

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(21) 201991246 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2020.01.09

(51) Int. Cl. C07K 16/36 (2006.01)

(22) Дата подачи заявки
2017.11.22

(54) МОНО- И БИСПЕЦИФИЧЕСКИЕ АНТИТЕЛА, СВЯЗЫВАЮЩИЕСЯ С ФАКТОРОМ
КОАГУЛЯЦИИ IX И ФАКТОРОМ КОАГУЛЯЦИИ X

(31) 62/425,921; 62/452,809; 62/529,805;
62/587,284

(32) 2016.11.23; 2017.01.31; 2017.07.07;
2017.11.16

(33) US

(86) PCT/US2017/063135

(87) WO 2018/098363 2018.05.31

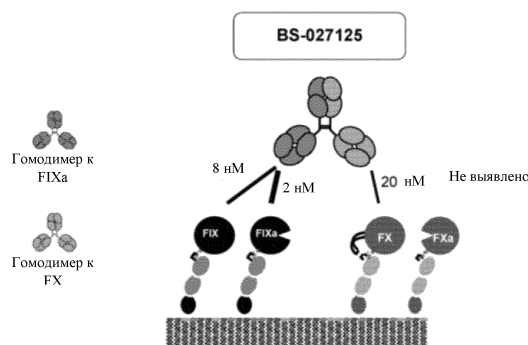
(88) 2018.09.20

(71) Заявитель:
БАЙОВЕРЕТИВ ТЕРАПЬЮТИКС
ИНК. (US)

(72) Изобретатель:
Питерс Роберт Т., Лекса Нина, Пирс
Бредли Р., Кульман Джон, Алеман
Мария, Гудман Эллисон (US)

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

(57) В настоящем изобретении предусмотрены антитела, которые селективно связываются с конкретными формами факторов свертывания крови, в частности антитела, которые специфически связываются с активированным фактором IX (FIXa), где антитело к FIXa или его антигенсвязывающая часть предпочтительно связываются с FIXa в присутствии FIXa и зимогена фактора IX (FIXz), и антитела, которые специфически связываются с зимогеном фактора X (FXz), где антитело к FXz или его антигенсвязывающая часть предпочтительно связываются с FXz в присутствии FXz и активированного фактора X (FXa). Также предусмотрены биспецифические молекулы (например, антитела), содержащие, например, антитело к FIXa или его антигенсвязывающую часть и/или антитело к FXz или его антигенсвязывающую часть. В настоящем изобретении также предусмотрены композиции, кодирующие раскрытые антитела и биспецифические молекулы, векторы, клетки, фармацевтические и диагностические композиции, наборы, способы изготовления, способы применения и иммуноконъюгаты.



A1

201991246

201991246

A1

**МОНО- И БИСПЕЦИФИЧЕСКИЕ АНТИТЕЛА, СВЯЗЫВАЮЩИЕСЯ С ФАКТОРОМ
КОАГУЛЯЦИИ IX И ФАКТОРОМ КОАГУЛЯЦИИ X**

ССЫЛКА НА ПОДАННЫЕ РАНЕЕ ЗАЯВКИ

[1] Настоящая заявка испрашивает приоритет согласно предварительной заявке на патент США № 62/425921, поданной 23 ноября 2016 года, предварительной заявке на патент США № 62/452809, поданной 31 января 2017 года, предварительной заявке на патент США № 62/529805, поданной 7 июля 2017 года, и предварительной заявке на патент США № 62/587284, поданной 16 ноября 2017 года, которые включены в данный документ посредством ссылки во всей своей полноте.

**ССЫЛКА НА ПЕРЕЧЕНЬ ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЕЙ, ПОДАННЫЙ
В ЭЛЕКТРОННОМ ВИДЕ ПОСРЕДСТВОМ EFS-WEB**

[2] Содержание предоставленного в электронном виде перечня последовательностей (название: 4159.485PC04_Sequence_listing_ST25.txt; размер: 1053370 байтов и дата создания: 21 ноября 2017 года), поданного с настоящей заявкой, включен в данный документ посредством ссылки во всей своей полноте.

ПРЕДПОСЫЛКИ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Область техники

[3] Настоящая заявка относится, среди прочего, к антителам, которые предпочтительно связываются с активированным фактором коагуляции IX или зимогеном фактора коагуляции X, а также к биспецифическим молекулам, имеющим оба вида специфичности, которые имитируют кофактор, представляющий собой активированный фактор VIII.

Уровень техники

[4] Гемофилия А является тяжелым рецессивным нарушением, сцепленным с X-хромосомой, которое вызывают мутации в гене фактора VIII (FVIII). FVIII участвует во внутреннем пути свертывания крови, и дефицит FVIII приводит к тому, что кровь либо плохо сворачивается, либо почти не сворачивается. Дефицит FVIII, альтернативно известный как гемофилия А, является одним

из наиболее распространенных геморрагических нарушений и поражает одного из примерно 10000 мужчин (Stonebraker et al. (2012) Haemophilia 18(3):e91-4). Гемофилия А имеет три степени тяжести, определяемые уровнями фактора FVIII в плазме крови: 1% или меньше ("тяжелая"), от 2 до 5% ("умеренная") и от 6 до 30% ("легкая") (White et al. (2001) Thromb. Haemost. 85:560). При тяжелых формах нарушения первые кровотечения обычно возникают в возрасте от 5 до 6 месяцев, тогда как при умеренной форме первые кровотечения наступают позже, в возрасте приблизительно 1-2 лет. Кровотечение может возникать спонтанно или после малейшей травмы. Приблизительно половина всех пациентов с гемофилией А относится к имеющим тяжелую форму заболевания. Эти пациенты испытывают сильное кровотечение, начиная с раннего детства, и частые эпизоды спонтанного или чрезмерного кровотечения в дальнейшей жизни. Кровотечение обычно происходит в суставах и мышцах, и без соответствующего лечения рецидивирующее кровотечение может привести к необратимой гемофилической артропатии (Manco-Johnson et al. (2007) N. Engl. J. Med. 357(6):535-44).

[5] Важной целью при лечении гемофилии А является поддержание содержания FVIII в плазме крови на уровнях $\geq 1\%$, что снижает риск кровотечения. Для достижения этого рекомбинантный или полученный из плазмы крови FVIII часто вводят внутривенно в качестве профилактической терапии. Однако этот существующий стандарт лечения гемофилии А является сложным, имеет несколько недостатков и несет значительную физическую и психическую нагрузку на пациентов и их семьи.

[6] Наиболее распространенным препятствием в лечении с помощью FVIII является выработка аллоантител к FVIII, которые действуют как ингибиторы FVIII. Примерно у 30% пациентов с тяжелой формой поражения появляются такие аллоантитела, и после их появления эффективность применения FVIII для лечения текущих кровотечений ограничивается (Kempton & White (2009) Blood 113(1):11-7). В таких случаях используют альтернативные средства шунтирующего действия для контроля кровотечения. Однако эти средства обычно имеют более короткие периоды полувыведения и не

всегда эффективны. Кроме того, частое введение фактора VIII требуется из-за его короткого периода полувыведения из плазмы крови (в среднем приблизительно 12 часов у взрослых, а у детей еще быстрее). Такой режим может быть затруднительным, особенно для маленьких детей. Поскольку доступные средства лечения связаны с осложнениями и побочными эффектами, не существует единого средства лечения, обеспечивающего оптимальное и эффективное лечение гемофилии. Таким образом, остается неудовлетворенная потребность в новых и эффективных средствах лечения, которые устраняли бы недостатки лечения гемофилии А с помощью FVIII.

КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ

[7] В настоящем изобретении предусмотрены выделенное антитело или его антигенсвязывающая часть, которые специфически связываются с активированным фактором IX (FIXa) ("антитело к FIXa или его антигенсвязывающая часть"), где антитело к FIXa или его антигенсвязывающая часть предпочтительно связываются с FIXa в присутствии FIXa и зимогена фактора IX (FIXz). В некоторых аспектах антитело к FIXa или его антигенсвязывающая часть связываются с FIXa с более высокой аффинностью связывания, чем аффинность связывания антитела к FIXa или его антигенсвязывающей части с FIXz. В настоящем изобретении также предусмотрены выделенное антитело к FIXa или его антигенсвязывающая часть, которые связываются с FIXa с более высокой аффинностью связывания, чем аффинность связывания антитела к FIXa или его антигенсвязывающей части с FIXz. В некоторых аспектах антитело к FIXa или его антигенсвязывающая часть связываются с FIXa с K_D , составляющей приблизительно 100 нМ или меньше, приблизительно 90 нМ или меньше, приблизительно 80 нМ или меньше, приблизительно 70 нМ или меньше, приблизительно 60 нМ или меньше, приблизительно 50 нМ или меньше, приблизительно 40 нМ или меньше, приблизительно 30 нМ или меньше, приблизительно 20 нМ или меньше, приблизительно 10 нМ или меньше, приблизительно 8 нМ или меньше, приблизительно 6 нМ или меньше, приблизительно 4 нМ или меньше, приблизительно 2 нМ или меньше, приблизительно 1 нМ или меньше, как определено с помощью анализа, основанного на

интерферометрии биослоя (BLI). В некоторых аспектах FIXa представляет собой свободный FIXa, FIXa в теназном комплексе или FIXa, ковалентно связанный с EGR-СМК (FIXa-SM). В некоторых аспектах FIXz предусматривает неактивируемый фактор IX (FIXn). В некоторых аспектах антитело к FIXa или его антигенсвязывающая часть перекрестно конкурируют с эталонным антителом, выбранным из группы, состоящей из антител, представленных на **фиг. 3А**, **фиг. 3В** и **фиг. 3С**. В некоторых аспектах антитело к FIXa или его антигенсвязывающая часть связываются с тем же эпитопом, что и эталонное антитело, выбранное из группы, состоящей из антител, представленных на **фиг. 3А**, **фиг. 3В** и **фиг. 3С**. В некоторых аспектах такое эталонное антитело выбрано из ВІІВ-9-484, ВІІВ-9-440, ВІІВ-9-882, ВІІВ-9-460, ВІІВ-9-433 и любой их комбинации. В некоторых аспектах антитело к FIXa или его антигенсвязывающая часть предпочтительно связываются с FIXa-SM в отличие от свободного FIXa или FIXz и/или связываются с FIXa-SM с более высокой аффинностью связывания, чем аффинность связывания антитела к FIXa или его антигенсвязывающей части со свободным FIXa или FIXz. В некоторых аспектах антитело к FIXa или его антигенсвязывающая часть перекрестно конкурируют с эталонным антителом, выбранным из группы, состоящей из антител, представленных на **фиг. 3А**. В некоторых аспектах антитело к FIXa или его антигенсвязывающая часть связываются с тем же эпитопом, что и эталонное антитело, выбранное из группы, состоящей из антител, представленных на **фиг. 3А**. В некоторых аспектах такое эталонное антитело выбрано из ВІІВ-9-484, ВІІВ-9-440, ВІІВ-9-460 и любой их комбинации. В некоторых аспектах антитело к FIXa или его антигенсвязывающая часть предпочтительно связываются со свободным FIXa в отличие от FIXa-SM или FIXz и/или связываются со свободным FIXa с более высокой аффинностью связывания, чем аффинность связывания антитела к FIXa или его антигенсвязывающей части с FIXa-SM или FIXz. В некоторых аспектах антитело к FIXa или его антигенсвязывающая часть перекрестно конкурируют с эталонным антителом, выбранным из группы, состоящей из антител, представленных на **фиг. 3В**. В некоторых аспектах антитело к FIXa или его антигенсвязывающая часть связываются с тем же эпитопом,

что и эталонное антитело, выбранное из группы, состоящей из антител, представленных на **фиг. 3В**. В некоторых аспектах антитело к FIXa или его антигенсвязывающая часть предпочтительно связываются со свободным FIXa или FIXa-SM в отличие от FIXz и/или связываются со свободным FIXa или FIXa-SM с более высокой аффинностью связывания, чем аффинность связывания антитела к FIXa или его антигенсвязывающей части с FIXz. В некоторых аспектах антитело к FIXa или его антигенсвязывающая часть перекрестно конкурируют с эталонным антителом, выбранным из группы, состоящей из антител, представленных на **фиг. 3С**. В некоторых аспектах антитело к FIXa или его антигенсвязывающая часть связываются с тем же эпитопом, что и эталонное антитело, выбранное из группы, состоящей из антител, представленных на **фиг. 3С**. В некоторых аспектах такое эталонное антитело выбрано из ВІІВ-9-882, ВІІВ-9-433 и их комбинации. В некоторых аспектах антитело к FIXa или его антигенсвязывающая часть содержат CDR1, CDR2 и CDR3, где CDR3 предусматривает CDR3 VH, выбранную из группы, состоящей из CDR3 VH, представленных на **фиг. 3А**, **фиг. 3В** и **фиг. 3С**, или CDR3 VH с одной или двумя мутациями. В некоторых аспектах антитело к FIXa или его антигенсвязывающая часть содержат CDR1, CDR2 и CDR3, где CDR3 содержит ARDX₁X₂X₃X₄X₅X₆YYX₇MDV (SEQ ID NO: 753), где X₁ представляет собой V или G, X₂ представляет собой G или V, X₃ представляет собой G или R, X₄ представляет собой Y или V, X₅ представляет собой A или S, X₆ представляет собой G или D, X₇ представляет собой G или отсутствует. В некоторых аспектах CDR3 содержит ARDVGGYAGYYGMDV (SEQ ID NO: 905, ВІІВ-9-484, 1335, 1336), ARDISTDGESSLYYYMDV (SEQ ID NO: 901, ВІІВ-9-460), ARGPTDSSGYLDMDV (SEQ ID NO: 1186, ВІІВ-9-882) или ARDGPRVSDYY MDV (SEQ ID NO: 912, ВІІВ-9-619). В некоторых аспектах антитело к FIXa или его антигенсвязывающая часть содержат CDR1, CDR2 и CDR3, где CDR1 предусматривает CDR1 VH, выбранную из группы, состоящей из CDR1 VH, представленных на **фиг. 3А**, **фиг. 3В** и **фиг. 3С**, или CDR1 VH с одной или двумя мутациями. В некоторых аспектах антитело к FIXa или его антигенсвязывающая часть содержат CDR1, CDR2 и CDR3 VH, где CDR2 предусматривает CDR2 VH, выбранную из группы, состоящей из CDR2

VH, представленных на **фиг. 3А, фиг. 3В и фиг. 3С**, или CDR2 VH с одной или двумя мутациями. В некоторых аспектах антитело к FIXa или его антигенсвязывающая часть содержат CDR1, CDR2 и CDR3 VL, где CDR1 предусматривает CDR1 VL, выбранную из группы, состоящей из CDR1 VL, представленных на **фиг. 3А, фиг. 3В и фиг. 3С**, или CDR1 VL с одной или двумя мутациями. В некоторых аспектах антитело к FIXa или его антигенсвязывающая часть содержат CDR1, CDR2 и CDR3 VL, где CDR2 предусматривает CDR2 VL, выбранную из группы, состоящей из CDR2 VL, представленных на **фиг. 3А, фиг. 3В и фиг. 3С**, или CDR2 VL с одной или двумя мутациями. В некоторых аспектах антитело к FIXa или его антигенсвязывающая часть содержат CDR1, CDR2 и CDR3 VL, где CDR3 предусматривает CDR3 VL, выбранную из группы, состоящей из CDR3 VL, представленных на **фиг. 3А, фиг. 3В и фиг. 3С**, или CDR3 VL с одной или двумя мутациями.

[8] В настоящем изобретении также предусмотрены выделенное антитело к FIXa или его антигенсвязывающая часть, которые специфически связываются с FIXa, содержащие CDR1, CDR2 и CDR3 VH и CDR1, CDR2 и CDR3 VL, где CDR1, CDR2 и CDR3 VH и CDR1, CDR2 и CDR3 VL предусматривают CDR1 VH, CDR2 VH и CDR3 VH и CDR1, CDR2 и CDR3 VL, представленные соответственно на **фиг. 3А, фиг. 3В и фиг. 3С**. В некоторых аспектах антитело к FIXa или его антигенсвязывающая часть содержат последовательности CDR1, CDR2 и CDR3 VH, предусматривающие соответственно SEQ ID NO: 815, 860 и 905, и/или последовательности CDR1, CDR2 и CDR3 VL, предусматривающие соответственно SEQ ID NO: 950, 995 и 1040 (BIIB-9-484). В некоторых аспектах антитело к FIXa или его антигенсвязывающая часть содержат последовательности CDR1, CDR2 и CDR3 VH, предусматривающие соответственно SEQ ID NO: 809, SEQ ID NO: 854 и SEQ ID NO: 899, и/или последовательности CDR1 VL, CDR2 VL и CDR3 VL, предусматривающие соответственно SEQ ID NO: 944, SEQ ID NO: 989 и SEQ ID NO: 1034 (BIIB-9-440). В некоторых аспектах антитело к FIXa или его антигенсвязывающая часть содержат последовательности CDR1, CDR2 и CDR3 VH, предусматривающие соответственно SEQ ID NO: 1102, SEQ ID NO: 1144 и SEQ ID NO: 1186, и/или последовательности CDR1 VL, CDR2

VL и CDR3 VL, предусматривающие соответственно SEQ ID NO: 1228, SEQ ID NO: 1270 и SEQ ID NO: 1312 (BIIB-9-882). В некоторых аспектах антитело к FIXa или его антигенсвязывающая часть содержат последовательности CDR1, CDR2 и CDR3 VH, предусматривающие соответственно SEQ ID NO: 811, SEQ ID NO: 856 и SEQ ID NO: 901, и/или последовательности CDR1 VL, CDR2 VL и CDR3 VL, предусматривающие соответственно SEQ ID NO: 946, SEQ ID NO: 991 и SEQ ID NO: 1036 (BIIB-9-460). В некоторых аспектах антитело к FIXa или его антигенсвязывающая часть содержат последовательности CDR1, CDR2 и CDR3 VH, предусматривающие соответственно SEQ ID NO: 1108, SEQ ID NO: 1150 и SEQ ID NO: 1192, и/или последовательности CDR1 VL, CDR2 VL и CDR3 VL, предусматривающие соответственно SEQ ID NO: 1234, SEQ ID NO: 1276 и SEQ ID NO: 1318 (BIIB-9-433). В некоторых аспектах антитело к FIXa или его антигенсвязывающая часть содержат последовательности CDR1, CDR2 и CDR3 VH, предусматривающие соответственно SEQ ID NO: 822, SEQ ID NO: 867 и SEQ ID NO: 912, и/или последовательности CDR1 VL, CDR2 VL и CDR3 VL, предусматривающие соответственно SEQ ID NO: 957, SEQ ID NO: 1002 и SEQ ID NO: 1047 (BIIB-9-619). В некоторых аспектах антитело к FIXa или его антигенсвязывающая часть содержат последовательности CDR1, CDR2 и CDR3 VH, предусматривающие соответственно SEQ ID NO: 843, SEQ ID NO: 888 и SEQ ID NO: 933, и/или последовательности CDR1 VL, CDR2 VL и CDR3 VL, предусматривающие соответственно SEQ ID NO: 950, SEQ ID NO: 995 и SEQ ID NO: 1040, или соответственно (ii) антитело к FIXa или его антигенсвязывающая часть содержат последовательности CDR1, CDR2 и CDR3 VH, предусматривающие соответственно SEQ ID NO: 844, SEQ ID NO: 889 и SEQ ID NO: 934, и/или последовательности CDR1 VL, CDR2 VL и CDR3 VL, предусматривающие соответственно SEQ ID NO: 950, SEQ ID NO: 995 и SEQ ID NO: 1040 (BIIB-9-1335 и BIIB-9-1336). Антитело к FIXa или его антигенсвязывающая часть содержат VH и VL, где VH содержит аминокислотную последовательность, которая на по меньшей мере приблизительно 80%, по меньшей мере приблизительно 85%, по меньшей мере приблизительно 90%, по меньшей мере приблизительно 95%, по меньшей мере приблизительно

96%, по меньшей мере приблизительно 97%, по меньшей мере приблизительно 98%, по меньшей мере приблизительно 99% или приблизительно 100% идентична аминокислотной последовательности, выбранной из группы, состоящей из SEQ ID NOs: 1, 3, 5, 7, 9, 11, 13, 15, 17, 19, 21, 23, 25, 27, 29, 31, 33, 35, 37, 39, 41, 43, 45, 47, 49, 51, 53, 55, 57, 59, 61, 63, 65, 67, 69, 71, 73, 75, 77, 79, 81, 83, 85, 87, 89, 91, 93, 95, 97, 99, 101, 103, 105, 107, 109, 111, 113, 115, 117, 119, 121, 123, 125, 127, 129, 131, 133, 135, 137, 139, 141, 143, 145, 147, 149, 151, 153, 155, 157, 159, 161, 163, 165, 167, 169, 171, 173, 175, 177, 179, и 181. В некоторых аспектах антитело к FIXa или его антигенсвязывающая часть содержат VH и VL, где VL содержит аминокислотную последовательность, которая на по меньшей мере приблизительно 80%, по меньшей мере приблизительно 85%, по меньшей мере приблизительно 90%, по меньшей мере приблизительно 95%, по меньшей мере приблизительно 96%, по меньшей мере приблизительно 97%, по меньшей мере приблизительно 98%, по меньшей мере приблизительно 99% или приблизительно 100% идентична аминокислотной последовательности, выбранной из группы, состоящей из SEQ ID NOs: 191, 193, 195, 197, 199, 201, 203, 205, 207, 209, 211, 213, 215, 217, 219, 221, 223, 225, 227, 229, 231, 233, 235, 237, 239, 241, 243, 245, 247, 249, 251, 253, 255, 257, 259, 261, 263, 265, 267, 269, 271, 273, 275, 277, 279, 281, 283, 285, 287, 289, 291, 293, 295, 297, 299, 301, 303, 305, 307, 309, 311, 313, 315, 317, 319, 321, 323, 325, 327, 329, 331, 333, 335, 337, 339, 341, 343, 345, 347, 349, 351, 353, 355, 357, 359, 361, 363, 365, и 367. В некоторых аспектах антитело к FIXa или его антигенсвязывающая часть содержат VH и VL, где VH получена из последовательности зародышевого типа VH1-46,0, VH1-46,4, VH1-46,5, VH1-46,7, VH1-46,9, VH1-69,9, VH3-07,0, VH3-21,0, VH3-21,2, VH3-23,0, VH3-23,1, VH4-31,0, VH4-34,0, VH4-39,0, VH4-39,2, VH4-39,3, VH4-39,5, VH4-39,6, VH4-39,8, VH4-59,6, VH4-0B.4, или VH4-0B.6. В некоторых аспектах антитело к FIXa или его антигенсвязывающая часть содержат VH и VL, где VL получена из последовательности зародышевого типа VK1-05,0, VK1-05,6, VK1-05,9, VK1-05,21, VK1-12,0, VK1-12,3, VK1-33,0, VK1-33,1, VK1-

33,2, VK1-33,8, VK1-33,10, VK1-39,0, VK1-39,6, VK2-28,0, VK2-28,1, VK3-11,0, VK3-11,2, VK3-11,6, VK3-11,10, VK3-11,14, VK3-15,0, VK3-15,6, VK3-15,8, VK3-15,11, VK3-15,20, VK3-15,26, VK3-20,0, VK3-20,4, VK3-20,5, VK3-20,8, или VK4-01,0. В некоторых аспектах антитело к FIXa или его антигенсвязывающая часть содержат VH и VL, где (a1) VH и VL содержат соответственно SEQ ID NO: 31 и 221 (BIIB-9-484); (a2) VH и VL содержат соответственно SEQ ID NO: 19 и 209 (BIIB-9-440); (a3) VH и VL содержат соответственно SEQ ID NO: 115 и 301 (BIIB-9-882); (a4) VH и VL содержат соответственно SEQ ID NO: 23 и 213 (BIIB-9-460); (a5) VH и VL содержат соответственно SEQ ID NO: 127 и 313 (BIIB-9-433); (a6) VH и VL содержат соответственно SEQ ID NO: 45 и 235 (BIIB-9-619); (a7) VH и VL содержат соответственно SEQ ID NO: 185 и 371 (BIIB-9-578); (a8) VH и VL содержат соответственно SEQ ID NO: 87 и 221 (BIIB-9-1335); или (a9) VH и VL содержат соответственно SEQ ID NO: 89 и 221 (BIIB-9-1336).

[9] В настоящем изобретении также предусмотрены выделенное антитело или его антигенсвязывающая часть, которые специфически связываются с FIXz ("антитело к FIXz или его антигенсвязывающая часть"), где антитело к FIXz или его антигенсвязывающая часть предпочтительно связываются с FIXz в присутствии свободного FIXa или FIXa-SM, и/или антитело к FIXz или его антигенсвязывающая часть связываются с FIXz с более высокой аффинностью связывания, чем аффинность связывания антитела к FIXz или его антигенсвязывающей части со свободным FIXa или FIXa-SM. В некоторых аспектах антитело к FIXz или его антигенсвязывающая часть перекрестно конкурируют с эталонным антителом, выбранным из группы, состоящей из антител, представленных на **фиг. 3D**. В некоторых аспектах антитело к FIXz или его антигенсвязывающая часть связываются с тем же эпитопом, что и эталонное антитело, выбранное из группы, состоящей из антител, представленных на **фиг. 3D**. В некоторых аспектах таким эталонным антителом является BIIB-9-578. В некоторых аспектах антитело к FIXz или его антигенсвязывающая часть содержат CDR1, CDR2 и CDR3, где CDR3 предусматривает CDR3 VH, выбранную из группы, состоящей из CDR3 VH, представленных на **фиг. 3D**, или CDR3 VH с одной или двумя

мутациями. В некоторых аспектах CDR3 содержит ARDKYQDYSFDI (SEQ ID NO: 1355, ВІІВ-9-578). В некоторых аспектах антитело к FIXz или его антигенсвязывающая часть содержат CDR1, CDR2 и CDR3, где CDR1 предусматривает CDR1 VH, выбранную из группы, состоящей из CDR1 VH, представленных на **фиг. 3D**, или CDR1 VH с одной или двумя мутациями. В некоторых аспектах антитело к FIXz или его антигенсвязывающая часть содержат CDR1, CDR2 и CDR3 VH, где CDR2 предусматривает CDR2 VH, выбранную из группы, состоящей из CDR2 VH, представленных на **фиг. 3D**, или CDR2 VH с одной или двумя мутациями. В некоторых аспектах антитело к FIXz или его антигенсвязывающая часть содержат CDR1, CDR2 и CDR3 VL, где CDR1 предусматривает CDR1 VL, выбранную из группы, состоящей из CDR1 VL, представленных на **фиг. 3D**, или CDR1 VL с одной или двумя мутациями. В некоторых аспектах антитело к FIXz или его антигенсвязывающая часть содержат CDR1, CDR2 и CDR3 VL, где CDR2 предусматривает CDR2 VL, выбранную из группы, состоящей из CDR2 VL, представленных на **фиг. 3D**, или CDR2 VL с одной или двумя мутациями. В некоторых аспектах антитело к FIXz или его антигенсвязывающая часть содержат CDR1, CDR2 и CDR3 VL, где CDR3 предусматривает CDR3 VL, выбранную из группы, состоящей из CDR3 VL, представленных на **фиг. 3D**, или CDR3 VL с одной или двумя мутациями. В некоторых аспектах антитело к FIX выбрано из группы, состоящей из IgG1, IgG2, IgG3, IgG4 или их варианта. В некоторых аспектах антитело к FIX представляет собой антитело IgG4. В некоторых аспектах антитело к FIX содержит не имеющий эффекторных функций Fc IgG4. В некоторых аспектах антитело к FIX или его антигенсвязывающая часть содержат константную область тяжелой цепи. В некоторых аспектах антитело к FIX представляет собой человеческое антитело, сконструированное антитело или гуманизированное антитело. В некоторых аспектах антигенсвязывающая часть антитела к FIX предусматривает Fab, Fab', F(ab')₂, Fv или одноцепочечный Fv (scFv).

[10] В настоящем изобретении также предусмотрена биспецифическая молекула, содержащая антитело к FIX или его антигенсвязывающую часть, раскрытые в данном документе, связанные с молекулой, обладающей второй специфичностью

связывания. Также предусмотрена нуклеиновая кислота, кодирующая переменную область тяжелой и/или легкой цепи антитела к FIX или его антигенсвязывающей части, раскрытых в данном документе, или биспецифическую молекулу, содержащую антитело к FIX или его антигенсвязывающую часть, раскрытые в данном документе. Также предусмотрен вектор экспрессии, содержащий кодирующую молекулу нуклеиновой кислоты, раскрытую в данном документе. Также предусмотрена клетка, трансформированная вектором экспрессии, раскрытым в данном документе. В настоящем изобретении также предусмотрен иммуноконъюгат, содержащий любое антитело или его антигенсвязывающую часть, раскрытые в данном документе, или биспецифическую молекулу, раскрытую в данном документе, связанные со средством. В настоящем изобретении также предусмотрена композиция, содержащая (i) антитело, раскрытое в данном документе, или его антигенсвязывающую часть, биспецифическую молекулу, раскрытую в данном документе, или иммуноконъюгат, раскрытый в данном документе, и (ii) носитель. Также предусмотрен набор, содержащий (i) антитело, раскрытое в данном документе, или его антигенсвязывающую часть, биспецифическую молекулу, раскрытую в данном документе, или иммуноконъюгат, раскрытый в данном документе, и (ii) инструкции по применению.

[11] В настоящем изобретении также предусмотрен способ получения антитела к FIX или его антигенсвязывающей части, включающий обеспечение экспрессии антитела или его антигенсвязывающей части в клетке и выделение антитела или его антигенсвязывающей части из клетки. Также предусмотрен способ измерения уровня активированного FIX у субъекта, нуждающегося в этом, включающий приведение в контакт антитела к FIXa, раскрытого в данном документе, или его антигенсвязывающей части с образцом, полученным от субъекта, в подходящих условиях и измерение связывания антитела к FIXa или его антигенсвязывающей части с FIXa в образце. В некоторых аспектах образцом является кровь или сыворотка крови.

[12] В настоящем изобретении предусмотрены выделенное антитело или его антигенсвязывающая часть, которые специфически

связываются с зимогеном фактора X (FXz) ("антитело к FXz или его антигенсвязывающая часть"), где антитело к FXz или его антигенсвязывающая часть предпочтительно связываются с FXz в присутствии FXz и активированного фактора X (FXa). В некоторых аспектах антитело к FXz или его антигенсвязывающая часть связываются с FXz с более высокой аффинностью связывания, чем аффинность связывания антитела или его антигенсвязывающей части с FXa. Также предусмотрены выделенное антитело к FXz или его антигенсвязывающая часть, которые связываются с FXz с более высокой аффинностью связывания, чем аффинность связывания антитела или его антигенсвязывающей части с FXa. В некоторых аспектах антитело к FXz или его антигенсвязывающая часть связываются с FXz с K_D , составляющей приблизительно 100 нМ или меньше, приблизительно 90 нМ или меньше, приблизительно 80 нМ или меньше, приблизительно 70 нМ или меньше, приблизительно 60 нМ или меньше, приблизительно 50 нМ или меньше, приблизительно 40 нМ или меньше, приблизительно 30 нМ или меньше, приблизительно 20 нМ или меньше, приблизительно 10 нМ или меньше, приблизительно 9 нМ или меньше, приблизительно 8 нМ или меньше, приблизительно 7 нМ или меньше, приблизительно 6 нМ или меньше, приблизительно 5 нМ или меньше, приблизительно 4 нМ или меньше, приблизительно 3 нМ или меньше, приблизительно 2 нМ или меньше, приблизительно 1 нМ или меньше, как измерено с помощью BLI. В некоторых аспектах FXa представляет собой свободный FXa или FXa, ковалентно связанный с EGR-СМК (FIXa-SM). В некоторых аспектах FXz предусматривает неактивируемый фактор X (FXn). В некоторых аспектах антитело к FXz или его антигенсвязывающая часть перекрестно конкурируют с эталонным антителом, выбранным из группы, состоящей из антител, представленных на **фиг. 12А** и **фиг. 12В**. В некоторых аспектах антитело к FXz или его антигенсвязывающая часть связываются с тем же эпитопом, что и эталонное антитело, выбранное из группы, состоящей из антител, представленных на **фиг. 12А** и **фиг. 12В**. В некоторых аспектах антитело к FXz или его антигенсвязывающая часть связываются с тем же эпитопом, что и эталонное антитело, выбранное из группы, состоящей из ВІІВ-12-915, ВІІВ-12-917, ВІІВ-12-932 и любой их

комбинации. В некоторых аспектах антитело к FXz или его антигенсвязывающая часть содержат CDR1, CDR2 и CDR3, где CDR3 предусматривает CDR3 VH, выбранную из группы, состоящей из CDR3 VH, представленных на **фиг. 12А** и **фиг. 12В**, или CDR3 VH с одной или двумя мутациями. В некоторых аспектах антитело к FXz или его антигенсвязывающая часть содержат CDR1, CDR2 и CDR3, где CDR3 содержит $ARX_1X_2X_3RX_4X_5X_6X_7FDX_8$ (SEQ ID NO: 766), где X_1 представляет собой G или L, X_2 представляет собой R или G, X_3 представляет собой F или Y, X_4 представляет собой P или G, X_5 представляет собой R или A, X_6 представляет собой G или S, X_7 представляет собой R или A, и X_8 представляет собой Y или I. В некоторых аспектах антитело к FXz или его антигенсвязывающая часть содержат CDR1, CDR2 и CDR3, где CDR3 содержит ARGFRPRGRFDY (SEQ ID NO: 1575, BIIB-12-917), ARLGYRGASAFDI (SEQ ID NO: 1589, BIIB-12-932) или ARVGGGYANP (SEQ ID NO: 1573, BIIB-12-915). В некоторых аспектах антитело к FXz или его антигенсвязывающая часть содержат CDR1, CDR2 и CDR3 VH, где CDR1 предусматривает CDR1 VH, выбранную из группы, состоящей из CDR1 VH, представленных на **фиг. 12А** и **фиг. 12В**, или CDR1 VH с одной или двумя мутациями. В некоторых аспектах антитело к FXz или его антигенсвязывающая часть содержат CDR1, CDR2 и CDR3 VH, где CDR2 предусматривает CDR2 VH, выбранную из группы, состоящей из CDR2 VH, представленных на **фиг. 12А** и **фиг. 12В**, или CDR2 VH с одной или двумя мутациями. В некоторых аспектах антитело к FXz или его антигенсвязывающая часть содержат CDR1, CDR2 и CDR3 VL, где CDR1 предусматривает CDR1 VL, выбранную из группы, состоящей из CDR1 VL, представленных на **фиг. 12А** и **фиг. 12В**, или CDR1 VL с одной или двумя мутациями. В некоторых аспектах антитело к FXz или его антигенсвязывающая часть содержат CDR1, CDR2 и CDR3 VL, где CDR2 предусматривает CDR2 VL, выбранную из группы, состоящей из CDR2 VL, представленных на **фиг. 12А** и **фиг. 12В**, или CDR2 VL с одной или двумя мутациями. В некоторых аспектах антитело к FXz или его антигенсвязывающая часть содержат CDR1, CDR2 и CDR3 VL, где CDR3 предусматривает CDR3 VL, выбранную из группы, состоящей из CDR3 VL, представленных на **фиг. 12А** и **фиг. 12В**, или CDR3 VL с одной или двумя мутациями.

[13] В настоящем изобретении также предусмотрены выделенное антитело или его антигенсвязывающая часть, которые специфически связываются с FXz, содержащие CDR1, CDR2 и CDR3 VH и CDR1, CDR2 и CDR3 VL, где CDR1, CDR2 и CDR3 VH и CDR1, CDR2 и CDR3 VL предусматривают CDR1, CDR2 и CDR3 VH и CDR1, CDR2 и CDR3 VL, представленные соответственно на **фиг. 12А** и **фиг. 12В**. В некоторых аспектах антитело к FXz или его антигенсвязывающая часть содержат последовательности CDR1, CDR2 и CDR3 VH, предусматривающие соответственно SEQ ID NO: 1393, 1483 или 1573, и/или последовательности CDR1 VL, CDR2 VL и CDR3 VL, предусматривающие соответственно SEQ ID NO: 1663, 1753 или 1843 (BIIB-12-915). В некоторых аспектах антитело к FXz или его антигенсвязывающая часть содержат последовательности CDR1, CDR2 и CDR3 VH, предусматривающие соответственно SEQ ID NO: 1395, 1485 или 1575, и/или последовательности CDR1 VL, CDR2 VL и CDR3 VL, предусматривающие соответственно SEQ ID NO: 1665, 1755 или 1845 (BIIB-12-917). В некоторых аспектах антитело к FXz или его антигенсвязывающая часть содержат последовательности CDR1, CDR2 и CDR3 VH, предусматривающие соответственно SEQ ID NO: 1409, 1499 или 1589, и/или последовательности CDR1 VL, CDR2 VL и CDR3 VL, предусматривающие соответственно SEQ ID NO: 1679, 1769 или 1859 (BIIB-12-932). В некоторых аспектах антитело к FXz или его антигенсвязывающая часть содержат VH и VL, где VH содержит аминокислотную последовательность, которая на по меньшей мере приблизительно 80%, по меньшей мере приблизительно 85%, по меньшей мере приблизительно 90%, по меньшей мере приблизительно 95%, по меньшей мере приблизительно 96%, по меньшей мере приблизительно 97%, по меньшей мере приблизительно 98%, по меньшей мере приблизительно 99% или приблизительно 100% идентична аминокислотной последовательности, выбранной из группы, состоящей из SEQ ID NOs: 377, 379, 381, 383, 385, 387, 389, 391, 393, 395, 397, 399, 401, 403, 405, 407, 409, 411, 413, 415, 417, 419, 421, 423, 425, 427, 429, 431, 433, 435, 437, 439, 441, 443, 445, 447, 449, 451, 453, 455, 457, 459, 461, 463, 465, 467, 469, 471, 473, 475, 477, 479, 481, 483, 485, 487, 489, 491, 493, 495, 497, 499, 501, 503, 505, 507, 509, 511, 513, 515, 517,

519, 521, 523, 525, 527, 529, 531, 533, 535, 537, 539, 541, 543, 545, 547, 549, 551, 553, и 555. В некоторых аспектах антитело к FXz или его антигенсвязывающая часть содержат VH и VL, где VL содержит аминокислотную последовательность, которая на по меньшей мере приблизительно 80%, по меньшей мере приблизительно 85%, по меньшей мере приблизительно 90%, по меньшей мере приблизительно 95%, по меньшей мере приблизительно 96%, по меньшей мере приблизительно 97%, по меньшей мере приблизительно 98%, по меньшей мере приблизительно 99% или приблизительно 100% идентична аминокислотной последовательности, выбранной из группы, состоящей из SEQ ID NOs: 565, 567, 569, 571, 573, 575, 579, 581, 583, 585, 587, 589, 591, 593, 595, 597, 599, 601, 603, 605, 607, 609, 611, 613, 615, 617, 619, 621, 623, 625, 627, 629, 631, 633, 635, 637, 639, 641, 643, 645, 647, 649, 651, 653, 655, 657, 659, 661, 663, 665, 667, 669, 671, 673, 675, 677, 679, 681, 683, 685, 687, 689, 691, 693, 695, 697, 699, 701, 703, 705, 707, 709, 711, 713, 715, 717, 719, 721, 723, 725, 727, 729, 731, 733, 735, 737, 739, 741, и 743. В некоторых аспектах антитело к FXz или его антигенсвязывающая часть содержат VH и VL, где VH получена из последовательности зародышевого типа VH1-18,0, VH1-18,1, VH1-18,8, VH1-46,0, VH1-46,4, VH1-46,5, VH1-46,6, VH1-46,7, VH1-46,8, VH1-46,9, VH3-21,0, VH3-23,0, VH3-23,2, VH3-23,6, VH3-30,0, VH4-31,5, VH4-39,0, VH4-39,5, VH4-0B.4, или VH5-51,1. В некоторых аспектах антитело к FXz или его антигенсвязывающая часть содержат VH и VL, где VL получена из последовательности зародышевого типа VK1-05,6, VK1-05,12, VK1-12,0, VK1-12,4, VK1-12,7, VK1-12,10, VK1-12,15, VK1-39,0, VK1-39,3, VK1-39,15, VK2-28,0, VK2-28,1, VK2-28,5, VK3-11,0, VK3-11,2, VK3-11,6, VK3-11,14, VK3-15,0, VK3-15,8, VK3-15,10, VK3-20,0, VK3-20,1, VK3-20,4, VK3-20,5, VK4-01,0, VK4-01,4, VK4-01,20. В некоторых аспектах антитело к FX или его антигенсвязывающая часть содержат VH и VL, где (b1) VH и VL содержат соответственно SEQ ID NO: 423 и 611 (BIIB-12-915); (b2) VH и VL содержат соответственно SEQ ID NO: 427 и 615 (BIIB-12-917); или

(b3) VH и VL содержат соответственно SEQ ID NO: 455 и 643

(ВІІВ-12-932).

[14] В настоящем изобретении также предусмотрены выделенное антитело или его антигенсвязывающая часть, которые специфически связываются с активированным фактором X (FXa) ("антитело к FXa или его антигенсвязывающая часть"), где антитело к FXa или его антигенсвязывающая часть предпочтительно связываются с FXa в присутствии FXz и FXa и/или связываются с FXa с более высокой аффинностью связывания, чем аффинность связывания антитела или его антигенсвязывающей части с FXz. В некоторых аспектах антитело к FXa или его антигенсвязывающая часть перекрестно конкурируют с эталонным антителом, выбранным из группы, состоящей из антител, представленных на **фиг. 12С**. В некоторых аспектах антитело к FXa или его антигенсвязывающая часть связываются с тем же эпитопом, что и эталонное антитело, выбранное из группы, состоящей из антител, представленных на **фиг. 12С**. В некоторых аспектах антитело к FXa или его антигенсвязывающая часть связываются с тем же эпитопом, что и эталонное антитело, выбранное из группы, состоящей из ВІІВ-12-925. В некоторых аспектах антитело к FXa или его антигенсвязывающая часть содержат CDR1, CDR2 и CDR3, где CDR3 предусматривает CDR3 VH, выбранную из группы, состоящей из CDR3 VH, представленных на **фиг. 12С**, или CDR3 VH с одной или двумя мутациями. В некоторых аспектах антитело к FXa или его антигенсвязывающая часть содержат CDR1, CDR2 и CDR3, где CDR3 содержит AKGPRYYWYSWYFDL (SEQ ID NO: 1919, ВІІВ-12-925). В некоторых аспектах антитело к FXa или его антигенсвязывающая часть содержат CDR1, CDR2 и CDR3 VH, где CDR1 предусматривает CDR1 VH, выбранную из группы, состоящей из CDR1 VH, представленных на **фиг. 12С**, или CDR1 VH с одной или двумя мутациями. В некоторых аспектах антитело к FXa или его антигенсвязывающая часть содержат CDR1, CDR2 и CDR3 VH, где CDR2 предусматривает CDR2 VH, выбранную из группы, состоящей из CDR2 VH, представленных на **фиг. 12С**, или CDR2 VH с одной или двумя мутациями. В некоторых аспектах антитело к FXa или его антигенсвязывающая часть содержат CDR1, CDR2 и CDR3 VL, где CDR1 предусматривает CDR1 VL, выбранную из группы, состоящей из CDR1

VL, представленных на **фиг. 12С**, или CDR1 VL с одной или двумя мутациями. В некоторых аспектах антитело к FXa или его антигенсвязывающая часть содержат CDR1, CDR2 и CDR3 VL, где CDR2 предусматривает CDR2 VL, выбранную из группы, состоящей из CDR2 VL, представленных на **фиг. 12С**, или CDR2 VL с одной или двумя мутациями. В некоторых аспектах антитело к FXa или его антигенсвязывающая часть содержат CDR1, CDR2 и CDR3 VL, где CDR3 предусматривает CDR3 VL, выбранную из группы, состоящей из CDR3 VL, представленных на **фиг. 12С**, или CDR3 VL с одной или двумя мутациями.

[15] В настоящем изобретении также предусмотрены выделенное антитело или его антигенсвязывающая часть, которые специфически связываются с FXa, содержащие CDR1, CDR2 и CDR3 VH и CDR1, CDR2 и CDR3 VL, где CDR1, CDR2 и CDR3 VH и CDR1, CDR2 и CDR3 VL предусматривают CDR1, CDR2 и CDR3 VH и CDR1, CDR2 и CDR3 VL, представленные соответственно на **фиг. 12С**. В некоторых аспектах антитело к FXa или его антигенсвязывающая часть содержат последовательности CDR1, CDR2 и CDR3 VH, предусматривающие соответственно SEQ ID NO: 1911, 1915 или 1919, и/или последовательности CDR1 VL, CDR2 VL и CDR3 VL, предусматривающие соответственно SEQ ID NO: 1923, 1927 или 1931 (BIIB-12-925). В некоторых аспектах антитело к FXa или его антигенсвязывающая часть содержат VH и VL, где VH и VL содержат соответственно SEQ ID NO: 559 и 747 (BIIB-12-925). В некоторых аспектах антитело к FX или его антигенсвязывающая часть выбраны из группы, состоящей из IgG1, IgG2, IgG3, IgG4 или их варианта. В некоторых аспектах антитело к FX или его антигенсвязывающая часть представляют собой антитело IgG4. В некоторых аспектах антитело к FX или его антигенсвязывающая часть содержат не имеющий эффекторных функций Fc IgG4. В некоторых аспектах антитело к FX или его антигенсвязывающая часть содержат константную область тяжелой цепи. В некоторых аспектах антитело к FX представляет собой человеческое антитело, сконструированное антитело или гуманизированное антитело. В некоторых аспектах его антигенсвязывающая часть предусматривает Fab, Fab', F(ab')₂, Fv или одноцепочечный Fv (scFv). В настоящем изобретении также

предусмотрена биспецифическая молекула, содержащая антитело к FX, раскрытое в данном документе, связанное с молекулой, обладающей второй специфичностью связывания. Также предусмотрена нуклеиновая кислота, кодирующая переменную область тяжелой и/или легкой цепи антитела к FX, раскрытого в данном документе, или его антигенсвязывающей части, или биспецифическую молекулу, содержащую антитело к FX или его антигенсвязывающую часть, раскрытые в данном документе. Также предусмотрен вектор экспрессии, содержащий молекулу нуклеиновой кислоты. Также предусмотрена клетка, трансформированная вектором экспрессии. Также предусмотрен иммуноконъюгат, содержащий антитело или его антигенсвязывающую часть или биспецифическую молекулу, связанные со средством. Также предусмотрена композиция, содержащая (i) антитело или его антигенсвязывающую часть, или биспецифическую молекулу, или иммуноконъюгат и (ii) носитель. Также предусмотрен набор, содержащий (i) антитело или его антигенсвязывающую часть, или биспецифическую молекулу, или иммуноконъюгат и (ii) инструкции по применению. Также предусмотрен способ получения антитела к FX или его антигенсвязывающей части, включающий обеспечение экспрессии антитела или его антигенсвязывающей части в клетке и выделение антитела или его антигенсвязывающей части из клетки.

[16] В настоящем изобретении также предусмотрен способ измерения уровня зимогена FX (FXz) у субъекта, нуждающегося в этом, включающий приведение в контакт антитела к FX или его антигенсвязывающей части, раскрытых в данном документе, с образцом, полученным от субъекта, в подходящих условиях и измерение связывания антитела к FX или его антигенсвязывающей части с FXz в образце. В некоторых аспектах образцом является кровь или сыворотка крови от субъекта. В настоящем изобретении также предусмотрена биспецифическая молекула, содержащая (i) антитело к FIX или его антигенсвязывающую часть, раскрытые в данном документе, и (ii) антитело к FX или его антигенсвязывающую часть, раскрытые в данном документе. В некоторых аспектах биспецифическая молекула перекрестно конкурирует с эталонным биспецифическим антителом, где эталонное

биспецифическое антитело содержит VH и VL антитела к FIX, выбранного из группы, состоящей из антител к FIX, представленных на **фиг. 3А, фиг. 3В, фиг. 3С и фиг. 3D**, и VH и VL антитела к FX, выбранного из группы, состоящей из антител к FX, представленных на **фиг. 12А, фиг. 12В и фиг. 12С**. В некоторых аспектах биспецифическая молекула связывается с тем же эпитопом, что и эталонное биспецифическое антитело, где эталонное биспецифическое антитело содержит VH и VL антитела к FIX, выбранного из группы, состоящей из антител к FIX, представленных на **фиг. 3А, фиг. 3В, фиг. 3С и фиг. 3D**, и VH и VL антитела к FX, выбранного из группы, состоящей из антител к FX, представленных на **фиг. 12А, фиг. 12В и фиг. 12С**. В некоторых из аспектов биспецифических молекул, раскрытых в данном документе, (i) антитело к FIX или его антигенсвязывающая часть содержат CDR1, CDR2 и CDR3 VH и CDR1, CDR2 и CDR3 VL, где CDR1, CDR2 и CDR3 VH и CDR1, CDR2 и CDR3 VL выбраны из группы, состоящей из CDR1 VH, CDR2 VH и CDR3 VH и CDR1 VL, CDR2 VL и CDR3 VL антител к FIX (BIIB-9), представленных на **фиг. 16А, фиг. 16В, фиг. 16С и фиг. 16D**; и (ii) антитело к FX или его антигенсвязывающая часть содержат CDR1, CDR2 и CDR3 VH и CDR1, CDR2 и CDR3 VL, где CDR1, CDR2 и CDR3 VH и CDR1, CDR2 и CDR3 VL выбраны из группы, состоящей из CDR1 VH, CDR2 VH и CDR3 VH и CDR1 VL, CDR2 VL и CDR3 VL антител к FX (BIIB-12), представленных на **фиг. 16А, фиг. 16В, фиг. 16С и фиг. 16D**. В некоторых аспектах биспецифической молекулы, раскрытой в данном документе, (a) антитело к FIX или его антигенсвязывающая часть содержат (a1) последовательности CDR1, CDR2 и CDR3 VH, предусматривающие соответственно SEQ ID NO: 815, 860 или 905, и/или последовательности CDR1 VL, CDR2 VL и CDR3 VL, предусматривающие соответственно SEQ ID NO: 950, 995 или 1040 (BIIB-9-484); (a2) последовательности CDR1, CDR2 и CDR3 VH, предусматривающие соответственно SEQ ID NO: 822, 867 и 912, и/или последовательности CDR1, CDR2 и CDR3 VL, предусматривающие соответственно SEQ ID NO: 957, 1002 и 1047 (BIIB-9-619); (a3) последовательности CDR1, CDR2 и CDR3 VH, предусматривающие соответственно SEQ ID NO: 1347, 1351 и 1355, и/или последовательности CDR1, CDR2 и CDR3 VL, предусматривающие

соответственно SEQ ID NO: 1359, 1363 и 1367 (BIIB-9-578); (a4) последовательности CDR1, CDR2 и CDR3 VH, предусматривающие соответственно SEQ ID NO: 843, 888 и 933, и/или последовательности CDR1, CDR2 и CDR3 VL, предусматривающие соответственно SEQ ID NO: 978, 1023 и 1068 (BIIB-9-1335); или (a5) последовательности CDR1, CDR2 и CDR3 VH, предусматривающие соответственно SEQ ID NO: 844, 889 и 934, и/или последовательности CDR1, CDR2 и CDR3 VL, предусматривающие соответственно SEQ ID NO: 979, 1024 и 1069 (BIIB-9-1336); и (b) антитело к FX или его антигенсвязывающая часть содержат (b1) последовательности CDR1, CDR2 и CDR3 VH, предусматривающие соответственно SEQ ID NO: 1393, 1483 и 1573, и/или последовательности CDR1, CDR2 и CDR3 VL, предусматривающие соответственно SEQ ID NO: 1663, 1753 и 1843 (BIIB-12-915); (b2) последовательности CDR1, CDR2 и CDR3 VH, предусматривающие соответственно SEQ ID NO: 1395, 1485 и 1575, и/или последовательности CDR1, CDR2 и CDR3 VL, предусматривающие соответственно SEQ ID NO: 1665, 1755 и 1845 (BIIB-12-917); (b3) последовательности CDR1, CDR2 и CDR3 VH, предусматривающие соответственно SEQ ID NO: 1911, 1915 и 1919, и/или последовательности CDR1, CDR2 и CDR3 VL, предусматривающие соответственно SEQ ID NO: 1923, 1927 и 1931 (BIIB-12-925); (b4) последовательности CDR1, CDR2 и CDR3 VH, предусматривающие соответственно SEQ ID NO: 1409, 1499 и 1589, и/или последовательности CDR1, CDR2 и CDR3 VL, предусматривающие соответственно SEQ ID NO: 1679, 1769 и 1859 (BIIB-12-932); или (b5) последовательности CDR1, CDR2 и CDR3 VH, предусматривающие соответственно SEQ ID NO: 1433, 1523 и 1613, и/или последовательности CDR1, CDR2 и CDR3 VL, предусматривающие соответственно SEQ ID NO: 1703, 1793 и 1883 (BIIB-12-1306). В некоторых аспектах биспецифической молекулы, раскрытой в данном документе, (a) антитело к FIX или его антигенсвязывающая часть содержат (a1) VH и VL, содержащие соответственно SEQ ID NO: 31 и 221 (BIIB-9-484); (a2) VH и VL, содержащие соответственно SEQ ID NO: 45 и 235 (BIIB-9-619); (a3) VH и VL, содержащие соответственно SEQ ID NO: 185 и 371 (BIIB-9-578); (a4) VH и VL,

содержащие соответственно SEQ ID NO: 87 и 221 (BIIB-9-1335); или (a5) VH и VL, содержащие соответственно SEQ ID NO: 89 и 221 (BIIB-9-1336); и (b) антитело к FX или его антигенсвязывающая часть содержат (b1) VH и VL, содержащие соответственно SEQ ID NO: 423 и 611 (BIIB-12-915); (b2) VH и VL, содержащие соответственно SEQ ID NO: 427 и 615 (BIIB-12-917); (b3) VH и VL, содержащие соответственно SEQ ID NO: 559 и 747 (BIIB-12-925); (b4) VH и VL, содержащие соответственно SEQ ID NO: 455 и 643 (BIIB-12-932); или (b5) VH и VL, содержащие соответственно SEQ ID NO: 503 и 691 (BIIB-12-1306). В некоторых аспектах биспецифической молекулы, раскрытой в данном документе, (i) антитело к FIX или его антигенсвязывающая часть содержат VH и VL, содержащие соответственно SEQ ID NO: 31 и 221 (BIIB-9-484); и антитело к FX или его антигенсвязывающая часть содержат VH и VL, содержащие соответственно SEQ ID NO: 423 и 611 (BIIB-12-915); или (ii) антитело к FIX или его антигенсвязывающая часть содержат VH и VL, содержащие соответственно SEQ ID NO: 31 и 221 (BIIB-9-484); и антитело к FX или его антигенсвязывающая часть содержат VH и VL, содержащие соответственно SEQ ID NO: 427 и 615 (BIIB-12-917); или (iii) антитело к FIX или его антигенсвязывающая часть содержат VH и VL, содержащие соответственно SEQ ID NO: 31 и 221 (BIIB-9-484); и антитело к FX или его антигенсвязывающая часть содержат VH и VL, содержащие соответственно SEQ ID NO: 559 и 747 (BIIB-12-925); или (iv) антитело к FIX или его антигенсвязывающая часть содержат VH и VL, содержащие соответственно SEQ ID NO: 31 и 221 (BIIB-9-484); и антитело к FX или его антигенсвязывающая часть содержат VH и VL, содержащие соответственно SEQ ID NO: 455 и 643 (BIIB-12-932); или (v) антитело к FIX или его антигенсвязывающая часть содержат VH и VL, содержащие соответственно SEQ ID NO: 185 и 371 (BIIB-9-578); и антитело к FX или его антигенсвязывающая часть содержат VH и VL, содержащие соответственно SEQ ID NO: 423 и 611 (BIIB-12-915); или (vi) антитело к FIX или его антигенсвязывающая часть содержат VH и VL, содержащие соответственно SEQ ID NO: 185 и 371 (BIIB-9-578); и антитело к FX или его антигенсвязывающая часть содержат VH и VL, содержащие

соответственно SEQ ID NO: 427 и 615 (BIIB-12-917); или (vii) антитело к FIX или его антигенсвязывающая часть содержат VH и VL, содержащие соответственно SEQ ID NO: 45 и 235 (BIIB-9-619); и антитело к FX или его антигенсвязывающая часть содержат VH и VL, содержащие соответственно SEQ ID NO: 427 и 615 (BIIB-12-917); или (viii) антитело к FIX или его антигенсвязывающая часть содержат VH и VL, содержащие соответственно SEQ ID NO: 45 и 235 (BIIB-9-619); и антитело к FX или его антигенсвязывающая часть содержат VH и VL, содержащие соответственно SEQ ID NO: 559 и 747 (BIIB-12-925). В некоторых аспектах биспецифическая молекула функционально имитирует кофактор, представляющий собой активированный фактор VIII (FVIIIa), в по меньшей мере одном анализе активности FVIIIa. В некоторых аспектах анализ активности FVIIIa выбран из хромогенного анализа образования FXa, одностадийного анализа свертывания крови или их комбинации. В некоторых аспектах достигаемая активность FVIIIa составляет по меньшей мере 10%, 20%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 100%, 110%, 120%, 130%, 140%, 150%, 160%, 170%, 180%, 190%, или 200% от активности, в ином случае достигаемой FVIII в том же анализе. В некоторых аспектах биспецифическая молекула способна обеспечивать образование тромбина из протромбина, фибрина из фибриногена и/или фибринового сгустка *in vitro* или *in vivo*. В некоторых аспектах биспецифическая молекула одновременно связывается как с FIXa, так и с FX, как определено с помощью BLI. В некоторых аспектах биспецифическая молекула относится к изотипу IgG. В некоторых аспектах изотип IgG относится к подклассу IgG1. В некоторых аспектах изотип IgG относится к подклассу IgG4. В некоторых аспектах биспецифическая молекула имеет формат биспецифического IgG и выбрана из группы, состоящей из антител, представленных в таблице 2. В некоторых аспектах биспецифическая молекула имеет формат биспецифического гетеродимера. В некоторых аспектах биспецифическая молекула содержит две разные тяжелые цепи и две разные легкие цепи. В некоторых аспектах биспецифическая молекула содержит две идентичные легкие цепи и две разные тяжелые цепи. В некоторых аспектах биспецифическая молекула может обеспечивать контроль

или снижение частоты возникновения эпизодов кровотечения у субъекта, имеющего гемофилию. В некоторых аспектах биспецифическая молекула может обеспечивать поддержание гомеостаза или у субъекта, имеющего гемофилию. В некоторых аспектах биспецифическая молекула может обеспечивать рутинную профилактику у субъекта, имеющего гемофилию. В некоторых аспектах у субъекта выработались или предположительно будут вырабатываться нейтрализующие антитела к фактору VIII.

