gly
145                 150                 155                 160

Gly Thr Val Thr Leu Thr Cys Gly Ser Ser Thr Gly Ala Val Thr Thr
                165                 170                 175

Ser Asn Tyr Ala Asn Trp Val Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ser Pro Arg
            180                 185                 190

Gly Leu Ile Gly Gly Thr Asn Lys Arg Ala Pro Gly Val Pro Ala Arg
        195                 200                 205

Phe Ser Gly Ser Leu Leu Gly Gly Lys Ala Ala Leu Thr Ile Ser Gly
    210                 215                 220

Ala Gln Pro Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ala Leu Trp Tyr Ser
225                 230                 235                 240

Asn His Trp Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly Ser
                245                 250                 255

His His His His His His
            260
```

<210> 231

<211> 254
<212> Протеин
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> анти-CD3 последовательности

<400> 231

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

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

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

Gly 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

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

Tyr Cys Val Arg His Gly Asn Phe Gly Pro Ser Tyr Val Ser Trp Phe
100 105 110

Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Lys Pro
115 120 125

Gly Ser Gly Lys Pro Gly Ser Gly Lys Pro Gly Ser Gly Lys Pro Gly
130 135 140

Ser Gln Ala Val Val Thr Gln Glu Pro Ser Leu Thr Val Ser Pro Gly
145 150 155 160

Gly Thr Val Thr Leu Thr Cys Gly Ser Ser Thr Gly Ala Val Thr Thr
165 170 175

Ser Asn Tyr Ala Asn Trp Val Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ser Pro Arg
180 185 190

Gly Leu Ile Gly Gly Thr Asn Lys Arg Ala Pro Gly Val Pro Ala Arg
195 200 205

Phe Ser Gly Ser Leu Leu Gly Gly Lys Ala Ala Leu Thr Ile Ser Gly
210 215 220

Ala Gln Pro Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ala Leu Trp Tyr Ser
225 230 235 240

Asn His Trp Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu
245 250

<210> 232
<211> 125
<212> Протеин
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> анти-CD3 последовательности

<400> 232

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

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

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

Gly 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

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

Tyr Cys Val Arg His Gly Asn Phe Gly Pro Ser Tyr Val Ser Trp Phe
100 105 110

Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120 125

<210> 233
<211> 109
<212> Протеин
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> анти-CD3 последовательности

<400> 233

Gln Ala 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 Thr Ser
            20                  25                  30

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

Leu Ile Gly Gly Thr Asn Lys Arg Ala Pro Gly Val Pro Ala Arg Phe
    50                  55                  60

Ser Gly Ser Leu Leu Gly Gly Lys Ala Ala Leu Thr Ile Ser Gly Ala
65                  70                  75                  80

Gln Pro Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ala Leu Trp Tyr Ser Asn
                85                  90                  95

His Trp Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu
            100                 105
```

<210> 234
<211> 262
<212> Протеин
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> анти-CD3 последовательности

<400> 234

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

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

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

Gly 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

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

Tyr Cys Val Arg His Gly Asn Phe Gly Asp Glu Tyr Val Ser Trp Phe
            100                 105                 110

Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Lys Pro
```

```
        115                 120                 125

Gly Ser Gly Lys Pro Gly Ser Gly Lys Pro Gly Ser Gly Lys Pro Gly
    130                 135                 140

Ser Gln Ala Val Val Thr Gln Glu Pro Ser Leu Thr Val Ser Pro Gly
145                 150                 155                 160

Gly Thr Val Thr Leu Thr Cys Gly Ser Ser Thr Gly Ala Val Thr Thr
                165                 170                 175

Ser Asn Tyr Ala Asn Trp Val Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ser Pro Arg
            180                 185                 190

Gly Leu Ile Gly Gly Thr Asn Lys Arg Ala Pro Gly Val Pro Ala Arg
        195                 200                 205

Phe Ser Gly Ser Leu Leu Gly Gly Lys Ala Ala Leu Thr Ile Ser Gly
    210                 215                 220

Ala Gln Pro Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ala Leu Trp Tyr Ser
225                 230                 235                 240

Asn His Trp Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly Ser
                245                 250                 255

His His His His His His
            260
```

<210> 235
<211> 254
<212> Протеин
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> анти-CD3 последовательности

<400> 235

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

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

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

Gly 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

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

Tyr Cys Val Arg His Gly Asn Phe Gly Asp Glu Tyr Val Ser Trp Phe
            100                 105                 110

Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Lys Pro
        115                 120                 125

Gly Ser Gly Lys Pro Gly Ser Gly Lys Pro Gly Ser Gly Lys Pro Gly
    130                 135                 140

Ser Gln Ala Val Val Thr Gln Glu Pro Ser Leu Thr Val Ser Pro Gly
145                 150                 155                 160

Gly Thr Val Thr Leu Thr Cys Gly Ser Ser Thr Gly Ala Val Thr Thr
                165                 170                 175

Ser Asn Tyr Ala Asn Trp Val Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ser Pro Arg
            180                 185                 190

Gly Leu Ile Gly Gly Thr Asn Lys Arg Ala Pro Gly Val Pro Ala Arg
        195                 200                 205

Phe Ser Gly Ser Leu Leu Gly Gly Lys Ala Ala Leu Thr Ile Ser Gly
    210                 215                 220

Ala Gln Pro Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ala Leu Trp Tyr Ser
225                 230                 235                 240

Asn His Trp Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu
                245                 250
```

<210> 236
<211> 125
<212> Протеин
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> анти-CD3 последовательности

<400> 236

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

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Thr Tyr
```

```
            20                  25                  30

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

Gly 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

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

Tyr Cys Val Arg His Gly Asn Phe Gly Asp Glu Tyr Val Ser Trp Phe
            100                 105                 110

Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
        115                 120                 125
```

<210> 237
<211> 109
<212> Протеин
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> анти-CD3 последовательности

<400> 237

```
Gln Ala 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 Thr Ser
            20                  25                  30

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

Leu Ile Gly Gly Thr Asn Lys Arg Ala Pro Gly Val Pro Ala Arg Phe
    50                  55                  60

Ser Gly Ser Leu Leu Gly Gly Lys Ala Ala Leu Thr Ile Ser Gly Ala
65                  70                  75                  80

Gln Pro Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ala Leu Trp Tyr Ser Asn
                85                  90                  95

His Trp Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu
            100                 105
```

<210> 238
<211> 262
<212> Протеин
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> анти-CD3 последовательности

<400> 238

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


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


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


Gly 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


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


Tyr Cys Val Arg His Gly Asn Phe Gly Asp Pro Tyr Val Ser Trp Phe
            100                 105                 110


Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Lys Pro
        115                 120                 125


Gly Ser Gly Lys Pro Gly Ser Gly Lys Pro Gly Ser Gly Lys Pro Gly
    130                 135                 140


Ser Gln Ala Val Val Thr Gln Glu Pro Ser Leu Thr Val Ser Pro Gly
145                 150                 155                 160


Gly Thr Val Thr Leu Thr Cys Gly Ser Ser Thr Gly Ala Val Thr Thr
                165                 170                 175


Ser Asn Tyr Ala Asn Trp Val Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ser Pro Arg
            180                 185                 190


Gly Leu Ile Gly Gly Thr Asn Lys Arg Ala Pro Gly Val Pro Ala Arg
        195                 200                 205


Phe Ser Gly Ser Leu Leu Gly Gly Lys Ala Ala Leu Thr Ile Ser Gly
```

210 215 220

Ala Gln Pro Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ala Leu Trp Tyr Ser
225 230 235 240

Asn His Trp Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly Ser
245 250 255

His His His His His His
260

<210> 239
<211> 254
<212> Протеин
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> анти-CD3 последовательности

<400> 239

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

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

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

Gly 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

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

Tyr Cys Val Arg His Gly Asn Phe Gly Asp Pro Tyr Val Ser Trp Phe
100 105 110

Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Lys Pro
115 120 125

Gly Ser Gly Lys Pro Gly Ser Gly Lys Pro Gly Ser Gly Lys Pro Gly
130 135 140

Ser Gln Ala Val Val Thr Gln Glu Pro Ser Leu Thr Val Ser Pro Gly
145 150 155 160

```
Gly Thr Val Thr Leu Thr Cys Gly Ser Ser Thr Gly Ala Val Thr Thr
                165                 170                 175

Ser Asn Tyr Ala Asn Trp Val Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ser Pro Arg
            180                 185                 190

Gly Leu Ile Gly Gly Thr Asn Lys Arg Ala Pro Gly Val Pro Ala Arg
        195                 200                 205

Phe Ser Gly Ser Leu Leu Gly Gly Lys Ala Ala Leu Thr Ile Ser Gly
    210                 215                 220

Ala Gln Pro Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ala Leu Trp Tyr Ser
225                 230                 235                 240

Asn His Trp Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu
                245                 250
```

<210> 240
<211> 125
<212> Протеин
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> анти-CD3 последовательности

<400> 240

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

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

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

Gly 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

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

Tyr Cys Val Arg His Gly Asn Phe Gly Asp Pro Tyr Val Ser Trp Phe
            100                 105                 110

Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
```

115 120 125

<210> 241
<211> 109
<212> Протеин
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> анти-CD3 последовательности

<400> 241

Gln Ala 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 Thr Ser
20 25 30

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

Leu Ile Gly Gly Thr Asn Lys Arg Ala Pro Gly Val Pro Ala Arg Phe
50 55 60

Ser Gly Ser Leu Leu Gly Gly Lys Ala Ala Leu Thr Ile Ser Gly Ala
65 70 75 80

Gln Pro Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ala Leu Trp Tyr Ser Asn
85 90 95

His Trp Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu
100 105

<210> 242
<211> 262
<212> Протеин
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> анти-CD3 последовательности

<400> 242

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

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

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

Gly Arg Ile Arg Ser Lys Ala 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

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

Tyr Cys Val Arg His Gly Asn Phe Gly Asp Ser Tyr Val Ser Trp Phe
            100                 105                 110

Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Lys Pro
        115                 120                 125

Gly Ser Gly Lys Pro Gly Ser Gly Lys Pro Gly Ser Gly Lys Pro Gly
    130                 135                 140

Ser Gln Ala Val Val Thr Gln Glu Pro Ser Leu Thr Val Ser Pro Gly
145                 150                 155                 160

Gly Thr Val Thr Leu Thr Cys Gly Ser Ser Thr Gly Ala Val Thr Thr
                165                 170                 175

Ser Asn Tyr Ala Asn Trp Val Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ser Pro Arg
            180                 185                 190

Gly Leu Ile Gly Gly Thr Asn Lys Arg Ala Pro Gly Val Pro Ala Arg
        195                 200                 205

Phe Ser Gly Ser Leu Leu Gly Gly Lys Ala Ala Leu Thr Ile Ser Gly
    210                 215                 220

Ala Gln Pro Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ala Leu Trp Tyr Ser
225                 230                 235                 240

Asn His Trp Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly Ser
                245                 250                 255

His His His His His His
            260
```

<210> 243
<211> 254
<212> Протеин
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> анти-CD3 последовательности

<400> 243

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

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

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

Gly Arg Ile Arg Ser Lys Ala 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

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

Tyr Cys Val Arg His Gly Asn Phe Gly Asp Ser Tyr Val Ser Trp Phe
            100                 105                 110

Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Lys Pro
        115                 120                 125

Gly Ser Gly Lys Pro Gly Ser Gly Lys Pro Gly Ser Gly Lys Pro Gly
    130                 135                 140

Ser Gln Ala Val Val Thr Gln Glu Pro Ser Leu Thr Val Ser Pro Gly
145                 150                 155                 160

Gly Thr Val Thr Leu Thr Cys Gly Ser Ser Thr Gly Ala Val Thr Thr
                165                 170                 175

Ser Asn Tyr Ala Asn Trp Val Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ser Pro Arg
            180                 185                 190

Gly Leu Ile Gly Gly Thr Asn Lys Arg Ala Pro Gly Val Pro Ala Arg
        195                 200                 205

Phe Ser Gly Ser Leu Leu Gly Gly Lys Ala Ala Leu Thr Ile Ser Gly
    210                 215                 220

Ala Gln Pro Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ala Leu Trp Tyr Ser
225                 230                 235                 240

Asn His Trp Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu
                245                 250
```

<210> 244
<211> 125
<212> Протеин
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> анти-CD3 последовательности

<400> 244

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

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

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

Gly Arg Ile Arg Ser Lys Ala 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

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

Tyr Cys Val Arg His Gly Asn Phe Gly Asp Ser Tyr Val Ser Trp Phe
100 105 110

Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120 125

<210> 245
<211> 109
<212> Протеин
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> анти-CD3 последовательности

<400> 245

Gln Ala 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 Thr Ser
20 25 30

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

Leu Ile Gly Gly Thr Asn Lys Arg Ala Pro Gly Val Pro Ala Arg Phe
    50   55   60

Ser Gly Ser Leu Leu Gly Gly Lys Ala Ala Leu Thr Ile Ser Gly Ala
65   70   75   80

Gln Pro Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ala Leu Trp Tyr Ser Asn
                85   90   95

His Trp Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu
            100   105

<210> 246
<211> 262
<212> Протеин
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> анти-CD3 последовательности

<400> 246

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

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

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

Gly Arg Ile Arg Ser Lys Tyr Asn Asn Tyr Ala Thr Ala 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

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

Tyr Cys Val Arg His Gly Asn Phe Gly Asp Ser Tyr Val Ser Trp Phe
            100   105   110

Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Lys Pro
        115   120   125

Gly Ser Gly Lys Pro Gly Ser Gly Lys Pro Gly Ser Gly Lys Pro Gly
    130   135   140

Ser Gln Ala Val Val Thr Gln Glu Pro Ser Leu Thr Val Ser Pro Gly

145 150 155 160

Gly Thr Val Thr Leu Thr Cys Gly Ser Ser Thr Gly Ala Val Thr Thr
165 170 175

Ser Asn Tyr Ala Asn Trp Val Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ser Pro Arg
180 185 190

Gly Leu Ile Gly Gly Thr Asn Lys Arg Ala Pro Gly Val Pro Ala Arg
195 200 205

Phe Ser Gly Ser Leu Leu Gly Gly Lys Ala Ala Leu Thr Ile Ser Gly
210 215 220

Ala Gln Pro Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ala Leu Trp Tyr Ser
225 230 235 240

Asn His Trp Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly Ser
245 250 255

His His His His His His
260

<210> 247
<211> 254
<212> Протеин
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> анти-CD3 последовательности

<400> 247

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Thr Tyr
20 25 30

Ala Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Gly Arg Ile Arg Ser Lys Tyr Asn Asn Tyr Ala Thr Ala 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

Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr
85 90 95

```
Tyr Cys Val Arg His Gly Asn Phe Gly Asp Ser Tyr Val Ser Trp Phe
            100                 105                 110

Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Lys Pro
        115                 120                 125

Gly Ser Gly Lys Pro Gly Ser Gly Lys Pro Gly Ser Gly Lys Pro Gly
    130                 135                 140

Ser Gln Ala Val Val Thr Gln Glu Pro Ser Leu Thr Val Ser Pro Gly
145                 150                 155                 160

Gly Thr Val Thr Leu Thr Cys Gly Ser Ser Thr Gly Ala Val Thr Thr
                165                 170                 175

Ser Asn Tyr Ala Asn Trp Val Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ser Pro Arg
            180                 185                 190

Gly Leu Ile Gly Gly Thr Asn Lys Arg Ala Pro Gly Val Pro Ala Arg
        195                 200                 205

Phe Ser Gly Ser Leu Leu Gly Gly Lys Ala Ala Leu Thr Ile Ser Gly
    210                 215                 220

Ala Gln Pro Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ala Leu Trp Tyr Ser
225                 230                 235                 240

Asn His Trp Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu
                245                 250
```

<210> 248
<211> 125
<212> Протеин
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> анти-CD3 последовательности

<400> 248

```
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1               5                   10                  15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Thr Tyr
            20                  25                  30

Ala Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
        35                  40                  45

Gly Arg Ile Arg Ser Lys Tyr Asn Asn Tyr Ala Thr Ala 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

Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr
85 90 95

Tyr Cys Val Arg His Gly Asn Phe Gly Asp Ser Tyr Val Ser Trp Phe
100 105 110

Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120 125

<210> 249
<211> 109
<212> Протеин
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> анти-CD3 последовательности

<400> 249

Gln Ala 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 Thr Ser
20 25 30

Asn Tyr Ala Asn Trp Val Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ser Pro Arg Gly
35 40 45

Leu Ile Gly Gly Thr Asn Lys Arg Ala Pro Gly Val Pro Ala Arg Phe
50 55 60

Ser Gly Ser Leu Leu Gly Gly Lys Ala Ala Leu Thr Ile Ser Gly Ala
65 70 75 80

Gln Pro Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ala Leu Trp Tyr Ser Asn
85 90 95

His Trp Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu
100 105

<210> 250
<211> 262
<212> Протеин
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> анти-CD3 последовательности

<400> 250

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Thr Tyr
20 25 30

Ala Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Gly 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

Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr
85 90 95

Tyr Cys Val Arg His Gly Asn Phe Gly Glu Ser Tyr Val Ser Trp Phe
100 105 110

Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Lys Pro
115 120 125

Gly Ser Gly Lys Pro Gly Ser Gly Lys Pro Gly Ser Gly Lys Pro Gly
130 135 140

Ser Gln Ala Val Val Thr Gln Glu Pro Ser Leu Thr Val Ser Pro Gly
145 150 155 160

Gly Thr Val Thr Leu Thr Cys Gly Ser Ser Thr Gly Ala Val Thr Thr
165 170 175

Ser Asn Tyr Ala Asn Trp Val Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ser Pro Arg
180 185 190

Gly Leu Ile Gly Gly Thr Asn Lys Arg Ala Pro Gly Val Pro Ala Arg
195 200 205

Phe Ser Gly Ser Leu Leu Gly Gly Lys Ala Ala Leu Thr Ile Ser Gly
210 215 220

Ala Gln Pro Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ala Leu Trp Tyr Ser
225 230 235 240

Asn His Trp Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly Ser

245 250 255

His His His His His His
260

<210> 251
<211> 254
<212> Протеин
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> анти-CD3 последовательности

<400> 251

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Thr Tyr
20 25 30

Ala Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Gly 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

Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr
85 90 95

Tyr Cys Val Arg His Gly Asn Phe Gly Glu Ser Tyr Val Ser Trp Phe
100 105 110

Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Lys Pro
115 120 125

Gly Ser Gly Lys Pro Gly Ser Gly Lys Pro Gly Ser Gly Lys Pro Gly
130 135 140

Ser Gln Ala Val Val Thr Gln Glu Pro Ser Leu Thr Val Ser Pro Gly
145 150 155 160

Gly Thr Val Thr Leu Thr Cys Gly Ser Ser Thr Gly Ala Val Thr Thr
165 170 175

Ser Asn Tyr Ala Asn Trp Val Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ser Pro Arg
180 185 190

```
Gly Leu Ile Gly Gly Thr Asn Lys Arg Ala Pro Gly Val Pro Ala Arg
        195                 200                 205

Phe Ser Gly Ser Leu Leu Gly Gly Lys Ala Ala Leu Thr Ile Ser Gly
    210                 215                 220

Ala Gln Pro Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ala Leu Trp Tyr Ser
225                 230                 235                 240

Asn His Trp Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu
                245                 250
```

<210> 252
<211> 125
<212> Протеин
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> анти-CD3 последовательности

<400> 252

```
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1               5                   10                  15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Thr Tyr
            20                  25                  30

Ala Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
        35                  40                  45

Gly 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

Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr
                85                  90                  95

Tyr Cys Val Arg His Gly Asn Phe Gly Glu Ser Tyr Val Ser Trp Phe
            100                 105                 110

Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
        115                 120                 125
```

<210> 253
<211> 109
<212> Протеин
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> анти-CD3 последовательности

<400> 253

Gln Ala 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 Thr Ser
20 25 30

Asn Tyr Ala Asn Trp Val Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ser Pro Arg Gly
35 40 45

Leu Ile Gly Gly Thr Asn Lys Arg Ala Pro Gly Val Pro Ala Arg Phe
50 55 60

Ser Gly Ser Leu Leu Gly Gly Lys Ala Ala Leu Thr Ile Ser Gly Ala
65 70 75 80

Gln Pro Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ala Leu Trp Tyr Ser Asn
85 90 95

His Trp Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu
100 105

<210> 254
<211> 262
<212> Протеин
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> анти-CD3 последовательности

<400> 254

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Thr Tyr
20 25 30

Ala Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Gly 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

Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr

```
                85                  90                  95

Tyr Cys Val Arg His Gly Asn Phe Gly Gln Ser Tyr Val Ser Trp Phe
            100                 105                 110

Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Lys Pro
        115                 120                 125

Gly Ser Gly Lys Pro Gly Ser Gly Lys Pro Gly Ser Gly Lys Pro Gly
    130                 135                 140

Ser Gln Ala Val Val Thr Gln Glu Pro Ser Leu Thr Val Ser Pro Gly
145                 150                 155                 160

Gly Thr Val Thr Leu Thr Cys Gly Ser Ser Thr Gly Ala Val Thr Thr
                165                 170                 175

Ser Asn Tyr Ala Asn Trp Val Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ser Pro Arg
            180                 185                 190

Gly Leu Ile Gly Gly Thr Asn Lys Arg Ala Pro Gly Val Pro Ala Arg
        195                 200                 205

Phe Ser Gly Ser Leu Leu Gly Gly Lys Ala Ala Leu Thr Ile Ser Gly
    210                 215                 220

Ala Gln Pro Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ala Leu Trp Tyr Ser
225                 230                 235                 240

Asn His Trp Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly Ser
                245                 250                 255

His His His His His His
            260
```

<210> 255
<211> 254
<212> Протеин
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> анти-CD3 последовательности

<400> 255

```
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1               5                   10                  15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Thr Tyr
            20                  25                  30
```

```
Ala Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
        35                  40                  45

Gly 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

Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr
                85                  90                  95

Tyr Cys Val Arg His Gly Asn Phe Gly Gln Ser Tyr Val Ser Trp Phe
            100                 105                 110

Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Lys Pro
        115                 120                 125

Gly Ser Gly Lys Pro Gly Ser Gly Lys Pro Gly Ser Gly Lys Pro Gly
    130                 135                 140

Ser Gln Ala Val Val Thr Gln Glu Pro Ser Leu Thr Val Ser Pro Gly
145                 150                 155                 160

Gly Thr Val Thr Leu Thr Cys Gly Ser Ser Thr Gly Ala Val Thr Thr
                165                 170                 175

Ser Asn Tyr Ala Asn Trp Val Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ser Pro Arg
            180                 185                 190

Gly Leu Ile Gly Gly Thr Asn Lys Arg Ala Pro Gly Val Pro Ala Arg
        195                 200                 205

Phe Ser Gly Ser Leu Leu Gly Gly Lys Ala Ala Leu Thr Ile Ser Gly
    210                 215                 220

Ala Gln Pro Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ala Leu Trp Tyr Ser
225                 230                 235                 240

Asn His Trp Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu
                245                 250
```

<210> 256
<211> 125
<212> Протеин
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> анти-CD3 последовательности

<400> 256

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Thr Tyr
20 25 30

Ala Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Gly 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

Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr
85 90 95

Tyr Cys Val Arg His Gly Asn Phe Gly Gln Ser Tyr Val Ser Trp Phe
100 105 110

Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120 125

<210> 257
<211> 109
<212> Протеин
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> анти-CD3 последовательности

<400> 257

Gln Ala 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 Thr Ser
20 25 30

Asn Tyr Ala Asn Trp Val Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ser Pro Arg Gly
35 40 45

Leu Ile Gly Gly Thr Asn Lys Arg Ala Pro Gly Val Pro Ala Arg Phe
50 55 60

Ser Gly Ser Leu Leu Gly Gly Lys Ala Ala Leu Thr Ile Ser Gly Ala
65 70 75 80

```
Gln Pro Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ala Leu Trp Tyr Ser Asn
                85                  90                  95


His Trp Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu
            100                 105
```

<210> 258
<211> 262
<212> Протеин
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> анти-CD3 последовательности

<400> 258

```
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1               5                  10                  15


Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Thr Tyr
            20                  25                  30


Ala Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
        35                  40                  45


Gly 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


Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr
                85                  90                  95


Tyr Cys Val Arg His Gly Asn Phe Gly Asp Asn Tyr Val Ser Trp Phe
            100                 105                 110


Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Lys Pro
        115                 120                 125


Gly Ser Gly Lys Pro Gly Ser Gly Lys Pro Gly Ser Gly Lys Pro Gly
    130                 135                 140


Ser Gln Ala Val Val Thr Gln Glu Pro Ser Leu Thr Val Ser Pro Gly
145                 150                 155                 160


Gly Thr Val Thr Leu Thr Cys Gly Ser Ser Thr Gly Ala Val Thr Thr
                165                 170                 175


Ser Asn Tyr Ala Asn Trp Val Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ser Pro Arg
```

180 185 190

Gly Leu Ile Gly Gly Thr Asn Lys Arg Ala Pro Gly Val Pro Ala Arg
195 200 205

Phe Ser Gly Ser Leu Leu Gly Gly Lys Ala Ala Leu Thr Ile Ser Gly
210 215 220

Ala Gln Pro Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ala Leu Trp Tyr Ser
225 230 235 240

Asn His Trp Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly Ser
245 250 255

His His His His His His
260

<210> 259
<211> 254
<212> Протеин
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> анти-CD3 последовательности

<400> 259

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Thr Tyr
20 25 30

Ala Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Gly 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

Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr
85 90 95

Tyr Cys Val Arg His Gly Asn Phe Gly Asp Asn Tyr Val Ser Trp Phe
100 105 110

Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Lys Pro
115 120 125

```
Gly Ser Gly Lys Pro Gly Ser Gly Lys Pro Gly Ser Gly Lys Pro Gly
    130                 135                 140

Ser Gln Ala Val Val Thr Gln Glu Pro Ser Leu Thr Val Ser Pro Gly
145                 150                 155                 160

Gly Thr Val Thr Leu Thr Cys Gly Ser Ser Thr Gly Ala Val Thr Thr
                165                 170                 175

Ser Asn Tyr Ala Asn Trp Val Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ser Pro Arg
            180                 185                 190

Gly Leu Ile Gly Gly Thr Asn Lys Arg Ala Pro Gly Val Pro Ala Arg
        195                 200                 205

Phe Ser Gly Ser Leu Leu Gly Gly Lys Ala Ala Leu Thr Ile Ser Gly
    210                 215                 220

Ala Gln Pro Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ala Leu Trp Tyr Ser
225                 230                 235                 240

Asn His Trp Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu
                245                 250
```

<210> 260
<211> 125
<212> Протеин
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> анти-CD3 последовательности

<400> 260

```
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1               5                   10                  15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Thr Tyr
            20                  25                  30

Ala Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
        35                  40                  45

Gly 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

Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr
```

85 90 95

Tyr Cys Val Arg His Gly Asn Phe Gly Asp Asn Tyr Val Ser Trp Phe
100 105 110

Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120 125

<210> 261
<211> 109
<212> Протеин
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> анти-CD3 последовательности

<400> 261

Gln Ala 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 Thr Ser
20 25 30

Asn Tyr Ala Asn Trp Val Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ser Pro Arg Gly
35 40 45

Leu Ile Gly Gly Thr Asn Lys Arg Ala Pro Gly Val Pro Ala Arg Phe
50 55 60

Ser Gly Ser Leu Leu Gly Gly Lys Ala Ala Leu Thr Ile Ser Gly Ala
65 70 75 80

Gln Pro Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ala Leu Trp Tyr Ser Asn
85 90 95

His Trp Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu
100 105

<210> 262
<211> 262
<212> Протеин
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> анти-CD3 последовательности

<400> 262

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Thr Tyr

```
            20                  25                  30

Ala Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
        35                  40                  45

Gly 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

Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr
                85                  90                  95

Tyr Cys Val Arg His Gly Asn Phe Gly Asp Gln Tyr Val Ser Trp Phe
            100                 105                 110

Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Lys Pro
        115                 120                 125

Gly Ser Gly Lys Pro Gly Ser Gly Lys Pro Gly Ser Gly Lys Pro Gly
    130                 135                 140

Ser Gln Ala Val Val Thr Gln Glu Pro Ser Leu Thr Val Ser Pro Gly
145                 150                 155                 160

Gly Thr Val Thr Leu Thr Cys Gly Ser Ser Thr Gly Ala Val Thr Thr
                165                 170                 175

Ser Asn Tyr Ala Asn Trp Val Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ser Pro Arg
            180                 185                 190

Gly Leu Ile Gly Gly Thr Asn Lys Arg Ala Pro Gly Val Pro Ala Arg
        195                 200                 205

Phe Ser Gly Ser Leu Leu Gly Gly Lys Ala Ala Leu Thr Ile Ser Gly
    210                 215                 220

Ala Gln Pro Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ala Leu Trp Tyr Ser
225                 230                 235                 240

Asn His Trp Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly Ser
                245                 250                 255

His His His His His His
            260
```

<210> 263

<211> 254
<212> Протеин
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> анти-CD3 последовательности

<400> 263

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Thr Tyr
20 25 30

Ala Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Gly 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

Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr
85 90 95

Tyr Cys Val Arg His Gly Asn Phe Gly Asp Gln Tyr Val Ser Trp Phe
100 105 110

Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Lys Pro
115 120 125

Gly Ser Gly Lys Pro Gly Ser Gly Lys Pro Gly Ser Gly Lys Pro Gly
130 135 140

Ser Gln Ala Val Val Thr Gln Glu Pro Ser Leu Thr Val Ser Pro Gly
145 150 155 160

Gly Thr Val Thr Leu Thr Cys Gly Ser Ser Thr Gly Ala Val Thr Thr
165 170 175

Ser Asn Tyr Ala Asn Trp Val Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ser Pro Arg
180 185 190

Gly Leu Ile Gly Gly Thr Asn Lys Arg Ala Pro Gly Val Pro Ala Arg
195 200 205

Phe Ser Gly Ser Leu Leu Gly Gly Lys Ala Ala Leu Thr Ile Ser Gly
210 215 220

Ala Gln Pro Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ala Leu Trp Tyr Ser
225 230 235 240

Asn His Trp Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu
245 250

<210> 264
<211> 125
<212> Протеин
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> анти-CD3 последовательности

<400> 264

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Thr Tyr
20 25 30

Ala Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Gly 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

Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr
85 90 95

Tyr Cys Val Arg His Gly Asn Phe Gly Asp Gln Tyr Val Ser Trp Phe
100 105 110

Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120 125

<210> 265
<211> 109
<212> Протеин
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> анти-CD3 последовательности

<400> 265

Gln Ala 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 Thr Ser
            20                  25                  30

Asn Tyr Ala Asn Trp Val Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ser Pro Arg Gly
        35                  40                  45

Leu Ile Gly Gly Thr Asn Lys Arg Ala Pro Gly Val Pro Ala Arg Phe
    50                  55                  60

Ser Gly Ser Leu Leu Gly Gly Lys Ala Ala Leu Thr Ile Ser Gly Ala
65                  70                  75                  80

Gln Pro Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ala Leu Trp Tyr Ser Asn
                85                  90                  95

His Trp Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu
            100                 105
```

<210> 266
<211> 262
<212> Протеин
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> анти-CD3 последовательности

<400> 266

```
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1               5                   10                  15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Thr Tyr
            20                  25                  30

Ala Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
        35                  40                  45

Gly Arg Ile Arg Ser Lys Ala 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

Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr
                85                  90                  95

Tyr Cys Val Arg His Gly Asn Phe Gly Asp Ser Tyr Val Ser Trp Phe
            100                 105                 110

Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Lys Pro
```

```
        115                 120                 125

Gly Ser Gly Lys Pro Gly Ser Gly Lys Pro Gly Ser Gly Lys Pro Gly
    130                 135                 140

Ser Gln Ala Val Val Thr Gln Glu Pro Ser Leu Thr Val Ser Pro Gly
145                 150                 155                 160

Gly Thr Val Thr Leu Thr Cys Gly Ser Ser Thr Gly Ala Val Thr Thr
                165                 170                 175

Ser Asn Tyr Ala Asn Trp Val Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ser Pro Arg
            180                 185                 190

Gly Leu Ile Gly Gly Thr Asn Lys Arg Ala Pro Gly Val Pro Ala Arg
        195                 200                 205

Phe Ser Gly Ser Leu Leu Gly Gly Lys Ala Ala Leu Thr Ile Ser Gly
    210                 215                 220

Ala Gln Pro Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ala Leu Trp Tyr Ser
225                 230                 235                 240

Asn His Trp Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly Ser
                245                 250                 255

His His His His His His
            260
```

<210> 267
<211> 254
<212> Протеин
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> анти-CD3 последовательности

<400> 267

```
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1               5                   10                  15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Thr Tyr
            20                  25                  30

Ala Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
        35                  40                  45

Gly Arg Ile Arg Ser Lys Ala 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

Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr
                85                  90                  95

Tyr Cys Val Arg His Gly Asn Phe Gly Asp Ser Tyr Val Ser Trp Phe
            100                 105                 110

Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Lys Pro
        115                 120                 125

Gly Ser Gly Lys Pro Gly Ser Gly Lys Pro Gly Ser Gly Lys Pro Gly
    130                 135                 140

Ser Gln Ala Val Val Thr Gln Glu Pro Ser Leu Thr Val Ser Pro Gly
145                 150                 155                 160

Gly Thr Val Thr Leu Thr Cys Gly Ser Ser Thr Gly Ala Val Thr Thr
                165                 170                 175

Ser Asn Tyr Ala Asn Trp Val Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ser Pro Arg
            180                 185                 190

Gly Leu Ile Gly Gly Thr Asn Lys Arg Ala Pro Gly Val Pro Ala Arg
        195                 200                 205

Phe Ser Gly Ser Leu Leu Gly Gly Lys Ala Ala Leu Thr Ile Ser Gly
    210                 215                 220

Ala Gln Pro Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ala Leu Trp Tyr Ser
225                 230                 235                 240

Asn His Trp Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu
                245                 250
```

<210> 268
<211> 125
<212> Протеин
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> анти-CD3 последовательности

<400> 268

```
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1               5                   10                  15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Thr Tyr
```

```
            20                  25                  30

Ala Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
        35                  40                  45

Gly Arg Ile Arg Ser Lys Ala 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

Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr
                85                  90                  95

Tyr Cys Val Arg His Gly Asn Phe Gly Asp Ser Tyr Val Ser Trp Phe
            100                 105                 110

Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
        115                 120                 125
```

<210> 269
<211> 109
<212> Протеин
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> анти-CD3 последовательности

<400> 269

```
Gln Ala 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 Thr Ser
            20                  25                  30

Asn Tyr Ala Asn Trp Val Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ser Pro Arg Gly
        35                  40                  45

Leu Ile Gly Gly Thr Asn Lys Arg Ala Pro Gly Val Pro Ala Arg Phe
    50                  55                  60

Ser Gly Ser Leu Leu Gly Gly Lys Ala Ala Leu Thr Ile Ser Gly Ala
65                  70                  75                  80

Gln Pro Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ala Leu Trp Tyr Ser Asn
                85                  90                  95

His Trp Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu
            100                 105
```

<210> 270
<211> 262
<212> Протеин
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> анти-CD3 последовательности

<400> 270

```
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1               5                  10                  15


Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Thr Tyr
            20                  25                  30


Ala Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
        35                  40                  45


Gly Arg Ile Arg Ser Lys Tyr Asn Asn Tyr Ala Thr Ala 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


Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr
                85                  90                  95


Tyr Cys Val Arg His Gly Asn Phe Gly Asp Ser Tyr Val Ser Trp Phe
            100                 105                 110


Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Lys Pro
        115                 120                 125


Gly Ser Gly Lys Pro Gly Ser Gly Lys Pro Gly Ser Gly Lys Pro Gly
    130                 135                 140


Ser Gln Ala Val Val Thr Gln Glu Pro Ser Leu Thr Val Ser Pro Gly
145                 150                 155                 160


Gly Thr Val Thr Leu Thr Cys Gly Ser Ser Thr Gly Ala Val Thr Thr
                165                 170                 175


Ser Asn Tyr Ala Asn Trp Val Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ser Pro Arg
            180                 185                 190


Gly Leu Ile Gly Gly Thr Asn Lys Arg Ala Pro Gly Val Pro Ala Arg
        195                 200                 205


Phe Ser Gly Ser Leu Leu Gly Gly Lys Ala Ala Leu Thr Ile Ser Gly
```

210 215 220

Ala Gln Pro Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ala Leu Trp Tyr Ser
225 230 235 240

Asn His Trp Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly Ser
245 250 255

His His His His His His
260

<210> 271
<211> 254
<212> Протеин
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> анти-CD3 последовательности

<400> 271

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Thr Tyr
20 25 30

Ala Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Gly Arg Ile Arg Ser Lys Tyr Asn Asn Tyr Ala Thr Ala 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

Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr
85 90 95

Tyr Cys Val Arg His Gly Asn Phe Gly Asp Ser Tyr Val Ser Trp Phe
100 105 110

Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Lys Pro
115 120 125

Gly Ser Gly Lys Pro Gly Ser Gly Lys Pro Gly Ser Gly Lys Pro Gly
130 135 140

Ser Gln Ala Val Val Thr Gln Glu Pro Ser Leu Thr Val Ser Pro Gly
145 150 155 160

```
Gly Thr Val Thr Leu Thr Cys Gly Ser Ser Thr Gly Ala Val Thr Thr
                165                 170                 175

Ser Asn Tyr Ala Asn Trp Val Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ser Pro Arg
            180                 185                 190

Gly Leu Ile Gly Gly Thr Asn Lys Arg Ala Pro Gly Val Pro Ala Arg
        195                 200                 205

Phe Ser Gly Ser Leu Leu Gly Gly Lys Ala Ala Leu Thr Ile Ser Gly
    210                 215                 220

Ala Gln Pro Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ala Leu Trp Tyr Ser
225                 230                 235                 240

Asn His Trp Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu
                245                 250
```

<210> 272
<211> 125
<212> Протеин
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> анти-CD3 последовательности

<400> 272

```
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1               5                   10                  15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Thr Tyr
            20                  25                  30

Ala Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
        35                  40                  45

Gly Arg Ile Arg Ser Lys Tyr Asn Asn Tyr Ala Thr Ala 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

Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr
                85                  90                  95

Tyr Cys Val Arg His Gly Asn Phe Gly Asp Ser Tyr Val Ser Trp Phe
            100                 105                 110

Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
```

115 120 125

<210> 273
<211> 109
<212> Протеин
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> анти-CD3 последовательности

<400> 273

Gln Ala 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 Thr Ser
20 25 30

Asn Tyr Ala Asn Trp Val Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ser Pro Arg Gly
35 40 45

Leu Ile Gly Gly Thr Asn Lys Arg Ala Pro Gly Val Pro Ala Arg Phe
50 55 60

Ser Gly Ser Leu Leu Gly Gly Lys Ala Ala Leu Thr Ile Ser Gly Ala
65 70 75 80

Gln Pro Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ala Leu Trp Tyr Ser Asn
85 90 95

His Trp Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu
100 105

<210> 274
<211> 262
<212> Протеин
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> анти-CD3 последовательности

<400> 274

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Thr Tyr
20 25 30

Ala Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Gly 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

Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr
                85                  90                  95

Tyr Cys Val Arg His Gly Asn Phe Gly Ala Ser Tyr Val Ser Trp Phe
            100                 105                 110

Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Lys Pro
        115                 120                 125

Gly Ser Gly Lys Pro Gly Ser Gly Lys Pro Gly Ser Gly Lys Pro Gly
    130                 135                 140

Ser Gln Ala Val Val Thr Gln Glu Pro Ser Leu Thr Val Ser Pro Gly
145                 150                 155                 160

Gly Thr Val Thr Leu Thr Cys Gly Ser Ser Thr Gly Ala Val Thr Thr
                165                 170                 175

Ser Asn Tyr Ala Asn Trp Val Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ser Pro Arg
            180                 185                 190

Gly Leu Ile Gly Gly Thr Asn Lys Arg Ala Pro Gly Val Pro Ala Arg
        195                 200                 205

Phe Ser Gly Ser Leu Leu Gly Gly Lys Ala Ala Leu Thr Ile Ser Gly
    210                 215                 220

Ala Gln Pro Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ala Leu Trp Tyr Ser
225                 230                 235                 240

Asn His Trp Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly Ser
                245                 250                 255

His His His His His His
            260
```

<210> 275
<211> 254
<212> Протеин
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> анти-CD3 последовательности

<400> 275

```
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1               5                  10                  15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Thr Tyr
            20                  25                  30

Ala Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
        35                  40                  45

Gly 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

Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr
                85                  90                  95

Tyr Cys Val Arg His Gly Asn Phe Gly Ala Ser Tyr Val Ser Trp Phe
            100                 105                 110

Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Lys Pro
        115                 120                 125

Gly Ser Gly Lys Pro Gly Ser Gly Lys Pro Gly Ser Gly Lys Pro Gly
    130                 135                 140

Ser Gln Ala Val Val Thr Gln Glu Pro Ser Leu Thr Val Ser Pro Gly
145                 150                 155                 160

Gly Thr Val Thr Leu Thr Cys Gly Ser Ser Thr Gly Ala Val Thr Thr
                165                 170                 175

Ser Asn Tyr Ala Asn Trp Val Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ser Pro Arg
            180                 185                 190

Gly Leu Ile Gly Gly Thr Asn Lys Arg Ala Pro Gly Val Pro Ala Arg
        195                 200                 205

Phe Ser Gly Ser Leu Leu Gly Gly Lys Ala Ala Leu Thr Ile Ser Gly
    210                 215                 220

Ala Gln Pro Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ala Leu Trp Tyr Ser
225                 230                 235                 240

Asn His Trp Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu
                245                 250
```

<210> 276
<211> 125
<212> Протеин
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> анти-CD3 последовательности

<400> 276

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Thr Tyr
20 25 30

Ala Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Gly 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

Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr
85 90 95

Tyr Cys Val Arg His Gly Asn Phe Gly Ala Ser Tyr Val Ser Trp Phe
100 105 110

Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120 125

<210> 277
<211> 109
<212> Протеин
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> анти-CD3 последовательности

<400> 277

Gln Ala 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 Thr Ser
20 25 30

Asn Tyr Ala Asn Trp Val Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ser Pro Arg Gly
35 40 45

```
Leu Ile Gly Gly Thr Asn Lys Arg Ala Pro Gly Val Pro Ala Arg Phe
    50                  55                  60

Ser Gly Ser Leu Leu Gly Gly Lys Ala Ala Leu Thr Ile Ser Gly Ala
65                  70                  75                  80

Gln Pro Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ala Leu Trp Tyr Ser Asn
                85                  90                  95

His Trp Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu
            100                 105
```

<210> 278
<211> 262
<212> Протеин
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> анти-CD3 последовательности

<400> 278

```
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1               5                   10                  15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Thr Tyr
            20                  25                  30

Ala Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
        35                  40                  45

Gly 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

Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr
                85                  90                  95

Tyr Cys Val Arg His Gly Asn Phe Gly Gln Ser Tyr Val Ser Trp Phe
            100                 105                 110

Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Lys Pro
        115                 120                 125

Gly Ser Gly Lys Pro Gly Ser Gly Lys Pro Gly Ser Gly Lys Pro Gly
    130                 135                 140

Ser Gln Ala Val Val Thr Gln Glu Pro Ser Leu Thr Val Ser Pro Gly
```

145 150 155 160

Gly Thr Val Thr Leu Thr Cys Gly Ser Ser Thr Gly Ala Val Thr Thr
165 170 175

Ser Asn Tyr Ala Asn Trp Val Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ser Pro Arg
180 185 190

Gly Leu Ile Gly Gly Thr Asn Lys Arg Ala Pro Gly Val Pro Ala Arg
195 200 205

Phe Ser Gly Ser Leu Leu Gly Gly Lys Ala Ala Leu Thr Ile Ser Gly
210 215 220

Ala Gln Pro Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ala Leu Trp Tyr Ser
225 230 235 240

Asn His Trp Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly Ser
245 250 255

His His His His His His
260

<210> 279
<211> 254
<212> Протеин
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> анти-CD3 последовательности

<400> 279

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Thr Tyr
20 25 30

Ala Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Gly 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

Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr
85 90 95

```
Tyr Cys Val Arg His Gly Asn Phe Gly Gln Ser Tyr Val Ser Trp Phe
            100                 105                 110

Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Lys Pro
        115                 120                 125

Gly Ser Gly Lys Pro Gly Ser Gly Lys Pro Gly Ser Gly Lys Pro Gly
    130                 135                 140

Ser Gln Ala Val Val Thr Gln Glu Pro Ser Leu Thr Val Ser Pro Gly
145                 150                 155                 160

Gly Thr Val Thr Leu Thr Cys Gly Ser Ser Thr Gly Ala Val Thr Thr
                165                 170                 175

Ser Asn Tyr Ala Asn Trp Val Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ser Pro Arg
            180                 185                 190

Gly Leu Ile Gly Gly Thr Asn Lys Arg Ala Pro Gly Val Pro Ala Arg
        195                 200                 205

Phe Ser Gly Ser Leu Leu Gly Gly Lys Ala Ala Leu Thr Ile Ser Gly
    210                 215                 220

Ala Gln Pro Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ala Leu Trp Tyr Ser
225                 230                 235                 240

Asn His Trp Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu
                245                 250
```

<210> 280
<211> 125
<212> Протеин
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> анти-CD3 последовательности

<400> 280

```
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1               5                   10                  15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Thr Tyr
            20                  25                  30

Ala Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
        35                  40                  45

Gly 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

Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr
                85                  90                  95

Tyr Cys Val Arg His Gly Asn Phe Gly Gln Ser Tyr Val Ser Trp Phe
            100                 105                 110

Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
        115                 120                 125
```

<210> 281
<211> 109
<212> Протеин
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> анти-CD3 последовательности

<400> 281

```
Gln Ala 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 Thr Ser
            20                  25                  30

Asn Tyr Ala Asn Trp Val Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ser Pro Arg Gly
        35                  40                  45

Leu Ile Gly Gly Thr Asn Lys Arg Ala Pro Gly Val Pro Ala Arg Phe
    50                  55                  60

Ser Gly Ser Leu Leu Gly Gly Lys Ala Ala Leu Thr Ile Ser Gly Ala
65                  70                  75                  80

Gln Pro Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ala Leu Trp Tyr Ser Asn
                85                  90                  95

His Trp Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu
            100                 105
```

<210> 282
<211> 262
<212> Протеин
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> анти-CD3 последовательности

<400> 282

```
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1               5                  10                  15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Thr Tyr
            20                  25                  30

Ala Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
        35                  40                  45

Gly 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

Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr
                85                  90                  95

Tyr Cys Val Arg His Gly Asn Phe Gly Asp Glu Tyr Val Ser Trp Phe
            100                 105                 110

Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Lys Pro
        115                 120                 125

Gly Ser Gly Lys Pro Gly Ser Gly Lys Pro Gly Ser Gly Lys Pro Gly
    130                 135                 140

Ser Gln Ala Val Val Thr Gln Glu Pro Ser Leu Thr Val Ser Pro Gly
145                 150                 155                 160

Gly Thr Val Thr Leu Thr Cys Gly Ser Ser Thr Gly Ala Val Thr Thr
                165                 170                 175

Ser Asn Tyr Ala Asn Trp Val Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ser Pro Arg
            180                 185                 190

Gly Leu Ile Gly Gly Thr Asn Lys Arg Ala Pro Gly Val Pro Ala Arg
        195                 200                 205

Phe Ser Gly Ser Leu Leu Gly Gly Lys Ala Ala Leu Thr Ile Ser Gly
    210                 215                 220

Ala Gln Pro Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ala Leu Trp Tyr Ser
225                 230                 235                 240

Asn His Trp Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly Ser
```

245 250 255

His His His His His His
260

<210> 283
<211> 254
<212> Протеин
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> анти-CD3 последовательности

<400> 283

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Thr Tyr
20 25 30

Ala Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Gly 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

Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr
85 90 95

Tyr Cys Val Arg His Gly Asn Phe Gly Asp Glu Tyr Val Ser Trp Phe
100 105 110

Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Lys Pro
115 120 125

Gly Ser Gly Lys Pro Gly Ser Gly Lys Pro Gly Ser Gly Lys Pro Gly
130 135 140

Ser Gln Ala Val Val Thr Gln Glu Pro Ser Leu Thr Val Ser Pro Gly
145 150 155 160

Gly Thr Val Thr Leu Thr Cys Gly Ser Ser Thr Gly Ala Val Thr Thr
165 170 175

Ser Asn Tyr Ala Asn Trp Val Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ser Pro Arg
180 185 190

```
Gly Leu Ile Gly Gly Thr Asn Lys Arg Ala Pro Gly Val Pro Ala Arg
        195                 200                 205

Phe Ser Gly Ser Leu Leu Gly Gly Lys Ala Ala Leu Thr Ile Ser Gly
    210                 215                 220

Ala Gln Pro Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ala Leu Trp Tyr Ser
225                 230                 235                 240

Asn His Trp Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu
                245                 250
```

<210> 284
<211> 125
<212> Протеин
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> анти-CD3 последовательности

<400> 284

```
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1               5                   10                  15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Thr Tyr
            20                  25                  30

Ala Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
        35                  40                  45

Gly 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

Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr
                85                  90                  95

Tyr Cys Val Arg His Gly Asn Phe Gly Asp Glu Tyr Val Ser Trp Phe
            100                 105                 110

Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
        115                 120                 125
```

<210> 285
<211> 109
<212> Протеин
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> анти-CD3 последовательности

<400> 285

Gln Ala 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 Thr Ser
20 25 30

Asn Tyr Ala Asn Trp Val Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ser Pro Arg Gly
35 40 45

Leu Ile Gly Gly Thr Asn Lys Arg Ala Pro Gly Val Pro Ala Arg Phe
50 55 60

Ser Gly Ser Leu Leu Gly Gly Lys Ala Ala Leu Thr Ile Ser Gly Ala
65 70 75 80

Gln Pro Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ala Leu Trp Tyr Ser Asn
85 90 95

His Trp Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu
100 105

<210> 286
<211> 262
<212> Протеин
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> анти-CD3 последовательности

<400> 286

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Thr Tyr
20 25 30

Ala Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Gly 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

Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr

85 90 95

Tyr Cys Val Arg His Gly Asn Phe Gly Asp Asn Tyr Val Ser Trp Phe
100 105 110

Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Lys Pro
115 120 125

Gly Ser Gly Lys Pro Gly Ser Gly Lys Pro Gly Ser Gly Lys Pro Gly
130 135 140

Ser Gln Ala Val Val Thr Gln Glu Pro Ser Leu Thr Val Ser Pro Gly
145 150 155 160

Gly Thr Val Thr Leu Thr Cys Gly Ser Ser Thr Gly Ala Val Thr Thr
165 170 175

Ser Asn Tyr Ala Asn Trp Val Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ser Pro Arg
180 185 190

Gly Leu Ile Gly Gly Thr Asn Lys Arg Ala Pro Gly Val Pro Ala Arg
195 200 205

Phe Ser Gly Ser Leu Leu Gly Gly Lys Ala Ala Leu Thr Ile Ser Gly
210 215 220

Ala Gln Pro Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ala Leu Trp Tyr Ser
225 230 235 240

Asn His Trp Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly Ser
245 250 255

His His His His His His
260

<210> 287
<211> 254
<212> Протеин
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> анти-CD3 последовательности

<400> 287

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Thr Tyr
20 25 30

```
Ala Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
        35                  40                  45

Gly 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

Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr
                85                  90                  95

Tyr Cys Val Arg His Gly Asn Phe Gly Asp Asn Tyr Val Ser Trp Phe
            100                 105                 110

Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Lys Pro
        115                 120                 125

Gly Ser Gly Lys Pro Gly Ser Gly Lys Pro Gly Ser Gly Lys Pro Gly
    130                 135                 140

Ser Gln Ala Val Val Thr Gln Glu Pro Ser Leu Thr Val Ser Pro Gly
145                 150                 155                 160

Gly Thr Val Thr Leu Thr Cys Gly Ser Ser Thr Gly Ala Val Thr Thr
                165                 170                 175

Ser Asn Tyr Ala Asn Trp Val Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ser Pro Arg
            180                 185                 190

Gly Leu Ile Gly Gly Thr Asn Lys Arg Ala Pro Gly Val Pro Ala Arg
        195                 200                 205

Phe Ser Gly Ser Leu Leu Gly Gly Lys Ala Ala Leu Thr Ile Ser Gly
    210                 215                 220

Ala Gln Pro Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ala Leu Trp Tyr Ser
225                 230                 235                 240

Asn His Trp Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu
                245                 250
```

<210> 288
<211> 125
<212> Протеин
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> анти-CD3 последовательности

<400> 288

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Thr Tyr
20 25 30

Ala Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Gly 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

Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr
85 90 95

Tyr Cys Val Arg His Gly Asn Phe Gly Asp Asn Tyr Val Ser Trp Phe
100 105 110

Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120 125

<210> 289
<211> 109
<212> Протеин
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> анти-CD3 последовательности

<400> 289

Gln Ala 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 Thr Ser
20 25 30

Asn Tyr Ala Asn Trp Val Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ser Pro Arg Gly
35 40 45

Leu Ile Gly Gly Thr Asn Lys Arg Ala Pro Gly Val Pro Ala Arg Phe
50 55 60

Ser Gly Ser Leu Leu Gly Gly Lys Ala Ala Leu Thr Ile Ser Gly Ala
65 70 75 80

Gln Pro Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ala Leu Trp Tyr Ser Asn
85 90 95

His Trp Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu
100 105

<210> 290
<211> 262
<212> Протеин
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> анти-CD3 последовательности

<400> 290

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Thr Tyr
20 25 30

Ala Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Gly 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

Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr
85 90 95

Tyr Cys Val Arg His Gly Asn Phe Gly Asp Pro Tyr Val Ser Trp Phe
100 105 110

Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Lys Pro
115 120 125

Gly Ser Gly Lys Pro Gly Ser Gly Lys Pro Gly Ser Gly Lys Pro Gly
130 135 140

Ser Gln Ala Val Val Thr Gln Glu Pro Ser Leu Thr Val Ser Pro Gly
145 150 155 160

Gly Thr Val Thr Leu Thr Cys Gly Ser Ser Thr Gly Ala Val Thr Thr
165 170 175

Ser Asn Tyr Ala Asn Trp Val Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ser Pro Arg

```
            180                 185                 190

Gly Leu Ile Gly Gly Thr Asn Lys Arg Ala Pro Gly Val Pro Ala Arg
        195                 200                 205

Phe Ser Gly Ser Leu Leu Gly Gly Lys Ala Ala Leu Thr Ile Ser Gly
    210                 215                 220

Ala Gln Pro Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ala Leu Trp Tyr Ser
225                 230                 235                 240

Asn His Trp Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly Ser
                245                 250                 255

His His His His His His
            260
```

<210> 291
<211> 254
<212> Протеин
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> анти-CD3 последовательности

<400> 291

```
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1               5                   10                  15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Thr Tyr
            20                  25                  30

Ala Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
        35                  40                  45

Gly 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

Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr
                85                  90                  95

Tyr Cys Val Arg His Gly Asn Phe Gly Asp Pro Tyr Val Ser Trp Phe
            100                 105                 110

Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Lys Pro
        115                 120                 125
```

```
Gly Ser Gly Lys Pro Gly Ser Gly Lys Pro Gly Ser Gly Lys Pro Gly
    130                 135                 140

Ser Gln Ala Val Val Thr Gln Glu Pro Ser Leu Thr Val Ser Pro Gly
145                 150                 155                 160

Gly Thr Val Thr Leu Thr Cys Gly Ser Ser Thr Gly Ala Val Thr Thr
                165                 170                 175

Ser Asn Tyr Ala Asn Trp Val Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ser Pro Arg
            180                 185                 190

Gly Leu Ile Gly Gly Thr Asn Lys Arg Ala Pro Gly Val Pro Ala Arg
        195                 200                 205

Phe Ser Gly Ser Leu Leu Gly Gly Lys Ala Ala Leu Thr Ile Ser Gly
    210                 215                 220

Ala Gln Pro Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ala Leu Trp Tyr Ser
225                 230                 235                 240

Asn His Trp Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu
                245                 250
```

<210> 292
<211> 125
<212> Протеин
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> анти-CD3 последовательности

<400> 292

```
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1               5                   10                  15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Thr Tyr
            20                  25                  30

Ala Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
        35                  40                  45

Gly 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

Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr
```

85 90 95

Tyr Cys Val Arg His Gly Asn Phe Gly Asp Pro Tyr Val Ser Trp Phe
100 105 110

Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120 125

<210> 293
<211> 109
<212> Протеин
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> анти-CD3 последовательности

<400> 293

Gln Ala 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 Thr Ser
20 25 30

Asn Tyr Ala Asn Trp Val Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ser Pro Arg Gly
35 40 45

Leu Ile Gly Gly Thr Asn Lys Arg Ala Pro Gly Val Pro Ala Arg Phe
50 55 60

Ser Gly Ser Leu Leu Gly Gly Lys Ala Ala Leu Thr Ile Ser Gly Ala
65 70 75 80

Gln Pro Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ala Leu Trp Tyr Ser Asn
85 90 95

His Trp Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu
100 105

<210> 294
<211> 262
<212> Протеин
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> анти-CD3 последовательности

<400> 294

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Thr Tyr

```
            20                  25                  30

Ala Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
        35                  40                  45

Gly 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

Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr
                85                  90                  95

Tyr Cys Val Arg His Gly Asn Phe Gly Asp Gln Tyr Val Ser Trp Phe
            100                 105                 110

Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Lys Pro
        115                 120                 125

Gly Ser Gly Lys Pro Gly Ser Gly Lys Pro Gly Ser Gly Lys Pro Gly
    130                 135                 140

Ser Gln Ala Val Val Thr Gln Glu Pro Ser Leu Thr Val Ser Pro Gly
145                 150                 155                 160

Gly Thr Val Thr Leu Thr Cys Gly Ser Ser Thr Gly Ala Val Thr Thr
                165                 170                 175

Ser Asn Tyr Ala Asn Trp Val Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ser Pro Arg
            180                 185                 190

Gly Leu Ile Gly Gly Thr Asn Lys Arg Ala Pro Gly Val Pro Ala Arg
        195                 200                 205

Phe Ser Gly Ser Leu Leu Gly Gly Lys Ala Ala Leu Thr Ile Ser Gly
    210                 215                 220

Ala Gln Pro Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ala Leu Trp Tyr Ser
225                 230                 235                 240

Asn His Trp Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly Ser
                245                 250                 255

His His His His His His
            260
```

<210> 295

<211> 254
<212> Протеин
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> анти-CD3 последовательности

<400> 295

```
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1               5                  10                  15


Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Thr Tyr
            20                  25                  30


Ala Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
        35                  40                  45


Gly 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


Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr
                85                  90                  95


Tyr Cys Val Arg His Gly Asn Phe Gly Asp Gln Tyr Val Ser Trp Phe
            100                 105                 110


Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Lys Pro
        115                 120                 125


Gly Ser Gly Lys Pro Gly Ser Gly Lys Pro Gly Ser Gly Lys Pro Gly
    130                 135                 140


Ser Gln Ala Val Val Thr Gln Glu Pro Ser Leu Thr Val Ser Pro Gly
145                 150                 155                 160


Gly Thr Val Thr Leu Thr Cys Gly Ser Ser Thr Gly Ala Val Thr Thr
                165                 170                 175


Ser Asn Tyr Ala Asn Trp Val Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ser Pro Arg
            180                 185                 190


Gly Leu Ile Gly Gly Thr Asn Lys Arg Ala Pro Gly Val Pro Ala Arg
        195                 200                 205


Phe Ser Gly Ser Leu Leu Gly Gly Lys Ala Ala Leu Thr Ile Ser Gly
    210                 215                 220
```

Ala Gln Pro Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ala Leu Trp Tyr Ser
225 230 235 240

Asn His Trp Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu
245 250

<210> 296
<211> 125
<212> Протеин
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> анти-CD3 последовательности

<400> 296

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Thr Tyr
20 25 30

Ala Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Gly 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

Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr
85 90 95

Tyr Cys Val Arg His Gly Asn Phe Gly Asp Gln Tyr Val Ser Trp Phe
100 105 110

Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120 125

<210> 297
<211> 109
<212> Протеин
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> анти-CD3 последовательности

<400> 297

Gln Ala 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 Thr Ser
            20                  25                  30

Asn Tyr Ala Asn Trp Val Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ser Pro Arg Gly
        35                  40                  45

Leu Ile Gly Gly Thr Asn Lys Arg Ala Pro Gly Val Pro Ala Arg Phe
    50                  55                  60

Ser Gly Ser Leu Leu Gly Gly Lys Ala Ala Leu Thr Ile Ser Gly Ala
65                  70                  75                  80

Gln Pro Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ala Leu Trp Tyr Ser Asn
                85                  90                  95

His Trp Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu
            100                 105
```

<210> 298
<211> 262
<212> Протеин
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> анти-CD3 последовательности

<400> 298

```
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1               5                   10                  15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Thr Tyr
            20                  25                  30

Ala Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
        35                  40                  45

Gly Arg Ile Arg Ser Lys Ala Asn Asn Tyr Ala Thr Ala 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

Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr
                85                  90                  95

Tyr Cys Val Arg His Gly Asn Phe Gly Asp Ser Tyr Val Ser Trp Phe
            100                 105                 110

Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Lys Pro
```

115 120 125

Gly Ser Gly Lys Pro Gly Ser Gly Lys Pro Gly Ser Gly Lys Pro Gly
130 135 140

Ser Gln Ala Val Val Thr Gln Glu Pro Ser Leu Thr Val Ser Pro Gly
145 150 155 160

Gly Thr Val Thr Leu Thr Cys Gly Ser Ser Thr Gly Ala Val Thr Thr
165 170 175

Ser Asn Tyr Ala Asn Trp Val Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ser Pro Arg
180 185 190

Gly Leu Ile Gly Gly Thr Asn Lys Arg Ala Pro Gly Val Pro Ala Arg
195 200 205

Phe Ser Gly Ser Leu Leu Gly Gly Lys Ala Ala Leu Thr Ile Ser Gly
210 215 220

Ala Gln Pro Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ala Leu Trp Tyr Ser
225 230 235 240

Asn His Trp Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly Ser
245 250 255

His His His His His His
260

<210> 299
<211> 254
<212> Протеин
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> анти-CD3 последовательности

<400> 299

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Thr Tyr
20 25 30

Ala Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Gly Arg Ile Arg Ser Lys Ala Asn Asn Tyr Ala Thr Ala 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

Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr
                85                  90                  95

Tyr Cys Val Arg His Gly Asn Phe Gly Asp Ser Tyr Val Ser Trp Phe
            100                 105                 110

Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Lys Pro
        115                 120                 125

Gly Ser Gly Lys Pro Gly Ser Gly Lys Pro Gly Ser Gly Lys Pro Gly
    130                 135                 140

Ser Gln Ala Val Val Thr Gln Glu Pro Ser Leu Thr Val Ser Pro Gly
145                 150                 155                 160

Gly Thr Val Thr Leu Thr Cys Gly Ser Ser Thr Gly Ala Val Thr Thr
                165                 170                 175

Ser Asn Tyr Ala Asn Trp Val Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ser Pro Arg
            180                 185                 190

Gly Leu Ile Gly Gly Thr Asn Lys Arg Ala Pro Gly Val Pro Ala Arg
        195                 200                 205

Phe Ser Gly Ser Leu Leu Gly Gly Lys Ala Ala Leu Thr Ile Ser Gly
    210                 215                 220

Ala Gln Pro Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ala Leu Trp Tyr Ser
225                 230                 235                 240

Asn His Trp Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu
                245                 250
```

<210> 300
<211> 125
<212> Протеин
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> анти-CD3 последовательности

<400> 300

```
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1               5                   10                  15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Thr Tyr
```

```
            20                  25                  30

Ala Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
        35                  40                  45

Gly Arg Ile Arg Ser Lys Ala Asn Asn Tyr Ala Thr Ala 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

Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr
                85                  90                  95

Tyr Cys Val Arg His Gly Asn Phe Gly Asp Ser Tyr Val Ser Trp Phe
            100                 105                 110

Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
        115                 120                 125
```

<210> 301
<211> 109
<212> Протеин
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> анти-CD3 последовательности

<400> 301

```
Gln Ala 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 Thr Ser
            20                  25                  30

Asn Tyr Ala Asn Trp Val Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ser Pro Arg Gly
        35                  40                  45

Leu Ile Gly Gly Thr Asn Lys Arg Ala Pro Gly Val Pro Ala Arg Phe
    50                  55                  60

Ser Gly Ser Leu Leu Gly Gly Lys Ala Ala Leu Thr Ile Ser Gly Ala
65                  70                  75                  80

Gln Pro Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ala Leu Trp Tyr Ser Asn
                85                  90                  95

His Trp Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu
            100                 105
```

<210> 302
<211> 262
<212> Протеин
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> анти-CD3 последовательности

<400> 302

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Thr Tyr
20 25 30

Ala Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Gly Arg Ile Arg Ser Lys Ala Asn Asn Tyr Ala Thr Ala 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

Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr
85 90 95

Tyr Cys Val Arg His Gly Asn Phe Gly Ala Ser Tyr Val Ser Trp Phe
100 105 110

Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Lys Pro
115 120 125

Gly Ser Gly Lys Pro Gly Ser Gly Lys Pro Gly Ser Gly Lys Pro Gly
130 135 140

Ser Gln Ala Val Val Thr Gln Glu Pro Ser Leu Thr Val Ser Pro Gly
145 150 155 160

Gly Thr Val Thr Leu Thr Cys Gly Ser Ser Thr Gly Ala Val Thr Thr
165 170 175

Ser Asn Tyr Ala Asn Trp Val Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ser Pro Arg
180 185 190

Gly Leu Ile Gly Gly Thr Asn Lys Arg Ala Pro Gly Val Pro Ala Arg
195 200 205

Phe Ser Gly Ser Leu Leu Gly Gly Lys Ala Ala Leu Thr Ile Ser Gly

210 215 220

Ala Gln Pro Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ala Leu Trp Tyr Ser
225 230 235 240

Asn His Trp Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly Ser
245 250 255

His His His His His His
260

<210> 303
<211> 254
<212> Протеин
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> анти-CD3 последовательности

<400> 303

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Thr Tyr
20 25 30

Ala Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Gly Arg Ile Arg Ser Lys Ala Asn Asn Tyr Ala Thr Ala 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

Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr
85 90 95

Tyr Cys Val Arg His Gly Asn Phe Gly Ala Ser Tyr Val Ser Trp Phe
100 105 110

Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Lys Pro
115 120 125

Gly Ser Gly Lys Pro Gly Ser Gly Lys Pro Gly Ser Gly Lys Pro Gly
130 135 140

Ser Gln Ala Val Val Thr Gln Glu Pro Ser Leu Thr Val Ser Pro Gly
145 150 155 160

```
Gly Thr Val Thr Leu Thr Cys Gly Ser Ser Thr Gly Ala Val Thr Thr
                165                 170                 175

Ser Asn Tyr Ala Asn Trp Val Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ser Pro Arg
            180                 185                 190

Gly Leu Ile Gly Gly Thr Asn Lys Arg Ala Pro Gly Val Pro Ala Arg
        195                 200                 205

Phe Ser Gly Ser Leu Leu Gly Gly Lys Ala Ala Leu Thr Ile Ser Gly
    210                 215                 220

Ala Gln Pro Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ala Leu Trp Tyr Ser
225                 230                 235                 240

Asn His Trp Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu
                245                 250
```

<210> 304
<211> 125
<212> Протеин
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> анти-CD3 последовательности

<400> 304

```
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1               5                   10                  15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Thr Tyr
            20                  25                  30

Ala Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
        35                  40                  45

Gly Arg Ile Arg Ser Lys Ala Asn Asn Tyr Ala Thr Ala 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

Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr
                85                  90                  95

Tyr Cys Val Arg His Gly Asn Phe Gly Ala Ser Tyr Val Ser Trp Phe
            100                 105                 110

Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
```

115 120 125

<210> 305
<211> 109
<212> Протеин
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> анти-CD3 последовательности

<400> 305

Gln Ala 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 Thr Ser
20 25 30

Asn Tyr Ala Asn Trp Val Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ser Pro Arg Gly
35 40 45

Leu Ile Gly Gly Thr Asn Lys Arg Ala Pro Gly Val Pro Ala Arg Phe
50 55 60

Ser Gly Ser Leu Leu Gly Gly Lys Ala Ala Leu Thr Ile Ser Gly Ala
65 70 75 80

Gln Pro Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ala Leu Trp Tyr Ser Asn
85 90 95

His Trp Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu
100 105

<210> 306
<211> 262
<212> Протеин
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> анти-CD3 последовательности

<400> 306

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Thr Tyr
20 25 30

Ala Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Gly Arg Ile Arg Ser Lys Ala Asn Asn Tyr Ala Thr Ala 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

Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr
                85                  90                  95

Tyr Cys Val Arg His Gly Asn Phe Gly Gln Ser Tyr Val Ser Trp Phe
            100                 105                 110

Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Lys Pro
        115                 120                 125

Gly Ser Gly Lys Pro Gly Ser Gly Lys Pro Gly Ser Gly Lys Pro Gly
    130                 135                 140

Ser Gln Ala Val Val Thr Gln Glu Pro Ser Leu Thr Val Ser Pro Gly
145                 150                 155                 160

Gly Thr Val Thr Leu Thr Cys Gly Ser Ser Thr Gly Ala Val Thr Thr
                165                 170                 175

Ser Asn Tyr Ala Asn Trp Val Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ser Pro Arg
            180                 185                 190

Gly Leu Ile Gly Gly Thr Asn Lys Arg Ala Pro Gly Val Pro Ala Arg
        195                 200                 205

Phe Ser Gly Ser Leu Leu Gly Gly Lys Ala Ala Leu Thr Ile Ser Gly
    210                 215                 220

Ala Gln Pro Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ala Leu Trp Tyr Ser
225                 230                 235                 240

Asn His Trp Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly Ser
                245                 250                 255

His His His His His His
            260
```

<210> 307
<211> 254
<212> Протеин
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> анти-CD3 последовательности

<400> 307

```
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1               5                  10                  15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Thr Tyr
            20                  25                  30

Ala Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
        35                  40                  45

Gly Arg Ile Arg Ser Lys Ala Asn Asn Tyr Ala Thr Ala 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

Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr
                85                  90                  95

Tyr Cys Val Arg His Gly Asn Phe Gly Gln Ser Tyr Val Ser Trp Phe
            100                 105                 110

Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Lys Pro
        115                 120                 125

Gly Ser Gly Lys Pro Gly Ser Gly Lys Pro Gly Ser Gly Lys Pro Gly
    130                 135                 140

Ser Gln Ala Val Val Thr Gln Glu Pro Ser Leu Thr Val Ser Pro Gly
145                 150                 155                 160

Gly Thr Val Thr Leu Thr Cys Gly Ser Ser Thr Gly Ala Val Thr Thr
                165                 170                 175

Ser Asn Tyr Ala Asn Trp Val Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ser Pro Arg
            180                 185                 190

Gly Leu Ile Gly Gly Thr Asn Lys Arg Ala Pro Gly Val Pro Ala Arg
        195                 200                 205

Phe Ser Gly Ser Leu Leu Gly Gly Lys Ala Ala Leu Thr Ile Ser Gly
    210                 215                 220

Ala Gln Pro Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ala Leu Trp Tyr Ser
225                 230                 235                 240

Asn His Trp Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu
                245                 250
```

<210> 308
<211> 125
<212> Протеин
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> анти-CD3 последовательности

<400> 308

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Thr Tyr
20 25 30

Ala Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Gly Arg Ile Arg Ser Lys Ala Asn Asn Tyr Ala Thr Ala 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

Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr
85 90 95

Tyr Cys Val Arg His Gly Asn Phe Gly Gln Ser Tyr Val Ser Trp Phe
100 105 110

Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120 125

<210> 309
<211> 109
<212> Протеин
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> анти-CD3 последовательности

<400> 309

Gln Ala 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 Thr Ser
20 25 30

Asn Tyr Ala Asn Trp Val Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ser Pro Arg Gly
35 40 45

```
Leu Ile Gly Gly Thr Asn Lys Arg Ala Pro Gly Val Pro Ala Arg Phe
    50                  55                  60

Ser Gly Ser Leu Leu Gly Gly Lys Ala Ala Leu Thr Ile Ser Gly Ala
65                  70                  75                  80

Gln Pro Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ala Leu Trp Tyr Ser Asn
                85                  90                  95

His Trp Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu
            100                 105
```

<210> 310
<211> 262
<212> Протеин
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> анти-CD3 последовательности

<400> 310

```
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1               5                   10                  15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Thr Tyr
            20                  25                  30

Ala Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
        35                  40                  45

Gly Arg Ile Arg Ser Lys Ala Asn Asn Tyr Ala Thr Ala 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

Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr
                85                  90                  95

Tyr Cys Val Arg His Gly Asn Phe Gly Asp Ser Tyr Val Ser Trp Phe
            100                 105                 110

Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Lys Pro
        115                 120                 125

Gly Ser Gly Lys Pro Gly Ser Gly Lys Pro Gly Ser Gly Lys Pro Gly
    130                 135                 140

Ser Gln Ala Val Val Thr Gln Glu Pro Ser Leu Thr Val Ser Pro Gly
```

145 150 155 160

Gly Thr Val Thr Leu Thr Cys Gly Ser Ser Thr Gly Ala Val Thr Thr
165 170 175

Ser Asn Tyr Ala Asn Trp Val Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ser Pro Arg
180 185 190

Gly Leu Ile Gly Gly Thr Asn Lys Arg Ala Pro Gly Val Pro Ala Arg
195 200 205

Phe Ser Gly Ser Leu Leu Gly Gly Lys Ala Ala Leu Thr Ile Ser Gly
210 215 220

Ala Gln Pro Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ala Leu Trp Tyr Ser
225 230 235 240

Asn His Trp Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly Ser
245 250 255

His His His His His His
260

<210> 311
<211> 254
<212> Протеин
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> анти-CD3 последовательности

<400> 311

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Thr Tyr
20 25 30

Ala Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Gly Arg Ile Arg Ser Lys Ala Asn Asn Tyr Ala Thr Ala 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

Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr
85 90 95

```
Tyr Cys Val Arg His Gly Asn Phe Gly Asp Ser Tyr Val Ser Trp Phe
            100                 105                 110

Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Lys Pro
        115                 120                 125

Gly Ser Gly Lys Pro Gly Ser Gly Lys Pro Gly Ser Gly Lys Pro Gly
    130                 135                 140

Ser Gln Ala Val Val Thr Gln Glu Pro Ser Leu Thr Val Ser Pro Gly
145                 150                 155                 160

Gly Thr Val Thr Leu Thr Cys Gly Ser Ser Thr Gly Ala Val Thr Thr
                165                 170                 175

Ser Asn Tyr Ala Asn Trp Val Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ser Pro Arg
            180                 185                 190

Gly Leu Ile Gly Gly Thr Asn Lys Arg Ala Pro Gly Val Pro Ala Arg
        195                 200                 205

Phe Ser Gly Ser Leu Leu Gly Gly Lys Ala Ala Leu Thr Ile Ser Gly
    210                 215                 220

Ala Gln Pro Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ala Leu Trp Tyr Ser
225                 230                 235                 240

Asn His Trp Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu
                245                 250
```

<210> 312
<211> 125
<212> Протеин
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> анти-CD3 последовательности

<400> 312

```
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1               5                   10                  15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Thr Tyr
            20                  25                  30

Ala Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
        35                  40                  45

Gly Arg Ile Arg Ser Lys Ala Asn Asn Tyr Ala Thr Ala 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

Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr
85 90 95

Tyr Cys Val Arg His Gly Asn Phe Gly Asp Ser Tyr Val Ser Trp Phe
100 105 110

Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120 125

<210> 313
<211> 109
<212> Протеин
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> анти-CD3 последовательности

<400> 313

Gln Ala 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 Thr Ser
20 25 30

Asn Tyr Ala Asn Trp Val Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ser Pro Arg Gly
35 40 45

Leu Ile Gly Gly Thr Asn Lys Arg Ala Pro Gly Val Pro Ala Arg Phe
50 55 60

Ser Gly Ser Leu Leu Gly Gly Lys Ala Ala Leu Thr Ile Ser Gly Ala
65 70 75 80

Gln Pro Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ala Leu Trp Tyr Ser Asn
85 90 95

His Trp Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu
100 105

<210> 314
<211> 445
<212> Протеин
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> анти-CD3 последовательности

<400> 314

```
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1               5                  10                  15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Tyr Ser
            20                  25                  30

Trp Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
        35                  40                  45

Ser Glu Ile Asn Pro Gln Ser Ser Thr Ile Asn Tyr Ala Thr Ser Val
    50                  55                  60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65                  70                  75                  80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
                85                  90                  95

Ala Arg Tyr Gly Asn Trp Phe Pro Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val
            100                 105                 110

Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala
        115                 120                 125

Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu
    130                 135                 140

Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly
145                 150                 155                 160

Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser
                165                 170                 175

Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu
            180                 185                 190

Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asp Thr
        195                 200                 205

Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr
    210                 215                 220

Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Pro Val Ala Gly Pro Ser Val Phe Leu
225                 230                 235                 240

Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu
```

245 250 255

Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Lys His Glu Asp Pro Glu Val Lys
260 265 270

Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys
275 280 285

Pro Arg Glu Glu Glu Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu
290 295 300

Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys
305 310 315 320

Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys
325 330 335

Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser
340 345 350

Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Asp Val Ser
355 360 365

Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asp Gly Gln
370 375 380

Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly
385 390 395 400

Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Glu
405 410 415

Gln Gly Asp Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn
420 425 430

His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
435 440 445

<210> 315
<211> 485
<212> Протеин
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> анти-CD3 последовательности

<400> 315

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

```
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Thr Tyr
            20                  25                  30

Ala Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
        35                  40                  45

Gly Arg Ile Arg Ser Lys Ala 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

Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr
                85                  90                  95

Tyr Cys Val Arg His Gly Asn Phe Gly Asp Ser Tyr Val Ser Trp Phe
            100                 105                 110

Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Lys Pro
        115                 120                 125

Gly Ser Gly Lys Pro Gly Ser Gly Lys Pro Gly Ser Gly Lys Pro Gly
    130                 135                 140

Ser Gln Ala Val Val Thr Gln Glu Pro Ser Leu Thr Val Ser Pro Gly
145                 150                 155                 160

Gly Thr Val Thr Leu Thr Cys Gly Ser Ser Thr Gly Ala Val Thr Thr
                165                 170                 175

Ser Asn Tyr Ala Asn Trp Val Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ser Pro Arg
            180                 185                 190

Gly Leu Ile Gly Gly Thr Asn Lys Arg Ala Pro Gly Val Pro Ala Arg
        195                 200                 205

Phe Ser Gly Ser Leu Leu Gly Gly Lys Ala Ala Leu Thr Ile Ser Gly
    210                 215                 220

Ala Gln Pro Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ala Leu Trp Tyr Ser
225                 230                 235                 240

Asn His Trp Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Glu Pro
                245                 250                 255

Lys Ser Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Pro
            260                 265                 270
```

```
Val Ala Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr
        275                 280                 285

Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val
    290                 295                 300

Lys His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val
305                 310                 315                 320

Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser
                325                 330                 335

Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu
            340                 345                 350

Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala
        355                 360                 365

Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro
    370                 375                 380

Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Gln Met Thr Lys Asn Gln
385                 390                 395                 400

Val Lys Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala
                405                 410                 415

Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr
            420                 425                 430

Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu
        435                 440                 445

Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser
    450                 455                 460

Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser
465                 470                 475                 480

Leu Ser Pro Gly Lys
                485
```

<210> 316
<211> 214
<212> Протеин
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> анти-CD3 последовательности

<400> 316

```
Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1               5                  10                  15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Asn Val Asp Thr Trp
            20                  25                  30

Val Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ser Pro Lys Ala Leu Ile
        35                  40                  45

Tyr Ser Ala Ser Tyr Arg Tyr Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Thr Gly
    50                  55                  60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65                  70                  75                  80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Phe Cys Gln Gln Tyr Asp Ser Tyr Pro Leu
                85                  90                  95

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala
            100                 105                 110

Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly
        115                 120                 125

Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala
    130                 135                 140

Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln
145                 150                 155                 160

Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser
                165                 170                 175

Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr
            180                 185                 190

Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser
        195                 200                 205

Phe Asn Arg Gly Glu Cys
    210
```