[17] В настоящем изобретении также предусмотрен иммуноконъюгат, содержащий биспецифическую молекулу, раскрытую в данном документе, связанную со средством, например терапевтическим средством. Также предусмотрена композиция, содержащая (i) биспецифическую молекулу, раскрытую в данном документе, или иммуноконъюгат, содержащий биспецифическую молекулу, и (ii) носитель. Также предусмотрен набор, содержащий (i) биспецифическую молекулу, раскрытую в данном документе, или иммуноконъюгат, содержащий биспецифическую молекулу, и (ii) инструкции по применению. Также предусмотрена последовательность нуклеиновой кислоты, кодирующая биспецифическую молекулу, раскрытую в данном документе. Также предусмотрены вектор, содержащий нуклеиновую кислоту, и клетка-хозяин, содержащая вектор. В некоторых аспектах клетка-хозяин представляет собой прокариотическую клетку, эукариотическую клетку, клетку простейшего, клетку животного, клетку растения, клетку гриба, дрожжевую клетку, клетку Sf9, клетку млекопитающего, клетку птицы, клетку насекомого, клетку CHO, клетку HEK или клетку COS. Также предусмотрен способ получения биспецифической молекулы, раскрытой в данном документе, включающий культивирование клетки-хозяина, раскрытой в данном документе, в условиях, которые обеспечивают экспрессию биспецифической молекулы. В некоторых аспектах способ получения биспецифической молекулы, раскрытой в данном документе, дополнительно включает использование условий, которые увеличивают возможность гетеродимеризации.

[18] В настоящем изобретении также предусмотрен способ обеспечения активации FX у субъекта, нуждающегося в этом, включающий введение субъекту терапевтически эффективного

количества биспецифической молекулы, раскрытой в данном документе, или иммуноконъюгата, композиции, нуклеиновой кислоты, вектора или клетки-хозяина, раскрытых в данном документе, которые содержат или кодируют биспецифическую молекулу, раскрытую в данном документе.

[19] В настоящем изобретении также предусмотрен способ снижения частоты или степени эпизода кровотечения у субъекта, нуждающегося в этом, включающий введение субъекту эффективного количества биспецифической молекулы, раскрытой в данном документе, или иммуноконъюгата, композиции, нуклеиновой кислоты, вектора или клетки-хозяина, раскрытых в данном документе, которые содержат или кодируют биспецифическую молекулу, раскрытую в данном документе. В некоторых аспектах у субъекта выработался ингибитор фактора VIII ("FVIII") или имеется предрасположенность к его выработке. В некоторых аспектах ингибитор FVIII представляет собой нейтрализующее антитело к FVIII. В некоторых аспектах эпизод кровотечения является результатом гемартроза, кровотечения в мышцу, кровотечения в ротовой полости, кровоизлияния, кровоизлияния в мышцы, кровоизлияния в ротовую полость, травмы, травмы головы, желудочно-кишечного кровотечения, внутричерепного кровоизлияния, внутрибрюшного кровоизлияния, внутригрудного кровоизлияния, перелома кости, кровотечения в центральной нервной системе, кровотечения в заглоточное пространство, кровотечения в забрюшинное пространство, кровотечения во влагалище подвздошно-поясничной мышцы или любых их комбинаций.

[20] В настоящем изобретении также предусмотрен способ лечения нарушения свертывания крови у субъекта, нуждающегося в этом, включающий введение субъекту эффективного количества биспецифической молекулы, раскрытой в данном документе, или иммуноконъюгата, композиции, нуклеиновой кислоты, вектора или клетки-хозяина, раскрытых в данном документе, которые содержат или кодируют биспецифическую молекулу, раскрытую в данном документе. В некоторых аспектах нарушением свертывания крови является гемофилия А или гемофилия В. В некоторых аспектах субъектом является субъект-человек. В некоторых аспектах субъект

подвергается или подвергался заместительной терапии FVIII. В некоторых аспектах биспецифическую молекулу вводят в комбинации с терапией гемофилии. В некоторых аспектах терапия гемофилии представляет собой заместительную терапию FVIII. В некоторых аспектах биспецифическую молекулу, иммуноконъюгат, композицию, нуклеиновую кислоту, вектор или клетку-хозяина вводят до, во время или после осуществления терапии гемофилии. В некоторых аспектах биспецифическую молекулу, иммуноконъюгат, композицию, нуклеиновую кислоту, вектор или клетку-хозяина вводят внутривенно или подкожно. В некоторых аспектах введение биспецифической молекулы, иммуноконъюгата, композиции, нуклеиновой кислоты, вектора или клетки-хозяина обеспечивает снижение частоты эпизодов прорывного кровотечения, эпизодов спонтанного кровотечения или резкого кровотечения. В некоторых аспектах введение биспецифической молекулы, иммуноконъюгата, композиции, нуклеиновой кислоты, вектора или клетки-хозяина обеспечивает снижение годового показателя частоты кровотечения на 5%, 10%, 20%, 30% или 50%.

[21] В настоящем изобретении также предусмотрены антитело к FIXa или его антигенсвязывающая часть, которые связываются с тем же эпитопом, что и VIIB-9-1336. Также предусмотрены антитело к FIXa или его антигенсвязывающая часть, которые связываются с эпитопом, перекрывающимся с эпитопом VIIB-9-1336.

[22] В настоящем изобретении также предусмотрены антитело к FIXa или его антигенсвязывающая часть, которые связываются с областью эпитопа, содержащей по меньшей мере одну аминокислоту, расположенную между положениями, приведенными в соответствии с нумерацией для химотрипсиногена, (i) 91 и 101, (ii) 125 и 128, (iii) 165 и 179 или (iv) 232 и 241 в последовательности тяжелой цепи FIXa. Также предусмотрены антитело к FIXa или его антигенсвязывающая часть, которые связываются с эпитопом, содержащим по меньшей мере один из аминокислотных остатков, приведенных в соответствии с нумерацией для химотрипсиногена, H91, H92, N93, H101, D125, K126, E127, Y128, R165, Y177, N178, N179, S232, R233, Y234, V235, N236, W237, E240, и K241 последовательности тяжелой цепи FIXa. В некоторых аспектах

эпитоп содержит аминокислотные остатки, приведенные в соответствии с нумерацией для химотрипсिनогена, N93, R165, N178 и R233 последовательности тяжелой цепи FIXa. В других аспектах эпитоп содержит аминокислотные остатки, приведенные в соответствии с нумерацией для химотрипсिनогена, H91, H92, N93, H101, D125, K126, E127, Y128, R165, Y177, N178, N179, S232, R233, Y234, V235, N236, W237, E240, и K241 последовательности тяжелой цепи FIXa. В некоторых аспектах эпитоп не содержит по меньшей мере одного из аминокислотных остатков, приведенных в соответствии с нумерацией для химотрипсिनогена, N100, K132, Y137, R170, T172, F174, T175, H185, E202, и G205 последовательности тяжелой цепи FIXa. В некоторых аспектах эпитоп не содержит аминокислотных остатков, приведенных в соответствии с нумерацией для химотрипсिनогена, N100, K132, Y137, R170, T172, F174, T175, H185, E202, и G205 последовательности тяжелой цепи FIXa. В некоторых аспектах антитело к FIXa или его антигенсвязывающая часть связываются с по меньшей мере одним аминокислотным остатком в легкой цепи FIXa (SEQ ID NO: 756). В некоторых аспектах аминокислотный остаток в легкой цепи FIXa (SEQ ID NO: 756) представляет собой K100. В некоторых аспектах эпитоп перекрывается с участком связывания FVIIIa с FIXa. В некоторых аспектах антитело к FIXa или его антигенсвязывающая часть перекрестно конкурируют с FVIIIa за связывание с FIXa. В некоторых аспектах антитело к FIXa или его антигенсвязывающая часть блокируют связывание FVIIIa с FIXa.

[23] В некоторых аспектах антитело к FIXa или его антигенсвязывающая часть, раскрытые в данном документе, которые специфически связываются с FIXa, содержат CDR1, CDR2 и CDR3 VH и CDR1, CDR2 и CDR3 VL, где (i) CDR1 VH предусматривает CDR1 VH, выбранную из группы, состоящей из CDR1 VH, представленных в таблице 7, или CDR1 VH с одной или двумя мутациями; и/или (ii) CDR2 VH предусматривает CDR2 VH, выбранную из группы, состоящей из CDR2 VH, представленных в таблице 7, или CDR2 VH с одной или двумя мутациями; и/или (iii) CDR3 VH предусматривает CDR3 VH, выбранную из группы, состоящей из CDR3 VH, представленных в таблице 7, или CDR3 VH с одной или двумя мутациями; и/или (iv)

CDR1 VL предусматривает CDR1 VL, выбранную из группы, состоящей из CDR1 VL, представленных в таблице 7, или CDR1 VL с одной или двумя мутациями; и/или (v) CDR2 VL предусматривает CDR2 VL, выбранную из группы, состоящей из CDR2 VL, представленных в таблице 7, или CDR2 VL с одной или двумя мутациями; и/или (vi) CDR3 VL предусматривает CDR3 VL, выбранную из группы, состоящей из CDR3 VL, представленных в таблице 7, или CDR3 VL с одной или двумя мутациями.

[24] В некоторых аспектах антитело к FIXa или его антигенсвязывающая часть, раскрытые в данном документе, которые специфически связываются с FIXa, содержат CDR1, CDR2 и CDR3 VH и CDR1, CDR2 и CDR3 VL, где CDR3 VH содержит аминокислотную последовательность ARDX₁GGYAGYYGMDV (SEQ ID NO: 2196), где X₁ представляет собой L или V. В некоторых аспектах (i) CDR1 VH содержит аминокислотную последовательность FTFX₁SX₂X₃MX₄ (SEQ ID NO: 2194), где X₁ представляет собой S, G или E, X₂ представляет собой Y или F, X₃ представляет собой S, E, G или D, и X₄ представляет собой N, V, A или T; и/или (ii) CDR2 VH содержит аминокислотную последовательность X₅ISX₆X₇X₈X₉X₁₀IYYADSVKG (SEQ ID NO: 2195), где X₅ представляет собой S, A, Y или G, X₆ представляет собой S или A, X₇ представляет собой S, A или G, X₈ представляет собой S, G или D, X₉ представляет собой S, T или G, и X₁₀ представляет собой Y или T.

[25] В некоторых аспектах антитело к FIXa или его антигенсвязывающая часть, раскрытые в данном документе, которые специфически связываются с FIXa, содержат CDR1, CDR2 и CDR3 VL, где CDR3 VL содержит аминокислотную последовательность QQYANFPYT (SEQ ID NO: 2168). В некоторых аспектах (i) CDR1 VL содержит аминокислотную последовательность QASQDIANYLN (SEQ ID NO: 2116); и/или (ii) CDR2 VL содержит аминокислотную последовательность DASNLET (SEQ ID NO: 2142).

[26] В некоторых аспектах антитело к FIXa или его антигенсвязывающая часть, раскрытые в данном документе, которые специфически связываются с FIXa, содержат (i) CDR1, CDR2 и CDR3 VH, где CDR1 VH выбрана из SEQ ID NO: 2038–2047, CDR2 VH выбрана из SEQ ID NO: 2064–2073, и CDR3 VH выбрана из SEQ ID NO: 2090–

2099, и/или (ii) CDR1, CDR2 и CDR3 VL, где CDR1 VL выбрана из SEQ ID NO: 2116–2125, CDR2 VL выбрана из SEQ ID NO: 2142–2151, и CDR3 VL выбрана из SEQ ID NO: 2168–2177.

[27] В некоторых аспектах антитело к FIXa или его антигенсвязывающая часть, раскрытые в данном документе, которые специфически связываются с FIXa, содержат CDR1, CDR2 и CDR3 VH и CDR1, CDR2 и CDR3 VL, где CDR3 VH содержит аминокислотную последовательность $X_1RDVX_2GYAGX_3YGMDV$ (SEQ ID NO: 2198), где X_1 представляет собой A или V, X_2 представляет собой G или S, и X_3 представляет собой Y или F. В некоторых аспектах (i) CDR1 VH содержит аминокислотную последовательность FTFGSYDMN (SEQ ID NO: 2048); и/или (ii) CDR2 VH содержит аминокислотную последовательность $SISX_1X_2X_3SYIX_4YAX_5SVKG$ (SEQ ID NO: 2197), где X_1 представляет собой S или D, X_2 представляет собой G или S, X_3 представляет собой E или A, X_4 представляет собой Y или A, и X_5 представляет собой E или D.

[28] В некоторых аспектах антитело к FIXa или его антигенсвязывающая часть, раскрытые в данном документе, которые специфически связываются с FIXa, содержат CDR1, CDR2 и CDR3 VH и CDR1, CDR2 и CDR3 VL, где CDR3 VL содержит аминокислотную последовательность X_1QYAX_2FPYT (SEQ ID NO: 2201), где X_1 представляет собой Q или S, и X_2 представляет собой N или R. В некоторых аспектах антитело к FIXa или его антигенсвязывающая часть, раскрытые в данном документе, которые специфически связываются с FIXa, содержат CDR1, CDR2 и CDR3 VL, где (i) CDR1 VL содержит аминокислотную последовательность $X_1AX_2X_3X_4IX_5X_6YLN$ (SEQ ID NO: 2199), где X_1 представляет собой Q, G или E, X_2 представляет собой S или N, X_3 представляет собой Q или E, X_4 представляет собой D или Y, X_5 представляет собой A или S, X_6 представляет собой N или D; и/или (ii) CDR2 VL содержит аминокислотную последовательность $DAX_7NLX_8X_9$ (SEQ ID NO: 2200), где X_7 представляет собой S или A, X_8 представляет собой E, N или Q, и X_9 представляет собой T или Y.

[29] В некоторых аспектах антитело к FIXa или его антигенсвязывающая часть, раскрытые в данном документе, которые специфически связываются с FIXa, содержат (i) CDR1, CDR2 и CDR3

VH, где CDR1 VH выбрана из SEQ ID NO: 2048–2052, CDR2 VH выбрана из SEQ ID NO: 2074–2078, и CDR3 VH выбрана из SEQ ID NO: 2100–2104, и/или (ii) CDR1, CDR2 и CDR3 VL, где CDR1 VL выбрана из SEQ ID NO: 2126–2130, CDR2 VL выбрана из SEQ ID NO: 2152–2156, и CDR3 VL выбрана из SEQ ID NO: 2178–2182.

[30] В некоторых аспектах антитело к FIXa или его антигенсвязывающая часть, раскрытые в данном документе, которые специфически связываются с FIXa, содержат VH CDR1, CDR2, и CDR3 и VL CDR1, CDR2, и CDR3, где CDR3 VH содержит аминокислотную последовательность ARDGPX₁X₂X₃DYYMDV (SEQ ID NO: 2204), где X₁ представляет собой R или Q, X₂ представляет собой V, D, L или E, и X₃ представляет собой S или V. В некоторых аспектах антитело к FIXa или его антигенсвязывающая часть, раскрытые в данном документе, которые специфически связываются с FIXa, содержат CDR1, CDR2 и CDR3 VH, где (i) CDR1 VH содержит аминокислотную последовательность YTFX₁X₂YX₃MH (SEQ ID NO: 2202), где X₁ представляет собой T или H, X₂ представляет собой S, G или H, и X₃ представляет собой Y или P; и/или (ii) CDR2 VH содержит аминокислотную последовательность X₄INPSX₅GX₆TX₇YAQKFQG (SEQ ID NO: 2203), где X₄ представляет собой I или S, X₅ представляет собой G или R, X₆ представляет собой S или R, и X₇ представляет собой S или E.

[31] В некоторых аспектах антитело к FIXa или его антигенсвязывающая часть, раскрытые в данном документе, которые специфически связываются с FIXa, содержат CDR1, CDR2 и CDR3 VH и CDR1, CDR2 и CDR3 VL, где CDR3 VL содержит аминокислотную последовательность QQRDNWPFT (SEQ ID NO: 2116). В некоторых аспектах антитело к FIXa или его антигенсвязывающая часть, раскрытые в данном документе, которые специфически связываются с FIXa, содержат CDR1, CDR2 и CDR3 VL, где (i) CDR1 VL содержит аминокислотную последовательность RASQSVSSYLA (SEQ ID NO: 2116); и/или (ii) CDR2 VL содержит аминокислотную последовательность DASNRAT (SEQ ID NO: 2116).

[32] В некоторых аспектах антитело к FIXa или его антигенсвязывающая часть, раскрытые в данном документе, которые специфически связываются с FIXa, содержат (i) CDR1, CDR2 и CDR3

VH, где CDR1 VH выбрана из SEQ ID NO: 2053–2057, CDR2 VH выбрана из SEQ ID NO: 2079–2083, и CDR3 VH выбрана из SEQ ID NO: 2105–2109, и/или (ii) CDR1, CDR2 и CDR3 VL, где CDR1 VL выбрана из SEQ ID NO: 2131–2135, CDR2 VL выбрана из SEQ ID NO: 2157–2161, и CDR3 VL выбрана из SEQ ID NO: 2183–2187.

[33] В некоторых аспектах антитело к FIXa или его антигенсвязывающая часть, раскрытые в данном документе, которые специфически связываются с FIXa, содержат CDR1, CDR2 и CDR3 VH и CDR1, CDR2 и CDR3 VL, где CDR3 VH содержит аминокислотную последовательность ARDKYQDYSX₁DI (SEQ ID NO: 2207),, где X₁ представляет собой F или V. В некоторых аспектах антитело к FIXa или его антигенсвязывающая часть, раскрытые в данном документе, которые специфически связываются с FIXa, содержат CDR1, CDR2 и CDR3 VH, где (i) CDR1 VH содержит аминокислотную последовательность GSIX₁SX₂X₃YX₄WX₅ (SEQ ID NO: 2205),, где X₁ представляет собой S или A, X₂ представляет собой S, T, G или V, X₃ представляет собой S или A, X₄ представляет собой Y или A, и X₅ представляет собой G, V, N или S; и/или (ii) CDR2 VH содержит аминокислотную последовательность X₆IX₇X₈X₉GX₁₀TX₁₁YNPSLK (SEQ ID NO: 2206), где X₆ представляет собой S или Y, X₇ представляет собой S, Y, R, T или Q, X₈ представляет собой Y, G, P или A, X₉ представляет собой S или Q, X₁₀ представляет собой S или K, и X₁₁ представляет собой Y или Q.

[34] В некоторых аспектах антитело к FIXa или его антигенсвязывающая часть, раскрытые в данном документе, которые специфически связываются с FIXa, содержат CDR1, CDR2 и CDR3 VL, где CDR3 VL содержит аминокислотную последовательность QQANFLPFT (SEQ ID NO: 2188). В некоторых аспектах антитело к FIXa или его антигенсвязывающая часть, раскрытые в данном документе, которые специфически связываются с FIXa, содержат CDR1, CDR2 и CDR3 VL, где (i) CDR1 VL содержит аминокислотную последовательность RASQGIDSWLA (SEQ ID NO: 2136); и/или (ii) CDR2 VL содержит аминокислотную последовательность AASSLQS (SEQ ID NO: 2162).

[35] В некоторых аспектах антитело к FIXa или его антигенсвязывающая часть, раскрытые в данном документе, которые специфически связываются с FIXa, содержат (i) CDR1, CDR2 и CDR3

VH, где CDR1 VH выбрана из SEQ ID NO: 2058–2063, CDR2 VH выбрана из SEQ ID NO: 2084–2089, и CDR3 VH выбрана из SEQ ID NO: 2110–2115, и/или (ii) CDR1, CDR2 и CDR3 VL, где CDR1 VL выбрана из SEQ ID NO: 2136–2141, CDR2 VL выбрана из SEQ ID NO: 2162–2167, и CDR3 VL выбрана из SEQ ID NO: 2188–2193.

[36] В некоторых аспектах антитело к FIXa или его антигенсвязывающая часть, раскрытые в данном документе, которые специфически связываются с FIXa, содержат VH и VL, где (i) VH содержит аминокислотную последовательность, которая на по меньшей мере приблизительно 80%, по меньшей мере приблизительно 85%, по меньшей мере приблизительно 90%, по меньшей мере приблизительно 95%, по меньшей мере приблизительно 96%, по меньшей мере приблизительно 97%, по меньшей мере приблизительно 98%, по меньшей мере приблизительно 99% или приблизительно 100% идентична аминокислотной последовательности, выбранной из группы, состоящей из SEQ ID NOs: 1935, 1939, 1943, 1947, 1951, 1955, 1959, 1963, 1967, 1971, 1975, 1979, 1983, 1987, 1991, 1995, 1999, 2003, 2007, 2011, 2015, 2019, 2023, 2027, 2031, и 2035; и/или (ii) VL содержит аминокислотную последовательность, которая на по меньшей мере приблизительно 80%, по меньшей мере приблизительно 85%, по меньшей мере приблизительно 90%, по меньшей мере приблизительно 95%, по меньшей мере приблизительно 96%, по меньшей мере приблизительно 97%, по меньшей мере приблизительно 98%, по меньшей мере приблизительно 99% или приблизительно 100% идентична аминокислотной последовательности, выбранной из группы, состоящей из SEQ ID NOs: 1935, 1939, 1943, 1947, 1951, 1955, 1959, 1963, 1967, 1971, 1975, 1979, 1983, 1987, 1991, 1995, 1999, 2003, 2007, 2011, 2015, 2019, 2023, 2027, 2031, и 2037.

[37] В некоторых аспектах антитело к FIXa или его антигенсвязывающая часть, раскрытые в данном документе, которые специфически связываются с FIXa, содержат VH и VL, где (a1) VH и VL содержат соответственно SEQ ID NO: 1935 и 1937 (BIIB-9-3595); (a2) VH и VL содержат соответственно SEQ ID NO: 1939 и 1941 (BIIB-9-3601); (a3) VH и VL содержат соответственно SEQ ID NO: 1943 и 1945 (BIIB-9-3604); (a4) VH и VL содержат соответственно

SEQ ID NO: 1947 и 1949 (BIIB-9-3617); (a5) VH и VL содержат соответственно SEQ ID NO: 1951 и 1953 (BIIB-9-3618); (a6) VH и VL содержат соответственно SEQ ID NO: 1955 и 1957 (BIIB-9-3621); (a7) VH и VL содержат соответственно SEQ ID NO: 1959 и 1961 (BIIB-9-3647); (a8) VH и VL содержат соответственно SEQ ID NO: 1963 и 1965 (BIIB-9-3649); (a9) VH и VL содержат соответственно SEQ ID NO: 1967 и 1969 (BIIB-9-3650); (a10) VH и VL содержат соответственно SEQ ID NO: 1971 и 1973 (BIIB-9-3654); (a11) VH и VL содержат соответственно SEQ ID NO: 1975 и 1977 (BIIB-9-3753); (a12) VH и VL содержат соответственно SEQ ID NO: 1979 и 1981 (BIIB-9-3754); (a13) VH и VL содержат соответственно SEQ ID NO: 1983 и 1985 (BIIB-9-3756); (a14) VH и VL содержат соответственно SEQ ID NO: 1987 и 1989 (BIIB-9-3764); (a15) VH и VL содержат соответственно SEQ ID NO: 1991 и 1993 (BIIB-9-3766); (a16) VH и VL содержат соответственно SEQ ID NO: 1995 и 1997 (BIIB-9-3707); (a17) VH и VL содержат соответственно SEQ ID NO: 1999 и 2001 (BIIB-9-3709); (a18) VH и VL содержат соответственно SEQ ID NO: 2003 и 2005 (BIIB-9-3720); (a19) VH и VL содержат соответственно SEQ ID NO: 2007 и 2009 (BIIB-9-3727); (a20) VH и VL содержат соответственно SEQ ID NO: 2011 и 2013 (BIIB-9-3745); (a21) VH и VL содержат соответственно SEQ ID NO: 2015 и 2017 (BIIB-9-3780); (a22) VH и VL содержат соответственно SEQ ID NO: 2019 и 2021 (BIIB-9-3675); (a23) VH и VL содержат соответственно SEQ ID NO: 2023 и 2025 (BIIB-9-3681); (a24) VH и VL содержат соответственно SEQ ID NO: 2027 и 2029 (BIIB-9-3684); (a25) VH и VL содержат соответственно SEQ ID NO: 2031 и 2033 (BIIB-9-3698); или (a26) VH и VL содержат соответственно SEQ ID NO: 2035 и 2037 (BIIB-9-3704).

ВАРИАНТЫ ОСУЩЕСТВЛЕНИЯ

[38] Вариант осуществления 1. Выделенное антитело или его антигенсвязывающая часть, которые специфически связываются с активированным фактором IX (FIXa) ("антитело к FIXa или его антигенсвязывающая часть"), где антитело к FIXa или его антигенсвязывающая часть предпочтительно связываются с FIXa в присутствии FIXa и зимогена фактора IX (FIXz).

[39] Вариант осуществления 2. Антитело к FIXa или его

антигенсвязывающая часть согласно варианту осуществления 1, которые связываются с F1Xa с более высокой аффинностью связывания, чем аффинность связывания антитела к F1Xa или его антигенсвязывающей части с F1Xz.

[40] Вариант осуществления 3. Выделенное антитело к F1Xa или его антигенсвязывающая часть, которые связываются с F1Xa с более высокой аффинностью связывания, чем аффинность связывания антитела к F1Xa или его антигенсвязывающей части с F1Xz.

[41] Вариант осуществления 4. Антитело к F1Xa или его антигенсвязывающая часть согласно любым предыдущим вариантам осуществления, которые связываются с F1Xa с K_D , составляющей приблизительно 100 нМ или меньше, приблизительно 90 нМ или меньше, приблизительно 80 нМ или меньше, приблизительно 70 нМ или меньше, приблизительно 60 нМ или меньше, приблизительно 50 нМ или меньше, приблизительно 40 нМ или меньше, приблизительно 30 нМ или меньше, приблизительно 20 нМ или меньше, приблизительно 10 нМ или меньше, приблизительно 1 нМ или меньше, как определено с помощью анализа, основанного на интерферометрии биослоя (BLI).

[42] Вариант осуществления 5. Антитело к F1Xa или его антигенсвязывающая часть согласно любым предыдущим вариантам осуществления, где F1Xa представляет собой свободный F1Xa, F1Xa в теназном комплексе или F1Xa, ковалентно связанный с EGR-CMK (F1Xa-SM).

[43] Вариант осуществления 6. Антитело к F1Xa или его антигенсвязывающая часть согласно любым предыдущим вариантам осуществления, где F1Xz предусматривает неактивируемый фактор IX (F1Xn).

[44] Вариант осуществления 7. Антитело к F1Xa или его антигенсвязывающая часть согласно любым предыдущим вариантам осуществления, которые перекрестно конкурируют с эталонным антителом, выбранным из группы, состоящей из антител, представленных на **фиг. 3А**, **фиг. 3В** и **фиг. 3С**.

[45] Вариант осуществления 8. Антитело к F1Xa или его антигенсвязывающая часть согласно любым предыдущим вариантам осуществления, которые связываются с тем же эпитопом, что и

эталонное антитело, выбранное из группы, состоящей из антител, представленных на **фиг. 3А, фиг. 3В и фиг. 3С.**

[46] Вариант осуществления 9. Антитело к FIXa или его антигенсвязывающая часть согласно варианту осуществления 7 или 8, где эталонное антитело выбрано из ВІІВ-9-484, ВІІВ-9-440, ВІІВ-9-882, ВІІВ-9-460, ВІІВ-9-433 и любой их комбинации.

[47] Вариант осуществления 10. Антитело к FIXa или его антигенсвязывающая часть согласно любым предыдущим вариантам осуществления, которые предпочтительно связываются с FIXa-SM в отличие от свободного FIXa или FIXz и/или связываются с FIXa-SM с более высокой аффинностью связывания, чем аффинность связывания антитела к FIXa или его антигенсвязывающей части со свободным FIXa или FIXz.

[48] Вариант осуществления 11. Антитело к FIXa или его антигенсвязывающая часть согласно любым предыдущим вариантам осуществления, которые перекрестно конкурируют с эталонным антителом, выбранным из группы, состоящей из антител, представленных на **фиг. 3А.**

[49] Вариант осуществления 12. Антитело к FIXa или его антигенсвязывающая часть согласно любым предыдущим вариантам осуществления, которые связываются с тем же эпитопом, что и эталонное антитело, выбранное из группы, состоящей из антител, представленных на **фиг. 3А.**

[50] Вариант осуществления 13. Антитело к FIXa или его антигенсвязывающая часть согласно варианту осуществления 11 или 12, где эталонное антитело выбрано из ВІІВ-9-484, ВІІВ-9-440, ВІІВ-9-460 и любой их комбинации.

[51] Вариант осуществления 14. Антитело к FIXa или его антигенсвязывающая часть согласно любым предыдущим вариантам осуществления, которые предпочтительно связываются со свободным FIXa в отличие от FIXa-SM или FIXz и/или связываются со свободным FIXa с более высокой аффинностью связывания, чем аффинность связывания антитела к FIXa или его антигенсвязывающей части с FIXa-SM или FIXz.

[52] Вариант осуществления 15. Антитело к FIXa или его антигенсвязывающая часть согласно любым предыдущим вариантам

осуществления, которые перекрестно конкурируют с эталонным антителом, выбранным из группы, состоящей из антител, представленных на **фиг. 3В**.

[53] Вариант осуществления 16. Антитело к FIXa или его антигенсвязывающая часть согласно любым предыдущим вариантам осуществления, которые связываются с тем же эпитопом, что и эталонное антитело, выбранное из группы, состоящей из антител, представленных на **фиг. 3В**.

[54] Вариант осуществления 17. Антитело к FIXa или его антигенсвязывающая часть согласно любым предыдущим вариантам осуществления, которые предпочтительно связываются со свободным FIXa или FIXa-SM в отличие от FIXz и/или связываются со свободным FIXa или FIXa-SM с более высокой аффинностью связывания, чем аффинность связывания антитела к FIXa или его антигенсвязывающей части с FIXz.

[55] Вариант осуществления 18. Антитело к FIXa или его антигенсвязывающая часть согласно любым предыдущим вариантам осуществления, которые перекрестно конкурируют с эталонным антителом, выбранным из группы, состоящей из антител, представленных на **фиг. 3С**.

Вариант осуществления 19. Антитело к FIXa или его антигенсвязывающая часть согласно любым предыдущим вариантам осуществления, которые связываются с тем же эпитопом, что и эталонное антитело, выбранное из группы, состоящей из антител, представленных на **фиг. 3С**.

[56] Вариант осуществления 20. Антитело к FIXa или его антигенсвязывающая часть согласно варианту осуществления 18 или 19, где эталонное антитело выбрано из ВІІВ-9-882, ВІІВ-9-433 и их комбинации.

[57] Вариант осуществления 21. Антитело к FIXa или его антигенсвязывающая часть согласно любым предыдущим вариантам осуществления, которые содержат CDR1, CDR2 и CDR3, где CDR3 предусматривает CDR3 VH, выбранную из группы, состоящей из CDR3 VH, представленных на **фиг. 3А**, **фиг. 3В** и **фиг. 3С**, или CDR3 VH с одной или двумя мутациями.

[58] Вариант осуществления 22. Антитело к FIXa или его

антигенсвязывающая часть согласно любому из вариантов осуществления 1-21, которые содержат CDR1, CDR2 и CDR3, где CDR3 содержит ARDX₁X₂X₃X₄X₅X₆YYX₇MDV (SEQ ID NO:753), где X₁ представляет собой V или G, X₂ представляет собой G или V, X₃ представляет собой G или R, X₄ представляет собой Y или V, X₅ представляет собой A или S, X₆ представляет собой G или D, X₇ представляет собой G или отсутствует.

[59] Вариант осуществления 23. Антитело к FIXa или его антигенсвязывающая часть согласно варианту осуществления 22, где CDR3 содержит ARDVGGYAGYYGMDV (SEQ ID NO: 905, BIIB-9-484, 1335, 1336,), ARDISTDGESSLYYMDV (SEQ ID NO: 901, BIIB-9-460), ARGPTDSSGYLDMDV (SEQ ID NO: 1186, BIIB-9-882), или ARDGPRVSDYY MDV (SEQ ID NO: 912, BIIB-9-619).

[60] Вариант осуществления 24. Антитело к FIXa или его антигенсвязывающая часть согласно любым предыдущим вариантам осуществления, которые содержат CDR1, CDR2 и CDR3, где CDR1 предусматривает CDR1 VH, выбранную из группы, состоящей из CDR1 VH, представленных на **фиг. 3А, фиг. 3В и фиг. 3С**, или CDR1 VH с одной или двумя мутациями.

[61] Вариант осуществления 25. Антитело к FIXa или его антигенсвязывающая часть согласно любым предыдущим вариантам осуществления, которые содержат CDR1, CDR2 и CDR3 VH, где CDR2 предусматривает CDR2 VH, выбранную из группы, состоящей из CDR2 VH, представленных на **фиг. 3А, фиг. 3В и фиг. 3С**, или CDR2 VH с одной или двумя мутациями.

[62] Вариант осуществления 26. Антитело к FIXa или его антигенсвязывающая часть согласно любым предыдущим вариантам осуществления, которые содержат CDR1, CDR2 и CDR3 VL, где CDR1 предусматривает CDR1 VL, выбранную из группы, состоящей из CDR1 VL, представленных на **фиг. 3А, фиг. 3В и фиг. 3С**, или CDR1 VL с одной или двумя мутациями.

[63] Вариант осуществления 27. Антитело к FIXa или его антигенсвязывающая часть согласно любым предыдущим вариантам осуществления, которые содержат CDR1, CDR2 и CDR3 VL, где CDR2 предусматривает CDR2 VL, выбранную из группы, состоящей из CDR2 VL, представленных на **фиг. 3А, фиг. 3В и фиг. 3С**, или CDR2 VL с

одной или двумя мутациями.

[64] Вариант осуществления 28. Антитело к FIXa или его антигенсвязывающая часть согласно любым предыдущим вариантам осуществления, которые содержат CDR1, CDR2 и CDR3 VL, где CDR3 предусматривает CDR3 VL, выбранную из группы, состоящей из CDR3 VL, представленных на **фиг. 3А, фиг. 3В и фиг. 3С**, или CDR3 VL с одной или двумя мутациями.

[65] Вариант осуществления 29. Выделенное антитело к FIXa или его антигенсвязывающая часть, которые специфически связываются с FIXa, содержащие CDR1, CDR2 и CDR3 VH и CDR1, CDR2 и CDR3 VL, где CDR1, CDR2 и CDR3 VH и CDR1, CDR2 и CDR3 VL предусматривают CDR1 VH, CDR2 VH и CDR3 VH и CDR1, CDR2 и CDR3 VL, представленные соответственно на **фиг. 3А, фиг. 3В и фиг. 3С**.

[66] Вариант осуществления 30. Антитело к FIXa или его антигенсвязывающая часть согласно варианту осуществления 29, где антитело к FIXa или его антигенсвязывающая часть содержат последовательности CDR1, CDR2 и CDR3 VH, предусматривающие соответственно SEQ ID NO: 815, 860 и 905, и/или последовательности CDR1, CDR2 и CDR3 VL, предусматривающие соответственно SEQ ID NO: 950, 995 и 1040 (BIIB-9-484).

[67] Вариант осуществления 31. Антитело к FIXa или его антигенсвязывающая часть согласно варианту осуществления 29, где

(a1) антитело содержит последовательности CDR1, CDR2 и CDR3 VH, предусматривающие соответственно SEQ ID NO: 809, SEQ ID NO: 854 и SEQ ID NO: 899, и/или последовательности CDR1 VL, CDR2 VL и CDR3 VL, предусматривающие соответственно SEQ ID NO: 944, SEQ ID NO: 989 и SEQ ID NO: 1034 (BIIB-9-440);

(a2) антитело содержит последовательности CDR1, CDR2 и CDR3 VH, предусматривающие соответственно SEQ ID NO: 1102, SEQ ID NO: 1144 и SEQ ID NO: 1186, и/или последовательности CDR1 VL, CDR2 VL и CDR3 VL, предусматривающие соответственно SEQ ID NO: 1228, SEQ ID NO: 1270 и SEQ ID NO: 1312 (BIIB-9-882);

(a3) антитело содержит последовательности CDR1, CDR2 и CDR3 VH, предусматривающие соответственно SEQ ID NO: 811, SEQ ID NO: 856 и SEQ ID NO: 901, и/или последовательности CDR1 VL, CDR2 VL и CDR3 VL, предусматривающие соответственно SEQ ID NO: 946, SEQ

ID NO: 991 и SEQ ID NO: 1036 (BIIB-9-460); или

(a4) антитело содержит последовательности CDR1, CDR2 и CDR3 VH, предусматривающие соответственно SEQ ID NO: 1108, SEQ ID NO: 1150 и SEQ ID NO: 1192, и/или последовательности CDR1 VL, CDR2 VL и CDR3 VL, предусматривающие соответственно SEQ ID NO: 1234, SEQ ID NO: 1276 и SEQ ID NO: 1318 (BIIB-9-433).

[68] Вариант осуществления 32. Антитело к FIXa или его антигенсвязывающая часть согласно варианту осуществления 29, где антитело содержит последовательности CDR1, CDR2 и CDR3 VH, предусматривающие соответственно SEQ ID NO: 822, SEQ ID NO: 867 и SEQ ID NO: 912, и/или последовательности CDR1 VL, CDR2 VL и CDR3 VL, предусматривающие соответственно SEQ ID NO: 957, SEQ ID NO: 1002 и SEQ ID NO: 1047 (BIIB-9-619).

[69] Вариант осуществления 33. Антитело к FIXa или его антигенсвязывающая часть согласно варианту осуществления 29, где (i) антитело содержит последовательности CDR1, CDR2 и CDR3 VH, предусматривающие соответственно SEQ ID NO: 843, SEQ ID NO: 888 и SEQ ID NO: 933, и/или последовательности CDR1 VL, CDR2 VL и CDR3 VL, предусматривающие соответственно SEQ ID NO: 950, SEQ ID NO: 995 и SEQ ID NO: 1040, или (ii) антитело содержит последовательности CDR1, CDR2 и CDR3 VH, предусматривающие соответственно SEQ ID NO: 844, SEQ ID NO: 889 и SEQ ID NO: 934, и/или последовательности CDR1 VL, CDR2 VL и CDR3 VL, предусматривающие соответственно SEQ ID NO: 950, SEQ ID NO: 995 и SEQ ID NO: 1040 (BIIB-9-1335 и BIIB-9-1336).

[70] Вариант осуществления 34. Антитело к FIXa или его антигенсвязывающая часть согласно любым предыдущим вариантам осуществления, содержащие VH и VL, где VH содержит аминокислотную последовательность, которая на по меньшей мере приблизительно 80%, по меньшей мере приблизительно 85%, по меньшей мере приблизительно 90%, по меньшей мере приблизительно 95%, по меньшей мере приблизительно 96%, по меньшей мере приблизительно 97%, по меньшей мере приблизительно 98%, по меньшей мере приблизительно 99% или приблизительно 100% идентична аминокислотной последовательности, выбранной из группы, состоящей из SEQ ID NOs: 1, 3, 5, 7, 9, 11, 13, 15, 17,

19, 21, 23, 25, 27, 29, 31, 33, 35, 37, 39, 41, 43, 45, 47, 49, 51, 53, 55, 57, 59, 61, 63, 65, 67, 69, 71, 73, 75, 77, 79, 81, 83, 85, 87, 89, 91, 93, 95, 97, 99, 101, 103, 105, 107, 109, 111, 113, 115, 117, 119, 121, 123, 125, 127, 129, 131, 133, 135, 137, 139, 141, 143, 145, 147, 149, 151, 153, 155, 157, 159, 161, 163, 165, 167, 169, 171, 173, 175, 177, 179, и 181.

[71] Вариант осуществления 35. Антитело к FIXa или его антигенсвязывающая часть согласно любым предыдущим вариантам осуществления, содержащие VH и VL, где VL содержит аминокислотную последовательность, которая на по меньшей мере приблизительно 80%, по меньшей мере приблизительно 85%, по меньшей мере приблизительно 90%, по меньшей мере приблизительно 95%, по меньшей мере приблизительно 96%, по меньшей мере приблизительно 97%, по меньшей мере приблизительно 98%, по меньшей мере приблизительно 99% или приблизительно 100% идентична аминокислотной последовательности, выбранной из группы, состоящей из SEQ ID NOs: 191, 193, 195, 197, 199, 201, 203, 205, 207, 209, 211, 213, 215, 217, 219, 221, 223, 225, 227, 229, 231, 233, 235, 237, 239, 241, 243, 245, 247, 249, 251, 253, 255, 257, 259, 261, 263, 265, 267, 269, 271, 273, 275, 277, 279, 281, 283, 285, 287, 289, 291, 293, 295, 297, 299, 301, 303, 305, 307, 309, 311, 313, 315, 317, 319, 321, 323, 325, 327, 329, 331, 333, 335, 337, 339, 341, 343, 345, 347, 349, 351, 353, 355, 357, 359, 361, 363, 365, и 367.

[72] Вариант осуществления 36. Антитело к FIXa или его антигенсвязывающая часть согласно любым предыдущим вариантам осуществления, которые содержат VH и VL, где VH получена из последовательности зародышевого типа VH1-46,0, VH1-46,4, VH1-46,5, VH1-46,7, VH1-46,9, VH1-69,9, VH3-07,0, VH3-21,0, VH3-21,2, VH3-23,0, VH3-23,1, VH4-31,0, VH4-34,0, VH4-39,0, VH4-39,2, VH4-39,3, VH4-39,5, VH4-39,6, VH4-39,8, VH4-59,6, VH4-0B.4, или VH4-0B.6.

[73] Вариант осуществления 37. Антитело к FIXa или его антигенсвязывающая часть согласно любым предыдущим вариантам осуществления, которые содержат VH и VL, где VL получена из последовательности зародышевого типа VK1-05,0, VK1-05,6, VK1-

05,9, VK1-05,21, VK1-12,0, VK1-12,3, VK1-33,0, VK1-33,1, VK1-33,2, VK1-33,8, VK1-33,10, VK1-39,0, VK1-39,6, VK2-28,0, VK2-28,1, VK3-11,0, VK3-11,2, VK3-11,6, VK3-11,10, VK3-11,14, VK3-15,0, VK3-15,6, VK3-15,8, VK3-15,11, VK3-15,20, VK3-15,26, VK3-20,0, VK3-20,4, VK3-20,5, VK3-20,8, или VK4-01,0.

[74] Вариант осуществления 38. Антитело к FIXa или его антигенсвязывающая часть согласно любым предыдущим вариантам осуществления, содержащие VH и VL, где

(a1) VH и VL содержат соответственно SEQ ID NO: 31 и 221 (BIIB-9-484);

(a2) VH и VL содержат соответственно SEQ ID NO: 19 и 209 (BIIB-9-440);

(a3) VH и VL содержат соответственно SEQ ID NO: 115 и 301 (BIIB-9-882);

(a4) VH и VL содержат соответственно SEQ ID NO: 23 и 213 (BIIB-9-460);

(a5) VH и VL содержат соответственно SEQ ID NO: 127 и 313 (BIIB-9-433);

(a6) VH и VL содержат соответственно SEQ ID NO: 45 и 235 (BIIB-9-619);

(a7) VH и VL содержат соответственно SEQ ID NO: 185 и 371 (BIIB-9-578);

(a8) VH и VL содержат соответственно SEQ ID NO: 87 и 221 (BIIB-9-1335); или

(a9) VH и VL содержат соответственно SEQ ID NO: 89 и 221 (BIIB-9-1336).

[75] Вариант осуществления 39. Выделенное антитело или его антигенсвязывающая часть, которые специфически связываются с FIXz ("антитело к FIXz или его антигенсвязывающая часть"), где антитело к FIXz или его антигенсвязывающая часть предпочтительно связываются с FIXz в присутствии свободного FIXa или FIXa-SM, и/или антитело к FIXz или его антигенсвязывающая часть связываются с FIXz с более высокой аффинностью связывания, чем аффинность связывания антитела к FIXz или его антигенсвязывающей части со свободным FIXa или FIXa-SM.

[76] Вариант осуществления 40. Антитело к FIXz или его

антигенсвязывающая часть согласно любым предыдущим вариантам осуществления, которые перекрестно конкурируют с эталонным антителом, выбранным из группы, состоящей из антител, представленных на **фиг. 3D**.

[77] Вариант осуществления 41. Антитело к FIXz или его антигенсвязывающая часть согласно любым предыдущим вариантам осуществления, которые связываются с тем же эпитопом, что и эталонное антитело, выбранное из группы, состоящей из антител, представленных на **фиг. 3D**.

[78] Вариант осуществления 42. Антитело к FIXz или его антигенсвязывающая часть согласно варианту осуществления 40 или 41, где эталонное антитело представляет собой BIIB-9-578.

[79] Вариант осуществления 43. Антитело к FIXz или его антигенсвязывающая часть согласно любым предыдущим вариантам осуществления, которые содержат CDR1, CDR2 и CDR3, где CDR3 предусматривает CDR3 VH, выбранную из группы, состоящей из CDR3 VH, представленных на **фиг. 3D**, или CDR3 VH с одной или двумя мутациями.

[80] Вариант осуществления 44. Антитело к FIXz или его антигенсвязывающая часть согласно варианту осуществления 43, где CDR3 содержит ARDKYQDYSFDI (SEQ ID NO: 1355, BIIB-9-578).

[81] Вариант осуществления 45. Антитело к FIXz или его антигенсвязывающая часть согласно любым предыдущим вариантам осуществления, которые содержат CDR1, CDR2 и CDR3, где CDR1 предусматривает CDR1 VH, выбранную из группы, состоящей из CDR1 VH, представленных на **фиг. 3D**, или CDR1 VH с одной или двумя мутациями.

[82] Вариант осуществления 46. Антитело к FIXz или его антигенсвязывающая часть согласно любым предыдущим вариантам осуществления, которые содержат CDR1, CDR2 и CDR3 VH, где CDR2 предусматривает CDR2 VH, выбранную из группы, состоящей из CDR2 VH, представленных на **фиг. 3D**, или CDR2 VH с одной или двумя мутациями.

[83] Вариант осуществления 47. Антитело к FIXz или его антигенсвязывающая часть согласно любым предыдущим вариантам осуществления, которые содержат CDR1, CDR2 и CDR3 VL, где CDR1

предусматривает CDR1 VL, выбранную из группы, состоящей из CDR1 VL, представленных на **фиг. 3D**, или CDR1 VL с одной или двумя мутациями.

[84] Вариант осуществления 48. Антитело к FIXz или его антигенсвязывающая часть согласно любым предыдущим вариантам осуществления, которые содержат CDR1, CDR2 и CDR3 VL, где CDR2 предусматривает CDR2 VL, выбранную из группы, состоящей из CDR2 VL, представленных на **фиг. 3D**, или CDR2 VL с одной или двумя мутациями.

[85] Вариант осуществления 49. Антитело к FIXz или его антигенсвязывающая часть согласно любым предыдущим вариантам осуществления, которые содержат CDR1, CDR2 и CDR3 VL, где CDR3 предусматривает CDR3 VL, выбранную из группы, состоящей из CDR3 VL, представленных на **фиг. 3D**, или CDR3 VL с одной или двумя мутациями.

[86] Вариант осуществления 50. Антитело к FIX или его антигенсвязывающая часть согласно любому из предыдущих вариантов осуществления и вариантов осуществления 169–204, где антитело выбрано из группы, состоящей из IgG1, IgG2, IgG3, IgG4 или их варианта.

[87] Вариант осуществления 51. Антитело к FIX или его антигенсвязывающая часть согласно варианту осуществления 50, где антитело представляет собой антитело IgG4.

[88] Вариант осуществления 52. Антитело к FIX или его антигенсвязывающая часть согласно варианту осуществления 50, где антитело содержит не имеющий эффекторных функций Fc IgG4.

[89] Вариант осуществления 53. Антитело к FIX или его антигенсвязывающая часть согласно любому из предыдущих вариантов осуществления и вариантов осуществления 169–204, содержащие константную область тяжелой цепи.

[90] Вариант осуществления 54. Антитело к FIX согласно любому из предыдущих вариантов осуществления и вариантов осуществления 169–204, где антитело представляет собой человеческое антитело, сконструированное антитело или гуманизированное антитело.

[91] Вариант осуществления 55. Антигенсвязывающая часть

антитела к FIX согласно любому из предыдущих вариантов осуществления и вариантов осуществления 169–204, где его антигенсвязывающая часть предусматривает Fab, Fab', F(ab')₂, Fv или одноцепочечный Fv (scFv).

[92] Вариант осуществления 56. Биспецифическая молекула, содержащая антитело к FIX или его антигенсвязывающую часть согласно любому из предыдущих вариантов осуществления и вариантов осуществления 169–204, связанные с молекулой, обладающей второй специфичностью связывания.

[93] Вариант осуществления 57. Нуклеиновая кислота, кодирующая переменную область тяжелой и/или легкой цепи антитела к FIX или его антигенсвязывающей части согласно любому из вариантов осуществления 1–55 и вариантов осуществления 169–204 или биспецифическую молекулу согласно варианту осуществления 56.

[94] Вариант осуществления 58. Вектор экспрессии, содержащий молекулу нуклеиновой кислоты согласно варианту осуществления 57.

[95] Вариант осуществления 59. Клетка, трансформированная вектором экспрессии согласно варианту осуществления 58.

[96] Вариант осуществления 60. Иммуноконъюгат, содержащий антитело или его антигенсвязывающую часть согласно любому из вариантов осуществления 1–55 и вариантов осуществления 169–204 или биспецифическую молекулу согласно варианту осуществления 56, связанные со средством.

[97] Вариант осуществления 61. Композиция, содержащая антитело или его антигенсвязывающую часть согласно любому из вариантов осуществления 1–55 и вариантов осуществления 169–204, биспецифическую молекулу согласно варианту осуществления 56 или иммуноконъюгат согласно варианту осуществления 60 и носитель.

[98] Вариант осуществления 62. Набор, содержащий антитело или его антигенсвязывающую часть согласно любому из вариантов осуществления 1–55 и вариантов осуществления 169–204, биспецифическую молекулу согласно варианту осуществления 56 или иммуноконъюгат согласно варианту осуществления 60 и инструкции по применению.

[99] Вариант осуществления 63. Способ получения антитела к FIX или его антигенсвязывающей части, включающий обеспечение экспрессии антитела или его антигенсвязывающей части в клетке согласно варианту осуществления 59 и выделение антитела или его антигенсвязывающей части из клетки.

[100] Вариант осуществления 64. Способ измерения уровня активированного FIX у субъекта, нуждающегося в этом, включающий приведение в контакт антитела к FIXа или его антигенсвязывающей части согласно любому из вариантов осуществления 1-55 и вариантов осуществления 169-204 с образцом, полученным от субъекта, в подходящих условиях и измерение связывания антитела к FIXа или его антигенсвязывающей части с FIXа в образце.

[101] Вариант осуществления 65. Способ согласно варианту осуществления 64, где образцом является кровь или сыворотка крови.

[102] Вариант осуществления 66. Выделенное антитело или его антигенсвязывающая часть, которые специфически связываются с зимогеном фактора X (FXz) ("антитело к FXz или его антигенсвязывающая часть"), где антитело к FXz или его антигенсвязывающая часть предпочтительно связываются с FXz в присутствии FXz и активированного фактора X (FXa).

[103] Вариант осуществления 67. Антитело к FXz или его антигенсвязывающая часть согласно варианту осуществления 66, которые связываются с FXz с более высокой аффинностью связывания, чем аффинность связывания антитела или его антигенсвязывающей части с FXa.

[104] Вариант осуществления 68. Выделенное антитело к FXz или его антигенсвязывающая часть, которые связываются с FXz с более высокой аффинностью связывания, чем аффинность связывания антитела или его антигенсвязывающей части с FXa.

[105] Вариант осуществления 69. Антитело к FXz или его антигенсвязывающая часть согласно любому из вариантов осуществления 66-68, которые связываются с FXz с KD, составляющей приблизительно 100 нМ или меньше, приблизительно 90 нМ или меньше, приблизительно 80 нМ или меньше, приблизительно 70 нМ или меньше, приблизительно 60 нМ или меньше,

приблизительно 50 нМ или меньше, приблизительно 40 нМ или меньше, приблизительно 30 нМ или меньше, приблизительно 20 нМ или меньше, приблизительно 10 нМ или меньше, приблизительно 1 нМ или меньше, как измерено с помощью BLI.

[106] Вариант осуществления 70. Антитело к FXz или его антигенсвязывающая часть согласно любому из вариантов осуществления 66-69, где FXa представляет собой свободный FXa или FXa, ковалентно связанный с EGR-СМК (FIXa-SM).

[107] Вариант осуществления 71. Антитело к FXz или его антигенсвязывающая часть согласно любому из вариантов осуществления 66-70, где FXz предусматривает неактивируемый фактор X (FXn).

[108] Вариант осуществления 72. Антитело к FXz или его антигенсвязывающая часть согласно любому из вариантов осуществления 66-71, которые перекрестно конкурируют с эталонным антителом, выбранным из группы, состоящей из антител, представленных на **фиг. 12А** и **фиг. 12В**.

[109] Вариант осуществления 73. Антитело к FXz или его антигенсвязывающая часть согласно любому из вариантов осуществления 66-72, которые связываются с тем же эпитопом, что и эталонное антитело, выбранное из группы, состоящей из антител, представленных на **фиг. 12А** и **фиг. 12В**.

[110] Вариант осуществления 74. Антитело к FXz или его антигенсвязывающая часть согласно варианту осуществления 73, которые связываются с тем же эпитопом, что и эталонное антитело, выбранное из группы, состоящей из ВІІВ-12-915, ВІІВ-12-917, ВІІВ-12-932 и любой их комбинации.

[111] Вариант осуществления 75. Антитело к FXz или его антигенсвязывающая часть согласно любому из вариантов осуществления 66-74, которые содержат CDR1, CDR2 и CDR3, где CDR3 предусматривает CDR3 VH, выбранную из группы, состоящей из CDR3 VH, представленных на **фиг. 12А** и **фиг. 12В**, или CDR3 VH с одной или двумя мутациями.

[112] Вариант осуществления 76. Антитело к FXz или его антигенсвязывающая часть согласно любому из вариантов осуществления 66-75, которые содержат CDR1, CDR2 и CDR3, где

CDR3 содержит $ARX_1X_2X_3RX_4X_5X_6X_7FDX_8$ (SEQ ID NO: 766), где X_1 представляет собой G или L, X_2 представляет собой R или G, X_3 представляет собой F или Y, X_4 представляет собой P или G, X_5 представляет собой R или A, X_6 представляет собой G или S, X_7 представляет собой R или A, и X_8 представляет собой Y или I.

[113] Вариант осуществления 77. Антитело к FXz или его антигенсвязывающая часть согласно любому из вариантов осуществления 66-76, которые содержат CDR1, CDR2 и CDR3, где CDR3 содержит ARGFRPRGRFDY (SEQ ID NO: 1575, BIIB-12-917), ARLGYRGASAFDI (SEQ ID NO: 1589, BIIB-12-932), или ARVGGGYANP (SEQ ID NO: 1573, BIIB-12-915).

[114] Вариант осуществления 78. Антитело к FXz или его антигенсвязывающая часть согласно любому из вариантов осуществления 66-77, которые содержат CDR1, CDR2 и CDR3 VH, где CDR1 предусматривает CDR1 VH, выбранную из группы, состоящей из CDR1 VH, представленных на **фиг. 12А** и **фиг. 12В**, или CDR1 VH с одной или двумя мутациями.

[115] Вариант осуществления 79. Антитело к FXz или его антигенсвязывающая часть согласно любому из вариантов осуществления 66-78, которые содержат CDR1, CDR2 и CDR3 VH, где CDR2 предусматривает CDR2 VH, выбранную из группы, состоящей из CDR2 VH, представленных на **фиг. 12А** и **фиг. 12В**, или CDR2 VH с одной или двумя мутациями.

[116] Вариант осуществления 80. Антитело к FXz или его антигенсвязывающая часть согласно любому из вариантов осуществления 66-79, которые содержат CDR1, CDR2 и CDR3 VL, где CDR1 предусматривает CDR1 VL, выбранную из группы, состоящей из CDR1 VL, представленных на **фиг. 12А** и **фиг. 12В**, или CDR1 VL с одной или двумя мутациями.

[117] Вариант осуществления 81. Антитело к FXz или его антигенсвязывающая часть согласно любому из вариантов осуществления 66-80, которые содержат CDR1, CDR2 и CDR3 VL, где CDR2 предусматривает CDR2 VL, выбранную из группы, состоящей из CDR2 VL, представленных на **фиг. 12А** и **фиг. 12В**, или CDR2 VL с одной или двумя мутациями.

[118] Вариант осуществления 82. Антитело к FXz или его

антигенсвязывающая часть согласно любому из вариантов осуществления 66–81, которые содержат CDR1, CDR2 и CDR3 VL, где CDR3 предусматривает CDR3 VL, выбранную из группы, состоящей из CDR3 VL, представленных на **фиг. 12А** и **фиг. 12В**, или CDR3 VL с одной или двумя мутациями.

[119] Вариант осуществления 83. Выделенное антитело или его антигенсвязывающая часть, которые специфически связываются с FXz, содержащие CDR1, CDR2 и CDR3 VH и CDR1, CDR2 и CDR3 VL, где CDR1, CDR2 и CDR3 VH и CDR1, CDR2 и CDR3 VL предусматривают CDR1, CDR2 и CDR3 VH и CDR1, CDR2 и CDR3 VL, представленные соответственно на **фиг. 12А** и **фиг. 12В**.

[120] Вариант осуществления 84. Антитело к FXz или его антигенсвязывающая часть согласно варианту осуществления 83, где антитело содержит последовательности CDR1, CDR2 и CDR3 VH, предусматривающие соответственно SEQ ID NO: 1393, 1483 или 1573, и/или последовательности CDR1 VL, CDR2 VL и CDR3 VL, предусматривающие соответственно SEQ ID NO: 1663, 1753 или 1843 (BIIB-12-915).

[121] Вариант осуществления 85. Антитело к FXz или его антигенсвязывающая часть согласно варианту осуществления 83, где антитело содержит последовательности CDR1, CDR2 и CDR3 VH, предусматривающие соответственно SEQ ID NO: 1395, 1485 или 1575, и/или последовательности CDR1 VL, CDR2 VL и CDR3 VL, предусматривающие соответственно SEQ ID NO: 1665, 1755 или 1845 (BIIB-12-917).

[122] Вариант осуществления 86. Антитело к FXz или его антигенсвязывающая часть согласно варианту осуществления 83, где антитело содержит последовательности CDR1, CDR2 и CDR3 VH, предусматривающие соответственно SEQ ID NO: 1409, 1499 или 1589, и/или последовательности CDR1 VL, CDR2 VL и CDR3 VL, предусматривающие соответственно SEQ ID NO: 1679, 1769 или 1859 (BIIB-12-932).

[123] Вариант осуществления 87. Антитело к FXz или его антигенсвязывающая часть согласно любому из вариантов осуществления 66–86, содержащие VH и VL, где VH содержит аминокислотную последовательность, которая на по меньшей мере

приблизительно 80%, по меньшей мере приблизительно 85%, по меньшей мере приблизительно 90%, по меньшей мере приблизительно 95%, по меньшей мере приблизительно 96%, по меньшей мере приблизительно 97%, по меньшей мере приблизительно 98%, по меньшей мере приблизительно 99% или приблизительно 100% идентична аминокислотной последовательности, выбранной из группы, состоящей из SEQ ID NOs: 377, 379, 381, 383, 385, 387, 389, 391, 393, 395, 397, 399, 401, 403, 405, 407, 409, 411, 413, 415, 417, 419, 421, 423, 425, 427, 429, 431, 433, 435, 437, 439, 441, 443, 445, 447, 449, 451, 453, 455, 457, 459, 461, 463, 465, 467, 469, 471, 473, 475, 477, 479, 481, 483, 485, 487, 489, 491, 493, 495, 497, 499, 501, 503, 505, 507, 509, 511, 513, 515, 517, 519, 521, 523, 525, 527, 529, 531, 533, 535, 537, 539, 541, 543, 545, 547, 549, 551, 553, и 555.

[124] Вариант осуществления 88. Антитело к FXz или его антигенсвязывающая часть согласно любому из вариантов осуществления 66–87, содержащие VH и VL, где VL содержит аминокислотную последовательность, которая на по меньшей мере приблизительно 80%, по меньшей мере приблизительно 85%, по меньшей мере приблизительно 90%, по меньшей мере приблизительно 95%, по меньшей мере приблизительно 96%, по меньшей мере приблизительно 97%, по меньшей мере приблизительно 98%, по меньшей мере приблизительно 99% или приблизительно 100% идентична аминокислотной последовательности, выбранной из группы, состоящей из SEQ ID NOs: 565, 567, 569, 571, 573, 575, 579, 581, 583, 585, 587, 589, 591, 593, 595, 597, 599, 601, 603, 605, 607, 609, 611, 613, 615, 617, 619, 621, 623, 625, 627, 629, 631, 633, 635, 637, 639, 641, 643, 645, 647, 649, 651, 653, 655, 657, 659, 661, 663, 665, 667, 669, 671, 673, 675, 677, 679, 681, 683, 685, 687, 689, 691, 693, 695, 697, 699, 701, 703, 705, 707, 709, 711, 713, 715, 717, 719, 721, 723, 725, 727, 729, 731, 733, 735, 737, 739, 741, и 743.

[125] Вариант осуществления 89. Антитело к FXz или его антигенсвязывающая часть согласно любому из вариантов осуществления 66–88, которые содержат VH и VL, где VH получена из последовательности зародышевого типа VH1-18,0, VH1-18,1, VH1-

18,8, VH1-46,0, VH1-46,4, VH1-46,5, VH1-46,6, VH1-46,7, VH1-46,8, VH1-46,9, VH3-21,0, VH3-23,0, VH3-23,2, VH3-23,6, VH3-30,0, VH4-31,5, VH4-39,0, VH4-39,5. VH4-0B.4, или VH5-51,1.

[126] Вариант осуществления 90. Антитело к FXz или его антигенсвязывающая часть согласно любому из вариантов осуществления 66-89, которые содержат VH и VL, где VL получена из последовательности зародышевого типа VK1-05,6, VK1-05,12, VK1-12,0, VK1-12,4, VK1-12,7, VK1-12,10, VK1-12,15, VK1-39,0, VK1-39,3, VK1-39,15, VK2-28,0, VK2-28,1, VK2-28,5, VK3-11,0, VK3-11,2, VK3-11,6, VK3-11,14, VK3-15,0, VK3-15,8, VK3-15,10, VK3-20,0, VK3-20,1, VK3-20,4, VK3-20,5, VK4-01,0, VK4-01,4, VK4-01,20.

[127] Вариант осуществления 91. Антитело к FXz или его антигенсвязывающая часть согласно любому из вариантов осуществления 66-90, содержащие VH и VL, где

(b1) VH и VL содержат соответственно SEQ ID NO: 423 и 611 (BIIB-12-915);

(b2) VH и VL содержат соответственно SEQ ID NO: 427 и 615 (BIIB-12-917); или

(b3) VH и VL содержат соответственно SEQ ID NO: 455 и 643 (BIIB-12-932).

[128] Вариант осуществления 92. Выделенное антитело или его антигенсвязывающая часть, которые специфически связываются с активированным фактором X (FXa) ("антитело к FXa или его антигенсвязывающая часть"), где антитело к FXa или его антигенсвязывающая часть предпочтительно связываются с FXa в присутствии FXz и FXa и/или связываются с FXa с более высокой аффинностью связывания, чем аффинность связывания антитела или его антигенсвязывающей части с FXz.

[129] Вариант осуществления 93. Антитело к FXa или его антигенсвязывающая часть согласно варианту осуществления 92, которые перекрестно конкурируют с эталонным антителом, выбранным из группы, состоящей из антител, представленных на **фиг. 12С**.

[130] Вариант осуществления 94. Антитело к FXa или его антигенсвязывающая часть согласно варианту осуществления 92 или 93, которые связываются с тем же эпитопом, что и эталонное

антитело, выбранное из группы, состоящей из антител, представленных на **фиг. 12С**.

[131] Вариант осуществления 95. Антитело к FXa или его антигенсвязывающая часть согласно варианту осуществления 94, которые связываются с тем же эпитопом, что и эталонное антитело, выбранное из группы, состоящей из BIIB-12-925.

[132] Вариант осуществления 96. Антитело к FXa или его антигенсвязывающая часть согласно любому из вариантов осуществления 92-95, которые содержат CDR1, CDR2 и CDR3, где CDR3 предусматривает CDR3 VH, выбранную из группы, состоящей из CDR3 VH, представленных на **фиг. 12С**, или CDR3 VH с одной или двумя мутациями.

[133] Вариант осуществления 97. Антитело к FXa или его антигенсвязывающая часть согласно любому из вариантов осуществления 92-96, которые содержат CDR1, CDR2 и CDR3, где CDR3 содержит AKGPRYYWYSWYFDL (

SEQ ID NO: 1919, BIIB-12-925).

[134] Вариант осуществления 98. Антитело к FXa или его антигенсвязывающая часть согласно любому из вариантов осуществления 92-97, которые содержат CDR1, CDR2 и CDR3 VH, где CDR1 предусматривает CDR1 VH, выбранную из группы, состоящей из CDR1 VH, представленных на **фиг. 12С**, или CDR1 VH с одной или двумя мутациями.

[135] Вариант осуществления 99. Антитело к FXa или его антигенсвязывающая часть согласно любому из вариантов осуществления 92-98, которые содержат CDR1, CDR2 и CDR3 VH, где CDR2 предусматривает CDR2 VH, выбранную из группы, состоящей из CDR2 VH, представленных на **фиг. 12С**, или CDR2 VH с одной или двумя мутациями.

[136] Вариант осуществления 100. Антитело к FXa или его антигенсвязывающая часть согласно любому из вариантов осуществления 92-99, которые содержат CDR1, CDR2 и CDR3 VL, где CDR1 предусматривает CDR1 VL, выбранную из группы, состоящей из CDR1 VL, представленных на **фиг. 12С**, или CDR1 VL с одной или двумя мутациями.

[137] Вариант осуществления 101. Антитело к FXa или его

антигенсвязывающая часть согласно любому из вариантов осуществления 92-100, которые содержат CDR1, CDR2 и CDR3 VL, где CDR2 предусматривает CDR2 VL, выбранную из группы, состоящей из CDR2 VL, представленных на **фиг. 12С**, или CDR2 VL с одной или двумя мутациями.

[138] Вариант осуществления 102. Антитело к FXa или его антигенсвязывающая часть согласно любому из вариантов осуществления 92-101, которые содержат CDR1, CDR2 и CDR3 VL, где CDR3 предусматривает CDR3 VL, выбранную из группы, состоящей из CDR3 VL, представленных на **фиг. 12С**, или CDR3 VL с одной или двумя мутациями.

[139] Вариант осуществления 103. Выделенное антитело или его антигенсвязывающая часть, которые специфически связываются с FXa, содержащие CDR1, CDR2 и CDR3 VH и CDR1, CDR2 и CDR3 VL, где CDR1, CDR2 и CDR3 VH и CDR1, CDR2 и CDR3 VL предусматривают CDR1, CDR2 и CDR3 VH и CDR1, CDR2 и CDR3 VL, представленные соответственно на **фиг. 12С**.

[140] Вариант осуществления 104. Антитело к FXa или его антигенсвязывающая часть согласно варианту осуществления 103, где антитело содержит последовательности CDR1, CDR2 и CDR3 VH, предусматривающие соответственно SEQ ID NO: 1911, 1915 или 1919, и/или последовательности CDR1 VL, CDR2 VL и CDR3 VL, предусматривающие соответственно SEQ ID NO: 1923, 1927 или 1931 (BIIB-12-925).

[141] Вариант осуществления 105. Антитело к FXa или его антигенсвязывающая часть согласно любому из вариантов осуществления 92-104, содержащие VH и VL, где VH и VL содержат соответственно SEQ ID NO: 559 и 747 (BIIB-12-925).

[142] Вариант осуществления 106. Антитело к FX или его антигенсвязывающая часть согласно любому из вариантов осуществления 66-105, где антитело выбрано из группы, состоящей из IgG1, IgG2, IgG3, IgG4 или их варианта.

[143] Вариант осуществления 107. Антитело к FX или его антигенсвязывающая часть согласно варианту осуществления 106, где антител представляет собой антитело IgG4.

[144] Вариант осуществления 108. Антитело к FX или его

антигенсвязывающая часть согласно варианту осуществления 106, где антитело содержит не имеющий эффекторных функций Fc IgG4.

[145] Вариант осуществления 109. Антитело к FX или его антигенсвязывающая часть согласно любому из вариантов осуществления 66-108, которые содержат константную область тяжелой цепи.

[146] Вариант осуществления 110. Антитело к FX согласно любому из вариантов осуществления 66-109, где антитело представляет собой человеческое антитело, сконструированное антитело или гуманизированное антитело.

[147] Вариант осуществления 111. Антигенсвязывающая часть антитела к FX согласно любому из вариантов осуществления 66-110, где его антигенсвязывающая часть предусматривает Fab, Fab', F(ab')₂, Fv или одноцепочечный Fv (scFv).

[148] Вариант осуществления 112. Биспецифическая молекула, содержащая антитело к FX согласно любому из вариантов осуществления 66-111, связанное с молекулой, обладающей второй специфичностью связывания.

[149] Вариант осуществления 113. Нуклеиновая кислота, кодирующая вариабельную область тяжелой и/или легкой цепи антитела или его антигенсвязывающей части согласно любому из вариантов осуществления 66-111 или биспецифическую молекулу согласно варианту осуществления 112.

[150] Вариант осуществления 114. Вектор экспрессии, содержащий молекулу нуклеиновой кислоты согласно варианту осуществления 113.

[151] Вариант осуществления 115. Клетка, трансформированная вектором экспрессии согласно варианту осуществления 114.

[152] Вариант осуществления 116. Иммуноконъюгат, содержащий антитело или его антигенсвязывающую часть согласно любому из вариантов осуществления 66-111 или биспецифическую молекулу согласно варианту осуществления 112, связанные со средством.

[153] Вариант осуществления 117. Композиция, содержащая антитело или его антигенсвязывающую часть согласно любому из вариантов осуществления 66-111, или биспецифическую молекулу согласно варианту осуществления 112, или иммуноконъюгат согласно

варианту осуществления 116 и носитель.

[154] Вариант осуществления 118. Набор, содержащий антитело или его антигенсвязывающую часть согласно любому из вариантов осуществления 66–111, или биспецифическую молекулу согласно варианту осуществления 112, или иммуноконъюгат согласно варианту осуществления 116 и инструкции по применению.

[155] Вариант осуществления 119. Способ получения антитела к FX или его антигенсвязывающей части, включающий обеспечение экспрессии антитела или его антигенсвязывающей части в клетке согласно варианту осуществления 115 и выделение антитела или его антигенсвязывающей части из клетки.

[156] Вариант осуществления 120. Способ измерения уровня зимогена FX (FXz) у субъекта, нуждающегося в этом, включающий приведение в контакт антитела к FX или его антигенсвязывающей части согласно любому из вариантов осуществления 66–111 с образцом, полученным от субъекта, в подходящих условиях и измерение связывания антитела к FX или его антигенсвязывающей части с FXz в образце.

[157] Вариант осуществления 121. Способ согласно варианту осуществления 120, где образцом является кровь или сыворотка крови от субъекта.

[158] Вариант осуществления 122. Биспецифическая молекула, содержащая антитело к FIX или его антигенсвязывающую часть согласно любому из вариантов осуществления 1–55 и вариантов осуществления 169–204 и (ii) антитело к FX или его антигенсвязывающую часть согласно любому из вариантов осуществления 66–111.

[159] Вариант осуществления 123. Биспецифическая молекула согласно варианту осуществления 122, которая перекрестно конкурирует с эталонным биспецифическим антителом, где эталонное биспецифическое антитело содержит VH и VL антитела к FIX, выбранного из группы, состоящей из антител к FIX, представленных на **фиг. 3А, фиг. 3В, фиг. 3С и фиг. 3D**, и VH и VL антитела к FX, выбранного из группы, состоящей из антител к FX, представленных на **фиг. 12А, фиг. 12В и фиг. 12С**.

[160] Вариант осуществления 124. Биспецифическая молекула

согласно варианту осуществления 122 или 123, которая связывается с тем же эпитопом, что и эталонное биспецифическое антитело, где эталонное биспецифическое антитело содержит VH и VL антитела к FIX, выбранного из группы, состоящей из антител к FIX, представленных на **фиг. 3А, фиг. 3В, фиг. 3С и фиг. 3D**, и VH и VL антитела к FX, выбранного из группы, состоящей из антител к FX, представленных на **фиг. 12А, фиг. 12В и фиг. 12С**.

[161] Вариант осуществления 125. Биспецифическая молекула согласно любому из вариантов осуществления 122-124, где

(i) антитело к FIX или его антигенсвязывающая часть содержат CDR1, CDR2 и CDR3 VH и CDR1, CDR2 и CDR3 VL, где CDR1, CDR2 и CDR3 VH и CDR1, CDR2 и CDR3 VL выбраны из группы, состоящей из CDR1 VH, CDR2 VH и CDR3 VH и CDR1 VL, CDR2 VL и CDR3 VL антител к FIX (BIIB-9), представленных на **фиг. 16А, фиг. 16В, фиг. 16С и фиг. 16D**; и

(ii) антитело к FX или его антигенсвязывающая часть содержат CDR1, CDR2 и CDR3 VH и CDR1, CDR2 и CDR3 VL, где CDR1, CDR2 и CDR3 VH и CDR1, CDR2 и CDR3 VL выбраны из группы, состоящей из CDR1 VH, CDR2 VH и CDR3 VH и CDR1 VL, CDR2 VL и CDR3 VL антител к FX (BIIB-12), представленных на **фиг. 16А, фиг. 16В, фиг. 16С и фиг. 16D**.

[162] Вариант осуществления 126. Биспецифическая молекула согласно любому из вариантов осуществления 122-124, где

(a) антитело к FIX или его антигенсвязывающая часть содержат:

(a1) последовательности CDR1, CDR2 и CDR3 VH, предусматривающие соответственно SEQ ID NO: 815, 860 или 905, и/или последовательности CDR1 VL, CDR2 VL и CDR3 VL, предусматривающие соответственно SEQ ID NO: 950, 995 или 1040 (BIIB-9-484);

(a2) последовательности CDR1, CDR2 и CDR3 VH, предусматривающие соответственно SEQ ID NO: 822, 867 и 912, и/или последовательности CDR1, CDR2 и CDR3 VL, предусматривающие соответственно SEQ ID NO: 957, 1002 и 1047 (BIIB-9-619);

(a3) последовательности CDR1, CDR2 и CDR3 VH, предусматривающие соответственно SEQ ID NO: 1347, 1351 и 1355,

и/или последовательности CDR1, CDR2 и CDR3 VL, предусматривающие соответственно SEQ ID NO: 1359, 1363 и 1367 (BIIB-9-578);

(a4) последовательности CDR1, CDR2 и CDR3 VH, предусматривающие соответственно SEQ ID NO: 843, 888 и 933, и/или последовательности CDR1, CDR2 и CDR3 VL, предусматривающие соответственно SEQ ID NO: 978, 1023 и 1068 (BIIB-9-1335); или

(a5) последовательности CDR1, CDR2 и CDR3 VH, предусматривающие соответственно SEQ ID NO: 844, 889 и 934, и/или последовательности CDR1, CDR2 и CDR3 VL, предусматривающие соответственно SEQ ID NO: 979, 1024 и 1069 (BIIB-9-1336); и

(b) антитело к FX или его антигенсвязывающая часть содержат:

(b1) последовательности CDR1, CDR2 и CDR3 VH, предусматривающие соответственно SEQ ID NO: 1393, 1483 и 1573, и/или последовательности CDR1, CDR2 и CDR3 VL, предусматривающие соответственно SEQ ID NO: 1663, 1753 и 1843 (BIIB-12-915);

(b2) последовательности CDR1, CDR2 и CDR3 VH, предусматривающие соответственно SEQ ID NO: 1395, 1485 и 1575, и/или последовательности CDR1, CDR2 и CDR3 VL, предусматривающие соответственно SEQ ID NO: 1665, 1755 и 1845 (BIIB-12-917);

(b3) последовательности CDR1, CDR2 и CDR3 VH, предусматривающие соответственно SEQ ID NO: 1911, 1915 и 1919, и/или последовательности CDR1, CDR2 и CDR3 VL, предусматривающие соответственно SEQ ID NO: 1923, 1927 и 1931 (BIIB-12-925);

(b4) последовательности CDR1, CDR2 и CDR3 VH, предусматривающие соответственно SEQ ID NO: 1409, 1499 и 1589, и/или последовательности CDR1, CDR2 и CDR3 VL, предусматривающие соответственно SEQ ID NO: 1679, 1769 и 1859 (BIIB-12-932); или

(b5) последовательности CDR1, CDR2 и CDR3 VH, предусматривающие соответственно SEQ ID NO: 1433, 1523 и 1613, и/или последовательности CDR1, CDR2 и CDR3 VL, предусматривающие соответственно SEQ ID NO: 1703, 1793 и 1883 (BIIB-12-1306).

[163] Вариант осуществления 127. Биспецифическая молекула согласно любому из вариантов осуществления 122-124, где

(a) антитело к FIX или его антигенсвязывающая часть содержат:

(a1) VH и VL, содержащие соответственно SEQ ID NO: 31 и 221 (BIIB-9-484);

(a2) VH и VL, содержащие соответственно SEQ ID NO: 45 и 235 (BIIB-9-619);

(a3) VH и VL, содержащие соответственно SEQ ID NO: 185 и 371 (BIIB-9-578);

(a4) VH и VL, содержащие соответственно SEQ ID NO: 87 и 221 (BIIB-9-1335); или

(a5) VH и VL, содержащие соответственно SEQ ID NO: 89 и 221 (BIIB-9-1336); и

(b) антитело к FX или его антигенсвязывающая часть содержат:

(b1) VH и VL, содержащие соответственно SEQ ID NO: 423 и 611 (BIIB-12-915);

(b2) VH и VL, содержащие соответственно SEQ ID NO: 427 и 615 (BIIB-12-917);

(b3) VH и VL, содержащие соответственно SEQ ID NO: 559 и 747 (BIIB-12-925);

(b4) VH и VL, содержащие соответственно SEQ ID NO: 455 и 643 (BIIB-12-932); или

(b5) VH и VL, содержащие соответственно SEQ ID NO: 503 и 691 (BIIB-12-1306).

[164] Вариант осуществления 128. Биспецифическая молекула согласно любому из вариантов осуществления 122-127,

(i) где антитело к FIX или его антигенсвязывающая часть содержат VH и VL, содержащие соответственно SEQ ID NO: 31 и 221 (BIIB-9-484); и антитело к FX или его антигенсвязывающая часть содержат VH и VL, содержащие соответственно SEQ ID NO: 423 и 611 (BIIB-12-915);

(ii) где антитело к FIX или его антигенсвязывающая часть содержат VH и VL, содержащие соответственно SEQ ID NO: 31 и 221 (BIIB-9-484); и антитело к FX или его антигенсвязывающая часть содержат VH и VL, содержащие соответственно SEQ ID NO: 427 и 615 (BIIB-12-917);

(iii) где антитело к FIX или его антигенсвязывающая часть содержат VH и VL, содержащие соответственно SEQ ID NO: 31 и 221

(BIIB-9-484); и антитело к FX или его антигенсвязывающая часть содержат VN и VL, содержащие соответственно SEQ ID NO: 559 и 747 (BIIB-12-925);

(iv) где антитело к FIX или его антигенсвязывающая часть содержат VN и VL, содержащие соответственно SEQ ID NO: 31 и 221 (BIIB-9-484); и антитело к FX или его антигенсвязывающая часть содержат VN и VL, содержащие соответственно SEQ ID NO: 455 и 643 (BIIB-12-932);

(v) где антитело к FIX или его антигенсвязывающая часть содержат VN и VL, содержащие соответственно SEQ ID NO: 185 и 371 (BIIB-9-578); и антитело к FX или его антигенсвязывающая часть содержат VN и VL, содержащие соответственно SEQ ID NO: 423 и 611 (BIIB-12-915);

(vi) где антитело к FIX или его антигенсвязывающая часть содержат VN и VL, содержащие соответственно SEQ ID NO: 185 и 371 (BIIB-9-578); и антитело к FX или его антигенсвязывающая часть содержат VN и VL, содержащие соответственно SEQ ID NO: 427 и 615 (BIIB-12-917);

(vii) где антитело к FIX или его антигенсвязывающая часть содержат VN и VL, содержащие соответственно SEQ ID NO: 45 и 235 (BIIB-9-619); и антитело к FX или его антигенсвязывающая часть содержат VN и VL, содержащие соответственно SEQ ID NO: 427 и 615 (BIIB-12-917); или

(viii) где антитело к FIX или его антигенсвязывающая часть содержат VN и VL, содержащие соответственно SEQ ID NO: 45 и 235 (BIIB-9-619); и антитело к FX или его антигенсвязывающая часть содержат VN и VL, содержащие соответственно SEQ ID NO: 559 и 747 (BIIB-12-925).

[165] Вариант осуществления 129. Биспецифическая молекула согласно любому из вариантов осуществления 122-128, которая функционально имитирует кофактор, представляющий собой активированный фактор VIII (FVIIIa), в по меньшей мере одном анализе активности FVIIIa.

[166] Вариант осуществления 130. Биспецифическая молекула согласно варианту осуществления 129, где анализ активности FVIIIa выбран из хромогенного анализа образования FHa,

одностадийного анализа свертывания крови или их комбинации.

[167] Вариант осуществления 131. Биспецифическая молекула согласно варианту осуществления 129 или 130, где достигаемая активность FVIIIa составляет по меньшей мере 10%, 20%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 100%, 110%, 120%, 130%, 140%, 150%, 160%, 170%, 180%, 190%, или 200% от активности, в ином случае достигаемой FVIII в том же анализе.

[168] Вариант осуществления 132. Биспецифическая молекула согласно любому из вариантов осуществления 122–131, где биспецифическая молекула способна обеспечивать образование тромбина из протромбина, фибрина из фибриногена и/или фибринового сгустка *in vitro* или *in vivo*.

[169] Вариант осуществления 133. Биспецифическая молекула согласно любому из вариантов осуществления 122–132, где биспецифическая молекула одновременно связывается как с FIXa, так и с FX, как определено с помощью BLI.

[170] Вариант осуществления 134. Биспецифическая молекула согласно любому из вариантов осуществления 122–133, где биспецифическая молекула относится к изотипу IgG.

[171] Вариант осуществления 135. Биспецифическая молекула согласно варианту осуществления 134, где изотип IgG относится к подклассу IgG1.

[172] Вариант осуществления 136. Биспецифическая молекула согласно варианту осуществления 134, где изотип IgG относится к подклассу IgG4.

[173] Вариант осуществления 137. Биспецифическая молекула согласно любому из вариантов осуществления 122–136, где биспецифическая молекула имеет формат биспецифического IgG и выбрана из группы, состоящей из антител, представленных в таблице 2.

[174] Вариант осуществления 138. Биспецифическая молекула согласно варианту осуществления 137, где биспецифическая молекула имеет формат биспецифического гетеродимера.

[175] Вариант осуществления 139. Биспецифическая молекула согласно любому из вариантов осуществления 122–138, где биспецифическая молекула содержит две разные тяжелые цепи и две

разные легкие цепи.

[176] Вариант осуществления 140. Биспецифическая молекула согласно любому из вариантов осуществления 122-138, где биспецифическая молекула содержит две идентичные легкие цепи и две разные тяжелые цепи.

[177] Вариант осуществления 141. Биспецифическая молекула согласно любому из вариантов осуществления 122-140, где биспецифическая молекула может обеспечивать контроль или снижение частоты возникновения эпизодов кровотечения у субъекта, имеющего гемофилию.

[178] Вариант осуществления 142. Биспецифическая молекула согласно любому из вариантов осуществления 122-140, где биспецифическая молекула может обеспечивать поддержание гомеостаза или у субъекта, имеющего гемофилию.

[179] Вариант осуществления 143. Биспецифическая молекула согласно любому из вариантов осуществления 122-140, где биспецифическая молекула может обеспечивать рутинную профилактику у субъекта, имеющего гемофилию.

[180] Вариант осуществления 144. Биспецифическая молекула согласно любому из вариантов осуществления 122-143, где у субъекта выработались или предположительно будут вырабатываться нейтрализующие антитела к фактору VIII.

[181] Вариант осуществления 145. Иммуноконъюгат, содержащий биспецифическую молекулу согласно любому из вариантов осуществления 122-144, связанную со средством.

[182] Вариант осуществления 146. Композиция, содержащая биспецифическую молекулу согласно любому из вариантов осуществления 122-144 или иммуноконъюгат согласно варианту осуществления 145 и носитель.

[183] Вариант осуществления 147. Набор, содержащий биспецифическую молекулу согласно любому из вариантов осуществления 122-144 или иммуноконъюгат согласно варианту осуществления 145 и инструкции по применению.

[184] Вариант осуществления 148. Последовательность нуклеиновой кислоты, кодирующая биспецифическую молекулу согласно любому из вариантов осуществления 122-144.

[185] Вариант осуществления 149. Вектор, содержащий нуклеиновую кислоту согласно варианту осуществления 148.

[186] Вариант осуществления 150. Клетка-хозяин, содержащая вектор согласно варианту осуществления 149.

[187] Вариант осуществления 151. Клетка-хозяин согласно варианту осуществления 150, где клетка-хозяин представляет собой прокариотическую клетку, эукариотическую клетку, клетку простейшего, клетку животного, клетку растения, клетку гриба, дрожжевую клетку, клетку Sf9, клетку млекопитающего, клетку птицы, клетку насекомого, клетку CHO, клетку HEK или клетку COS.

[188] Вариант осуществления 152. Способ получения биспецифической молекулы, включающий культивирование клетки-хозяина согласно варианту осуществления 150 в условиях, которые обеспечивают экспрессию биспецифической молекулы.

[189] Вариант осуществления 153. Способ получения биспецифической молекулы согласно любому из вариантов осуществления 122-144, дополнительно предусматривающий условия, которые увеличивают возможность гетеродимеризации.

[190] Вариант осуществления 154. Способ обеспечения активации FX у субъекта, нуждающегося в этом, включающий введение субъекту терапевтически эффективного количества биспецифической молекулы согласно любому из вариантов осуществления 122-144, иммуноконъюгата согласно варианту осуществления 145, композиции согласно варианту осуществления 146, нуклеиновой кислоты согласно варианту осуществления 148, вектора согласно варианту осуществления 149 или клетки-хозяина согласно варианту осуществления 150.

[191] Вариант осуществления 155. Способ снижения частоты или степени эпизода кровотечения у субъекта, нуждающегося в этом, включающий введение субъекту эффективного количества биспецифической молекулы согласно любому из вариантов осуществления 122-144, иммуноконъюгата согласно варианту осуществления 145, композиции согласно варианту осуществления 146, нуклеиновой кислоты согласно варианту осуществления 148, вектора согласно варианту осуществления 149 или клетки-хозяина согласно варианту осуществления 150.

[192] Вариант осуществления 156. Способ согласно варианту осуществления 155, где у субъекта выработался ингибитор фактора VIII ("FVIII") или имеется предрасположенность к его выработке.

[193] Вариант осуществления 157. Способ согласно варианту осуществления 156, где ингибитор FVIII представляет собой нейтрализующее антитело к FVIII.

[194] Вариант осуществления 158. Способ согласно любому из вариантов осуществления 155-157, где эпизод кровотечения является результатом гемартроза, кровотечения в мышцу, кровотечения в ротовой полости, кровоизлияния, кровоизлияния в мышцы, кровоизлияния в ротовую полость, травмы, травмы головы, желудочно-кишечного кровотечения, внутричерепного кровоизлияния, внутрибрюшного кровоизлияния, внутригрудного кровоизлияния, перелома кости, кровотечения в центральной нервной системе, кровотечения в заглоточное пространство, кровотечения в забрюшинное пространство, кровотечения во влагалище подвздошно-поясничной мышцы или любых их комбинаций.

[195] Вариант осуществления 159. Способ лечения нарушения свертывания крови у субъекта, нуждающегося в этом, включающий введение субъекту эффективного количества биспецифической молекулы согласно любому из вариантов осуществления 122-144, иммуноконъюгата согласно варианту осуществления 145, композиции согласно варианту осуществления 146, нуклеиновой кислоты согласно варианту осуществления 148, вектора согласно варианту осуществления 149 или клетки-хозяина согласно варианту осуществления 150.

[196] Вариант осуществления 160. Способ согласно варианту осуществления 159, где нарушением свертывания крови является гемофилия А или гемофилия В.

[197] Вариант осуществления 161. Способ согласно любому из вариантов осуществления 154-160, где субъектом является субъект-человек.

[198] Вариант осуществления 162. Способ согласно любому из вариантов осуществления 154-160, где субъект получает или получил заместительную терапию FVIII.

[199] Вариант осуществления 163. Способ согласно любому из

вариантов осуществления 154–162, где биспецифическую молекулу вводят в комбинации с терапией гемофилии.

[200] Вариант осуществления 164. Способ согласно варианту осуществления 163, где терапия гемофилии представляет собой заместительную терапию FVIII.

[201] Вариант осуществления 165. Способ согласно варианту осуществления 163 или 164, где биспецифическую молекулу вводят до, во время или после осуществления терапии гемофилии.

[202] Вариант осуществления 166. Способ согласно любому из вариантов осуществления 154–165, где биспецифическую молекулу вводят внутривенно или подкожно.

[203] Вариант осуществления 167. Способ согласно любому из вариантов осуществления 154–166, где введение биспецифической молекулы обеспечивает снижение частоты эпизодов прорывного кровотечения, эпизодов спонтанного кровотечения или резкого кровотечения.

[204] Вариант осуществления 168. Способ согласно варианту осуществления 167, где введение биспецифической молекулы обеспечивает снижение годового показателя частоты кровотечения на 5%, 10%, 20%, 30% или 50%.

[205] Вариант осуществления 169. Антитело к FIXa или его антигенсвязывающая часть, которые связываются с тем же эпитопом, что и BIIB-9-1336.

[206] Вариант осуществления 170. Антитело к FIXa или его антигенсвязывающая часть, которые связываются с эпитопом, перекрывающимся с эпитопом BIIB-9-1336.

[207] Вариант осуществления 171. Антитело к FIXa или его антигенсвязывающая часть, которые связываются с областью эпитопа, содержащей по меньшей мере одну аминокислоту, расположенную между положениями, приведенными в соответствии с нумерацией для химотрипсиногена, (i) 91 и 101, (ii) 125 и 128, (iii) 165 и 179 или (iv) 232 и 241 в последовательности тяжелой цепи FIXa.

[208] Вариант осуществления 172. Антитело к FIXa или его антигенсвязывающая часть, которые связываются с эпитопом, содержащим по меньшей мере один из аминокислотных остатков,

приведенных в соответствии с нумерацией для химотрипсиногена, H91, H92, N93, H101, D125, K126, E127, Y128, R165, Y177, N178, N179, S232, R233, Y234, V235, N236, W237, E240, и K241 последовательности тяжелой цепи FIXa.

[209] Вариант осуществления 173. Антитело к FIXa или его антигенсвязывающая часть согласно варианту осуществления 171 или 172, где эпитоп содержит аминокислотные остатки, приведенные в соответствии с нумерацией для химотрипсиногена, N93, R165, N178 и R233 последовательности тяжелой цепи FIXa.

[210] Вариант осуществления 174. Антитело к FIXa или его антигенсвязывающая часть согласно вариантам осуществления 171–173, где эпитоп содержит аминокислотные остатки, приведенные в соответствии с нумерацией для химотрипсиногена, H91, H92, N93, H101, D125, K126, E127, Y128, R165, Y177, N178, N179, S232, R233, Y234, V235, N236, W237, E240, и K241 последовательности тяжелой цепи FIXa.

[211] Вариант осуществления 175. Антитело к FIXa или его антигенсвязывающая часть согласно вариантам осуществления 171–174, где эпитоп не содержит по меньшей мере одного из аминокислотных остатков, приведенных в соответствии с нумерацией для химотрипсиногена, N100, K132, Y137, R170, T172, F174, T175, H185, E202 и G205 последовательности тяжелой цепи FIXa.

[212] Вариант осуществления 176. Антитело к FIXa или его антигенсвязывающая часть согласно вариантам осуществления 171–175, где эпитоп не содержит аминокислотных остатков, приведенных в соответствии с нумерацией для химотрипсиногена, N100, K132, Y137, R170, T172, F174, T175, H185, E202 и G205 последовательности тяжелой цепи FIXa.

[213] Вариант осуществления 177. Антитело к FIXa или его антигенсвязывающая часть согласно вариантам осуществления 171–176, которые связываются с по меньшей мере одним аминокислотным остатком в легкой цепи FIXa (SEQ ID NO: 756).

[214] Вариант осуществления 178. Антитело к FIXa или его антигенсвязывающая часть согласно варианту осуществления 177, где аминокислотный остаток в легкой цепи FIXa (SEQ ID NO: 756) представляет собой K100.

[215] Вариант осуществления 179. Антитело к FIXa или его антигенсвязывающая часть согласно любому из вариантов осуществления 169–178, где эпитоп перекрывается с участком связывания FVIIIa с FIXa.

[216] Вариант осуществления 180. Антитело к FIXa или его антигенсвязывающая часть согласно любому из вариантов осуществления 169–179, которые перекрестно конкурируют FVIIIa за связывание с FIXa.

[217] Вариант осуществления 181. Антитело к FIXa или его антигенсвязывающая часть согласно любому из вариантов осуществления 169–180, где антитело или его антигенсвязывающая часть блокируют связывание FVIIIa с FIXa.

[218] Вариант осуществления 182. Антитело к FIXa или его антигенсвязывающая часть согласно любому из вариантов осуществления 1–12, которые специфически связываются с FIXa, содержащие CDR1, CDR2 и CDR3 VH и CDR1, CDR2 и CDR3 VL, где

(i) CDR1 VH предусматривает CDR1 VH, выбранную из группы, состоящей из CDR1 VH, представленных в таблице 7, или CDR1 VH с одной или двумя мутациями; и/или

(ii) CDR2 VH предусматривает CDR2 VH, выбранную из группы, состоящей из CDR2 VH, представленных в таблице 7, или CDR2 VH с одной или двумя мутациями; и/или

(iii) CDR3 VH предусматривает CDR3 VH, выбранную из группы, состоящей из CDR3 VH, представленных в таблице 7, или CDR3 VH с одной или двумя мутациями; и/или

(iv) CDR1 VL предусматривает CDR1 VL, выбранную из группы, состоящей из CDR1 VL, представленных в таблице 7, или CDR1 VL с одной или двумя мутациями; и/или

(v) CDR2 VL предусматривает CDR2 VL, выбранную из группы, состоящей из CDR2 VL, представленных в таблице 7, или CDR2 VL с одной или двумя мутациями; и/или

(vi) CDR3 VL предусматривает CDR3 VL, выбранную из группы, состоящей из CDR3 VL, представленных в таблице 7, или CDR3 VL с одной или двумя мутациями.

[219] Вариант осуществления 183. Антитело к FIXa или его антигенсвязывающая часть согласно варианту осуществления 182,

которые специфически связываются с FIXa, содержащие CDR1, CDR2 и CDR3 VH и CDR1, CDR2 и CDR3 VL, где CDR3 VH содержит аминокислотную последовательность ARDX₁GGYAGYYGMDV (SEQ ID NO: 2196), где X₁ представляет собой L или V.

[220] Вариант осуществления 184. Выделенное антитело к FIXa или его антигенсвязывающая часть согласно варианту осуществления 183, где

(i) CDR1 VH содержит аминокислотную последовательность FTFX₁SX₂X₃MX₄ (SEQ ID NO: 2194), где X₁ представляет собой S, G или E, X₂ представляет собой Y или F, X₃ представляет собой S, E, G или D, и X₄ представляет собой N, V, A или T; и/или

(ii) CDR2 VH содержит аминокислотную последовательность X₅ISX₆X₇X₈X₉X₁₀IYYADSVKG (SEQ ID NO: 2195), где X₅ представляет собой S, A, Y или G, X₆ представляет собой S или A, X₇ представляет собой S, A или G, X₈ представляет собой S, G или D, X₉ представляет собой S, T или G, и X₁₀ представляет собой Y или T.

[221] Вариант осуществления 185. Выделенное антитело к FIXa или его антигенсвязывающая часть согласно любому из вариантов осуществления 182-184, которые содержат CDR1, CDR2 и CDR3 VL, где CDR3 VL содержит аминокислотную последовательность QQYANFPYT (SEQ ID NO: 2168).

[222] Вариант осуществления 186. Выделенное антитело к FIXa или его антигенсвязывающая часть согласно варианту осуществления 185, которые содержат CDR1, CDR2 и CDR3 VL, где

(i) CDR1 VL содержит аминокислотную последовательность QASQDIANYLN (SEQ ID NO: 2116); и/или

(ii) CDR2 VL содержит аминокислотную последовательность DASNLET (SEQ ID NO: 2142).

[223] Вариант осуществления 187. Антитело к FIXa или его антигенсвязывающая часть согласно варианту осуществления 182, которые содержат CDR1, CDR2 и CDR3 VH, предусматривающие CDR1 VH, выбранную из SEQ ID NO: 2038-2047, CDR2 VH, выбранную из SEQ ID NO: 2064-2073, и CDR3 VH, выбранную из SEQ ID NO: 2090-2099, и/или CDR1, CDR2 и CDR3 VL, предусматривающие CDR1 VL, выбранную из SEQ ID NO: 2116-2125, CDR2 VL, выбранную из SEQ ID NO: 2142-

2151, и CDR3 VL, выбранную из SEQ ID NO: 2168–2177.

[224] Вариант осуществления 188. Выделенное антитело к FIXa или его антигенсвязывающая часть согласно варианту осуществления 182, которые специфически связываются с FIXa, содержащие CDR1, CDR2 и CDR3 VH и CDR1, CDR2 и CDR3 VL, где CDR3 VH содержит аминокислотную последовательность $X_1RDVX_2GYAGX_3YGMDV$ (SEQ ID NO: 2198), где X_1 представляет собой A или V, X_2 представляет собой G или S, и X_3 представляет собой Y или F.

[225] Вариант осуществления 189. Выделенное антитело к FIXa или его антигенсвязывающая часть согласно варианту осуществления 188, где

(i) CDR1 VH содержит аминокислотную последовательность FTFGSYDMN (SEQ ID NO: 2048); и/или

(ii) CDR2 VH содержит аминокислотную последовательность $SISX_1X_2X_3SYIX_4YAX_5SVKG$ (SEQ ID NO: 2197), где X_1 представляет собой S или D, X_2 представляет собой G или S, X_3 представляет собой E или A, X_4 представляет собой Y или A, и X_5 представляет собой E или D.

[226] Вариант осуществления 190. Выделенное антитело к FIXa или его антигенсвязывающая часть согласно любому из вариантов осуществления 182, 188 или 189, которые специфически связываются с FIXa, содержащие CDR1, CDR2 и CDR3 VH и CDR1, CDR2 и CDR3 VL, где CDR3 VL содержит аминокислотную последовательность X_1QYAX_2FPYT (SEQ ID NO: 2201), где X_1 представляет собой Q или S, и X_2 представляет собой N или R.

[227] Вариант осуществления 191. Выделенное антитело к FIXa или его антигенсвязывающая часть согласно варианту осуществления 190, которые содержат CDR1, CDR2 и CDR3 VL, где

(i) CDR1 VL содержит аминокислотную последовательность $X_1AX_2X_3X_4IX_5X_6YLN$ (SEQ ID NO: 2199), где X_1 представляет собой Q, G или E, X_2 представляет собой S или N, X_3 представляет собой Q или E, X_4 представляет собой D или Y, X_5 представляет собой A или S, X_6 представляет собой N или D; и/или

(ii) CDR2 VL содержит аминокислотную последовательность $DAX_7NLX_8X_9$ (SEQ ID NO: 2200), где X_7 представляет собой S или A, X_8 представляет собой E, N или Q, и X_9 представляет собой T или

У.

[228] Вариант осуществления 192. Антитело к FIXa или его антигенсвязывающая часть согласно варианту осуществления 182, которые содержат CDR1, CDR2 и CDR3 VH, предусматривающие CDR1 VH, выбранную из SEQ ID NO: 2048–2052, CDR2 VH, выбранную из SEQ ID NO: 2074–2078, и CDR3 VH, выбранную из SEQ ID NO: 2100–2104, и/или CDR1, CDR2 и CDR3 VL, предусматривающие CDR1 VL, выбранную из SEQ ID NO: 2126–2130, CDR2 VL, выбранную из SEQ ID NO: 2152–2156, и CDR3 VL, выбранную из SEQ ID NO: 2178–2182.

[229] Вариант осуществления 193. Выделенное антитело к FIXa или его антигенсвязывающая часть согласно варианту осуществления 182, которые специфически связываются с FIXa, содержащие CDR1, CDR2 и CDR3 VH и CDR1, CDR2 и CDR3 VL, где CDR3 VH содержит аминокислотную последовательность ARDGPX₁X₂X₃DYYMDV (SEQ ID NO: 2204), где X₁ представляет собой R или Q, X₂ представляет собой V, D, L или E, и X₃ представляет собой S или V.

[230] Вариант осуществления 194. Выделенное антитело к FIXa или его антигенсвязывающая часть согласно варианту осуществления 193, которые содержат CDR1, CDR2 и CDR3 VH, где

(i) CDR1 VH содержит аминокислотную последовательность YTFX₁X₂YX₃MH (SEQ ID NO: 2202), где X₁ представляет собой T или H, X₂ представляет собой S, G или H, и X₃ представляет собой Y или P; и/или

(ii) CDR2 VH содержит аминокислотную последовательность X₄INPSX₅GX₆TX₇YAQKFQG (SEQ ID NO: 2203), где X₄ представляет собой I или S, X₅ представляет собой G или R, X₆ представляет собой S или R, и X₇ представляет собой S или E.

[231] Вариант осуществления 195. Выделенное антитело к FIXa или его антигенсвязывающая часть согласно любому из вариантов осуществления 182, 193 или 194, которые специфически связываются с FIXa, содержащие CDR1, CDR2 и CDR3 VH и CDR1, CDR2 и CDR3 VL, где CDR3 VL содержит аминокислотную последовательность QQRDNPFFT (SEQ ID NO: 2116).

[232] Вариант осуществления 196. Выделенное антитело к FIXa или его антигенсвязывающая часть согласно варианту осуществления 195, которые содержат CDR1, CDR2 и CDR3 VL, где

(i) CDR1 VL содержит аминокислотную последовательность RASQSVSSYLA (SEQ ID NO: 2116); и/или

(ii) CDR2 VL содержит аминокислотную последовательность DASNRAT (SEQ ID NO: 2116).

[233] Вариант осуществления 197. Антитело к FIXa или его антигенсвязывающая часть согласно варианту осуществления 182, где антитело к FIXa или его антигенсвязывающая часть содержат CDR1, CDR2 и CDR3 VH, предусматривающие CDR1 VH, выбранную из SEQ ID NO: 2053–2057, CDR2 VH, выбранную из SEQ ID NO: 2079–2083, и CDR3 VH, выбранную из SEQ ID NO: 2105–2109, и/или CDR1, CDR2 и CDR3 VL, предусматривающие CDR1 VL, выбранную из SEQ ID NO: 2131–2135, CDR2 VL, выбранную из SEQ ID NO: 2157–2161, и CDR3 VL, выбранную из SEQ ID NO: 2183–2187.

[234] Вариант осуществления 198. Выделенное антитело к FIXa или его антигенсвязывающая часть согласно варианту осуществления 182, которые специфически связываются с FIXa, содержащие CDR1, CDR2 и CDR3 VH и CDR1, CDR2 и CDR3 VL, где CDR3 VH содержит аминокислотную последовательность ARDKYQDYSX₁DI (SEQ ID NO: 2207), где X₁ представляет собой F или V.

[235] Вариант осуществления 199. Выделенное антитело к FIXa или его антигенсвязывающая часть согласно варианту осуществления 198, которые содержат CDR1, CDR2 и CDR3 VH, где

(i) CDR1 VH содержит аминокислотную последовательность GSIX₁SX₂X₃YX₄WX₅ (SEQ ID NO: 2205), где X₁ представляет собой S или A, X₂ представляет собой S, T, G или V, X₃ представляет собой S или A, X₄ представляет собой Y или A, и X₅ представляет собой G, V, N или S; и/или

(ii) CDR2 VH содержит аминокислотную последовательность X₆IX₇X₈X₉GX₁₀TX₁₁YNPSLKS (SEQ ID NO: 2206), где X₆ представляет собой S или Y, X₇ представляет собой S, Y, R, T или Q, X₈ is Y, G, P или A, X₉ представляет собой S или Q, X₁₀ представляет собой S или K, и X₁₁ представляет собой Y или Q.

[236] Вариант осуществления 200. Выделенное антитело к FIXa согласно варианту осуществления 182, 198 или 199, которые содержат CDR1, CDR2 и CDR3 VL, где CDR3 VL содержит аминокислотную последовательность QQANFLPFT (SEQ ID NO: 2188).

[237] Вариант осуществления 201. Выделенное антитело к FIXa или его антигенсвязывающая часть согласно варианту осуществления 200, которые содержат CDR1, CDR2 и CDR3 VL, где

(i) CDR1 VL содержит аминокислотную последовательность RASQGIDSWLA (SEQ ID NO: 2136); и/или

(ii) CDR2 VL содержит аминокислотную последовательность AASSLQS (SEQ ID NO: 2162).

[238] Вариант осуществления 202. Антитело к FIXa или его антигенсвязывающая часть согласно варианту осуществления 182, где антитело к FIXa или его антигенсвязывающая часть содержат CDR1, CDR2 и CDR3 VH, предусматривающие CDR1 VH, выбранную из SEQ ID NO: 2058–2063, CDR2 VH, выбранную из SEQ ID NO: 2084–2089, и CDR3 VH, выбранную из SEQ ID NO: 2110–2115, и/или CDR1, CDR2 и CDR3 VL, предусматривающие CDR1 VL, выбранную из SEQ ID NO: 2136–2141, CDR2 VL, выбранную из SEQ ID NO: 2162–2167, и CDR3 VL, выбранную из SEQ ID NO: 2188–2193.