<210> 317
<211> 445
<212> Протеин
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> анти-CD3 последовательности

<400> 317

```
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1               5                  10                  15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Asp Phe Ser Arg Ser
            20                  25                  30

Trp Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
        35                  40                  45

Ser Glu Ile Asn Pro Asp Ser Ser Thr Ile Asn Tyr Ala Thr Ser Val
    50                  55                  60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65                  70                  75                  80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
                85                  90                  95

Ala Arg Tyr Gly Asn Trp Phe Pro Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val
            100                 105                 110

Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala
        115                 120                 125

Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu
    130                 135                 140

Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly
145                 150                 155                 160

Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser
                165                 170                 175

Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu
            180                 185                 190

Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asp Thr
        195                 200                 205

Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr
    210                 215                 220

Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Pro Val Ala Gly Pro Ser Val Phe Leu
225                 230                 235                 240
```

Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu
245 250 255

Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Lys His Glu Asp Pro Glu Val Lys
260 265 270

Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys
275 280 285

Pro Arg Glu Glu Glu Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu
290 295 300

Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys
305 310 315 320

Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys
325 330 335

Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser
340 345 350

Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Asp Val Ser
355 360 365

Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asp Gly Gln
370 375 380

Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly
385 390 395 400

Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Glu
405 410 415

Gln Gly Asp Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn
420 425 430

His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
435 440 445

<210> 318
<211> 485
<212> Протеин
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> анти-CD3 последовательности

<400> 318

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly

```
1               5                   10                  15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Thr Tyr
            20                  25                  30

Ala Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
        35                  40                  45

Gly Arg Ile Arg Ser Lys Ala 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

Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr
                85                  90                  95

Tyr Cys Val Arg His Gly Asn Phe Gly Asp Ser Tyr Val Ser Trp Phe
            100                 105                 110

Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Lys Pro
        115                 120                 125

Gly Ser Gly Lys Pro Gly Ser Gly Lys Pro Gly Ser Gly Lys Pro Gly
    130                 135                 140

Ser Gln Ala Val Val Thr Gln Glu Pro Ser Leu Thr Val Ser Pro Gly
145                 150                 155                 160

Gly Thr Val Thr Leu Thr Cys Gly Ser Ser Thr Gly Ala Val Thr Thr
                165                 170                 175

Ser Asn Tyr Ala Asn Trp Val Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ser Pro Arg
            180                 185                 190

Gly Leu Ile Gly Gly Thr Asn Lys Arg Ala Pro Gly Val Pro Ala Arg
        195                 200                 205

Phe Ser Gly Ser Leu Leu Gly Gly Lys Ala Ala Leu Thr Ile Ser Gly
    210                 215                 220

Ala Gln Pro Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ala Leu Trp Tyr Ser
225                 230                 235                 240

Asn His Trp Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Glu Pro
                245                 250                 255

Lys Ser Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Pro
```

```
            260                 265                 270

Val Ala Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr
        275                 280                 285

Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val
    290                 295                 300

Lys His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val
305                 310                 315                 320

Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser
                325                 330                 335

Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu
            340                 345                 350

Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala
        355                 360                 365

Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro
    370                 375                 380

Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Gln Met Thr Lys Asn Gln
385                 390                 395                 400

Val Lys Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala
                405                 410                 415

Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr
            420                 425                 430

Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu
        435                 440                 445

Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser
    450                 455                 460

Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser
465                 470                 475                 480

Leu Ser Pro Gly Lys
                485
```

<210> 319
<211> 214
<212> Протеин
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> анти-CD3 последовательности

<400> 319

Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Asn Val Asp Thr Asn
20 25 30

Val Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ser Pro Lys Ala Leu Ile
35 40 45

Tyr Ser Ala Ser Tyr Arg Tyr Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Thr Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Phe Cys Gln Gln Tyr Asp Ser Tyr Pro Leu
85 90 95

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala
100 105 110

Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly
115 120 125

Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala
130 135 140

Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln
145 150 155 160

Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser
165 170 175

Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr
180 185 190

Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser
195 200 205

Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210

<210> 320
<211> 445
<212> Протеин

<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> анти-CD3 последовательности

<400> 320

```
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1               5                  10                  15


Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Asp Phe Ser Arg Ser
            20                  25                  30


Trp Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
        35                  40                  45


Ser Glu Ile Asn Pro Asp Ser Ser Thr Ile Asn Tyr Ala Thr Ser Val
    50                  55                  60


Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65                  70                  75                  80


Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
                85                  90                  95


Ala Arg Tyr Gly Asn Trp Phe Pro Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val
            100                 105                 110


Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala
        115                 120                 125


Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu
    130                 135                 140


Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly
145                 150                 155                 160


Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser
                165                 170                 175


Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu
            180                 185                 190


Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asp Thr
        195                 200                 205


Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr
    210                 215                 220


Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Pro Val Ala Gly Pro Ser Val Phe Leu
```

225 230 235 240

Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu
245 250 255

Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Lys His Glu Asp Pro Glu Val Lys
260 265 270

Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys
275 280 285

Pro Arg Glu Glu Glu Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu
290 295 300

Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys
305 310 315 320

Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys
325 330 335

Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser
340 345 350

Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Asp Val Ser
355 360 365

Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asp Gly Gln
370 375 380

Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly
385 390 395 400

Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Glu
405 410 415

Gln Gly Asp Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn
420 425 430

His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
435 440 445

<210> 321
<211> 485
<212> Протеин
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> анти-CD3 последовательности

<400> 321

```
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1               5                  10                  15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Thr Tyr
            20                  25                  30

Ala Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
        35                  40                  45

Gly 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

Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr
                85                  90                  95

Tyr Cys Val Arg His Gly Asn Phe Gly Asp Ser Tyr Val Ser Trp Phe
            100                 105                 110

Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Lys Pro
        115                 120                 125

Gly Ser Gly Lys Pro Gly Ser Gly Lys Pro Gly Ser Gly Lys Pro Gly
    130                 135                 140

Ser Gln Ala Val Val Thr Gln Glu Pro Ser Leu Thr Val Ser Pro Gly
145                 150                 155                 160

Gly Thr Val Thr Leu Thr Cys Gly Ser Ser Thr Gly Ala Val Thr Thr
                165                 170                 175

Ser Asn Tyr Ala Asn Trp Val Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ser Pro Arg
            180                 185                 190

Gly Leu Ile Gly Gly Thr Asn Lys Arg Ala Pro Gly Val Pro Ala Arg
        195                 200                 205

Phe Ser Gly Ser Leu Leu Gly Gly Lys Ala Ala Leu Thr Ile Ser Gly
    210                 215                 220

Ala Gln Pro Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ala Leu Trp Tyr Ser
225                 230                 235                 240

Asn His Trp Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Glu Pro
                245                 250                 255
```

```
Lys Ser Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Pro
            260                 265                 270

Val Ala Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr
        275                 280                 285

Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val
    290                 295                 300

Lys His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val
305                 310                 315                 320

Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser
                325                 330                 335

Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu
            340                 345                 350

Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala
        355                 360                 365

Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro
    370                 375                 380

Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Gln Met Thr Lys Asn Gln
385                 390                 395                 400

Val Lys Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala
                405                 410                 415

Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr
            420                 425                 430

Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu
        435                 440                 445

Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser
    450                 455                 460

Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser
465                 470                 475                 480

Leu Ser Pro Gly Lys
                485
```

<210> 322
<211> 214
<212> Протеин

<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> анти-CD3 последовательности

<400> 322

Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Asn Val Asp Thr Trp
20 25 30

Val Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ser Pro Lys Ala Leu Ile
35 40 45

Tyr Ser Ala Ser Tyr Arg Tyr Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Thr Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Phe Cys Gln Gln Tyr Asp Ser Tyr Pro Leu
85 90 95

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala
100 105 110

Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly
115 120 125

Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala
130 135 140

Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln
145 150 155 160

Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser
165 170 175

Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr
180 185 190

Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser
195 200 205

Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210

<210> 323

<211> 445
<212> Протеин
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> анти-CD3 последовательности

<400> 323

```
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1               5                  10                  15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Asp Phe Ser Arg Ser
            20                  25                  30

Trp Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
        35                  40                  45

Ser Glu Ile Asn Pro Asp Ser Ser Thr Ile Asn Tyr Ala Thr Ser Val
    50                  55                  60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65                  70                  75                  80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
                85                  90                  95

Ala Arg Tyr Gly Asn Trp Phe Pro Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val
            100                 105                 110

Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala
        115                 120                 125

Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu
    130                 135                 140

Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly
145                 150                 155                 160

Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser
                165                 170                 175

Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu
            180                 185                 190

Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asp Thr
        195                 200                 205

Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr
    210                 215                 220
```

```
Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Pro Val Ala Gly Pro Ser Val Phe Leu
225                 230                 235                 240

Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu
                245                 250                 255

Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Lys His Glu Asp Pro Glu Val Lys
            260                 265                 270

Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys
        275                 280                 285

Pro Arg Glu Glu Glu Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu
    290                 295                 300

Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys
305                 310                 315                 320

Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys
                325                 330                 335

Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser
            340                 345                 350

Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Asp Val Ser
        355                 360                 365

Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asp Gly Gln
    370                 375                 380

Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly
385                 390                 395                 400

Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Glu
                405                 410                 415

Gln Gly Asp Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn
            420                 425                 430

His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
        435                 440                 445
```

<210> 324
<211> 485
<212> Протеин
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> анти-CD3 последовательности

<400> 324

```
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1               5                  10                  15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Thr Tyr
            20                  25                  30

Ala Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
        35                  40                  45

Gly 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

Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr
                85                  90                  95

Tyr Cys Val Arg His Gly Asn Phe Gly Asp Ser Tyr Val Ser Trp Phe
            100                 105                 110

Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Lys Pro
        115                 120                 125

Gly Ser Gly Lys Pro Gly Ser Gly Lys Pro Gly Ser Gly Lys Pro Gly
    130                 135                 140

Ser Gln Ala Val Val Thr Gln Glu Pro Ser Leu Thr Val Ser Pro Gly
145                 150                 155                 160

Gly Thr Val Thr Leu Thr Cys Gly Ser Ser Thr Gly Ala Val Thr Thr
                165                 170                 175

Ser Asn Tyr Ala Asn Trp Val Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ser Pro Arg
            180                 185                 190

Gly Leu Ile Gly Gly Thr Asn Lys Arg Ala Pro Gly Val Pro Ala Arg
        195                 200                 205

Phe Ser Gly Ser Leu Leu Gly Gly Lys Ala Ala Leu Thr Ile Ser Gly
    210                 215                 220

Ala Gln Pro Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ala Leu Trp Tyr Ser
225                 230                 235                 240

Asn His Trp Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Glu Pro
```

245 250 255

Lys Ser Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Pro
260 265 270

Val Ala Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr
275 280 285

Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val
290 295 300

Lys His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val
305 310 315 320

Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser
325 330 335

Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu
340 345 350

Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala
355 360 365

Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro
370 375 380

Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Gln Met Thr Lys Asn Gln
385 390 395 400

Val Lys Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala
405 410 415

Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr
420 425 430

Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu
435 440 445

Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser
450 455 460

Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser
465 470 475 480

Leu Ser Pro Gly Lys
485

<210> 325

<211> 214
<212> Протеин
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> анти-CD3 последовательности

<400> 325

```
Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1               5                  10                  15


Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Asn Val Asp Thr Trp
            20                  25                  30


Val Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ser Pro Lys Ala Leu Ile
        35                  40                  45


Tyr Ser Ala Ser Tyr Arg Tyr Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Thr Gly
    50                  55                  60


Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65                  70                  75                  80


Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Phe Cys Gln Gln Tyr Asp Ser Tyr Pro Leu
                85                  90                  95


Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala
            100                 105                 110


Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly
        115                 120                 125


Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala
    130                 135                 140


Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln
145                 150                 155                 160


Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser
                165                 170                 175


Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr
            180                 185                 190


Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser
        195                 200                 205


Phe Asn Arg Gly Glu Cys
    210
```

<210> 326
<211> 445
<212> Протеин
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> анти-CD3 последовательности

<400> 326

```
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1               5                  10                  15


Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Asp Phe Ser Arg Ser
            20                  25                  30


Trp Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
        35                  40                  45


Ser Glu Ile Asn Pro Asp Ser Ser Thr Ile Asn Tyr Ala Thr Ser Val
    50                  55                  60


Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65                  70                  75                  80


Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
                85                  90                  95


Ala Arg Tyr Gly Asn Trp Phe Pro Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val
            100                 105                 110


Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala
        115                 120                 125


Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu
    130                 135                 140


Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly
145                 150                 155                 160


Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser
                165                 170                 175


Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu
            180                 185                 190


Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asp Thr
        195                 200                 205


Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr
```

```
    210                 215                 220

Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Pro Val Ala Gly Pro Ser Val Phe Leu
225                 230                 235                 240

Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu
                245                 250                 255

Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Lys His Glu Asp Pro Glu Val Lys
            260                 265                 270

Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys
        275                 280                 285

Pro Arg Glu Glu Glu Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu
    290                 295                 300

Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys
305                 310                 315                 320

Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys
                325                 330                 335

Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser
            340                 345                 350

Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Asp Val Ser
        355                 360                 365

Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asp Gly Gln
    370                 375                 380

Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly
385                 390                 395                 400

Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Glu
                405                 410                 415

Gln Gly Asp Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn
            420                 425                 430

His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
        435                 440                 445
```

<210> 327
<211> 485
<212> Протеин
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> анти-CD3 последовательности

<400> 327

```
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1               5                  10                  15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Thr Tyr
            20                  25                  30

Ala Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
        35                  40                  45

Gly 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

Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr
                85                  90                  95

Tyr Cys Val Arg His Gly Asn Phe Gly Asp Ser Tyr Val Ser Trp Phe
            100                 105                 110

Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Lys Pro
        115                 120                 125

Gly Ser Gly Lys Pro Gly Ser Gly Lys Pro Gly Ser Gly Lys Pro Gly
    130                 135                 140

Ser Gln Ala Val Val Thr Gln Glu Pro Ser Leu Thr Val Ser Pro Gly
145                 150                 155                 160

Gly Thr Val Thr Leu Thr Cys Gly Ser Ser Thr Gly Ala Val Thr Thr
                165                 170                 175

Ser Asn Tyr Ala Asn Trp Val Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ser Pro Arg
            180                 185                 190

Gly Leu Ile Gly Gly Thr Asn Lys Arg Ala Pro Gly Val Pro Ala Arg
        195                 200                 205

Phe Ser Gly Ser Leu Leu Gly Gly Lys Ala Ala Leu Thr Ile Ser Gly
    210                 215                 220

Ala Gln Pro Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ala Leu Trp Tyr Ser
225                 230                 235                 240
```

```
Asn His Trp Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Glu Pro
                245                 250                 255

Lys Ser Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Pro
            260                 265                 270

Val Ala Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr
        275                 280                 285

Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val
    290                 295                 300

Lys His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val
305                 310                 315                 320

Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser
                325                 330                 335

Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu
            340                 345                 350

Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala
        355                 360                 365

Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro
    370                 375                 380

Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Gln Met Thr Lys Asn Gln
385                 390                 395                 400

Val Lys Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala
                405                 410                 415

Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr
            420                 425                 430

Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu
        435                 440                 445

Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser
    450                 455                 460

Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser
465                 470                 475                 480

Leu Ser Pro Gly Lys
                485
```

<210> 328
<211> 214
<212> Протеин
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> анти-CD3 последовательности

<400> 328

```
Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1               5                  10                  15


Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Asn Val Asp Thr Asn
            20                  25                  30


Val Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ser Pro Lys Ala Leu Ile
        35                  40                  45


Tyr Ser Ala Ser Tyr Arg Tyr Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Thr Gly
    50                  55                  60


Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65                  70                  75                  80


Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Phe Cys Gln Gln Tyr Asp Ser Tyr Pro Leu
                85                  90                  95


Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala
            100                 105                 110


Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly
        115                 120                 125


Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala
    130                 135                 140


Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln
145                 150                 155                 160


Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser
                165                 170                 175


Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr
            180                 185                 190


Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser
        195                 200                 205


Phe Asn Arg Gly Glu Cys
```

210

<210> 329
<211> 445
<212> Протеин
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> анти-CD3 последовательности

<400> 329

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Asp Phe Ser Arg Ser
20 25 30

Trp Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ser Glu Ile Asn Pro Asp Ser Ser Thr Ile Asn Tyr Ala Thr Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Tyr Gly Asn Trp Phe Pro Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val
100 105 110

Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala
115 120 125

Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu
130 135 140

Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly
145 150 155 160

Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser
165 170 175

Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu
180 185 190

Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asp Thr
195 200 205

```
Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr
    210                 215                 220

Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Pro Val Ala Gly Pro Ser Val Phe Leu
225                 230                 235                 240

Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu
                245                 250                 255

Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Lys His Glu Asp Pro Glu Val Lys
            260                 265                 270

Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys
        275                 280                 285

Pro Arg Glu Glu Glu Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu
    290                 295                 300

Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys
305                 310                 315                 320

Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys
                325                 330                 335

Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser
            340                 345                 350

Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Asp Val Ser
        355                 360                 365

Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asp Gly Gln
    370                 375                 380

Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly
385                 390                 395                 400

Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Glu
                405                 410                 415

Gln Gly Asp Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn
            420                 425                 430

His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
        435                 440                 445
```

<210> 330
<211> 485
<212> Протеин

<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> анти-CD3 последовательности

<400> 330

```
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1               5                  10                  15


Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Thr Tyr
            20                  25                  30


Ala Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
        35                  40                  45


Gly 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


Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr
                85                  90                  95


Tyr Cys Val Arg His Gly Asn Phe Gly Asp Ser Tyr Val Ser Trp Phe
            100                 105                 110


Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Lys Pro
        115                 120                 125


Gly Ser Gly Lys Pro Gly Ser Gly Lys Pro Gly Ser Gly Lys Pro Gly
    130                 135                 140


Ser Gln Ala Val Val Thr Gln Glu Pro Ser Leu Thr Val Ser Pro Gly
145                 150                 155                 160


Gly Thr Val Thr Leu Thr Cys Gly Ser Ser Thr Gly Ala Val Thr Thr
                165                 170                 175


Ser Asn Tyr Ala Asn Trp Val Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ser Pro Arg
            180                 185                 190


Gly Leu Ile Gly Gly Thr Asn Lys Arg Ala Pro Gly Val Pro Ala Arg
        195                 200                 205


Phe Ser Gly Ser Leu Leu Gly Gly Lys Ala Ala Leu Thr Ile Ser Gly
    210                 215                 220


Ala Gln Pro Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ala Leu Trp Tyr Ser
```

225 230 235 240

Asn His Trp Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Glu Pro
245 250 255

Lys Ser Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Pro
260 265 270

Val Ala Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr
275 280 285

Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val
290 295 300

Lys His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val
305 310 315 320

Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser
325 330 335

Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu
340 345 350

Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala
355 360 365

Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro
370 375 380

Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Gln Met Thr Lys Asn Gln
385 390 395 400

Val Lys Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala
405 410 415

Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr
420 425 430

Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu
435 440 445

Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser
450 455 460

Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser
465 470 475 480

Leu Ser Pro Gly Lys

<210> 331
<211> 214
<212> Протеин
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> анти-CD3 последовательности

<400> 331

Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Asn Val Asp Thr Asn
20 25 30

Val Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ser Pro Lys Ala Leu Ile
35 40 45

Tyr Ser Ala Ser Tyr Arg Tyr Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Thr Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Phe Cys Gln Gln Tyr Asp Ser Tyr Pro Leu
85 90 95

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala
100 105 110

Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly
115 120 125

Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala
130 135 140

Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln
145 150 155 160

Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser
165 170 175

Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr
180 185 190

Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser
195 200 205

Phe Asn Arg Gly Glu Cys
    210

<210> 332
<211> 5
<212> Протеин
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> пригодные линкеры

<400> 332

Gly Ser Gly Gly Ser
1   5

<210> 333
<211> 5
<212> Протеин
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> пригодные линкеры

<400> 333

Gly Gly Gly Gly Ser
1   5

<210> 334
<211> 4
<212> Протеин
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> пригодные линкеры

<400> 334

Gly Gly Gly Ser
1

1

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Гетеродимерное антитело, содержащее:

а) первый мономер, содержащий SEQ ID NO:91;

б) второй мономер, содержащий SEQ ID NO:92; и

в) легкую цепь, содержащую SEQ ID NO:93.

2. Композиция нуклеиновых кислот, содержащая:

а) первую нуклеиновую кислоту, кодирующую SEQ ID NO:91;

а) вторую нуклеиновую кислоту, кодирующую SEQ ID NO:92; и

а) третью нуклеиновую кислоту, кодирующую SEQ ID NO:93.

3. Композиция векторов экспрессии, содержащая:

а) первый вектор экспрессии, содержащий нуклеиновую кислоту, кодирующую SEQ ID NO:91;

а) второй вектор экспрессии, содержащий нуклеиновую кислоту, кодирующую SEQ ID NO:92; и

а) третий вектор экспрессии, содержащий нуклеиновую кислоту, кодирующую SEQ ID NO:93

4. Клетка-хозяин, содержащая композицию нуклеиновых кислот по п. 2.

5. Клетка-хозяин, содержащая композицию векторов экспрессии по п. 3.

6. Способ получения гетеродимерного антитела по п. 1, включающий культивирование клетки-хозяина по п. 4 или 5, при условиях, в которых экспрессируется указанное антитело, и включающий выделение указанного антитела.

7. Способ лечения рака, включающий введение гетеродимерного антитела по п. 1 пациенту, нуждающемуся в этом.

8. Гетеродимерное антитело, содержащее:

а) первый мономер, содержащий SEQ ID NO:89;

б) второй мономер, содержащий SEQ ID NO:89; и

в) легкую цепь, содержащую SEQ ID NO:90.

9. Композиция нуклеиновых кислот, содержащая:

а) первую нуклеиновую кислоту, кодирующую SEQ ID NO:88;

а) вторую нуклеиновую кислоту, кодирующую SEQ ID NO:89; и

а) третью нуклеиновую кислоту, кодирующую SEQ ID NO:90.

10. Композиция векторов экспрессии, содержащая:

а) первый вектор экспрессии, содержащий нуклеиновую кислоту, кодирующую SEQ ID NO:88;

а) второй вектор экспрессии, содержащий нуклеиновую кислоту, кодирующую SEQ ID NO:89; и

а) третий вектор экспрессии, содержащий нуклеиновую кислоту, кодирующую SEQ ID NO:90.

11. Клетка-хозяин, содержащая композицию нуклеиновых кислот по п. 9.

12. Клетка-хозяин, содержащая композицию векторов экспрессии по п. 10.

13. Способ получения гетеродимерного антитела по п. 8, включающий культивирование клетки-хозяина по п. 11 или 12, при условиях, в которых экспрессируется указанное антитело, и включающий выделение указанного антитела.

14. Способ лечения рака, включающий введение гетеродимерного антитела по п. 8 пациенту, нуждающемуся в этом.

15. Гетеродимерное антитело, содержащее:

а) первый мономер, содержащий:

i) первый домен Fc;

ii) анти-CD3 scFv, содержащий вариабельный легкий домен scFv, scFv-линкер и вариабельный тяжелый домен scFv; причем указанный scFv ковалентно присоединен к N-концу указанного домена Fc, используя домен-линкер;

б) второй мономер, содержащий тяжелую цепь, содержащую:

i) вариабельный тяжелый домен; и

ii) константный тяжелый домен, содержащий второй домен Fc; и

в) легкую цепь, содержащую вариабельный легкий домен и константный легкий домен;

причем указанный вариабельный легкий домен scFv содержит: vlCDR CD3 L1.47, включающие vlCDR1, имеющий SEQ ID NO:15, vlCDR2, имеющий SEQ ID NO:16, и vlCDR3, имеющий SEQ ID NO:17; указанный вариабельный тяжелый домен scFv содержит vlCDR CD3 H.32, включающие vhCDR1, имеющий SEQ ID NO:11, vhCDR2, имеющий SEQ ID NO:12, и vhCDR3, имеющий SEQ ID NO:13, и при этом

указанный вариабельный тяжелый домен и указанный вариабельный легкий домен связывают CD38.

16. Гетеродимерное антитело, содержащее:

а) первый мономер, содержащий:

i) первый домен Fc;

ii) анти-CD3 scFv, содержащий вариабельный легкий домен scFv, scFv-линкер и вариабельный тяжелый домен scFv; причем указанный scFv ковалентно присоединен к N-концу указанного домена Fc, используя домен-линкер;

б) второй мономер, содержащий тяжелую цепь, содержащую:

i) вариабельный тяжелый домен; и

ii) константный тяжелый домен, содержащий второй домен Fc; и

в) легкую цепь, содержащую вариабельный легкий домен и константный легкий домен;

причем указанный вариабельный легкий домен scFv содержит: vlCDR CD3 L1.47, включающие vlCDR1, имеющий SEQ ID NO:24, vlCDR2, имеющий SEQ ID NO:25, и vlCDR3, имеющий SEQ ID NO:26; указанный вариабельный тяжелый домен scFv содержит vlCDR CD3 H1.89, включающие vhCDR1, имеющий SEQ ID NO:20, vhCDR2, имеющий SEQ ID NO:21, и vhCDR3, имеющий SEQ ID NO:22, и при этом указанный вариабельный тяжелый домен и указанный вариабельный легкий домен связывают CD38.

17. Гетеродимерное антитело, содержащее:

а) первый мономер, содержащий:

i) первый домен Fc;

ii) анти-CD3 scFv, содержащий вариабельный легкий домен scFv, scFv-линкер и вариабельный тяжелый домен scFv; причем указанный scFv ковалентно присоединен к N-концу указанного домена Fc, используя домен-линкер;

б) второй мономер, содержащий тяжелую цепь, содержащую:

i) вариабельный тяжелый домен; и

ii) константный тяжелый домен, содержащий второй домен Fc; и

в) легкую цепь, содержащую вариабельный легкий домен и константный легкий домен;

причем, указанный вариабельный легкий домен scFv содержит: vlCDR CD3 L1.47, включающие vlCDR1, имеющий SEQ ID NO:33, vlCDR2, имеющий SEQ ID NO:34, и vlCDR3, имеющий SEQ ID NO:35; указанный вариабельный тяжелый домен scFv содержит vhCDR H1.90, включающие vhCDR1, имеющий SEQ ID NO:29, vhCDR2, имеющий SEQ ID NO:30, и vhCDR3, имеющий SEQ ID NO:31, и при этом указанный вариабельный тяжелый домен и указанный вариабельный легкий домен связывают CD38.

18. Гетеродимерное антитело, содержащее:

а) первый мономер, содержащий:

i) первый домен Fc;

ii) анти-CD3 scFv, содержащий вариабельный легкий домен scFv, scFv-линкер и вариабельный тяжелый домен scFv; причем указанный scFv ковалентно присоединен к N-концу указанного домена Fc, используя домен-линкер;

б) второй мономер, содержащий тяжелую цепь, содержащую:

i) вариабельный тяжелый домен; и

ii) константный тяжелый домен, содержащий второй домен Fc; и

в) легкую цепь, содержащую вариабельный легкий домен и константный легкий домен;

причем, указанный вариабельный легкий домен scFv содержит: vlCDR CD3 L1.47, включающие vlCDR1, имеющий SEQ ID NO:42, vlCDR2, имеющий SEQ ID NO:43, и vlCDR3, имеющий SEQ ID NO:44; указанный вариабельный тяжелый домен scFv содержит vhCDR H1.90, включающие vhCDR1, имеющий SEQ ID NO:38, vhCDR2, имеющий SEQ ID NO:39, и vhCDR3, имеющий SEQ ID NO:40, и при этом указанный вариабельный тяжелый домен и указанный вариабельный легкий домен связывают CD38.

19. Гетеродимерное антитело по любому из пп. 15, 16, 17 или 18, отличающееся тем, что указанный вариабельный легкий домен содержит: vlCDR1 имеющий последовательность RASQNVDTWVA (SEQ ID NO:69), vlCDR2, имеющий последовательность SASYRYS (SEQ ID NO:70) и vlCDR3, имеющий последовательность QQYDSYPLT (SEQ ID NO:71), указанный вариабельный тяжелый домен содержит vhCDR1, имеющий последовательность RSWMN (SEQ ID NO:65), vhCDR2, имеющий

последовательность EINPDSSTINYATSVKG (SEQ ID NO:66) и vhCDR3, имеющую последовательность YGNWFPY (SEQ ID NO:67).

20. Гетеродимерное антитело по пп. 15, 16, 17 или 18, отличающееся тем что, указанный вариабельный легкий домен имеет последовательность DIVMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQNVDTWVAWYQQKPGQSPKALIYSASYRYSGVPDRFTG SGSGTDFTLTISSLQPEDFATYFCQQYDSYPLTFGGGTKLEIK (SEQ ID NO:68), и указанный вариабельный тяжелый домен имеет последовательность EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFDFSRSWMNWVRQAPGKGLEWVSEINPDSSTINYATSV KGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARYGNWFPYWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO:64).

21. Гетеродимерное антитело по любому из пп. 15, 16, 17 или 18, отличающееся тем, что указанный вариабельный легкий домен содержит: vlCDR OKT10 L1, включающие vlCDR1, имеющий последовательность RASQNVDTNVA (SEQ ID NO:78), vlCDR2, имеющий последовательность SASYRYS (SEQ ID NO:79), и vlCDR3, имеющий последовательность QQYDSYPLT (SEQ ID NO:80), указанный вариабельный тяжелый домен содержит OKT10 H1 содержит vhCDR1, имеющий последовательность RSWMN (SEQ ID NO:74), vhCDR2, имеющий последовательность EINPDSSTINYATSVKG (SEQ ID NO:75) и vhCDR3, имеющий последовательность YGNWFPY (SEQ ID NO:76).

22. Гетеродимерное антитело по любому из пп. 15, 16, 17 или 18, отличающееся тем что, указанный вариабельный легкий домен имеет последовательность SEQ ID NO:77, и указанный вариабельный тяжелый домен имеет последовательность SEQ ID NO:73.

23. Гетеродимерное антитело по любому из пп. 15, 16, 17 или 18, отличающееся тем, что указанный вариабельный легкий домен содержит: vlCDR OKT10L1.24, включающие vlCDR1, имеющий последовательность RASQNVDTWVA (SEQ ID NO:60), vlCDR2, имеющий последовательность SASYRYS (SEQ ID NO:61), и vlCDR3, имеющий последовательность QQYDSYPLT (SEQ ID NO:62), указанный вариабельный тяжелый домен содержит vlCDR OKT10H1.77, включающие vhCDR1, имеющий последовательность YSWMN (SEQ ID NO:56), vhCDR2, имеющий последовательность EINPQSSTINYATSVKG (SEQ ID NO:57) и vhCDR3, имеющий последовательность YGNWFPY (SEQ ID NO:58).

24. Гетеродимерное антитело по любому из пп. 15, 16, 17 или 18, отличающееся тем что, указанный вариабельный легкий домен имеет последовательность SEQ ID NO:59, и указанный вариабельный тяжелый домен имеет последовательность SEQ ID NO:55.

25. Гетеродимерное антитело по любому из пп. 15-24, отличающееся тем, что указанный первый домен Fc, и указанный второй домен Fc, содержат набор вариантов, выбранных из группы, состоящей из: S364K/E357Q: L368D/K370S; L368D/K370S: S364K; L368E/K370S: S364K; T411T/E360E/Q362E: D401K; L368D/K370S: S364K/E357L и K370S: S364K/E357Q.

26. Гетеродимерное антитело по любому из пп. 15-25, отличающееся тем, что указанный scFv-линкер представляет собой заряженный линкер.

27. Гетеродимерное антитело по любому из пп. 15-26, отличающееся тем, что указанный константный домен тяжелой цепи содержит аминокислотные замены N208D/Q295E/N384D/Q418E/N421D.

28. Гетеродимерное антитело по любому из пп. 15-27, отличающееся тем, что указанный первый и второй домены Fc содержат аминокислотные замены E233P/L234V/L235A/G236del/S267K.

29. Композиция нуклеиновых кислот, кодирующих гетеродимерное антитело по любому из пп. 15-28, которая содержит:

а) первую нуклеиновую кислоту, кодирующую указанный первый мономер;

б) вторую нуклеиновую кислоту, кодирующую указанный второй мономер; и

в) третью нуклеиновую кислоту, кодирующую указанную легкую цепь.

30. Композиция векторов экспрессии, содержащая:

а) первый вектор экспрессии, содержащий нуклеиновую кислоту, кодирующую указанный первый мономер;

б) второй вектор экспрессии, содержащий нуклеиновую кислоту, кодирующую указанный второй мономер; и

в) третий вектор экспрессии, содержащий нуклеиновую кислоту, кодирующую указанную легкую цепь.

31. Клетка-хозяин, содержащая композицию нуклеиновых кислот по п. 29.

32. Клетка-хозяин, содержащая композицию векторов экспрессии по п. 30.

33. Способ получения гетеродимерного антитела по любому из п. 15-28, включающий культивирование клетки-хозяина по п. 31 или 32, при условиях, в которых экспрессируется указанное антитело, и выделения указанного антитела.

34. Способ лечения рака, включающий введение гетеродимерного антитела по любому из пп. 15-28 пациенту, нуждающемуся в этом.

35. Гетеродимерное антитело, содержащее:

а) первый мономер, содержащий:

i) первый домен Fc;

ii) анти-CD3 scFv, содержащий вариабельный легкий домен scFv, scFv-линкер и вариабельный тяжелый домен scFv; причем указанный scFv ковалентно присоединен к N-концу указанного домена Fc, используя домен-линкер;

б) второй мономер, содержащий тяжелую цепь, содержащую:

i) вариабельный тяжелый домен; и

ii) константный домен тяжелой цепи, содержащий второй домен Fc; и

в) легкую цепь, содержащую вариабельный легкий домен и константный легкий домен;

причем указанный вариабельный легкий домен содержит: vlCDR из анти-CD3_L1.47, включающие vlCDR1, имеющий последовательность RASQNVDTWVA (SEQ ID NO:60), vlCDR2, имеющий последовательность SASYRYS (SEQ ID NO:61), и vlCDR3, имеющий последовательность QQYDSYPLT (SEQ ID NO:62), указанный вариабельный тяжелый домен содержащий vlCDR CD3 H.130, включающие vhCDR1, имеющий последовательность YSWMN (SEQ ID NO:56), vhCDR2, имеющий последовательность EINPQSSTINYATSVKG (SEQ ID NO:57) и vhCDR3, имеющий последовательность YGNWFPY (SEQ ID NO:58).

36. Гетеродимерное антитело, содержащее:

а) первый мономер, содержащий:

i) первый домен Fc;

ii) анти-CD3 scFv, содержащий вариабельный легкий домен scFv, scFv-линкер и вариабельный тяжелый домен scFv; причем указанный scFv ковалентно присоединен к N-концу указанного домена Fc, используя домен-линкер;

б) второй мономер, содержащий тяжелую цепь, содержащую:

i) вариабельный тяжелый домен; и

ii) константный домен тяжелой цепи, содержащий второй домен Fc; и

в) легкую цепь, содержащую вариабельный легкий домен и константный легкий домен;

причем указанный вариабельный легкий домен содержит: vlCDR1, имеющий последовательность RASQNVDTWVA (SEQ ID NO:69), vlCDR2, имеющий последовательность SASYRYS (SEQ ID NO:70), и vlCDR3, имеющий последовательность QQYDSYPLT (SEQ ID NO:71), указанный вариабельный тяжелый домен содержит vhCDR1, имеющий последовательность RSWMN (SEQ ID NO:65), vhCDR2, имеющий последовательность EINPDSSTINYATSVKG (SEQ ID NO:66) и vhCDR3, имеющий последовательность YGNWFPY (SEQ ID NO:67).

37. Гетеродимерное антитело по п. 36, отличающееся тем, что указанный вариабельный легкий домен имеет последовательность DIVMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQNVDTWVAWYQQKPGQSPKALIYSASYRYSGVPDRFTG SGSGTDFTLTISSLQPEDFATYFCQQYDSYPLTFGGGTKLEIK (SEQ ID NO:68), и указанный вариабельный тяжелый домен имеет последовательность EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFDFSRSWMNWVRQAPGKGLEWVSEINPDSSTINYATSV KGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARYGNWFPYWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO:64).

38. Гетеродимерное антитело, содержащее:

а) первый мономер, содержащий:

i) первый домен Fc;

ii) анти-CD3 scFv, содержащий вариабельный легкий домен scFv, scFv-линкер и вариабельный тяжелый домен scFv; причем указанный scFv ковалентно присоединен к N-концу указанного домена Fc, используя домен-линкер;

б) второй мономер, содержащий тяжелую цепь, содержащую:

i) вариабельный тяжелый домен; и

ii) константный домен тяжелой цепи, содержащий второй домен Fc; и

в) легкую цепь, содержащую вариабельный легкий домен и константный легкий домен;

причем указанный вариабельный легкий домен содержит: vlCDR1, имеющий последовательность RASQNVDTNVA (SEQ ID NO:78), vlCDR2, имеющий последовательность SASYRYS (SEQ ID NO:79) и vlCDR3, имеющий QQYDSYPLT последовательность (SEQ ID NO:80), указанный вариабельный тяжелый домен содержит vhCDR1, имеющий последовательность RSWMN (SEQ ID NO:74), vhCDR2, имеющий последовательность EINPDSSTINYATSVKG (SEQ ID NO:75) и vhCDR3, имеющий последовательность YGNWFPY (SEQ ID NO:76).

39. Гетеродимерное антитело по п. 38, отличающееся тем что, указанный вариабельный легкий домен имеет последовательность SEQ ID NO:77, и указанный вариабельный тяжелый домен имеет последовательность SEQ ID NO:73.

40. Гетеродимерное антитело по п. 35, 36 или 38, отличающееся тем, что указанный scFv имеет последовательность SEQ ID NO:18.

41. Гетеродимерное антитело по п. 35, 36 или 38, отличающееся тем, что указанный scFv имеет последовательность SEQ ID NO:27.

42. Гетеродимерное антитело по п. 35, 36 или 38, отличающееся тем, что указанный scFv имеет последовательность SEQ ID NO:36.

43. Гетеродимерное антитело по п. 35, 36 или 38, отличающееся тем, что указанный scFv имеет последовательность SEQ ID NO:45.

44. Гетеродимерное антитело по п. 35, 36 или 38, отличающееся тем, что указанный scFv имеет последовательность SEQ ID NO:54.

45. Гетеродимерное антитело, содержащее:

а) первый мономер, содержащий:

i) первую тяжелую цепь, содержащую:

1) первый вариабельный тяжелый домен;

2) первую константную тяжелую цепь, содержащую первый домен Fc;

3) scFv, содержащий вариабельный легкий домен scFv, scFv-линкер и вариабельный тяжелый домен scFv; причем указанный scFv ковалентно присоединен к С-концу указанного домена Fc, используя домен-линкер;

б) второй мономер, содержащий вторую тяжелую цепь, содержащую второй вариабельный тяжелый домен, и вторую тяжелую цепь, содержащую второй домен Fc; и

в) общую легкую цепь, содержащую вариабельный легкий домен и константный легкий домен;

причем указанный первый и указанный второй домены Fc имеют набор аминокислотных замен, выбранных из группы, состоящей из S364K/E357Q: L368D/K370S; L368D/K370S: S364K; L368E/K370S: S364K; T411T/E360E/Q362E: D401K; L368D/K370S: S364K/E357L и K370S: S364K/E357Q, и при этом указанный первый вариабельный тяжелый домен и указанный вариабельный легкий домен связывают CD38 человека (SEQ ID NO:131), указанный второй вариабельный тяжелый домен и указанный вариабельный легкий домен связывают CD38 человека (SEQ ID NO:131), и указанный scFv связывает CD3 человека (SEQ ID NO:129).