[239] Вариант осуществления 203. Антитело к FIXa или его антигенсвязывающая часть согласно любому из вариантов осуществления 182–202, содержащие VH и VL, где

(i) VH содержит аминокислотную последовательность, которая на по меньшей мере приблизительно 80%, по меньшей мере приблизительно 85%, по меньшей мере приблизительно 90%, по меньшей мере приблизительно 95%, по меньшей мере приблизительно 96%, по меньшей мере приблизительно 97%, по меньшей мере приблизительно 98%, по меньшей мере приблизительно 99% или приблизительно 100% идентична аминокислотной последовательности, выбранной из группы, состоящей из SEQ ID NOs: 1935, 1939, 1943, 1947, 1951, 1955, 1959, 1963, 1967, 1971, 1975, 1979, 1983, 1987, 1991, 1995, 1999, 2003, 2007, 2011, 2015, 2019, 2023, 2027, 2031, и 2035; и/или

(ii) VL содержит аминокислотную последовательность, которая на по меньшей мере приблизительно 80%, по меньшей мере приблизительно 85%, по меньшей мере приблизительно 90%, по меньшей мере приблизительно 95%, по меньшей мере приблизительно 96%, по меньшей мере приблизительно 97%, по меньшей мере приблизительно 98%, по меньшей мере приблизительно 99% или

приблизительно 100% идентична аминокислотной последовательности, выбранной из группы, состоящей из SEQ ID NOs: 1937, 1941, 1945, 1949, 1953, 1957, 1961, 1965, 1969, 1973, 1977, 1981, 1985, 1989, 1993, 1997, 2001, 2005, 2009, 2013, 2017, 2021, 2025, 2029, 2033, и 2037.

[240] Вариант осуществления 204. Антитело к FIXa или его антигенсвязывающая часть согласно любому из вариантов осуществления 182-203, содержащие VH и VL, где

(a1) VH и VL содержат соответственно SEQ ID NO: 1935 и 1937 (BIIB-9-3595);

(a2) VH и VL содержат соответственно SEQ ID NO: 1939 и 1941 (BIIB-9-3601);

(a3) VH и VL содержат соответственно SEQ ID NO: 1943 и 1945 (BIIB-9-3604);

(a4) VH и VL содержат соответственно SEQ ID NO: 1947 и 1949 (BIIB-9-3617);

(a5) VH и VL содержат соответственно SEQ ID NO: 1951 и 1953 (BIIB-9-3618);

(a6) VH и VL содержат соответственно SEQ ID NO: 1955 и 1957 (BIIB-9-3621);

(a7) VH и VL содержат соответственно SEQ ID NO: 1959 и 1961 (BIIB-9-3647);

(a8) VH и VL содержат соответственно SEQ ID NO: 1963 и 1965 (BIIB-9-3649);

(a9) VH и VL содержат соответственно SEQ ID NO: 1967 и 1969 (BIIB-9-3650);

(a10) VH и VL содержат соответственно SEQ ID NO: 1971 и 1973 (BIIB-9-3654);

(a11) VH и VL содержат соответственно SEQ ID NO: 1975 и 1977 (BIIB-9-3753);

(a12) VH и VL содержат соответственно SEQ ID NO: 1979 и 1981 (BIIB-9-3754);

(a13) VH и VL содержат соответственно SEQ ID NO: 1983 и 1985 (BIIB-9-3756);

(a14) VH и VL содержат соответственно SEQ ID NO: 1987 и 1989 (BIIB-9-3764);

(a15) VH и VL содержат соответственно SEQ ID NO: 1991 и 1993 (BIIB-9-3766);

(a16) VH и VL содержат соответственно SEQ ID NO: 1995 и 1997 (BIIB-9-3707);

(a17) VH и VL содержат соответственно SEQ ID NO: 1999 и 2001 (BIIB-9-3709);

(a18) VH и VL содержат соответственно SEQ ID NO: 2003 и 2005 (BIIB-9-3720);

(a19) VH и VL содержат соответственно SEQ ID NO: 2007 и 2009 (BIIB-9-3727);

(a20) VH и VL содержат соответственно SEQ ID NO: 2011 и 2013 (BIIB-9-3745);

(a21) VH и VL содержат соответственно SEQ ID NO: 2015 и 2017 (BIIB-9-3780);

(a22) VH и VL содержат соответственно SEQ ID NO: 2019 и 2021 (BIIB-9-3675);

(a23) VH и VL содержат соответственно SEQ ID NO: 2023 и 2025 (BIIB-9-3681);

(a24) VH и VL содержат соответственно SEQ ID NO: 2027 и 2029 (BIIB-9-3684);

(a25) VH и VL содержат соответственно SEQ ID NO: 2031 и 2033 (BIIB-9-3698); или

(a26) VH и VL содержат соответственно SEQ ID NO: 2035 и 2037 (BIIB-9-3704).

КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ ГРАФИЧЕСКИХ МАТЕРИАЛОВ/ФИГУР

[241] На **фиг. 1А** показана схематическая иллюстрация доменной организации зимогена FIX и активированного FIX с имитатором субстрата, связанным в активном сайте (FIXa+EGR-СМК), или без него (свободный FIXa и FIXa-SM соответственно). На **фиг. 1В** показана схематическая иллюстрация доменной организации зимогена FX и активированного FX с имитатором субстрата, связанным в активном сайте (FXa+EGR-СМК), или без него. На этой иллюстрации HC представляет собой тяжелую цепь FIX, FIXa, FX или FXa. LC представляет собой легкую цепь FIX, FIXa, FX или FXa.

[242] На **фиг. 2** показана схематическая иллюстрация получения антитела, определения характеристик антитела и

определения функциональных характеристик для некоторых вариантов осуществления, описанных в данном документе.

[243] На **фиг. 3А-3D** представлены 95 антител к FIX, раскрытых в данном документе, выявленных с помощью способа получения антител, описанного на **фиг. 2**. Зародышевый тип, длина CDR, аминокислотные последовательности CDR и SEQ ID NO представлены как для VH, так и для VL антител. Полные последовательности VH и VL представлены в таблице 4. Номер SEQ ID для каждой последовательности CDR представлен в таблице 4. На **фиг. 3А-3С** показаны антитела, которые предпочтительно связываются с активированным фактором свертывания крови IX (FIXa) (например, со свободным FIXa и/или FIXa, модифицированным посредством ковалентного связывания с EGR- или LTR-СМК (FIXa-SM)) в отличие от зимогена FIX (например, неактивируемого FIX). В частности, на **фиг. 3А** перечислены антитела, предпочтительно связывающиеся с FIXa-SM в отличие от свободного FIXa или зимогена FIXa (например, неактивируемого FIX) (класс I). На **фиг. 3В** перечислены антитела, предпочтительно связывающиеся со свободным FIXa в отличие от FIXa-SM или зимогена FIX (например, неактивируемого FIX) (класс II). На **фиг. 3С** перечислены антитела, которые связываются с FIXa-SM либо со свободным FIXa, но не связываются существенно с зимогеном FIX (например, неактивируемым FIX) (класс III). На **фиг. 3D** перечислены антитела, которые предпочтительно связываются с зимогеном FIX (например, неактивируемым FIX) в отличие от свободного FIXa или FIXa-SM (класс IV).

[244] На **фиг. 4А** и **4В** показаны показатели связывания, измеренные с помощью интерферометрии биослоя (BLI), связанного с сенсором IgG с указанным антигеном, зимогеном FIX (например, неактивируемым FIX) (Haematologic Technologies, Inc., Essex Junction, Вермонт, США) или FIXa (Haematologic Technologies, Inc., Essex Junction, Вермонт, США). Максимальный ответ BLI (нм) для каждого антитела представлен на графике по оси y.

[245] На **фиг. 5** представлена таблица, демонстрирующая значения кажущейся моновалентной аффинности (K_D) в отношении свободного FIXa для каждого из перечисленных антител,

определенные с помощью алгоритмов подгонки 1:1, реализованных в программном обеспечении ForteBio Data Analysis 9.0.

[246] На **фиг. 6А–6Е** показаны показатели связывания, измеренные с помощью BLI, связанного с сенсором IgG с указанным антигеном (свободным FIXa или зимогеном FIX (например, неактивируемым FIX)). На **фиг. 6А** показаны измеренные показатели связывания для антитела ВІІВ-9-484 (VH: SEQ ID NO: 31; VL: SEQ ID NO: 221). На **фиг. 6В** показаны измеренные показатели связывания для антитела ВІІВ-9-440 (VH: SEQ ID NO: 19; VL: SEQ ID NO: 209). На **фиг. 6С** показаны измеренные показатели связывания для антитела ВІІВ-9-882 (VH: SEQ ID NO: 115; VL: SEQ ID NO: 301). На **фиг. 6D** показаны измеренные показатели связывания для антитела ВІІВ-9-460 (VH: SEQ ID NO: 23; VL: SEQ ID NO: 213). На **фиг. 6Е** показаны измеренные показатели связывания для антитела ВІІВ-9-433 (VH: SEQ ID NO: 127; VL: SEQ ID NO: 313). На графиках показан ответ BLI (нм) в отношении ассоциации и диссоциации в зависимости от времени. На **фиг. 6F** показана таблица со значениями кажущейся моновалентной аффинности (K_D) в отношении зимогена FIX (например, неактивируемого FIX) и свободного FIXa соответственно для каждого из перечисленных антител (т. е. ВІІВ-9-484, ВІІВ-9-440, ВІІВ-9-882, ВІІВ-9-460 и ВІІВ-9-433), описанных на **фиг. 6А–6Е**, определенными с помощью алгоритмов подгонки 1:1, реализованных в программном обеспечении ForteBio Data Analysis 9.0.

[247] На **фиг. 7** показаны показатели связывания, измеренные с помощью BLI, связанного с сенсором IgG с указанным антигеном, свободным FIXa (Haematologic Technologies, Inc., Essex Junction, Вермонт, США) или FIXa-SM (например, FIXa+EGR-CMK (Haematologic Technologies, Inc., Essex Junction, Вермонт, США)). Максимальный ответ BLI (нм) для каждого антитела представлен на графике по оси y.

[248] На **фиг. 8А–8Е** представлены показатели связывания, измеренные с помощью BLI, связанного с сенсором IgG с указанными антигенами (FIXa-SM, например FIXa+EGF-CMK, и свободным FIXa). На **фиг. 8А** показаны измеренные показатели связывания для антитела ВІІВ-9-484 (VH: SEQ ID NO: 31; VL: SEQ ID NO: 221). На

фиг. 8В показаны измеренные показатели связывания для антитела ВІІВ-9-440 (VH: SEQ ID NO: 19; VL: SEQ ID NO: 209). На **фиг. 8С** показаны измеренные показатели связывания для антитела ВІІВ-9-882 (VH: SEQ ID NO: 115; VL: SEQ ID NO: 301). На **фиг. 8D** показаны измеренные показатели связывания для антитела ВІІВ-9-460 (VH: SEQ ID NO: 23; VL: SEQ ID NO: 213). На **фиг. 8Е** показаны измеренные показатели связывания для антитела ВІІВ-9-433 (VH: SEQ ID NO: 127; VL: SEQ ID NO: 313). На представленных графиках показан ответ BLI (нм) в отношении ассоциации и диссоциации в зависимости от времени. На **фиг. 8F** показана таблица со значениями кажущейся моновалентной аффинности (K_D) в отношении (i) свободного FIXa или (ii) FIXa-SM (например, FIXa+EGR-CMK) для каждого из перечисленных антител (т. е. ВІІВ-9-484, ВІІВ-9-440, ВІІВ-9-882, ВІІВ-9-460 и ВІІВ-9-433), определенными с помощью алгоритмов подгонки 1:1, реализованных в программном обеспечении ForteBio Data Analysis 9.0.

[249] На **фиг. 9А-9D** продемонстрированы показатели связывания, измеренные с помощью BLI, перечисленных связанных с сенсором IgG с указанными антигенами, FIXn (неактивируемым FIX), свободным FIXa или FIXa-SM (например, FIXa+EGR-CMK) (все из которых получены от Haematologic Technologies, Inc., Essex Junction, Вермонт, США), в зависимости от времени. Максимальный ответ BLI (нм) представлен на каждой сенсограмме. На **фиг. 9А** показаны измеренные показатели связывания для иллюстративных антител класса I (**фиг. 3А**), например, антитела ВІІВ-9-484 и антитела ВІІВ-9-460 (VH: SEQ ID NO: 23; VL: SEQ ID NO: 213). На **фиг. 9В** показаны измеренные показатели связывания для иллюстративных антител класса II (**фиг. 3В**), например, антитела ВІІВ-9-416 (VH: SEQ ID NO: 93; VL: SEQ ID NO: 279) и антитела ВІІВ-9-885 (VH: SEQ ID NO: 97; VL: SEQ ID NO: 283). На **фиг. 9С** показаны измеренные показатели связывания для иллюстративного антитела класса III (**фиг. 3С**), например, антитела ВІІВ-9-1287 (VH: SEQ ID NO: 181; VL: SEQ ID NO: 367). На **фиг. 9D** показаны измеренные показатели связывания для иллюстративного антитела класса IV (**фиг. 3D**), например, антитела ВІІВ-9-397 (VH: SEQ ID NO: 183; VL: SEQ ID NO: 369).

[250] На **фиг. 10** показана таблица, в которой перечислены 95 антител, раскрытых в данном документе, наряду с классом, к которому они отнесены на основании профилей связывания антигена, определенных в анализах связывания с помощью BLI. Антитела относили к соответствующим классам при демонстрации различия в 0,1 или более единиц в их ответе BLI в отношении одного антигена по сравнению с другим с использованием параметров анализа, определенных в примерах. Антитела класса I соответствуют антителам, представленным на **фиг. 3А**. Антитела класса II соответствуют антителам, представленным на **фиг. 3В**. Антитела класса III соответствуют антителам, представленным на **фиг. 3С**. Антитела класса IV соответствуют антителам, представленным на **фиг. 3D**.

[251] На **фиг. 11** показана таблица, в которой перечислены значения максимальной длины волны (нм) для каждого указанного антитела, как определено с помощью скрининга по склонности к взаимодействию между собой с помощью AC-SINS. Пороговое значение 540 нм устанавливали на основании внутренних контролей, при этом антитела, превышающие пороговое значение, заштрихованы черным (что указывает на потенциальную возможность взаимодействия между собой).

[252] На **фиг. 12А–12С** представлены таблицы, в которых перечислены 94 антитела, раскрытые в данном документе, выявленные с помощью способа получения антител. Зародышевый тип, длина CDR, аминокислотные последовательности CDR и SEQ ID NO представлены как для VH, так и для VL каждого из 94 антител. Последовательности полных VH и VL для каждого антитела представлены в таблице 4. На **фиг. 12А** и **фиг. 12В** представлены антитела, которые предпочтительно связываются с зимогеном FX (например, неактивируемым FX) в отличие от активированного фактора свертывания крови FX (FXa) (например, FXa, модифицированного посредством ковалентного связывания с EGR- или LTR-СМК (FXa-SM)) (класс V). На **фиг. 12С** показаны антитела, которые предпочтительно связываются с активированным фактором свертывания крови FX (FXa) (например, FXa, модифицированным посредством ковалентного связывания с EGR- или LTR-СМК (FXa-SM))

в отличие от зимогена FX (например, неактивируемого FX)) (класс VI).

[253] На **фиг. 13А** и **13В** показаны показатели связывания, измеренные с помощью BLI, связанного с сенсором IgG с указанным антигеном, зимогеном FX или FXa-SM (например, FXa+EGR-СМК). Максимальный ответ BLI (нм) для каждого антитела представлен на графике по оси у.

[254] На **фиг. 14** показана таблица со значениями кажущейся моновалентной аффинности (K_D) в отношении зимогена FX в М для каждого из перечисленных антител, определенными с помощью алгоритмов подгонки 1:1, реализованных в программном обеспечении ForteBio Data Analysis 9.0.

[255] На **фиг. 15** показана таблица, в которой перечислены значения максимальной длины волны (нм) для каждого указанного антитела, как определено с помощью скрининга по склонности к взаимодействию между собой с помощью AC-SINS. Пороговое значение 540 нм устанавливали на основании внутренних контролей. Антитела, превышающие пороговое значение, заштрихованы черным, что указывает на потенциальную возможность взаимодействия между собой.

[256] На **фиг. 16А–16D** показаны 202 биспецифических антитела, идентифицированные как обладающие способностью замены FVIIIa-подобной функции в хромогенном анализе образования фактора Ха. 202 биспецифических антитела разделяли на четыре группы, и они представлены на четырех соответствующих подчастях фигуры. На **фиг. 16А** показаны значения скорости расщепления хромогенного субстрата FXa для первой группы биспецифических антител (1–51 из 202). На **фиг. 16В** показаны значения скорости расщепления хромогенного субстрата FXa для второй группы биспецифических антител (52–102 из 202). На **фиг. 16С** показаны значения скорости расщепления хромогенного субстрата FXa для третьей группы биспецифических антител (103–152 из 202). На **фиг. 16D** показаны значения скорости расщепления хромогенного субстрата FXa для четвертой группы биспецифических антител (153–202 из 202). В каждом случае пунктирной линией показана средняя исходная скорость в отсутствие биспецифического антитела.

[257] На **фиг. 17** показаны значения скорости расщепления хромогенного субстрата FХа для подгруппы биспецифических антител в формате IgG4. Пунктирной линией показана средняя исходная скорость в отсутствие биспецифического антитела.

[258] На **фиг. 18** показаны кинетические показатели расщепления хромогенного субстрата FХа в присутствии трех иллюстративных биспецифических антител. По сравнению с исходным контролем (при котором в реакционную смесь не добавляли антитело) ВІІВ-9-484/ВІІВ-12-915, ВІІВ-9-619/ВІІВ-12-925 и ВІІВ-9-578/ВІІВ-12-917 были способны увеличивать скорость расщепления хромогенного субстрата FХа, о чем указывало увеличение OD со временем.

[259] На **фиг. 19** показана способность ВІІВ-9-484/ВІІВ-12-917, ВІІВ-9-484/ВІІВ-12-915 и ВІІВ-9-484/ВІІВ-12-1306 заменять функцию FVIIIa в плазме крови, дефицитной по FVIII, в одностадийном анализе свертывания крови (о чем указывает уменьшение времени свертывания). Для сравнения показана плазма крови, дефицитная по FVIII, без биспецифического антитела.

[260] На **фиг. 20** показано, что способность биспецифического антитела ВІІВ-9-484/ВІІВ-12-917 заменять функцию FVIIIa в плазме крови, дефицитной по FVIII, в одностадийном анализе свертывания крови зависит от биспецифического формата. Гомодимерное ВІІВ-9-484, гомодимерное ВІІВ-12-917 и смесь двух гомодимеров были не способны заменять FVIIIa-подобную функцию. Для сравнения показана плазма крови, дефицитная по FVIII, без антитела.

[261] На **фиг. 21** показан анализ связывания с помощью BLI для оценки взаимного связывания каждого целевого антигена с указанным биспецифическим антителом с применением стрептавидиновых биосенсоров Dip and Read. Сенсограмма представлена в виде графика зависимости ответа BLI (нм) от времени, при этом каждая стадия эксперимента отделена черной вертикальной линией. Увеличение ответа на определенной стадии свидетельствует о загрузке белка.

[262] На **фиг. 22A** перечислены последовательности CDR ВІІВ-9-484 и двух дочерних антител с созревшей аффинностью ВІІВ-9-1335 и ВІІВ-9-1336. Представлено множественное выравнивание

последовательностей VH-сегментов ВІІВ-9-484, ВІІВ-9-1335, ВІІВ-9-1336 в формате CLUSTAL с помощью MAFFT (v7.205). Степень консервативности аминокислот указана выше выравнивания ("*" = идентичные; ":" = высококонсервативные; "." = низкоконсервативные), а также в виде строк под выравниванием. CDR VH и VL подчеркнуты. Последовательность, находящаяся перед VH-CDR1, представляет собой каркасную область (FR) 1; последовательность, находящаяся после VH-CDR1 и перед VH-CDR2, представляет собой FR2; последовательность, находящаяся после VH-CDR2 и перед VH-CDR3, представляет собой FR3; и последовательность, находящаяся после VH-CDR3, представляет собой FR4. Последовательность, находящаяся перед VL-CDR1, представляет собой каркасную область (FR) 1; последовательность, находящаяся после VL-CDR1 и перед VL-CDR2, представляет собой FR2; последовательность, находящаяся после VL-CDR2 и перед VL-CDR3, представляет собой FR3; и последовательность, находящаяся после VL-CDR3, представляет собой FR4. На **фиг. 22В-22D** показан определенный с помощью BLI профиль связывания свободного FІХа с ВІІВ-9-484, ВІІВ-9-1335 и ВІІВ-9-1336 соответственно.

[263] На **фиг. 23** показано, что увеличение аффинности за счет плеча антитела к FІХа в составе биспецифического антитела с FVІІІа-подобной активностью приводит к более высокой активности в одностадийном анализе свертывания крови. Пример этого иллюстрируется на вышеупомянутом графике, на котором биспецифические антитела с высокоаффинными плечами антител к FІХа (ВІІВ-9-1335/ВІІВ-12-917 и ВІІВ-9-1336/ВІІВ-12-917) демонстрируют дополнительное уменьшение времени свертывания по сравнению с биспецифическим антителом с плечом антитела к FІХа с более низкой аффинностью (ВІІВ-9-484/ВІІВ-12-917).

[264] На **фиг. 24А** показана аффинность связывания биспецифического антитела с последовательностью, идентичной эмицизумабу (АСЕ910) ("биоэквивалент эмицизумаба"), с зимогеном FІХ, активированным FІХ, зимогеном FХ и активированным FХ (т. е. 1 мкМ, 1 мкМ, 1 мкМ и 1 мкМ соответственно). На **фиг. 24В** показана аффинность связывания биспецифической молекулы (BS-027125) с зимогеном FІХ, активированным FІХ, зимогеном FХ и

активированным FX (т. е. 8 нМ, 2 нМ, 20 нМ и не выявлено соответственно).

[265] На **фиг. 25** показано время свертывания (с) для FVIII (перевернутый треугольник), гомодимера BS-025 к FIXa (большой ромб), гомодимера BS-027 к FX (маленький ромб), смеси гомодимеров BS-027025 (треугольник) и биспецифического BS-027025 (квадрат) при различных концентрациях (МЕ/мл или мкМ).

[266] На **фиг. 26** показана активность FVIII (эквивалент FVIII в %) у BS-027125 (квадрат), гомодимера BS-027125 к FIXa (треугольник) и гомодимера BS-027125 к FX (кружок). Активность FVIII измеряли с помощью одностадийного анализа свертывания крови.

[267] На **фиг. 27** показана концентрация FXa в нМ, образованного при помощи rFVIII (большой кружок), BS-027125 (квадрат), гомодимера BS-027125 к FIXa (треугольник), гомодимера BS-027125 к FX (перевернутый треугольник) и BS-027125 (без PL) (маленький кружок), измеренная с помощью хромогенного анализа образования фактора Ха (FXa).

[268] На **фиг. 28А** показаны результаты анализа образования тромбина для BS-027125. На левой панели показано время задержки (минуты), а на правой панели показана максимальная концентрация.

[269] На **фиг. 28В** показано количество тромбина, образованного при помощи rFVIII (левая панель) и BS-027125 (правая панель).

[270] На **фиг. 29** показана концентрация FXa в нМ, образованного в присутствии rFVIII, биоэквивалента эмицизумаба или BS-027125 с фосфолипидными везикулами на основе PC/PS (80%/20%) либо PC/PE/PS (40%/40%/20%) (верхние панели), и кратность изменения активности, обусловленная фосфолипидными везикулами на основе PC/PE/PS по сравнению с PC/PS (нижние панели).

[271] На **фиг. 30** показаны результаты анализа образования тромбина с использованием фосфолипидов PC/PE/PS в присутствии rFVIII, биоэквивалента эмицизумаба и BS-027125. На верхних панелях показано время задержки (минуты); на средних панелях показана максимальная концентрация тромбина (нМ); а на нижних

панелях показан эндогенный тромбиновый потенциал (ЕТР) (нМ * минута).

[272] На **фиг. 31А, 31В, 31С и 31D** показана эпитоп-специфическая сортировка 47 разных антител к F1Xa друг с другом, как определено с помощью интерферометрии биослоя. На **фиг. 31А** и **фиг. 31В** показаны соответственно определенные с помощью Octet профили для неконкурентных и конкурентных связывающих молекул. На **фиг. 31С** обобщены протестированные взаимодействия в формате 47×47 и то, обеспечивают ли пары антител конкурентное или неконкурентное связывание. Темно-серые квадраты обозначают пары антител, которые осуществляют перекрестное блокирование, что указывает на то, что они относятся к одной и той же категории. Средне-серые квадраты обозначают пары антител, которые не осуществляют перекрестное блокирование, что указывает на то, что они относятся к разным категориям. Белые квадраты обозначают однонаправленные несоответствия, а светло-серые квадраты обозначают антитела, данные которых не могут быть проанализированы. На **фиг. 31D** показан узловой анализ сети сортировки, определенной на **фиг. 31С**. Чем ближе два антитела находятся на этой карте, тем более схожи их профили сортировки.

[273] На **фиг. 32А** показан профиль связывания В11В-9-484 с F1Xa в присутствии и в отсутствие кальция с помощью интерферометрии биослоя. Пунктирная линия указывает на конец фазы ассоциации и начало фазы диссоциации.

[274] На **фиг. 32В** показан профиль связывания В11В-9-1336 с F1Xa в присутствии и в отсутствие кальция с помощью интерферометрии биослоя. Пунктирная линия указывает на конец фазы ассоциации и начало фазы диссоциации.

[275] На **фиг. 33А** показана скорость расщепления субстрата с помощью F1Xa (250 нМ) в отдельности или в присутствии возрастающих концентраций двух различных антител к F1Xa (В11В-9-1336 и В11В-9-579) или контрольного антитела к Fx (В11В-12-917). В11В-9-1336 тестировали в виде гомодимерного двухвалентного антитела ("В11В-9-1336"), в виде одноплечевого антитела ("В11В-9-1336 с одним плечом") и в биспецифической конфигурации с В11В-12-917 ("В11В-9-1336/В11В-12-917"). Скорость расщепления

субстрата выражена в мОД/минута, а возрастающие количества антитела выражены с помощью концентрации (нМ) комплекса F1Xa-Ab.

[276] На **фиг. 33В** показана кратность увеличения амидолитической активности F1Xa, которую наблюдали для 500 нМ F1Xa в присутствии панели антител В11В-9-484, В11В-9-1336, В11В-9-619 и В11В-9-578.

[277] На **фиг. 33С** показана скорость расщепления субстрата с помощью F1Xa при различных концентрациях субстрата в присутствии или в отсутствие насыщающих количеств В11В-9-1336.

[278] На **фиг. 33D** показаны K_M и V_{max} для F1Xa в присутствии и в отсутствие В11В-9-1336.

[279] На **фиг. 34А** и **фиг. 34В** показана скорость ингибирования F1Xa посредством АТ111 в присутствии или в отсутствие антител к F1Xa. На **фиг. 34А** показано появление полосы размером 75 кДа, соответствующей комплексу АТ111-F1Xa. Скорость образования комплекса указывает на ингибирование F1Xa посредством АТ111 и увеличивается в присутствии В11В-9-1335 и В11В-9-1336. На **фиг. 34В** показана интенсивность полосы, соответствующей образованию комплексу АТ111-F1Xa, количественно оцененная и нанесенная на график в различные моменты времени.

[280] На **фиг. 35** представлено изображение кристаллической структуры Fab-области В11В-9-1336 в комплексе с EGF2 и серинпротеазным доменом F1Xa, показанное в двух ориентациях.

[281] На **фиг. 36** показан серинпротеазный домен F1Xa в представлении поверхности с эпитопами для В11В-9-1336 (эпитоп для 1336) и FV111a (эпитоп для FV111a), картированными на поверхности. Эпитоп для В11В-9-1336 на F1Xa и эпитоп для FV111a на F1Xa окрашены в черный цвет. Остатки, общие для двух эпитопов, выделены белым.

[282] На **фиг. 37** перечислены конкретные аминокислотные остатки тяжелой цепи F1Xa, из которых состоят эпитопы для В11В-9-1336 и FV111a, и которые соответствуют остаткам, выделенным на **фиг. 36**. Остатки, общие для двух эпитопов, показаны подчеркиванием и жирным шрифтом. Остатки, приведенные в скобках, не показаны на **фиг. 36**, поскольку они не согласуются среди опубликованных докладов. Нумерация аминокислотных остатков

основана на нумерации для химотрипсिनогена. ВІІВ-9-1336 также вступает в контакт с одним остатком в легкой цепи FІХа, и он обозначен звездочкой. Остатки легкой цепи, вступающие в контакт с FVІІІа, не указаны.

[283] На **фиг. 38А** показано связывание ВІІВ-12-917 с панелью вариантов FХ, в том числе зимогеном фактора X дикого типа, активированным FХ дикого типа, активированным FХ с сохраненным активационным пептидом, зимогеном FХ без активационного пептида и химерной конструкцией FІХ, в которой активационный пептид FІХ был заменен активационным пептидом FХ, как определено с помощью интерферометрии биослоя. Пунктирная линия указывает на конец фазы ассоциации и начало фазы диссоциации.

[284] На **фиг. 38В** показаны изображения каждого из вышеупомянутых вариантов FХ. Знаки+и - указывают на то, связывается ли ВІІВ-12-917. Эти данные демонстрируют, что эпитоп для ВІІВ-12-917 находится в области активационного пептида FХ.

ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

[285] В настоящем изобретении предусмотрены антитела, которые предпочтительно связываются с конкретными формами факторов свертывания крови. В частности, в настоящем изобретении предусмотрены антитела и их антигенсвязывающие части, которые специфически связываются с FІХ (например, антитела и их антигенсвязывающие части, которые предпочтительно связываются с активированным фактором IX (FІХа) в присутствии FІХа и зимогена фактора IX (FІХz)). В настоящем изобретении также предусмотрены антитела и их антигенсвязывающие части, которые специфически и предпочтительно связываются с FХ (зимогеном FХ (FХz)) в присутствии FХz и FХа.

[286] Также предусмотрены биспецифические молекулы (например, антитела), содержащие любое из антител к FІХ или их антигенсвязывающих частей, раскрытых в данном документе, и любое из антител к FХ или их антигенсвязывающих частей, раскрытых в данном документе. Такие биспецифические антитела могут одновременно связываться с FІХ и FХ и имитировать функцию фактора коагуляции VІІІа.

[287] В настоящем изобретении также предусмотрены,

например, композиции, содержащие связывающие молекулы, например антитела, раскрытые в данном документе (например, фармацевтические или диагностические композиции), нуклеиновые кислоты и векторы, кодирующие связывающие молекулы, раскрытые в данном документе, клетки, содержащие нуклеиновые кислоты, кодирующие связывающие молекулы, раскрытые в данном документе, способы получения, способы лечения и диагностики, иммуноконъюгаты и наборы.

[288] Приведенные в данном документе заголовки не ограничивают различные аспекты или аспекты настоящего изобретения, которые могут быть определены посредством ссылки на настоящее описание в целом. Соответственно, термины, определенные непосредственно ниже, более полно определяются посредством ссылки на настоящее описание во всей его полноте. Перед обращением к более подробному описанию настоящего изобретения следует понимать, что настоящее изобретение не ограничивается конкретными композициями или стадиями способа, так как они могут изменяться.

I. Определения

[289] Для облегчения понимания настоящего изобретения сначала определяются некоторые термины. Как используется в настоящей заявке, за исключением случаев, когда в данном документе прямо предусмотрено иное, каждый из следующих терминов имеет значение, изложенное ниже. Дополнительные определения изложены на протяжении всей настоящей заявки.

[290] Настоящее изобретение включает варианты осуществления, в которых ровно один представитель группы присутствует в указанном продукте или способе, используется в них или иным образом имеет отношение к ним. Настоящее изобретение включает варианты осуществления, в которых более чем один представитель или все представители группы присутствуют в указанном продукте или способе, используются в них или иным образом имеют отношение к ним.

[291] В настоящем описании и прилагаемой формуле изобретения формы единственного числа включают определяемые объекты и во множественном числе, если из контекста явно не

следует иное. Термины в форме единственного числа, а также термины "один или несколько" и "по меньшей мере один" могут использоваться в данном документе взаимозаменяемо. В некоторых аспектах термин в форме единственного числа означают "один". В других аспектах термин в форме единственного числа подразумевает "два или более" или "несколько".

[292] Кроме того, "и/или" при использовании в данном документе следует понимать как конкретное раскрытие каждого из двух указанных признаков или компонентов с другим или без него. Таким образом, подразумевается, что термин "и/или", используемый в данном документе в такой фразе, как "А и/или В", включает "А и В", "А или В", "А" (отдельно) и "В" (отдельно). Аналогично, подразумевается, что термин "и/или", используемый в такой фразе, как "А, В и/или С", охватывает каждый из следующих аспектов: А, В и С; А, В или С; А или С; А или В; В или С; А и С; А и В; В и С; А (отдельно); В (отдельно) и С (отдельно).

[293] Если не определено иное, то все используемые в данном документе технические и научные термины имеют то же значение, которое обычно понимает специалист в области техники, к которой относится настоящее изобретение. Например, Concise Dictionary of Biomedicine and Molecular Biology, Juo, Pei-Show, 2nd ed., 2002, CRC Press; The Dictionary of Cell and Molecular Biology, 3rd ed., 1999, Academic Press и Oxford Dictionary Of Biochemistry And Molecular Biology, Revised, 2000, Oxford University Press обеспечивают специалиста общим словарем многих терминов, используемых в настоящем изобретении.

[294] Во всех случаях, когда аспекты описываются в данном документе с формулировкой "содержащий", также предусмотрены другие аналогичные аспекты, описываемые терминами "состоящий из" и/или "состоящий по сути из".

[295] Единицы измерения, приставки и символы обозначены в их форме, принятой согласно Международной системе единиц (SI). Числовые диапазоны включают числа, определяющие диапазон. В тех случаях, когда указан диапазон значений, следует понимать, что каждое промежуточное целочисленное значение и каждая его дробная часть между указанными верхним и нижним пределами этого

диапазона также конкретно раскрыты наряду с каждым поддиапазоном между такими значениями. Верхний и нижний пределы любого диапазона могут быть независимо включены в диапазон или исключены из него, и каждый диапазон, в который включены один из пределов, ни один из них или оба из них, также охватывается настоящим изобретением. В тех случаях, когда значение явно указано, следует понимать, что значения, которые обозначают приблизительно такое же количество или величину, что и указанное значение, также входят в объем настоящего изобретения. В тех случаях, когда раскрыта комбинация, каждая подкомбинация элементов этой комбинации также конкретно раскрыта и находится в пределах объема настоящего изобретения. И наоборот, в тех случаях, когда различные элементы или группы элементов раскрыты по отдельности, их комбинации также раскрыты. В тех случаях, когда любой элемент настоящего изобретения раскрыт как имеющий множество альтернатив, в данном документе также раскрыты примеры настоящего изобретения, в которых каждая альтернатива исключена в отдельности или в любой комбинации с другими альтернативами; такие исключения может иметь более чем один элемент настоящего изобретения, и все комбинации элементов, имеющих такие исключения, раскрыты в данном документе.

[296] Нуклеотиды обозначены с помощью их общепринятых однобуквенных кодов. Если не указано иное, нуклеиновые кислоты записаны слева направо в направлении 5'-3'. Нуклеотиды обозначены в данном документе с помощью их общеизвестных однобуквенных символов, рекомендованных Комиссией по биохимической номенклатуре IUPAC-IUB. Соответственно, А представляет собой аденин, С представляет собой цитозин, G представляет собой гуанин, Т представляет собой тимин, U представляет собой урацил.

[297] Аминокислоты обозначены в данном документе либо с помощью их общеизвестных трехбуквенных символов, либо с помощью однобуквенных символов, рекомендованных Комиссией по биохимической номенклатуре IUPAC-IUB. Если не указано иное, аминокислотные последовательности записаны слева направо в направлении от амино- к карбокси-концу.

[298] *Приблизительно*. Термин "приблизительно", используемый вместе с числовым значением во всем описании и формуле изобретения, обозначает интервал точности, знакомый и приемлемый для специалиста в данной области техники. Обычно такой интервал точности составляет $\pm 10\%$.

[299] В тех случаях, когда указаны диапазоны, конечные точки включены в них. Кроме того, если иное не указано или не очевидно из контекста и понимания специалистом в данной области, значения, которые выражены в виде диапазонов, могут представлять любое конкретное значение или поддиапазон в пределах указанных диапазонов в различных вариантах осуществления настоящего изобретения, вплоть до десятой части единицы нижнего предела диапазона, если из контекста явно не следует иное.

[300] *Введение в комбинации*. Используемый в данном документе термин "введение в комбинации", "комбинированное введение" или "комбинированная терапия" означает, что два или более средств, например связывающую молекулу, раскрытую в данном документе, и второе средство, вводят субъекту в одно и то же время или с интервалом, в результате чего у пациента может иметь место наложение эффекта каждого средства. В некоторых вариантах осуществления их вводят в течение приблизительно 60, 30, 15, 10, 5 или 1 минуты друг после друга. В некоторых вариантах осуществления введения средств отделяются друг от друга достаточно коротким интервалом, в результате чего достигается сочетательный (например, синергический) эффект.

[301] *Аффинность*. Термин "аффинность" относится к степени, с которой связывающая молекула, например антитело, связывается с антигеном так, чтобы равновесие антигена и связывающей молекулы смещалось в сторону присутствия комплекса, образованного их связыванием. Таким образом, при объединении антигена и связывающей молекулы в относительно равной концентрации связывающая молекула с высокой аффинностью будет связываться с доступным антигеном, чтобы сместить равновесие в сторону высокой концентрации полученного комплекса. Связывающие молекулы, например антитела или их антигенсвязывающие фрагменты, варианты или производные в соответствии с настоящим раскрытием, также

могут быть описаны или определены с точки зрения их аффинности связывания с антигеном. Аффинность связывающей молекулы, например антитела, в отношении антигена можно определить экспериментально с применением любого подходящего способа. (См., например, Berzofsky et al., "Antibody-Antigen Interactions" в Fundamental Immunology, Paul, W. E., Ed., Raven Press: New York, N.Y. (1984); Kuby, Janis Immunology, W. H. Freeman and Company: New York, N.Y. (1992); и способы, описанные в данном документе).

[302] Измеренная аффинность конкретного взаимодействия связывающей молекулы и антигена может варьировать при измерении в разных условиях (например, концентрация солей, pH). Таким образом, измерения аффинности и других параметров связывания антигена (например, K_D , K_a , K_d) предпочтительно осуществляют с применением стандартизированных растворов связывающей молекулы и антигена и стандартизированного буфера.

[303] "Высокая аффинность" для связывающей молекулы, например антитела, относится к равновесной константе ассоциации (K_{aff}), составляющей по меньшей мере приблизительно 1×10^7 литров/моль, или по меньшей мере приблизительно 1×10^8 литров/моль, или по меньшей мере приблизительно 1×10^9 литров/моль, или по меньшей мере приблизительно 1×10^{10} литров/моль, или по меньшей мере приблизительно 1×10^{11} литров/моль, или по меньшей мере приблизительно 1×10^{12} литров/моль, или по меньшей мере приблизительно 1×10^{13} литров/моль, или по меньшей мере приблизительно 1×10^{14} литров/моль или больше. "Высокая аффинность" связывания может варьировать у изотипов антитела.

[304] K_D , равновесная константа диссоциации, представляет собой термин, который также используют для описания аффинности антитела, и она является обратной K_{aff} . K_D получают из отношения k_d к k_a (т. е. k_d/k_a) и выражают в виде молярной концентрации (М). Значения K_D для антител можно определить с помощью способов, хорошо известных в данной области техники. Доступные способы определения K_D антитела включают анализ, основанный на интерферометрии биослоя (BLI), поверхностный плазмонный резонанс, систему биосенсоров, такую как система BIACORE®, или

проточную цитометрию и анализ Скэтчарда. При использовании K_D термин "высокая аффинность" для антитела относится к равновесной константе диссоциации (K_D), составляющей менее приблизительно 1×10^{-7} М, или менее приблизительно 1×10^{-8} М, или менее приблизительно 1×10^{-9} М, или менее приблизительно 1×10^{-10} М, или менее приблизительно 1×10^{-11} М, или менее приблизительно 1×10^{-12} М, или менее приблизительно 1×10^{-13} М, менее приблизительно 1×10^{-14} М или меньше.

[305] *Аминокислотная замена*. Термин "аминокислотная замена" относится к замещению аминокислотного остатка, присутствующего в исходной или эталонной последовательности (например, последовательности дикого типа), другим аминокислотным остатком. Аминокислота может быть заменена в исходной или эталонной последовательности (например, полипептидной последовательности дикого типа), например, посредством химического синтеза пептидов или с помощью рекомбинантных способов, известных из уровня техники. Соответственно, ссылка на "замену в положении X" относится к замене аминокислоты, присутствующей в положении X, альтернативным аминокислотным остатком. В некоторых аспектах паттерны замены могут быть описаны согласно схеме AnY , где A представляет собой однобуквенный код, соответствующий аминокислоте, присутствующей в естественных условиях или изначально в положении n, а Y представляет собой заменяющий аминокислотный остаток. В других аспектах паттерны замены могут быть описаны согласно схеме $An(YZ)$, где A представляет собой однобуквенный код, соответствующий аминокислотному остатку, заменяющему аминокислоту, присутствующую в естественных условиях или изначально в положении n, а Y и Z представляют собой альтернативные заменяющие аминокислотные остатки, которые могут замещать A.

[306] В контексте настоящего изобретения замены (даже когда они упоминаются как аминокислотные замены) проводятся на уровне нуклеиновой кислоты, т. е. замена аминокислотного остатка альтернативным аминокислотным остатком проводится путем замены кодона, кодирующего первую аминокислоту, кодоном, кодирующим вторую аминокислоту.

[307] *Созревшая аффинность*. Термин "созревшая аффинность" относится к связывающей молекуле, например антителу, которая подверглась созреванию аффинности, процессу, посредством которого получают связывающие молекулы, например антитела, с увеличенной аффинностью в отношении целевого антигена. Таким образом, антитело с созревшей аффинностью представляет собой антитело с одним или несколькими изменениями в одной или нескольких его CDR, которые приводят к улучшению аффинности антитела в отношении антигена по сравнению с исходным антителом, которое не несет таких изменения(-й). Иллюстративные антитела с созревшей аффинностью будут характеризоваться значениями аффинности в отношении целевого антигена, находящимися в наномолярном или даже пикомолярном диапазоне.

[308] Любой один или несколько способов получения и/или применения библиотек созревания аффинности, доступных из уровня техники, можно использовать для получения антител с созревшей аффинностью в соответствии с различными вариантами осуществления настоящего изобретения, раскрытого в данном документе. Иллюстративные способы созревания аффинности включают случайный мутагенез, пересев бактерий мутаторных штаммов, сайт-направленный мутагенез, нацеливание на "горячие точки" мутаций, экономный мутагенез, перетасовку областей антител, перетасовку легких цепей, перетасовку тяжелых цепей, мутагенез CDR1 и/или CDR1, а также способы получения и применения библиотек созревания аффинности, при этом поддающиеся реализации способы и применения в соответствии с различными вариантами осуществления настоящего изобретения, раскрытого в данном документе, включают, например, раскрытые в Prassler et al. (2009); Immunotherapy, Vol. 1 (4), pp. 571 -583; Sheedy et al. (2007), Biotechnol. Adv., Vol. 25(4), pp. 333-352; WO2012/009568; WO2009/036379; WO2010/105256; US2002/0177170; WO2003/074679, все из которых включены в данный документ посредством ссылки во всей своей полноте. В Marks et al. (1992) BioTechnology 10:779-783 описывается созревание аффинности с помощью перетасовки доменов VH и VL. Случайный мутагенез CDR и/или каркасных остатков описывается в Barbas et al. (1994) Proc. Nat. Acad. Sci. USA

91:3809-3813; Schier et al. (1995) Gene 169:147-155; Yelton et al. (1995) J. Immunol. 155:1994-2004; Jackson et al. (1995) J. Immunol. 154(7):3310-9 и Hawkins et al. (1992) J. Mol. Biol. 226:889-896. Мутация по селективным положениям мутагенеза, положениям контакта или гипермутации, с использованием усиливающего активного аминокислотного остатка описывается в патенте США № 6914128.

[309] *Животное*. Используемый в данном документе термин "животное" относится к любому представителю царства животных. В некоторых вариантах осуществления "животное" относится к человеку на любой стадии развития. В некоторых вариантах осуществления "животное" относится к отличным от человека животным на любой стадии развития. В определенных вариантах осуществления отличным от человека животным является млекопитающее (например, грызун, мышь, крыса, кролик, обезьяна, собака, кошка, овца, крупный рогатый скот, примат или свинья). В некоторых вариантах осуществления животные включают без ограничения млекопитающих, птиц, рептилий, земноводных, рыб и червей. В некоторых вариантах осуществления животное является трансгенным животным, животным, полученным с помощью генной инженерии, или клоном.

[310] *Антитело*. Термины "антитело" и "иммуноглобулин" (сокращенно "Ig") используются в данном документе взаимозаменяемо и относятся к молекуле, содержащей по меньшей мере один домен иммуноглобулина, который специфически связывается с конкретным антигеном или вступает в иммунологическую реакцию с ним. Термин включает целые антитела и любую их антигенсвязывающую часть или их отдельные цепи и их комбинации (например, биспецифические антитела).

[311] Типичное антитело содержит по меньшей мере две тяжелые цепи ("H") и две легкие цепи ("L"), связанные между собой дисульфидными связями.

[312] Каждая "тяжелая цепь" состоит из "вариабельной области тяжелой цепи" (сокращенно обозначенной в данном документе как "VH") и "константной области тяжелой цепи" (сокращенно обозначенной в данном документе как "CH").

Константная область тяжелой цепи в немодифицированном антителе состоит из трех константных доменов CH1, CH2 и CH3.

[313] Каждая "легкая цепь" состоит из "вариабельной области легкой цепи" (сокращенно обозначенной в данном документе как "VL") и "константной области легкой цепи". Константная область легкой цепи в немодифицированном антителе состоит из одного константного домена "CL". Области VH и VL можно дополнительно подразделить на области гипервариабельности, называемые областями, определяющими комплементарность ("CDR"), которые чередуются с более консервативными областями, называемыми "каркасными областями" ("FW").

[314] Каждая VH и VL состоит из трех CDR и четырех FW, расположенных от amino-конца к карбокси-концу в следующем порядке: FW1, CDR1, FW2, CDR2, FW3, CDR3, FW4. В настоящем изобретении представлены последовательности VH и VL, а также подпоследовательности, соответствующие CDR1, CDR2 и CDR3. Соответственно, специалисту в данной области техники будет понятно, что последовательности FW1, FW2, FW3 и FW4 раскрыты в равной степени. Для конкретной VH FW1 является подпоследовательностью, находящейся между N-концом VH и N-концом VH-CDR1, FW2 является подпоследовательностью, находящейся между C-концом VH-CDR1 и N-концом VH-CDR2, FW3 является подпоследовательностью, находящейся между C-концом VH-CDR2 и N-концом VH-CDR3, и FW4 является подпоследовательностью, находящейся между C-концом VH-CDR3 и C-концом VH. Подобным образом, для конкретной VL FW1 является подпоследовательностью, находящейся между N-концом VL и N-концом VL-CDR1, FW2 является подпоследовательностью, находящейся между C-концом VL-CDR1 и N-концом VL-CDR2, FW3 является подпоследовательностью, находящейся между C-концом VL-CDR2 и N-концом VL-CDR3, и FW4 является подпоследовательностью, находящейся между C-концом VL-CDR3 и C-концом VL.

[315] Вариабельные области тяжелых и легких цепей содержат домен связывания, который взаимодействует с антигеном. Константные области антител могут опосредовать связывание иммуноглобулина с тканями или факторами хозяина, в том числе с

различными клетками иммунной системы (например, эффекторными клетками) и первым компонентом (C1q) классического пути активации системы комплемента. Иллюстративные антитела по настоящему изобретению включают типичные антитела, scFv и их комбинации, где, например, scFv ковалентно связан (например, посредством пептидных связей или посредством химического линкера) с N-концом тяжелой цепи и/или легкой цепи типичного антитела или встроен в тяжелую цепь и/или легкую цепь типичного антитела.

[316] Используемый в данном документе термин "антитело" охватывает интактные поликлональные антитела, интактные моноклональные антитела, фрагменты антител (такие как фрагменты Fab, Fab', F(ab')₂ и Fv), одноцепочечный вариабельный фрагмент (scFv), стабилизированные дисульфидными связями scFv, полиспецифические антитела, такие как биспецифические антитела, полученные из по меньшей мере двух интактных антител и/или их антигенсвязывающих частей, химерные антитела, гуманизированные антитела, человеческие антитела, слитые белки, содержащие определяющую антиген часть антитела, и любую другую модифицированную молекулу иммуноглобулина, содержащую антигенраспознающий участок, при условии, что антитела демонстрируют требуемую биологическую активность.

[317] Антитело может относиться к любому из пяти основных классов (изотипов) иммуноглобулинов: IgA, IgD, IgE, IgG и IgM или их подклассов (например, IgG1, IgG2, IgG3, IgG4, IgA1 и IgA2) на основании особенностей их константных доменов тяжелой цепи, обозначаемых соответственно как альфа, дельта, эпсилон, гамма и мю. Различные классы иммуноглобулинов имеют разные и хорошо известные структуры субъединиц и трехмерные конфигурации. Антитела могут быть "голыми" или конъюгированными с другими молекулами, такими как терапевтические средства или диагностические средства, с образованием иммуноконъюгатов.

[318] Существуют по меньшей мере две методики определения CDR: (1) подход, основанный на межвидовой вариабельности последовательностей (т. е. Kabat et al. Sequences of Proteins of Immunological Interest, (5th ed., 1991, National Institutes of

Health, Bethesda Md.)); и (2) подход, основанный на кристаллографических исследованиях комплексов антиген-антитело (Al-lazikani *et al.* (1997) *J. Molec. Biol.* 273:927-948)). Кроме того, для определения CDR в данной области техники иногда применяют комбинации этих двух подходов. Обычно при обозначении остатка в вариабельном домене (примерно остатки 1-107 легкой цепи и остатки 1-113 тяжелой цепи) применяют систему нумерации согласно Kabat (например, Kabat *et al.*, *Sequences of Immunological Interest*, 5th Ed. Public Health Service, National Institutes of Health, Bethesda, Md. (1991)).

[319] Фразы "нумерация положений аминокислот согласно Kabat", "положение согласно Kabat" и их грамматические варианты относятся к системе нумерации, применяемой к вариабельным доменам тяжелой цепи или вариабельным доменам легкой цепи антител в соответствии с компиляцией Kabat *et al.*, *Sequences of Proteins of Immunological Interest*, 5th Ed. Public Health Service, National Institutes of Health, Bethesda, Md. (1991). При применении данной системы нумерации фактическая линейная аминокислотная последовательность может содержать меньшее количество аминокислот или дополнительные аминокислоты, соответствующие укорочению FW или CDR вариабельного домена или вставке в них. Например, вариабельный домен тяжелой цепи может содержать вставку из одной аминокислоты (остаток 52a согласно Kabat) после остатка 52 в H2 и вставленные остатки (например, остатки 82a, 82b и 82c и т. д. согласно Kabat) после остатка 82 FW тяжелой цепи. См. **таблицу 1**.

ТАБЛИЦА 1

Петля	Kabat	AbM	Chothia
L1	L24-L34	L24-L34	L24-L34
L2	L50-L56	L50-L56	L50-L56
L3	L89-L97	L89-L97	L89-L97
H1	H31-H35B	H26-H35B (нумерация по Kabat)	H26-H32..34
H1	H31-H35	H26-H35 (нумерация по Chothia)	H26-H32
H2	H50-H65	H50-H58	H52-H56
H3	H95-H102	H95-H102	H95-H102

1.

[320] Нумерацию остатков согласно Kabat можно определить для данного антитела путем выравнивания последовательности антитела со "стандартной" последовательностью, пронумерованной согласно Kabat, в областях гомологии. В отличие от этого, Chothia ссылается на расположение структурных петель (Chothia and Lesk, J. Mol. Biol. 196:901-917 (1987)). Конец петли CDR-H1 согласно Chothia при нумерации с использованием правил нумерации согласно Kabat варьирует от H32 до H34 в зависимости от длины петли (это обусловлено тем, что в соответствии со схемой нумерации согласно Kabat вставки расположены в H35A и H35B; при этом если не присутствуют ни 35A, ни 35B, то петля заканчивается на 32; если присутствует только 35A, то петля заканчивается на 33; если присутствуют как 35A, так и 35B, то петля заканчивается на 34). Определение гипервариабельных областей согласно AbM представляет собой компромисс между определением CDR согласно Kabat и структурных петель согласно Chothia и применяется в программном обеспечении для моделирования антител AbM от Oxford Molecular.

[321] IMGT (ImMunoGeneTics) также предусматривает систему нумерации вариабельных областей иммуноглобулинов, в том числе CDR. См., например, Lefranc, M.P. *et al.*, Dev. Comp. Immunol. 27: 55-77(2003), которая включена в данный документ посредством ссылки. Система нумерации IMGT была основана на выравнивании

более 5000 последовательностей, данных о структуре и определении характеристик гипервариабельных петель и позволяет легко сравнивать вариабельные и CDR-области для всех видов. Согласно схеме нумерации IMGT VH-CDR1 находится в положениях 26-35, VH-CDR2 находится в положениях 51-57, VH-CDR3 находится в положениях 93-102, VL-CDR1 находится в положениях 27-32, VL-CDR2 находится в положениях 50-52 и VL-CDR3 находится в положениях 89-97.

[322] Для всех положений аминокислот константной области тяжелой цепи, обсуждаемых в настоящем изобретении, нумерация приведена в соответствии с индексом EU, впервые описанным в Edelman et al., 1969, Proc. Natl. Acad. Sci. USA 63 (1): 78-85, описывающим аминокислотную последовательность миеломного белка EU, который является первым секвенированным человеческим IgG1. Индекс EU согласно Edelman et al. также изложен в Kabat et al., 1991, Sequences of Proteins of Immunological Interest, 5th Ed., United States Public Health Service, National Institutes of Health, Bethesda. Таким образом, фразы "индекс EU, как изложено у Kabat" или "индекс EU согласно Kabat" и "положение ... в соответствии с индексом EU, изложенным у Kabat" и их грамматические варианты относятся к системе нумерации остатков на основании человеческого антитела IgG1 EU согласно Edelman et al., как изложено у Kabat, 1991.

[323] Системой нумерации, используемой для вариабельных доменов (как тяжелой цепи, так и легкой цепи) и аминокислотной последовательности константной области легкой цепи, является система, изложенная у Kabat, 1991.

[324] Как используется в данном документе, Fc-область включает полипептиды, содержащие константную область антитела, за исключением первого домена константной области иммуноглобулина. Таким образом, Fc относится к двум последним доменам константной области иммуноглобулинов IgA, IgD и IgG, и трем последним доменам константной области иммуноглобулинов IgE и IgM, и гибкой шарнирной области с N-конца этих доменов. В случае IgA и IgM Fc может содержать J-цепь. В случае IgG Fc содержит домены иммуноглобулина C-гамма-2 и C-гамма-3 (C γ 2 и

C γ 3) и шарнирную область между C-гамма-1 (C γ 1) и C-гамма-2 (C γ 2).