46. Гетеродимерное антитело по п. 45, отличающийся тем, что указанный scFv имеет полипептидную последовательность, выбранную из группы, состоящей из: SEQ ID NO:XX(scFv 13551), SEQ ID NO:XX(scFv 15426), SEQ ID NO:XX(scFv 13423) и SEQ ID NO:XX(scFv 14702).

47. Гетеродимерное антитело по п. 45, отличающееся тем, что указанный первый вариабельный тяжелый домен и указанный вариабельный легкий домен являются парой доменов, выбранных из пар доменов, состоящих из: SEQ ID NO:XX и SEQ ID NO:XX (vh и vl 15331); SEQ ID NO:XX и SEQ ID NO:XX (vh и vl 15426); SEQ ID NO:XX и SEQ ID NO:XX (vh и vl 13243) и SEQ ID NO:XX и SEQ ID NO:XX (vh и vl 14702).

48. Гетеродимерное антитело, содержащее:

а) первый мономер, содержащий:

i) первую тяжелую цепь, содержащую:

1) первый вариабельный тяжелый домен;

2) первый константный тяжелый домен, содержащий первый домен Fc; и

3) первый вариабельный легкий домен, причем указанный первый вариабельный легкий домен ковалентно присоединен к С-концу указанного первого домена Fc, используя домен-линкер;

б) второй мономер, содержащий:

i) второй вариабельный тяжелый домен;

ii) второй константный тяжелый домен, содержащий второй домен Fc; и

iii) третий вариабельный тяжелый домен, причем указанный второй вариабельный тяжелый домен ковалентно присоединен к С-концу указанного домена Fc, используя домен-линкер;

в) общую легкую цепь, содержащую вариабельный легкий домен и константный легкий домен;

причем указанный первый и указанный второй домены Fc имеют набор аминокислотных замен, выбранных из группы, состоящей из S364K/E357Q: L368D/K370S; L368D/K370S: S364K; L368E/K370S: S364K; T411T/E360E/Q362E: D401K; L368D/K370S: S364K/E357L и K370S: S364K/E357Q, при этом указанный первый вариабельный тяжелый домен и указанный вариабельный легкий домен связывают первый антиген, указанный второй вариабельный тяжелый домен и указанный вариабельный легкий домен связывают указанный первый антиген, и указанный второй вариабельный легкий домен и указанный третий вариабельный тяжелый домен связывают второй антиген.

49. Гетеродимерное антитело по п. 48, отличающийся тем, что указанный scFv имеет полипептидную последовательность, выбранную из группы, состоящей из: SEQ ID NO:XX(scFv 13551), SEQ ID NO:XX(scFv 15426), SEQ ID NO:XX(scFv 13423) и SEQ ID NO:XX(scFv 14702).

50. Гетеродимерное антитело по п. 48, отличающееся тем, что указанный первый вариабельный тяжелый домен и указанный вариабельный легкий домен являются парой доменов, выбранных из пар доменов, состоящих из: SEQ ID NO:XX и SEQ ID NO:XX (vh и vl 15331); SEQ ID NO:XX и SEQ ID NO:XX (vh и vl 15426); SEQ ID

NO:XX и SEQ ID NO:XX (vh и vl 13243) и SEQ ID NO:XX и SEQ ID NO:XX (vh и vl 14702).

51. Гетеродимерное антитело, содержащее:

а) первый мономер, содержащий:

i) первую тяжелую цепь, содержащую:

1) первый вариабельный тяжелый домен;

2) первую константную тяжелую цепь, содержащую первый домен CH1 и первый домен Fc;

3) scFv, содержащий вариабельный легкий домен scFv, scFv-линкер и вариабельный тяжелый домен scFv; причем указанный scFv ковалентно присоединен между С-концом указанного домена CH1 и N-концом указанного первого домена Fc, используя домен-линкер;

б) второй мономер, содержащий вторую тяжелую цепь, содержащую второй вариабельный тяжелый домен, и вторую константную тяжелую цепь, содержащую второй домен Fc; и

в) общую легкую цепь, содержащую вариабельный легкий домен и константный легкий домен;

причем указанный первый и указанный второй домены Fc имеют набор аминокислотных замен, выбранных из группы, состоящей из S364K/E357Q: L368D/K370S; L368D/K370S: S364K; L368E/K370S: S364K; T411T/E360E/Q362E: D401K; L368D/K370S: S364K/E357L и K370S: S364K/E357Q, при этом указанный первый вариабельный тяжелый домен и указанный вариабельный легкий домен связывают первый антиген, указанный второй вариабельный тяжелый домен и указанный вариабельный легкий домен связывают указанный первый антиген, и указанный scFv связывает второй антиген.

52. Гетеродимерное антитело по п. 51, отличающийся тем, что указанный scFv имеет полипептидную последовательность, выбранную из группы, состоящей из: SEQ ID NO:XX(scFv 13551), SEQ ID NO:XX(scFv 15426), SEQ ID NO:XX(scFv 13423) и SEQ ID NO:XX(scFv 14702).

53. Гетеродимерное антитело по п. 51, отличающееся тем, что указанный первый вариабельный тяжелый домен и указанный вариабельный легкий домен являются парой доменов, выбранных из пар доменов, состоящих из: SEQ ID NO:XX и SEQ ID NO:XX (vh и vl 15331); SEQ ID NO:XX и SEQ ID NO:XX (vh и vl 15426); SEQ ID

NO:XX и SEQ ID NO:XX (vh и vl 13243) и SEQ ID NO:XX и SEQ ID NO:XX (vh и vl 14702).

54. Гетеродимерное антитело, содержащее:

а) первый мономер, содержащий:

i) первую тяжелую цепь, содержащую:

1) первый вариабельный тяжелый домен;

2) первый константный тяжелый домен, содержащий первый домен Fc; и

3) первый вариабельный легкий домен, причем указанный второй вариабельный легкий домен ковалентно присоединен между С-концом домена CH1 указанного первого константного тяжелого домена и N-концом указанного первого домена Fc, используя домен-линкер.

б) второй мономер, содержащий:

i) второй вариабельный тяжелый домен;

ii) второй константный тяжелый домен, содержащий второй домен Fc; и

iii) третий вариабельный тяжелый домен, причем указанный второй вариабельный тяжелый домен ковалентно присоединен к С-концу указанного второго домена Fc, используя домен-линкер;

в) общую легкую цепь, содержащую вариабельный легкий домен и константный легкий домен;

причем указанный первый и указанный второй домены Fc имеют набор аминокислотных замен, выбранных из группы, состоящей из S364K/E357Q: L368D/K370S; L368D/K370S: S364K; L368E/K370S: S364K; T411T/E360E/Q362E: D401K; L368D/K370S: S364K/E357L и K370S: S364K/E357Q, при этом указанный первый вариабельный тяжелый домен и указанный вариабельный легкий домен связывают первый антиген, указанный второй вариабельный тяжелый домен и указанный вариабельный легкий домен связывают указанный первый антиген, и указанный второй вариабельный легкий домен и указанный третий вариабельный тяжелый домен связывают второй антиген.

55. Гетеродимерное антитело по п. 54, отличающееся тем, что указанный scFv имеет полипептидную последовательность, выбранную из группы, состоящей из: SEQ ID NO:XX(scFv 13551), SEQ ID

NO:XX(scFv 15426), SEQ ID NO:XX(scFv 13423) и SEQ ID NO:XX(scFv 14702).

56. Гетеродимерное антитело по п. 54, отличающееся тем, что указанный первый вариабельный тяжелый домен и указанный вариабельный легкий домен являются парой доменов, выбранных из пар доменов, состоящих из: SEQ ID NO:XX и SEQ ID NO:XX (vh и vl 15331); SEQ ID NO:XX и SEQ ID NO:XX (vh и vl 15426); SEQ ID NO:XX и SEQ ID NO:XX (vh и vl 13243) и SEQ ID NO:XX и SEQ ID NO:XX (vh и vl 14702).

57. Гетеродимерное антитело, содержащее:

а) первый мономер, содержащий:

i) первую тяжелую цепь, содержащую:

1) первый вариабельный тяжелый домен;

2) первую константную тяжелую цепь, содержащую первый домен CH1 и первый домен Fc;

3) scFv, содержащий вариабельный легкий домен scFv, scFv-линкер и вариабельный тяжелый домен scFv; причем указанный scFv ковалентно присоединен между C-концом указанного домена CH1 и N-концом указанного первого домена Fc, используя домен-линкер;

б) второй мономер, содержащий второй домен Fc; и

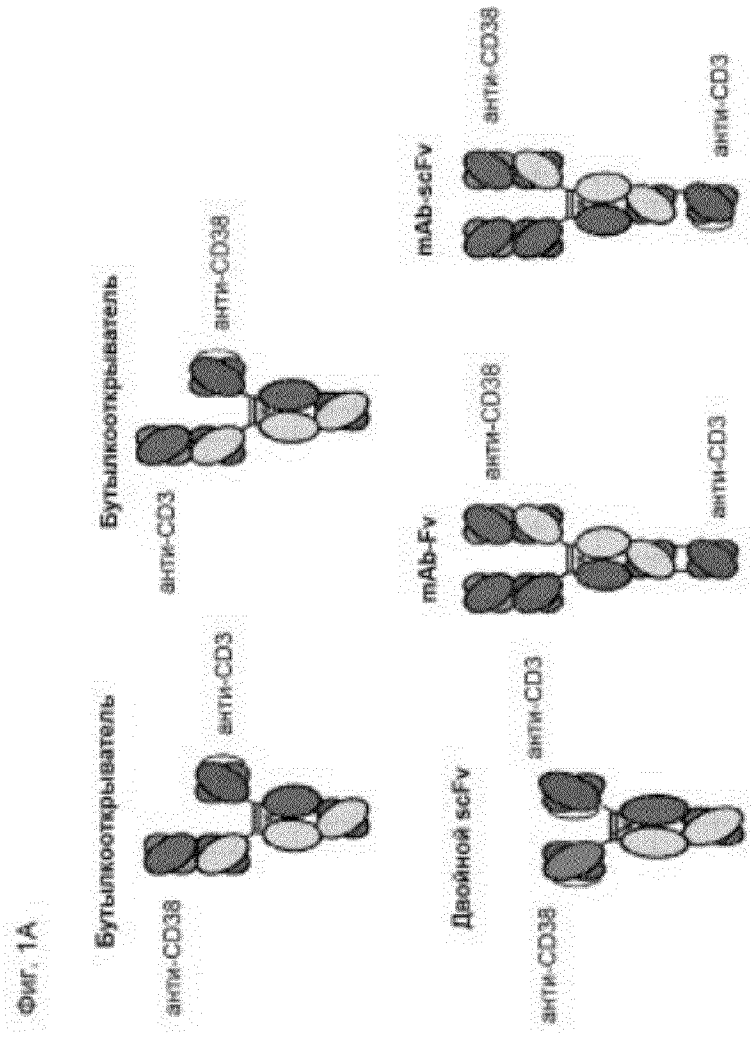
в) легкую цепь, содержащую вариабельный легкий домен и константный легкий домен;

причем указанные первый и второй домены Fc имеют набор аминокислотных замен, выбранных из группы, состоящей из S364K/E357Q: L368D/K370S; L368D/K370S: S364K; L368E/K370S: S364K; T411T/E360E/Q362E: D401K; L368D/K370S: S364K/E357L и K370S: S364K/E357Q, при этом указанный первый вариабельный тяжелый домен и указанный вариабельный легкий домен связывают первый антиген, указанный scFv связывает второй антиген.

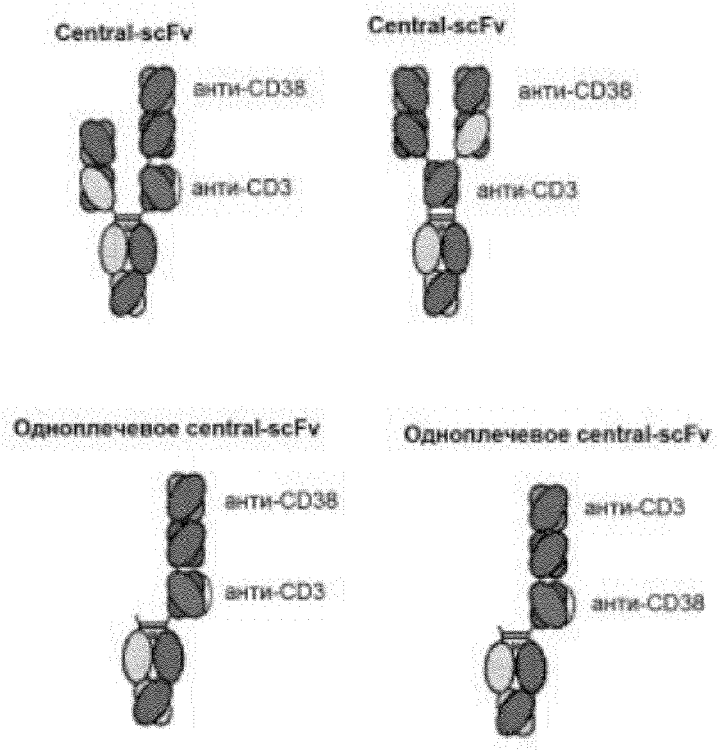
58. Гетеродимерное антитело по п. 57, отличающееся тем, что указанный scFv имеет полипептидную последовательность, выбранную из группы, состоящей из: SSEQ ID NO:XX(scFv 13551), SEQ ID NO:XX(scFv 15426), SEQ ID NO:XX(scFv 13423) и SEQ ID NO:XX(scFv 14702).

По доверенности

Фиг. 1А


Бутылкообразователь
анти-CD38
анти-CD3
Бутылкообразователь
анти-CD3
анти-CD38
Двойной scFv
анти-CD3
анти-CD38
mAb-Fv
анти-CD38
анти-CD3
mAb-scFv
анти-CD38
анти-CD3

Фиг. 1B


Central-scFv
анти-CD38
анти-CD3
Central-scFv
анти-CD38
анти-CD3
Одноплечевое central-scFv
анти-CD38
анти-CD3
Одноплечевое central-scFv
анти-CD3
анти-CD38

Фиг. 2

High CD3: анти-CD3_H1.30_L1.47

Объект	последовательность	SEQ ID NO:
Вариабельный тяжелый (vh) домен	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSTYAMNWVRQAPGKGLEWVGRIRSKYNNYATYYADSVKGRFTISRDDSKNTLY LQMNSLRAEDTAVYYCVRHGNFGDSYVSWFAYWGQGTLVTVSS	1
vhCDR1	TYAMN	2
vhCDR2	RIRSKYNNYATYYADSVKG	3
vhCDR3	HGNFGDSYVSWFAY	4
Вариабельный легкий (vl) домен	QAVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTTSNYANWVQQKPGKSPRGLIGGTNKRAPGVPARFSGSLLGGKAALTISGAQPE DEADYYCALWYSNHWVFGGGTKLTVL	5
vlCDR1	GSSTGAVTTSNYAN	6
vlCDR2	GTNKRAP	7
vlCDR3	ALWYSNHWV	8
scFv (включая заряженный линкер)	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSTYAMNWVRQAPGKGLEWVGRIRSKYNNYATYYADSVKGRFTISRDDSKNTLY LQMNSLRAEDTAVYYCVRHGNFGDSYVSWFAYWGQGTLVTVSSGKPGSGKPGSGKPGSGKPGSQAVVTQEPSLTVSPGGT VTLTCGSSTGAVTTSNYANWVQQKPGKSPRGLIGGTNKRAPGVPARFSGSLLGGKAALTISGAQPEDEADYYCALWYSNHW VFGGGTKLTVL	9

Фиг. 3

High-int #1 CD3: анти-CD3_H1.32_L1.47

Объект	последовательность	SEQ ID NO:
Вариабельный тяжелый (vh) домен	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSTYAMNWVRQAPGKGLEWVGRIRSKANNYATYYADSVKGRFTISRDDSKNTLY LQMNSLRAEDTAVYYCVRHGNFGDSYVSWFAYWGQGTLVTVSS	10
vhCDR1	TYAMN	11
vhCDR2	RIRSKANNYATYYADSVKG	12
vhCDR3	HGNFGDSYVSWFAY	13
Вариабельный легкий (vl) домен	QAVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTTSNYANWVQQKPGKSPRGLIGGTNKRAPGVPARFSGSLLGGKAALTISGAQPE DEADYYCALWYSNHWVFGGGTKLTVL	14
vlCDR1	GSSTGAVTTSNYAN	15
vlCDR2	GTNKRAP	16
vlCDR3	ALWYSNHWV	17
scFv (включая заряженный линкер)	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSTYAMNWVRQAPGKGLEWVGRIRSKANNYATYYADSVKGRFTISRDDSKNTLY LQMNSLRAEDTAVYYCVRHGNFGDSYVSWFAYWGQGTLVTVSSGKPGSGKPGSGKPGSGKPGSQAVVTQEPSLTVSPGGT VTLTCGSSTGAVTTSNYANWVQQKPGKSPRGLIGGTNKRAPGVPARFSGSLLGGKAALTISGAQPEDEADYYCALWYSNHW VFGGGTKLTVL	18

Фиг. 4

High-Int #2 CD3: анти-CD3_H1.89_L1.47

Объект	последовательность	SEQ ID NO:
Вариабельный тяжелый (vh) домен	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSTYAMNWVRQAPGKGLEWVGRIRSKYNNYATYYADSVKGRFTISRDDSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCVRHGNFGDEYVSWFAYWGQGTLVTVSS	19
vhCDR1	TYAMN	20
vhCDR2	RIRSKYNNYATYYADSVKG	21
vhCDR3	HGNFGDEYVSWFAY	22
Вариабельный легкий (vl) домен	QAVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTTSNYANWVQQKPGKSPRGLIGGTNKRAPGVPARFSGSLLGGKAALTISGAQPEDEADYYCALWYSNHWVFGGGTKLTVL	23
vlCDR1	GSSTGAVTTSNYAN	24
vlCDR2	GTNKRAP	25
vlCDR3	ALWYSNHWV	26
scFv (включая заряженный линкер)	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSTYAMNWVRQAPGKGLEWVGRIRSKYNNYATYYADSVKGRFTISRDDSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCVRHGNFGDEYVSWFAYWGQGTLVTVSSGKPGSGKPGSGKPGSGKPGSQAVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTTSNYANWVQQKPGKSPRGLIGGTNKRAPGVPARFSGSLLGGKAALTISGAQPEDEADYYCALWYSNHWVFGGGTKLTVL	27

Фиг. 5

High-Int #3 CD3: анти-CD3_H1.90_L1.47

Объект	последовательность	SEQ ID NO:
Вариабельный тяжелый (vh) домен	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSTYAMNWVRQAPGKGLEWVGRIRSKYNNYATYYADSVKGRFTISRDDSKNTLY LQMNSLRAEDTAVYYCVRHGNFGDPYVSWFAYWGQGTLVTVSS	28
vhCDR1	TYAMN	29
vhCDR2	RIRSKYNNYATYYADSVKG	30
vhCDR3	HGNFGDPYVSWFAY	31
Вариабельный легкий (vl) домен	QAVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTTSNYANWVQQKPGKSPRGLIGGTNKRAPGVPARFSGSLLGGKAALTISGAQPE DEADYYCALWYSNHWVFGGGTKLTVL	32
vlCDR1	GSSTGAVTTSNYAN	33
vlCDR2	GTNKRAP	34
vlCDR3	ALWYSNHWV	35
scFv (включая заряженный линкер)	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSTYAMNWVRQAPGKGLEWVGRIRSKYNNYATYYADSVKGRFTISRDDSKNTLY LQMNSLRAEDTAVYYCVRHGNFGDPYVSWFAYWGQGTLVTVSSGKPGSGKPGSGKPGSGKPGSQAVVTQEPSLTVSPGGT VTLTCGSSTGAVTTSNYANWVQQKPGKSPRGLIGGTNKRAPGVPARFSGSLLGGKAALTISGAQPEDEADYYCALWYSNHW VFGGGTKLTVL	36

Фиг. 6

Промежуточный CD3: анти-CD3_H1.33_L1.47

Объект	последовательность	SEQ ID NO:
Вариабельный тяжелый (vh) домен	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSTYAMNWVRQAPGKGLEWVGRIRSKYNNYATYYADSVKGRFTISRDDSKNTLY LQMNSLRAEDTAVYYCVRHGNFGDSYVSWFDYWGQGTLVTVSS	37
vhCDR1	TYAMN	38
vhCDR2	RIRSKYNNYATYYADSVKG	39
vhCDR3	HGNFGDSYVSWFDY	40
Вариабельный легкий (vl) домен	QAVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTTSNYANWVQQKPGKSPRGLIGGTNKRAPGVPARFSGSLLGGKAALTISGAQPE DEADYYCALWYSNHWVFGGGTKLTVL	41
vlCDR1	GSSTGAVTTSNYAN	42
vlCDR2	GTNKRAP	43
vlCDR3	ALWYSNHWV	44
scFv (включая заряженный линкер)	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSTYAMNWVRQAPGKGLEWVGRIRSKYNNYATYYADSVKGRFTISRDDSKNTLY LQMNSLRAEDTAVYYCVRHGNFGDSYVSWFDYWGQGTLVTVSSGKPGSGKPGSGKPGSGKPGSQAVVTQEPSLTVSPGGT VTLTCGSSTGAVTTSNYANWVQQKPGKSPRGLIGGTNKRAPGVPARFSGSLLGGKAALTISGAQPEDEADYYCALWYSNHW VFGGGTKLTVL	45

Фиг. 7

Low CD3: анти-CD3_H1.31_L1.47

Объект	последовательность	SEQ ID NO:
Вариабельный тяжелый (vh) домен	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSTYAMSWVRQAPGKGLEWVGRIRSKYNNYATYYADSVKGRFTISRDDSKNTLYL QMNSLRAEDTAVYYCVRHGNFGDSYVSWFAYWGQGTLVTVSS	46
vhCDR1	TYAMS	47
vhCDR2	RIRSKYNNYATYYADSVKG	48
vhCDR3	HGNFGDSYVSWFAY	49
Вариабельный легкий (vl) домен	QAVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTTSNYANWVQQKPGKSPRGLIGGTNKRAPGVPARFSGSLLGGKAALTISGAQPE DEADYYCALWYSNHWVFGGGTKLTVL	50
vlCDR1	GSSTGAVTTSNYAN	51
vlCDR2	GTNKRAP	52
vlCDR3	ALWYSNHWV	53
scFv (включая заряженный линкер)	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSTYAMSWVRQAPGKGLEWVGRIRSKYNNYATYYADSVKGRFTISRDDSKNTLYL QMNSLRAEDTAVYYCVRHGNFGDSYVSWFAYWGQGTLVTVSSGKPGSGKPGSGKPGSGKPGSQAVVTQEPSLTVSPGGTV TLTCGSSTGAVTTSNYANWVQQKPGKSPRGLIGGTNKRAPGVPARFSGSLLGGKAALTISGAQPEDEADYYCALWYSNHWV FGGGTKLTVL	54

Фиг. 8

High CD38: OKT10_H1.77_L1.24

Объект	последовательность	SEQ ID NO:
Вариабельный тяжелый (vh) домен	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSYSWMNWVRQAPGKGLEWVSEINPQSSTINYATSVKGRFTISRDNSKNTLYLQ MNSLRAEDTAVYYCARYGNWFPYWGQGTLVTVSS	55
vhCDR1	YSWMN	56
vhCDR2	EINPQSSTINYATSVKG	57
vhCDR3	YGNWFPY	58
Вариабельный легкий (vl) домен	DIVMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQNVDTWVAWYQQKPGQSPKALIYSASYRYSGVPDRFTGSGSGTDFTLTISSLQPEDFA TYFCQQYDSYPLTFGGGTKLEIK	59
vlCDR1	RASQNVDTWVA	60
vlCDR2	SASYRYS	61
vlCDR3	QQYDSYPLT	62
scFv (включая заряженный линкер)	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSYSWMNWVRQAPGKGLEWVSEINPQSSTINYATSVKGRFTISRDNSKNTLYLQ MNSLRAEDTAVYYCARYGNWFPYWGQGTLVTVSSGKPGSGKPGSGKPGSGKPGSDIVMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQ NVDTWVAWYQQKPGQSPKALIYSASYRYSGVPDRFTGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYFCQQYDSYPLTFGGGTKLEIK	63

Фиг. 9

Промежуточный CD38: OKT10_H1L1.24

Объект	последовательность	SEQ ID NO:
Вариабельный тяжелый (vh) домен	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFDFSRSWMNWVRQAPGKGLEWVSEINPDSSTINYATSVKGRFTISRDNSKNTLYLQ MNSLRAEDTAVYYCARYGNWFPYWGQGTLVTVSS	64
vhCDR1	RSWMN	65
vhCDR2	EINPDSSTINYATSVKG	66
vhCDR3	YGNWFPY	67
Вариабельный легкий (vl) домен	DIVMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQNVDTWVAWYQQKPGQSPKALIYSASYRYSGVPDRFTGSGSGTDFTLTISSLQPEDFA TYFCQQYDSYPLTFGGGTKLEIK	68
vlCDR1	RASQNVDTWVA	69
vlCDR2	SASYRYS	70
vlCDR3	QQYDSYPLT	71
scFv (включая заряженный линкер)	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFDFSRSWMNWVRQAPGKGLEWVSEINPDSSTINYATSVKGRFTISRDNSKNTLYLQ MNSLRAEDTAVYYCARYGNWFPYWGQGTLVTVSSGKPGSGKPGSGKPGSGKPGSDIVMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQ NVDTWVAWYQQKPGQSPKALIYSASYRYSGVPDRFTGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYFCQQYDSYPLTFGGGTKLEIK	72

Фиг. 10

Low CD38: OKT10_H1L1

Объект	последовательность	SEQ ID NO:
Вариабельный тяжелый (vh) домен	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFDFSRSWMNWVRQAPGKGLEWVSEINPDSSTINYATSVKGRFTISRDNSKNTLYLQ MNSLRAEDTAVYYCARYGNWFPYWGQGTLVTVSS	73
vhCDR1	RSWMN	74
vhCDR2	EINPDSSTINYATSVKG	75
vhCDR3	YGNWFPY	76
Вариабельный легкий (vl) домен	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFDFSRSWMNWVRQAPGKGLEWVSEINPDSSTINYATSVKGRFTISRDNSKNTLYLQ MNSLRAEDTAVYYCARYGNWFPYWGQGTLVTVSS	77
vlCDR1	RASQNVDTNVA	78
vlCDR2	SASYRYS	79
vlCDR3	QQYDSYPLT	80
scFv (включая заряженный линкер)	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFDFSRSWMNWVRQAPGKGLEWVSEINPDSSTINYATSVKGRFTISRDNSKNTLYLQ MNSLRAEDTAVYYCARYGNWFPYWGQGTLVTVSSGKPGSGKPGSGKPGSGKPGSEVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGF DFSRSWMNWVRQAPGKGLEWVSEINPDSSTINYATSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARYGNWFPYWG QGTLVTVSS	81

Фиг. 11

XENP15331

XENP13551 HC-Fab SEQ ID NO:82

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSYSWMNWVRQAPGKGLEWVSEINPQSSTINYATSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARYGNWFPYWG
QGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSDTKVDKKVEPKSC
DKTHTCPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVKHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEEYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALP
APIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCDVSGFYPSDIAVEWESDGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWEQGDVFSCSVMHEALHNHYTQ
KSLSLSPGK

XENP13551 HC-scFv SEQ ID NO:83

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSTYAMNWVRQAPGKGLEWVGRIRSKYNNYATYYADSVKGRFTISRDDSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCVRHGNFGDS
YVSWFAYWGQGTLVTVSSGKPGSGKPGSGKPGSGKPGSQAVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTTSNYANWVQQKPGKSPRGLIGGTNKRAPGVPARFSGSLL
GGKAALTISGAQPEDEADYYCALWYSNHWVFGGGTKLTVLEPKSSDKTHTCPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVKHEDPEVKFNWYVDGVEV
HNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREQMTKNQVKLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKT
TPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

XENP13551 LC SEQ ID NO:84

DIVMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQNVDTWVAWYQQKPGQSPKALIYSASYRYSGVPDRFTGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYFCQQYDSYPLTFGGGTKLEIKRTVA
APSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC

Фиг. 12

XENP13243 HC-Fab SEQ ID NO:85

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFDFSRSWMNWVRQAPGKGLEWVSEINPDSSTINYATSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARYGNWFPYW
GQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSDTKVDKKVEPKS
CDKTHTCPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVKHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEEYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKAL
PAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCDVSGFYPSDIAVEWESDGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWEQGDVFSCSVMHEALHNHYT
QKSLSLSPGK

XENP13243 HC-scFv SEQ ID NO:86

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSTYAMNWVRQAPGKGLEWVGRIRSKYNNYATYYADSVKGRFTISRDDSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCVRHGNFGDS
YVSWFAYWGQGTLVTVSSGKPGSGKPGSGKPGSGKPGSQAVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTTSNYANWVQQKPGKSPRGLIGGTNKRAPGVPARFSGSLL
GGKAALTISGAQPEDEADYYCALWYSNHWVFGGGTKLTVLEPKSSDKTHTCPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVKHEDPEVKFNWYVDGVEV
HNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREQMTKNQVKLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKT
TPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

XENP13243 LC SEQ ID NO:87

DIVMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQNVDTNVAWYQQKPGQSPKALIYSASYRYSGVPDRFTGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYFCQQYDSYPLTFGGGTKLEIKRTVA
APSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC

Фиг. 13

XENP14702 анти-CD38 x анти-CD3 Fab-scFv-Fc тяжелая цепь 1 (анти-CD38 Fab-Fc (OKT10 H1.77)) SEQ ID NO: 88

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSYSWMNWVRQAPGKGLEWVSEINPQSSTINYATSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARYGNWFPYWG
QGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSDTKVDKKVEPKSC
DKTHTCPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVKHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEEYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALP
APIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCDVSGFYPSDIAVEWESDGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWEQGDVFSCSVMHEALHNHYTQ
KSLSLSPGK

XENP14702 анти-CD38 x анти-CD3 Fab-scFv-Fc тяжелая цепь 2 (анти-CD3 scFv-Fc (αCD3 H1.31 L1.47)) SEQ ID NO:89

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSTYAMSWVRQAPGKGLEWVGRIRSKYNNYATYYADSVKGRFTISRDDSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCVRHGNFGDSY
VSWFAYWGQGTLVTVSSGKPGSGKPGSGKPGSGKPGSQAVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTTSNYANWVQQKPGKSPRGLIGGTNKRAPGVPARFSGSLLG
GKAALTISGAQPEDEADYYCALWYSNHWVFGGGTKLTVLEPKSSDKTHTCPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVKHEDPEVKFNWYVDGVEVH
NAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREQMTKNQVKLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTT
PPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

XENP14072 анти-CD38 x анти-CD3 Fab-scFv-Fc легкая цепь (анти-CD38 (OKT10 L1.24)) SEQ ID NO:90

DIVMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQNVDTWVAWYQQKPGQSPKALIYSASYRYSGVPDRFTGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYFCQQYDSYPLTFGGGTKLEIKRTVA
APSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC

Фиг. 14

XENP15426 анти-CD38 (OKT10_H1.77_L1.24, CD38high) x анти-CD3 (H1.33_L1.47, CD3med) Fab-scFv-Fc

HC 1 (Fab-Fc) (SEQ ID NO:91)

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSYSWMNWVRQAPGKGLEWVSEINPQSSTINYATSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARYGNWFPYW
GQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSDTKVDKKVEPK
SCDKTHTCPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVKHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEEYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKA
LPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCDVSGFYPSDIAVEWESDGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWEQGDVFSCSVMHEALHNHY
TQKSLSLSPGK

HC 2 (scFv-Fc) (SEQ ID NO:92)

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSTYAMNWVRQAPGKGLEWVGRIRSKYNNYATYYADSVKGRFTISRDDSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCVRHGNFGD
SYVSWFDYWGQGTLVTVSSGKPGSGKPGSGKPGSGKPGSQAVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTTSNYANWVQQKPGKSPRGLIGGTNKRAPGVPARFSGS
LLGGKAALTISGAQPEDEADYYCALWYSNHWVFGGGTKLTVLEPKSSDKTHTCPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVKHEDPEVKFNWYVDGV
EVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREQMTKNQVKLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENN
YKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

LC (SEQ ID NO:93)

DIVMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQNVDTWVAWYQQKPGQSPKALIYSASYRYSGVPDRFTGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYFCQQYDSYPLTFGGGTKLEIKRTV
AAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC

Фиг. 15

XENP14701 анти-CD38 x анти-CD3 Fab-scFv-Fc тяжелая цепь 1 (анти-CD38 Fab-Fc (OKT10 H1)) **(SEQ ID NO:94)**

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFDFSRSWMNWVRQAPGKGLEWVSEINPDSSTINYATSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARYGNWFPYW
GQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSDTKVDKKVEPKS
CDKTHTCPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVKHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEEYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKAL
PAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCDVSGFYPSDIAVEWESDGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWEQGDVFSCSVMHEALHNHYT
QKSLSLSPGK

XENP14701 анти-CD38 x анти-CD3 Fab-scFv-Fc тяжелая цепь 2 (анти-CD3 scFv-Fc (αCD3 H1.31 L1.47)) **(SEQ ID NO:95)**

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSTYAMSWVRQAPGKGLEWVGRIRSKYNNYATYYADSVKGRFTISRDDSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCVRHGNFGDSY
VSWFAYWGQGTLVTVSSGKPGSGKPGSGKPGSGKPGSQAVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTTSNYANWVQQKPGKSPRGLIGGTNKRAPGVPARFSGSLLG
GKAALTISGAQPEDEADYYCALWYSNHWVFGGGTKLTVLEPKSSDKTHTCPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVKHEDPEVKFNWYVDGVEVH
NAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREQMTKNQVKLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTT
PPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

XENP14701 анти-CD38 x анти-CD3 Fab-scFv-Fc легкая цепь (анти-CD38 (OKT10 L1)) **(SEQ ID NO:96)**

DIVMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQNVDTNVAWYQQKPGQSPKALIYSASYRYSGVPDRFTGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYFCQQYDSYPLTFGGGTKLEIKRTVA
APSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC

Фиг. 16

XENP14703 анти-CD38 x анти-CD3 Fab-scFv-Fc тяжелая цепь 1 (анти-CD38 Fab-Fc (OKT10 H1)) **(SEQ ID NO:97)**

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFDFSRSWMNWVRQAPGKGLEWVSEINPDSSTINYATSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARYGNWFPYW
GQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSDTKVDKKVEPKS
CDKTHTCPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVKHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEEYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKAL
PAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCDVSGFYPSDIAVEWESDGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWEQGDVFSCSVMHEALHNHYT
QKSLSLSPGK

XENP14703 анти-CD38 x анти-CD3 Fab-scFv-Fc тяжелая цепь 2 (анти-CD3 scFv-Fc (αCD3 H1.31 L1.47)) **(SEQ ID NO:98)**

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSTYAMSWVRQAPGKGLEWVGRIRSKYNNYATYYADSVKGRFTISRDDSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCVRHGNFGDSY
VSWFAYWGQGTLVTVSSGKPGSGKPGSGKPGSGKPGSQAVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTTSNYANWVQQKPGKSPRGLIGGTNKRAPGVPARFSGSLLG
GKAALTISGAQPEDEADYYCALWYSNHWVFGGGTKLTVLEPKSSDKTHTCPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVKHEDPEVKFNWYVDGVEVH
NAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREQMTKNQVKLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTT
PPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

XENP14703 анти-CD38 x анти-CD3 Fab-scFv-Fc легкая цепь (анти-CD38 (OKT10 L1.53)) **(SEQ ID NO:99)**

DIVMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQNVDTNVAWYQQKPGQSPKALIYSASYRKSGVPDRFTGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYFCQQYDSYPLTFGGGTKLEIKRTVA
APSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC

Фиг. 17

XENP13243 анти-CD38 (OKT10_H1L1) x анти-CD3 (H1.30_L1.47) Fab-scFv-Fc

HC 1 (Fab-Fc) (SEQ ID NO:100)

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFDFSRSWMNWVRQAPGKGLEWVSEINPDSSTINYATSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARYGNWFPYW
GQGTLVTVSS/ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSDTKVDKKVEPK
SCDKTHTCPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVKHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEEYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKAL
PAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCDVSGFYPSDIAVEWESDGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWEQGDVFSCSVMHEALHNHYT
QKSLSLSPGK

HC 2 (scFv-Fc) (SEQ ID NO:101)

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSTYAMNWVRQAPGKGLEWVGRIRSKYNNYATYYADSVKGRFTISRDDSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCVRHGNFGDS
YVSWFAYWGQGTLVTVSSGKPGSGKPGSGKPGSGKPGSQAVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTTSNYANWVQQKPGKSPRGLIGGTNKRAPGVPARFSGSLL
GGKAALTISGAQPEDEADYYCALWYSNHWVFGGGTKLTVL/EPKSSDKTHTCPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVKHEDPEVKFNWYVDGVE
VHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREQMTKNQVKLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYK
TTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

LC (SEQ ID NO:102)

DIVMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQNVDTNVAWYQQKPGQSPKALIYSASYRYSGVPDRFTGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYFCQQYDSYPLTFGGGT/KLEIKRTV
AAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC

Фиг. 18

XENP18967 анти-CD38 (OKT10_H1.77_L1.24) x анти-CD3 (SP34_H1.32_L1.47) mAb-scFv

HC 1 (SEQ ID NO:103)

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSYSWMNWVRQAPGKGLEWVSEINPQSSTINYATSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARYGNWFPYWG
QGTLVTVSS/ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSDTKVDKKVEPKS
CDKTHTCPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVKHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEEYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKAL
PAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCDVSGFYPSDIAVEWESDGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWEQGDVFSCSVMHEALHNHYT
QKSLSLSPGK

HC 2 (SEQ ID NO:104)

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSTYAMNWVRQAPGKGLEWVGRIRSKANNYATYYADSVKGRFTISRDDSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCVRHGNFGDS
YVSWFAYWGQGTLVTVSS/GKPGSGKPGSGKPGSGKPGS/QAVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTTSNYANWVQQKPGKSPRGLIGGTNKRAPGVPARFSGS
LLGGKAALTISGAQPEDEADYYCALWYSNHWVFGGGTKLTVL/EPKSSDKTHTCPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVKHEDPEVKFNWYVDGV
EVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREQMTKNQVKLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNY
KTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

LC (SEQ ID NO:105)

DIVMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQNVDTWVAWYQQKPGQSPKALIYSASYRYSGVPDRFTGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYFCQQYDSYPLTFGGGTKLEIK/RTV
AAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC

Фиг. 19

XENP18971 анти-CD38 (OKT10_H1L1) x анти-CD3 (SP34_H1.32_L1.47) mAb-scFv

HC 1 (SEQ ID NO:106)

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFDFSRSWMNWVRQAPGKGLEWVSEINPDSSTINYATSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARYGNWFPYW
GQGTLVTVSS/ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSDTKVDKKVEPK
SCDKTHTCPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVKHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEEYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKAL
PAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCDVSGFYPSDIAVEWESDGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWEQGDVFSCSVMHEALHNHYT
QKSLSLSPGK

HC 2 (SEQ ID NO:107)

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSTYAMNWVRQAPGKGLEWVGRIRSKANNYATYYADSVKGRFTISRDDSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCVRHGNFGDS
YVSWFAYWGQGTLVTVSS/GKPGSGKPGSGKPGSGKPGS/QAVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTTSNYANWVQQKPGKSPRGLIGGTNKRAPGVPARFSGS
LLGGKAALTISGAQPEDEADYYCALWYSNHWVFGGGTKLTVL/EPKSSDKTHTCPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVKHEDPEVKFNWYVDGV
EVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREQMTKNQVKLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNY
KTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

LC (SEQ ID NO:108)

DIVMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQNVDTNVAWYQQKPGQSPKALIYSASYRYSGVPDRFTGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYFCQQYDSYPLTFGGGTKLEIK/RTV
AAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC

Фиг. 20

XENP18969 анти-CD38 (OKT10_H1L1.24) x анти-CD3 (SP34_H1.33_L1.47) mAb-scFv

HC 1 (SEQ ID NO:109)

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFDFSRSWMNWVRQAPGKGLEWVSEINPDSSTINYATSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARYGNWFPYW
GQGTLVTVSS/ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSDTKVDKKVEPK
SCDKTHTCPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVKHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEEYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKAL
PAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCDVSGFYPSDIAVEWESDGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWEQGDVFSCSVMHEALHNHYT
QKSLSLSPGK

HC 2 (SEQ ID NO:110)

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSTYAMNWVRQAPGKGLEWVGRIRSKYNNYATYYADSVKGRFTISRDDSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCVRHGNFGDS
YVSWFDYWGQGTLVTVSS/GKPGSGKPGSGKPGSGKPGS/QAVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTTSNYANWVQQKPGKSPRGLIGGTNKRAPGVPARFSGS
LLGGKAALTISGAQPEDEADYYCALWYSNHWVFGGGTKLTVL/EPKSSDKTHTCPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVKHEDPEVKFNWYVDGV
EVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREQMTKNQVKLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNY
KTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

LC (SEQ ID NO:111)

DIVMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQNVDTWVAWYQQKPGQSPKALIYSASYRYSGVPDRFTGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYFCQQYDSYPLTFGGGTKLEIK/RTV
AAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC

Фиг. 21

XENP18970 анти-CD38 (OKT10_H1L1.24) x анти-CD3 (SP34_H1.31_L1.47) mAb-scFv

HC 1 (SEQ ID NO:112)

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFDFSRSWMNWVRQAPGKGLEWVSEINPDSSTINYATSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARYGNWFPYW
GQGTLVTVSS/ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSDTKVDKKVEPK
SCDKTHTCPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVKHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEEYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKAL
PAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCDVSGFYPSDIAVEWESDGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWEQGDVFSCSVMHEALHNHYT
QKSLSLSPGK

HC 2 (SEQ ID NO:113)

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSTYAMSWVRQAPGKGLEWVGRIRSKYNNYATYYADSVKGRFTISRDDSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCVRHGNFGDSY
VSWFAYWGQGTLVTVSS/GKPGSGKPGSGKPGSGKPGS/QAVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTTSNYANWVQQKPGKSPRGLIGGTNKRAPGVPARFSGSLL
GGKAALTISGAQPEDEADYYCALWYSNHWVFGGGTKLTVL/EPKSSDKTHTCPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVKHEDPEVKFNWYVDGVE
VHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREQMTKNQVKLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYK
TTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

LC (SEQ ID NO:114)

DIVMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQNVDTWVAWYQQKPGQSPKALIYSASYRYSGVPDRFTGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYFCQQYDSYPLTFGGGTKLEIK/RTV
AAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC

Фиг. 22

XENP18972 анти-CD38 (OKT10_H1L1) x анти-CD3 (SP34_H1.33_L1.47) mAb-scFv /

HC 1 (SEQ ID NO:115)

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFDFSRSWMNWVRQAPGKGLEWVSEINPDSSTINYATSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARYGNWFPYW
GQGTLVTVSS/ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSDTKVDKKVEPK
SCDKTHTCPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVKHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEEYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKAL
PAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCDVSGFYPSDIAVEWESDGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWEQGDVFSCSVMHEALHNHYT
QKSLSLSPGK

HC 2 (SEQ ID NO:116)

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSTYAMNWVRQAPGKGLEWVGRIRSKYNNYATYYADSVKGRFTISRDDSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCVRHGNFGDS
YVSWFDYWGQGTLVTVSS/GKPGSGKPGSGKPGSGKPGS/QAVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTTSNYANWVQQKPGKSPRGLIGGTNKRAPGVPARFSGS
LLGGKAALTISGAQPEDEADYYCALWYSNHWVFGGGTKLTVL/EPKSSDKTHTCPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVKHEDPEVKFNWYVDGV
EVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREQMTKNQVKLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNY
KTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

LC (SEQ ID NO:117)

DIVMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQNVDTNVAWYQQKPGQSPKALIYSASYRYSGVPDRFTGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYFCQQYDSYPLTFGGGTKLEIK/RTV
AAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC

Фиг. 23

XENP18973 анти-CD38 (OKT10_H1L1) x анти-CD3 (SP34_H1.31_L1.47) mAb-scFv

HC 1 (SEQ ID NO:118)

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFDFSRSWMNWVRQAPGKGLEWVSEINPDSSTINYATSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARYGNWFPYW
GQGTLVTVSS/ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSDTKVDKKVEPK
SCDKTHTCPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVKHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEEYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKAL
PAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCDVSGFYPSDIAVEWESDGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWEQGDVFSCSVMHEALHNHYT
QKSLSLSPGK

HC 2 (SEQ ID NO:119)

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSTYAMSWVRQAPGKGLEWVGRIRSKYNNYATYYADSVKGRFTISRDDSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCVRHGNFGDSY
VSWFAYWGQGTLVTVSS/GKPGSGKPGSGKPGSGKPGS/QAVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTTSNYANWVQQKPGKSPRGLIGGTNKRAPGVPARFSGSLL
GGKAALTISGAQPEDEADYYCALWYSNHWVFGGGTKLTVL/EPKSSDKTHTCPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVKHEDPEVKFNWYVDGVE
VHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREQMTKNQVKLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYK
TTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

LC (SEQ ID NO:120)

DIVMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQNVDTNVAWYQQKPGQSPKALIYSASYRYSGVPDRFTGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYFCQQYDSYPLTFGGGTKLEIK/RTV
AAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC

Фиг. 23

XENP18973 анти-CD38 (OKT10_H1L1) x анти-CD3 (SP34_H1.31_L1.47) mAb-scFv

HC 1 (SEQ ID NO:118)

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFDFSRSWMNWVRQAPGKGLEWVSEINPDSSTINYATSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARYGNWFPYW
GQGTLVTVSS/ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPK
SCDKTHTCPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVKHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEEYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKAL
PAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCDVSGFYPSDIAVEWESDGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWEQGDVFSCSVMHEALHNHYT
QKSLSLSPGK

HC 2 (SEQ ID NO:119)

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSTYAMSWVRQAPGKGLEWVGRIRSKYNNYATYYADSVKGRFTISRDDSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCVRHGNFGDSY
VSWFAYWGQGTLVTVSS/GKPGSGKPGSGKPGSGKPGS/QAVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTTSNYANWVQQKPGKSPRGLIGGTNKRAPGVPARFSGSLL
GGKAALTISGAQPEDEADYYCALWYSNHWVFGGGTKLTVL/EPKSSDKTHTCPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVKHEDPEVKFNWYVDGVE
VHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREQMTKNQVKLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYK
TTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

LC (SEQ ID NO:120)

DIVMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQNVDTNVAWYQQKPGQSPKALIYSASYRYSGVPDRFTGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYFCQQYDSYPLTFGGGTKLEIK/RTV
AAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC

Фиг. 25

XENP13544 анти-CD38 (OKT10_H1L1, CD38low) x анти-CD3 (H1.79_L1.48) Fab-scFv-Fc

HC 1 (Fab-Fc) (SEQ ID NO:124)

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFDFSRSWMNWVRQAPGKGLEWVSEINPDSSTINYATSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARYGNWFPYW
GQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSDTKVDKKVEPK
SCDKTHTCPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVKHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEEYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKA
LPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCDVSGFYPSDIAVEWESDGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWEQGDVFSCSVMHEALHNHY
TQKSLSLSPGK

HC 2 (scFv-Fc) (SEQ ID NO:125)

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSTYAMNWVRQAPGKCLEWVGRIRSKYNNYATYYADSVKGRFTISRDDSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCVRHGNFGDS
YVSWFAYWGQGTLVTVSSGKPGSGKPGSGKPGSGKPGSQAVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTTSNYANWVQQKPGKSPRGLIGGTNKRAPGVPARFSGSL
LGGKAALTISGAQPEDEADYYCALWYSNHWVFGCGTKLTVLEPKSSDKTHTCPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVKHEDPEVKFNWYVDGVE
VHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREQMTKNQVKLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNY
KTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

LC (SEQ ID NO:126)

DIVMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQNVDTNVAWYQQKPGQSPKALIYSASYRYSGVPDRFTGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYFCQQYDSYPLTFGGGTKLEIKRTV
AAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC

Фиг 26

XENP13694 анти-CD38 (OKT10_H1.77_L1.24, CD38high) x анти-CD3 (H1.79_L1.48) Fab-scFv-Fc

HC 1 (Fab-Fc) (SEQ ID NO:127)

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSYSWMNWVRQAPGKGLEWVSEINPQSSTINYATSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARYGNWFPYW
GQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSDTKVDKKVEPK
SCDKTHTCPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVKHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEEYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKA
LPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCDVSGFYPSDIAVEWESDGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWEQGDVFSCSVMHEALHNHY
TQKSLSLSPGK

HC 2 (scFv-Fc) (SEQ ID NO:128)

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSTYAMNWVRQAPGKCLEWVGRIRSKYNNYATYYADSVKGRFTISRDDSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCVRHGNFGDS
YVSWFAYWGQGTLVTVSSGKPGSGKPGSGKPGSGKPGSQAVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTTSNYANWVQQKPGKSPRGLIGGTNKRAPGVPARFSGSL
LGGKAALTISGAQPEDEADYYCALWYSNHWVFGCGTKLTVLEPKSSDKTHTCPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVKHEDPEVKFNWYVDGVE
VHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREQMTKNQVKLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNY
KTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

LC (SEQ ID NO:129)

DIVMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQNVDTWVAWYQQKPGQSPKALIYSASYRYSGVPDRFTGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYFCQQYDSYPLTFGGGTKLEIKRTV
AAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC

Фиг. 27

>sp|P07766|цепь эпсилон поверхностного гликопротеина CD3 Т-клеток CD3E_ЧЕЛОВЕКА

(SEQ ID NO:130)

MQSGTHWRVLGLCLLSVGVWGQDGNEEMGGITQTPYKVSISGTTVILTCPQYPGSEILWQ

HNDKNIGGDEDDKNIGSDEDHLSLKEFSELEQSGYYVCYPRGSKPEDANFYLYLRARVCE

NCMEMDVMSVATIVIVDICITGGLLLLVYYWSKNRKAKAKPVTRGAGAGGRQRGQNKERP

PPVPNPDYEPIRKGQRDLYSGLNQRRI

Фиг. 28

Последовательность CD38 человека, "/" обозначает соединение с внеклеточным доменом (ECD)

(SEQ ID NO:131)

MANCEFSPVSGDKPCCRLSRRAQLCLGVSILVLILVVVLAVV/VPRWRQQWSGPGTTKRFP

ETVLARCVKYTEIHPEMRHVDCQSVWDAFKGAFISKHPCNITEEDYQPLMKLGTQTVPCN

KILLWSRIKDLAHQFTQVQRDMFTLEDTLLGYLADDLTWCGEFNTSKINYQSCPDWRKDC

SNNPVSVFWKTVSRRFAEAACDVVHVMLNGSRSKIFDKNSTFGSVEVHNLQPEKVQTLEA

WVIHGGREDSRDLCQDPTIKELESIISKRNIQFSCKNIYRPDKFLQCVKNPEDSSCTSEI

домен ECD **(SEQ ID NO:132)**

VPRWRQQWSGPGTTKRFPETVLARCVKYTEIHPEMRHVDCQSVWDAFKGAFISKHPCNITEEDYQPLMKLGTQTVPC
NKILLWSRIKDLAHQFTQVQRDMFTLEDTLLGYLADDLTWCGEFNTSKINYQSCPDWRKDC

SNNPVSVFWKTVSRRFAEAACDVVHVMLNGSRSKIFDKNSTFGSVEVHNLQPEKVQTLEA

WVIHGGREDSRDLCQDPTIKELESIISKRNIQFSCKNIYRPDKFLQCVKNPEDSSCTSEI

ФИГ. 29A

Мономер 1	Мономер 2
F405A	T394F
S364D	Y349K
S364E	L368K
S364E	Y349K
S364F	K370G
S364H	Y349K
S364H	Y349T
S364Y	K370G
T411K	K370E
V397S/F405A	T394F
K370R/T411K	K370E/T411E
L351E/S364D	Y349K/L351K
L351E/S364E	Y349K/L351K
L351E/T366D	L351K/T366K
P395T/V397S/F405A	T394F
S364D/K370G	S364Y/K370R
S364D/T394F	Y349K/F405A
S364E/F405A	Y349K/T394F
S364E/F405S	Y349K/T394Y
S364E/T411E	Y349K/D401K
S364H/D401K	Y349T/T411E
S364H/F405A	Y349T/T394F
S364H/T394F	Y349T/F405A
Y349C/S364E	Y349K/S354C
L351E/S364D/F405A	Y349K/L351K/T394F
L351K/S364H/D401K	Y349T/L351E/T411E
S364E/T411E/F405A	Y349K/T394F/D401K
S364H/D401K/F405A	Y349T/T394F/T411E
S364H/F405A/T411E	Y349T/T394F/D401K

ФИГ. 29B

Мономер 1	Мономер 2
K370E/T411D	T411K
L368E/K409E	L368K
Y349T/T394F/S354C	S364H/F405A/Y349C
T411E	D401K
T411E	D401R/T411R
Q347E/K360E	Q347R
L368E	S364K
L368E/K370S	S364K
L368E/K370T	S364K
L368E/D401R	S364K
L368E/D401N	S364K
L368E	E357S/S364K
L368E	S364K/K409E
L368E	S364K/K409V
L368D	S364K
L368D/K370S	S364K
L368D/K370S	S364K/E357L
L368D/K370S	S364K/E357Q
T411E/K360E/Q362E	D401K
K370S	S364K
L368E/K370S	S364K/E357Q
K370S	S364K/E357Q
T411E/K360D	D401K
T411E/K360E	D401K
T411E/Q362E	D401K
T411E/N390D	D401K
T411E	D401K/Q347K
T411E	D401K/Q347R
T411E/K360D/Q362E	D401K

ФИГ. 29С

Мономер 1	Мономер 2
T411E/K360E/N390D	D401K
T411E/Q362E/N390D	D401K
T411E/Q347R	D401K/K360D
T411E/Q347R	D401K/K360E
T411E/K360	D401K/Q347K
T411E/K360D	D401K/Q347R
T411E/K360E	D401K/Q347K
T411E/K360E	D401K/Q347R
T411E/S364K	D401K/K370S
T411E/K370S	D401K/S364K
Q347E	E357Q
Q347E	E357Q/Q362K
K360D/Q362E	Q347R
K360D/Q362E	D401K
K360D/Q362E	Q347R/D401K
K360E/Q362E	Q347R
K360E/Q362E	D401K
K360E/Q362E	Q347R/D401K
Q362E/N390D	D401K
Q347E/K360D	D401N
K360D	Q347R/N390K
K360D	N390K/D401N
K360E	Y349H
K370S/Q347E	S364K
K370S/E357L	S364K
K370S/E357Q	S364K
K370S/Q347E/E357L	S364K
K370S/Q347E/E357Q	S364K

ФИГ. 29D

Мономер 1	Мономер 2
L368D/K370S/Q347E	S364K
L368D/K370S/E357L	S364K
L368D/K370S/E357Q	S364K
L368D/K370S/Q347E/E357L	S364K
L368D/K370S/Q347E/E357Q	S364K
L368E/K370S/Q347E	S364K
L368E/K370S/E357L	S364K
L368E/K370S/E357Q	S364K
L368E/K370S/Q347E/E357L	S364K
L368E/K370S/Q347E/E357Q	S364K
L368D/K370T/Q347E	S364K
L368D/K370T/E357L	S364K
L368D/K370T/E357Q	S364K
L368D/K370T/Q347E/E357L	S364K
L368D/K370T/Q347E/E357Q	S364K
L368E/K370T/Q347E	S364K
L368E/K370T/E357L	S364K
L368E/K370T/E357Q	S364K
L368E/K370T/Q347E/E357L	S364K
L368E/K370T/Q347E/E357Q	S364K
T411E/Q362E	D401K/T411K
T411E/N390D	D401K/T411K
T411E/Q362E	D401R/T411R
T411E/N390D	D401R/T411R
Y407T	T366Y
F405A	T394W
T366Y/F405A	T394W/Y407T
Y407A	T366W
T366S/L368A/Y407V	T366W
T366S/L368A/Y407V/Y349C	T366W/S354C

ФИГ.29E

Мономер 1	Мономер 2
K392D/K409D	E356K/D399K
K370D/K392D/K409D	E356K/E357K/D399K
I199T/N203D/K247Q/R355Q/N384S/K392N/V397M/Q419E/K447_	Q196K/I199T/P217R/P228R/N276K
I199T/N203D/K247Q/R355Q/N384S/K392N/V397M/Q419E/K447_	Q196K/I199T/N276K
N384S/K392N/V397M/Q419E	N276K
D221E/P228E/L368E	D221R/P228R/K409R
C220E/P228E/L368E	C220R/E224R/P228R/K409R
F405L	K409R
T366I/K392M/T394W	F405A/Y407V
T366V/K409F	L351Y/Y407A
T366A/K392E/K409F/T411E	D399R/S400R/Y407A
L351K	L351E
I199T/N203D/K247Q/R355Q/Q419E/K447_	Q196K/I199T/P217R/P228R/N276K
I199T/N203D/K247Q/R355Q/Q419E/K447_	Q196K/I199T/N276K
I199T N203D K274Q R355Q N384S K392N V397M Q419E DEL447	
N208D Q295E N384D Q418E N421D	
N208D Q295E Q418E N421D	
Q196K I199T P217R P228R N276K	
Q196K I199T N276K	
E269Q E272Q E283Q E357Q	
E269Q E272Q E283Q	
E269Q E272Q	
E269Q E283Q	
E272Q E283Q	
E269Q	

Фиг. 30 pI-варианты

Вариантная константная область	**Замены**
pI_ISO(-)	I199T N203D K274Q R355Q N384S K392N V397M Q419E DEL447
pI_(-)_изостерик_A	N208D Q295E N384D Q418E N421D
pI_(-)_изостерик_B	N208D Q295E Q418E N421D
pI_ISO(+RR)	Q196K I199T P217R P228R N276K
pI_ISO(+)	Q196K I199T N276K
pI_(+)_изостерик_A	E269Q E272Q E283Q E357Q
pI_(+)_изостерик_B	E269Q E272Q E283Q
pI_(+)_изостерик_E269Q/E272Q	E269Q E272Q
pI_(+)_изостерик_E269Q/E283Q	E269Q E283Q
pI_(+)_изостерик_E272Q/E283Q	E272Q E283Q
pI_(+)_изостерик_E269Q	E269Q

Фиг. 31 Абляционные варианты

Вариант	Вариант(-ы), cont.
G236R	P329K
S239G	A330L
S239K	A330S/P331S
S239Q	I332K
S239R	I332R
V266D	V266D/A327Q
S267K	V266D/P329K
S267R	S267R/A327Q
H268K	S267R/P329K
E269R	G236R/L328R
299R	E233P/L234V/L235A/G236del/S239K
299K	E233P/L234V/L235A/G236del/S267K
K322A	E233P/L234V/L235A/G236del/S239K/A327G
A327G	E233P/L234V/L235A/G236del/S267K/A327G
A327L	E233P/L234V/L235A/G236del
A327N	S239K/S267K
A327Q	267K/P329K
L328E	
L328R	
P329A	
P329H	

Фиг. 32

scFv-мономер (+)	Fab-мономер (-)
Гетеродимерные pI-варианты S364K/E357Q	Гетеродимеризационные pI-варианты L368D/K370S
Необязательный заряженный scFv-линкер, включая, но не ограничиваясь $(GKPGS)_4$	Изостерические pI-замены N208D/Q295E/N384D/Q418E/N421D
FcKO E233P/L234V/L235A/G236del/S267K	FcKO E233P/L234V/L235A/G236del/S267K
± 428L/434S для FcRn	± 428L/434S для FcRn
scFv анти-CD3	последовательность Fv для анти-CD38

scFv-мономер	Fab-мономер
Гетеродимерные pI-варианты S364K/E357Q	Гетеродимеризационные pI-варианты L368D/K370S
Необязательный заряженный scFv-линкер, включая, но не ограничиваясь $(GKPGS)_4$	pI-замены I199T N203D K274Q R355Q Q419E K447del
FcKO E233P/L234V/L235A/G236del/S267K	FcKO E233P/L234V/L235A/G236del/S267K
± 428L/434S для FcRn (необязательный)	± 428L/434S для FcRn (необязательный)
scFv анти-CD3	scFv анти-CD38

Фиг. 33A

Позитивно заряженные scFv-линкеры

Название	Последовательность	Длина	Заряд	SEQ ID NO:
Gly-Ser 15	GGGGSGGGGSGGGGS	15	0	
Whitlow linker	GSTSGSGKPGSGEGSTKG	18	+1	
6paxA_1 (+A)	IRPRAIGGSKPRVA	14	+4	
+B	GKGGSGKGGSGKGGS	15	+3	
+C	GGKGSGGKGSGGKGS	15	+3	
+D	GGGKSGGGKSGGGKS	15	+3	
+E	GKGKSGKGKSGKGKS	15	+6	
+F	GGGKSGGKGSGKGGS	15	+3	
+G	GKPGSGKPGSGKPGS	15	+3	
+H	GKPGSGKPGSGKPGSGKPGS	20	+4	
+I	GKGKSGKGKSGKGKSGKGKS	20	+8	

Негативно зараженные scFv-линкеры

Название	Последовательность	Длина	Заряд	SEQ ID NO:
Gly-Ser 15	GGGGSGGGGSGGGGSGGGGS	20	0	
3hsc_2 (-A)	STAGDTHLGGEDFD	14	-4	
-B	GEGGSGEGGSGEGGS	15	-3	
-C	GGEGSGGEGSGGEGS	15	-3	
-D	GGGESGGGESGGGES	15	-3	
-E	GEGESGEGESGEGES	15	-6	
-F	GGGESGGEGSGEGGS	15	-3	
-G	GEGESGEGESGEGESGEGES	20	-8	

Фиг. 33B

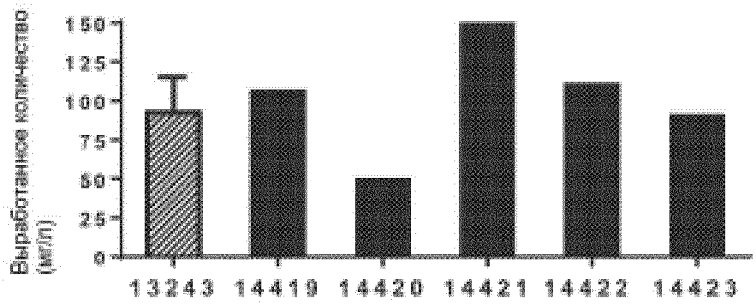
scFv-линкеры

GGGGSGGGGSGGGGS	(SEQ ID NO: xx)
GGGGSGGGGSGGGGSGGGGS	(SEQ ID NO: xx)
GSTSGSGKPGSGEGSTKG	(SEQ ID NO: xx)
PRGASKSGSASQTGSAPGS	(SEQ ID NO:xx)
GTAAAGAGAAGGAAAGAAG	(SEQ ID NO: xx)
GTSGSSGSGSGGSGSGGGG	(SEQ ID NO: xx)
GKPGSGKPGSGKPGSGKPGS	(SEQ IS NO: xx)

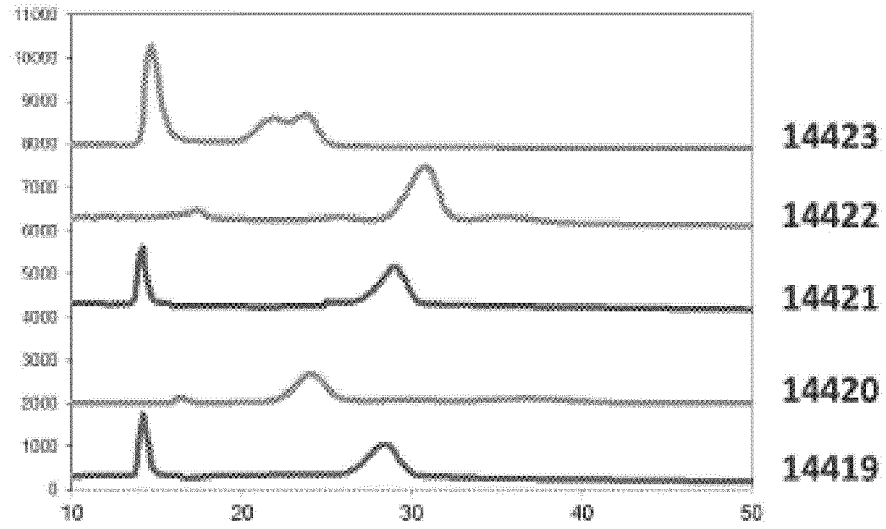
Фиг. 34

XENP	Гетеродимер-ассиметричный вариант, цепь 1	Гетеродимер-ассиметричный вариант, цепь 2	Выход гетеродимера (%)	CH3 Tm (°C)
12757	нет	нет	52,7	83,1
12758	L368D/K370S	S364K	94,4	76,6
12759	L368D/K370S	S364K/E357L	90,2	77,2
12760	L368D/K370S	S364K/E357Q	95,2	77,5
12761	T411E/K360E/Q362E	D401K	85,6	80,6
12496	L368E/K370S	S364K	91,5	н.о.
12511	K370S	S364K	59,9	н.о.
12840	L368E/K370S	S364K/E357Q	59,5	н.о.
12841	K370S	S364K/E357Q	90,4	н.о.
12894	L368E/K370S	S364K	41,0	н.о.
12895	K370S	S364K	49,3	н.о.
12896	L368E/K370S	S364K/E357Q	73,9	н.о.
12901	K370S	S364K/E357Q	87,9	н.о.

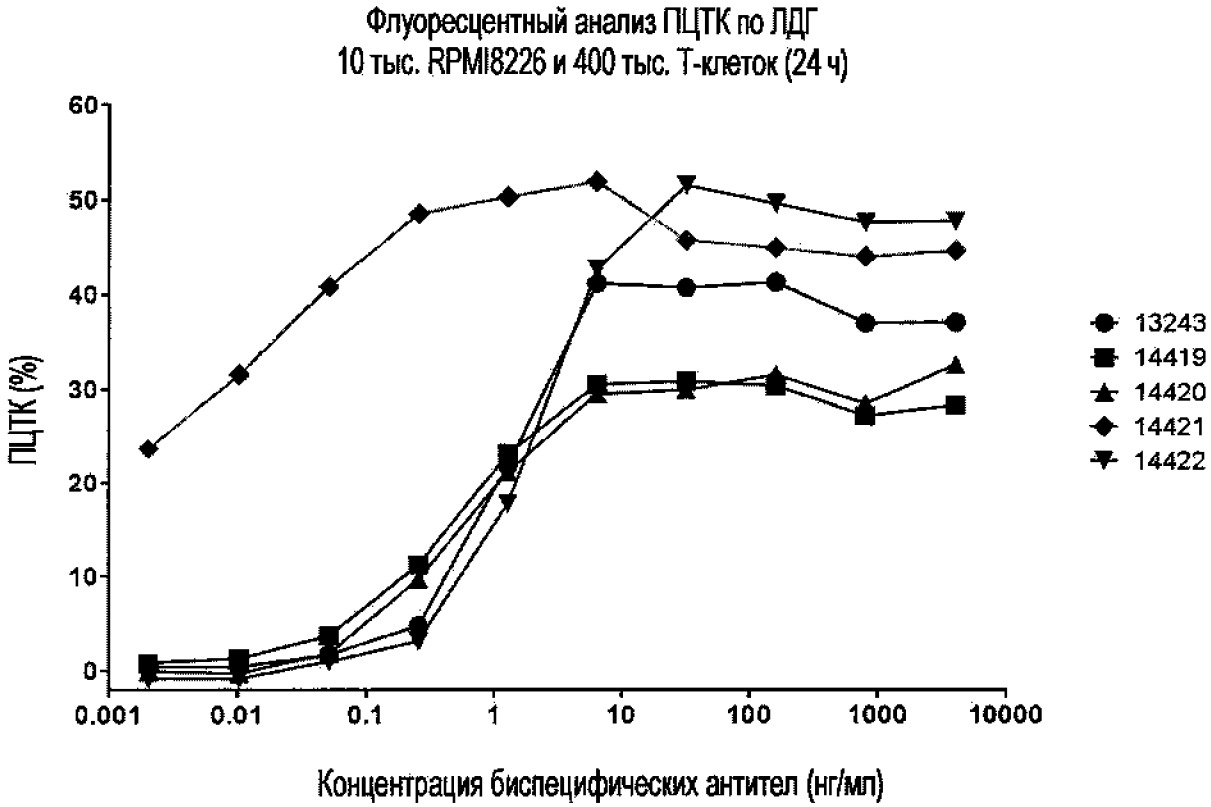
Фиг. 35


Выработанное количество (мг/л)
150
125
100
75
50
25
0
13243
14419
14420
14421
14422
14423

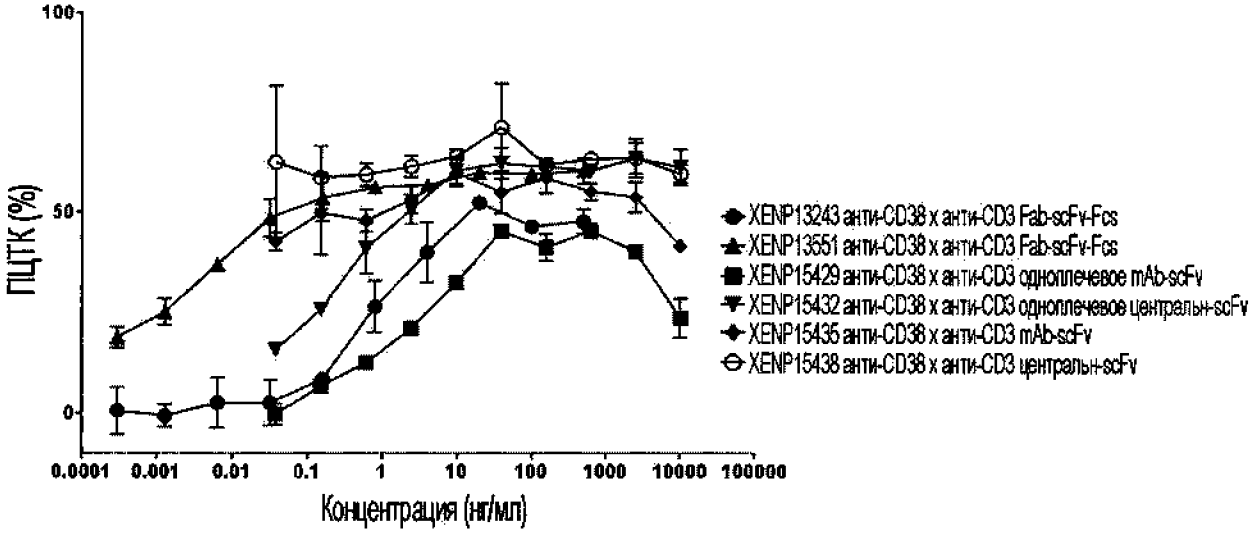
Фиг. 36

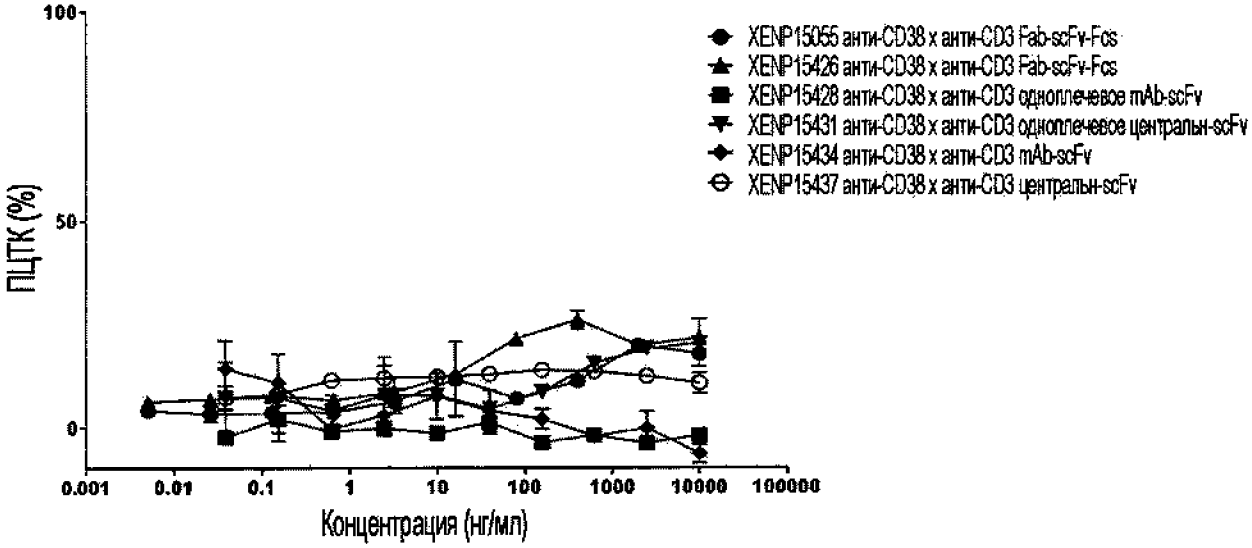

11000
10000
9000
8000
7000
6000
5000
4000
3000
2000
1000
0
10
20
30
40
50
14423
14422
14421
14420
14419

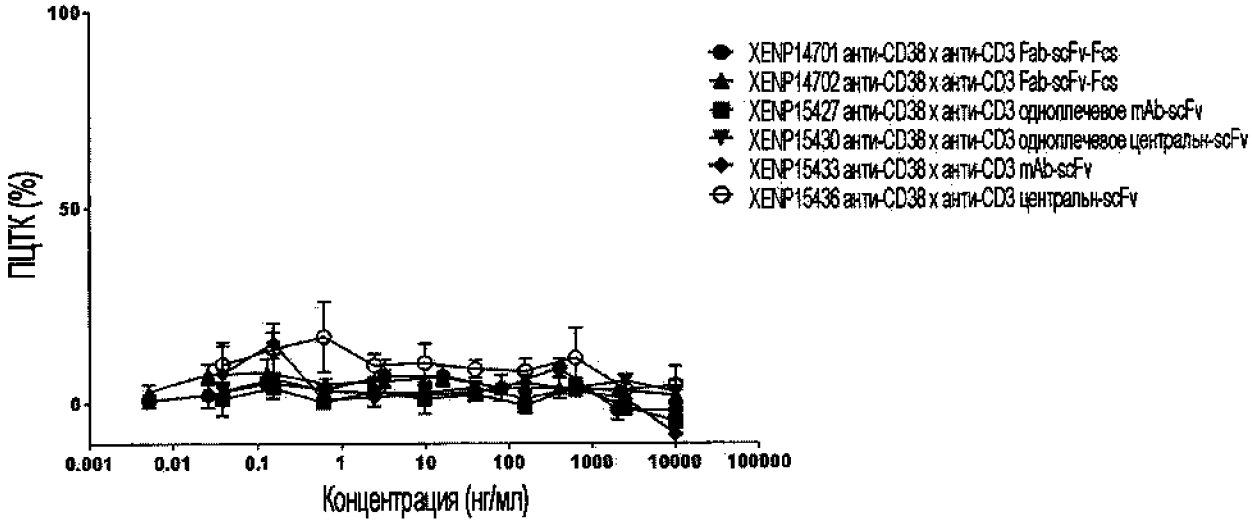
ФИГ. 37


Флуоресцентный анализ ПЦТК по ЛДГ
10 тыс. RPMI8226 и 400 тыс. Т-клеток (24 ч)
ПЦТК (%)
60
50
40
30
20
10
0
0.001
0.01
0.1
1
10
100
1000
10000
Концентрация биспецифических антител (нг/мл)
13243
14419
14420
14421
14422

ФИГ. 38


ПЦТК (%)
100
50
0
0.0001
0.001
0.01
0.1
1
10
100
1000
10000
100000
Концентрация (нг/мл)
XENP13243 анти-CD38 x анти-CD3 Fab-scFv-Fcs
XENP13551 анти-CD38 x анти-CD3 Fab-scFv-Fcs
XENP15429 анти-CD38 x анти-CD3 одноплечевое mAb-scFv
XENP15432 анти-CD38 x анти-CD3 одноплечевое центральн-scFv
XENP15435 анти-CD38 x анти-CD3 mAb-scFv
XENP15438 анти-CD38 x анти-CD3 центральн-scFv


ПЦТК (%)
100
50
0
0.001
0.01
0.1
1
10
100
1000
10000
100000
Концентрация (нг/мл)
XENP15055 анти-CD38 x анти-CD3 Fab-scFv-Fcs
XENP15426 анти-CD38 x анти-CD3 Fab-scFv-Fcs
XENP15428 анти-CD38 x анти-CD3 одноплечевое mAb-scFv
XENP15431 анти-CD38 x анти-CD3 одноплечевое центральн-scFv
XENP15434 анти-CD38 x анти-CD3 mAb-scFv
XENP15437 анти-CD38 x анти-CD3 центральн-scFv


ПЦТК (%)
100
50
0
0.001
0.01
0.1
1
10
100
1000
10000
100000
Концентрация (нг/мл)
XENP14701 анти-CD38 x анти-CD3 Fab-scFv-Fcs
XENP14702 анти-CD38 x анти-CD3 Fab-scFv-Fcs
XENP15427 анти-CD38 x анти-CD3 одноплечевое mAb-scFv
XENP15430 анти-CD38 x анти-CD3 одноплечевое центральн-scFv
XENP15433 анти-CD38 x анти-CD3 mAb-scFv
XENP15436 анти-CD38 x анти-CD3 центральн-scFv

Фиг. 39

XENP14419 анти-CD38 (OKT10_H1L1) x анти-CD3 (H1.30_L1.47) mAb-scFv

HC 1 (SEQ ID NO:XXX)

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFDFSRSWMNWVRQAPGKGLEWVSEINPDSSTINYATSVKGRFTISRDNSKNT
LYLQMNSLRAEDTAVYYCARYGNWFPYWGQGTLVTVSS/ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVS
WNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSDTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPPVAG
PSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVKHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEEYNSTYRVVSVLTVLHQDWLN
GKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCDVSGFYPSDIAVEWESDGQPENNYKTTP
PVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWEQGDVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

HC 2 (SEQ ID NO:XXX)

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFDFSRSWMNWVRQAPGKGLEWVSEINPDSSTINYATSVKGRFTISRDNSKNT
LYLQMNSLRAEDTAVYYCARYGNWFPYWGQGTLVTVSS/ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVS
WNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPPVAG
PSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVKHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLN
GKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREQMTKNQVKLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTT
PPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGKGGGGSGGGGSGGGGS/EVQLVESG
GGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSTYAMNWVRQAPGKGLEWVGRIRSKYNNYATYYADSVKGRFTISRDDSKNTLYLQM
NSLRAEDTAVYYCVRHGNFGDSYVSWFAYWGQGTLVTVSSGKPGSGKPGSGKPGSGKPGSGKPGSQAVVTQEPSLTVSPGGT
VTLTCGSSTGAVTTSNYANWVQQKPGKSPRGLIGGTNKRAPGVPARFSGSLLGGKAALTISGAQPEDEADYYCALWYS
NHWVFGGGTKLTVL

LC (SEQ ID NO:XXX)

DIVMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQNVDTNVAWYQQKPGQSPKALIYSASYRYSGVPDRFTGSGSGTDFTLTISSLQP
EDFATYFCQQYDSYPLTFGGGT/KLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNS
QESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC

Фиг. 40

XENP14420 анти-CD38 (OKT10_H1L1) x анти-CD3 (H1.30_L1.47) mAb-Fv

HC 1 (SEQ ID NO:XXX)