[325] Несмотря на то, что границы Fc-области могут варьировать, Fc-область тяжелой цепи человеческого IgG обычно определяется как содержащая остатки C226 или P230 на ее карбоксильном конце, где нумерация приведена в соответствии с индексом EU, как изложено у Kabat. Fc может относиться к данной области в отдельности или к данной области в контексте антитела, фрагмента антитела или слитого белка на основе Fc.

[326] Полиморфизмы наблюдали в ряде различных положений в константных областях антитела (например, в положениях Fc, в том числе без ограничения в положениях 270, 272, 312, 315, 356 и 358, пронумерованных в соответствии с индексом EU, как изложено у Kabat), и, таким образом, могут существовать небольшие различия между представленной последовательностью и последовательностями из предшествующего уровня техники. Полиморфные формы иммуноглобулинов человека хорошо изучены. В настоящее время известно 18 Gm-аллотипов: G1m (1, 2, 3, 17) или G1m (a, x, f, z), G2m (23) или G2m (n), G3m (5, 6, 10, 11, 13, 14, 15, 16, 21, 24, 26, 27, 28) или G3m (b1, c3, b3, b0, b3, b4, s, t, g1, c5, u, v, g5). См. Lefranc, et al., The human IgG subclasses: molecular analysis of structure, function and regulation. Pergamon, Oxford, pp. 43-78 (1990); Lefranc et al. (1979) Hum. Genet.: 50, 199-211. В частности, предполагается, что антитела по настоящему изобретению могут иметь любой аллотип, изоаллотип или гаплотип любого гена иммуноглобулина, и они не ограничиваются аллотипом, изоаллотипом или гаплотипом последовательностей, представленных в данном документе.

[327] Участок, связываемый антителом. Термин "участок, связываемый антителом" относится к области антигена (например, F1Xa или FXz), содержащей непрерывный или прерывистый участок (т. е. эпитоп), с которым специфически связывается комплементарное антитело. Таким образом, участок, связываемый антителом, может содержать дополнительные области антигена, которые находятся за пределами эпитопа и которые могут определять такие свойства, как аффинность связывания и/или

стабильность, или влиять на такие свойства, как ферментативная активность или димеризация антигена. Соответственно, даже если два антитела связываются с одним и тем же эпитопом в пределах антигена, если молекулы антитела устанавливают отличающиеся межмолекулярные контакты с аминокислотами вне эпитопа, то считается, что такие антитела связываются с различными участками, связываемыми антителом.

[328] *Антигенсвязывающая часть.* Используемый в данном документе термин "антигенсвязывающая часть" может взаимозаменяемо использоваться с термином "антигенсвязывающий фрагмент" и относится к части интактного антитела, способной специфически связываться с тем же эпитопом, что и интактное антитело. В частности, он относится к части или частям интактного антитела, содержащим одну или несколько CDR интактного антитела. Из уровня техники известно, что антигенсвязывающая функция антитела может осуществляться фрагментами полноразмерного антитела. Примеры фрагментов антитела включают без ограничения фрагменты Fab, Fab', F(ab')₂ и Fv, линейные антитела, одноцепочечные антитела и полиспецифические антитела, образованные из фрагментов антител.

[329] *Антигенсвязывающая молекула.* Термины "антигенсвязывающая молекула" и "связывающая молекула" используются в настоящем изобретении взаимозаменяемо и охватывают антитела, определенные в данном документе, а также другие молекулярные объекты, содержащие по меньшей мере одну из CDR антител, раскрытых в данном документе, которые способны связываться с теми же эпитопами. Например, термин включает миметики антител на основе каркаса домена фибронектина типа III (монотела), другие каркасные системы (например, тенасцин), в которых привиты одна или несколько CDR, аптамеры и т. д. В некоторых аспектах антигенсвязывающая молекула может быть биспецифической, т. е. "биспецифическая связывающая молекула" или "биспецифическая молекула".

[330] *Примерно.* Используемый в данном документе термин "примерно" применительно к одному или нескольким значениям, представляющим интерес, относится к значению, сходному с

указанным заданным значением. В определенных вариантах осуществления термин "примерно" относится к диапазону значений, находящихся в пределах 10%, 9%, 8%, 7%, 6%, 5%, 4%, 3%, 2%, 1% или меньше в любом направлении (больше или меньше) от указанного заданного значения, если не указано иное или иное не очевидно из контекста (за исключением случаев, когда такое число будет превышать 100% от возможного значения).

[331] *Ассоциированный*. Термин "ассоциированный", используемый в данном документе в отношении заболевания, означает, что рассматриваемые симптом, измерение, характеристика или состояние связаны с диагнозом, развитием, наличием или прогрессированием данного заболевания. Ассоциация может, но не обязательно должна, означать причинную связь с заболеванием.

[332] Используемые в отношении двух или более фрагментов термины "ассоциированный", "конъюгированный", "связанный", "присоединенный" и "привязанный" означают, что фрагменты физически ассоциированы или соединены друг с другом либо напрямую, либо посредством одного или нескольких дополнительных фрагментов, служащих в качестве линкерного средства, с образованием структуры, достаточно стабильной для того, чтобы фрагменты оставались физически ассоциированными в условиях, в которых используют структуру, например, в физиологических условиях. "Ассоциация" не обязательно должна формироваться исключительно путем непосредственного образования ковалентных химических связей. Она также может предполагать образование ионных или водородных связей или связывание за счет гибридизации при достаточной стабильности, чтобы "ассоциированные" объекты оставались физически ассоциированными.

[333] *Аффинность связывания*. "Аффинность связывания", как правило, относится к силе суммарных нековалентных взаимодействий между одним участком связывания молекулы (например, антитела) и его партнером по связыванию (например, антигеном). Если не указано иное, используемый в данном документе термин "аффинность связывания" относится к истинной аффинности связывания, которая характеризует взаимодействие 1:1 между представителями пары связывания (например, антителом и антигеном). Аффинность

молекулы X в отношении ее партнера Y, как правило, может быть представлена константой диссоциации (K_D). Аффинность можно измерить с помощью общепринятых способов, известных из уровня техники, в том числе способов, описанных в данном документе. Антитела с низкой аффинностью, как правило, связываются с антигеном медленно и склонны легко диссоциировать, тогда как антитела с высокой аффинностью, как правило, связываются с антигеном быстрее и склонны дольше оставаться связанными. Из уровня техники известен ряд способов измерения аффинности связывания, любой из которых можно использовать для целей настоящего изобретения.

[334] Термины "более высокая аффинность связывания" или "большая аффинность" применительно к любому из антител по настоящему изобретению относятся к увеличенной аффинности связывания (измеренной, например, с помощью K_D) относительно эталонного антитела. В некоторых вариантах осуществления эталонное антитело представляет собой соответствующее антитело, которое не подвергалось созреванию аффинности. В некоторых вариантах осуществления эталонное антитело представляет собой другое антитело с такой же специфичностью (например, для антитела к FIXa, раскрытого в данном документе, эталонное антитело может представлять собой другое антитело к FIX или антитело к FIXa, известное из уровня техники). В некоторых вариантах осуществления увеличенная аффинность связывания может быть, например, на по меньшей мере приблизительно 10%, по меньшей мере приблизительно 20%, по меньшей мере приблизительно 30%, по меньшей мере приблизительно 40%, по меньшей мере приблизительно 50%, по меньшей мере приблизительно 60%, по меньшей мере приблизительно 70%, по меньшей мере приблизительно 80%, по меньшей мере приблизительно 90% или по меньшей мере приблизительно 100% выше аффинности связывания эталонного антитела в отношении тех же фактора коагуляции (например, FIX или FX), формы фактора (например, FIXa или FXz) или антигенсвязывающего участка (например, эпитопа). В некоторых вариантах осуществления увеличенная аффинность связывания может быть, например, в по меньшей мере приблизительно 2 раза, по

меньшей мере приблизительно 3 раза, по меньшей мере приблизительно 4 раза, по меньшей мере приблизительно 5 раз, по меньшей мере приблизительно 6 раз, по меньшей мере приблизительно 7 раз, по меньшей мере приблизительно 8 раз, по меньшей мере приблизительно 9 раз или по меньшей мере приблизительно 10 раз выше аффинности связывания эталонного антитела в отношении тех же фактора коагуляции (например, FIX или FX), формы фактора (например, FIXa или FXz) или антигенсвязывающего участка (например, эпитопа).

[335] *Связывание.* Термин "связывание" относится к физическому взаимодействию между двумя молекулами, например, антителом и антигеном.

2. (i) *Специфичность связывания.* Термин "специфичность" относится к способности связывающей молекулы, например антитела, связываться предпочтительно с одним антигенным участком (например, эпитопом) в отличие от другого антигенного участка, и он не обязательно подразумевает высокую аффинность. Термины "специфичность связывания" и "специфичность" используются взаимозаменяемо и могут относиться как к (i) специфической части связывающей молекулы, так и к (ii) способности связывающей молекулы специфически связываться (см. определение "специфическое связывание" ниже) с конкретным эпитопом. Например, в некоторых вариантах осуществления биспецифическое антитело, раскрытое в данном документе, обладает двумя видами специфичности связывания, первый вид специфичности связывания, например, в отношении FIXa, а второй вид специфичности связывания, например, в отношении FXz (в данном контексте "специфичность связывания", например, связывание конкретной области биспецифического антитела с конкретной антигенной детерминантой, будет соответствовать "связывающему домену").

(ii) *Специфическое связывание.* Связывающая молекула, например антитело, "специфически связывается", если имеет место иммунологическая реакция в результате специфического взаимодействия между антигеном и связывающей молекулой. Термин "специфически связывает" означает, что антитело было получено с возможностью связывания антигена его вариабельной областью.

Термин "неспецифическое связывание" означает, что антитело было получено без возможности специфического связывания с антигеном, но, так или иначе, связывает антиген неспецифическим образом. В качестве одного примера, антитело будет неспецифически связываться с Fc-рецептором посредством Fc-части молекулы антитела. В качестве другого примера, некоторые антитела могут непреднамеренно перекрестно реагировать с антигенами, для которых они не были получены.

3. (iii) *Предпочтительное связывание.* Связывающая молекула, например антитело, "предпочтительно связывается" с антигеном, если она связывается с большей аффинностью, авидностью, легче и/или с большей продолжительностью по сравнению с ее связыванием с другими веществами. Например, антитело, которое предпочтительно связывается с эпитопом F1Xa, представляет собой антитело, которое связывает данный эпитоп с большей аффинностью, авидностью, легче и/или с большей продолжительностью по сравнению с его связыванием с другими эпитопами F1Xa или эпитопами, отличными от F1Xa. Например, антитело к F1X предпочтительно связывается с активированным F1X в отличие от зимогена F1X, если более 50%, 60%, 70%, 80%, 90% или 95% антитела к F1X связывается с F1Xa в присутствии как F1Xa, так и F1Xz. При истолковании данного определения также следует понимать, что, например, антитело (или фрагмент, или эпитоп), которое предпочтительно связывается с первой мишенью, может предпочтительно связываться со второй мишенью или может не делать этого. Соответственно, "предпочтительное связывание" не обязательно требует (хотя может предусматривать) исключительное связывание. Таким образом, в некоторых аспектах "предпочтительное связывание" может представлять собой "исключительное связывание". Для иллюстрации данных понятий, если 50% антитела к F1X специфически связывается с зимогеном F1X, и 50% специфически связывается с F1Xa, то такое связывание будет "неселективным" или "непредпочтительным". Если менее 50% антитела к F1X связывается с зимогеном F1X, и более 50% связывается с F1Xa, то антитело к F1X будет "предпочтительно связываться" с F1Xa. Если антитело к F1X не связывается с

зимогеном FIX, а связывается только с FIXa, то антитело к FIX будет "исключительно связываться" с FIXa.

[336] *Биологический образец.* Термин "биологический образец", используемый в данном документе, относится к любому образцу, полученному от субъекта, клеточной линии, культуры тканей или другого источника, потенциально содержащего молекулу, содержащую антиген, специфически распознаваемый связывающими молекулами, раскрытыми в данном документе. В некоторых аспектах биологический образец представляет собой образец крови или образец, полученный из образца крови (например, плазма крови). Способы получения тканевых биоптатов и биологических жидкостей от млекопитающих хорошо известны из уровня техники.

[337] *Биспецифическое антитело.* "Биспецифическое антитело" представляет собой конкретный тип "биспецифической молекулы" или "биспецифической связывающей молекулы". Термин "биспецифическое антитело" означает антитело, которое способно связываться с по меньшей мере двумя антигенными детерминантами (например, эпитопами) посредством двух разных антигенсвязывающих участков. В определенных вариантах осуществления биспецифическое антитело способно одновременно связывать две антигенные детерминанты (например, эпитопы). В некоторых вариантах осуществления биспецифическое антитело связывает один антиген (или эпитоп) за счет одного из своих связывающих плечей (одной пары тяжелой цепи/легкой цепи), и связывает другой антиген (или эпитоп) за счет своего второго связывающего плеча (другой пары тяжелой цепи/легкой цепи). В некоторых вариантах осуществления биспецифическое антитело может иметь два отличающихся антигенсвязывающих плеча (как по специфичности, так и по последовательностях CDR), и является одновалентным в отношении каждого антигена, с которым оно связывается. Биспецифические антитела включают, например, антитела, полученные с помощью технологии квадromы (Milstein & Cuello (1983) Nature 305(5934):537-40), путем химического конъюгирования двух разных моноклональных антител (Staerz et al. (1985) Nature 314(6012):628-31) или с помощью подхода "выступ-во-впадину" или подобных подходов, с помощью которых вводят мутации в Fc-область

(Holliger et al. (1993) Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. 90(14): 6444-6448).

[338] За последнее время было разработано большое разнообразие форматов рекомбинантных биспецифических антител, например, путем слияния, например, антитела формата IgG и одноцепочечных доменов (см. Kontermann RE, mAbs 4:2, (2012) 1-16). Биспецифические антитела, в которых переменные домены VL и VH или константные домены CL и CH1 заменены друг на друга, описаны в WO2009080251 и WO2009080252.

[339] Подход, позволяющий обойти проблему образования ошибочно спаренных побочных продуктов, который известен как "выступы-во-впадины", направлен на то, чтобы обеспечивать вынужденное спаривание двух разных тяжелых цепей антител путем введения мутаций в CH3-домены с модификацией поверхности контакта. На одной цепи крупные аминокислоты заменяют аминокислотами с короткими боковыми цепями с образованием "впадины". И наоборот, для получения "выступа" в другой CH3-домен вводят аминокислоты с большими боковыми цепями. При совместной экспрессии данных двух тяжелых цепей (и двух идентичных легких цепей, которые должны соответствовать обоим тяжелым цепям) наблюдали высокие показатели выхода в отношении образования гетеродимеров ("выступ-впадина") по сравнению с образованием гомодимеров ("выступ-выступ" или "впадина-впадина") (Ridgway JB, Presta LG, Carter P; и WO1996027011). Процентное содержание гетеродимерной формы можно дополнительно увеличивать путем изменения структуры поверхностей взаимодействия двух CH3-доменов с применением подхода фагового дисплея и введения дисульфидного мостика для стабилизации гетеродимеров (Merchant A.M, et al, Nature Biotech 16 (1998) 677-681; Atwell S, Ridgway JB, Wells JA, Carter P., J Mol Biol 270 (1997) 26-35). Новые подходы к технологии "выступы-во-впадины" описаны, например, в EP 1870459A1. В Xie, Z., et al, J Immunol Methods 286 (2005) 95-101 рассмотрен формат биспецифического антитела с применением scFv в комбинации с технологией "выступы-во-впадины" для FC-части.

[340] Была разработана модульная структура антител для

создания более 60 разных форматов биспецифического антитела. См. Spiess et al. (2015) *Molecular Immunology* 67:95-106, которая включена в данный документ посредством ссылки во всей своей полноте. Соответственно, в некоторых аспектах формат биспецифического антитела выбран из кроссмаб, DAF (Fab с двойным действием) (два в одном), DAF (четыре в одном), DutaMab, DT-IgG, общей LC с "выступами-во-впадины", сборки с "выступами-во-впадины", заряженной пары, продукта обмена Fab-плеча, SEEDbody, триомаб, LUZ-Y (биспецифического антитела с "лейциновой застежкой", индуцирующей гетеродимеризацию двух HC), Fcab, Кл-тела, ортогонального Fab, DVD-IgG (IgG с двойным вариабельным доменом), IgG(H)-scFv, scFv-(H)IgG, IgG(L)-scFv, scFv-(L)IgG, IgG(L,H)-Fv, IgG(H)-V, V(H)-IgG, IgG(L)-V, V(L)-IgG, KIH IgG-scFab, 2scFv-IgG, IgG-2scFv, scFv4-Ig, зителя, DVI-IgG (четыре в одном), нанотела, нанотело-HSA, BiTE (биспецифического активатора Т-клеток), диатела, DART (переориентирующегося антитела с двойной аффинностью), TandAb (тандемного антитела), одноцепочечного диатела, одноцепочечного диатела-CH3, антитела на основе трех фрагментов, миниантитела, минитела, минитела TriBi, scFv-CH3 KIH, Fab-scFv, scFv-CH-CL-scFv, F(ab')₂, F(ab')₂-ScFv₂, scFv-KIH, Fab-scFv-Fc, четырехвалентного HC Ab, одноцепочечного диатела-Fc, диатела-Fc, тандемного scFv-Fc, интратела, антитела, полученного с помощью методики "замок на причале", ImmTAC, HSAbody, одноцепочечного диатела-HSA, тандемного scFv-токсина, IgG-IgG, Cov-X-Body и scFv1-PEG-scFv₂.

[341] В некоторых аспектах биспецифическое антитело представляет собой асимметричное (например, гетеродимерное) антитело, содержащее цепь А и цепь В, где

цепь А содержит мутацию T336W, и цепь В содержит мутации T366W, L368A и Y407V (формат "выступы-во-впадины");

цепь А содержит мутацию F405L, и цепь В содержит мутацию K409R (формат дуотело);

цепь А содержит мутации T350V, L351Y, F405A и Y407V, и цепь В содержит мутации T350V, T366L, K392L и T394W (асимметричный формат);

цепь А содержит мутации K409D и K392D, и цепь В содержит

мутации D399K и E356K (формат заряженной пары);

цепь А содержит мутации D221E, P228E и L368E, и цепь В содержит мутации D221R, P228R и K409R (формат заряженной пары);

цепь А содержит мутации S364N и F405A, и цепь В содержит мутации Y349T и T394F (формат НА-ТF); или

цепь А предусматривает химеру IgG/A, и цепь В также предусматривает химеру IgG/A (формат SEEDbody).

[342] В некоторых аспектах биспецифическое антитело представляет собой моноспецифическое антитело, сконструированное с возможностью проявления биспецифичности путем присоединения amino- либо карбокси-концов легких либо тяжелых цепей с дополнительными антигенсвязывающими звеньями. Альтернативы для данных дополнительных антигенсвязывающих звеньев включают однодоменные антитела (неспаренные VL или VH), спаренные переменные домены антитела (например, Fv или scFv) или сконструированные белковые каркасные структуры. В некоторых аспектах биспецифическая молекула по настоящему изобретению предусматривает биспецифический фрагмент антитела. Из уровня техники известны многочисленные формы биспецифических фрагментов, в которых отсутствуют некоторые или все константные домены биспецифических антител. В некоторых аспектах биспецифическая молекула по настоящему изобретению представляет собой биспецифический слитый белок, например ImmTAC (scFv, связанный с рецептором с созревшей аффинностью). В других аспектах биспецифическая молекула представляет собой конъюгат на основе биспецифического антитела.

[343] *Биспецифическая молекула.* См. представленное выше определение "антигенсвязывающей молекулы"/"связывающей молекулы".

[344] *Химерное антитело.* Термин "химерное антитело" и его грамматические варианты относятся к антителам, в которых аминокислотная последовательность молекулы иммуноглобулина получена от двух или более видов животных. Как правило, переменная область как легкой, так и тяжелой цепей соответствует переменной области антител, полученных от одного вида млекопитающих (например, мыши, крысы, кролика и т. д.) с

требуемыми специфичностью, и/или аффинностью, и/или функциональной способностью, тогда как константные области гомологичны последовательностям антител, полученных от другого вида (обычно человека), во избежание вызывания иммунного ответа у данного вида.

[345] *Область, определяющая комплементарность.* Термин "область, определяющая комплементарность" или "CDR" относится к переменным областям H (тяжелой) либо L (легкой) цепей, содержащим аминокислотные последовательности, способные специфически связываться с антигенными мишенями. Данные CDR-области обуславливают основную специфичность антитела в отношении конкретной структуры, представляющей собой антигенную детерминанту. Такие области также называют "гиперпеременными областями". См. представленное выше определение "антитела".

[346] *Консервативная аминокислотная замена.* "Консервативная аминокислотная замена" представляет собой замену, при которой аминокислотный остаток замещается аминокислотным остатком со сходной боковой цепью. Семейства аминокислотных остатков, имеющих сходные боковые цепи, были определены в уровне техники, включая основные боковые цепи (например, лизин, аргинин или гистидин), кислые боковые цепи (например, аспарагиновая кислота или глутаминовая кислота), незаряженные полярные боковые цепи (например, глицин, аспарагин, глутамин, серин, треонин, тирозин или цистеин), неполярные боковые цепи (например, аланин, валин, лейцин, изолейцин, пролин, фенилаланин, метионин или триптофан), бета-разветвленные боковые цепи (например, треонин, валин, изолейцин) и ароматические боковые цепи (например, тирозин, фенилаланин, триптофан или гистидин). Таким образом, если аминокислота в полипептиде заменяется другой аминокислотой из того же семейства боковых цепей, то аминокислотная замена считается консервативной. В другом аспекте нить из аминокислот можно подвергнуть консервативному замещению сходной в структурном отношении нитью, которая отличается порядком расположения и/или составом представителей семейства боковых цепей.

[347] Неконсервативные аминокислотные замены включают

замены, при которых (i) остаток, имеющий электроположительную боковую цепь (например, Arg, His или Lys), заменяет электроотрицательный остаток или заменяется на него (например, Glu или Asp), (ii) гидрофильный остаток (например, Ser или Thr) заменяет гидрофобный остаток или заменяется на него (например, Ala, Leu, Ile, Phe или Val), (iii) цистеин или пролин заменяют любой другой остаток или заменяются на него или (iv) остаток, имеющий крупную гидрофобную или ароматическую боковую цепь (например, Val, His, Ile или Trp), заменяет остаток, имеющий меньшую боковую цепь (например, Ala или Ser) или не имеющий боковой цепи (например, Gly), или заменяется на него.

[348] Другие аминокислотные замены могут быть легко идентифицированы специалистами в данной области техники. Например, в случае аминокислоты, представляющей собой аланин, замена может быть выбрана из любого из D-аланина, глицина, бета-аланина, L-цистеина и D-цистеина. В случае лизина заместитель может быть любым из D-лизина, аргинина, D-аргинина, гомоаргинина, метионина, D-метионина, орнитина или D-орнитина. Как правило, замены в функционально важных областях, которые, как можно ожидать, будут вызывать изменения свойств выделенных полипептидов, представляют собой замены, при которых (i) полярный остаток, например серин или треонин, заменяет гидрофобный остаток, например лейцин, изолейцин, фенилаланин или аланин (или заменяется на него); (ii) цистеиновый остаток заменяет любой другой остаток (или заменяется на него); (iii) остаток, имеющий электроположительную боковую цепь, например лизин, аргинин или гистидин, заменяет остаток, имеющий электроотрицательную боковую цепь, например глутаминовая кислота или аспарагиновая кислота (или заменяется на него); или (iv) остаток, имеющий крупную боковую цепь, например фенилаланин, заменяет остаток, не имеющий такой боковой цепи, например глицин (или заменяется на него). Вероятность того, что одна из вышеуказанных неконсервативных замен может изменить функциональные свойства белка, также коррелирует с положением замены относительно функционально важных областей белка; при этом некоторые неконсервативные замены могут соответственно

оказывать незначительный эффект в отношении биологических свойств или не оказывать такого эффекта.

[349] *Консервативный*. Используемый в данном документе термин "консервативный" относится к нуклеотидам или аминокислотным остаткам соответственно полинуклеотидной последовательности или полипептидной последовательности, которые встречаются в неизменном виде в одном и том же положении в двух или более сравниваемых последовательностях. Нуклеотиды или аминокислоты, которые являются относительно консервативными, представляют собой такие, которые являются консервативными среди более родственных последовательностей, чем нуклеотиды или аминокислоты, встречающиеся в других частях последовательностей.

[350] В некоторых вариантах осуществления две или более последовательностей называют "полностью консервативными" или "идентичными", если они на 100% идентичны друг другу. В некоторых вариантах осуществления две или более последовательностей называют "высококонсервативными", если они на по меньшей мере 70% идентичны, по меньшей мере 80% идентичны, по меньшей мере 90% идентичны или по меньшей мере 95% идентичны друг другу. В некоторых вариантах осуществления две или более последовательностей называют "высококонсервативными", если они на приблизительно 70% идентичны, приблизительно 80% идентичны, приблизительно 90% идентичны, приблизительно 95%, приблизительно 98% или приблизительно 99% идентичны друг другу. В некоторых вариантах осуществления две или более последовательностей называют "консервативными", если они на по меньшей мере 30% идентичны, по меньшей мере 40% идентичны, по меньшей мере 50% идентичны, по меньшей мере 60% идентичны, по меньшей мере 70% идентичны, по меньшей мере 80% идентичны, по меньшей мере 90% идентичны или по меньшей мере 95% идентичны друг другу. В некоторых вариантах осуществления две или более последовательностей называют "консервативными", если они на приблизительно 30% идентичны, приблизительно 40% идентичны, приблизительно 50% идентичны, приблизительно 60% идентичны, приблизительно 70% идентичны, приблизительно 80% идентичны, приблизительно 90% идентичны, приблизительно 95% идентичны,

приблизительно 98% идентичны или приблизительно 99% идентичны друг другу. Консервативность последовательности может относиться ко всей длине полинуклеотида или полипептида или может относиться к его части, области или признаку.

[351] *Перекрестно конкурировать*. Термины "конкурировать" или "перекрестно конкурировать", используемые в данном документе в отношении связывающей молекулы, например антитела, означают, что первая связывающая молекула, например первое антитело или его антигенсвязывающая часть, связывается с эпитопом таким образом, который достаточно сходен со связыванием второй связывающей молекулы, например второго антитела или его антигенсвязывающей части, так что результат связывания первой связывающей молекулы с ее когнатным эпитопом заметно уменьшается в присутствии второй связывающей молекулы по сравнению со связыванием первой связывающей молекулы в отсутствие второй связывающей молекулы. Может, но не обязательно, иметь место альтернатива, когда связывание второй связывающей молекулы с ее эпитопом также заметно уменьшается в присутствии первой связывающей молекулы. То есть первая связывающая молекула может подавлять связывание второй связывающей молекулы с ее эпитопом, при этом данная вторая молекула не подавляет связывание первой связывающей молекулы с ее соответствующим эпитопом. Однако, в случае, если каждая связывающая молекула заметно подавляет связывание другой связывающей молекулы с ее когнатным эпитопом, будь то в одинаковой, большей или меньшей степени, то считается, что связывающие молекулы "перекрестно конкурируют" друг с другом за связывание их соответствующего(-их) эпитопа(-ов). Настоящим изобретением охватываются как конкурирующие, так и перекрестно конкурирующие связывающие молекулы.

[352] Считается, что связывающие молекулы, например антитела, "связываются с одним и тем же эпитопом", или "содержат один и тот же участок связывания", или обладают "по сути одними и теми же характеристиками связывания", если связывающие молекулы перекрестно конкурируют таким образом, что только одно антитело может связываться с эпитопом в заданный момент времени, т. е. одна связывающая молекула предотвращает связывание или

модулирующий эффект другой.

[353] Конкуренция в данном документе означает относительное подавление на более чем по меньшей мере приблизительно 20%, по меньшей мере приблизительно 25%, по меньшей мере приблизительно 30%, по меньшей мере приблизительно 35%, по меньшей мере приблизительно 40%, по меньшей мере приблизительно 45%, по меньшей мере приблизительно 50%, по меньшей мере приблизительно 55%, по меньшей мере приблизительно 60%, по меньшей мере приблизительно 65%, по меньшей мере приблизительно 70%, по меньшей мере приблизительно 75%, по меньшей мере приблизительно 80%, по меньшей мере приблизительно 85%, по меньшей мере приблизительно 90%, по меньшей мере приблизительно 95% или приблизительно 100%, как определено с помощью конкурентного анализа ELISA или с помощью анализа ForteBio, например, как описано в разделе "Примеры". Может потребоваться установка более высокого порогового значения относительного подавления в качестве критерия того, что является подходящим уровнем конкуренции в конкретном контексте. Таким образом, например, можно установить критерии для конкурентного связывания, при которых выявляют по меньшей мере приблизительно 40% относительного подавления, или по меньшей мере приблизительно 45%, или по меньшей мере приблизительно 50%, или по меньшей мере приблизительно 55%, или по меньшей мере приблизительно 60%, или по меньшей мере приблизительно 65%, или по меньшей мере приблизительно 70%, или по меньшей мере приблизительно 75%, или по меньшей мере приблизительно 80%, или по меньшей мере приблизительно 85%, или по меньшей мере приблизительно 90%, или по меньшей мере приблизительно 95%, или даже приблизительно 100%, прежде чем определить антитело как достаточно конкурентное.

[354] *Эффективное количество*. Используемый в данном документе термин "эффективное количество" средства, например терапевтического средства, такого как антитело, представляет собой такое количество, которого достаточно для достижения благоприятных или требуемых результатов, например, клинических результатов, и, как таковое, "эффективное количество" зависит от

контекста, в котором оно применяется. Например, в контексте введения терапевтического средства, с помощью которого лечат кровотечение, эффективное количество средства представляет собой, например, количество, достаточное для уменьшения или сокращения случаев кровотечения по сравнению с ответом, полученным без введения средства. Термин "эффективное количество" можно использовать взаимозаменяемо с "эффективной дозой", "терапевтически эффективным количеством" или "терапевтически эффективной дозой".

[355] *Эффекторная функция.* "Эффекторная функция" антитела представляет собой способность связывать белки системы комплемента, которые могут способствовать лизису целевого антигена, например, клеточного патогена, в процессе, называемом комплемент-зависимой цитотоксичностью (CDC). Другой эффекторной активностью Fc-области является связывание с Fc-рецепторами (например, FcγR) на поверхности иммунных клеток или так называемых эффекторных клеток, которые обладают способностью вызывать другие иммунные эффекты. Эффекторной функции антитела можно избежать, например, путем применения фрагментов антител, лишенных Fc-области (например, таких как Fab, F(ab')₂ или одноцепочечный Fv (scFv)), путем удаления сахаров, которые связаны с конкретными остатками в Fc-области (агликозилированные антитела), или путем использования Fc-областей из антитела IgG4 ("не имеющий эффекторных функций Fc IgG4") вместо IgG1. Хорошо известно, что антитела IgG4 характеризуются более низкими уровнями активации системы комплемента и антителозависимой клеточной цитотоксичностью, чем IgG1.

[356] *Сконструированное антитело.* Как используется в данном документе, варианты осуществления настоящего изобретения являются "сконструированными", если они разработаны таким образом, что обладают признаком или свойством, будь то структурным или химическим, по которым они отличаются от исходной молекулы, молекулы дикого типа или нативной молекулы. В этом отношении "сконструированное антитело" представляет собой, например, антитело, в котором были осуществлены замены/мутации для улучшения аффинности, периода полужизни в плазме крови и т.

д., был изменен формат антитела (например, путем образования scFv или биспецифического антитела), или антитело было подвергнуто созреванию аффинности.

[357] *Эпитоп*. Термин "эпитоп", используемый в данном документе, относится к антигенной белковой детерминанте (например, аминокислотной подпоследовательности F1Xa или FXz), способной связываться со связывающей молекулой, например антителом. Эпитопы обычно состоят из химически активных поверхностных групп молекул, таких как боковые цепи аминокислот или сахаров, и обычно обладают специфическими характеристиками трехмерной структуры, а также специфическими характеристиками заряда. Часть антитела или связывающей молекулы, которая распознает эпитоп, называется паратопом. Эпитопы белковых антигенов разделяют на две категории, конформационные эпитопы и линейные эпитопы, исходя из их структуры и взаимодействия с паратопом. Конформационный эпитоп состоит из прерывистых участков аминокислотной последовательности антигена. Данные эпитопы взаимодействуют с паратопом за счет пространственных особенностей поверхности и формы или третичной структуры антигена. В отличие от этого, линейные эпитопы взаимодействуют с паратопом за счет их первичной структуры. Линейный эпитоп образован непрерывной последовательностью аминокислот антигена.

[358] *Вектор экспрессии*. "Вектор экспрессии" представляет собой полинуклеотид, который при введении в подходящую клетку-хозяина может транскрибироваться и транслироваться в полипептид. "Система экспрессии" обычно относится к подходящей клетке-хозяину, содержащей вектор экспрессии, который может функционировать с получением требуемого продукта экспрессии. Антитела (например, биспецифические антитела) в соответствии с настоящим изобретением предпочтительно получают рекомбинантными способами. Такие способы широко известны из уровня техники и включают обеспечение экспрессии белка в прокариотических и эукариотических клетках с последующим выделением полипептида антитела и обычно очисткой до фармацевтически приемлемой чистоты.

[359] *Последовательность зародышевого типа*. Используемый в

данном документе термин "последовательность зародышевого типа" относится к последовательности из неперегруппированных последовательностей ДНК иммуноглобулина. Можно использовать любой подходящий источник иммуноглобулина, не подвергнутого перегруппировке. Термин "зародышевый тип" относится к последовательностям минигенов V, D и J до воздействия антитела на антиген. Перегруппированные "V-области" описывают генетический элемент, который образуется в результате явления перегруппировки между минигенами V, D и J (в случае тяжелых цепей) или V и J (в случае легких цепей). "V-область антитела" относится к области полипептида, кодируемой элементом V, D и J. V-область антитела кодируется перегруппированными минигенами V, D и J. Термин "V(D)J-рекомбинация" относится к любому способу, при котором миниген V, D или J подвергается рекомбинации с другим минигеном V, D или J. V-область может быть частью полноразмерного антитела, Fab, scFv или любого другого производного антитела (см. нижеприведенное определение антитела). "V-область зародышевого типа" относится к последовательности перегруппированных минигенов V, D и J до существенных мутагенных событий. V-область зародышевого типа может иметь случайные вставки или делеции в областях соединения минигенов V-D, D-J или V-J. V-область не зародышевого типа (или "зрелая" V-область) будет отличаться от последовательностей зародышевого типа минигенов обычно на более чем 5 остатков (не включая делеции или вставки при соединении).

[360] *Гомология*. Используемый в данном документе термин "гомология" относится к общему родству между полимерными молекулами, например, между молекулами нуклеиновых кислот (например, молекулами ДНК и/или молекулами РНК) и/или между молекулами полипептидов. Как правило, термин "гомология" подразумевает эволюционную взаимосвязь между двумя молекулами. Таким образом, две молекулы, являющиеся гомологичными, будут иметь общего эволюционного предка. В контексте настоящего изобретения термин "гомология" охватывает как идентичность, так и сходство.

[361] В некоторых вариантах осуществления полимерные

молекулы считаются "гомологичными" друг другу, если по меньшей мере 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95% или 99% мономеров в молекуле являются идентичными (в точности такие же мономеры) или сходными (консервативные замены). Термин "гомологичный" обязательно относится к сравнению по меньшей мере двух последовательностей (полинуклеотидных или полипептидных последовательностей).

[362] *Человеческое антитело*. Термин "человеческое антитело" означает антитело, вырабатываемое в организме человека, или антитело, имеющее аминокислотную последовательность, соответствующую антителу, вырабатываемому в организме человека, полученное с применением любой методики, известной из уровня техники (например, рекомбинантной экспрессии в культивируемых клетках или экспрессии в трансгенных животных). Таким образом, термин "человеческое антитело" охватывает также антитело, имеющее аминокислотную последовательность, соответствующую антителу, изначально вырабатываемому в организме человека (или его сконструированному варианту или производному), но экспрессированному в системе, не имеющей отношения к человеку (например, полученное с помощью химического синтеза; экспрессированное рекомбинантным путем в клетках микроорганизма, млекопитающего или насекомого или экспрессированное в организме животного). Соответственно, антитело, полученное от субъекта-человека или из клеток человека (например, гибридомы или клеточной линии, экспрессирующей рекомбинантное антитело или его фрагмент) и впоследствии экспрессированное в организме животного, например мыши, считается человеческим антителом. Это определение человеческого антитела включает интактные или полноразмерные антитела, их фрагменты и/или антитела, содержащие по меньшей мере один полипептид человеческой тяжелой и/или легкой цепи, как, например, антитело, содержащее полипептиды мышинной легкой цепи и человеческой тяжелой цепи.

[363] *Гуманизированное антитело*. Термин "гуманизированное антитело" относится к антителу, полученному из иммуноглобулина, отличного от человеческого (например, мышинного), которое было сконструировано так, чтобы содержание в нем последовательностей,

отличных от человеческих (например, мышиных), было минимальным. Как правило, гуманизированные антитела представляют собой человеческие иммуноглобулины, в которых остатки из CDR заменены остатками из CDR отличных от человека видов (например, мыши, крысы, кролика или хомячка), которые характеризуются требуемыми специфичностью, аффинностью и функциональной способностью (Jones et al., 1986, Nature, 321:522-525; Riechmann et al., 1988, Nature, 332:323-327; Verhoeven et al., 1988, Science, 239:1534-1536). В некоторых случаях остатки FW человеческого иммуноглобулина заменяют соответствующими остатками антитела от отличного от человека вида, которое обладает требуемыми специфичностью, и/или аффинностью, и/или функциональной способностью.

[364] Гуманизированное антитело можно дополнительно модифицировать путем замены дополнительных остатков в FW-областях и/или в пределах замещенных остатков, не являющихся человеческими, чтобы улучшить и оптимизировать специфичность, и/или аффинность, и/или функциональную способность антитела. В целом, гуманизированное антитело будет содержать фактически все из по меньшей мере одного и, как правило, двух или трех переменных доменов, содержащих все или фактически все из CDR-областей, которые соответствуют отличному от человеческого иммуноглобулину, тогда как все или фактически все FW-области представляют собой таковые из консенсусной последовательности человеческого иммуноглобулина. Гуманизированное антитело также может содержать по меньшей мере часть константной области или домена (Fc) иммуноглобулина, как правило, иммуноглобулина человека. Примеры способов, применяемых для получения гуманизированных антител, описаны в патентах США № 5225539 или 5639641.

[365] *Идентичность*. Используемый в данном документе термин "идентичность" относится к общей консервативности мономеров между полимерными молекулами, например, между молекулами полипептидов или молекулами полинуклеотидов (например, молекулами ДНК и/или молекулами РНК). Термин "идентичный" без каких-либо дополнительных определителей, например, белок А

идентичен белку В, подразумевает, что последовательности идентичны на 100% (100% идентичность последовательностей). Описание двух последовательностей как, например, "идентичных на 70%" эквивалентно описанию их как характеризующихся, например, "70% идентичностью последовательностей".

[366] Расчет процентной идентичности двух полинуклеотидных последовательностей, например, можно осуществлять путем выравнивания двух последовательностей с целью оптимального сравнения (например, в одну или обе из первой и второй последовательностей нуклеиновых кислот можно вводить гэпы для оптимального выравнивания, и с целью сравнения неидентичные последовательности можно не принимать во внимание). В определенных вариантах осуществления длина последовательности, выровненной с целью сравнения, составляет по меньшей мере 30%, по меньшей мере 40%, по меньшей мере 50%, по меньшей мере 60%, по меньшей мере 70%, по меньшей мере 80%, по меньшей мере 90%, по меньшей мере 95% или 100% от длины эталонной последовательности. Затем сравнивают нуклеотиды в соответствующих положениях нуклеотидов. Если положение в первой последовательности занимает тот же нуклеотид, что и в соответствующем положении во второй последовательности, то молекулы являются идентичными по этому положению. Процентная идентичность между двумя последовательностями зависит от числа идентичных положений, общих для последовательностей, с учетом числа гэпов и длины каждого гэпа, который необходимо ввести для оптимального выравнивания данных двух последовательностей. Сравнение последовательностей и определение процентной идентичности между двумя последовательностями можно выполнять с помощью математического алгоритма. При сравнении ДНК и РНК тимин (Т) и урацил (U) могут считаться эквивалентными.

[367] Подходящие программы системы программного обеспечения доступны из различных источников и предназначены для выравнивания как белковых, так и нуклеотидных последовательностей. Одной подходящей программой для определения процентной идентичности последовательностей является `bl2seq`, часть пакета программ BLAST, доступного на веб-сайте BLAST

Национального центра биотехнологической информации правительства США (blast.ncbi.nlm.nih.gov). В Bl2seq сравнение двух последовательностей выполняется с помощью алгоритма BLASTN либо BLASTP. BLASTN используется для сравнения последовательностей нуклеиновых кислот, тогда как BLASTP используется для сравнения аминокислотных последовательностей. Другими подходящими программами являются, например, Needle, Stretcher, Water или Matcher, часть пакета биоинформатических программ EMBOSS, а также доступные от Европейского института биоинформатики (EBI) по адресу www.ebi.ac.uk/Tools/psa.

[368] Процедуры выравнивания последовательностей можно проводить с помощью способов, известных из уровня техники, таких как MAFFT, Clustal (ClustalW, Clustal X или Clustal Omega), MUSCLE и т. д.

[369] Каждая из разных областей в одной целевой полинуклеотидной или полипептидной последовательности, выравниваемой относительно эталонной полинуклеотидной или полипептидной последовательности, может характеризоваться собственной процентной идентичностью последовательности. Следует отметить, что значение процентной идентичности последовательностей округляют до ближайших десятых. Например, 80,11, 80,12, 80,13 и 80,14 округляют в меньшую сторону до 80,1, тогда как 80,15, 80,16, 80,17, 80,18 и 80,19 округляют в большую сторону до 80,2. Также следует отметить, что значение длины всегда будет целым числом.

[370] В определенных аспектах процентное значение идентичности "% ID" первой аминокислотной последовательности (или последовательности нуклеиновой кислоты) со второй аминокислотной последовательностью (или последовательностью нуклеиновой кислоты) рассчитывают как $\% ID = 100 \times (Y/Z)$, где Y представляет собой число аминокислотных остатков (или нуклеотидных оснований), подсчитанных как идентичные совпадения при выравнивании первой и второй последовательностей (выравниваемых посредством визуального осмотра или конкретной программы выравнивания последовательностей), и Z представляет собой общее число остатков во второй последовательности. Если

длина первой последовательности больше, чем длина второй последовательности, то процентная идентичность первой последовательности со второй последовательностью будет выше, чем процентная идентичность второй последовательности с первой последовательностью.

[371] Специалисту в данной области техники будет понятно, что построение выравнивания последовательностей для расчета процентной идентичности последовательностей не ограничивается бинарными сравнениями двух последовательностей, основанными исключительно на первичных данных о последовательностях. Также следует понимать, что выравнивания последовательностей можно построить с помощью интеграции данных о последовательностях с данными из неоднородных источников, такими как структурные данные (например, кристаллографические структуры белков), функциональные данные (например, локализация мутаций) или филогенетические данные. Подходящей программой, с помощью которой интегрируют неоднородные данные с построением множественного выравнивания последовательностей, является T-Coffee, доступная на www.tcoffee.org и альтернативно доступная, например, от EBI. Также следует понимать, что конечное выравнивание, применяемое для расчета процентной идентичности последовательностей, можно проверять либо автоматически, либо вручную.

[372] *Иммуноконъюгат*. Термин "иммуноконъюгат", используемый в данном документе, относится к соединению, содержащему связывающую молекулу (например, антитело к FIXa, антитело к FXz или биоспецифическое антитело к FIXa/FXz) и один или несколько фрагментов, например фрагментов терапевтической или диагностической значимости, химически конъюгированных со связывающей молекулой. В целом, иммуноконъюгат определяется общей формулой: A-(L-M)_n, где A представляет собой связывающую молекулу (например, антитело), L представляет собой необязательный линкер, и M представляет собой гетерологичный фрагмент, который может представлять собой, например, терапевтическое средство, выявляемую метку и т. д., и n представляет собой целое число. Иммуноконъюгаты также могут

определяться общей формулой в обратном порядке. В некоторых аспектах иммуноконъюгат представляет собой "конъюгат антитела и лекарственного средства" ("ADC"). В контексте настоящего раскрытия термин "иммуноконъюгат" не ограничивается химически или ферментативно конъюгированными молекулами. Термин "иммуноконъюгат", используемый в настоящем изобретении, также включает генетические слияния.

[373] *Выделенный*. Используемый в данном документе термин "выделенный" относится к веществу или объекту (например, полипептиду, антителу, полинуклеотиду, вектору, клетке или композиции, которые находятся в форме, не встречающейся в природе), которые были отделены по меньшей мере от некоторых из компонентов, с которыми они были связаны (будь то в природе или в экспериментальных условиях). Выделенные вещества (например, нуклеотидная последовательность или белковая последовательность) могут иметь различные уровни чистоты по отношению к веществам, с которыми они были связаны.

[374] Выделенные вещества и/или объекты могут быть отделены от по меньшей мере приблизительно 10%, по меньшей мере приблизительно 15%, по меньшей мере приблизительно 20%, по меньшей мере 25%, по меньшей мере приблизительно 30%, по меньшей мере приблизительно 35%, по меньшей мере приблизительно 40%, по меньшей мере приблизительно 45%, по меньшей мере приблизительно 50%, по меньшей мере приблизительно 55%, по меньшей мере приблизительно 60%, по меньшей мере приблизительно 65%, по меньшей мере приблизительно 70%, по меньшей мере приблизительно 75%, по меньшей мере приблизительно 80%, по меньшей мере приблизительно 85%, по меньшей мере приблизительно 90%, по меньшей мере 95% или больше других компонентов, с которыми они изначально были связаны.

[375] В некоторых вариантах осуществления выделенные вещества являются чистыми на более чем приблизительно 80%, приблизительно 85%, приблизительно 90%, приблизительно 91%, приблизительно 92%, приблизительно 93%, приблизительно 94%, приблизительно 95%, приблизительно 96%, приблизительно 97%, приблизительно 98%, приблизительно 99% или более чем

приблизительно 99%.

[376] Как используется в данном документе, вещество является "чистым", если оно фактически не содержит других компонентов. Термин "фактически выделенный" означает, что соединение фактически отделено от среды, в которой оно было образовано или обнаружено. Частичное отделение может предусматривать, например, композицию, обогащенную соединением по настоящему изобретению. Фактическое отделение может предусматривать композиции, содержащие по меньшей мере приблизительно 30%, по меньшей мере приблизительно 35%, по меньшей мере приблизительно 40%, по меньшей мере приблизительно 45%, по меньшей мере приблизительно 50%, по меньшей мере приблизительно 55%, по меньшей мере приблизительно 60%, по меньшей мере приблизительно 65%, по меньшей мере приблизительно 70%, по меньшей мере приблизительно 75%, по меньшей мере приблизительно 80%, по меньшей мере приблизительно 85%, по меньшей мере приблизительно 90%, по меньшей мере приблизительно 95%, по меньшей мере приблизительно 97% или по меньшей мере приблизительно 99% по весу соединения по настоящему изобретению или его соли.

[377] Полинуклеотид (например, антитело), вектор, полипептид, клетка или любая композиция, раскрытые в данном документе, которые "выделены", представляют собой полинуклеотид (например, антитело), вектор, полипептид, клетку или композицию, которые находятся в форме, не встречающейся в природе. Выделенные полинуклеотиды, векторы, полипептиды или композиции включают такие, которые были очищены до такой степени, что они больше не находятся в форме, в которой они встречаются в природе. В некоторых аспектах полинуклеотид, вектор, полипептид или композиция, которые выделены, являются фактически чистыми.

[378] *Имитация активности FVIIIa*. Способность связывающей молекулы, раскрытой в данном документе, "имитировать активность FVIIIa", т. е. способность имитировать активность активированного фактора VIII, может быть измерена в соответствии с различными способами, известными из уровня техники. Одним из таких способов является хромогенный анализ, описанный в разделе

"Примеры" настоящего описания. В одном аспекте считается, что связывающая молекула, раскрытая в данном документе (например, биспецифическое антитело) "имитирует активность FVIIIa", если наблюдаемая скорость расщепления субстрата FXa по меньшей мере на три стандартных отклонения выше средней базальной скорости в отсутствие добавленной связывающей молекулы (например, биспецифического антитела). Другим иллюстративным способом является анализ активированного частичного тромбопластинового времени (aPTT). Термин "активированное частичное тромбопластиновое время (aPTT)" происходит из первоначальной формы теста (разработанной в 1953 году), в которой контролировалась только концентрация фосфолипида в тесте (а не концентрации фосфолипида и поверхностного активатора), а название "частичный тромбопластин" применяли в то время к фосфолипидным препаратам, которые ускоряли свертывание, но не корректировали длительное время свертывания гемофильной плазмы крови. По сути, термин "частичный" означает, что фосфолипид присутствует, но без тканевого фактора. aPTT также известен как каолин-кефалиновое время свертывания крови (КССТ) или частичное тромбопластиновое время с каолином (РТТК). Другие применимые способы включают одностадийный (OS) анализ свертывания крови, который модифицирован исходя из традиционного анализа aPTT, описанного выше. В одностадийном анализе свертывания крови используют плазму крови, дефицитную по FVIII, и разбавленный тестируемый образец, и с помощью него можно проводить количественную оценку активности FVIII. См. пример 4. В отличие от этого в анализе aPTT используют образец плазмы крови с реагентом aPTT и кальцием и регистрируют время свертывания.

[379] *Моноклональное антитело.* "Моноклональное антитело" относится к однородной популяции антител, участвующих в высокоспецифичном распознавании и связывании одной антигенной детерминанты или эпитопа. Этим они отличаются от поликлональных антител, которые, как правило, включают разные антитела, направленные против разных антигенных детерминант. Термин "моноклональное антитело" охватывает как интактные, так и полноразмерные моноклональные антитела, а также фрагменты

антитела (такие как Fab, Fab', F(ab')₂, Fv), одноцепочечные переменные фрагменты (scFv), слитые белки, содержащие часть антитела, и любую другую модифицированную молекулу иммуноглобулина, содержащую антигенраспознающий участок. Кроме того, "моноклональное антитело" относится к таким антителам, полученным любым из ряда способов, в том числе без ограничения с помощью гибридомы, фагового отбора, рекомбинантной экспрессии и использования трансгенных животных (например, экспрессия человеческого антитела в организме трансгенной мыши).

[380] *Мутация*. В контексте настоящего изобретения термины "мутация" и "аминокислотная замена", определенные выше (иногда упоминается просто как "замена"), считаются взаимозаменяемыми. В некоторых аспектах термин "мутация" относится к делеции любого нуклеотида в нуклеиновой кислоте, кодирующей ген зародышевого типа антитела, его вставке в нее или его замене в ней химическим, ферментативным или любым другим способом, так что аминокислотная последовательность полученного полипептида изменяется на один или несколько аминокислотных остатков. В некоторых аспектах мутация в последовательности нуклеиновой кислоты, раскрытой в данном документе, приводит к аминокислотной замене. В других аспектах мутация кодона в последовательности нуклеиновой кислоты, раскрытой в данном документе, где полученный кодон является синонимичным кодоном, не приводит к аминокислотной замене. Соответственно, в некоторых аспектах последовательности нуклеиновых кислот, раскрытые в данном документе, можно подвергать оптимизации кодонов путем введения одного или нескольких синонимических изменений кодонов. Такая оптимизация кодонов может, например, (i) улучшать выход белка при экспрессии рекомбинантного белка или (ii) улучшать стабильность, время полужизни или другое требуемое свойство mRNA или ДНК, кодирующих связывающую молекулу, раскрытую в данном документе, при этом такую mRNA или ДНК вводят субъекту, нуждающемуся в этом.

[381] *Пациент*. Как используется в данном документе, "пациент" относится к субъекту, который может обращаться за лечением или нуждаться в нем, требует лечения, получает лечение,

будет получать лечение, или к субъекту, который находится под наблюдением квалифицированного специалиста по поводу конкретного заболевания или состояния.

[382] *Фармацевтическая композиция*. Термин "фармацевтическая композиция" относится к препарату, который находится в такой форме, которая обеспечивает эффективное проявление биологической активности активного ингредиента (например, связывающей молекулы, раскрытой в данном документе, такой как антитело), и который не содержит дополнительных компонентов, которые неприемлемо токсичны для субъекта, которому будут вводить композицию. Такая композиция может быть стерильной.

[383] *Фармацевтически приемлемый*. Фраза "фармацевтически приемлемый" используется в данном документе для обозначения тех соединений, материалов, композиций и/или лекарственных форм, которые с медицинской точки зрения подходят для применения в контакте с тканями людей и животных, не вызывая чрезмерную токсичность, раздражение, аллергическую реакцию или другие проблемы или осложнения, соизмеримые с обоснованным соотношением польза/риск. В целом, одобрение регулирующего органа федерального правительства или правительств штатов (или приведение в Фармакопее США или другой общепризнанной фармакопее) для применения у животных, и более конкретно у людей, подразумевает, что такие соединения, материалы, композиции и/или лекарственные формы являются фармацевтически приемлемыми. Соединения, материалы, композиции и/или лекарственные формы, которые общепризнаны как безопасные для терапевтических целей, являются "терапевтически приемлемыми". Соединения, материалы, композиции и/или лекарственные формы, которые общепризнаны как безопасные для диагностических целей, являются "диагностически приемлемыми".

[384] *Фармацевтически приемлемые вспомогательные вещества*. Фраза "фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество", используемая в данном документе, относится к любому ингредиенту, отличному от соединений, описанных в данном документе (например, среде-носителю, способной суспендировать или растворять активное соединение), и обладающему свойствами, заключающимися в том, что

он является фактически нетоксичным и не вызывает воспаление в организме пациента. Вспомогательные вещества могут включать, например, антиадгезивы, антиоксиданты, связующие вещества, вещества для нанесения покрытия, добавки для прессования, разрыхлители, красители (пигменты), смягчающие средства, эмульгаторы, наполнители (разбавители), пленкообразователи или вещества для нанесения покрытия, вкусоароматические добавки, отдушки, вещества, способствующие скольжению (вещества, препятствующие слеживанию и комкованию), смазывающие вещества, консерванты, типографские краски, сорбенты, суспендирующие или диспергирующие вещества, подсластители и гидратационную воду. Иллюстративные вспомогательные вещества включают без ограничения бутилированный гидрокситолуол (ВНТ), карбонат кальция, фосфат кальция (двухосновный), стеарат кальция, кроскармеллозу, сшитый поливинилпирролидон, лимонную кислоту, кросповидон, цистеин, этилцеллюлозу, желатин, гидроксипропилцеллюлозу, гидроксипропилметилцеллюлозу, лактозу, стеарат магния, мальтит, маннит, метионин, метилцеллюлозу, метилпарабен, микрокристаллическую целлюлозу, полиэтиленгликоль, поливинилпирролидон, повидон, прежелатинизированный крахмал, пропилпарабен, ретинилпальмитат, шеллак, диоксид кремния, карбоксиметилцеллюлозу натрия, цитрат натрия, крахмалгликолят натрия, сорбит, крахмал (кукурузный), стеариновую кислоту, сахарозу, тальк, диоксид титана, витамин А, витамин Е, витамин С и ксилит.