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFDFSRSWMNWVRQAPGKGLEWVSEINPDSSTINYATSVKGRFTISRDNSKNT
LYLQMNSLRAEDTAVYYCARYGNWFPYWGQGTLVTVSS/ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVS
WNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSDTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPPVAG
PSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVKHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEEYNSTYRVVSVLTVLHQDWLN
GKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCDVSGFYPSDIAVEWESDGQPENNYKTTP
PVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWEQGDVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGKGGGGSGGGGSGGGGS/EVQLVESGG
GLVQPGGSLRLSCAASGFTFSTYAMNWVRQAPGKGLEWVGRIRSKYNNYATYYADSVKGRFTISRDDSKNTLYLQMN
SLRAEDTAVYYCVRHGNFGDSYVSWFAYWGQGTLVTVSS

HC 2 (SEQ ID NO:XXX)

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFDFSRSWMNWVRQAPGKGLEWVSEINPDSSTINYATSVKGRFTISRDNSKNT
LYLQMNSLRAEDTAVYYCARYGNWFPYWGQGTLVTVSS/ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVS
WNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPPVAG
PSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVKHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLN
GKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREQMTKNQVKLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTT
PPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGKGGGGSGGGGSGGGGS/QAVVTQE
PSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTTSNYANWVQQKPGKSPRGLIGGTNKRAPGVPARFSGSLLGGKAALTISGAQPEDEA
DYYCALWYSNHWVFGGGTKLTVL

LC (SEQ ID NO:XXX)

DIVMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQNVDTNVAWYQQKPGQSPKALIYSASYRYSGVPDRFTGSGSGTDFTLTISSLQP
EDFATYFCQQYDSYPLTFGGGT/KLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNS
QESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC

Фиг. 41

XENP14421 анти-CD38 (OKT10_H1L1) x анти-CD3 (H1.30_L1.47) central-scFv

HC 1 (SEQ ID NO:XXX)

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFDFSRSWMNWVRQAPGKGLEWVSEINPDSSTINYATSVKGRFTISRDNSKNT
LYLQMNSLRAEDTAVYYCARYGNWFPYWGQGTLVTVSS/ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVS
WNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSDTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPPVAG
PSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVKHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEEYNSTYRVVSVLTVLHQDWLN
GKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCDVSGFYPSDIAVEWESDGQPENNYKTTP
PVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWEQGDVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

HC 2 (SEQ ID NO:XXX)

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFDFSRSWMNWVRQAPGKGLEWVSEINPDSSTINYATSVKGRFTISRDNSKNT
LYLQMNSLRAEDTAVYYCARYGNWFPYWGQGTLVTVSS/ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVS
WNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCGGGGSGGGGS/EVQLV
ESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSTYAMNWVRQAPGKGLEWVGRIRSKYNNYATYYADSVKGRFTISRDDSKNTLYL
QMNSLRAEDTAVYYCVRHGNFGDSYVSWFAYWGQGTLVTVSSGKPGSGKPGSGKPGSGKPGSQAVVTQEPSLTVSP
GGTVTLTCGSSTGAVTTSNYANWVQQKPGKSPRGLIGGTNKRAPGVPARFSGSLLGGKAALTISGAQPEDEADYYCAL
WYSNHWVFGGGTKLTVL/GGGGSGGGGSKTHTCPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVKHEDP
EVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVY
TLPPSREQMTKNQVKLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSV
MHEALHNHYTQKSLSLSPGK

LC (SEQ ID NO:XXX)

DIVMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQNVDTNVAWYQQKPGQSPKALIYSASYRYSGVPDRFTGSGSGTDFTLTISSLQP
EDFATYFCQQYDSYPLTFGGGT/KLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNS
QESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC

Фиг. 42

XENP14422 анти-CD38 (OKT10_H1L1) x анти-CD3 (H1.30_L1.47) одноплечевое central-scFv

HC 1 (SEQ ID NO:XXX)

EPKSSDKTHTCPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVKHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEE
YNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCDVSGFYPS
DIAVEWESDGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWEQGDVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

HC 2 (SEQ ID NO:XXX)

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFDFSRSWMNWVRQAPGKGLEWVSEINPDSSTINYATSVKGRFTISRDNSKNT
LYLQMNSLRAEDTAVYYCARYGNWFPYWGQGTLVTVSS/ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVS
WNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCGGGGSGGGGS/EVQLV
ESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSTYAMNWVRQAPGKGLEWVGRIRSKYNNYATYYADSVKGRFTISRDDSKNTLYL
QMNSLRAEDTAVYYCVRHGNFGDSYVSWFAYWGQGTLVTVSSGKPGSGKPGSGKPGSGKPGSQAVVTQEPSLTVSP
GGTVTLTCGSSTGAVTTSNYANWVQQKPGKSPRGLIGGTNKRAPGVPARFSGSLLGGKAALTISGAQPEDEADYYCAL
WYSNHWVFGGGTKLTVL/GGGGSGGGGSKTHTCPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVKHEDP
EVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVY
TLPPSREQMTKNQVKLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSV
MHEALHNHYTQKSLSLSPGK

LC (SEQ ID NO:XXX)

DIVMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQNVDTNVAWYQQKPGQSPKALIYSASYRYSGVPDRFTGSGSGTDFTLTISSLQP
EDFATYFCQQYDSYPLTFGGGT/KLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNS
QESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC

Фиг. 43

XENP14423 анти-CD38 (OKT10_H1L1) x анти-CD3 (H1.30_L1.47) central-Fv

HC 1 (SEQ ID NO:XXX)

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFDFSRSWMNWVRQAPGKGLEWVSEINPDSSTINYATSVKGRFTISRDNSKNT
LYLQMNSLRAEDTAVYYCARYGNWFPYWGQGTLVTVSS/ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVS
WNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSDTKVDKKVEPKSCGGGGSGGGGS/EVQLV
ESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSTYAMNWVRQAPGKGLEWVGRIRSKYNNYATYYADSVKGRFTISRDDSKNTLYL
QMNSLRAEDTAVYYCVRHGNFGDSYVSWFAYWGQGTLVTVSS/GGGGSGGGGSKTHTCPPCPAPPVAGPSVFLFPP
KPKDTLMISRTPEVTCVVVDVKHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEEYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCK
VSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCDVSGFYPSDIAVEWESDGQPENNYKTTPPVLDSD
GSFFLYSKLTVDKSRWEQGDVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

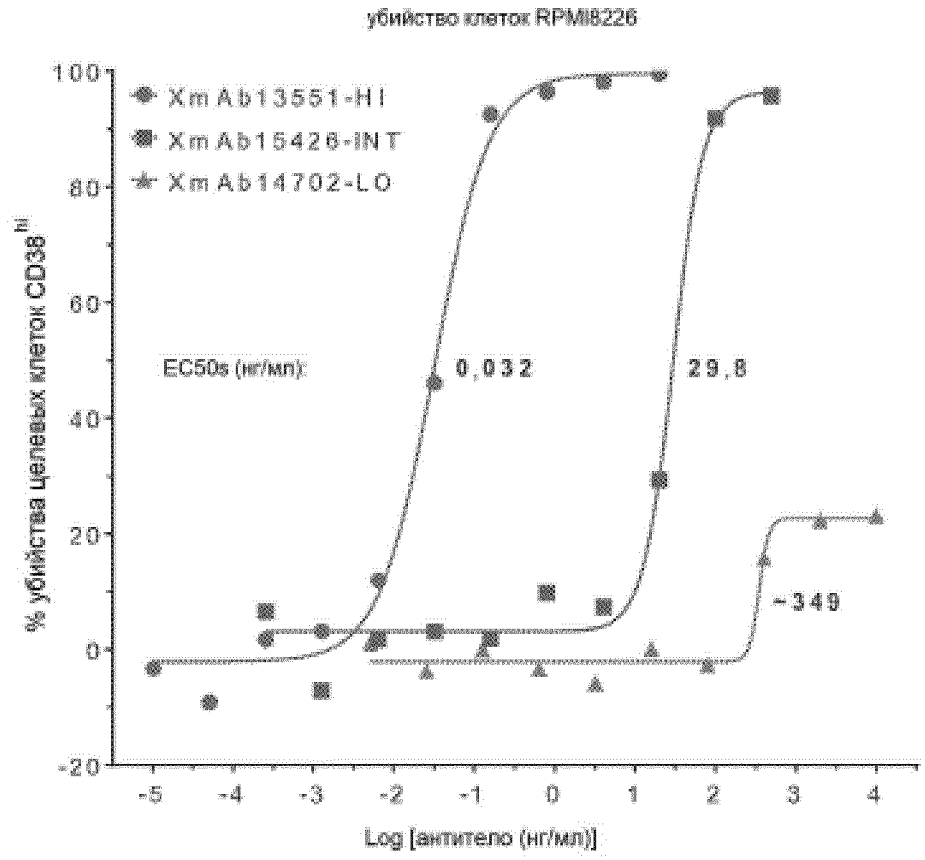
HC 2 (SEQ ID NO:XXX)

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFDFSRSWMNWVRQAPGKGLEWVSEINPDSSTINYATSVKGRFTISRDNSKNT
LYLQMNSLRAEDTAVYYCARYGNWFPYWGQGTLVTVSS/ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVS
WNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCGGGGSGGGGS/QAVV
TQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTTSNYANWVQQKPGKSPRGLIGGTNKRAPGVPARFSGSLLGGKAALTISGAQPE
DEADYYCALWYSNHWVFGGGTKLTVL/GGGGSGGGGSKTHTCPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVV
VDVKHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKG
QPREPQVYTLPPSREQMTKNQVKLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQ
GNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

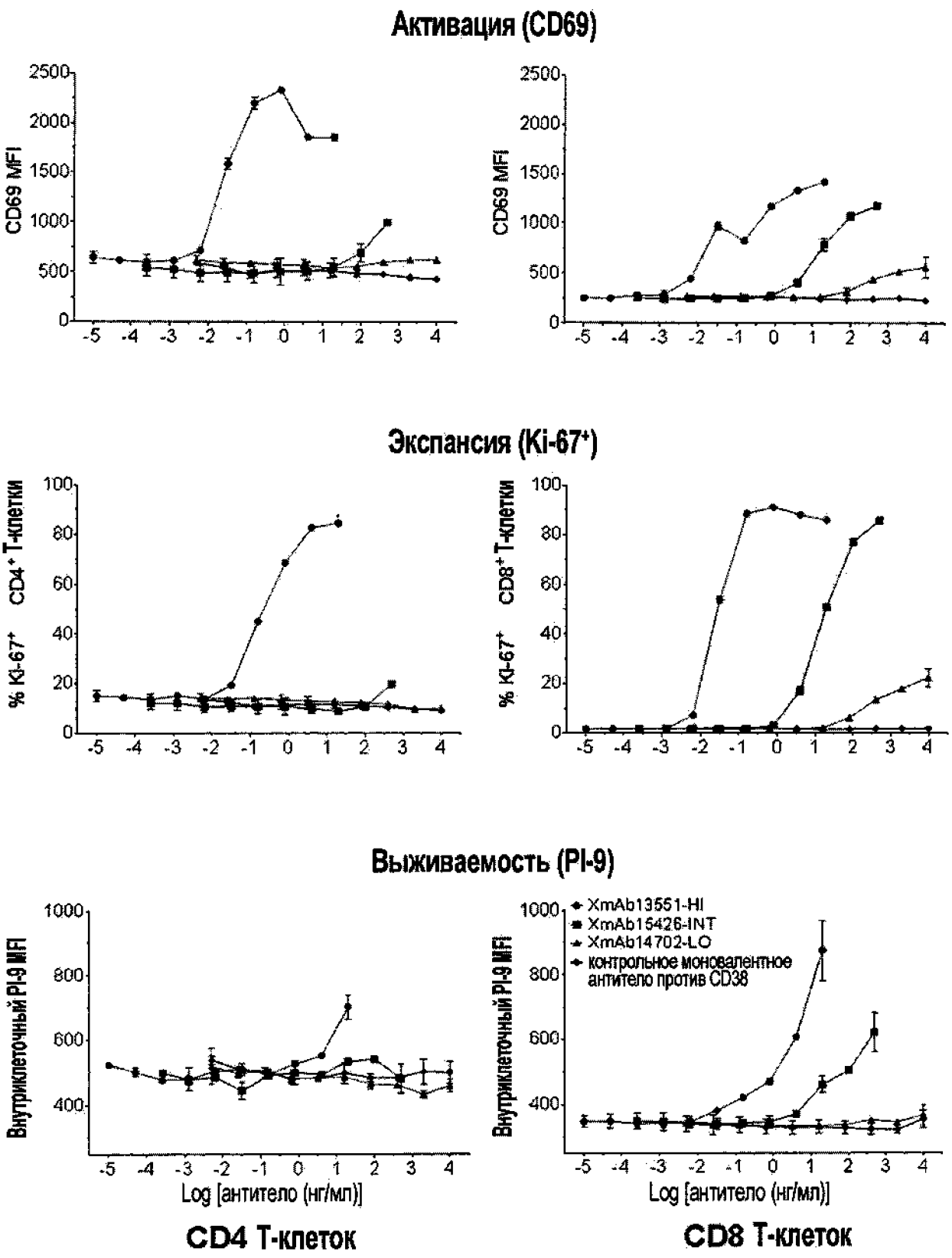
LC (SEQ ID NO:XXX)

DIVMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQNVDTNVAWYQQKPGQSPKALIYSASYRYSGVPDRFTGSGSGTDFTLTISSLQP
EDFATYFCQQYDSYPLTFGGGT/KLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNS
QESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC

Фиг. 44


убийство клеток RPMI8226
XmAb13551-HI
XmAb15426-INT
XmAb14702-LO
EC50s (нг/мл):
0,032
29,8
~349
% убийства целевых клеток CD38hi
Log [антитело (нг/мл)]
100
80
60
40
20
0
-20
-5
-4
-3
-2
-1
0
1
2
3
4

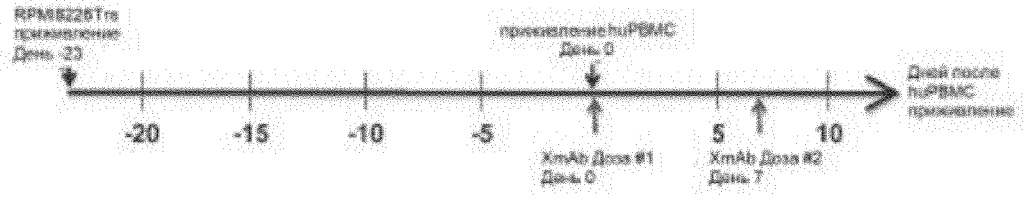
ФИГ. 45


Активация (CD69)
CD69 MFI
2500
2000
1500
1000
500
0
-5 -4 -3 -2 -1 0 1 2 3 4
Экспансия (Ki-67+)
% Ki-67+ CD4+ Т-клетки
% Ki-67+ CD8+ Т-клетки
100
80
60
40
20
0
Выживаемость (PI-9)
Внутриклеточный PI-9 MFI
1000
800
600
400
Log [антитело (нг/мл)]
XmAb13551-HI
XmAb15426-INT
XmAb14702-LO
контрольное моновалентное антитело против CD38
CD4 Т-клеток
CD8 Т-клеток

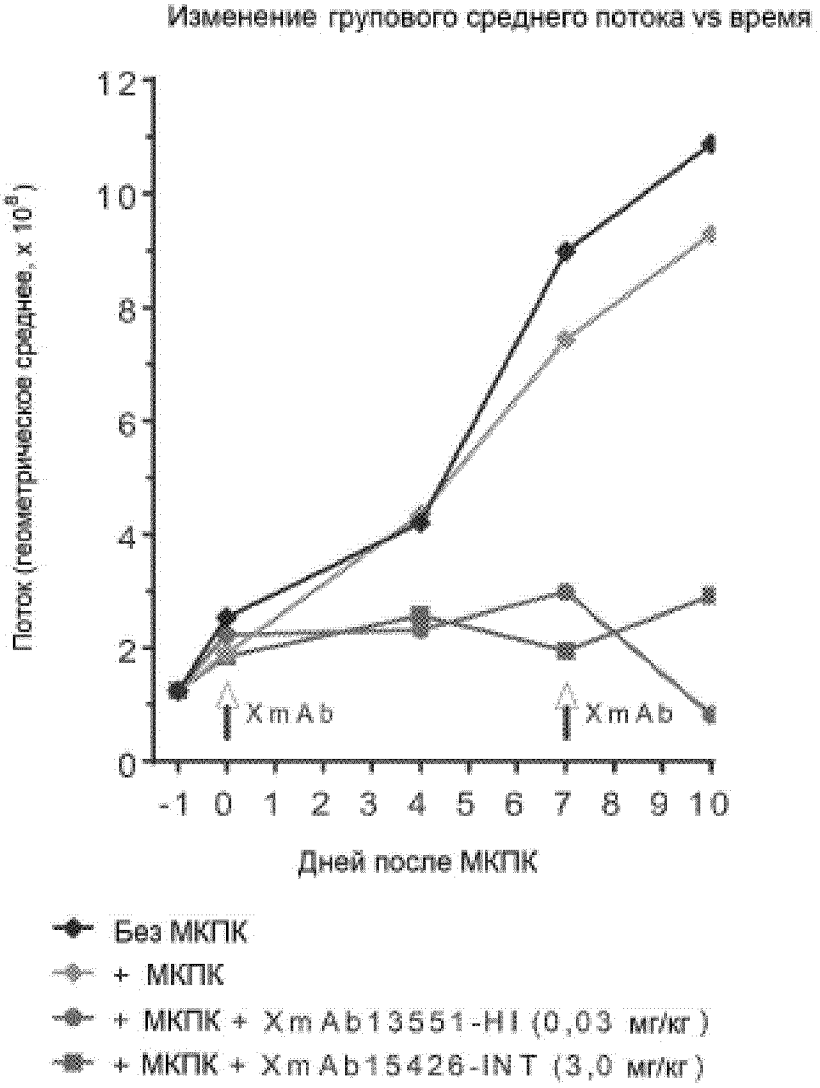
Фиг. 46

Дизайн исследованования

- мышам NSG прививляли 5x10^6 RPMI8226TrS клеток (множественная миелома, люцифераза-экспрессирующие)
- мышам прививляли ВБ (внутрибрюшинно) 10x10^6 человеческих МКПК в День 0
- мышей лечили ВБ +/- биспецифическими антителами в День 0 и 7
- массу опухоли оценивали с помощью биолюменисцентной визуализации (IVIS Lumina III)

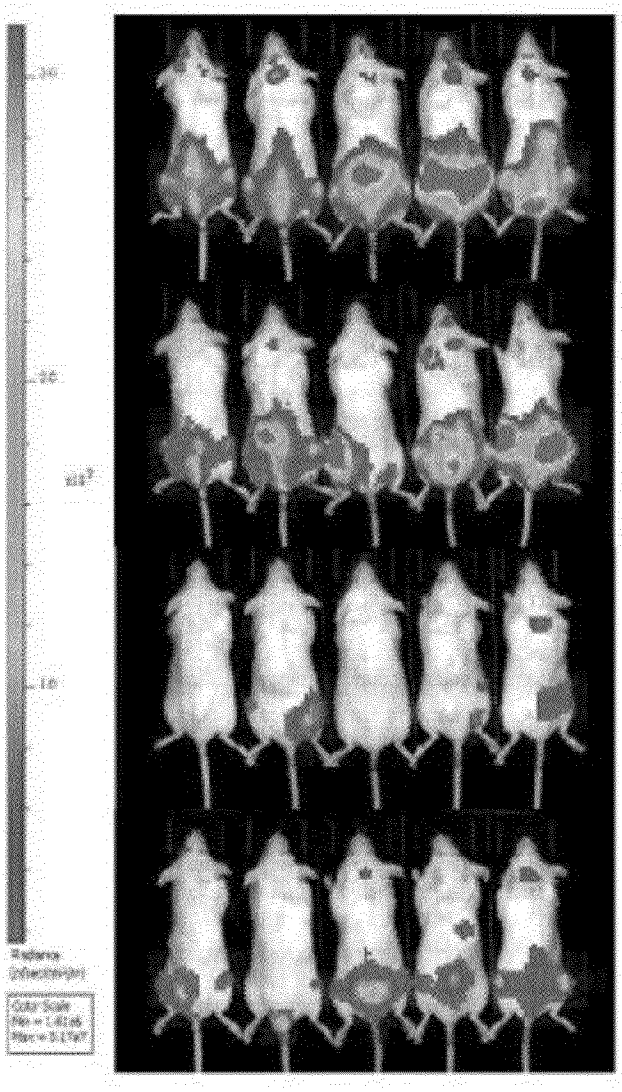


Фиг. 47


Изменение группового среднего потока vs время
Поток (геометрическое среднее, x 10^8)
12
10
8
6
4
2
0
XmAb
XmAb
-1 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10
Дней после МКПК
Без МКПК
+ МКПК
+ МКПК + XmAb13551-HI (0,03 мг/кг)
+ МКПК + XmAb15426-INT (3,0 мг/кг)

Фиг. 48

Биолюминисцентные снимки (День 10)

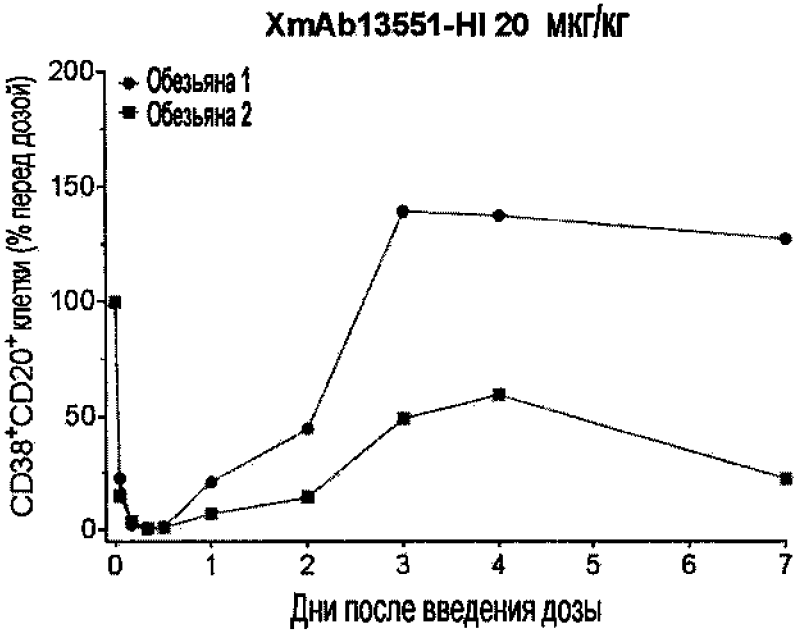


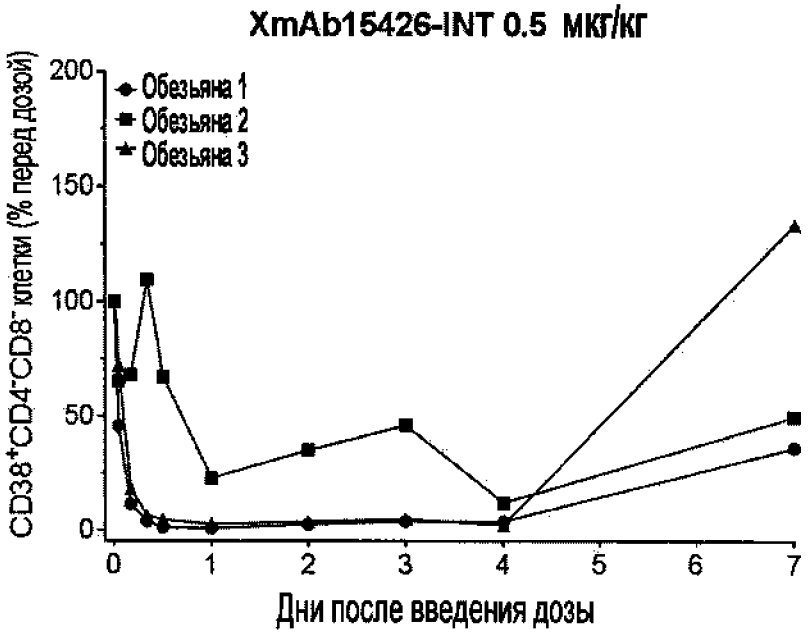
+ RPMI8226TrS
- МКПК
+ Переносчик

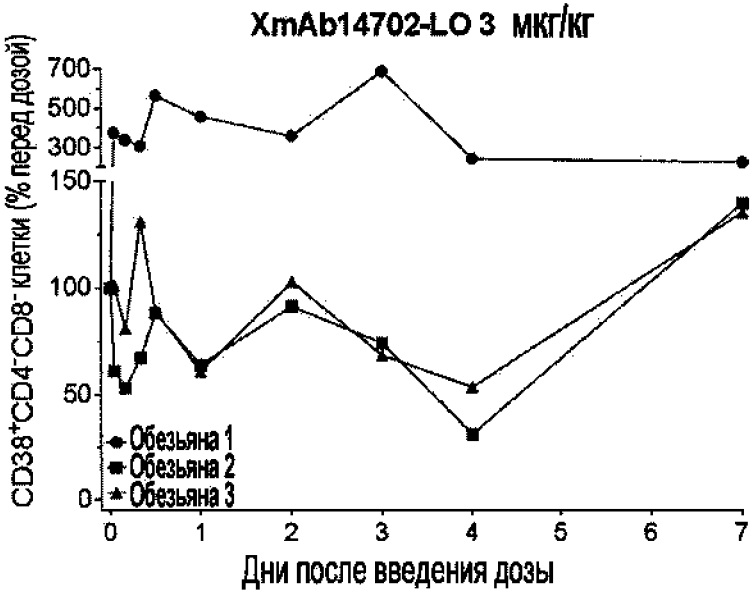
+ RPMI8226TrS
+ МКПК
+ Переносчик

+ RPMI8226TrS
+ МКПК
+ XmAb13551-HI
(0,03 мг/кг)

+ RPMI8226TrS
+ МКПК
+ XmAb13551-INT
(3,0 мг/кг)

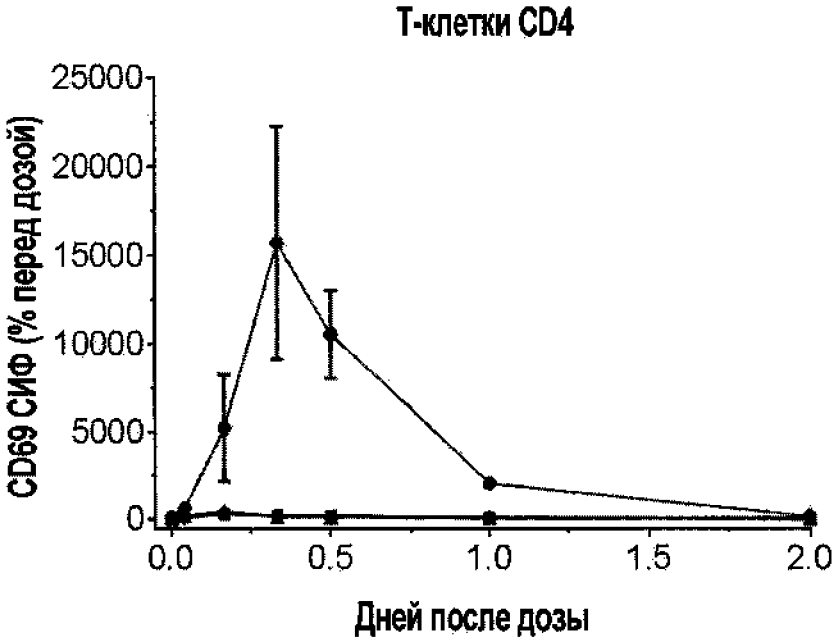

XmAb13551-HI 20 мкг/кг
Обезьяна 1
Обезьяна 2
CD38+CD20+ клетки (% перед дозой)
Дни после введения дозы

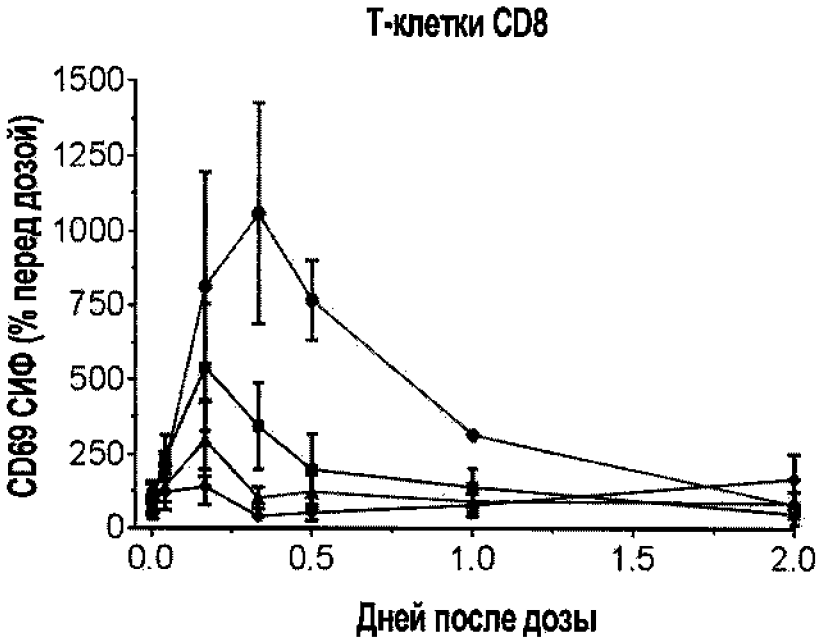

XmAb15426-INT 0.5 мкг/кг
Обезьяна 1
Обезьяна 2
Обезьяна 3
CD38+CD4-CD8- клетки (% перед дозой)
Дни после введения дозы


XmAb14702-LO 3 мкг/кг
Обезьяна 1
Обезьяна 2
Обезьяна 3
CD38+CD4-CD8- клетки (% перед дозой)
Дни после введения дозы

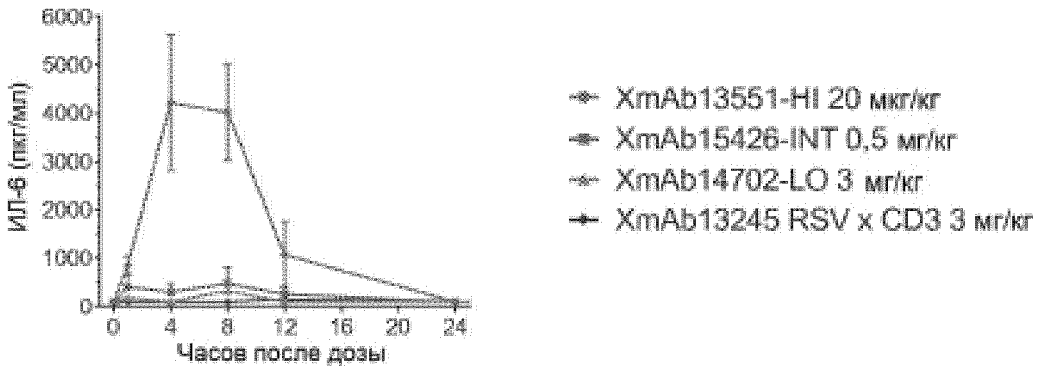
ФИГ. 49

ФИГ. 50


Т-клетки CD4
CD69 СИФ (% перед дозой)
25000
20000
15000
10000
5000
0
0.0
0.5
1.0
1.5
2.0
Дней после дозы


Т-клетки CD8
CD69 СИФ (% перед дозой)
1500
1250
1000
750
500
250
0
0.0
0.5
1.0
1.5
2.0
Дней после дозы

Фиг. 51


6000
5000
4000
3000
2000
1000
0
ИЛ-6 (пкг/мл)
0
4
8
12
16
20
24
Часов после дозы
XmAb13551-HI 20 мкг/кг
XmAb15426-INT 0,5 мг/кг
XmAb14702-LO 3 мг/кг
XmAb13245 RSV x CD3 3 мг/кг

Фиг. 52

XENP15427 анти-CD38 (OKT10_H1L1) x анти-CD3 (H1.31_L1.47) одноплечевое mAb-scFv

HC 1 (SEQ ID NO:XXX)

EPKSSDKTHTCPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVKHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEE
YNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCDVSGFYPS
DIAVEWESDGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWEQGDVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

HC 2 (SEQ ID NO:XXX)

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFDFSRSWMNWVRQAPGKGLEWVSEINPDSSTINYATSVKGRFTISRDNSKNT
LYLQMNSLRAEDTAVYYCARYGNWFPYWGQGTLVTVSS/ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVS
WNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPPVAG
PSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVKHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLN
GKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREQMTKNQVKLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTT
PPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGKGGGGSGGGGSGGGGSEVQLVESG
GGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSTYAMSWVRQAPGKGLEWVGRIRSKYNNYATYYADSVKGRFTISRDDSKNTLYLQM
NSLRAEDTAVYYCVRHGNFGDSYVSWFAYWGQGTLVTVSSGKPGSGKPGSGKPGSGKPGSQAVVTQEPSLTVSPGGT
VTLTCGSSTGAVTTSNYANWVQQKPGKSPRGLIGGTNKRAPGVPARFSGSLLGGKAALTISGAQPEDEADYYCALWYS
NHWVFGGGTKLTVL

LC (SEQ ID NO:XXX)

DIVMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQNVDTNVAWYQQKPGQSPKALIYSASYRYSGVPDRFTGSGSGTDFTLTISSLQP
EDFATYFCQQYDSYPLTFGGGTKLEIK/RTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNS
QESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC

Фиг. 53

XENP15428 анти-CD38 (OKT10_H1L1) x анти-CD3 (H1.33_L1.47) одноплечевое mAb-scFv

HC 1 (SEQ ID NO:XXX)

EPKSSDKTHTCPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVKHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEE
YNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCDVSGFYPS
DIAVEWESDGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWEQGDVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

HC 2 (SEQ ID NO:XXX)

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFDFSRSWMNWVRQAPGKGLEWVSEINPDSSTINYATSVKGRFTISRDNSKNT
LYLQMNSLRAEDTAVYYCARYGNWFPYWGQGTLVTVSS/ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVS
WNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPPVAG
PSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVKHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLN
GKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREQMTKNQVKLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTT
PPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGKGGGGSGGGGSGGGGSEVQLVESG
GGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSTYAMNWVRQAPGKGLEWVGRIRSKYNNYATYYADSVKGRFTISRDDSKNTLYLQM
NSLRAEDTAVYYCVRHGNFGDSYVSWFDYWGQGTLVTVSSGKPGSGKPGSGKPGSGKPGSQAVVTQEPSLTVSPGGT
VTLTCGSSTGAVTTSNYANWVQQKPGKSPRGLIGGTNKRAPGVPARFSGSLLGGKAALTISGAQPEDEADYYCALWYS
NHWVFGGGTKLTVL

LC (SEQ ID NO:XXX)

DIVMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQNVDTNVAWYQQKPGQSPKALIYSASYRYSGVPDRFTGSGSGTDFTLTISSLQP
EDFATYFCQQYDSYPLTFGGGTKLEIK/RTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNS
QESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC

Фиг. 54

XENP15429 анти-CD38 (OKT10_H1L1) x анти-CD3 (H1.30_L1.47) одноплечевое mAb-scFv

HC 1 (SEQ ID NO:XXX)

EPKSSDKTHTCPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVKHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEE
YNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCDVSGFYPS
DIAVEWESDGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWEQGDVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

HC 2 (SEQ ID NO:XXX)

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFDFSRSWMNWVRQAPGKGLEWVSEINPDSSTINYATSVKGRFTISRDNSKNT
LYLQMNSLRAEDTAVYYCARYGNWFPYWGQGTLVTVSS/ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVS
WNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPPVAG
PSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVKHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLN
GKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREQMTKNQVKLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTT
PPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGKGGGGSGGGGSGGGGSEVQLVESG
GGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSTYAMNWVRQAPGKGLEWVGRIRSKYNNYATYYADSVKGRFTISRDDSKNTLYLQM
NSLRAEDTAVYYCVRHGNFGDSYVSWFAYWGQGTLVTVSSGKPGSGKPGSGKPGSGKPGSGKPGSQAVVTQEPSLTVSPGGT
VTLTCGSSTGAVTTSNYANWVQQKPGKSPRGLIGGTNKRAPGVPARFSGSLLGGKAALTISGAQPEDEADYYCALWYS
NHWVFGGGTKLTVL

LC (SEQ ID NO:XXX)

DIVMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQNVDTNVAWYQQKPGQSPKALIYSASYRYSGVPDRFTGSGSGTDFTLTISSLQP
EDFATYFCQQYDSYPLTFGGGTKLEIK/RTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNS
QESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC

Фиг. 55

XENP15430 анти-CD38 (OKT10_H1L1) x анти-CD3 (H1.31_L1.47) одноплечевое central-scFv

HC 1 (SEQ ID NO:XXX)

EPKSSDKTHTCPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVKHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEE
YNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCDVSGFYPS
DIAVEWESDGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWEQGDVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

HC 2 (SEQ ID NO:XXX)

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFDFSRSWMNWVRQAPGKGLEWVSEINPDSSTINYATSVKGRFTISRDNSKNT
LYLQMNSLRAEDTAVYYCARYGNWFPYWGQGTLVTVSS/ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVS
WNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCGGGGSGGGGSEVQLVE
SGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSTYAMSWVRQAPGKGLEWVGRIRSKYNNYATYYADSVKGRFTISRDDSKNTLYLQ
MNSLRAEDTAVYYCVRHGNFGDSYVSWFAYWGQGTLVTVSSGKPGSGKPGSGKPGSGKPGSQAVVTQEPSLTVSPG
GTVTLTCGSSTGAVTTSNYANWVQQKPGKSPRGLIGGTNKRAPGVPARFSGSLLGGKAALTISGAQPEDEADYYCALW
YSNHWVFGGGTKLTVLGGGGSGGGGSKTHTCPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVKHEDPEVK
FNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLP
PSREQMTKNQVKLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMH
EALHNHYTQKSLSLSPGK

LC (SEQ ID NO:XXX)

DIVMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQNVDTNVAWYQQKPGQSPKALIYSASYRYSGVPDRFTGSGSGTDFTLTISSLQP
EDFATYFCQQYDSYPLTFGGGTKLEIK/RTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNS
QESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC

Фиг. 56

XENP15431 анти-CD38 (OKT10_H1L1) x анти-CD3 (H1.33_L1.47) одноплечевое central-scFv

HC 1 (SEQ ID NO:XXX)

EPKSSDKTHTCPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVKHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEE
YNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCDVSGFYPS
DIAVEWESDGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWEQGDVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

HC 2 (SEQ ID NO:XXX)

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFDFSRSWMNWVRQAPGKGLEWVSEINPDSSTINYATSVKGRFTISRDNSKNT
LYLQMNSLRAEDTAVYYCARYGNWFPYWGQGTLVTVSS/ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVS
WNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCGGGGSGGGGSEVQLVE
SGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSTYAMSWVRQAPGKGLEWVGRIRSKYNNYATYYADSVKGRFTISRDDSKNTLYLQ
MNSLRAEDTAVYYCVRHGNFGDSYVSWFAYWGQGTLVTVSSGKPGSGKPGSGKPGSGKPGSQAVVTQEPSLTVSPG
GTVTLTCGSSTGAVTTSNYANWVQQKPGKSPRGLIGGTNKRAPGVPARFSGSLLGGKAALTISGAQPEDEADYYCALW
YSNHWVFGGGTKLTVLGGGGSGGGGSKTHTCPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVKHEDPEVK
FNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLP
PSREQMTKNQVKLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMH
EALHNHYTQKSLSLSPGK

LC (SEQ ID NO:XXX)

DIVMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQNVDTNVAWYQQKPGQSPKALIYSASYRYSGVPDRFTGSGSGTDFTLTISSLQP
EDFATYFCQQYDSYPLTFGGGTKLEIK/RTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNS
QESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC

Фиг. 57

XENP15432 анти-CD38 (OKT10_H1L1) x анти-CD3 (H1.30_L1.47) одноплечевое central-scFv

HC 1 (SEQ ID NO:XXX)

EPKSSDKTHTCPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVKHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEE
YNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCDVSGFYPS
DIAVEWESDGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWEQGDVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

HC 2 (SEQ ID NO:XXX)

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFDFSRSWMNWVRQAPGKGLEWVSEINPDSSTINYATSVKGRFTISRDNSKNT
LYLQMNSLRAEDTAVYYCARYGNWFPYWGQGTLVTVSS/ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVS
WNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCGGGGSGGGGSEVQLVE
SGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSTYAMNWVRQAPGKGLEWVGRIRSKYNNYATYYADSVKGRFTISRDDSKNTLYLQ
MNSLRAEDTAVYYCVRHGNFGDSYVSWFAYWGQGTLVTVSSGKPGSGKPGSGKPGSGKPGSQAVVTQEPSLTVSPG
GTVTLTCGSSTGAVTTSNYANWVQQKPGKSPRGLIGGTNKRAPGVPARFSGSLLGGKAALTISGAQPEDEADYYCALW
YSNHWVFGGGTKLTVLGGGGSGGGGSKTHTCPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVKHEDPEVK
FNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLP
PSREQMTKNQVKLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMH
EALHNHYTQKSLSLSPGK

LC (SEQ ID NO:XXX)

DIVMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQNVDTNVAWYQQKPGQSPKALIYSASYRYSGVPDRFTGSGSGTDFTLTISSLQP
EDFATYFCQQYDSYPLTFGGGTKLEIK/RTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNS
QESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC

Фиг. 57

XENP15432 анти-CD38 (OKT10_H1L1) x анти-CD3 (H1.30_L1.47) одноплечевое central-scFv

HC 1 (SEQ ID NO:XXX)

EPKSSDKTHTCPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVKHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEE
YNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCDVSGFYPS
DIAVEWESDGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWEQGDVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

HC 2 (SEQ ID NO:XXX)

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFDFSRSWMNWVRQAPGKGLEWVSEINPDSSTINYATSVKGRFTISRDNSKNT
LYLQMNSLRAEDTAVYYCARYGNWFPYWGQGTLVTVSS/ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVS
WNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCGGGGSGGGGSGGGSEVQLVE
SGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSTYAMNWVRQAPGKGLEWVGRIRSKYNNYATYYADSVKGRFTISRDDSKNTLYLQ
MNSLRAEDTAVYYCVRHGNFGDSYVSWFAYWGQGTLVTVSSGKPGSGKPGSGKPGSGKPGSQAVVTQEPSLTVSPG
GTVTLTCGSSTGAVTTSNYANWVQQKPGKSPRGLIGGTNKRAPGVPARFSGSLLGGKAALTISGAQPEDEADYYCALW
YSNHWVFGGGTKLTVLGGGGSGGGGSKTHTCPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVKHEDPEVK
FNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLP
PSREQMTKNQVKLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMH
EALHNHYTQKSLSLSPGK

LC (SEQ ID NO:XXX)

DIVMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQNVDTNVAWYQQKPGQSPKALIYSASYRYSGVPDRFTGSGSGTDFTLTISSLQP
EDFATYFCQQYDSYPLTFGGGTKLEIK/RTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNS
QESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC

Фиг. 59

XENP15434 анти-CD38 (OKT10_H1L1) x анти-CD3 (H1.33_L1.47) mAb-scFv

HC 1 (SEQ ID NO:XXX)

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFDFSRSWMNWVRQAPGKGLEWVSEINPDSSTINYATSVKGRFTISRDNSKNT
LYLQMNSLRAEDTAVYYCARYGNWFPYWGQGTLVTVSS/ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVS
WNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSDTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPPVAG
PSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVKHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEEYNSTYRVVSVLTVLHQDWLN
GKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCDVSGFYPSDIAVEWESDGQPENNYKTTP
PVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWEQGDVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

HC 2 (SEQ ID NO:XXX)

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFDFSRSWMNWVRQAPGKGLEWVSEINPDSSTINYATSVKGRFTISRDNSKNT
LYLQMNSLRAEDTAVYYCARYGNWFPYWGQGTLVTVSS/ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVS
WNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPPVAG
PSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVKHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLN
GKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREQMTKNQVKLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTT
PPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGKGGGGSGGGGSGGGGSEVQLVESG
GGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSTYAMNWVRQAPGKGLEWVGRIRSKYNNYATYYADSVKGRFTISRDDSKNTLYLQM
NSLRAEDTAVYYCVRHGNFGDSYVSWFDYWGQGTLVTVSSGKPGSGKPGSGKPGSGKPGSQAVVTQEPSLTVSPGGT
VTLTCGSSTGAVTTSNYANWVQQKPGKSPRGLIGGTNKRAPGVPARFSGSLLGGKAALTISGAQPEDEADYYCALWYS
NHWVFGGGTKLTVL

LC (SEQ ID NO:XXX)

DIVMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQNVDTNVAWYQQKPGQSPKALIYSASYRYSGVPDRFTGSGSGTDFTLTISSLQP
EDFATYFCQQYDSYPLTFGGGTKLEIK/RTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNS
QESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC

Фиг. 60

XENP15435 анти-CD38 (OKT10_H1L1) x анти-CD3 (H1.30_L1.47) mAb-scFv

HC 1 (SEQ ID NO:XXX)

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFDFSRSWMNWVRQAPGKGLEWVSEINPDSSTINYATSVKGRFTISRDNSKNT
LYLQMNSLRAEDTAVYYCARYGNWFPYWGQGTLVTVSS/ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVS
WNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSDTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPPVAG
PSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVKHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEEYNSTYRVVSVLTVLHQDWLN
GKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCDVSGFYPSDIAVEWESDGQPENNYKTTP
PVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWEQGDVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

HC 2 (SEQ ID NO:XXX)

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFDFSRSWMNWVRQAPGKGLEWVSEINPDSSTINYATSVKGRFTISRDNSKNT
LYLQMNSLRAEDTAVYYCARYGNWFPYWGQGTLVTVSS/ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVS
WNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPPVAG
PSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVKHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLN
GKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREQMTKNQVKLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTT
PPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGKGGGGSGGGGSGGGGSEVQLVESG
GGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSTYAMNWVRQAPGKGLEWVGRIRSKYNNYATYYADSVKGRFTISRDDSKNTLYLQM
NSLRAEDTAVYYCVRHGNFGDSYVSWFAYWGQGTLVTVSSGKPGSGKPGSGKPGSGKPGSQAVVTQEPSLTVSPGGT
VTLTCGSSTGAVTTSNYANWVQQKPGKSPRGLIGGTNKRAPGVPARFSGSLLGGKAALTISGAQPEDEADYYCALWYS
NHWVFGGGTKLTVL

LC (SEQ ID NO:XXX)

DIVMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQNVDTNVAWYQQKPGQSPKALIYSASYRYSGVPDRFTGSGSGTDFTLTISSLQP
EDFATYFCQQYDSYPLTFGGGTKLEIK/RTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNS
QESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC

Фиг. 61

XENP15436 анти-CD38 (OKT10_H1L1) x анти-CD3 (H1.31_L1.47) central-scFv

HC 1 (SEQ ID NO:XXX)

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFDFSRSWMNWVRQAPGKGLEWVSEINPDSSTINYATSVKGRFTISRDNSKNT
LYLQMNSLRAEDTAVYYCARYGNWFPYWGQGTLVTVSS/ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVS
WNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSDTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPPVAG
PSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVKHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEEYNSTYRVVSVLTVLHQDWLN
GKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCDVSGFYPSDIAVEWESDGQPENNYKTTP
PVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWEQGDVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

HC 2 (SEQ ID NO:XXX)

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFDFSRSWMNWVRQAPGKGLEWVSEINPDSSTINYATSVKGRFTISRDNSKNT
LYLQMNSLRAEDTAVYYCARYGNWFPYWGQGTLVTVSS/ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVS
WNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCGGGGSGGGGSEVQLVE
SGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSTYAMSWVRQAPGKGLEWVGRIRSKYNNYATYYADSVKGRFTISRDDSKNTLYLQ
MNSLRAEDTAVYYCVRHGNFGDSYVSWFAYWGQGTLVTVSSGKPGSGKPGSGKPGSGKPGSQAVVTQEPSLTVSPG
GTVTLTCGSSTGAVTTSNYANWVQQKPGKSPRGLIGGTNKRAPGVPARFSGSLLGGKAALTISGAQPEDEADYYCALW
YSNHWVFGGGTKLTVLGGGGSGGGGSKTHTCPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVKHEDPEVK
FNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLP
PSREQMTKNQVKLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMH
EALHNHYTQKSLSLSPGK

LC (SEQ ID NO:XXX)

DIVMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQNVDTNVAWYQQKPGQSPKALIYSASYRYSGVPDRFTGSGSGTDFTLTISSLQP
EDFATYFCQQYDSYPLTFGGGTKLEIK/RTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNS
QESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC

Фиг. 62

XENP15437 анти-CD38 (OKT10_H1L1) x анти-CD3 (H1.33_L1.47) central-scFv

HC 1 (SEQ ID NO:XXX)

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFDFSRSWMNWVRQAPGKGLEWVSEINPDSSTINYATSVKGRFTISRDNSKNT
LYLQMNSLRAEDTAVYYCARYGNWFPYWGQGTLVTVSS/ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVS
WNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSDTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPPVAG
PSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVKHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEEYNSTYRVVSVLTVLHQDWLN
GKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCDVSGFYPSDIAVEWESDGQPENNYKTTP
PVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWEQGDVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

HC 2 (SEQ ID NO:XXX)

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFDFSRSWMNWVRQAPGKGLEWVSEINPDSSTINYATSVKGRFTISRDNSKNT
LYLQMNSLRAEDTAVYYCARYGNWFPYWGQGTLVTVSS/ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVS
WNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCGGGGSGGGGSEVQLVE
SGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSTYAMSWVRQAPGKGLEWVGRIRSKYNNYATYYADSVKGRFTISRDDSKNTLYLQ
MNSLRAEDTAVYYCVRHGNFGDSYVSWFAYWGQGTLVTVSSGKPGSGKPGSGKPGSGKPGSQAVVTQEPSLTVSPG
GTVTLTCGSSTGAVTTSNYANWVQQKPGKSPRGLIGGTNKRAPGVPARFSGSLLGGKAALTISGAQPEDEADYYCALW
YSNHWVFGGGTKLTVLGGGGSGGGGSKTHTCPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVKHEDPEVK
FNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLP
PSREQMTKNQVKLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMH
EALHNHYTQKSLSLSPGK

LC (SEQ ID NO:XXX)

DIVMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQNVDTNVAWYQQKPGQSPKALIYSASYRYSGVPDRFTGSGSGTDFTLTISSLQP
EDFATYFCQQYDSYPLTFGGGTKLEIK/RTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNS
QESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC

Фиг. 62

XENP15437 анти-CD38 (OKT10_H1L1) x анти-CD3 (H1.33_L1.47) central-scFv

HC 1 (SEQ ID NO:XXX)

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFDFSRSWMNWVRQAPGKGLEWVSEINPDSSTINYATSVKGRFTISRDNSKNT
LYLQMNSLRAEDTAVYYCARYGNWFPYWGQGTLVTVSS/ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVS
WNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSDTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPPVAG
PSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVKHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEEYNSTYRVVSVLTVLHQDWLN
GKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCDVSGFYPSDIAVEWESDGQPENNYKTTP
PVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWEQGDVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

HC 2 (SEQ ID NO:XXX)

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFDFSRSWMNWVRQAPGKGLEWVSEINPDSSTINYATSVKGRFTISRDNSKNT
LYLQMNSLRAEDTAVYYCARYGNWFPYWGQGTLVTVSS/ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVS
WNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCGGGGSGGGGSEVQLVE
SGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSTYAMSWVRQAPGKGLEWVGRIRSKYNNYATYYADSVKGRFTISRDDSKNTLYLQ
MNSLRAEDTAVYYCVRHGNFGDSYVSWFAYWGQGTLVTVSSGKPGSGKPGSGKPGSGKPGSQAVVTQEPSLTVSPG
GTVTLTCGSSTGAVTTSNYANWVQQKPGKSPRGLIGGTNKRAPGVPARFSGSLLGGKAALTISGAQPEDEADYYCALW
YSNHWVFGGGTKLTVLGGGGSGGGGSKTHTCPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVKHEDPEVK
FNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLP
PSREQMTKNQVKLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMH
EALHNHYTQKSLSLSPGK

LC (SEQ ID NO:XXX)

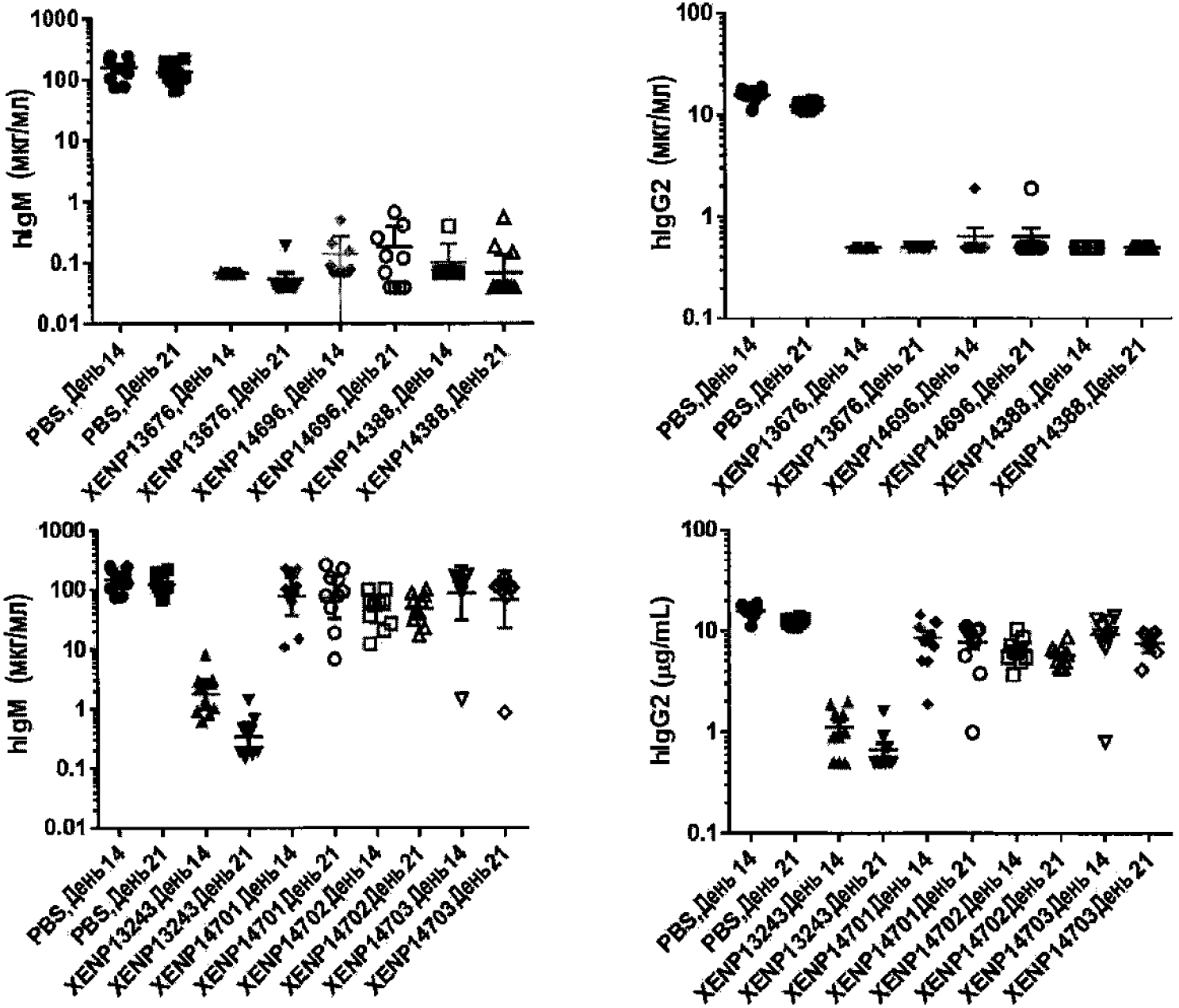
DIVMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQNVDTNVAWYQQKPGQSPKALIYSASYRYSGVPDRFTGSGSGTDFTLTISSLQP
EDFATYFCQQYDSYPLTFGGGTKLEIK/RTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNS
QESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC

Фиг. 64

XENP	CD38 аффин-ность	αCD3 scFv-Fc	K_D (нМ)*	Кратность уменьшения в связывание CD3 от H1.30_L1.47
13243	низкая	H1.30_L1.47	4.91	1
14701	низкая	H1.31_L1.47	1640	330
14702	высокая	H1.31_L1.47	1640	330
14703	очень низкая	H1.31_L1.47	1640	330

Фиг. 65

	Количество ДНК (%)				
Пул	Легкая цепь	HC1 (Fab-Fc)	HC2 (scFv-Fc)	XENP13243 Гетеродимер (%)	XENP13551 Гетеродимер (%)
A	47,4	31,6	21,1	65,6	57,6
B	42,9	28,6	28,6	61,2	83,5
C	37,5	25,0	37,5	96,2	90,5
D	33,3	22,2	44,4	92,8	84,4
E	54,5	27,3	18,2	--	65,7
F	50,0	25,0	25,0	93,0	91,1
G	44,4	22,2	33,3	85,7	89,6
H	40,0	20,0	40,0	95,0	100,0


hIgM (мкг/мл)
1000
100
10
1
0.1
0.01
PBS, День 14
PBS, День 21
XENP13676, День 14
XENP13676, День 21
XENP14696, День 14
XENP14696, День 21
XENP14388, День 14
XENP14388, День 21
hIgG2 (мкг/мл)
100
10
1
0.1
hIgM (мкг/мл)
XENP13243 День 14
XENP13243 День 21
XENP14701 День 14
XENP14701 День 21
XENP14702 День 14
XENP14702 День 21
XENP14703 День 14
XENP14703 День 21
hIgG2 (µg/mL)

ФИГ. 66

Фиг. 67A

VH ID	VL ID	VH замены	VL замены
H1	L1.4		
H1.30	L1.47	N30S/N100D	Q42K/A43S/L75I/E85D/L95H
H1.33	L1.47	N30S/N100D/A101D	Q42K/A43S/L75I/E85D/L95H
H1.31	L1.47	N30S/N35S/N100D	Q42K/A43S/L75I/E85D/L95H
H1.32	L1.47	N30S/Y52CA/N100D	Q42K/A43S/L75I/E85D/L95H
H1.88	L1.47	N30S/N100P	Q42K/A43S/L75I/E85D/L95H
H1.89	L1.47	N30S/N100D/S100AE	Q42K/A43S/L75I/E85D/L95H
H1.90	L1.47	N30S/N100D/S100AP	Q42K/A43S/L75I/E85D/L95H
H1.91	L1.47	N30S/Y52CA/N100D	Q42K/A43S/L75I/E85D/L95H
H1.92	L1.47	N30S/Y58A/N100D	Q42K/A43S/L75I/E85D/L95H
H1.93	L1.47	N30S/N100E	Q42K/A43S/L75I/E85D/L95H
H1.94	L1.47	N30S/N100Q	Q42K/A43S/L75I/E85D/L95H
H1.96	L1.47	N30S/N100D/S100AN	Q42K/A43S/L75I/E85D/L95H
H1.97	L1.47	N30S/N100D/S100AQ	Q42K/A43S/L75I/E85D/L95H
H1.98	L1.47	N30S/Y52CA/N100D/A101D	Q42K/A43S/L75I/E85D/L95H
H1.99	L1.47	N30S/Y58A/N100D/A101D	Q42K/A43S/L75I/E85D/L95H
H1.100	L1.47	N30S/N100A/A101D	Q42K/A43S/L75I/E85D/L95H
H1.101	L1.47	N30S/N100Q/A101D	Q42K/A43S/L75I/E85D/L95H
H1.102	L1.47	N30S/N100D/S100AE/A101D	Q42K/A43S/L75I/E85D/L95H
H1.103	L1.47	N30S/N100D/S100AN/A101D	Q42K/A43S/L75I/E85D/L95H
H1.104	L1.47	N30S/N100D/S100AP/A101D	Q42K/A43S/L75I/E85D/L95H
H1.105	L1.47	N30S/N100D/S100AQ/A101D	Q42K/A43S/L75I/E85D/L95H

Фиг. 67B

VH ID	VL ID	VH замены	VL замены
H1.106	L1.47	N30S/Y52CA/Y58A/N100D	Q42K/A43S/L75I/E85D/L95H
H1.107	L1.47	N30S/Y52CA/Y58A/N100A	Q42K/A43S/L75I/E85D/L95H
H1.108	L1.47	N30S/Y52CA/Y58A/N100Q	Q42K/A43S/L75I/E85D/L95H
H1.109	L1.47	N30S/Y52CA/Y58A/N100D/A101D	Q42K/A43S/L75I/E85D/L95H

Фиг. 68A: последовательности анти-CD3

H1_L1.4

SEQ ID NO:XXX

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSTYAMNWVRQAPGKGLEWVGRIRSKYNNYATYYADSVKGRFTISRDDS
KNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCVRHGNFGDSYVSWFAYWGQGTLVTVSSGKPGSGKPGSGKPGSGKPGSQAVVTQE
PSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTTSNYANWVQQKPGKSPRGLIGGTNKRAPGVPARFSGSLLGGKAALTISGAQPEDE
ADYYCALWYSNHWVFGGGTKLTVLGSHHHHHH

SEQ ID NO:XXX

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSTYAMNWVRQAPGKGLEWVGRIRSKYNNYATYYADSVKGRFTISRDDS
KNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCVRHGNFGDSYVSWFAYWGQGTLVTVSSGKPGSGKPGSGKPGSGKPGSQAVVTQE
PSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTTSNYANWVQQKPGKSPRGLIGGTNKRAPGVPARFSGSLLGGKAALTISGAQPEDE
ADYYCALWYSNHWVFGGGTKLTVL

SEQ ID NO:XXX

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSTYAMNWVRQAPGKGLEWVGRIRSKYNNYATYYADSVKGRFTISRDDS
KNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCVRHGNFGDSYVSWFAYWGQGTLVTVSS

SEQ ID NO:XXX

QAVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTTSNYANWVQQKPGKSPRGLIGGTNKRAPGVPARFSGSLLGGKAALTIS
GAQPEDEADYYCALWYSNHWVFGGGTKLTVL

Фиг. 68B

H1.30_L1.47

SEQ ID NO:XXX

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSTYAMNWVRQAPGKGLEWVGRIRSKYNNYATYYADSVKGRFTISRDDS
KNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCVRHGNFGDSYVSWFAYWGQGTLVTVSSGKPGSGKPGSGKPGSGKPGSQAVVTQE
PSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTTSNYANWVQQKPGKSPRGLIGGTNKRAPGVPARFSGSLLGGKAALTISGAQPEDE
ADYYCALWYSNHWVFGGGTKLTVLGSHHHHHH

SEQ ID NO:XXX

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSTYAMNWVRQAPGKGLEWVGRIRSKYNNYATYYADSVKGRFTISRDDS
KNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCVRHGNFGDSYVSWFAYWGQGTLVTVSSGKPGSGKPGSGKPGSGKPGSQAVVTQE
PSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTTSNYANWVQQKPGKSPRGLIGGTNKRAPGVPARFSGSLLGGKAALTISGAQPEDE
ADYYCALWYSNHWVFGGGTKLTVL

SEQ ID NO:XXX

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSTYAMNWVRQAPGKGLEWVGRIRSKYNNYATYYADSVKGRFTISRDDS
KNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCVRHGNFGDSYVSWFAYWGQGTLVTVSS

SEQ ID NO:XXX

QAVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTTSNYANWVQQKPGKSPRGLIGGTNKRAPGVPARFSGSLLGGKAALTIS
GAQPEDEADYYCALWYSNHWVFGGGTKLTVL

Фиг. 68C

H1.33_L1.47

SEQ ID NO:XXX

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSTYAMNWVRQAPGKGLEWVGRIRSKYNNYATYYADSVKGRFTISRDDS
KNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCVRHGNFGDSYVSWFDYWGQGTLVTVSSGKPGSGKPGSGKPGSGKPGSQAVVTQE
PSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTTSNYANWVQQKPGKSPRGLIGGTNKRAPGVPARFSGSLLGGKAALTISGAQPEDE
ADYYCALWYSNHWVFGGGTKLTVLGSHHHHHH

SEQ ID NO:XXX

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSTYAMNWVRQAPGKGLEWVGRIRSKYNNYATYYADSVKGRFTISRDDS
KNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCVRHGNFGDSYVSWFDYWGQGTLVTVSSGKPGSGKPGSGKPGSGKPGSQAVVTQE
PSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTTSNYANWVQQKPGKSPRGLIGGTNKRAPGVPARFSGSLLGGKAALTISGAQPEDE
ADYYCALWYSNHWVFGGGTKLTVL

SEQ ID NO:XXX

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSTYAMNWVRQAPGKGLEWVGRIRSKYNNYATYYADSVKGRFTISRDDS
KNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCVRHGNFGDSYVSWFDYWGQGTLVTVSS

SEQ ID NO:XXX

QAVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTTSNYANWVQQKPGKSPRGLIGGTNKRAPGVPARFSGSLLGGKAALTIS
GAQPEDEADYYCALWYSNHWVFGGGTKLTVL

Фиг. 68D

H1.31_L1.47

SEQ ID NO:XXX

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSTYAMSWVRQAPGKGLEWVGRIRSKYNNYATYYADSVKGRFTISRDDS
KNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCVRHGNFGDSYVSWFAYWGQGTLVTVSSGKPGSGKPGSGKPGSGKPGSQAVVTQE
PSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTTSNYANWVQQKPGKSPRGLIGGTNKRAPGVPARFSGSLLGGKAALTISGAQPEDE
ADYYCALWYSNHWVFGGGTKLTVLGSHHHHHH

SEQ ID NO:XXX

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSTYAMSWVRQAPGKGLEWVGRIRSKYNNYATYYADSVKGRFTISRDDS
KNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCVRHGNFGDSYVSWFAYWGQGTLVTVSSGKPGSGKPGSGKPGSGKPGSQAVVTQE
PSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTTSNYANWVQQKPGKSPRGLIGGTNKRAPGVPARFSGSLLGGKAALTISGAQPEDE
ADYYCALWYSNHWVFGGGTKLTVL

SEQ ID NO:XXX

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSTYAMSWVRQAPGKGLEWVGRIRSKYNNYATYYADSVKGRFTISRDDS
KNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCVRHGNFGDSYVSWFAYWGQGTLVTVSS

SEQ ID NO:XXX

QAVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTTSNYANWVQQKPGKSPRGLIGGTNKRAPGVPARFSGSLLGGKAALTIS
GAQPEDEADYYCALWYSNHWVFGGGTKLTVL

Фиг. 68E

H1.32_L1.47

SEQ ID NO:XXX

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSTYAMNWVRQAPGKGLEWVGRIRSKANNYATYYADSVKGRFTISRDDS
KNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCVRHGNFGDSYVSWFAYWGQGTLVTVSSGKPGSGKPGSGKPGSGKPGSQAVVTQE
PSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTTSNYANWVQQKPGKSPRGLIGGTNKRAPGVPARFSGSLLGGKAALTISGAQPEDE
ADYYCALWYSNHWVFGGGTKLTVLGSHHHHHH

SEQ ID NO:XXX

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSTYAMNWVRQAPGKGLEWVGRIRSKANNYATYYADSVKGRFTISRDDS
KNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCVRHGNFGDSYVSWFAYWGQGTLVTVSSGKPGSGKPGSGKPGSGKPGSQAVVTQE
PSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTTSNYANWVQQKPGKSPRGLIGGTNKRAPGVPARFSGSLLGGKAALTISGAQPEDE
ADYYCALWYSNHWVFGGGTKLTVL

SEQ ID NO:XXX

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSTYAMNWVRQAPGKGLEWVGRIRSKANNYATYYADSVKGRFTISRDDS
KNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCVRHGNFGDSYVSWFAYWGQGTLVTVSS

SEQ ID NO:XXX

QAVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTTSNYANWVQQKPGKSPRGLIGGTNKRAPGVPARFSGSLLGGKAALTIS
GAQPEDEADYYCALWYSNHWVFGGGTKLTVL

Фиг. 68F

H1.88_L1.47

SEQ ID NO:XXX

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSTYAMNWVRQAPGKGLEWVGRIRSKYNNYATYYADSVKGRFTISRDDS
KNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCVRHGNFGPSYVSWFAYWGQGTLVTVSSGKPGSGKPGSGKPGSGKPGSQAVVTQE
PSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTTSNYANWVQQKPGKSPRGLIGGTNKRAPGVPARFSGSLLGGKAALTISGAQPEDE
ADYYCALWYSNHWVFGGGTKLTVLGSHHHHHH

SEQ ID NO:XXX

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSTYAMNWVRQAPGKGLEWVGRIRSKYNNYATYYADSVKGRFTISRDDS
KNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCVRHGNFGPSYVSWFAYWGQGTLVTVSSGKPGSGKPGSGKPGSGKPGSQAVVTQE
PSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTTSNYANWVQQKPGKSPRGLIGGTNKRAPGVPARFSGSLLGGKAALTISGAQPEDE
ADYYCALWYSNHWVFGGGTKLTVL

SEQ ID NO:XXX

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSTYAMNWVRQAPGKGLEWVGRIRSKYNNYATYYADSVKGRFTISRDDS
KNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCVRHGNFGPSYVSWFAYWGQGTLVTVSS

SEQ ID NO:XXX

QAVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTTSNYANWVQQKPGKSPRGLIGGTNKRAPGVPARFSGSLLGGKAALTIS
GAQPEDEADYYCALWYSNHWVFGGGTKLTVL

Фиг. 68G

H1.89_L1.47

SEQ ID NO:XXX

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSTYAMNWVRQAPGKGLEWVGRIRSKYNNYATYYADSVKGRFTISRDDS
KNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCVRHGNFGDEYVSWFAYWGQGTLVTVSSGKPGSGKPGSGKPGSGKPGSQAVVTQE
PSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTTSNYANWVQQKPGKSPRGLIGGTNKRAPGVPARFSGSLLGGKAALTISGAQPEDE
ADYYCALWYSNHWVFGGGTKLTVLGSHHHHHH

SEQ ID NO:XXX

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSTYAMNWVRQAPGKGLEWVGRIRSKYNNYATYYADSVKGRFTISRDDS
KNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCVRHGNFGDEYVSWFAYWGQGTLVTVSSGKPGSGKPGSGKPGSGKPGSQAVVTQE
PSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTTSNYANWVQQKPGKSPRGLIGGTNKRAPGVPARFSGSLLGGKAALTISGAQPEDE
ADYYCALWYSNHWVFGGGTKLTVL

SEQ ID NO:XXX

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSTYAMNWVRQAPGKGLEWVGRIRSKYNNYATYYADSVKGRFTISRDDS
KNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCVRHGNFGDEYVSWFAYWGQGTLVTVSS

SEQ ID NO:XXX

QAVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTTSNYANWVQQKPGKSPRGLIGGTNKRAPGVPARFSGSLLGGKAALTIS
GAQPEDEADYYCALWYSNHWVFGGGTKLTVL

Фиг. 68H

H1.90_L1.47

SEQ ID NO:XXX

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSTYAMNWVRQAPGKGLEWVGRIRSKYNNYATYYADSVKGRFTISRDDS
KNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCVRHGNFGDPYVSWFAYWGQGTLVTVSSGKPGSGKPGSGKPGSGKPGSQAVVTQE
PSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTTSNYANWVQQKPGKSPRGLIGGTNKRAPGVPARFSGSLLGGKAALTISGAQPEDE
ADYYCALWYSNHWVFGGGTKLTVLGSHHHHHH

SEQ ID NO:XXX

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSTYAMNWVRQAPGKGLEWVGRIRSKYNNYATYYADSVKGRFTISRDDS
KNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCVRHGNFGDPYVSWFAYWGQGTLVTVSSGKPGSGKPGSGKPGSGKPGSQAVVTQE
PSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTTSNYANWVQQKPGKSPRGLIGGTNKRAPGVPARFSGSLLGGKAALTISGAQPEDE
ADYYCALWYSNHWVFGGGTKLTVL

SEQ ID NO:XXX

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSTYAMNWVRQAPGKGLEWVGRIRSKYNNYATYYADSVKGRFTISRDDS
KNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCVRHGNFGDPYVSWFAYWGQGTLVTVSS

SEQ ID NO:XXX

QAVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTTSNYANWVQQKPGKSPRGLIGGTNKRAPGVPARFSGSLLGGKAALTIS
GAQPEDEADYYCALWYSNHWVFGGGTKLTVL

Фиг. 68I

H1.91_L1.47

SEQ ID NO:XXX

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSTYAMNWVRQAPGKGLEWVGRIRSKANNYATYYADSVKGRFTISRDDS
KNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCVRHGNFGDSYVSWFAYWGQGTLVTVSSGKPGSGKPGSGKPGSGKPGSQAVVTQE
PSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTTSNYANWVQQKPGKSPRGLIGGTNKRAPGVPARFSGSLLGGKAALTISGAQPEDE
ADYYCALWYSNHWVFGGGTKLTVLGSHHHHHH

SEQ ID NO:XXX

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSTYAMNWVRQAPGKGLEWVGRIRSKANNYATYYADSVKGRFTISRDDS
KNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCVRHGNFGDSYVSWFAYWGQGTLVTVSSGKPGSGKPGSGKPGSGKPGSQAVVTQE
PSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTTSNYANWVQQKPGKSPRGLIGGTNKRAPGVPARFSGSLLGGKAALTISGAQPEDE
ADYYCALWYSNHWVFGGGTKLTVL

SEQ ID NO:XXX

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSTYAMNWVRQAPGKGLEWVGRIRSKANNYATYYADSVKGRFTISRDDS
KNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCVRHGNFGDSYVSWFAYWGQGTLVTVSS

SEQ ID NO:XXX

QAVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTTSNYANWVQQKPGKSPRGLIGGTNKRAPGVPARFSGSLLGGKAALTIS
GAQPEDEADYYCALWYSNHWVFGGGTKLTVL

Фиг. 68J

H1.92_L1.47

SEQ ID NO:XXX

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSTYAMNWVRQAPGKGLEWVGRIRSKYNNYATAYADSVKGRFTISRDDS
KNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCVRHGNFGDSYVSWFAYWGQGTLVTVSSGKPGSGKPGSGKPGSGKPGSQAVVTQE
PSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTTSNYANWVQQKPGKSPRGLIGGTNKRAPGVPARFSGSLLGGKAALTISGAQPEDE
ADYYCALWYSNHWVFGGGTKLTVLGSHHHHHH

SEQ ID NO:XXX

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSTYAMNWVRQAPGKGLEWVGRIRSKYNNYATAYADSVKGRFTISRDDS
KNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCVRHGNFGDSYVSWFAYWGQGTLVTVSSGKPGSGKPGSGKPGSGKPGSQAVVTQE
PSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTTSNYANWVQQKPGKSPRGLIGGTNKRAPGVPARFSGSLLGGKAALTISGAQPEDE
ADYYCALWYSNHWVFGGGTKLTVL

SEQ ID NO:XXX

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSTYAMNWVRQAPGKGLEWVGRIRSKYNNYATAYADSVKGRFTISRDDS
KNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCVRHGNFGDSYVSWFAYWGQGTLVTVSS

SEQ ID NO:XXX

QAVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTTSNYANWVQQKPGKSPRGLIGGTNKRAPGVPARFSGSLLGGKAALTIS
GAQPEDEADYYCALWYSNHWVFGGGTKLTVL

Фиг. 68K

H1.93_l1.47

SEQ ID NO:XXX

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSTYAMNWVRQAPGKGLEWVGRIRSKYNNYATYYADSVKGRFTISRDDS
KNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCVRHGNFGESYVSWFAYWGQGTLVTVSSGKPGSGKPGSGKPGSGKPGSQAVVTQE
PSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTTSNYANWVQQKPGKSPRGLIGGTNKRAPGVPARFSGSLLGGKAALTISGAQPEDE
ADYYCALWYSNHWVFGGGTKLTVLGSHHHHHH

SEQ ID NO:XXX

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSTYAMNWVRQAPGKGLEWVGRIRSKYNNYATYYADSVKGRFTISRDDS
KNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCVRHGNFGESYVSWFAYWGQGTLVTVSSGKPGSGKPGSGKPGSGKPGSQAVVTQE
PSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTTSNYANWVQQKPGKSPRGLIGGTNKRAPGVPARFSGSLLGGKAALTISGAQPEDE
ADYYCALWYSNHWVFGGGTKLTVL

SEQ ID NO:XXX

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSTYAMNWVRQAPGKGLEWVGRIRSKYNNYATYYADSVKGRFTISRDDS
KNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCVRHGNFGESYVSWFAYWGQGTLVTVSS

SEQ ID NO:XXX

QAVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTTSNYANWVQQKPGKSPRGLIGGTNKRAPGVPARFSGSLLGGKAALTIS
GAQPEDEADYYCALWYSNHWVFGGGTKLTVL

Фиг. 68L

H1.94_L1.47

SEQ ID NO:XXX

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSTYAMNWVRQAPGKGLEWVGRIRSKYNNYATYYADSVKGRFTISRDDS
KNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCVRHGNFGQSYVSWFAYWGQGTLVTVSSGKPGSGKPGSGKPGSGKPGSQAVVTQE
PSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTTSNYANWVQQKPGKSPRGLIGGTNKRAPGVPARFSGSLLGGKAALTISGAQPEDE
ADYYCALWYSNHWVFGGGTKLTVLGSHHHHHH

SEQ ID NO:XXX

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSTYAMNWVRQAPGKGLEWVGRIRSKYNNYATYYADSVKGRFTISRDDS
KNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCVRHGNFGQSYVSWFAYWGQGTLVTVSSGKPGSGKPGSGKPGSGKPGSQAVVTQE
PSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTTSNYANWVQQKPGKSPRGLIGGTNKRAPGVPARFSGSLLGGKAALTISGAQPEDE
ADYYCALWYSNHWVFGGGTKLTVL

SEQ ID NO:XXX

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSTYAMNWVRQAPGKGLEWVGRIRSKYNNYATYYADSVKGRFTISRDDS
KNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCVRHGNFGQSYVSWFAYWGQGTLVTVSS

SEQ ID NO:XXX

QAVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTTSNYANWVQQKPGKSPRGLIGGTNKRAPGVPARFSGSLLGGKAALTIS
GAQPEDEADYYCALWYSNHWVFGGGTKLTVL

Фиг. 68M

H1.96_L1.47

SEQ ID NO:XXX

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSTYAMNWVRQAPGKGLEWVGRIRSKYNNYATYYADSVKGRFTISRDDS
KNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCVRHGNFGDNYVSWFAYWGQGTLVTVSSGKPGSGKPGSGKPGSGKPGSQAVVTQE
PSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTTSNYANWVQQKPGKSPRGLIGGTNKRAPGVPARFSGSLLGGKAALTISGAQPEDE
ADYYCALWYSNHWVFGGGTKLTVLGSHHHHHH

SEQ ID NO:XXX

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSTYAMNWVRQAPGKGLEWVGRIRSKYNNYATYYADSVKGRFTISRDDS
KNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCVRHGNFGDNYVSWFAYWGQGTLVTVSSGKPGSGKPGSGKPGSGKPGSQAVVTQE
PSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTTSNYANWVQQKPGKSPRGLIGGTNKRAPGVPARFSGSLLGGKAALTISGAQPEDE
ADYYCALWYSNHWVFGGGTKLTVL

SEQ ID NO:XXX

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSTYAMNWVRQAPGKGLEWVGRIRSKYNNYATYYADSVKGRFTISRDDS
KNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCVRHGNFGDNYVSWFAYWGQGTLVTVSS