[385] Вспомогательные вещества, которые общепризнанны как безопасные для терапевтических целей, представляют собой "терапевтически приемлемые вспомогательные вещества". Вспомогательные вещества, которые общепризнанны как безопасные для диагностических целей, представляют собой "диагностически приемлемые вспомогательные вещества".

[386] *Фармацевтически приемлемые соли.* Настоящее изобретение также охватывает фармацевтически приемлемые соли соединений, описанных в данном документе. Используемый в данном документе термин "фармацевтически приемлемые соли" относится к производным раскрытых соединений, при этом исходное соединение

модифицируют путем превращения имеющегося кислотного или основного фрагмента в форму его соли (например, путем осуществления реакции группы свободного основания с подходящей органической кислотой). Примеры фармацевтически приемлемых солей включают без ограничения соли минеральных или органических кислот с основными остатками, такими как амины; щелочные или органические соли с кислотными остатками, такими как остатки карбоновых кислот и т. п. Иллюстративные соли присоединения кислоты включают ацетатные соли, соли уксусной кислоты, адипатные, альгинатные, аскорбатные, аспартатные, бензолсульфонатные соли, соли бензолсульфоновой кислоты, бензоатные, бисульфатные, боратные, бутиратные, камфоратные, камфорсульфонатные, цитратные, циклопентанпропионатные, диглюконатные, додецилсульфатные, этансульфонатные, fumarатные, глюкгоптонатные, глицерофосфатные, гемисульфатные, гептонатные, гексаноатные, гидробромидные, гидрохлоридные, гидройодидные, 2-гидроксиэтансульфонатные, лактобионатные, лактатные, лауратные, лаурилсульфатные, малатные, малеатные, малонатные, метансульфонатные, 2-нафталинсульфонатные, никотинатные, нитратные, олеатные, оксалатные, пальмитатные, памоатные, пектинатные, персульфатные, 3-фенилпропионатные, фосфатные, пикратные, пивалатные, пропионатные, стеаратные, сукцинатные, сульфатные, тартратные, тиоцианатные, толуолсульфонатные, ундеканоатные, валератные соли и т. п. Иллюстративные соли щелочных или щелочноземельных металлов включают соли натрия, лития, калия, кальция, магния и т. п., а также соли с катионами нетоксичного аммония, четвертичного аммония и амина, в том числе без ограничения аммония, тетраметиламмония, тетраэтиламмония, метиламина, диметиламина, триметиламина, триэтиламина, этиламина и т. п. Фармацевтически приемлемые соли по настоящему изобретению включают традиционные нетоксичные соли исходного соединения, образуемые, например, нетоксичными неорганическими или органическими кислотами. Фармацевтически приемлемые соли по настоящему изобретению можно синтезировать из исходного соединения, содержащего основной или кислотный фрагмент, с помощью стандартных химических способов. Как правило, такие соли

можно получить путем осуществления реакции данных соединений в форме свободной кислоты или основания со стехиометрическим количеством подходящего основания или кислоты в воде, или в органическом растворителе, или в смеси их обоих; как правило, используют неводные среды, такие как простой эфир, этилацетат, этанол, изопропанол или ацетонитрил. Перечни подходящих солей находятся в *Remington's Pharmaceutical Sciences*, 17th ed., Mack Publishing Company, Easton, Pa., 1985, p. 1418, *Pharmaceutical Salts: Properties, Selection, and Use*, P.H. Stahl and C.G. Wermuth (eds.), Wiley-VCH, 2008, и Berge et al., *Journal of Pharmaceutical Science*, 66, 1-19 (1977), каждая из которых включена в данный документ посредством ссылки во всей своей полноте.

[387] *Фармацевтически приемлемый сольват*. Термин "фармацевтически приемлемый сольват", используемый в данном документе, означает соединение по настоящему изобретению, где молекулы подходящего растворителя встроены в кристаллическую решетку. Подходящий растворитель является физиологически переносимым при вводимой дозе. Например, сольваты можно получить путем кристаллизации, перекристаллизации или осаждения из раствора, содержащего органические растворители, воду или их смесь. Примерами подходящих растворителей являются этанол, вода (например, моно-, ди- и тригидраты), *N*-метилпирролидинон (NMP), диметилсульфоксид (DMSO), *N,N'*-диметилформамид (DMF), *N,N'*-диметилацетамид (DMAC), 1,3-диметил-2-имидазолидинон (DMEU), 1,3-диметил-3,4,5,6-тетрагидро-2-(1H)-пиримидинон (DMPU), ацетонитрил (ACN), пропиленгликоль, этилацетат, бензиловый спирт, 2-пирролидон, бензилбензоат и т. п. Если растворителем является вода, то сольват называют "гидратом".

[388] *Фармакокинетические показатели*. Как используется в данном документе, "фармакокинетические показатели" относятся к одному или нескольким свойствам молекулы или соединения в том, как это относится к поведению веществ, вводимых в живой организм. Фармакокинетические показатели подразделяются на несколько категорий, в том числе степень и скорость абсорбции, распределение, метаболизм и экскрецию. Они обычно называются

ADME, где (A) абсорбция представляет собой процесс проникновения вещества в кровяное русло; (D) распределение представляет собой распространение или рассредоточение веществ по всем жидкостям и тканям организма; (M) метаболизм (или биотрансформация) представляет собой необратимое превращение исходных соединений в продукты-метаболиты; и (E) экскреция (или выведение) относится к выведению веществ из организма. В редких случаях некоторые лекарственные средства необратимо накапливаются в ткани организма.

[389] *Полинуклеотид*. Термин "полинуклеотид", используемый в данном документе, относится к полимерам из нуклеотидов, в том числе рибонуклеотидов, дезоксирибонуклеотидов, их аналогов или их смесей, любой длины. Данный термин относится к первичной структуре молекулы. Таким образом, термин включает трех-, двух- и одонитевую дезоксирибонуклеиновую кислоту ("ДНК"), а также трех-, двух- и одонитевую рибонуклеиновую кислоту ("РНК"). Он также включает модифицированные, например, путем алкилирования и/или путем кэпирования, и немодифицированные формы полинуклеотида. Более конкретно, термин "полинуклеотид" включает полидезоксирибонуклеотиды (содержащие 2-дезоксид-Д-рибозу), полирибонуклеотиды (содержащие Д-рибозу), в том числе tRNA, rRNA, hRNA, siRNA и mRNA, будь то сплайсированные или несплайсированные, полинуклеотид любого другого типа, который представляет собой N- или C-гликозид пуринового или пиримидинового основания, и другие полимеры, содержащие ненуклеотидные остовы, например, полиамидные (например, пептидо-нуклеиновые кислоты "PNA") и полиморфолиновые полимеры, а также другие синтетические полимеры нуклеиновых кислот, специфические по последовательности, при условии, что полимеры содержат нуклеотидные основания в конфигурации, обеспечивающей возможность спаривания оснований и стэкинга оснований, например, как обнаруживается в ДНК и РНК. В конкретных аспектах полинуклеотид предусматривает mRNA. В другом аспекте mRNA представляет собой синтетическую mRNA. В некоторых аспектах синтетическая mRNA содержит по меньшей мере одно неприродное нуклеотидное основание. В некоторых аспектах все нуклеотидные

основания определенного класса были заменены неприродными нуклеотидными основаниями (например, все уридиновые основания в полинуклеотиде, раскрытом в данном документе, могут быть заменены неприродным нуклеотидным основанием, например 5-метоксиуридином). В некоторых аспектах полинуклеотид (например, синтетическая РНК или синтетическая ДНК) содержит только природные нуклеотидные основания, т. е. А, С, Т и U в случае синтетической ДНК или А, С, Т и U в случае синтетической РНК.

[390] Специалисту в данной области техники будет понятно, что основания Т на картах кодонов, раскрытых в данном документе, присутствуют в ДНК, тогда как основания Т будут заменены основаниями U в соответствующих РНК. Например, в нуклеотидной последовательности кодонов, раскрытой в данном документе в форме ДНК, например, вектора или матрицы для трансляции *in vitro* (IVT), ее основания Т будут транскрибироваться как U, находящиеся в ее соответствующей транскрибированной mRNA. В этом отношении как кодон-оптимизированные последовательности ДНК (содержащие Т), так и их соответствующие последовательности РНК (содержащие U) считаются кодон-оптимизированными нуклеотидными последовательностями по настоящему изобретению. Специалисту в данной области техники также будет понятно, что путем замены одного или нескольких оснований неприродными основаниями можно построить эквивалентные карты кодонов. Таким образом, например, кодон TTC (карта ДНК) будет соответствовать кодону UUC (карта РНК), который, в свою очередь, будет соответствовать кодону ΨΨС (карта РНК, в которой U был заменен псевдоуридином).

[391] Стандартные пары оснований А-Т и G-C образуются в условиях, обеспечивающих образование водородных связей между N3-Н и C4-окси тимидина и N1 и C6-NH₂ аденозина соответственно, а также между C2-окси, N3 и C4-NH₂ цитидина и C2-NH₂, N'-Н и C6-окси гуанозина соответственно. Таким образом, например, гуанозин (2-амино-6-окси-9-β-D-рибофуранозилпурин) может быть модифицирован с образованием изогуанозина (2-окси-6-амино-9-β-D-рибофуранозилпурина). Такая модификация приводит к получению нуклеозидного основания, которое больше не будет эффективно образовывать стандартную пару оснований с цитозином. Однако

модификация цитозина (1-β-D-рибофуранозил-2-окси-4-аминопиримидина) с образованием изоцитозина (1-β-D-рибофуранозил-2-амино-4-оксипиримидина) приводит к получению модифицированного нуклеотида, который не будет эффективно образовывать пару оснований с гуанозином, но будет образовывать пару оснований с изогуанозином (патент США № 5681702, выданный Collins и соавт.). Изоцитозин доступен от Sigma Chemical Co. (Сент-Луис, Миссури); изоцитидин можно получить с помощью способа, описанного в Switzer et al. (1993) *Biochemistry* 32:10489-10496 и литературных источниках, цитируемых в ней; 2'-дезоксигуанозин-5-метилизоцитидин можно получить с помощью способа, описанного в Tor et al. (1993) *J. Am. Chem. Soc.* 115:4461-4467 и литературных источниках, цитируемых в ней; и изогуаниновые нуклеотиды можно получить с помощью способа, описанного в Switzer et al., 1993, выше, и Mantsch et al. (1993) *Biochem.* 14:5593-5601, или с помощью способа, описанного в патенте США № 5780610, выданном Collins и соавт. Другие неприродные пары оснований можно синтезировать с помощью способа, описанного в Piccirilli et al. (1990) *Nature* 343:33-37, в отношении синтеза 2,6-диаминопиримидина и комплементарного ему (1-метилпирозоло-[4,3]пиримидин-5,7-(4Н,6Н)-диона. Известны и другие такие модифицированные нуклеотидные звенья, которые образуют уникальные пары оснований, такие как описанные в Leach et al. (1992) *J. Am. Chem. Soc.* 114:3675-3683 и Switzer et al., выше.

[392] *Полипептид*. Термины "полипептид", "пептид" и "белок" используются в данном документе взаимозаменяемо для обозначения полимеров из аминокислот любой длины. Полимер может содержать модифицированные аминокислоты. Термины также охватывают полимер из аминокислот, который был модифицирован естественным путем или посредством вмешательства; например, посредством образования дисульфидной связи, гликозилирования, липидизации, ацетилирования, фосфорилирования или любой другой манипуляции или модификации, такой как конъюгирование с метящим компонентом. В данное определение также включены, например, полипептиды, содержащие один или несколько аналогов аминокислот (в том числе, например, неприродные аминокислоты, такие как гомоцистеин,

орнитин, п-ацетилфенилаланин, D-аминокислоты и креатин), а также другие модификации, известные из уровня техники.

[393] Используемый в данном документе термин относится к белкам, полипептидам и пептидам любого размера, структуры или функции. Полипептиды предусматривают продукты генов, встречающиеся в природе полипептиды, синтетические полипептиды, гомологи, ортологи, паралоги, фрагменты и другие эквиваленты, варианты и аналоги вышеуказанного. Полипептид может представлять собой отдельный полипептид или может представлять собой многомолекулярный комплекс, такой как димер, тример или тетрамер. Они также могут включать одноцепочечные или многоцепочечные полипептиды. Дисульфидные связи чаще всего находятся в многоцепочечных полипептидах. Термин "полипептид" также может применяться в отношении полимеров из аминокислот, в которых один или несколько аминокислотных остатков являются искусственным химическим аналогом соответствующей встречающейся в природе аминокислоты. В некоторых вариантах осуществления "пептид" может иметь длину, меньшую или равную 50 аминокислотам, например длину, составляющую приблизительно 5, 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45 или 50 аминокислот.

[394] *Предупреждение.* Используемый в данном документе термин "предупреждение" относится к частичной или полной задержке начала проявления заболевания, нарушения и/или состояния; частичной или полной задержке начала проявления одного или нескольких симптомов, признаков или клинических проявлений конкретного заболевания, нарушения и/или состояния; частичной или полной задержке начала проявления одного или нескольких симптомов, признаков или проявлений конкретного заболевания, нарушения и/или состояния; частичной или полной задержке прогрессирования конкретного заболевания, нарушения и/или состояния и/или снижению риска развития патологии, ассоциированной с заболеванием, нарушением и/или состоянием.

[395] *Профилактический.* Как используется в данном документе, "профилактический" относится к терапевтическому средству или плану действий, используемым для предупреждения начала проявления заболевания или состояния или для

предупреждения или задержки симптома, ассоциированного с эпизодом кровотечения, например гемофилии.

[396] *Профилактика*. Как используется в данном документе, "профилактика" относится к мере, предпринимаемой для поддержания здоровья и предупреждения или задержки начала проявления эпизода кровотечения или для предупреждения или задержки симптомов, ассоциированных с заболеванием или состоянием.

[397] *Рекомбинантный*. "Рекомбинантный" полипептид или белок относятся к полипептиду или белку, полученным посредством технологии рекомбинантных ДНК. Полученные рекомбинантным путем полипептиды и белки, экспрессирующиеся в сконструированных клетках-хозяевах, считаются выделенными для целей настоящего изобретения, поскольку представляют собой нативные или рекомбинантные полипептиды, которые были отделены, фракционированы или частично или фактически очищены с помощью любой подходящей методики. Полипептиды, раскрытые в данном документе, можно получить рекомбинантным путем с помощью способов, известных из уровня техники. Как альтернатива, белки и пептиды, раскрытые в данном документе, можно синтезировать химическим путем.

[398] *Сходство*. Используемый в данном документе термин "сходство" относится к общему родству между полимерными молекулами, например, между молекулами полинуклеотидов (например, молекулами ДНК и/или молекулами РНК) и/или между молекулами полипептидов. Расчет процентного сходства полимерных молекул друг с другом можно осуществлять таким же образом, как и расчет процентной идентичности, за исключением того, что при расчете процентного сходства учитываются консервативные замены, как принято в данной области техники.

[399] *Субъект*. Под "субъектом", или "индивидуумом", или "животным", или "пациентом", или "млекопитающим" подразумевается любой субъект, в частности субъект-млекопитающее, которому необходимо провести диагностику, прогнозирование или терапию. Субъекты-млекопитающие включают без ограничения людей, домашних животных, сельскохозяйственных животных, зоопарковых животных, животных, используемых в спортивных соревнованиях, домашних

питомцев, таких как собаки, кошки, морские свинки, кролики, крысы, мыши, лошадей, крупный рогатый скот, коров; приматов, таких как человекообразные обезьяны, нечеловекообразные обезьяны, орангутаны и шимпанзе; псовых, таких как собаки и волки; кошачьих, таких как кошки, львы и тигры; лошадиных, таких как лошади, ослы и зебры; медведей, животных, которых содержат для получения продуктов питания, таких как коровы, свиньи и овцы; копытных животных, таких как олени и жирафы; грызунов, таких как мыши, крысы, хомячки и морские свинки; и т. д. В определенных вариантах осуществления млекопитающим является субъект-человек. В других вариантах осуществления субъектом является пациент-человек. В конкретном варианте осуществления субъектом является пациент-человек или полученные от него клетки, будь то *in vivo*, *in vitro* или *ex vivo*, пригодные для способов, описанных в данном документе.

[400] *Фактически*. Используемый в данном документе термин "фактически" относится к качественному состоянию проявления характеристики или свойства, представляющих интерес, в полной или почти полной мере или степени. Специалисту в области биологии будет понятно, что биологические и химические явления редко, если это вообще имеет место, происходят до конца и/или продолжаются до полноты или до достижения или избегания абсолютного результата. Следовательно, термин "фактически" используется в данном документе для охвата потенциального недостатка полноты, присущего многим биологическим и химическим явлениям.

[401] *Фактически равный*. Используемый в данном документе термин в том, как это относится к разнице во времени между приемами доз, означает плюс-минус 2%.

[402] *Фактически одновременный*. Используемый в данном документе термин в том, как это относится к множеству доз, означает в пределах 2 секунд.

[403] *Страдающий от*. У индивидуума, "страдающего от" заболевания, нарушения и/или состояния, были диагностированы и/или проявляются один или несколько симптомов заболевания, нарушения и/или состояния.

[404] *Подверженный.* У индивидуума, "подверженного" заболеванию, нарушению и/или состоянию, не были диагностированы и/или могут не проявляться симптомы заболевания, нарушения и/или состояния, но имеется предрасположенность к развитию заболевания или его симптомов. В некоторых вариантах осуществления индивидуум, подверженный заболеванию, нарушению и/или состоянию (например, раку), может характеризоваться одним или несколькими из следующего: (1) генетическая мутация, ассоциированная с развитием заболевания, нарушения и/или состояния; (2) генетический полиморфизм, ассоциированный с развитием заболевания, нарушения и/или состояния; (3) увеличенная и/или сниженная экспрессия и/или активность белка и/или нуклеиновой кислоты, ассоциированных с заболеванием, нарушением и/или состоянием; (4) привычки и/или особенности образа жизни, ассоциированные с развитием заболевания, нарушения и/или состояния; (5) наличие заболевания, нарушения и/или состояния в семейном анамнезе и (6) воздействие микроорганизма, ассоциированного с развитием заболевания, нарушения и/или состояния, и/или инфицирование им. В некоторых вариантах осуществления у индивидуума, подверженного заболеванию, нарушению и/или состоянию, будет развиваться заболевание, нарушение и/или состояние. В некоторых вариантах осуществления у индивидуума, подверженного заболеванию, нарушению и/или состоянию, не будет развиваться заболевание, нарушение и/или состояние.

[405] *Терапевтическое средство.* Термины "терапевтическое средство" или "средство" относятся к молекулярному объекту, который при введении субъекту оказывает терапевтический, диагностический и/или профилактический эффект и/или вызывает требуемый биологический и/или фармакологический эффект. Например, в некоторых вариантах осуществления биспецифическое антитело, раскрытое в данном документе, может являться терапевтическим средством. В некоторых вариантах осуществления средством является другая молекула (например, фактор свертывания крови, кофактор и т. д.), которую совместно вводят в качестве части комбинированной терапии с по меньшей мере одним из

антител, раскрытых в данном документе.

[406] *Терапевтически эффективное количество.* Используемый в данном документе термин "терапевтически эффективное количество" означает количество средства, подлежащего доставке (например, нуклеиновой кислоты, лекарственного средства, терапевтического средства, диагностического средства, профилактического средства и т. д.), которое при введении субъекту, страдающему от инфекции, заболевания, нарушения и/или состояния или подверженному им, является достаточным для лечения инфекции, заболевания, нарушения и/или состояния, обеспечения улучшения в отношении их симптомов, их диагностирования, предупреждения и/или задержки начала их проявления.

[407] *Терапевтически эффективный результат.* Используемый в данном документе термин "терапевтически эффективный результат" означает результат, который у субъекта, страдающего от инфекции, заболевания, нарушения и/или состояния или подверженному им, является достаточным для лечения инфекции, заболевания, нарушения и/или состояния, обеспечения улучшения в отношении их симптомов, их диагностирования, предупреждения и/или задержки начала их проявления.

[408] *Осуществление лечения, лечение, терапия.* Используемые в данном документе термины "осуществлять лечение", или "лечение", или "терапия" или их грамматические варианты относятся к частичному или полному облегчению, ослаблению, улучшению, уменьшению, задержке начала проявления, подавлению прогрессирования, уменьшению тяжести и/или уменьшению частоты возникновения одного или нескольких симптомов или признаков связанного с кровоточением заболевания, нарушения или состояния, например гемофилии. Например, "лечение" связанного с кровоточением нарушения может относиться к предупреждению кровотечения, уменьшению частоты и/или тяжести эпизодов кровотечения и т. д. Лечение можно проводить в отношении субъекта, у которого не проявляются признаки заболевания, нарушения и/или состояния, и/или в отношении субъекта, у которого проявляются только ранние признаки заболевания, нарушения и/или состояния, с целью снижения риска развития

патологии, ассоциированной с заболеванием, нарушением и/или состоянием.

[409] *Вектор*. "Вектор" представляет собой молекулу нуклеиновой кислоты, в частности самореплицирующуюся, которая переносит вставленную молекулу нуклеиновой кислоты в клетки-хозяева и/или между ними. Термин включает векторы, основной функцией которых является встраивание ДНК или РНК в клетку (например, хромосомная интеграция), репликативные векторы, основной функцией которых является репликация ДНК или РНК, и векторы экспрессии, основной функцией которых является обеспечение транскрипции и/или трансляции ДНК или РНК. В некоторых аспектах введение и/или обеспечение экспрессии нуклеиновой кислоты (ДНК или РНК, такой как mRNA), кодирующей связывающую молекулу, раскрытую в данном документе, можно осуществлять *in vitro* (например, в ходе получения рекомбинантного белка), тогда как в других случаях их можно осуществлять *in vivo* (например, введение mRNA субъекту) или *ex vivo* (например, ДНК или РНК, введенные в аутологичные или гетерологичные клетки для введения субъекту, нуждающемуся в этом). Также включены векторы, которые обеспечивают более чем одну из описанных функций.

II. Связывающие молекулы, представляющие собой антитело к FIX и антитело к FX

[410] В настоящем изобретении предусмотрены антитела, которые связываются с фактором IX и фактором X, а также их антигенсвязывающие части. Данные антитела способны предпочтительно связываться с конкретными функциональными формами данных факторов свертывания крови. Например, в некоторых вариантах осуществления раскрытые антитела к FIX предпочтительно связываются с активированным FIX (FIXa), например, свободным FIXa или FIXa, ковалентно связанным с имитатором субстрата в активном сайте (FXa+EGR-CMK). В других вариантах осуществления раскрытые антитела предпочтительно связываются с FIXa-SM в отличие от свободного FIXa или зимогена FIX. В еще одних вариантах осуществления раскрытые антитела предпочтительно связываются со свободным FIXa в отличие от FIXa-SM или зимогена

FIX. В отличие от этого, в некоторых вариантах осуществления раскрытые антитела к FX предпочтительно связываются с зимогеном FX (FXz) в отличие от активированного FX (FXa). Данное предпочтительное связывание имеет особо важное значение для получения биспецифических молекул, содержащих фрагмент антитела к FIXa и фрагмент антитела к FXz, которые могут специфически и одновременно связываться с FIXa и FXz. Фактор VIII является кофактором для FIXa, который в присутствии Ca^{2+} и фосфолипидов образует комплекс с FX, который обеспечивает превращение FX в активированный FXa. Следовательно, образование комплекса между FIXa и FXz посредством антитела имитирует эффект FVIIIa.

[411] В еще одних вариантах осуществления некоторые раскрытые антитела предпочтительно связываются с зимогеном FIX в отличие от свободного FIXa или FIXa-SM ("антитело к FIXz"). Следовательно, антитело к FIXz можно использовать для получения биспецифической молекулы, содержащей антитело к FIXz и антитело к FX (например, антитело к FXz или антитело к FXa).

[412] В определенных вариантах осуществления некоторые раскрытые антитела к FX предпочтительно связываются с FXa в отличие от FXz ("антитело к FXa"). Антитело к FXa можно использовать для получения биспецифической молекулы, содержащей антитело к FXa и антитело к FIX (например, антитело к FIXa или антитело к FIXz).

[413] Следовательно, образование комплекса между FIX и FX посредством антитела может использоваться для избежания необходимости в заместительной терапии FVIII, в частности, у субъектов, у которых выработаны антитела к FVIII или существует риск выработки антител к FVIII.

[414] В настоящем изобретении также предусмотрена биспецифическая связывающая молекула, которая связывается с FX (FXz и/или FXa) и FIX (FIXz и/или FIXa). В одном варианте осуществления биспецифическая связывающая молекула может представлять собой комбинацию любого из антитела к FIXa или антитела к FIXz и любого из антитела к FXa или антитела к FXz. В некоторых вариантах осуществления биспецифическая связывающая молекула специфически связывается с FXz, FIXz и FIXa, но не

характеризуется выявляемым связыванием с FIXa. В определенных вариантах осуществления биспецифическая связывающая молекула связывается с FIXz, FIXa и FXz с разной аффинностью связывания (например, K_D). В других вариантах осуществления биспецифическая связывающая молекула связывается с K_D , составляющей менее 1 мкМ, в случае каждого из FIXz, FIXa и FXz (например, 8 нМ, 2 нМ или 20 нМ соответственно).

Молекулы, связывающиеся с FIXa

[415] В настоящем изобретении предусмотрены молекулы, связывающиеся с FIX, например, антитела к FIX или молекулы, содержащие их антигенсвязывающие части, которые предпочтительно связываются с активированным FIX (FIXa), а не с зимогеном FIX.

[416] Фактор IX (FIX) синтезируется гепатоцитами печени в виде предшественника прозимогена, которому необходима существенная посттрансляционная модификация. Предшественник прозимогена содержит предшественник пептида (гидрофобный сигнальный пептид) на своем аминоконце, который транспортирует растущий полипептид в полость эндоплазматического ретикулума. Оказавшись внутри ER, этот сигнальный пептид расщепляется сигнальной пептидазой. Пропептид действует как элемент распознавания для витамин К-зависимой карбоксилазы (γ -глутамилкарбоксилазы), которая модифицирует 12 остатков глутаминовой кислоты в гамма-карбоксиглутамильные (Gla) остатки. Такие остатки необходимы для связывания с анионной фосфолипидной поверхностью посредством Ca^{2+} -зависимого связывания.

[417] Аминокислотная последовательность предшественника прозимогена FIX представлена ниже (сигнальная последовательность подчеркнута (1-28); последовательность пропептида (29-46) выделена жирным шрифтом):

MQRVNMIMAESPLITICLLGYLLSAEC**TVFLDHENANKILNRPKR**YNSGKLEEFVQGN
LERECMEEKCSFEEAREVFENTERTTEFWKQYVDGDQCESNPCLNGGCKDDINSYECWCPFGF
EGKNCELDVTCNIKNGRCEQFCNSADNKVVCSTEGYRLAENQKSCEPAVPFPCGRVSVSQTS
KLTRAETVFPDVDYVNSTEAETILDNITQSTQSFNDFTRVVGGEDAKPGQFPWQVVLNGKVDAF
CGGSIVNEKWIVTAANCVETGVKITVVAGEHNIEETEHTEQKRN VIRIIPHHNYNAAINKYNHD
IALLELDEPLVLNSYVTPICIAADKEYTNI FLKFGSGYVSGWGRV FHKGRSALVLQYLRVPLVDR
ATCLRSTKFTIYNMFCAGFH EGGRDSCQGD SGPHVTEVEGTSFLTGIISWGEECAMKGKYGI

YTKVSRVYNWIKETKLT (SEQ ID NO:764)

[418] После расщепления сигнального пептида и пропептида FIX оказывается в форме зимогена. Таким образом, FIX зимоген циркулирует как одноцепочечный полипептид из 415 аминокислот. См. Vysotchin *et al.*, *J. Biol. Chem.* 268:8436 (1993). В одном варианте осуществления зимоген FIX представлен аминокислотами 47-461 из SEQ ID NO: 764. В другом варианте осуществления зимоген FIX представлен аминокислотами 47-461 из SEQ ID NO: 764, где аминокислотный остаток 180 представляет собой аланин вместо аргинина (т. е. неактивируемый FIX).

[419] Зимоген FIX активируется посредством FXIa или комплексом тканевый фактор/FVIIa. Первое расщепление происходит в Arg191 (Arg145 в зрелой последовательности FIX) с образованием неактивного FIX-альфа. Второе расщепление в Arg226 (Arg180 в зрелой последовательности FIX) удаляет 35 аминокислот активационного пептида FIX и приводит к каталитически активной молекуле FIXa-бета. Этот каталитически активный FIXa, не связанный с FVIIIa, также именуют в данном документе свободным FIXa. Такой полученный гетеродимер удерживается дисульфидным мостиком в Cys178-Cys335. Сериновая протеаза содержит каталитическую триаду His267, Asp315 и Ser411. После расщепления в Arg226, Val227 может образовывать солевой мостик с Asp410, который является характеристикой активных сериновых протеаз. В одном варианте осуществления свободный FIXa состоит из аминокислот 47-191 из SEQ ID NO: 764 и аминокислот 227-461 из SEQ ID NO: 764, где аминокислота 178 и аминокислота 335 из SEQ ID NO: 764 образуют дисульфидную связь.

[420] Однако известно, что активность свободного FIXa сходна с активностью зимогена FIX. Образование комплекса с кофактором FVIIIa представляет собой критическую вторую фазу активации, после которой собственный комплекс Xase достигает примерно 200000-кратной повышенной активности, которая строго специфична в отношении физиологического субстрата FX и ограничена поверхностью активированных тромбоцитов (van Dieijen *et al.*, *J Biol Chem.* 1981 Apr 10;256(7):3433-42). Этой макромолекулярной активации способствуют низкомолекулярные

агонисты, в том числе Ca^{2+} (Mathur et al., Biol. Chem., 272 (1997), pp. 23418–23426). Некоторые данные указывают на то, что связывание Ca^{2+} сопровождается конформационной перестройкой (Bajaj et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 89 (1992), pp. 152–156, Enfield and Thompson, Blood, 64 (1984), pp. 821–831). Такой сверхактивный FIXa в теназном комплексе можно имитировать путем ковалентного присоединения субстратного имитатора (например, Glu-Gly-Arg-хлорметилкетона (EGR-CMK)) к активному сайту FIXa (FIXa+EGR-CMK, также называемый FIXa-SM). Таким образом, FIXa-SM можно использовать в качестве важного инструмента для различения антител или их антигенсвязывающей части, которые предпочтительно связываются со сверхактивным FIXa (в теназном комплексе) в отличие от свободного FIXa.

[421] Трипептидные хлорметилкетоны обычно относят в данной области к субстратным имитаторам, причем трипептидная последовательность представляет собой нативную субстратную последовательность, которая расщепляется конкретным ферментом, и часть CMK дает возможность этому трипептиду необратимо блокироваться в активном сайте, поскольку он реагирует с активным сериновым сайтом. Как следствие, если фермент связан с субстратным имитатором, то это должно представлять собой связанную с субстратом форму, т. е. истинную активную конформацию. См. Brandsteter et al. (1995) Proc. Natl. Acad. Sci. USA 92(21):9796–80 и Hopfner et al. (1999) Structure 7(8):989–96.

[422] Термин "зимоген FIX" может использоваться в данном документе взаимозаменяемо с "FIXz", "предшественник FIX", "неактивированный FIX", "отличный от активированного FIX" или "предшественник FIX, отличный от активированного". В одном варианте осуществления зимоген FIX (FIXz) включает в себя предшественник FIX, отличный от активированного, в котором активационный пептид (например, 35 активирующих пептидов, которые представлены в виде аминокислот 146–180 из SEQ ID NO: 764 (нумерация на основании зрелых белков) не отщеплен от предшественника. FIX зимоген может включать любые встречающиеся в природе или сконструированные варианты. Неограничивающий

пример зимогена FIX показан в SEQ ID NO: 764. В другом варианте осуществления зимоген FIX представляет собой неактивируемый FIX (FIXn), который сконструирован так, чтобы быть неактивным в присутствии фактора XIa, активированного предшественника плазменного тромбопластина. Примером неактивируемого FIX может быть FIX, несущий мутацию по типу замены аргинина на аланин в положении 180 (нумерация на основании зрелых белков), с предотвращением его активации и поддержанием фактора IX в форме зимогена (FIXz). Зимоген FIX может необязательно содержать сигнальный пептид и/или пропептид.

[423] Термин "активированный FIX" можно использовать в данном документе взаимозаменяемо с "FIXa". В одном варианте осуществления активированный FIX представляет собой встречающийся в природе FIXa дикого типа (также называемый в данном документе "FIXa дикого типа"). В другом варианте осуществления FIXa содержит не встречающийся в природе FIXa, например конформационный вариант FIXa. Например, FIXa может представлять собой FIXa-SM, который сконструирован так, чтобы иметь ту же конформацию, что и встречающийся в природе FIXa дикого типа, связанный с его субстратом FX. В конкретном варианте осуществления FIXa-SM представляет собой активированный FIX с имитатором субстрата, ковалентно связанным с активным сайтом, который предназначен для имитации наиболее активной конформации активированного FIX.

[424] Зимоген FIX и FIXa могут включать варианты FIX. В одном варианте осуществления варианты FIX были клонированы, как описано в патентах США №№ 4770999 и 7700734, и кДНК, кодирующая фактор IX человека, была выделена, охарактеризована и клонирована в векторы экспрессии (см., например, Choo et al., *Nature* 299:178-180 (1982); Fair et al., *Blood* 64:194-204 (1984); и Kurachi et al., *Proc. Natl. Acad. Sci., U.S.A.* 79:6461-6464 (1982)). Один конкретный вариант FIX, вариант R338L FIX (Padua), характеризуемый Simioni et al., 2009, содержит мутацию с усилением функции, которая коррелирует с почти 8-кратным увеличением активности варианта Padua по сравнению с нативным FIX. Варианты FIX также могут включать любой полипептид FIX,

имеющий одну или несколько консервативных аминокислотных замен, которые не влияют на активность FIX полипептида FIX.

[425] Следовательно, настоящее изобретение предусматривает антитело (например, выделенное антитело) или его антигенсвязывающую часть, которые специфически связываются с активированным фактором IX (FIXa) (например, свободным FIXa или FIXa-SM), где антитело к FIXa или его антигенсвязывающая часть предпочтительно связываются с FIXa в присутствии зимогена FIXa и FIX ("антитело к FIXa или его антигенсвязывающая часть").

[426] В некоторых аспектах антитело к FIXa или его антигенсвязывающая часть связываются с FIXa с более высокой аффинностью связывания, чем аффинность связывания антитела к FIXa или его антигенсвязывающей части с FIXz. В одном варианте осуществления аффинность связывания выражается как K_D .

[427] Настоящее изобретение также предусматривает выделенное антитело к FIXa или его антигенсвязывающую часть, которые связываются с FIXa с более высокой аффинностью связывания, чем аффинность связывания антитела к FIXa или его антигенсвязывающей части с FIXz. В некоторых аспектах антитело к FIXa или его антигенсвязывающая часть связываются с FIXa с K_D , составляющей приблизительно 100 нМ или меньше (например, от 1 нМ до 100 нМ или от 0,1 нМ до 100 нМ), приблизительно 95 нМ или меньше, приблизительно 90 нМ или меньше, приблизительно 85 нМ или меньше, приблизительно 80 нМ или меньше, приблизительно 75 нМ или меньше, приблизительно 70 нМ или меньше, приблизительно 65 нМ или меньше, приблизительно 60 нМ или меньше, приблизительно 55 нМ или меньше, приблизительно 50 нМ или меньше, приблизительно 45 нМ или меньше, приблизительно 40 нМ или меньше, приблизительно 35 нМ или меньше, приблизительно 30 нМ или меньше, приблизительно 25 нМ или меньше, приблизительно 20 нМ или меньше, приблизительно 15 нМ или меньше, приблизительно 10 нМ или меньше, приблизительно 5 нМ или меньше или приблизительно 1 нМ или меньше, как определено с помощью анализа интерферометрии биослоя (BLI). В других вариантах осуществления антитело к FIXa или его антигенсвязывающая часть связываются с FIXa с K_D , составляющей приблизительно 10 нМ или

меньше, приблизительно 9 нМ или меньше, приблизительно 8 нМ или меньше, приблизительно 7 нМ или меньше, приблизительно 6 нМ или меньше, приблизительно 5 нМ или меньше, приблизительно 4 нМ или меньше, приблизительно 3 нМ или меньше, приблизительно 2 нМ или меньше, приблизительно 1 нМ или меньше, приблизительно 0,5 нМ или меньше, приблизительно 0,2 нМ или меньше, приблизительно 0,1 нМ или меньше или приблизительно 0,05 нМ или меньше. В других вариантах осуществления антитело к F1Xa или его антигенсвязывающая часть связываются с F1Xa с K_D , составляющей от 1 нМ до 100 нМ, от 1 нМ до 90 нМ, от 1 нМ до 80 нМ, от 1 нМ до 70 нМ, от 1 нМ до 60 нМ, от 1 нМ до 50 нМ, от 1 нМ до 40 нМ, от 1 нМ до 30 нМ, от 1 нМ до 20 нМ, от 1 нМ до 10 нМ, от 0,1 нМ до 100 нМ, от 0,1 нМ до 90 нМ, от 0,1 нМ до 80 нМ, от 0,1 нМ до 70 нМ, от 0,1 нМ до 60 нМ, от 0,1 нМ до 50 нМ, от 0,1 нМ до 40 нМ, от 0,1 нМ до 30 нМ, от 0,1 нМ до 20 нМ, от 0,1 нМ до 10 нМ или от 0,1 нМ до 1 нМ.

[428] В некоторых аспектах антитело к F1Xa или его антигенсвязывающая часть перекрестно конкурируют с эталонным антителом, выбранным из группы, состоящей из антител, представленных на **фиг. 3А, 3В и/или 3С**. В некоторых аспектах антитело к F1Xa или его антигенсвязывающая часть связываются с тем же эпитопом, что и эталонное антитело, выбранное из группы, состоящей из антител, представленных на **фиг. 3А, 3В и/или 3С**. В некоторых аспектах эталонное антитело выбрано из В11В-9-484, В11В-9-440, В11В-9-882, В11В-9-460, В11В-9-433 и любой их комбинации.

[429] В дополнительных аспектах антитело к F1Xa или его антигенсвязывающая часть могут быть дополнительно классифицированы на три класса:

класс I: антитела к F1Xa или их антигенсвязывающая часть, которые предпочтительно связываются с F1Xa-SM в отличие от свободного F1Xa или F1Xz (антитела, представленные на **фиг. 3А**);

класс II: антитела к F1Xa или их антигенсвязывающая часть, которые предпочтительно связываются со свободным F1Xa в отличие от F1Xa-SM или F1Xz (антитела, представленные на **фиг. 3В**); и

класс III: антитела к F1Xa или их антигенсвязывающая часть,

которые связываются со свободными FIXa и FIXa-SM почти эквивалентно, но не связываются существенно с FIXz (антитела, представленные на **фиг. 3С**).

[430] В некоторых вариантах осуществления антитело к FIXa или его антигенсвязывающая часть перекрестно конкурируют с эталонным антителом, выбранным из группы, состоящей из антител, представленных на **фиг. 3А**. В других вариантах осуществления антитело к FIXa или его антигенсвязывающая часть связываются с тем же эпитопом, что и эталонное антитело, выбранное из группы, состоящей из антител, представленных на **фиг. 3А**. В некоторых вариантах осуществления антитело к FIXa или его антигенсвязывающая часть перекрестно конкурируют с эталонным антителом, выбранным из группы, состоящей из антител, представленных на **фиг. 3В**. В других вариантах осуществления антитело к FIXa или его антигенсвязывающая часть связываются с тем же эпитопом, что и эталонное антитело, выбранное из группы, состоящей из антител, представленных на **фиг. 3В**. В некоторых вариантах осуществления антитело к FIXa или его антигенсвязывающая часть перекрестно конкурируют с эталонным антителом, выбранным из группы, состоящей из антител, представленных на **фиг. 3С**. В других вариантах осуществления антитело к FIXa или его антигенсвязывающая часть связываются с тем же эпитопом, что и эталонное антитело, выбранное из группы, состоящей из антител, представленных на **фиг. 3С**.

[431] В некоторых аспектах антитело к FIXa или его антигенсвязывающая часть содержат CDR1 VH, CDR2 VH и CDR3 VH, где CDR3 VH содержит

последовательность CDR3 VH, идентичную последовательности CDR3 VH, выбранной из группы, состоящей из последовательностей CDR3 VH, раскрытых на **фиг. 3А**, или

последовательность CDR3 VH, идентичную последовательности CDR3 VH, выбранной из группы, состоящей из последовательностей CDR3 VH, раскрытых на **фиг. 3А**, за исключением 1, 2 или 3 аминокислотных замен.

[432] В других аспектах антитело к FIXa или его антигенсвязывающая часть содержат CDR1 VH, CDR2 VH и CDR3 VH,

где CDR3 VH содержит

последовательность CDR3 VH, идентичную последовательности CDR3 VH, выбранной из группы, состоящей из последовательностей CDR3 VH, раскрытых на **фиг. 3В**, или

последовательность CDR3 VH, идентичную последовательности CDR3 VH, выбранной из группы, состоящей из последовательностей CDR3 VH, раскрытых на **фиг. 3В**, за исключением 1, 2 или 3 аминокислотных замен.

[433] В некоторых аспектах антитело к FIXa или его антигенсвязывающая часть содержат CDR1 VH, CDR2 VH и CDR3 VH, где CDR3 VH содержит

последовательность CDR3 VH, идентичную последовательности CDR3 VH, выбранной из группы, состоящей из последовательностей CDR3 VH, раскрытых на **фиг. 3С**, или

последовательность CDR3 VH, идентичную последовательности CDR3 VH, выбранной из группы, состоящей из последовательностей CDR3 VH, раскрытых на **фиг. 3С**, за исключением 1, 2 или 3 аминокислотных замен.

[434] В некоторых аспектах аминокислотные замены представляют собой консервативные аминокислотные замены. В других аспектах аминокислотные замены представляют собой обратную мутацию.

[435] В некоторых аспектах антитело к FIXa или его антигенсвязывающая часть содержат CDR1 VH, CDR2 VH и CDR3 VH, где последовательность CDR3 VH предусматривает аминокислотную последовательность ARDX₁X₂X₃X₄X₅YX₇MDV (SEQ ID NO:753), где X₁ представляет собой V или G, X₂ представляет собой G или V, X₃ представляет собой G или R, X₄ представляет собой Y или V, X₅ представляет собой A или S, X₆ представляет собой G или D, X₇ представляет собой G или ничего.

[436] Специалист в данной области техники поймет, что в случае если положение описывается как "ничего" или "отсутствует" в согласованной последовательности, то такое отсутствие не указывает на разрыв в полипептидной цепи. Эти термины просто отражают возникновение вставок и делеций в аминокислотных цепях, что наблюдается при множественном выравнивании

последовательностей. Таким образом, в случае если две последовательности, одна из которых содержит аминокислотную вставку, выровнены для образования консенсусной последовательности, то последовательность, в которой отсутствует вставка, будет иметь "отсутствующую" ("нулевую") аминокислоту в данном положении.

[437] В некоторых аспектах антитело к FIXa или его антигенсвязывающая часть содержат CDR1 VH, CDR2 VH и CDR3 VH, где последовательность CDR3 VH предусматривает аминокислотную последовательность, выбранную из ARDVGGYAGYYGMDV (SEQ ID NO: 905; CDR 3 VH для BIIB-9-484; BIIB-9-1335 и BIIB-9-1336), ARDISTDGEESLYYYMDV (SEQ ID NO: 901; BIIB-9-460), ARGPTDSSGYLDMDV (SEQ ID NO: 1186; BIIB-9-882), ARSPRNKVRGPNWFDP (SEQ ID NO: 899; BIIB-9-440) или ARDGPRVSDYYMDV (SEQ ID NO: 912; BIIB-9-619). В некоторых аспектах последовательности CDR3 VH, раскрытые в данном документе, могут содержать 1, 2 или 3 аминокислотных замены.

[438] В некоторых аспектах антитело к FIXa или его антигенсвязывающая часть содержат CDR1 VH, CDR2 VH и CDR3 VH, где последовательность CDR1 VH предусматривает

последовательность CDR1 VH, идентичную последовательности, выбранной из группы, состоящей из последовательностей CDR1 VH, раскрытых на **фиг. 3А**, или

последовательность CDR1 VH, идентичную последовательности, выбранной из группы, состоящей из последовательностей CDR1 VH, раскрытых на **фиг. 3А**, за исключением 1, 2 или 3 аминокислотных замен.

[439] В некоторых аспектах антитело к FIXa или его антигенсвязывающая часть содержат CDR1 VH, CDR2 VH и CDR3 VH, где последовательность CDR1 VH предусматривает

последовательность CDR1 VH, идентичную последовательности, выбранной из группы, состоящей из последовательностей CDR1 VH, раскрытых на **фиг. 3В**, или

последовательность CDR1 VH, идентичную последовательности, выбранной из группы, состоящей из последовательностей CDR1 VH, раскрытых на **фиг. 3В**, за исключением 1, 2 или 3 аминокислотных

замен.

[440] В некоторых аспектах антитело к FIXa или его антигенсвязывающая часть содержат CDR1 VH, CDR2 VH и CDR3 VH, где последовательность CDR1 VH предусматривает

последовательность CDR1 VH, идентичную последовательности, выбранной из группы, состоящей из последовательностей CDR1 VH, раскрытых на **фиг. 3С**, или

последовательность CDR1 VH, идентичную последовательности, выбранной из группы, состоящей из последовательностей CDR1 VH, раскрытых на **фиг. 3С**, за исключением 1, 2 или 3 аминокислотных замен.

[441] В некоторых аспектах антитело к FIXa или его антигенсвязывающая часть содержат CDR1 VH, CDR2 VH и CDR3 VH, где последовательность CDR2 VH предусматривает

последовательность CDR2 VH, идентичную последовательности, выбранной из группы, состоящей из последовательностей CDR2 VH, раскрытых на **фиг. 3А**, или

последовательность CDR2 VH, идентичную последовательности, выбранной из группы, состоящей из последовательностей CDR2 VH, раскрытых на **фиг. 3А**, за исключением 1, 2 или 3 аминокислотных замен.

[442] В некоторых аспектах антитело к FIXa или его антигенсвязывающая часть содержат CDR1 VH, CDR2 VH и CDR3 VH, где последовательность CDR2 VH предусматривает

последовательность CDR2 VH, идентичную последовательности, выбранной из группы, состоящей из последовательностей CDR2 VH, раскрытых на **фиг. 3В**, или

последовательность CDR2 VH, идентичную последовательности, выбранной из группы, состоящей из последовательностей CDR2 VH, раскрытых на **фиг. 3В**, за исключением 1, 2 или 3 аминокислотных замен.

[443] В некоторых аспектах антитело к FIXa или его антигенсвязывающая часть содержат CDR1 VH, CDR2 VH и CDR3 VH, где последовательность CDR2 VH предусматривает

последовательность CDR2 VH, идентичную последовательности, выбранной из группы, состоящей из последовательностей CDR2 VH,

раскрытых на **фиг. 3С**, или

последовательность CDR2 VH, идентичную последовательности, выбранной из группы, состоящей из последовательностей CDR2 VH, раскрытых на **фиг. 3С**, за исключением 1, 2 или 3 аминокислотных замен.

[444] В некоторых аспектах антитело к FIXa или его антигенсвязывающая часть содержат CDR1 VL, CDR2 VL и CDR3 VL, где последовательность CDR1 VL предусматривает

последовательность CDR1 VL, идентичную последовательности, выбранной из группы, состоящей из последовательностей CDR1 VL, раскрытых на **фиг. 3А**, или

последовательность CDR1 VL, идентичную последовательности, выбранной из группы, состоящей из последовательностей CDR1 VL, раскрытых на **фиг. 3А**, за исключением 1, 2 или 3 аминокислотных замен.

[445] В некоторых аспектах антитело к FIXa или его антигенсвязывающая часть содержат CDR1 VL, CDR2 VL и CDR3 VL, где последовательность CDR1 VL предусматривает

последовательность CDR1 VL, идентичную последовательности, выбранной из группы, состоящей из последовательностей CDR1 VL, раскрытых на **фиг. 3В**, или

последовательность CDR1 VL, идентичную последовательности, выбранной из группы, состоящей из последовательностей CDR1 VL, раскрытых на **фиг. 3В**, за исключением 1, 2 или 3 аминокислотных замен.

[446] В некоторых аспектах антитело к FIXa или его антигенсвязывающая часть содержат CDR1 VL, CDR2 VL и CDR3 VL, где последовательность CDR1 VL предусматривает

последовательность CDR1 VL, идентичную последовательности, выбранной из группы, состоящей из последовательностей CDR1 VL, раскрытых на **фиг. 3С**, или

последовательность CDR1 VL, идентичную последовательности, выбранной из группы, состоящей из последовательностей CDR1 VL, раскрытых на **фиг. 3С**, за исключением 1, 2 или 3 аминокислотных замен.

[447] В некоторых аспектах антитело к FIXa или его

антигенсвязывающая часть содержат CDR1 VL, CDR2 VL и CDR3 VL, где последовательность CDR2 VL предусматривает

последовательность CDR2 VL, идентичную последовательности, выбранной из группы, состоящей из последовательностей CDR2 VL, раскрытых на **фиг. 3А**, или

последовательность CDR2 VL, идентичную последовательности, выбранной из группы, состоящей из последовательностей CDR2 VL, раскрытых на **фиг. 3А**, за исключением 1, 2 или 3 аминокислотных замен.

[448] В некоторых аспектах антитело к FIXa или его антигенсвязывающая часть содержат CDR1 VL, CDR2 VL и CDR3 VL, где последовательность CDR2 VL предусматривает

последовательность CDR2 VL, идентичную последовательности, выбранной из группы, состоящей из последовательностей CDR2 VL, раскрытых на **фиг. 3В**, или

последовательность CDR2 VL, идентичную последовательности, выбранной из группы, состоящей из последовательностей CDR2 VL, раскрытых на **фиг. 3В**, за исключением 1, 2 или 3 аминокислотных замен.

[449] В некоторых аспектах антитело к FIXa или его антигенсвязывающая часть содержат CDR1 VL, CDR2 VL и CDR3 VL, где последовательность CDR2 VL предусматривает

последовательность CDR2 VL, идентичную последовательности, выбранной из группы, состоящей из последовательностей CDR2 VL, раскрытых на **фиг. 3С**, или

последовательность CDR2 VL, идентичную последовательности, выбранной из группы, состоящей из последовательностей CDR2 VL, раскрытых на **фиг. 3С**, за исключением 1, 2 или 3 аминокислотных замен.

[450] В некоторых аспектах антитело к FIXa или его антигенсвязывающая часть содержат CDR1 VL, CDR2 VL и CDR3 VL, где последовательность CDR3 VL предусматривает

последовательность CDR3 VL, идентичную последовательности, выбранной из группы, состоящей из последовательностей CDR3 VL, раскрытых на **фиг. 3А**, или

последовательность CDR3 VL, идентичную последовательности,

выбранной из группы, состоящей из последовательностей CDR3 VL, раскрытых на **фиг. 3А**, за исключением 1, 2 или 3 аминокислотных замен.

[451] В некоторых аспектах антитело к F1Хa или его антигенсвязывающая часть содержат CDR1 VL, CDR2 VL и CDR3 VL, где последовательность CDR3 VL предусматривает

последовательность CDR3 VL, идентичную последовательности, выбранной из группы, состоящей из последовательностей CDR3 VL, раскрытых на **фиг. 3В**, или

последовательность CDR3 VL, идентичную последовательности, выбранной из группы, состоящей из последовательностей CDR3 VL, раскрытых на **фиг. 3В**, за исключением 1, 2 или 3 аминокислотных замен.

[452] В некоторых аспектах антитело к F1Хa или его антигенсвязывающая часть содержат CDR1 VL, CDR2 VL и CDR3 VL, где последовательность CDR3 VL предусматривает

последовательность CDR3 VL, идентичную последовательности, выбранной из группы, состоящей из последовательностей CDR3 VL, раскрытых на **фиг. 3С**, или

последовательность CDR3 VL, идентичную последовательности, выбранной из группы, состоящей из последовательностей CDR3 VL, раскрытых на **фиг. 3С**, за исключением 1, 2 или 3 аминокислотных замен.

[453] В настоящем изобретении также предусмотрены выделенное антитело или его антигенсвязывающая часть, которые специфически связываются с F1Хa, содержащее CDR1 VH, CDR2 VH и CDR3 VH, а также CDR1 VL, CDR2 VL и CDR3 VL, где CDR1 VH, CDR2 VH и CDR3 VH, а также CDR1 VL, CDR2 VL и CDR3 VL предусматривают CDR1 VH, CDR2 VH и CDR3 VH, а также CDR1 VL, CDR2 VL и CDR3 VL антитела к F1Хa, выбранного из группы, состоящей из антител на **фиг. 3А**: В11В-9-605, В11В-9-475, В11В-9-477, В11В-9-479, В11В-9-480, В11В-9-558, В11В-9-414, В11В-9-415, В11В-9-425, В11В-9-440, В11В-9-452, В11В-9-460, В11В-9-461, В11В-9-465, В11В-9-564, В11В-9-484, В11В-9-469, В11В-9-566, В11В-9-567, В11В-9-569, В11В-9-588, В11В-9-611, В11В-9-619, В11В-9-626, В11В-9-883, В11В-9-419, В11В-9-451, В11В-9-473, В11В-9-565, В11В-9-573, В11В-

9-579, ВІІВ-9-581, ВІІВ-9-582, ВІІВ-9-585, ВІІВ-9-587, ВІІВ-9-590, ВІІВ-9-592, ВІІВ-9-606, ВІІВ-9-608 ВІІВ-9-616, ВІІВ-9-621, ВІІВ-9-622, ВІІВ-9-627, ВІІВ-9-1335, и ВІІВ-9-1336.

[454] В других вариантах осуществления в настоящем изобретении предусмотрены выделенное антитело или его антигенсвязывающая часть, которые специфически связываются с FIXa, содержащее CDR1 VH, CDR2 VH и CDR3 VH, а также CDR1 VL, CDR2 VL и CDR3 VL, где CDR1 VH, CDR2 VH и CDR3 VH, а также CDR1 VL, CDR2 VL и CDR3 VL предусматривают CDR1 VH, CDR2 VH и CDR3 VH, а также CDR1 VL, CDR2 VL и CDR3 VL антитела к FIXa, выбранным из группы, состоящей из антител на **фиг. 3В**: ВІІВ-9-408, ВІІВ-9-416, ВІІВ-9-629 или ВІІВ-9-885.