SEQ ID NO:XXX

QAVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTTSNYANWVQQKPGKSPRGLIGGTNKRAPGVPARFSGSLLGGKAALTIS
GAQPEDEADYYCALWYSNHWVFGGGTKLTVL

Фиг. 68N

H1.97_L1.47

SEQ ID NO:XXX

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSTYAMNWVRQAPGKGLEWVGRIRSKYNNYATYYADSVKGRFTISRDDS
KNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCVRHGNFGDQYVSWFAYWGQGTLVTVSSGKPGSGKPGSGKPGSGKPGSQAVVTQE
PSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTTSNYANWVQQKPGKSPRGLIGGTNKRAPGVPARFSGSLLGGKAALTISGAQPEDE
ADYYCALWYSNHWVFGGGTKLTVLGSHHHHHH

SEQ ID NO:XXX

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSTYAMNWVRQAPGKGLEWVGRIRSKYNNYATYYADSVKGRFTISRDDS
KNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCVRHGNFGDQYVSWFAYWGQGTLVTVSSGKPGSGKPGSGKPGSGKPGSQAVVTQE
PSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTTSNYANWVQQKPGKSPRGLIGGTNKRAPGVPARFSGSLLGGKAALTISGAQPEDE
ADYYCALWYSNHWVFGGGTKLTVL

SEQ ID NO:XXX

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSTYAMNWVRQAPGKGLEWVGRIRSKYNNYATYYADSVKGRFTISRDDS
KNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCVRHGNFGDQYVSWFAYWGQGTLVTVSS

SEQ ID NO:XXX

QAVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTTSNYANWVQQKPGKSPRGLIGGTNKRAPGVPARFSGSLLGGKAALTIS
GAQPEDEADYYCALWYSNHWVFGGGTKLTVL

Фиг. 68O

H1.98_L1.47

SEQ ID NO:XXX

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSTYAMNWVRQAPGKGLEWVGRIRSKANNYATYYADSVKGRFTISRDDS
KNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCVRHGNFGDSYVSWFDYWGQGTLVTVSSGKPGSGKPGSGKPGSGKPGSQAVVTQE
PSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTTSNYANWVQQKPGKSPRGLIGGTNKRAPGVPARFSGSLLGGKAALTISGAQPEDE
ADYYCALWYSNHWVFGGGTKLTVLGSHHHHHH

SEQ ID NO:XXX

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSTYAMNWVRQAPGKGLEWVGRIRSKANNYATYYADSVKGRFTISRDDS
KNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCVRHGNFGDSYVSWFDYWGQGTLVTVSSGKPGSGKPGSGKPGSGKPGSQAVVTQE
PSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTTSNYANWVQQKPGKSPRGLIGGTNKRAPGVPARFSGSLLGGKAALTISGAQPEDE
ADYYCALWYSNHWVFGGGTKLTVL

SEQ ID NO:XXX

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSTYAMNWVRQAPGKGLEWVGRIRSKANNYATYYADSVKGRFTISRDDS
KNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCVRHGNFGDSYVSWFDYWGQGTLVTVSS

SEQ ID NO:XXX

QAVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTTSNYANWVQQKPGKSPRGLIGGTNKRAPGVPARFSGSLLGGKAALTIS
GAQPEDEADYYCALWYSNHWVFGGGTKLTVL

Фиг. 68P

H1.99_L1.47

SEQ ID NO:XXX

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSTYAMNWVRQAPGKGLEWVGRIRSKYNNYATAYADSVKGRFTISRDDS
KNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCVRHGNFGDSYVSWFDYWGQGTLVTVSSGKPGSGKPGSGKPGSGKPGSQAVVTQE
PSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTTSNYANWVQQKPGKSPRGLIGGTNKRAPGVPARFSGSLLGGKAALTISGAQPEDE
ADYYCALWYSNHWVFGGGTKLTVLGSHHHHHH

SEQ ID NO:XXX

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSTYAMNWVRQAPGKGLEWVGRIRSKYNNYATAYADSVKGRFTISRDDS
KNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCVRHGNFGDSYVSWFDYWGQGTLVTVSSGKPGSGKPGSGKPGSGKPGSQAVVTQE
PSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTTSNYANWVQQKPGKSPRGLIGGTNKRAPGVPARFSGSLLGGKAALTISGAQPEDE
ADYYCALWYSNHWVFGGGTKLTVL

SEQ ID NO:XXX

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSTYAMNWVRQAPGKGLEWVGRIRSKYNNYATAYADSVKGRFTISRDDS
KNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCVRHGNFGDSYVSWFDYWGQGTLVTVSS

SEQ ID NO:XXX

QAVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTTSNYANWVQQKPGKSPRGLIGGTNKRAPGVPARFSGSLLGGKAALTIS
GAQPEDEADYYCALWYSNHWVFGGGTKLTVL

Фиг. 68Q

H1.100_L1.47

SEQ ID NO:XXX

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSTYAMNWVRQAPGKGLEWVGRIRSKYNNYATYYADSVKGRFTISRDDS
KNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCVRHGNFGASYVSWFDYWGQGTLVTVSSGKPGSGKPGSGKPGSGKPGSQAVVTQE
PSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTTSNYANWVQQKPGKSPRGLIGGTNKRAPGVPARFSGSLLGGKAALTISGAQPEDE
ADYYCALWYSNHWVFGGGTKLTVLGSHHHHHH

SEQ ID NO:XXX

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSTYAMNWVRQAPGKGLEWVGRIRSKYNNYATYYADSVKGRFTISRDDS
KNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCVRHGNFGASYVSWFDYWGQGTLVTVSSGKPGSGKPGSGKPGSGKPGSQAVVTQE
PSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTTSNYANWVQQKPGKSPRGLIGGTNKRAPGVPARFSGSLLGGKAALTISGAQPEDE
ADYYCALWYSNHWVFGGGTKLTVL

SEQ ID NO:XXX

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSTYAMNWVRQAPGKGLEWVGRIRSKYNNYATYYADSVKGRFTISRDDS
KNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCVRHGNFGASYVSWFDYWGQGTLVTVSS

SEQ ID NO:XXX

QAVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTTSNYANWVQQKPGKSPRGLIGGTNKRAPGVPARFSGSLLGGKAALTIS
GAQPEDEADYYCALWYSNHWVFGGGTKLTVL

Фиг. 68R

H1.101_L1.47

SEQ ID NO:XXX

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSTYAMNWVRQAPGKGLEWVGRIRSKYNNYATYYADSVKGRFTISRDDS
KNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCVRHGNFGQSYVSWFDYWGQGTLVTVSSGKPGSGKPGSGKPGSGKPGSQAVVTQE
PSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTTSNYANWVQQKPGKSPRGLIGGTNKRAPGVPARFSGSLLGGKAALTISGAQPEDE
ADYYCALWYSNHWVFGGGTKLTVLGSHHHHHH

SEQ ID NO:XXX

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSTYAMNWVRQAPGKGLEWVGRIRSKYNNYATYYADSVKGRFTISRDDS
KNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCVRHGNFGQSYVSWFDYWGQGTLVTVSSGKPGSGKPGSGKPGSGKPGSQAVVTQE
PSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTTSNYANWVQQKPGKSPRGLIGGTNKRAPGVPARFSGSLLGGKAALTISGAQPEDE
ADYYCALWYSNHWVFGGGTKLTVL

SEQ ID NO:XXX

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSTYAMNWVRQAPGKGLEWVGRIRSKYNNYATYYADSVKGRFTISRDDS
KNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCVRHGNFGQSYVSWFDYWGQGTLVTVSS

SEQ ID NO:XXX

QAVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTTSNYANWVQQKPGKSPRGLIGGTNKRAPGVPARFSGSLLGGKAALTIS
GAQPEDEADYYCALWYSNHWVFGGGTKLTVL

Фиг. 68S

H1.102_L1.47

SEQ ID NO:XXX

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSTYAMNWVRQAPGKGLEWVGRIRSKYNNYATYYADSVKGRFTISRDDS
KNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCVRHGNFGDEYVSWFDYWGQGTLVTVSSGKPGSGKPGSGKPGSGKPGSQAVVTQE
PSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTTSNYANWVQQKPGKSPRGLIGGTNKRAPGVPARFSGSLLGGKAALTISGAQPEDE
ADYYCALWYSNHWVFGGGTKLTVLGSHHHHHH

SEQ ID NO:XXX

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSTYAMNWVRQAPGKGLEWVGRIRSKYNNYATYYADSVKGRFTISRDDS
KNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCVRHGNFGDEYVSWFDYWGQGTLVTVSSGKPGSGKPGSGKPGSGKPGSQAVVTQE
PSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTTSNYANWVQQKPGKSPRGLIGGTNKRAPGVPARFSGSLLGGKAALTISGAQPEDE
ADYYCALWYSNHWVFGGGTKLTVL

SEQ ID NO:XXX

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSTYAMNWVRQAPGKGLEWVGRIRSKYNNYATYYADSVKGRFTISRDDS
KNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCVRHGNFGDEYVSWFDYWGQGTLVTVSS

SEQ ID NO:XXX

QAVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTTSNYANWVQQKPGKSPRGLIGGTNKRAPGVPARFSGSLLGGKAALTIS
GAQPEDEADYYCALWYSNHWVFGGGTKLTVL

Фиг. 68T

H1.103_L1.47

SEQ ID NO:XXX

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSTYAMNWVRQAPGKGLEWVGRIRSKYNNYATYYADSVKGRFTISRDDS
KNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCVRHGNFGDNYVSWFDYWGQGTLVTVSSGKPGSGKPGSGKPGSGKPGSQAVVTQE
PSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTTSNYANWVQQKPGKSPRGLIGGTNKRAPGVPARFSGSLLGGKAALTISGAQPEDE
ADYYCALWYSNHWVFGGGTKLTVLGSHHHHHH

SEQ ID NO:XXX

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSTYAMNWVRQAPGKGLEWVGRIRSKYNNYATYYADSVKGRFTISRDDS
KNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCVRHGNFGDNYVSWFDYWGQGTLVTVSSGKPGSGKPGSGKPGSGKPGSQAVVTQE
PSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTTSNYANWVQQKPGKSPRGLIGGTNKRAPGVPARFSGSLLGGKAALTISGAQPEDE
ADYYCALWYSNHWVFGGGTKLTVL

SEQ ID NO:XXX

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSTYAMNWVRQAPGKGLEWVGRIRSKYNNYATYYADSVKGRFTISRDDS
KNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCVRHGNFGDNYVSWFDYWGQGTLVTVSS

SEQ ID NO:XXX

QAVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTTSNYANWVQQKPGKSPRGLIGGTNKRAPGVPARFSGSLLGGKAALTIS
GAQPEDEADYYCALWYSNHWVFGGGTKLTVL

Фиг. 68U

H1.104_L1.47

SEQ ID NO:XXX

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSTYAMNWVRQAPGKGLEWVGRIRSKYNNYATYYADSVKGRFTISRDDS
KNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCVRHGNFGDPYVSWFDYWGQGTLVTVSSGKPGSGKPGSGKPGSGKPGSQAVVTQE
PSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTTSNYANWVQQKPGKSPRGLIGGTNKRAPGVPARFSGSLLGGKAALTISGAQPEDE
ADYYCALWYSNHWVFGGGTKLTVLGSHHHHHH

SEQ ID NO:XXX

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSTYAMNWVRQAPGKGLEWVGRIRSKYNNYATYYADSVKGRFTISRDDS
KNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCVRHGNFGDPYVSWFDYWGQGTLVTVSSGKPGSGKPGSGKPGSGKPGSQAVVTQE
PSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTTSNYANWVQQKPGKSPRGLIGGTNKRAPGVPARFSGSLLGGKAALTISGAQPEDE
ADYYCALWYSNHWVFGGGTKLTVL

SEQ ID NO:XXX

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSTYAMNWVRQAPGKGLEWVGRIRSKYNNYATYYADSVKGRFTISRDDS
KNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCVRHGNFGDPYVSWFDYWGQGTLVTVSS

SEQ ID NO:XXX

QAVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTTSNYANWVQQKPGKSPRGLIGGTNKRAPGVPARFSGSLLGGKAALTIS
GAQPEDEADYYCALWYSNHWVFGGGTKLTVL

Фиг. 68V

H1.105_L1.47

SEQ ID NO:XXX

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSTYAMNWVRQAPGKGLEWVGRIRSKYNNYATYYADSVKGRFTISRDDS
KNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCVRHGNFGDSYVSWFDYWGQGTLVTVSSGKPGSGKPGSGKPGSGKPGSQAVVTQE
PSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTTSNYANWVQQKPGKSPRGLIGGTNKRAPGVPARFSGSLLGGKAALTISGAQPEDE
ADYYCALWYSNHWVFGGGTKLTVLGSHHHHHH

SEQ ID NO:XXX

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSTYAMNWVRQAPGKGLEWVGRIRSKYNNYATYYADSVKGRFTISRDDS
KNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCVRHGNFGDSYVSWFDYWGQGTLVTVSSGKPGSGKPGSGKPGSGKPGSQAVVTQE
PSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTTSNYANWVQQKPGKSPRGLIGGTNKRAPGVPARFSGSLLGGKAALTISGAQPEDE
ADYYCALWYSNHWVFGGGTKLTVL

SEQ ID NO:XXX

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSTYAMNWVRQAPGKGLEWVGRIRSKYNNYATYYADSVKGRFTISRDDS
KNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCVRHGNFGDSYVSWFDYWGQGTLVTVSS

SEQ ID NO:XXX

QAVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTTSNYANWVQQKPGKSPRGLIGGTNKRAPGVPARFSGSLLGGKAALTIS
GAQPEDEADYYCALWYSNHWVFGGGTKLTVL

Фиг. 68W

H1.106_L1.47

SEQ ID NO:XXX

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSTYAMNWVRQAPGKGLEWVGRIRSKANNYATAYADSVKGRFTISRDD
SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCVRHGNFGDSYVSWFAYWGQGTLVTVSSGKPGSGKPGSGKPGSGKPGSQAVVTQ
EPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTTSNYANWVQQKPGKSPRGLIGGTNKRAPGVPARFSGSLLGGKAALTISGAQPED
EADYYCALWYSNHWVFGGGTKLTVLGSHHHHHH

SEQ ID NO:XXX

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSTYAMNWVRQAPGKGLEWVGRIRSKANNYATAYADSVKGRFTISRDD
SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCVRHGNFGDSYVSWFAYWGQGTLVTVSSGKPGSGKPGSGKPGSGKPGSQAVVTQ
EPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTTSNYANWVQQKPGKSPRGLIGGTNKRAPGVPARFSGSLLGGKAALTISGAQPED
EADYYCALWYSNHWVFGGGTKLTVL

SEQ ID NO:XXX

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSTYAMNWVRQAPGKGLEWVGRIRSKANNYATAYADSVKGRFTISRDD
SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCVRHGNFGDSYVSWFAYWGQGTLVTVSS

SEQ ID NO:XXX

QAVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTTSNYANWVQQKPGKSPRGLIGGTNKRAPGVPARFSGSLLGGKAALTIS
GAQPEDEADYYCALWYSNHWVFGGGTKLTVL

Фиг. 68X

H1.107_L1.47

SEQ ID NO:XXX

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSTYAMNWVRQAPGKGLEWVGRIRSKANNYATAYADSVKGRFTISRDD
SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCVRHGNFGASYVSWFAYWGQGTLVTVSSGKPGSGKPGSGKPGSGKPGSQAVVTQ
EPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTTSNYANWVQQKPGKSPRGLIGGTNKRAPGVPARFSGSLLGGKAALTISGAQPED
EADYYCALWYSNHWVFGGGTKLTVLGSHHHHHH

SEQ ID NO:XXX

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSTYAMNWVRQAPGKGLEWVGRIRSKANNYATAYADSVKGRFTISRDD
SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCVRHGNFGASYVSWFAYWGQGTLVTVSSGKPGSGKPGSGKPGSGKPGSQAVVTQ
EPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTTSNYANWVQQKPGKSPRGLIGGTNKRAPGVPARFSGSLLGGKAALTISGAQPED
EADYYCALWYSNHWVFGGGTKLTVL

SEQ ID NO:XXX

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSTYAMNWVRQAPGKGLEWVGRIRSKANNYATAYADSVKGRFTISRDD
SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCVRHGNFGASYVSWFAYWGQGTLVTVSS

SEQ ID NO:XXX

QAVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTTSNYANWVQQKPGKSPRGLIGGTNKRAPGVPARFSGSLLGGKAALTIS
GAQPEDEADYYCALWYSNHWVFGGGTKLTVL

Фиг. 68Y

H1.108_l1.47

SEQ ID NO:XXX

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSTYAMNWVRQAPGKGLEWVGRIRSKANNYATAYADSVKGRFTISRDD
SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCVRHGNFGQSYVSWFAYWGQGTLVTVSSGKPGSGKPGSGKPGSGKPGSQAVVTQ
EPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTTSNYANWVQQKPGKSPRGLIGGTNKRAPGVPARFSGSLLGGKAALTISGAQPED
EADYYCALWYSNHWVFGGGTKLTVLGSHHHHHH

SEQ ID NO:XXX

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSTYAMNWVRQAPGKGLEWVGRIRSKANNYATAYADSVKGRFTISRDD
SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCVRHGNFGQSYVSWFAYWGQGTLVTVSSGKPGSGKPGSGKPGSGKPGSQAVVTQ
EPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTTSNYANWVQQKPGKSPRGLIGGTNKRAPGVPARFSGSLLGGKAALTISGAQPED
EADYYCALWYSNHWVFGGGTKLTVL

SEQ ID NO:XXX

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSTYAMNWVRQAPGKGLEWVGRIRSKANNYATAYADSVKGRFTISRDD
SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCVRHGNFGQSYVSWFAYWGQGTLVTVSS

SEQ ID NO:XXX

QAVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTTSNYANWVQQKPGKSPRGLIGGTNKRAPGVPARFSGSLLGGKAALTIS
GAQPEDEADYYCALWYSNHWVFGGGTKLTVL

Фиг. 68Z

H1.109_L1.47

SEQ ID NO:XXX

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSTYAMNWVRQAPGKGLEWVGRIRSKANNYATAYADSVKGRFTISRDD
SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCVRHGNFGDSYVSWFDYWGQGTLVTVSSGKPGSGKPGSGKPGSGKPGSQAVVTQ
EPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTTSNYANWVQQKPGKSPRGLIGGTNKRAPGVPARFSGSLLGGKAALTISGAQPED
EADYYCALWYSNHWVFGGGTKLTVLGSHHHHHH

SEQ ID NO:XXX

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSTYAMNWVRQAPGKGLEWVGRIRSKANNYATAYADSVKGRFTISRDD
SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCVRHGNFGDSYVSWFDYWGQGTLVTVSSGKPGSGKPGSGKPGSGKPGSQAVVTQ
EPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTTSNYANWVQQKPGKSPRGLIGGTNKRAPGVPARFSGSLLGGKAALTISGAQPED
EADYYCALWYSNHWVFGGGTKLTVL

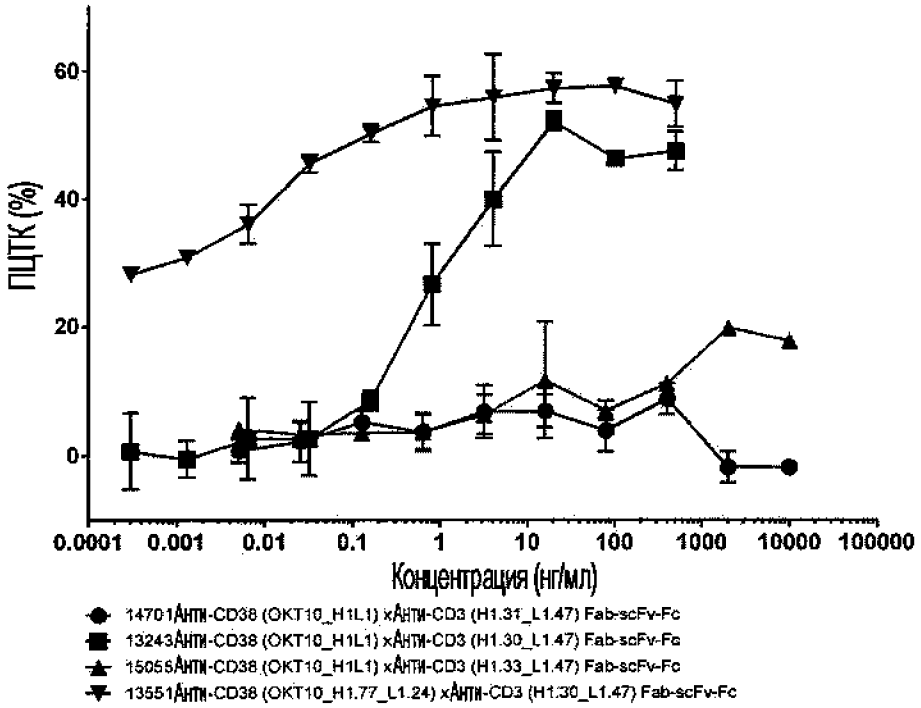
SEQ ID NO:XXX

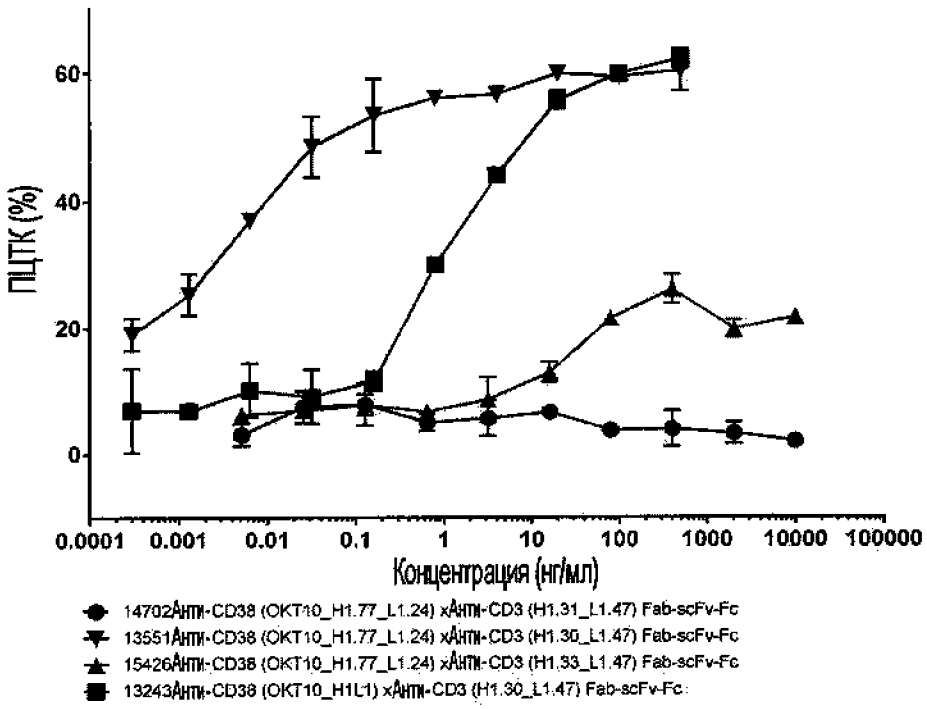
EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSTYAMNWVRQAPGKGLEWVGRIRSKANNYATAYADSVKGRFTISRDD
SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCVRHGNFGDSYVSWFDYWGQGTLVTVSS

SEQ ID NO:XXX

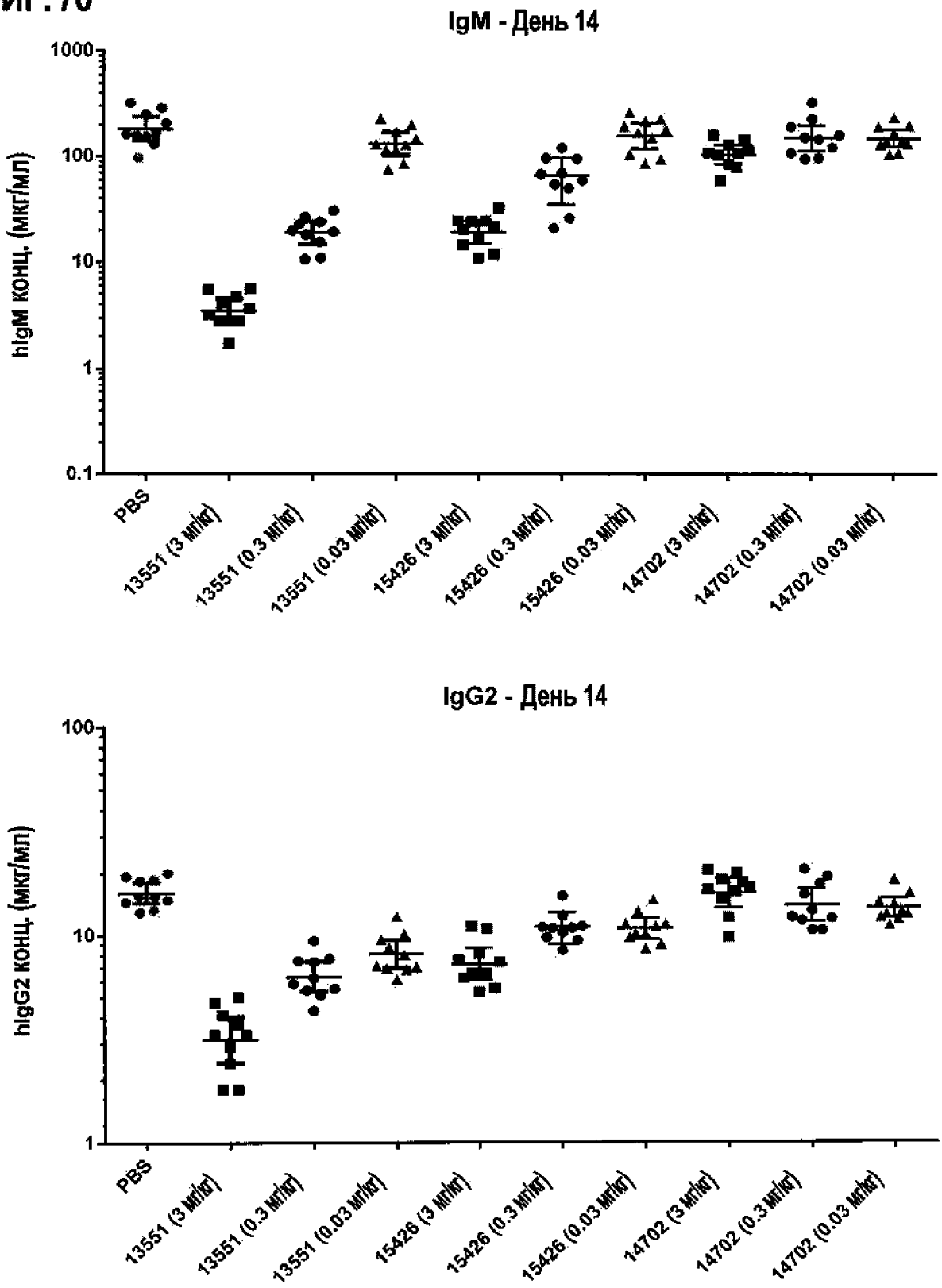
QAVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTTSNYANWVQQKPGKSPRGLIGGTNKRAPGVPARFSGSLLGGKAALTIS
GAQPEDEADYYCALWYSNHWVFGGGTKLTVL

ФИГ. 69


ПЦТК (%)
60
40
20
0
0.0001
0.001
0.01
0.1
1
10
100
1000
10000
100000
Концентрация (нг/мл)
14701Анти-CD38 (OKT10_H1L1) xАнти-CD3 (H1.31_L1.47) Fab-scFv-Fc
13243Анти-CD38 (OKT10_H1L1) xАнти-CD3 (H1.30_L1.47) Fab-scFv-Fc
15055Анти-CD38 (OKT10_H1L1) xАнти-CD3 (H1.33_L1.47) Fab-scFv-Fc
13551Анти-CD38 (OKT10_H1.77_L1.24) xАнти-CD3 (H1.30_L1.47) Fab-scFv-Fc


ПЦТК (%)
60
40
20
0
0.0001
0.001
0.01
0.1
1
10
100
1000
10000
100000
Концентрация (нг/мл)
14702Анти-CD38 (OKT10_H1.77_L1.24) xАнти-CD3 (H1.31_L1.47) Fab-scFv-Fc
13551Анти-CD38 (OKT10_H1.77_L1.24) xАнти-CD3 (H1.30_L1.47) Fab-scFv-Fc
15426Анти-CD38 (OKT10_H1.77_L1.24) xАнти-CD3 (H1.33_L1.47) Fab-scFv-Fc
13243Анти-CD38 (OKT10_H1L1) xАнти-CD3 (H1.30_L1.47) Fab-scFv-Fc

ФИГ. 70


IgM - День 14
hIgM конц. (мкг/мл)
1000
100
10
1
0.1
PBS
13551 (3 мг/кг)
13551 (0.3 мг/кг)
13551 (0.03 мг/кг)
15426 (3 мг/кг)
15426 (0.3 мг/кг)
15426 (0.03 мг/кг)
14702 (3 мг/кг)
14702 (0.3 мг/кг)
14702 (0.03 мг/кг)
IgG2 - День 14
hIgG2 конц (мкг/мл)
100
10
1
PBS
13551 (3 мг/кг)
13551 (0.3 мг/кг)
13551 (0.03 мг/кг)
15426 (3 мг/кг)
15426 (0.3 мг/кг)
15426 (0.03 мг/кг)
14702 (3 мг/кг)
14702 (0.3 мг/кг)
14702 (0.03 мг/кг)

Фиг. 71

XENP18967 анти-CD38 (OKT10_H1.77_L1.24) x анти-CD3 (SP34_H1.32_L1.47) mAb-scFv

HC 1 (SEQ ID NO:XXX)

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSYSWMNWVRQAPGKGLEWVSEINPQSSTINYATSVKGRFTISRDNSKNT
LYLQMNSLRAEDTAVYYCARYGNWFPYWGQGTLVTVSS/ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVS
WNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSDTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPPVAG
PSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVKHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEEYNSTYRVVSVLTVLHQDWLN
GKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCDVSGFYPSDIAVEWESDGQPENNYKTTP
PVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWEQGDVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

HC 2 (SEQ ID NO:XXX)

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSTYAMNWVRQAPGKGLEWVGRIRSKANNYATYYADSVKGRFTISRDDS
KNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCVRHGNFGDSYVSWFAYWGQGTLVTVSS/GKPGSGKPGSGKPGSGKPGS/QAVVTQ
EPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTTSNYANWVQQKPGKSPRGLIGGTNKRAPGVPARFSGSLLGGKAALTISGAQPEDE
ADYYCALWYSNHWVFGGGTKLTVL/EPKSSDKTHTCPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVKHED
PEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQV
YTLPPSREQMTKNQVKLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCS
VMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

LC (SEQ ID NO:XXX)

DIVMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQNVDTWVAWYQQKPGQSPKALIYSASYRYSGVPDRFTGSGSGTDFTLTISSLQ
PEDFATYFCQQYDSYPLTFGGGTKLEIK/RTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGN
SQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC

Фиг. 72

XENP18971 анти-CD38 (OKT10_H1L1) x анти-CD3 (SP34_H1.32_L1.47) mAb-scFv

HC 1 (SEQ ID NO:XXX)

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFDFSRSWMNWVRQAPGKGLEWVSEINPDSSTINYATSVKGRFTISRDNSKNT
LYLQMNSLRAEDTAVYYCARYGNWFPYWGQGTLVTVSS/ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVS
WNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSDTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPPVAG
PSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVKHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEEYNSTYRVVSVLTVLHQDWLN
GKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCDVSGFYPSDIAVEWESDGQPENNYKTTP
PVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWEQGDVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

HC 2 (SEQ ID NO:XXX)

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSTYAMNWVRQAPGKGLEWVGRIRSKANNYATYYADSVKGRFTISRDDS
KNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCVRHGNFGDSYVSWFAYWGQGTLVTVSS/GKPGSGKPGSGKPGSGKPGS/QAVVTQ
EPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTTSNYANWVQQKPGKSPRGLIGGTNKRAPGVPARFSGSLLGGKAALTISGAQPEDE
ADYYCALWYSNHWVFGGGTKLTVL/EPKSSDKTHTCPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVKHED
PEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQV
YTLPPSREQMTKNQVKLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCS
VMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

LC (SEQ ID NO:XXX)

DIVMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQNVDTNVAWYQQKPGQSPKALIYSASYRYSGVPDRFTGSGSGTDFTLTISSLQP
EDFATYFCQQYDSYPLTFGGGTKLEIK/RTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNS
QESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC

Фиг. 73

XENP18969 анти-CD38 (OKT10_H1L1.24) x анти-CD3 (SP34_H1.33_L1.47) mAb-scFv

HC 1 (SEQ ID NO:XXX)

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFDFSRSWMNWVRQAPGKGLEWVSEINPDSSTINYATSVKGRFTISRDNSKNT
LYLQMNSLRAEDTAVYYCARYGNWFPYWGQGTLVTVSS/ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVS
WNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSDTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPPVAG
PSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVKHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEEYNSTYRVVSVLTVLHQDWLN
GKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCDVSGFYPSDIAVEWESDGQPENNYKTTP
PVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWEQGDVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

HC 2 (SEQ ID NO:XXX)

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSTYAMNWVRQAPGKGLEWVGRIRSKYNNYATYYADSVKGRFTISRDDSK
NTLYLQMNSLRAEDTAVYYCVRHGNFGDSYVSWFDYWGQGTLVTVSS/GKPGSGKPGSGKPGSGKPGS/QAVVTQE
PSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTTSNYANWVQQKPGKSPRGLIGGTNKRAPGVPARFSGSLLGGKAALTISGAQPEDEA
DYYCALWYSNHWVFGGGTKLTVL/EPKSSDKTHTCPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVKHEDP
EVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVY
TLPPSREQMTKNQVKLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSV
MHEALHNHYTQKSLSLSPGK

LC (SEQ ID NO:XXX)

DIVMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQNVDTWVAWYQQKPGQSPKALIYSASYRYSGVPDRFTGSGSGTDFTLTISSLQ
PEDFATYFCQQYDSYPLTFGGGTKLEIK/RTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGN
SQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC

Фиг. 74

XENP18970 анти-CD38 (OKT10_H1L1.24) x анти-CD3 (SP34_H1.31_L1.47) mAb-scFv

HC 1 (SEQ ID NO:XXX)

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFDFSRSWMNWVRQAPGKGLEWVSEINPDSSTINYATSVKGRFTISRDNSKNT
LYLQMNSLRAEDTAVYYCARYGNWFPYWGQGTLVTVSS/ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVS
WNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSDTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPPVAG
PSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVKHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEEYNSTYRVVSVLTVLHQDWLN
GKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCDVSGFYPSDIAVEWESDGQPENNYKTTP
PVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWEQGDVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

HC 2 (SEQ ID NO:XXX)

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSTYAMSWVRQAPGKGLEWVGRIRSKYNNYATYYADSVKGRFTISRDDSK
NTLYLQMNSLRAEDTAVYYCVRHGNFGDSYVSWFAYWGQGTLVTVSS/GKPGSGKPGSGKPGSGKPGS/QAVVTQE
PSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTTSNYANWVQQKPGKSPRGLIGGTNKRAPGVPARFSGSLLGGKAALTISGAQPEDEA
DYYCALWYSNHWVFGGGTKLTVL/EPKSSDKTHTCPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVKHEDP
EVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVY
TLPPSREQMTKNQVKLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSV
MHEALHNHYTQKSLSLSPGK

LC (SEQ ID NO:XXX)

DIVMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQNVDTWVAWYQQKPGQSPKALIYSASYRYSGVPDRFTGSGSGTDFTLTISSLQ
PEDFATYFCQQYDSYPLTFGGGTKLEIK/RTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGN
SQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC

Фиг. 75

XENP18972 анти-CD38 (OKT10_H1L1) x анти-CD3 (SP34_H1.33_L1.47) mAb-scFv

HC 1 (SEQ ID NO:XXX)

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFDFSRSWMNWVRQAPGKGLEWVSEINPDSSTINYATSVKGRFTISRDNSKNT
LYLQMNSLRAEDTAVYYCARYGNWFPYWGQGTLVTVSS/ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVS
WNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSDTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPPVAG
PSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVKHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEEYNSTYRVVSVLTVLHQDWLN
GKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCDVSGFYPSDIAVEWESDGQPENNYKTTP
PVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWEQGDVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

HC 2 (SEQ ID NO:XXX)

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSTYAMNWVRQAPGKGLEWVGRIRSKYNNYATYYADSVKGRFTISRDDSK
NTLYLQMNSLRAEDTAVYYCVRHGNFGDSYVSWFDYWGQGTLVTVSS/GKPGSGKPGSGKPGSGKPGS/QAVVTQE
PSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTTSNYANWVQQKPGKSPRGLIGGTNKRAPGVPARFSGSLLGGKAALTISGAQPEDEA
DYYCALWYSNHWVFGGGTKLTVL/EPKSSDKTHTCPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVKHEDP
EVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVY
TLPPSREQMTKNQVKLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSV
MHEALHNHYTQKSLSLSPGK

LC (SEQ ID NO:XXX)

DIVMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQNVDTNVAWYQQKPGQSPKALIYSASYRYSGVPDRFTGSGSGTDFTLTISSLQP
EDFATYFCQQYDSYPLTFGGGTKLEIK/RTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNS
QESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC

Фиг. 76

XENP18973 анти-CD38 (OKT10_H1L1) x анти-CD3 (SP34_H1.31_L1.47) mAb-scFv

HC 1 (SEQ ID NO:XXX)

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFDFSRSWMNWVRQAPGKGLEWVSEINPDSSTINYATSVKGRFTISRDNSKNT
LYLQMNSLRAEDTAVYYCARYGNWFPYWGQGTLVTVSS/ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVS
WNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSDTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPPVAG
PSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVKHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEEYNSTYRVVSVLTVLHQDWLN
GKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCDVSGFYPSDIAVEWESDGQPENNYKTTP
PVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWEQGDVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

HC 2 (SEQ ID NO:XXX)

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSTYAMSWVRQAPGKGLEWVGRIRSKYNNYATYYADSVKGRFTISRDDSK
NTLYLQMNSLRAEDTAVYYCVRHGNFGDSYVSWFAYWGQGTLVTVSS/GKPGSGKPGSGKPGSGKPGS/QAVVTQE
PSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTTSNYANWVQQKPGKSPRGLIGGTNKRAPGVPARFSGSLLGGKAALTISGAQPEDEA
DYYCALWYSNHWVFGGGTKLTVL/EPKSSDKTHTCPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVKHEDP
EVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVY
TLPPSREQMTKNQVKLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSV
MHEALHNHYTQKSLSLSPGK

LC (SEQ ID NO:XXX)

DIVMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQNVDTNVAWYQQKPGQSPKALIYSASYRYSGVPDRFTGSGSGTDFTLTISSLQP
EDFATYFCQQYDSYPLTFGGGTKLEIK/RTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNS
QESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC

Фиг. 77

		High CD3	High-Int #1 CD3	High-Int #2 CD3	High-Int #3 CD3	Int. CD3	Low CD3
		анти -CD3 H1.30_L1.47	анти -CD3 H1.32_L1.47	анти -CD3 H1.89_L1.47	анти -CD3 H1.90_L1.47	анти -CD3 H1.33_L1.47	анти -CD3 H1.31_L1.47
High CD38	OKT10 H1.77_L1.24	A, B, C, D, E. F	A, B, C, D, E. F	A, B, C, D, E. F	A, B, C, D, E. F	A, B, C, D, E. F	A, B, C, D, E. F
Int CD38	OKT10 H1L1.24	A, B, C, D, E. F	A, B, C, D, E. F	A, B, C, D, E. F	A, B, C, D, E. F	A, B, C, D, E. F	A, B, C, D, E. F
Low CD38	OKT10 H1L1	A, B, C, D, E. F	A, B, C, D, E. F	A, B, C, D, E. F	A, B, C, D, E. F	A, B, C, D, E. F	A, B, C, D, E. F