[455] В других вариантах осуществления в настоящем изобретении предусмотрены выделенное антитело или его антигенсвязывающая часть, которые специфически связываются с FIXa, содержащее CDR1 VH, CDR2 VH и CDR3 VH, а также CDR1 VL, CDR2 VL и CDR3 VL, где CDR1 VH, CDR2 VH и CDR3 VH, а также CDR1 VL, CDR2 VL и CDR3 VL предусматривают CDR1 VH, CDR2 VH и CDR3 VH, а также CDR1 VL, CDR2 VL и CDR3 VL антитела к FIXa, выбранным из группы, состоящей из антител на **фиг. 3С**: ВІІВ-9-607, ВІІВ-9-471, ВІІВ-9-472, ВІІВ-9-439, ВІІВ-9-446, ВІІВ-9-568, ВІІВ-9-615, ВІІВ-9-628, ВІІВ-9-882, ВІІВ-9-884, ВІІВ-9-886, ВІІВ-9-887, ВІІВ-9-888, ВІІВ-9-889, ВІІВ-9-433, ВІІВ-9-445, ВІІВ-9-470, ВІІВ-9-625, ВІІВ-9-1264, ВІІВ-9-1265, ВІІВ-9-1266, ВІІВ-9-1267, ВІІВ-9-1268, ВІІВ-9-1269, ВІІВ-9-1270, ВІІВ-9-1271, ВІІВ-9-1272, ВІІВ-9-1273, ВІІВ-9-1274, ВІІВ-9-1275, ВІІВ-9-1276, ВІІВ-9-1277, ВІІВ-9-1278, ВІІВ-9-1279, ВІІВ-9-1280, ВІІВ-9-1281, ВІІВ-9-1282, ВІІВ-9-1283, ВІІВ-9-1284, ВІІВ-9-1285, ВІІВ-9-1286, и ВІІВ-9-1287.

[456] В некоторых аспектах антитело к FIXa или его антигенсвязывающая часть содержат последовательности CDR1 VH, CDR2 VH и CDR3 VH, содержащие SEQ ID NO: 800-844, SEQ ID NO: 845-889 и SEQ ID NO: 890-934, соответственно (CDR VH для антител класса I), и/или последовательности CDR1 VL, CDR2 VL и CDR3 VL, содержащие SEQ ID NO: 935-979, SEQ ID NO: 980-1024 и SEQ ID NO: 1025-1069, соответственно (CDR VL для антител класса I).

[457] В некоторых аспектах антитело к FIXa или его антигенсвязывающая часть содержат последовательности CDR1 VH, CDR2 VH и CDR3 VH, содержащие SEQ ID NO: 1070-1073, SEQ ID NO: 1074-1077 и SEQ ID NO: 1078-1081, соответственно (CDR VH для антител класса II), и/или последовательности CDR1 VL, CDR2 VL и CDR3 VL, содержащие SEQ ID NO: 1082-1085, SEQ ID NO: 1086-1089 и SEQ ID NO: 1090-1093, соответственно (CDR VL для антител класса II).

[458] В некоторых аспектах антитело к FIXa или его антигенсвязывающая часть содержат последовательности CDR1 VH, CDR2 VH и CDR3 VH, содержащие SEQ ID NO: 1094-1135, SEQ ID NO: 1136-1177 и SEQ ID NO: 1178-1219, соответственно (CDR VH для антител класса III), и/или последовательности CDR1 VL, CDR2 VL и CDR3 VL, содержащие SEQ ID NO: 1220-1261, SEQ ID NO: 1262-1303 и SEQ ID NO: 1304-1345, соответственно (CDR VL для антител класса III).

[459] В некоторых аспектах антитело к FIXa или его антигенсвязывающая часть содержат последовательности CDR1 VH, CDR2 VH и CDR3 VH, содержащие SEQ ID NO: 815, SEQ ID NO: 860 и SEQ ID NO: 905, соответственно (CDR VH для антитела BIIB-9-484), и/или последовательности CDR1 VL, CDR2 VL и CDR3 VL, содержащие SEQ ID NO: 950, SEQ ID NO: 995 и SEQ ID NO: 1040, соответственно (CDR VL для антитела BIIB-9-484).

[460] В некоторых аспектах антитело к FIXa или его антигенсвязывающая часть содержат последовательности CDR1 VH, CDR2 VH и CDR3 VH, содержащие SEQ ID NO: 843, SEQ ID NO: 888 и SEQ ID NO: 933, соответственно (CDR VH для антитела BIIB-9-1335), и/или последовательности CDR1 VL, CDR2 VL и CDR3 VL, содержащие SEQ ID NO: 950, SEQ ID NO: 995 и SEQ ID NO: 1040, соответственно (CDR VL для антитела BIIB-9-1335).

[461] В некоторых аспектах антитело к FIXa или его антигенсвязывающая часть содержат последовательности CDR1 VH, CDR2 VH и CDR3 VH, содержащие SEQ ID NO: 844, SEQ ID NO: 889 и SEQ ID NO: 934, соответственно (CDR VH для антитела BIIB-9-1336), и/или последовательности CDR1 VL, CDR2 VL и CDR3 VL, содержащие SEQ ID NO: 950, SEQ ID NO: 995 и SEQ ID NO: 1040,

соответственно (CDR VL для антитела BIIB-9-1336).

[462] В других аспектах антитело к FIXa или его антигенсвязывающая часть перекрестно конкурируют с антителами BIIB-9-484, BIIB-9-1335 и BIIB-9-1336 и/или связываются с тем же эпитопом, что и антитела BIIB-9-484, BIIB-9-1335 и BIIB-9-1336. В определенных аспектах антитело к FIXa или его антигенсвязывающая часть содержат CDR1 VH, CDR2 VH и CDR3 VH, а также CDR1 VL, CDR2 VL и CDR3 VL, где CDR3 VH содержит ARDVGGYAGYYGMDV (SEQ ID NO: 905, BIIB-9-484 VH CDR3), VH CDR2 содержит SISSX₁X₂SYIYYAX₃SVKG (SEQ ID NO: 754), где X₁ представляет собой S, G или любую консервативную замену, X₂ представляет собой S, E или любую консервативную замену, и X₃ представляет собой D, E или любую консервативную замену, CDR1 VH содержит FTFX₄SYX₅MX₆ (SEQ ID NO: 755), где X₄ представляет собой S, G или любую консервативную замену, X₅ представляет собой D, S или любую консервативную замену, и X₆ представляет собой H, N или любую консервативную замену. Антитело к FIXa или его антигенсвязывающая часть могут содержать SEQ ID NO: 815 для CDR1 VH, SEQ ID NO: 860 для CDR2 VH и SEQ ID NO: 905 для CDR3 VH. (BIIB-9-484 CDR VH)

[463] В некоторых аспектах антитело к FIXa или его антигенсвязывающая часть содержат

(a1) последовательности CDR1 VH, CDR2 VH и CDR3 VH, содержащие SEQ ID NO: 809, SEQ ID NO: 854 и SEQ ID NO: 899, соответственно (CDR VH для антитела BIIB-9-440), и/или последовательности CDR1 VL, CDR2 VL и CDR3 VL, содержащие SEQ ID NO: 944, SEQ ID NO: 989 и SEQ ID NO: 1034, соответственно (CDR VL для антитела BIIB-9-440);

(a2) последовательности CDR1 VH, CDR2 VH и CDR3 VH, содержащие SEQ ID NO: 1102, SEQ ID NO: 1144 и SEQ ID NO: 1186, соответственно (CDR VH для антитела BIIB-9-882), и/или последовательности CDR1 VL, CDR2 VL и CDR3 VL, содержащие SEQ ID NO: 1228, SEQ ID NO: 1270 и SEQ ID NO: 1312, соответственно (CDR VL для антитела BIIB-9-882);

(a3) последовательности CDR1 VH, CDR2 VH и CDR3 VH, содержащие SEQ ID NO: 811, SEQ ID NO: 856 и SEQ ID NO: 901,

соответственно (CDR VH для антитела BIIB-9-460), и/или последовательности CDR1 VL, CDR2 VL и CDR3 VL, содержащие SEQ ID NO: 946, SEQ ID NO: 991 и SEQ ID NO: 1036, соответственно (CDR VL для антитела BIIB-9-460); или

(а4) последовательности CDR1 VH, CDR2 VH и CDR3 VH, содержащие SEQ ID NO: 1108, SEQ ID NO: 1150 и SEQ ID NO: 1192, соответственно (CDR VH для антитела BIIB-9-433), и/или последовательности CDR1 VL, CDR2 VL и CDR3 VL, содержащие SEQ ID NO: 1234, SEQ ID NO: 1276 и SEQ ID NO: 1318, соответственно (CDR VL для антитела BIIB-9-433).

[464] В некоторых аспектах антитело к FIXa или его антигенсвязывающая часть содержат последовательности CDR1 VH, CDR2 VH и CDR3 VH, содержащие SEQ ID NO: 822, SEQ ID NO: 867 и SEQ ID NO: 912, соответственно (CDR VH для антитела BIIB-9-619), и/или последовательности CDR1 VL, CDR2 VL и CDR3 VL, содержащие SEQ ID NO: 957, SEQ ID NO: 1002 и SEQ ID NO: 1047, соответственно (CDR VL для антитела BIIB-9-619).

[465] В некоторых аспектах антитело к FIXa или его антигенсвязывающая часть содержат

последовательности CDR1 VH, CDR2 VH и CDR3 VH, содержащие SEQ ID NO: 843, SEQ ID NO: 888 и SEQ ID NO: 933, соответственно (CDR VH для антитела BIIB-9-1335), и/или последовательности CDR1 VL, CDR2 VL и CDR3 VL, содержащие SEQ ID NO: 950, SEQ ID NO: 995 и SEQ ID NO: 1040, соответственно (CDR VL для антитела BIIB-9-1335); или

последовательности CDR1 VH, CDR2 VH и CDR3 VH, содержащие SEQ ID NO: 844, SEQ ID NO: 889 и SEQ ID NO: 934, соответственно (CDR VH для антитела BIIB-9-1336), и/или последовательности CDR1 VL, CDR2 VL и CDR3 VL, содержащие SEQ ID NO: 950, SEQ ID NO: 995 и SEQ ID NO: 1040, соответственно (CDR VL для антитела BIIB-9-1336).

[466] В некоторых аспектах антитело к FIXa или его антигенсвязывающая часть содержат VH, где VH содержит аминокислотную последовательность, которая на по меньшей мере приблизительно 70%, по меньшей мере приблизительно 75%, по меньшей мере приблизительно 80%, по меньшей мере приблизительно

85%, по меньшей мере приблизительно 90%, по меньшей мере приблизительно 95%, по меньшей мере приблизительно 96%, по меньшей мере приблизительно 97%, по меньшей мере приблизительно 98%, по меньшей мере приблизительно 99% или приблизительно 100% идентична аминокислотной последовательности, выбранной из группы, состоящей из SEQ ID NOs: 1, 3, 5, 7, 9, 11, 13, 15, 17, 19, 21, 23, 25, 27, 29, 31, 33, 35, 37, 39, 41, 43, 45, 47, 49, 51, 53, 55, 57, 59, 61, 63, 65, 67, 69, 71, 73, 75, 77, 79, 81, 83, 85, 87, 89, 91, 93, 95, 97, 99, 101, 103, 105, 107, 109, 111, 113, 115, 117, 119, 121, 123, 125, 127, 129, 131, 133, 135, 137, 139, 141, 143, 145, 147, 149, 151, 153, 155, 157, 159, 161, 163, 165, 167, 169, 171, 173, 175, 177, 179, и 181 (SEQ ID NOs: 1, 3, 5, 7, 9, 11, 13, 15, 17, 19, 21, 23, 25, 27, 29, 31, 33, 35, 37, 39, 41, 43, 45, 47, 49, 51, 53, 55, 57, 59, 61, 63, 65, 67, 69, 71, 73, 75, 77, 79, 81, 83, 85, 87, и 89 для антител класса I; SEQ ID NO: 91, 93, 95 и 97 для антител класса II и SEQ IDNOs: 99, 101, 103, 105, 107, 109, 111, 113, 115, 117, 119, 121, 123, 125, 127, 129, 131, 133, 135, 137, 139, 141, 143, 145, 147, 149, 151, 153, 155, 157, 159, 161, 163, 165, 167, 169, 171, 173, 175, 177, 179, и 181 для антител класса III).

[467] В некоторых аспектах антитело к FIXa или его антигенсвязывающая часть содержат VL, где VL содержит аминокислотную последовательность, которая на по меньшей мере приблизительно 70%, по меньшей мере приблизительно 75%, по меньшей мере приблизительно 80%, по меньшей мере приблизительно 85%, по меньшей мере приблизительно 90%, по меньшей мере приблизительно 95%, по меньшей мере приблизительно 96%, по меньшей мере приблизительно 97%, по меньшей мере приблизительно 98%, по меньшей мере приблизительно 99% или приблизительно 100% идентична аминокислотной последовательности, выбранной из группы, состоящей из SEQ ID NOs: 191, 193, 195, 197, 199, 201, 203, 205, 207, 209, 211, 213, 215, 217, 219, 221, 223, 225, 227, 229, 231, 233, 235, 237, 239, 241, 243, 245, 247, 249, 251, 253, 255, 257, 259, 261, 263, 265, 267, 269, 271, 273, 275, 277, 279, 281, 283, 285, 287, 289, 291, 293, 295, 297, 299, 301, 303, 305, 307, 309, 311, 313, 315, 317, 319, 321, 323, 325, 327, 329, 331,

333, 335, 337, 339, 341, 343, 345, 347, 349, 351, 353, 355, 357, 359, 361, 363, 365, и 367 (SEQ ID NOs: 191, 193, 195, 197, 199, 201, 203, 205, 207, 209, 211, 213, 215, 217, 219, 221, 223, 225, 227, 229, 231, 233, 235, 237, 239, 241, 243, 245, 247, 249, 251, 253, 255, 257, 259, 261, 263, 265, 267, 269, 271, 273, и 275 для антител класса I; SEQ ID NO: 277, 279, 281 и 283 для антител класса II; SEQ ID NOs: 285, 287, 289, 291, 293, 295, 297, 299, 301, 303, 305, 307, 309, 311, 313, 315, 317, 319, 321, 323, 325, 327, 329, 331, 333, 335, 337, 339, 341, 343, 345, 347, 349, 351, 353, 355, 357, 359, 361, 363, 365, и 367 для антител класса III).

[468] В некоторых аспектах антитело к FIXa или его антигенсвязывающая часть содержат VN и VL, где

VN содержит аминокислотную последовательность, которая на по меньшей мере приблизительно 70%, по меньшей мере приблизительно 75%, по меньшей мере приблизительно 80%, по меньшей мере приблизительно 85%, по меньшей мере приблизительно 90%, по меньшей мере приблизительно 95%, по меньшей мере приблизительно 96%, по меньшей мере приблизительно 97%, по меньшей мере приблизительно 98%, по меньшей мере приблизительно 99% или приблизительно 100% идентична аминокислотной последовательности, выбранной из группы, состоящей из SEQ ID NOs: 1, 3, 5, 7, 9, 11, 13, 15, 17, 19, 21, 23, 25, 27, 29, 31, 33, 35, 37, 39, 41, 43, 45, 47, 49, 51, 53, 55, 57, 59, 61, 63, 65, 67, 69, 71, 73, 75, 77, 79, 81, 83, 85, 87, 89, 91, 93, 95, 97, 99, 101, 103, 105, 107, 109, 111, 113, 115, 117, 119, 121, 123, 125, 127, 129, 131, 133, 135, 137, 139, 141, 143, 145, 147, 149, 151, 153, 155, 157, 159, 161, 163, 165, 167, 169, 171, 173, 175, 177, 179, и 181 (SEQ ID NOs: 1, 3, 5, 7, 9, 11, 13, 15, 17, 19, 21, 23, 25, 27, 29, 31, 33, 35, 37, 39, 41, 43, 45, 47, 49, 51, 53, 55, 57, 59, 61, 63, 65, 67, 69, 71, 73, 75, 77, 79, 81, 83, 85, 87, и 89 для антител класса I; SEQ ID NO: 91, 93, 95 и 97 для антител класса II и SEQ IDNOs: 99, 101, 103, 105, 107, 109, 111, 113, 115, 117, 119, 121, 123, 125, 127, 129, 131, 133, 135, 137, 139, 141, 143, 145, 147, 149, 151, 153, 155, 157, 159, 161, 163, 165, 167, 169, 171, 173, 175, 177, 179, и 181 для

антител класса III); и

VL содержит аминокислотную последовательность, которая на по меньшей мере приблизительно 70%, по меньшей мере приблизительно 75%, по меньшей мере приблизительно 80%, по меньшей мере приблизительно 85%, по меньшей мере приблизительно 90%, по меньшей мере приблизительно 95%, по меньшей мере приблизительно 96%, по меньшей мере приблизительно 97%, по меньшей мере приблизительно 98%, по меньшей мере приблизительно 99% или приблизительно 100% идентична аминокислотной последовательности, выбранной из группы, состоящей из SEQ ID NOs: 191, 193, 195, 197, 199, 201, 203, 205, 207, 209, 211, 213, 215, 217, 219, 221, 223, 225, 227, 229, 231, 233, 235, 237, 239, 241, 243, 245, 247, 249, 251, 253, 255, 257, 259, 261, 263, 265, 267, 269, 271, 273, 275, 277, 279, 281, 283, 285, 287, 289, 291, 293, 295, 297, 299, 301, 303, 305, 307, 309, 311, 313, 315, 317, 319, 321, 323, 325, 327, 329, 331, 333, 335, 337, 339, 341, 343, 345, 347, 349, 351, 353, 355, 357, 359, 361, 363, 365, и 367 (SEQ ID NOs: 191, 193, 195, 197, 199, 201, 203, 205, 207, 209, 211, 213, 215, 217, 219, 221, 223, 225, 227, 229, 231, 233, 235, 237, 239, 241, 243, 245, 247, 249, 251, 253, 255, 257, 259, 261, 263, 265, 267, 269, 271, 273, и 275 для антител класса I; SEQ ID NO: 277, 279, 281 и 283 для антител класса II; SEQ ID NOs: 285, 287, 289, 291, 293, 295, 297, 299, 301, 303, 305, 307, 309, 311, 313, 315, 317, 319, 321, 323, 325, 327, 329, 331, 333, 335, 337, 339, 341, 343, 345, 347, 349, 351, 353, 355, 357, 359, 361, 363, 365, и 367 для антител класса III).

[469] В определенных аспектах антитело к FIXa содержит переменную область тяжелой цепи из конкретного гена тяжелой цепи иммуноглобулина зародышевого типа и/или переменную область легкой цепи из конкретного гена легкой цепи иммуноглобулина зародышевого типа. В некоторых вариантах осуществления последовательность VH антитела к FIXa может быть получена из любой из последовательностей V, D или J зародышевого типа, и/или последовательность VL антитела к FIXa может быть получена из любой из каппа- или лямбда-последовательности зародышевого типа.

[470] Как показано в данном документе, были получены человеческие антитела, специфические в отношении F1Xa, которые содержат вариабельную область тяжелой цепи, которая является продуктом человеческого гена зародышевого типа или получена от него. Соответственно, в данном документе предусмотрены выделенные антитела к F1Xa или их антигенсвязывающие части, содержащие вариабельную область тяжелой цепи, которая является продуктом или получена от гена VH человека зародышевого типа, выбранного из группы, состоящей из: VH1-18, VH1-46, VH3-21, VH3-30, VH4-31, VH4-39, VH4-0B, VH5-51, и любой их комбинации. В конкретных вариантах осуществления ген VH зародышевого типа выбран из группы, состоящей из VH1-18,0, VH1-18,1, VH1-18,8, VH1-46,0, VH1-46,4, VH1-46,5, VH1-46,6, VH1-46,7, VH1-46,8, VH1-46,9, VH3-21,0, VH3-23,0, VH3-23,2, VH3-23,6, VH3-30,0, VH4-31,5, VH4-39,0, VH4-39,5, VH4-0B.4, VH5-51,1, и любой их комбинации.

[471] В других аспектах в данном документе предусмотрены выделенные антитела к F1Xa или их антигенсвязывающие части, содержащие вариабельную область тяжелой цепи, которая является продуктом или получена от гена VL человека зародышевого типа, выбранного из группы, состоящей из: VK1-05, VK1-12, VK1-39, VK2-28, VK3-11, VK3-15, VK3-20, VK4-01, и любой их комбинации. В конкретных вариантах осуществления ген VL зародышевого типа выбран из группы, состоящей из VK1-05,6, VK1-05,12, VK1-12,0, VK1-12,4, VK1-12,7, VK1-12,10, VK1-12,15, VK1-39,0, VK1-39,3, VK1-39,15, VK2-28,0, VK2-28,1, VK2-28,5, VK3-11,0, VK3-11,2, VK3-11,6, VK3-11,14, VK3-15,0, VK3-15,8, VK3-15,10, VK3-20,0, VK3-20,1, VK3-20,4, VK3-20,5, VK4-01,0, VK4-01,4, VK4-01,20, и любой их комбинации.

[472] Антитела, описанные в данном документе, включают антитела, содержащие вариабельную область тяжелой цепи, которая является продуктом или получена от одного из вышеперечисленных генов VH человека зародышевого типа, а также содержащие вариабельную область легкой цепи, которая является продуктом или получена от одного из вышеперечисленных генов VK человека зародышевого типа, как показано на фигурах.

[473] Как используется в данном документе, человеческое антитело содержит переменные области тяжелой и легкой цепей, которые являются "продуктом" или "получены из" конкретной последовательности зародышевого типа, если переменные области антитела получены из системы, в которой используются гены иммуноглобулина человека зародышевого типа. Такие системы включают в себя иммунизацию трансгенной мыши, несущей гены иммуноглобулина человека, представляющим интерес антигеном, или скрининг библиотеки генов иммуноглобулина человека, представленной на фаге с представляющим интерес антигеном. Человеческое антитело, которое является "продуктом" или "полученным из" последовательности иммуноглобулина человека зародышевого типа, можно идентифицировать как таковое путем сравнения аминокислотной последовательности человеческого антитела с аминокислотными последовательностями иммуноглобулина человека зародышевого типа и выбора последовательности иммуноглобулина человека зародышевого типа, которая наиболее близка по последовательности (т. е. имеет наибольший % идентичности) к последовательности человеческого антитела. Человеческое антитело, которое является "продуктом" или "получено из" конкретной последовательности иммуноглобулина человека зародышевого типа, может содержать аминокислотные различия по сравнению с последовательностью зародышевого типа, например, вследствие встречающихся в природе соматических мутаций или преднамеренного введения сайт-направленной мутации. Однако выбранное человеческое антитело, как правило, на по меньшей мере 90% идентично по аминокислотным последовательностям аминокислотной последовательности, кодируемой геном иммуноглобулина человека зародышевого типа, и содержит аминокислотные остатки, которые идентифицируют человеческое антитело как являющееся человеческим по сравнению с аминокислотными последовательностями иммуноглобулина зародышевого типа других видов (например, мышинной последовательности зародышевого типа). В отдельных случаях аминокислотная последовательность человеческого антитела может являться на по меньшей мере 95% или даже на по меньшей мере 96%,

97%, 98% или 99% идентичной аминокислотной последовательности, кодируемой геном иммуноглобулина зародышевого типа. Как правило, человеческое антитело, полученное из конкретной последовательности человека зародышевого типа, будет проявлять не более 10 аминокислотных отличий от аминокислотной последовательности, кодируемой геном иммуноглобулина человека зародышевого типа. В некоторых случаях человеческое антитело может демонстрировать не более 5 или даже не более 4, 3, 2 или 1 аминокислотного отличия от аминокислотной последовательности, кодируемой геном иммуноглобулина зародышевого типа.

[474] В некоторых аспектах антитело к F1Xa или его антигенсвязывающая часть содержат VN и VL, где

(a1) VN содержит аминокислотную последовательность, на по меньшей мере 70%, по меньшей мере 80%, по меньшей мере 90%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 96%, по меньшей мере 97%, по меньшей мере 98%, по меньшей мере 99% или 100% идентичную SEQ ID NO: 31, и VL содержит аминокислотную последовательность, на по меньшей мере 70%, по меньшей мере 80%, по меньшей мере 90%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 96%, по меньшей мере 97%, по меньшей мере 98%, по меньшей мере 99% или 100% идентичную SEQ ID NO: 221 (VN и VL B1IB-9-484, соответственно);

(a2) VN содержит аминокислотную последовательность, на по меньшей мере 70%, по меньшей мере 80%, по меньшей мере 90%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 96%, по меньшей мере 97%, по меньшей мере 98%, по меньшей мере 99% или 100% идентичную SEQ ID NO: 19, и VL содержит аминокислотную последовательность, на по меньшей мере 70%, по меньшей мере 80%, по меньшей мере 90%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 96%, по меньшей мере 97%, по меньшей мере 98%, по меньшей мере 99% или 100% идентичную SEQ ID NO 209 (VN и VL B1IB-9-440, соответственно);

(a3) VN содержит аминокислотную последовательность, на по меньшей мере 70%, по меньшей мере 80%, по меньшей мере 90%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 96%, по меньшей мере 97%, по меньшей мере 98%, по меньшей мере 99% или 100% идентичную SEQ ID NO: 115, и VL содержит аминокислотную последовательность, на по меньшей мере 70%, по меньшей мере 80%, по меньшей мере 90%, по

меньшей мере 95%, по меньшей мере 96%, по меньшей мере 97%, по меньшей мере 98%, по меньшей мере 99% или 100% идентичную SEQ ID NO: 221 (VN и VL BIIВ-9-1335, соответственно); или

(а8) VN содержит аминокислотную последовательность, на по меньшей мере 70%, по меньшей мере 80%, по меньшей мере 90%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 96%, по меньшей мере 97%, по меньшей мере 98%, по меньшей мере 99% или 100% идентичную SEQ ID NO: 89, и VL содержит аминокислотную последовательность, на по меньшей мере 70%, по меньшей мере 80%, по меньшей мере 90%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 96%, по меньшей мере 97%, по меньшей мере 98%, по меньшей мере 99% или 100% идентичную SEQ ID NO: 221 (VN и VL BIIВ-9-1336, соответственно).

[475] В некоторых аспектах антитело к FХa или его антигенсвязывающая часть связываются с тем же эпитопом, что и BIIВ-9-1336. В других аспектах антитело к FIXa или его антигенсвязывающая часть связываются с эпитопом, перекрывающим эпитоп BIIВ-9-1336. В некоторых вариантах осуществления антитело к FIXa или его антигенсвязывающая часть связываются с областью эпитопа, содержащей по меньшей мере одну аминокислоту, расположенную между положениями, приведенными в соответствии с нумерацией для химотрипсиногена, 91 и 101, 125 и 128, 165 и 179 или 232 и 241 в последовательности тяжелой цепи FIXa (соответствует соответственно положениям 76-88, 112-115, 153-167 и 222-231 в SEQ ID NO: 758).

[476] Используемая в данном документе фраза "аминокислотный остаток, приведенный в соответствии с нумерацией для химотрипсиногена" и ее грамматические варианты относятся к описанию некоторых аминокислот в FIX по гомологии с химотрипсиногеном сериновой протеазы. В настоящем описании нумерация для химотрипсиногена в серинпротеазном домене использовалась в соответствии с Hopfner *et al.* (EMBO J. 1997; 16:6626-35). Для настоящего изобретения нумерация по химотрипсиногену используется только в случае, если это явно указано в данном документе. Соответствие между раскрытыми аминокислотными остатками с нумерацией по химотрипсиногену и аминокислотным положением в SEQ ID NO: 758 представлено в

таблице ниже.

Соответствие между нумерацией по химотрипсиногену FIXa и положениями SEQ ID NO: 758	
Аминокислотные остатки с нумерацией по химотрипсиногену FIXa	Аминокислотный остаток SEQ ID NO: 758
H91	H76
H92	H77
N93	N78
H101	H88
D125	D112
K126	K113
E127	E114
Y128	Y115
R165	R153
Y177	Y165
N178	N166
N179	N167
S232	S222
R233	R223
Y234	Y224
V235	V225
N236	N226
W237	W227
E240	E230
K241	K231
N100	N87
K132	K121
Y137	Y126
R170	R158
T172	T160
F174	F162
T175	T163
H185	H174
E202	E192

G205	G195
------	------

[477] В некоторых аспектах антитело к FIXa или его антигенсвязывающая часть связываются с эпитопом, содержащим по меньшей мере один из аминокислотных остатков, приведенных в соответствии с нумерацией для химотрипсिनогена, H91, H92, N93, H101, D125, K126, E127, Y128, R165, Y177, N178, N179, S232, R233, Y234, V235, N236, W237, E240, и K241 в последовательности тяжелой цепи FIXa (соответствующих положениям H76, H77, N78, H88, D112, K113, E114, Y115, R153, Y165, N166, N167, S222, R223, Y224, V225, N226, W227, E230, и K231, соответственно, в SEQ ID NO: 758). В некоторых аспектах антитело к FIXa или его антигенсвязывающая часть связываются с эпитопом, содержащим по меньшей мере 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, или 19 аминокислотных остатков, выбранных из группы, состоящей из аминокислотных остатков, приведенных в соответствии с нумерацией для химотрипсिनогена, H91, H92, N93, H101, D125, K126, E127, Y128, R165, Y177, N178, N179, S232, R233, Y234, V235, N236, W237, E240, и K241 в последовательности тяжелой цепи FIXa (соответствующих положениям H76, H77, N78, H88, D112, K113, E114, Y115, R153, Y165, N166, N167, S222, R223, Y224, V225, N226, W227, E230, и K231, соответственно, в SEQ ID NO: 758).

[478] В некоторых аспектах антитело к FIXa или его антигенсвязывающая часть связываются с эпитопом, содержащим аминокислотные остатки, приведенные в соответствии с нумерацией для химотрипсिनогена, H91, H92, N93, H101, D125, K126, E127, Y128, R165, Y177, N178, N179, S232, R233, Y234, V235, N236, W237, E240, и K241 в последовательности тяжелой цепи FIXa (соответствующих положениям H76, H77, N78, H88, D112, K113, E114, Y115, R153, Y165, N166, N167, S222, R223, Y224, V225, N226, W227, E230, и K231, соответственно, в SEQ ID NO: 758).

[479] В некоторых аспектах антитело к FIXa или его антигенсвязывающая часть связываются с эпитопом, состоящим из аминокислотных остатков, приведенных в соответствии с нумерацией для химотрипсिनогена, H91, H92, N93, H101, D125, K126, E127, Y128, R165, Y177, N178, N179, S232, R233, Y234, V235, N236, W237, E240, и K241 в последовательности тяжелой цепи FIXa

(соответствующих положениям H76, H77, N78, H88, D112, K113, E114, Y115, R153, Y165, N166, N167, S222, R223, Y224, V225, N226, W227, E230, и K231, соответственно, в SEQ ID NO: 758).

[480] В некоторых аспектах антитело к FIXa или его антигенсвязывающая часть связываются с эпитопом, содержащим аминокислотные остатки, приведенные в соответствии с нумерацией для химотрипсिनогена, N93, R165, N178 и R233 в последовательности тяжелой цепи FIXa (соответствующие положениям N78, R153 N166 и R223, соответственно, в SEQ ID NO: 758).

[481] В некоторых аспектах антитело к FIXa или его антигенсвязывающая часть связываются с эпитопом, который не содержит по меньшей мере один из аминокислотных остатков, приведенных в соответствии с нумерацией для химотрипсिनогена, N100, K132, Y137, R170, T172, F174, T175, H185, E202 и G205 в последовательности тяжелой цепи FIXa (соответствующих положениям N87, K121, Y126, R158, T160, F162, T163, H174, E192 и G195, соответственно, в SEQ ID NO: 758). В некоторых аспектах антитело к FIXa или его антигенсвязывающая часть связываются с эпитопом, который не содержит аминокислотные остатки, приведенные в соответствии с нумерацией для химотрипсिनогена, N100, K132, Y137, R170, T172, F174, T175, H185, E202, и G205 в последовательности тяжелой цепи FIXa (соответствующих положениям N87, K121, Y126, R158, T160, F162, T163, H174, E192 и G195, соответственно, в SEQ ID NO: 758).

[482] В некоторых аспектах антитело к FIXa или его антигенсвязывающая часть связываются с эпитопом, содержащим по меньшей мере один аминокислотный остаток в легкой цепи FIXa (SEQ ID NO:756). В некоторых аспектах эпитоп в легкой цепи FIXa (SEQ ID NO:756), с которым связываются антитело к FIXa или его антигенсвязывающая часть, представляет собой K100.

[483] В некоторых аспектах антитело к FIXa или его антигенсвязывающая часть связываются с эпитопом, содержащим аминокислотные остатки, приведенные в соответствии с нумерацией для химотрипсिनогена, H91, H92, N93, H101, D125, K126, E127, Y128, R165, Y177, N178, N179, S232, R233, Y234, V235, N236, W237, E240, и K241, в последовательности тяжелой цепи FIXa

(соответствующих положениям H76, H77, N78, H88, D112, K113, E114, Y115, R153, Y165, N166, N167, S222, R223, Y224, V225, N226, W227, E230, и K231, соответственно, в SEQ ID NO: 758) и аминокислотный остаток K100 последовательности легкой цепи FIXa (SEQ ID NO:756). В некоторых аспектах антитело к FIXa или его антигенсвязывающая часть связываются с эпитопом, состоящим из аминокислотных остатков, приведенных в соответствии с нумерацией для химотрипсिनогена, H91, H92, N93, H101, D125, K126, E127, Y128, R165, Y177, N178, N179, S232, R233, Y234, V235, N236, W237, E240, и K241 в последовательности тяжелой цепи FIXa (соответствующих положениям H76, H77, N78, H88, D112, K113, E114, Y115, R153, Y165, N166, N167, S222, R223, Y224, V225, N226, W227, E230, и K231, соответственно, в SEQ ID NO: 758) и аминокислотный остаток K100 последовательности легкой цепи FIXa (SEQ ID NO:756).

[484] В некоторых аспектах антитело к FIXa или его антигенсвязывающая часть связываются с эпитопом, который перекрывает участок связывания FVIIIa с FIXa. В некоторых аспектах антитело к FIXa или его антигенсвязывающая часть перекрестно конкурируют с FVIIIa за связывание с FIXa. В некоторых аспектах антитело к FIXa или его антигенсвязывающая часть блокируют связывание FVIIIa с FIXa.

[485] В некоторых аспектах антитело к FIXa или его антигенсвязывающая часть, которые специфически связываются с FIXa, содержат последовательности CDR1, CDR2 и CDR3 VH, где последовательность CDR1 VH предусматривает последовательность CDR1 VH, выбранную из группы, состоящей из последовательностей CDR1 VH, раскрытых в таблице 7, или последовательность CDR1 VH, раскрытую в таблице 7, с одной или двумя мутациями.

[486] В некоторых аспектах антитело к FIXa или его антигенсвязывающая часть, которые специфически связываются с FIXa, содержат последовательности CDR1, CDR2 и CDR3 VH, где последовательность CDR2 VH предусматривает последовательность CDR2 VH, выбранную из группы, состоящей из последовательностей CDR2 VH, раскрытых в таблице 7, или последовательность CDR2 VH, раскрытую в таблице 7, с одной или двумя мутациями.

[487] В некоторых аспектах антитело к FIXa или его антигенсвязывающая часть, которые специфически связываются с FIXa, содержат последовательности CDR1, CDR2 и CDR3 VH, где последовательность CDR3 VH предусматривает последовательность CDR3 VH, выбранную из группы, состоящей из последовательности CDR3 VH, раскрытой в таблице 7, или последовательности CDR3 VH, раскрытой в таблице 7, с одной или двумя мутациями.

[488] В некоторых аспектах антитело к FIXa или его антигенсвязывающая часть, которые специфически связываются с FIXa, содержат последовательности CDR1, CDR2 и CDR3 VL, где последовательность CDR1 VL предусматривает последовательность CDR1 VL, выбранную из группы, состоящей из последовательностей CDR1 VL, раскрытых в таблице 7, или последовательности CDR1 VL, раскрытой в таблице 7, с одной или двумя мутациями.

[489] В некоторых аспектах антитело к FIXa или его антигенсвязывающая часть, которые специфически связываются с FIXa, содержат последовательности CDR1, CDR2 и CDR3 VL, где последовательность CDR2 VL предусматривает последовательность CDR2 VL, выбранную из группы, состоящей из последовательностей CDR2 VL, раскрытых в таблице 7, или последовательности CDR2 VL, раскрытой в таблице 7, с одной или двумя мутациями.

[490] В некоторых аспектах антитело к FIXa или его антигенсвязывающая часть, которые специфически связываются с FIXa, содержат последовательности CDR1, CDR2 и CDR3 VL, где последовательность CDR3 VL предусматривает последовательность CDR3 VL, выбранную из группы, состоящей из последовательностей CDR3 VL, раскрытых в таблице 7, или последовательности CDR3 VL, раскрытой в таблице 7, с одной или двумя мутациями.

[491] В некоторых аспектах выделенное антитело к FIXa или его антигенсвязывающая часть содержат последовательности CDR1, CDR2 и CDR3 VH и последовательности CDR1, CDR2 и CDR3 VL, где последовательности CDR1, CDR2 и CDR3 VH и последовательности CDR1, CDR2 и CDR3 VL содержат последовательности CDR1, CDR2 и CDR3 VH и последовательности CDR1, CDR2 и CDR3 VL, раскрытые в таблице 7, соответственно.

[492] В некоторых аспектах выделенное антитело к FIXa или

его антигенсвязывающая часть содержат CDR1, CDR2 и CDR3 VH, где

(i) CDR1 VH содержит аминокислотную последовательность FTFX₁SX₂X₃MX₄ (SEQ ID NO: 2194), где X₁ представляет собой S, G или E, X₂ представляет собой Y или F, X₃ представляет собой S, E, G или D, и X₄ представляет собой N, V, A или T; и/или

(ii) CDR2 VH содержит аминокислотную последовательность X₅ISX₆X₇X₈X₉X₁₀IYYADSVKG (SEQ ID NO: 2195), где X₅ представляет собой S, A, Y или G, X₆ представляет собой S или A, X₇ представляет собой S, A или G, X₈ представляет собой S, G или D, X₉ представляет собой S, T или G, и X₁₀ представляет собой Y или T; и/или

(iii) CDR3 VH содержит аминокислотную последовательность ARDX₁₁GGYAGYYGMDV (SEQ ID NO: 2196), где X₁₁ представляет собой L или V.

[493] В некоторых аспектах выделенное антитело к FIXa или его антигенсвязывающая часть содержат CDR1, CDR2 и CDR3 VL, где

(i) CDR1 VL содержит аминокислотную последовательность QASQDIANYLN (SEQ ID NO:2116); и/или

(ii) CDR2 VL содержит аминокислотную последовательность DASNLET (SEQ ID NO:2142); и/или

CDR3 VL содержит аминокислотную последовательность QQYANFPYT (SEQ ID NO:2168).

[494] В некоторых аспектах выделенное антитело к FIXa или его антигенсвязывающая часть содержат CDR1, CDR2 и CDR3 VH, где

(i) CDR1 VH содержит аминокислотную последовательность FTFX₁SX₂X₃MX₄ (SEQ ID NO: 2194), где X₁ представляет собой S, G или E, X₂ представляет собой Y или F, X₃ представляет собой S, E, G или D, и X₄ представляет собой N, V, A или T; и/или

(ii) CDR2 VH содержит аминокислотную последовательность X₅ISX₆X₇X₈X₉X₁₀IYYADSVKG (SEQ ID NO: 2195), где X₅ представляет собой S, A, Y или G, X₆ представляет собой S или A, X₇ представляет собой S, A или G, X₈ представляет собой S, G или D, X₉ представляет собой S, T или G, и X₁₀ представляет собой Y или T; и/или

(iii) CDR3 VH содержит аминокислотную последовательность ARDX₁₁GGYAGYYGMDV (SEQ ID NO: 2196), где X₁₁ представляет собой L

или V; и

дополнительно содержат CDR1, CDR2 и CDR3 VL, где CDR1 VL содержит аминокислотную последовательность QASQDIANYLN (SEQ ID NO:2116); и/или CDR2 VL содержит аминокислотную последовательность DASNLET (SEQ ID NO:2142); и/или CDR3 VL содержит аминокислотную последовательность QQYANFPYT (SEQ ID NO:2168).

[495] В некоторых аспектах антитело к FIXa или его антигенсвязывающая часть содержат последовательности CDR1, CDR2 и CDR3 VH, предусматривающие CDR1 VH, выбранную из SEQ ID NO: 2038–2047, CDR2 VH, выбранную из SEQ ID NO: 2064–2073, и CDR3 VH, выбранную из SEQ ID NO: 2090–2099, и/или последовательности CDR1, CDR2 и CDR3 VL, предусматривающие CDR1 VL, выбранную из SEQ ID NO: 2116–2125, CDR2 VL, выбранную из SEQ ID NO: 2142–2151, и CDR3 VL, выбранную из SEQ ID NO: 2168–2177.

[496] В некоторых аспектах выделенное антитело к FIXa или его антигенсвязывающая часть содержат CDR1, CDR2 и CDR3 VH, где

(i) CDR1 VH содержит аминокислотную последовательность FTFGSYDMN (SEQ ID NO: 2048); и/или

(ii) CDR2 VH содержит аминокислотную последовательность SISX₁X₂X₃SYIX₄YAX₅SVKG (SEQ ID NO: 2197), где X₁ представляет собой S или D, X₂ представляет собой G или S, X₃ представляет собой E или A, X₄ представляет собой Y или A, и X₅ представляет собой E или D; и/или

(iii) CDR3 VH содержит аминокислотную последовательность X₆RDVX₇GYAGX₈YGMDV (SEQ ID NO: 2198), где X₆ представляет собой A или V, X₇ представляет собой G или S, и X₈ представляет собой Y или F.

[497] В некоторых аспектах выделенное антитело к FIXa или его антигенсвязывающая часть содержат CDR1, CDR2 и CDR3 VL, где

(i) CDR1 VL содержит аминокислотную последовательность X₁AX₂X₃X₄IX₅X₆YLN (SEQ ID NO: 2199), где X₁ представляет собой Q, G, или E, X₂ представляет собой S или N, X₃ представляет собой Q или E, X₄ представляет собой D или Y, X₅ представляет собой A или S, X₆ представляет собой N или D; и/или

(ii) CDR2 VL содержит аминокислотную последовательность

DAX₇NLX₈X₉ (SEQ ID NO: 2200), где X₇ представляет собой S или A, X₈ представляет собой E, H или Q, и X₉ представляет собой T или Y; и/или

(iii) CDR3 VL содержит аминокислотную последовательность X₁₀QYAX₁₁FPYT (SEQ ID NO: 2201), где X₁₀ представляет собой Q или S, и X₁₁ представляет собой N или R.

[498] В некоторых аспектах выделенное антитело к FIXa или его антигенсвязывающая часть содержат CDR1, CDR2 и CDR3 VH, где

(i) CDR1 VH содержит аминокислотную последовательность FTFGSYDMN (SEQ ID NO: 2048); и/или

(ii) CDR2 VH содержит аминокислотную последовательность SISX₁X₂X₃SYIX₄YAX₅SVKG (SEQ ID NO: 2197), где X₁ представляет собой S или D, X₂ представляет собой G или S, X₃ представляет собой E или A, X₄ представляет собой Y или A, и X₅ представляет собой E или D; и/или

(iii) CDR3 VH содержит аминокислотную последовательность X₆RDVX₇GYAGX₈YGMDV (SEQ ID NO: 2198), где X₆ представляет собой A или V, X₇ представляет собой G или S, и X₈ представляет собой Y или F; и

дополнительно содержат CDR1, CDR2 и CDR3 VL, где

(iv) CDR1 VL содержит аминокислотную последовательность X₁AX₂X₃X₄IX₅X₆YLN (SEQ ID NO: 2199), где X₁ представляет собой Q, G, или E, X₂ представляет собой S или N, X₃ представляет собой Q или E, X₄ представляет собой D или Y, X₅ представляет собой A или S, X₆ представляет собой N или D; и/или

(v) CDR2 VL содержит аминокислотную последовательность DAX₇NLX₈X₉ (SEQ ID NO: 2200), где X₇ представляет собой S или A, X₈ представляет собой E, H или Q, и X₉ представляет собой T или Y; и/или

(vi) CDR3 VL содержит аминокислотную последовательность X₁₀QYAX₁₁FPYT (SEQ ID NO: 2201), где X₁₀ представляет собой Q или S, и X₁₁ представляет собой N или R.

[499] В некоторых аспектах антитело к FIXa или его антигенсвязывающая часть содержат последовательности CDR1, CDR2 и CDR3 VH, предусматривающие CDR1 VH, выбранную из SEQ ID NO: 2048–2052, CDR2 VH, выбранную из SEQ ID NO: 2074–2078, и CDR3

VH, выбранную из SEQ ID NO: 2100–2104, и/или последовательности CDR1, CDR2 и CDR3 VL, предусматривающие CDR1 VL, выбранную из SEQ ID NO: 2126–2130, CDR2 VL, выбранную из SEQ ID NO: 2152–2156, и CDR3 VL, выбранную из SEQ ID NO: 2178–2182.

[500] В некоторых аспектах выделенное антитело к FIXa или его антигенсвязывающая часть содержат CDR1, CDR2 и CDR3 VH, где

(i) CDR1 VH содержит аминокислотную последовательность YTFX₁X₂YX₃MH (SEQ ID NO: 2202), где X₁ представляет собой Т или Н, X₂ представляет собой S, G, или Н, и X₃ представляет собой Y или Р; и/или

(ii) CDR2 VH содержит аминокислотную последовательность X₄INPSX₅GX₆TX₇YAQKFQG (SEQ ID NO: 2203), где X₄ представляет собой I или S, X₅ представляет собой G или R, X₆ представляет собой S или R, и X₇ представляет собой S или E; и/или

(iii) CDR3 VH содержит аминокислотную последовательность ARDGPX₈X₉X₁₀DYYMDV (SEQ ID NO: 2204), где X₈ представляет собой R или Q, X₉ представляет собой V, D, L или E, и X₁₀ представляет собой S или V.

[501] В некоторых аспектах выделенное антитело к FIXa или его антигенсвязывающая часть содержат CDR1, CDR2 и CDR3 VL, где CDR1 VL содержит аминокислотную последовательность RASQSVSSYLA (SEQ ID NO: 2116); и/или CDR2 VL содержит аминокислотную последовательность DASNRAT (SEQ ID NO: 2116); и/или (iii) CDR3 VL содержит аминокислотную последовательность QQRDNPFT (SEQ ID NO: 2116).

[502] В некоторых аспектах выделенное антитело к FIXa или его антигенсвязывающая часть содержат CDR1, CDR2 и CDR3 VH, где

(i) CDR1 VH содержит аминокислотную последовательность YTFX₁X₂YX₃MH (SEQ ID NO: 2202), где X₁ представляет собой Т или Н, X₂ представляет собой S, G, или Н, и X₃ представляет собой Y или Р; и/или

(ii) CDR2 VH содержит аминокислотную последовательность X₄INPSX₅GX₆TX₇YAQKFQG (SEQ ID NO: 2203), где X₄ представляет собой I или S, X₅ представляет собой G или R, X₆ представляет собой S или R, и X₇ представляет собой S или E; и/или

(iii) CDR3 VH содержит аминокислотную последовательность

ARDGPX₈X₉X₁₀DYYMDV (SEQ ID NO: 2204), где X₈ представляет собой R или Q, X₉ представляет собой V, D, L или E, и X₁₀ представляет собой S или V; и

дополнительно содержат CDR1, CDR2 и CDR3 VL, где CDR1 VL содержит аминокислотную последовательность RASQSVSSYLA (SEQ ID NO:2116); и/или CDR2 VL содержит аминокислотную последовательность DASNRAT (SEQ ID NO:2116); и/или (iii) CDR3 VL содержит аминокислотную последовательность QQRDNPFT (SEQ ID NO:2116).

[503] В некоторых аспектах антитело к FIXa или его антигенсвязывающая часть содержат последовательности CDR1, CDR2 и CDR3 VH, предусматривающие CDR1 VH, выбранную из SEQ ID NO: 2053–2057, CDR2 VH, выбранную из SEQ ID NO: 2079–2083, и CDR3 VH, выбранную из SEQ ID NO: 2105–2109, и/или последовательности CDR1, CDR2 и CDR3 VL, предусматривающие CDR1 VL, выбранную из SEQ ID NO: 2131–2135, CDR2 VL, выбранную из SEQ ID NO: 2157–2161, и CDR3 VL, выбранную из SEQ ID NO: 2183–2187.

[504] В некоторых аспектах выделенное антитело к FIXa или его антигенсвязывающая часть содержат CDR1, CDR2 и CDR3 VH, где

(i) CDR1 VH содержит аминокислотную последовательность GSIX₁SX₂X₃YX₄WX₅ (SEQ ID NO: 2205), где X₁ представляет собой S или A, X₂ представляет собой S, T, G или V, X₃ представляет собой S или A, X₄ представляет собой Y или A, и X₅ представляет собой G, V, N или S; и/или

(ii) CDR2 VH содержит аминокислотную последовательность X₆IX₇X₈X₉GX₁₀TX₁₁YNPSLKS (SEQ ID NO: 2206), где X₆ представляет собой S или Y, X₇ представляет собой S, Y, R, T или Q, X₈ представляет собой Y, G, P или A, X₉ представляет собой S или Q, X₁₀ представляет собой S или K, и X₁₁ представляет собой Y или Q; и/или

(iii) CDR3 VH содержит аминокислотную последовательность ARDKYQDYSX₁₂DI, где X₁₂ представляет собой F или V (SEQ ID NO: 2207).

[505] В некоторых аспектах выделенное антитело к FIXa или его антигенсвязывающая часть содержат CDR1, CDR2 и CDR3 VL, где CDR1 VL содержит аминокислотную последовательность RASQGIDSWLA

(SEQ ID NO:2136); и/или CDR2 VL содержит аминокислотную последовательность AASSLQS (SEQ ID NO:2162); и/или CDR3 VL содержит аминокислотную последовательность QQANFLPFT (SEQ ID NO:2188).

[506] В некоторых аспектах выделенное антитело к FIXa или его антигенсвязывающая часть содержат CDR1, CDR2 и CDR3 VH, где

(i) CDR1 VH содержит аминокислотную последовательность GSIX₁SX₂X₃YX₄WX₅ (SEQ ID NO: 2205), где X₁ представляет собой S или A, X₂ представляет собой S, T, G или V, X₃ представляет собой S или A, X₄ представляет собой Y или A, и X₅ представляет собой G, V, N или S; и/или

(ii) CDR2 VH содержит аминокислотную последовательность X₆IX₇X₈X₉GX₁₀TX₁₁YNPSLKS (SEQ ID NO: 2206), где X₆ представляет собой S или Y, X₇ представляет собой S, Y, R, T или Q, X₈ представляет собой Y, G, P или A, X₉ представляет собой S или Q, X₁₀ представляет собой S или K, и X₁₁ представляет собой Y или Q; и/или

(iii) CDR3 VH содержит аминокислотную последовательность ARDKYQDYSX₁₂DI (SEQ ID NO: 2207), где X₁₂ представляет собой F или V; и

дополнительно содержат CDR1, CDR2 и CDR3 VL, где CDR1 VL содержит аминокислотную последовательность RASQGIDSWLA (SEQ ID NO:2136); и/или CDR2 VL содержит аминокислотную последовательность AASSLQS (SEQ ID NO:2162); и/или CDR3 VL содержит аминокислотную последовательность QQANFLPFT (SEQ ID NO:2188).

[507] В некоторых аспектах антитело к FIXa или его антигенсвязывающая часть содержат последовательности CDR1, CDR2 и CDR3 VH, предусматривающие CDR1 VH, выбранную из SEQ ID NO: 2058–2063, CDR2 VH, выбранную из SEQ ID NO: 2084–2089, и CDR3 VH, выбранную из SEQ ID NO: 2110–2115, и/или последовательности CDR1, CDR2 и CDR3 VL, предусматривающие CDR1 VL, выбранную из SEQ ID NO: 2136–2141, CDR2 VL, выбранную из SEQ ID NO: 2162–2167, и CDR3 VL, выбранную из SEQ ID NO: 2188–2193.

[508] В некоторых аспектах антитело к FIXa или его антигенсвязывающая часть содержат VH и VL, где VH содержит

аминокислотную последовательность, которая на по меньшей мере приблизительно 80%, по меньшей мере приблизительно 85%, по меньшей мере приблизительно 90%, по меньшей мере приблизительно 95%, по меньшей мере приблизительно 96%, по меньшей мере приблизительно 97%, по меньшей мере приблизительно 98%, по меньшей мере приблизительно 99% или приблизительно 100% идентична аминокислотной последовательности, выбранной из группы, состоящей из SEQ ID NOs: 1935, 1939, 1943, 1947, 1951, 1955, 1959, 1963, 1967, 1971, 1975, 1979, 1983, 1987, 1991, 1995, 1999, 2003, 2007, 2011, 2015, 2019, 2023, 2027, 2031, и 2035.

[509] В некоторых аспектах антитело к FIXa или его антигенсвязывающая часть содержат VH и VL, где VL содержит аминокислотную последовательность, которая на по меньшей мере приблизительно 80%, по меньшей мере приблизительно 85%, по меньшей мере приблизительно 90%, по меньшей мере приблизительно 95%, по меньшей мере приблизительно 96%, по меньшей мере приблизительно 97%, по меньшей мере приблизительно 98%, по меньшей мере приблизительно 99% или приблизительно 100% идентична аминокислотной последовательности, выбранной из группы, состоящей из SEQ ID NOs: 1937, 1941, 1945, 1949, 1953, 1957, 1961, 1965, 1969, 1973, 1977, 1981, 1985, 1989, 1993, 1997, 2001, 2005, 2009, 2013, 2017, 2021, 2025, 2029, 2033, и 2037.

[510] В некоторых аспектах антитело к FIXa или его антигенсвязывающая часть содержат VH и VL, где

(i) VH содержит аминокислотную последовательность, которая на по меньшей мере приблизительно 80%, по меньшей мере приблизительно 85%, по меньшей мере приблизительно 90%, по меньшей мере приблизительно 95%, по меньшей мере приблизительно 96%, по меньшей мере приблизительно 97%, по меньшей мере приблизительно 98%, по меньшей мере приблизительно 99% или приблизительно 100% идентична аминокислотной последовательности, выбранной из группы, состоящей из SEQ ID NOs: 1935, 1939, 1943, 1947, 1951, 1955, 1959, 1963, 1967, 1971, 1975, 1979, 1983, 1987, 1991, 1995, 1999, 2003, 2007, 2011, 2015, 2019, 2023,

2027, 2031, и 2035; и/или

(ii) VL содержит аминокислотную последовательность, которая на по меньшей мере приблизительно 80%, по меньшей мере приблизительно 85%, по меньшей мере приблизительно 90%, по меньшей мере приблизительно 95%, по меньшей мере приблизительно 96%, по меньшей мере приблизительно 97%, по меньшей мере приблизительно 98%, по меньшей мере приблизительно 99% или приблизительно 100% идентична аминокислотной последовательности, выбранной из группы, состоящей из SEQ ID NOs: 1937, 1941, 1945, 1949, 1953, 1957, 1961, 1965, 1969, 1973, 1977, 1981, 1985, 1989, 1993, 1997, 2001, 2005, 2009, 2013, 2017, 2021, 2025, 2029, 2033, и 2037.

[511] В некоторых аспектах антитело к FIXa или его антигенсвязывающая часть содержат VH и VL, где VH содержит аминокислотную последовательность, на по меньшей мере 70%, по меньшей мере 80%, по меньшей мере 90%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 96%, по меньшей мере 97%, по меньшей мере 98%, по меньшей мере 99% или 100% идентичную SEQ ID NO: 89, и VL содержит аминокислотную последовательность, на по меньшей мере 70%, по меньшей мере 80%, по меньшей мере 90%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 96%, по меньшей мере 97%, по меньшей мере 98%, по меньшей мере 99% или 100% идентичную SEQ ID NO: 221 (VH и VL BIIB-9-1336, соответственно).

[512] В некоторых аспектах антитело к FIXa или его антигенсвязывающая часть содержат VH и VL, где

(a1) VH содержит аминокислотную последовательность, на по меньшей мере 70%, по меньшей мере 80%, по меньшей мере 90%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 96%, по меньшей мере 97%, по меньшей мере 98%, по меньшей мере 99% или 100% идентичную SEQ ID NO: 1935, и VL содержит аминокислотную последовательность, на по меньшей мере 70%, по меньшей мере 80%, по меньшей мере 90%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 96%, по меньшей мере 97%, по меньшей мере 98%, по меньшей мере 99% или 100% идентичную SEQ ID NO: 1937;

(a2) VH содержит аминокислотную последовательность, на по меньшей мере 70%, по меньшей мере 80%, по меньшей мере 90%, по

меньшей мере 95%, по меньшей мере 96%, по меньшей мере 97%, по меньшей мере 98%, по меньшей мере 99% или 100% идентичную SEQ ID NO: 2035, и VL содержит аминокислотную последовательность, на по меньшей мере 70%, по меньшей мере 80%, по меньшей мере 90%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 96%, по меньшей мере 97%, по меньшей мере 98%, по меньшей мере 99% или 100% идентичную SEQ ID NO: 2037.

[513] В некоторых аспектах антитело к FIXa или его антигенсвязывающая часть содержат VH и VL, где

(a1) VH и VL содержат соответственно SEQ ID NO: 1935 и 1937 (BIIB-9-3595);

(a2) VH и VL содержат соответственно SEQ ID NO: 1939 и 1941 (BIIB-9-3601);

(a3) VH и VL содержат соответственно SEQ ID NO: 1943 и 1945 (BIIB-9-3604);

(a4) VH и VL содержат соответственно SEQ ID NO: 1947 и 1949 (BIIB-9-3617);

(a5) VH и VL содержат соответственно SEQ ID NO: 1951 и 1953 (BIIB-9-3618);

(a6) VH и VL содержат соответственно SEQ ID NO: 1955 и 1957 (BIIB-9-3621);

(a7) VH и VL содержат соответственно SEQ ID NO: 1959 и 1961 (BIIB-9-3647);

(a8) VH и VL содержат соответственно SEQ ID NO: 1963 и 1965 (BIIB-9-3649);

(a9) VH и VL содержат соответственно SEQ ID NO: 1967 и 1969 (BIIB-9-3650);

(a10) VH и VL содержат соответственно SEQ ID NO: 1971 и 1973 (BIIB-9-3654);

(a11) VH и VL содержат соответственно SEQ ID NO: 1975 и 1977 (BIIB-9-3753);

(a12) VH и VL содержат соответственно SEQ ID NO: 1979 и 1981 (BIIB-9-3754);

(a13) VH и VL содержат соответственно SEQ ID NO: 1983 и 1985 (BIIB-9-3756);

(a14) VH и VL содержат соответственно SEQ ID NO: 1987 и

1989 (BIIB-9-3764);

(a15) VH и VL содержат соответственно SEQ ID NO: 1991 и 1993 (BIIB-9-3766);

(a16) VH и VL содержат соответственно SEQ ID NO: 1995 и 1997 (BIIB-9-3707);

(a17) VH и VL содержат соответственно SEQ ID NO: 1999 и 2001 (BIIB-9-3709);

(a18) VH и VL содержат соответственно SEQ ID NO: 2003 и 2005 (BIIB-9-3720);

(a19) VH и VL содержат соответственно SEQ ID NO: 2007 и 2009 (BIIB-9-3727);

(a20) VH и VL содержат соответственно SEQ ID NO: 2011 и 2013 (BIIB-9-3745);

(a21) VH и VL содержат соответственно SEQ ID NO: 2015 и 2017 (BIIB-9-3780);

(a22) VH и VL содержат соответственно SEQ ID NO: 2019 и 2021 (BIIB-9-3675);

(a23) VH и VL содержат соответственно SEQ ID NO: 2023 и 2025 (BIIB-9-3681);

(a24) VH и VL содержат соответственно SEQ ID NO: 2027 и 2029 (BIIB-9-3684);

(a25) VH и VL содержат соответственно SEQ ID NO: 2031 и 2033 (BIIB-9-3698); или

(a26) VH и VL содержат соответственно SEQ ID NO: 2035 и 2037 (BIIB-9-3704).

[514] В некоторых аспектах связывание антитела к FIXa, раскрытого в данном документе (например, BIIB-9-484), с FIXa является кальций-зависимым. В других аспектах связывание антитела к FIXa, раскрытого в данном документе, с FIXa является кальций-независимым. В еще других аспектах связывание антитела к FIXa (например, BIIB-9-1336) с FIXa является частично кальций-зависимым.

[515] В некоторых аспектах антитело к FIXa, раскрытое в данном документе, например BIIB-9-1336, может увеличивать амидолитическую активность FIXa. В некоторых аспектах антитело к FIXa, раскрытое в данном документе (например, BIIB-9-1336 или

биспецифическое антитело, содержащее ВІІВ-9-1336) может увеличивать скорость расщепления субстрата (например, ADG299) с помощью FІХа. В некоторых аспектах связывание антитела к FІХа, раскрытого в данном документе, например ВІІВ-9-1336, с FІХа может повышать амидолитическую активность FІХа в по меньшей мере 2 раза, в по меньшей мере 3 раза или в по меньшей мере 4 раза. В некоторых аспектах связывание антитела к FІХа, раскрытого в данном документе, например ВІІВ-9-1336, с FІХа может повышать амидолитическую активность FІХа на по меньшей мере 10%, по меньшей мере 20%, по меньшей мере 30%, по меньшей мере 40%, по меньшей мере 50%, по меньшей мере 60%, по меньшей мере 70%, по меньшей мере 80%, по меньшей мере 90%, по меньшей мере 100%, по меньшей мере 120%, по меньшей мере 140%, по меньшей мере 160%, по меньшей мере 180%, по меньшей мере 200%, по меньшей мере 220%, по меньшей мере 240%, по меньшей мере 260%, по меньшей мере 280%, по меньшей мере 300%, по меньшей мере 320%, по меньшей мере 340%, по меньшей мере 360%, по меньшей мере 380%, по меньшей мере 400%, по меньшей мере 420%, по меньшей мере 440%, по меньшей мере 460%, по меньшей мере 480% или по меньшей мере 500%.

[516] В настоящем изобретении предусмотрен способ повышения амидолитической активности FІХа, включающий введение раскрытого в данном документе антитела к FІХа, например, ВІІВ-9-1336 или биспецифического антитела, содержащего ВІІВ-9-1336, нуждающемуся в этом субъекту.

[517] В некоторых аспектах антитело к FІХа, раскрытое в данном документе, может увеличивать скорость ингибирования FІХа антитромбином ІІІ (АТІІІ). В некоторых аспектах антитело к FІХа, раскрытое в данном документе (например, ВІІВ-9-1336 или биспецифическое антитело, содержащее ВІІВ-9-1336) может увеличивать скорость ингибирования FІХа посредством АТІІІ. В некоторых аспектах скорость ингибирования FІХа посредством АТІІІ увеличивается в по меньшей мере 2 раза, в по меньшей мере 3 раза или в по меньшей мере 4 раза. В некоторых аспектах связывание антитела к FІХа, раскрытого в данном документе, например ВІІВ-9-1336, с FІХа может повышать скорость ингибирования FІХа

посредством АТIII на по меньшей мере 10%, по меньшей мере 20%, по меньшей мере 30%, по меньшей мере 40%, по меньшей мере 50%, по меньшей мере 10%, по меньшей мере 20%, по меньшей мере 30%, по меньшей мере 40%, по меньшей мере 50%, по меньшей мере 60%, по меньшей мере 70%, по меньшей мере 80%, по меньшей мере 90%, по меньшей мере 100%, по меньшей мере 120%, по меньшей мере 140%, по меньшей мере 160%, по меньшей мере 180%, по меньшей мере 200%, по меньшей мере 220%, по меньшей мере 240%, по меньшей мере 260%, по меньшей мере 280%, по меньшей мере 300%, по меньшей мере 320%, по меньшей мере 340%, по меньшей мере 360%, по меньшей мере 380% или по меньшей мере 400%.

[518] В настоящем изобретении предусмотрен способ повышения скорости ингибирования FIXa посредством АТIII, включающий введение раскрытого в данном документе антитела к FIXa, например, ВIIB-9-1336 или биспецифического антитела, содержащего ВIIB-9-1336, нуждающемуся в этом субъекту.

Молекулы, связывающиеся с FIXz

[519] Настоящее изобретение предусматривает антитело (например, выделенное антитело) или его антигенсвязывающую часть, которые специфически связываются с зимогеном FIX (FIXz), где антитело или его антигенсвязывающая часть предпочтительно связываются с FIXz в присутствии FIXa и FIXz ("антитело к FIXz или его антигенсвязывающая часть").

[520] В некоторых аспектах антитело к FIXz или его антигенсвязывающая часть связываются с FIXz с более высокой аффинностью связывания, чем аффинность связывания антитела к FIXz или его антигенсвязывающей части с FIXa (например, свободным FIXa или FIXa-SM).

[521] Настоящее изобретение также предусматривает выделенное антитело к FIXz или его антигенсвязывающую часть, которые связываются с FIXz с более высокой аффинностью связывания, чем аффинность связывания антитела к FIXz или его антигенсвязывающей части с FIXa. В некоторых аспектах антитело к FIXz или его антигенсвязывающая часть связываются с FIXz с K_D , составляющей приблизительно 100 нМ или меньше, приблизительно 95 нМ или меньше, приблизительно 90 нМ или меньше, приблизительно

85 нМ или меньше, приблизительно 80 нМ или меньше, приблизительно 75 нМ или меньше, приблизительно 70 нМ или меньше, приблизительно 65 нМ или меньше, приблизительно 60 нМ или меньше, приблизительно 55 нМ или меньше, приблизительно 50 нМ или меньше, приблизительно 45 нМ или меньше, приблизительно 40 нМ или меньше, приблизительно 35 нМ или меньше, приблизительно 30 нМ или меньше, приблизительно 25 нМ или меньше, приблизительно 20 нМ или меньше, приблизительно 15 нМ или меньше, приблизительно 10 нМ или меньше, приблизительно 5 нМ или меньше или приблизительно 1 нМ или меньше, как определено с помощью анализа интерферометрии биослоя (BLI). В других вариантах осуществления антитело к FIXz или его антигенсвязывающая часть связываются с FIXz с K_D , составляющей приблизительно 10 нМ или меньше, приблизительно 9 нМ или меньше, приблизительно 8 нМ или меньше, приблизительно 7 нМ или меньше, приблизительно 6 нМ или меньше, приблизительно 5 нМ или меньше, приблизительно 4 нМ или меньше, приблизительно 3 нМ или меньше, приблизительно 2 нМ или меньше, приблизительно 1 нМ или меньше, приблизительно 0,5 нМ или меньше, приблизительно 0,2 нМ или меньше, приблизительно 0,1 нМ или меньше или приблизительно 0,05 нМ или меньше.

[522] В некоторых аспектах антитело к FIXz или его антигенсвязывающая часть перекрестно конкурируют с эталонным антителом, выбранным из группы, состоящей из антител на **фиг. 3D**. В некоторых аспектах антитело к FIXa или его антигенсвязывающая часть связываются с тем же эпитопом, что и эталонное антитело, выбранное из группы, состоящей из антител на **фиг. 3C**. В некоторых аспектах эталонным антителом является ВІІВ-9-578.

[523] В дополнительных аспектах антитело к FIXz или его антигенсвязывающая часть могут также относиться к классу IV: антителам к FIXz или их антигенсвязывающей части, которые предпочтительнее связываются с FIXz, чем со свободным FIXa или FIXa-SM (антитела **фиг. 3D**).

[524] В некоторых аспектах антитело к FIXz или его антигенсвязывающая часть содержат CDR1 VH, CDR2 VH и CDR3 VH, где CDR3 VH содержит

последовательность CDR3 VH, идентичную последовательности CDR3 VH, выбранной из группы, состоящей из последовательностей CDR3 VH, раскрытых на **фиг. 3D**, или

последовательность CDR3 VH, идентичную последовательности CDR3 VH, выбранной из группы, состоящей из последовательностей CDR3 VH, раскрытых на **фиг. 3D**, за исключением 1, 2 или 3 аминокислотных замен.

[525] В некоторых аспектах аминокислотные замены представляют собой консервативные аминокислотные замены. В других аспектах аминокислотные замены представляют собой обратную мутацию.

[526] В некоторых аспектах антитело к FIXz или его антигенсвязывающая часть содержат CDR1 VH, CDR2 VH и CDR3 VH, где последовательность CDR3 VH предусматривает аминокислотную последовательность, выбранную из ARDKYQDYSFDI (SEQ ID NO: 1355; BIIIB-9-578). В некоторых аспектах последовательности CDR3 VH, раскрытые в данном документе, могут содержать 1, 2 или 3 аминокислотных замены.

[527] В некоторых аспектах антитело к FIXz или его антигенсвязывающая часть содержат CDR1 VH, CDR2 VH и CDR3 VH, где CDR3 VH содержит SEQ ID NO: 1355 (BIIIB-9-578) и последовательность CDR1 VH предусматривает

последовательность CDR1 VH, идентичную последовательности, выбранной из группы, состоящей из последовательностей CDR1 VH, раскрытых на **фиг. 3D**, или

последовательность CDR1 VH, идентичную последовательности, выбранной из группы, состоящей из последовательностей CDR1 VH, раскрытых на **фиг. 3D**, за исключением 1, 2 или 3 аминокислотных замен.

[528] В некоторых аспектах антитело к FIXz или его антигенсвязывающая часть содержат CDR1 VH, CDR2 VH и CDR3 VH, где CDR3 VH содержит SEQ ID NO: 1355 (BIIIB-9-578) и последовательность CDR2 VH предусматривает

последовательность CDR2 VH, идентичную последовательности, выбранной из группы, состоящей из последовательностей CDR2 VH, раскрытых на **фиг. 3D**, или

последовательность CDR2 VH, идентичную последовательности, выбранной из группы, состоящей из последовательностей CDR2 VH, раскрытых на **фиг. 3D**, за исключением 1, 2 или 3 аминокислотных замен.

[529] В некоторых аспектах антитело к FIXz или его антигенсвязывающая часть дополнительно содержат CDR1 VL, CDR2 VL и CDR3 VL, где последовательность CDR1 VL предусматривает

последовательность CDR1 VL, идентичную последовательности, выбранной из группы, состоящей из последовательностей CDR1 VL, раскрытых на **фиг. 3D**, или

последовательность CDR1 VL, идентичную последовательности, выбранной из группы, состоящей из последовательностей CDR1 VL, раскрытых на **фиг. 3D**, за исключением 1, 2 или 3 аминокислотных замен.

[530] В некоторых аспектах антитело к FIXz или его антигенсвязывающая часть дополнительно содержат CDR1 VL, CDR2 VL и CDR3 VL, где последовательность CDR2 VL предусматривает

последовательность CDR2 VL, идентичную последовательности, выбранной из группы, состоящей из последовательностей CDR2 VL, раскрытых на **фиг. 3D**, или

последовательность CDR2 VL, идентичную последовательности, выбранной из группы, состоящей из последовательностей CDR2 VL, раскрытых на **фиг. 3D**, за исключением 1, 2 или 3 аминокислотных замен.

[531] В некоторых аспектах антитело к FIXa или его антигенсвязывающая часть дополнительно содержат CDR1 VL, CDR2 VL и CDR3 VL, где последовательность CDR3 VL предусматривает

последовательность CDR3 VL, идентичную последовательности, выбранной из группы, состоящей из последовательностей CDR3 VL, раскрытых на **фиг. 3D**, или

последовательность CDR3 VL, идентичную последовательности, выбранной из группы, состоящей из последовательностей CDR3 VL, раскрытых на **фиг. 3D**, за исключением 1, 2 или 3 аминокислотных замен.

[532] Настоящее изобретение также предусматривает выделенное антитело или его антигенсвязывающую часть, которые

предпочтительно связываются с FIXz, содержащим CDR1 VH, CDR2 VH и CDR3 VH, а также CDR1 VL, CDR2 VL и CDR3 VL, где CDR1 VH, CDR2 VH и CDR3 VH, а также CDR1 VL, CDR2 VL и CDR3 VL предусматривают антитела к FIXz, выбранным из группы, состоящей из антител, представленных на **фиг. 3D**: BIIB-9-397, BIIB-9-578, BIIB-9-631 и BIIB-9-612.

[533] В некоторых аспектах антитело к FIXz или его антигенсвязывающая часть содержат последовательности CDR1 VH, CDR2 VH и CDR3 VH, содержащие SEQ ID NO: 1346-1349, SEQ ID NO: 1350-1353 и SEQ ID NO: 1354-1357, соответственно (CDR VH для антител класса IV), и/или последовательности CDR1 VL, CDR2 VL и CDR3 VL, содержащие SEQ ID NO: 1358-1361, SEQ ID NO: 1362-1365 и SEQ ID NO: 1366-1369, соответственно (CDR VL для антител класса IV).

[534] В некоторых аспектах антитело к FIXz или его антигенсвязывающая часть содержат последовательности CDR1 VH, CDR2 VH и CDR3 VH, содержащие SEQ ID NO: 1347, SEQ ID NO: 1351 и SEQ ID NO: 1355, соответственно (CDR VH для антител BIIB-9-578), и/или последовательности CDR1 VL, CDR2 VL и CDR3 VL, содержащие SEQ ID NO: 1359, SEQ ID NO: 1363 и SEQ ID NO: 1367, соответственно (CDR VL для антител BIIB-9-578);

[535] В некоторых аспектах антитело к FIXz или его антигенсвязывающая часть содержат VH, где VH содержит аминокислотную последовательность, которая на по меньшей мере приблизительно 70%, по меньшей мере приблизительно 75%, по меньшей мере приблизительно 80%, по меньшей мере приблизительно 85%, по меньшей мере приблизительно 90%, по меньшей мере приблизительно 95%, по меньшей мере приблизительно 96%, по меньшей мере приблизительно 97%, по меньшей мере приблизительно 98%, по меньшей мере приблизительно 99% или приблизительно 100% идентична аминокислотной последовательности, выбранной из группы, состоящей из SEQ ID NO: 183, 185, 187 и 189.

[536] В некоторых аспектах антитело к FIXz или его антигенсвязывающая часть содержат VL, где VL содержит аминокислотную последовательность, которая на по меньшей мере

приблизительно 70%, по меньшей мере приблизительно 75%, по меньшей мере приблизительно 80%, по меньшей мере приблизительно 85%, по меньшей мере приблизительно 90%, по меньшей мере приблизительно 95%, по меньшей мере приблизительно 96%, по меньшей мере приблизительно 97%, по меньшей мере приблизительно 98%, по меньшей мере приблизительно 99% или приблизительно 100% идентична аминокислотной последовательности, выбранной из группы, состоящей из SEQ ID NO: 369, 371, 373 и 375.

[537] В некоторых аспектах антитело к FIXz или его антигенсвязывающая часть содержат VN и VL, где

VN содержит аминокислотную последовательность, которая на по меньшей мере приблизительно 70%, по меньшей мере приблизительно 75%, по меньшей мере приблизительно 80%, по меньшей мере приблизительно 85%, по меньшей мере приблизительно 90%, по меньшей мере приблизительно 95%, по меньшей мере приблизительно 96%, по меньшей мере приблизительно 97%, по меньшей мере приблизительно 98%, по меньшей мере приблизительно 99% или приблизительно 100% идентична аминокислотной последовательности, выбранной из группы, состоящей из SEQ ID NO: 183, 185, 187 и 189; и

VL содержит аминокислотную последовательность, которая на по меньшей мере приблизительно 70%, по меньшей мере приблизительно 75%, по меньшей мере приблизительно 80%, по меньшей мере приблизительно 85%, по меньшей мере приблизительно 90%, по меньшей мере приблизительно 95%, по меньшей мере приблизительно 96%, по меньшей мере приблизительно 97%, по меньшей мере приблизительно 98%, по меньшей мере приблизительно 99% или приблизительно 100% идентична аминокислотной последовательности, выбранной из группы, состоящей из SEQ ID NO: 369, 371, 373 и 375.

[538] В определенных вариантах осуществления антитело к FIXz содержит переменную область тяжелой цепи из конкретного гена тяжелой цепи иммуноглобулина зародышевого типа, и/или переменную область легкой цепи из конкретного гена легкой цепи иммуноглобулина зародышевого типа. В некоторых вариантах осуществления последовательность VN антитела к FIXz может быть

получена из любой из последовательностей V, D или J зародышевого типа, и/или последовательность VL антитела к FIXz может быть получена из любой из каппа или лямбда последовательности зародышевого типа.

[539] Как показано в данном документе, были получены человеческие антитела, специфические в отношении FIXz, которые содержат вариабельную область тяжелой цепи, которая является продуктом человеческого гена зародышевого типа или получена от него. Соответственно, в данном документе предусмотрены выделенные антитела к FIXz или их антигенсвязывающие части, содержащие вариабельную область тяжелой цепи, которая является продуктом или получена из гена VH человека зародышевого типа, выбранного из группы, состоящей из: VH1-18, VH1-46, VH3-21, VH3-30, VH4-31, VH4-39, VH4-0B, VH5-51 или любой их комбинации. В конкретных вариантах осуществления ген VH зародышевого типа выбран из группы, состоящей из VH1-18,0, VH1-18,1, VH1-18,8, VH1-46,0, VH1-46,4, VH1-46,5, VH1-46,6, VH1-46,7, VH1-46,8, VH1-46,9, VH3-21,0, VH3-23,0, VH3-23,2, VH3-23,6, VH3-30,0, VH4-31,5, VH4-39,0, VH4-39,5, VH4-0B.4, VH5-51,1, и любой их комбинации.

[540] В других вариантах осуществления в данном документе предусмотрены выделенные антитела к FIXa или их антигенсвязывающие части, содержащие вариабельную область тяжелой цепи, которая является продуктом или получена из гена VL человека зародышевого типа, выбранного из группы, состоящей из: VK1-05, VK1-12, VK1-39, VK2-28, VK3-11, VK3-15, VK3-20, VK4-01, и любой их комбинации. В конкретных вариантах осуществления ген VL зародышевого типа выбран из группы, состоящей из VK1-05,6, VK1-05,12, VK1-12,0, VK1-12,4, VK1-12,7, VK1-12,10, VK1-12,15, VK1-39,0, VK1-39,3, VK1-39,15, VK2-28,0, VK2-28,1, VK2-28,5, VK3-11,0, VK3-11,2, VK3-11,6, VK3-11,14, VK3-15,0, VK3-15,8, VK3-15,10, VK3-20,0, VK3-20,1, VK3-20,4, VK3-20,5, VK4-01,0, VK4-01,4, VK4-01,20, и любой их комбинации.

[541] В некоторых аспектах антитело к FIXz или его антигенсвязывающая часть содержат VH и VL, где VH содержит аминокислотную последовательность, на по меньшей мере 70%, по

меньшей мере 80%, по меньшей мере 90%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 96%, по меньшей мере 97%, по меньшей мере 98%, по меньшей мере 99% или 100% идентичную SEQ ID NO: 185, и VL содержит аминокислотную последовательность, на по меньшей мере 70%, по меньшей мере 80%, по меньшей мере 90%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 96%, по меньшей мере 97%, по меньшей мере 98%, по меньшей мере 99% или 100% идентичную SEQ ID NO: 371 (VN и VL антитела ВІІВ-9-578, соответственно).

Молекулы, связывающиеся с FXz

[542] Настоящее изобретение предусматривает молекулы, связывающиеся с FX, например, антитела к FX или молекулы, содержащие их FX-связывающие фрагменты, которые специфически связывают FX. В некоторых аспектах настоящего изобретения раскрыты FX-связывающие молекулы, например, антитела к FX или молекулы, содержащие их FX-связывающие фрагменты, предпочтительно связывают зимоген FX (FXz) (называемые в настоящем описании как "антитело к FXz").

[543] Фактор X представляет собой витамин К-зависимый гликопротеин с молекулярной массой 58,5 кДа, который выделяется из клеток печени в плазму в виде зимогена. Первоначально фактор X вырабатывается в виде препропептида с сигнальным пептидом, состоящим в общей сложности из 488 аминокислот. Аминокислотная последовательность зимогена FX (FXz) представлена ниже (сигнальная последовательность (1-23) подчеркнута, а пропептид (24-40) выделен жирным шрифтом):

MGRPLHLVLLSASLAGLLLLGES**LFIRREQANNILARV**TRANSFLEEMKKGHLERECME
ETCSYEEAREVFEDSDKTNEFWNKYKDGQDQCE TSPCQNQGKCKDGLGEYTCTCLEGFEGKNCEL
FTRKLCSLDNGDCDQFCHEEQNSVVCSCARGYTLADNGKACIPTGPYPCGKQTLERRKRSVAQA
TSSSGEAPDSITWKPYDAADLDPTENPFDLLDFNQTQPERGDNNLTRIVGGQECKDGEC PWQAL
LINEENEGFCGGTILSEFYILTAANCLYQAKRFKVRVGDRNTEQEEGGGEAVHEVEVVIKHNRF
KETYDFDIAVLRRLKTPITFRMNVAPACLPERDWAESTLMTQKTGIVSGFGRTHEKGRQSTR LKM
LEVPIYVDRNSCKLSSSFIITQNMFCAGYDTKQEDACQGDSSGPHVTRFKDITYFVTGIVSWGEGC
ARKGKYGIYTKVTAFLKWIDRSMKTRGLPKAKSHAPEVITSSPLK (SEQ ID NO:765)

[544] Сигнальный пептид отщепляется сигнальной пептидазой во время экспорта в эндоплазматический ретикулум. Последовательность пропептида отщепляется после гамма-

карбоксилирования в первых 11 остатках глутаминовой кислоты на N-конце зрелой N-концевой цепи. Дальнейшая стадия обработки происходит путем расщепления между Arg182 и Ser183. Такой этап обработки также приводит одновременно к делеции трипептида Arg180-Lys181-Arg182. Полученный в результате секретируемый фактор X зимоген состоит из N-концевой легкой цепи из 139 аминокислот (M, 16200) (т. е. аминокислоты 41-179 из SEQ ID NO: 765) и C-концевой тяжелой цепи из 306 аминокислот (M, 42000) (т. е. аминокислоты 183-488 из SEQ ID NO: 765), которые ковалентно связаны через дисульфидный мостик между Cys172 и Cys342. Дальнейшие этапы посттрансляционной обработки включают β -гидроксилирование Asp103, а также гликозилирование N- и O-типа.

[545] Зимоген FX может быть расщеплен в его тяжелой цепи между Arg234 и Ile235 (соответствует SEQ ID NO: 765) посредством фактора IXa и, следовательно, становиться активированным после высвобождения активационного пептида.

[546] Термин "зимоген FX" может использоваться в данном документе взаимозаменяемо с "FXz", "предшественник FX", "неактивированный FX", "отличный от активированного FX" или "отличный от активированного предшественник FX". В одном варианте осуществления зимоген FX (FIXz) включает в себя неактивированный предшественник FX, в котором активационный пептид (например, активационный пептид с 52 аминокислотами, которые представлены в виде аминокислот 183-234 из SEQ ID NO: 765 (нумерация на основании зрелых белков) не отщеплен от предшественника. FIX зимоген может включать любые встречающиеся в природе или сконструированные варианты. Неограничивающий пример зимогена FX показан в SEQ ID NO: 765. В другом варианте осуществления зимоген FX представляет собой неактивируемый FX (FXn), который сконструирован так, чтобы быть неактивным в присутствии фактора FIXa. Примером неактивируемого FX может быть FX, несущий аргинин в мутации аланина в положении 194 (нумерация на основании зрелых белков), с предотвращением его активации и поддержанием фактора X в форме зимогена (FXz). Зимоген FX может необязательно содержать сигнальный пептид и/или пропептид.

[547] Термин "активированный FX" может использоваться в

данном документе взаимозаменяемо с "FXa". В одном варианте осуществления активированный FX представляет собой встречающийся в природе FXa дикого типа (также называемый в данном документе "FXa дикого типа"). В другом варианте осуществления FXa содержит не встречающийся в природе FXa, например конформационный вариант FXa. Например, FXa может представлять собой FXa-SM, который сконструирован так, чтобы иметь конформацию, аналогичную FXa, связанного с субстратом. В конкретном варианте осуществления FXa-SM представляет собой активированный FX с имитатором субстрата, ковалентно связанным с активным сайтом.

[548] В настоящем изобретении предусмотрены антитело (например, выделенное антитело) или его антигенсвязывающая часть, которые специфически связываются с FXz, где антитело к FX или его антигенсвязывающая часть предпочтительно связываются с FXz в присутствии FXz и FXa. В одном варианте осуществления FXa представляет собой FXa, ковалентно присоединенный к имитатору субстрата (т. е. Glu-Gly-Arg-хлорметилкетону (EGR-CMK)).

[549] В некоторых аспектах антитело к FXz или его антигенсвязывающая часть связываются с FXz с более высокой аффинностью связывания, чем аффинность связывания антитела или его антигенсвязывающей части с FXa. Настоящее изобретение также предусматривает выделенное антитело к FX или его антигенсвязывающую часть, которые связываются с FXz с более высокой аффинностью связывания, чем аффинность связывания антитела или его антигенсвязывающей части с FXa.

[550] В некоторых аспектах антитело к FXz или его антигенсвязывающая часть связываются с FXz с K_D , составляющей приблизительно 100 нМ или меньше, приблизительно 95 нМ или меньше, приблизительно 90 нМ или меньше, приблизительно 85 нМ или меньше, приблизительно 80 нМ или меньше, приблизительно 75 нМ или меньше, приблизительно 70 нМ или меньше, приблизительно 65 нМ или меньше, приблизительно 60 нМ или меньше, приблизительно 55 нМ или меньше, приблизительно 50 нМ или меньше, приблизительно 45 нМ или меньше, приблизительно 40 нМ или меньше, приблизительно 35 нМ или меньше, приблизительно 30 нМ или меньше, приблизительно 25 нМ или меньше, приблизительно

20 нМ или меньше, приблизительно 15 нМ или меньше, приблизительно 10 нМ или меньше, приблизительно 5 нМ или меньше или приблизительно 1 нМ или меньше, как определено с помощью анализа BLI.

[551] В других вариантах осуществления антитело к FXz или его антигенсвязывающая часть связываются с FXz с K_D , составляющей приблизительно 10 нМ или меньше, приблизительно 9 нМ или меньше, приблизительно 8 нМ или меньше, приблизительно 7 нМ или меньше, приблизительно 6 нМ или меньше, приблизительно 5 нМ или меньше, приблизительно 4 нМ или меньше, приблизительно 3 нМ или меньше, приблизительно 2 нМ или меньше, приблизительно 1 нМ или меньше, приблизительно 0,5 нМ или меньше, приблизительно 0,2 нМ или меньше, приблизительно 0,1 нМ или меньше или приблизительно 0,05 нМ или меньше. В других вариантах осуществления антитело к FXz или его антигенсвязывающая часть связываются с FXz с K_D , составляющей от 1 нМ до 100 нМ, от 1 нМ до 90 нМ, от 1 нМ до 80 нМ, от 1 нМ до 70 нМ, 1 нМ до 60 нМ, от 1 нМ до 50 нМ, от 1 нМ до 40 нМ, от 1 нМ до 30 нМ, от 1 нМ до 20 нМ, от 1 нМ до 10 нМ, от 0,1 нМ до 100 нМ, от 0,1 нМ до 90 нМ, от 0,1 нМ до 80 нМ, от 0,1 нМ до 70 нМ, от 0,1 нМ до 60 нМ, от 0,1 нМ до 50 нМ, от 0,1 нМ до 40 нМ, от 0,1 нМ до 30 нМ, от 0,1 нМ до 20 нМ, от 0,1 нМ до 10 нМ или от 0,1 нМ до 1 нМ.

[552] В некоторых аспектах антитело к FXz или его антигенсвязывающая часть перекрестно конкурируют с эталонным антителом, выбранным из группы, состоящей из антител, представленных на **фиг. 12А** и **фиг. 12В**. В некоторых аспектах антитело к FXz или его антигенсвязывающая часть связываются с тем же эпитопом, что и эталонное антитело, выбранное из группы, состоящей из антител, представленных на **фиг. 12А** и **фиг. 12В**. В некоторых аспектах антитело к FXz или его антигенсвязывающая часть связываются с тем же эпитопом, что и эталонное антитело, выбранное из группы, состоящей из ВІІВ-12-915, ВІІВ-12-917, ВІІВ-12-932 и любой их комбинации.

[553] В некоторых аспектах антитело к FXz или его антигенсвязывающая часть связываются с антигенсвязывающим участком (например, эпитопом), который фактически совпадает с

антигенсвязывающим участком любого антитела к FXz или его антигенсвязывающей части, раскрытых в данном документе. В некоторых аспектах антитело к FXz или его антигенсвязывающая часть связываются с антигенсвязывающим участком (например, эпитопом), который перекрывается с антигенсвязывающим участком (например, эпитопом) антитела к FXz или его антигенсвязывающей части, раскрытых в данном документе.

[554] В некоторых аспектах антитело к FXz или его антигенсвязывающая часть содержат CDR1 VH, CDR2 VH и CDR3 VH, где последовательность CDR3 VH предусматривает

последовательность CDR3 VH, идентичную последовательности CDR3 VH, выбранной из группы, состоящей из последовательностей CDR3 VH, раскрытых на **фиг. 12A** или **фиг. 12B**; или

последовательность CDR3 VH, идентичную последовательности CDR3 VH, выбранной из группы, состоящей из последовательностей CDR3 VH, раскрытых на **фиг. 12A** или **фиг. 12B**, за исключением 1, 2 или 3 аминокислотных замен.

[555] В некоторых аспектах аминокислотные замены представляют собой консервативные аминокислотные замены и обратные мутации.

[556] В некоторых аспектах антитело к FXz или его антигенсвязывающая часть содержат CDR1 VH, CDR2 VH и CDR3 VH, где последовательность CDR3 VH предусматривает аминокислотную последовательность $ARX_1X_2X_3RX_4X_5X_6X_7FDX_8$ (SEQ ID NO: 766), где X_1 представляет собой G или L, X_2 представляет собой R или G, X_3 представляет собой F или Y, X_4 представляет собой P или G, X_5 представляет собой R или A, X_6 представляет собой G или S, X_7 представляет собой R или A, и X_8 представляет собой Y или I.

[557] В некоторых аспектах антитело к FXz или его антигенсвязывающая часть содержат CDR1 VH, CDR2 VH и CDR3 VH, где последовательность CDR3 VH состоит или состоит по сути из аминокислотной последовательности $ARX_1X_2X_3RX_4X_5X_6X_7FDX_8$ (SEQ ID NO: 766), где X_1 представляет собой G или L, X_2 представляет собой R или G, X_3 представляет собой F или Y, X_4 представляет собой P или G, X_5 представляет собой R или A, X_6 представляет собой G или S, X_7 представляет собой R или A, и X_8 представляет собой Y или I.

[558] В некоторых аспектах антитело к FXz или его антигенсвязывающая часть содержат CDR1 VH, CDR2 VH и CDR3 VH, где последовательность CDR3 VH предусматривает аминокислотную последовательность, выбранную из ARGRFRPRGRFDY (SEQ ID NO: 1575, BIIB-12-917), ARLGYRGASAFDI (SEQ ID NO: 1589, BIIB-12-932) или ARVGGGYANP (SEQ ID NO: 1573, BIIB-12-915).

[559] В некоторых аспектах антитело к FXz или его антигенсвязывающая часть содержат CDR1 VH, CDR2 VH и CDR3 VH, где последовательность CDR1 VH предусматривает

последовательность CDR1 VH, идентичную последовательности, выбранной из группы, состоящей из последовательностей CDR1 VH, раскрытых на **фиг. 12A** или **фиг. 12B**, или

последовательность CDR1 VH, идентичную последовательности, выбранной из группы, состоящей из последовательностей CDR1 VH, раскрытых на **фиг. 12A** или **фиг. 12B**, за исключением 1, 2 или 3 аминокислотных замен.

[560] В некоторых аспектах антитело к FXz или его антигенсвязывающая часть содержат CDR1 VH, CDR2 VH и CDR3 VH, где последовательность CDR2 VH предусматривает

последовательность CDR2 VH, идентичную последовательности, выбранной из группы, состоящей из последовательностей CDR2 VH, раскрытых на **фиг. 12A** или **фиг. 12B**, или

последовательность CDR2 VH, идентичную последовательности, выбранной из группы, состоящей из последовательностей CDR2 VH, раскрытых на **фиг. 12A** или **фиг. 12B**, за исключением 1, 2 или 3 аминокислотных замен.

[561] В некоторых аспектах антитело к FXz или его антигенсвязывающая часть содержат CDR1 VL, CDR2 VL и CDR3 VL, где последовательность CDR1 VL предусматривает

последовательность CDR1 VL, идентичную последовательности, выбранной из группы, состоящей из последовательностей CDR1 VL, раскрытых на **фиг. 12A** или **фиг. 12B**, или

последовательность CDR1 VL, идентичную последовательности, выбранной из группы, состоящей из последовательностей CDR1 VL, раскрытых на **фиг. 12A** или **фиг. 12B**, за исключением 1, 2 или 3 аминокислотных замен.

[562] В некоторых аспектах антитело к FXz или его антигенсвязывающая часть содержат CDR1 VL, CDR2 VL и CDR3 VL, где последовательность CDR2 VL предусматривает

последовательность CDR2 VL, идентичную последовательности, выбранной из группы, состоящей из последовательностей CDR2 VL, раскрытых на **фиг. 12А** или **фиг. 12В**, или

последовательность CDR2 VL, идентичную последовательности, выбранной из группы, состоящей из последовательностей CDR2 VL, раскрытых на **фиг. 12А** или **фиг. 12В**, за исключением 1, 2 или 3 аминокислотных замен.

[563] В некоторых аспектах антитело к FXz или его антигенсвязывающая часть содержат CDR1 VL, CDR2 VL и CDR3 VL, где последовательность CDR3 VL предусматривает

последовательность CDR3 VL, идентичную последовательности, выбранной из группы, состоящей из последовательностей CDR3 VL, раскрытых на **фиг. 12А** или **фиг. 12В**, или

последовательность CDR3 VL, идентичную последовательности, выбранной из группы, состоящей из последовательностей CDR3 VL, раскрытых на **фиг. 12А** или **фиг. 12В**, за исключением 1, 2 или 3 аминокислотных замен.

[564] В некоторых аспектах антитело к FXz или его антигенсвязывающая часть содержат CDR1 VL, CDR2 VL и CDR3 VL, где последовательность CDR3 VL состоит или состоит по сути из

последовательности CDR3 VL, идентичной последовательности, выбранной из группы, состоящей из последовательностей CDR3 VL, раскрытых на **фиг. 12А** или **фиг. 12В**, или

последовательности CDR3 VL, идентичной последовательности, выбранной из группы, состоящей из последовательностей CDR3 VL, раскрытых на **фиг. 12А** или **фиг. 12В**, за исключением 1, 2 или 3 аминокислотных замен.

[565] Настоящее изобретение также предусматривает выделенное антитело или его антигенсвязывающую часть, которые специфически связываются с FXz, содержащим CDR1 VH, CDR2 VH и CDR3 VH, а также CDR1 VL, CDR2 VL и CDR3 VL, где CDR1 VH, CDR2 VH и CDR3 VH, а также CDR1 VL, CDR2 VL и CDR3 VL предусматривают CDR1 VH, CDR2 VH и CDR3 VH, а также CDR1 VL, CDR2 VL и CDR3 VL

антитела к FXz, выбранного из группы, состоящей из ВІІВ-12-891, ВІІВ-12-892, ВІІВ-12-893, ВІІВ-12-895, ВІІВ-12-896, ВІІВ-12-897, ВІІВ-12-898, ВІІВ-12-899, ВІІВ-12-900, ВІІВ-12-901, ВІІВ-12-902, ВІІВ-12-903, ВІІВ-12-904, ВІІВ-12-905, ВІІВ-12-906, ВІІВ-12-907, ВІІВ-12-908, ВІІВ-12-909, ВІІВ-12-910, ВІІВ-12-911, ВІІВ-12-912, ВІІВ-12-913, ВІІВ-12-914, ВІІВ-12-915, ВІІВ-12-916, ВІІВ-12-917, ВІІВ-12-918, ВІІВ-12-919, ВІІВ-12-920, ВІІВ-12-921, ВІІВ-12-922, ВІІВ-12-923, ВІІВ-12-924, ВІІВ-12-926, ВІІВ-12-927, ВІІВ-12-928, ВІІВ-12-929, ВІІВ-12-930, ВІІВ-12-931, ВІІВ-12-932, ВІІВ-12-933, ВІІВ-12-934, ВІІВ-12-935, ВІІВ-12-936, ВІІВ-12-937, ВІІВ-12-1288, ВІІВ-12-1289, ВІІВ-12-1290, ВІІВ-12-1291, ВІІВ-12-1292, ВІІВ-12-1293, ВІІВ-12-1294, ВІІВ-12-1295, ВІІВ-12-1296, ВІІВ-12-1297, ВІІВ-12-1298, ВІІВ-12-1299, ВІІВ-12-1300, ВІІВ-12-1301, ВІІВ-12-1302, ВІІВ-12-1303, ВІІВ-12-1304, ВІІВ-12-1305, ВІІВ-12-1306, ВІІВ-12-1307, ВІІВ-12-1308, ВІІВ-12-1309, ВІІВ-12-1310, ВІІВ-12-1311, ВІІВ-12-1312, ВІІВ-12-1313, ВІІВ-12-1314, ВІІВ-12-1315, ВІІВ-12-1316, ВІІВ-12-1317, ВІІВ-12-1318, ВІІВ-12-1319, ВІІВ-12-1322, ВІІВ-12-1323, ВІІВ-12-1324, ВІІВ-12-1325, ВІІВ-12-1326, ВІІВ-12-1327, ВІІВ-12-1328, ВІІВ-12-1329, ВІІВ-12-1330, ВІІВ-12-1331, ВІІВ-12-1332, ВІІВ-12-1333, или ВІІВ-12-1334.

[566] В некоторых аспектах антитело к FXz или его антигенсвязывающая часть содержат последовательности CDR1 VH, CDR2 VH и CDR3 VH, содержащие SEQ ID NO: 1393, SEQ ID NO: 1483 и SEQ ID NO: 1573, соответственно (CDR VH антитела ВІІВ-12-915), и/или последовательности CDR1 VL, CDR2 VL и CDR3 VL, содержащие SEQ ID NO: 1663, SEQ ID NO: 1753 и SEQ ID NO: 1843, соответственно (CDR VL антитела ВІІВ-12-915).

[567] В некоторых аспектах антитело к FXz или его антигенсвязывающая часть содержат последовательности CDR1 VH, CDR2 VH и CDR3 VH, содержащие SEQ ID NO: 1395, SEQ ID NO: 1485 и SEQ ID NO: 1575, соответственно (CDR VH антитела ВІІВ-12-917), и/или последовательности CDR1 VL, CDR2 VL и CDR3 VL, содержащие SEQ ID NO: 1665, SEQ ID NO: 1755 и SEQ ID NO: 1845, соответственно (CDR VL антитела ВІІВ-12-917).

[568] В некоторых аспектах антитело к FXz или его антигенсвязывающая часть содержат последовательности CDR1 VH,

CDR2 VH и CDR3 VH, содержащие SEQ ID NO: 1409, SEQ ID NO: 1499 и SEQ ID NO: 1589, соответственно (CDR VH антитела BIIB-12-932), и/или последовательности CDR1 VL, CDR2 VL и CDR3 VL, содержащие SEQ ID NO: 1679, SEQ ID NO: 1769 и SEQ ID NO: 1859, соответственно (CDR VL антитела BIIB-12-932).

[569] В некоторых аспектах антитело к FXz или его антигенсвязывающая часть содержат VH и VL, где VH содержит аминокислотную последовательность, которая на по меньшей мере приблизительно 70%, по меньшей мере приблизительно 75%, по меньшей мере приблизительно 80%, по меньшей мере приблизительно 85%, по меньшей мере приблизительно 90%, по меньшей мере приблизительно 95%, по меньшей мере приблизительно 96%, по меньшей мере приблизительно 97%, по меньшей мере приблизительно 98%, по меньшей мере приблизительно 99% или приблизительно 100% идентична аминокислотной последовательности, выбранной из группы, состоящей из SEQ ID NOs: 377, 379, 381, 383, 385, 387, 389, 391, 393, 395, 397, 399, 401, 403, 405, 407, 409, 411, 413, 415, 417, 419, 421, 423, 425, 427, 429, 431, 433, 435, 437, 439, 441, 443, 445, 447, 449, 451, 453, 455, 457, 459, 461, 463, 465, 467, 469, 471, 473, 475, 477, 479, 481, 483, 485, 487, 489, 491, 493, 495, 497, 499, 501, 503, 505, 507, 509, 511, 513, 515, 517, 519, 521, 523, 525, 527, 529, 531, 533, 535, 537, 539, 541, 543, 545, 547, 549, 551, 553, и 555.

[570] В некоторых аспектах антитело к FXz или его антигенсвязывающая часть содержат VH и VL, где VL содержит аминокислотную последовательность, которая на по меньшей мере приблизительно 70%, по меньшей мере приблизительно 75%, по меньшей мере приблизительно 80%, по меньшей мере приблизительно 85%, по меньшей мере приблизительно 90%, по меньшей мере приблизительно 95%, по меньшей мере приблизительно 96%, по меньшей мере приблизительно 97%, по меньшей мере приблизительно 98%, по меньшей мере приблизительно 99% или приблизительно 100% идентична аминокислотной последовательности, выбранной из группы, состоящей из SEQ ID NOs: 565, 567, 569, 571, 573, 575, 579, 581, 583, 585, 587, 589, 591, 593, 595, 597, 599, 601, 603, 605, 607, 609, 611, 613, 615, 617, 619, 621, 623, 625, 627, 629,

631, 633, 635, 637, 639, 641, 643, 645, 647, 649, 651, 653, 655, 657, 659, 661, 663, 665, 667, 669, 671, 673, 675, 677, 679, 681, 683, 685, 687, 689, 691, 693, 695, 697, 699, 701, 703, 705, 707, 709, 711, 713, 715, 717, 719, 721, 723, 725, 727, 729, 731, 733, 735, 737, 739, 741, и 743.

[571] В некоторых аспектах антитело к FXz или его антигенсвязывающая часть содержат VN и VL, где

VN содержит аминокислотную последовательность, которая на по меньшей мере приблизительно 70%, по меньшей мере приблизительно 75%, по меньшей мере приблизительно 80%, по меньшей мере приблизительно 85%, по меньшей мере приблизительно 90%, по меньшей мере приблизительно 95%, по меньшей мере приблизительно 96%, по меньшей мере приблизительно 97%, по меньшей мере приблизительно 98%, по меньшей мере приблизительно 99% или приблизительно 100% идентична аминокислотной последовательности, выбранной из группы, состоящей из SEQ ID NOs: 377, 379, 381, 383, 385, 387, 389, 391, 393, 395, 397, 399, 401, 403, 405, 407, 409, 411, 413, 415, 417, 419, 421, 423, 425, 427, 429, 431, 433, 435, 437, 439, 441, 443, 445, 447, 449, 451, 453, 455, 457, 459, 461, 463, 465, 467, 469, 471, 473, 475, 477, 479, 481, 483, 485, 487, 489, 491, 493, 495, 497, 499, 501, 503, 505, 507, 509, 511, 513, 515, 517, 519, 521, 523, 525, 527, 529, 531, 533, 535, 537, 539, 541, 543, 545, 547, 549, 551, 553, и 555; и

VL содержит аминокислотную последовательность, которая на по меньшей мере приблизительно 70%, по меньшей мере приблизительно 75%, по меньшей мере приблизительно 80%, по меньшей мере приблизительно 85%, по меньшей мере приблизительно 90%, по меньшей мере приблизительно 95%, по меньшей мере приблизительно 96%, по меньшей мере приблизительно 97%, по меньшей мере приблизительно 98%, по меньшей мере приблизительно 99% или приблизительно 100% идентична аминокислотной последовательности, выбранной из группы, состоящей из 565, 567, 569, 571, 573, 575, 579, 581, 583, 585, 587, 589, 591, 593, 595, 597, 599, 601, 603, 605, 607, 609, 611, 613, 615, 617, 619, 621, 623, 625, 627, 629, 631, 633, 635, 637, 639, 641, 643, 645, 647,

649, 651, 653, 655, 657, 659, 661, 663, 665, 667, 669, 671, 673, 675, 677, 679, 681, 683, 685, 687, 689, 691, 693, 695, 697, 699, 701, 703, 705, 707, 709, 711, 713, 715, 717, 719, 721, 723, 725, 727, 729, 731, 733, 735, 737, 739, 741, и 743.

[572] В определенных вариантах осуществления антитело к F1Xa содержит переменную область тяжелой цепи из конкретного гена тяжелой цепи иммуноглобулина зародышевого типа, и/или переменную область легкой цепи из конкретного гена легкой цепи иммуноглобулина зародышевого типа. В некоторых вариантах осуществления последовательность VH антитела к F1Xa может быть получена из любой из последовательностей V, D или J зародышевого типа, и/или последовательность VL антитела к F1Xa может быть получена из любой из каппа- или лямбда-последовательности зародышевого типа.

[573] Как показано в данном документе, были получены человеческие антитела, специфические в отношении F1Xa, которые содержат переменную область тяжелой цепи, которая является продуктом человеческого гена зародышевого типа или получена от него. Соответственно, предусмотрено антитело к FXz или его антигенсвязывающая часть, содержащие VH и VL, где VH получена из последовательности зародышевого типа VH1-18, VH1-46, VH3-21, VH3-23, VH3-30, VH4-31, VH4-39, VH4-0B, или VH5-51. В некоторых аспектах антитело к FXz или его антигенсвязывающая часть содержат VH и VL, где VL получена из последовательности зародышевого типа VK1-05, VK1-12, VK1-39, VK2-28, VK3-11, VK3-15, VK3-20 или VK4-01. В некоторых аспектах антитело к FXz или его антигенсвязывающая часть содержат VH и VL, где VH получена из последовательности зародышевого типа VH1-18,0, VH1-18,1, VH1-18,8, VH1-46,0, VH1-46,4, VH1-46,5, VH1-46,6, VH1-46,7, VH1-46,8, VH1-46,9, VH3-21,0, VH3-23,0, VH3-23,2, VH3-23,6, VH3-30,0, VH4-31,5, VH4-39,0, VH4-39,5, VH4-0B.4, или VH5-51,1,, и VL получена из последовательности зародышевого типа VK1-05,6, VK1-05,12, VK1-12,0, VK1-12,4, VK1-12,7, VK1-12,10, VK1-12,15, VK1-39,0, VK1-39,3, VK1-39,15, VK2-28,0, VK2-28,1, VK2-28,5, VK3-11,0, VK3-11,2, VK3-11,6, VK3-11,14, VK3-15,0, VK3-15,8, VK3-15,10, VK3-20,0, VK3-20,1, VK3-20,4, VK3-20,5, VK4-01,0,

VK4-01,4, VK4-01,20. В некоторых аспектах VH и/или VL получены из их соответствующих зародышевых линий с помощью оптимизации по аффинности.

[574] Антитела, описанные в данном документе, включают антитела, содержащие переменную область тяжелой цепи, которая является продуктом или получена от одного из вышеперечисленных генов VH человека зародышевого типа, а также содержащие переменную область легкой цепи, которая является продуктом или получена от одного из вышеперечисленных генов VK человека зародышевого типа, как показано на фигурах.

[575] Как используется в данном документе, человеческое антитело содержит переменные области тяжелой и легкой цепей, которые являются "продуктом" или "получены из" конкретной последовательности зародышевого типа, если переменные области антитела получены из системы, в которой используются гены иммуноглобулина человека зародышевого типа. Такие системы включают в себя иммунизацию трансгенной мыши, несущей гены иммуноглобулина человека, представляющим интерес антигеном, или скрининг библиотеки генов иммуноглобулина человека, представленной на фаге с представляющим интерес антигеном. Человеческое антитело, которое является "продуктом" или "полученным из" последовательности иммуноглобулина человека зародышевого типа, можно идентифицировать как таковое путем сравнения аминокислотной последовательности человеческого антитела с аминокислотными последовательностями иммуноглобулина человека зародышевого типа и выбора последовательности иммуноглобулина человека зародышевого типа, которая наиболее близка по последовательности (т. е. имеет наибольший % идентичности) к последовательности человеческого антитела. Человеческое антитело, которое является "продуктом" или "получено из" конкретной последовательности иммуноглобулина человека зародышевого типа, может содержать аминокислотные различия по сравнению с последовательностью зародышевого типа, например, вследствие встречающихся в природе соматических мутаций или преднамеренного введения сайт-направленной мутации. Однако выбранное человеческое антитело, как правило, на по

меньшей мере 90% идентично по аминокислотным последовательностям аминокислотной последовательности, кодируемой геном иммуноглобулина человека зародышевого типа, и содержит аминокислотные остатки, которые идентифицируют человеческое антитело как являющееся человеческим по сравнению с аминокислотными последовательностями иммуноглобулина зародышевого типа других видов (например, мышинной последовательности зародышевого типа). В отдельных случаях аминокислотная последовательность человеческого антитела может являться на по меньшей мере 95% или даже на по меньшей мере 96%, 97%, 98% или 99% идентичной аминокислотной последовательности, кодируемой геном иммуноглобулина зародышевого типа. Как правило, человеческое антитело, полученное из конкретной последовательности человека зародышевого типа, будет проявлять не более 10 аминокислотных отличий от аминокислотной последовательности, кодируемой геном иммуноглобулина человека зародышевого типа. В некоторых случаях человеческое антитело может демонстрировать не более 5 или даже не более 4, 3, 2 или 1 аминокислотного отличия от аминокислотной последовательности, кодируемой геном иммуноглобулина зародышевого типа.

[576] В некоторых аспектах антитело к FXz или его антигенсвязывающая часть содержат по меньшей мере одну VH, где VH содержит, состоит или состоит по сути из последовательности, выбранной из SEQ ID NO: 423, 427 или 455.

[577] В некоторых аспектах антитело к FXz или его антигенсвязывающая часть содержат по меньшей мере одну VL, где VL содержит, состоит или состоит по сути из последовательности, выбранной из SEQ ID NO: 611, 615 или 643.

[578] В некоторых аспектах антитело к FXz или его антигенсвязывающая часть содержат по меньшей мере одну VH и по меньшей мере одну VL, где

по меньшей мере одна VH содержит, состоит или состоит по сути из последовательности, выбранной из SEQ ID NO: 423, 427 или 455; и

по меньшей мере одна VL содержит, состоит или состоит по сути из последовательности, выбранной из SEQ ID NO: 611, 615 или

643.

[579] В некоторых аспектах антитело к FXz или его антигенсвязывающая часть содержат VN и VL, где

(b1) VN и VL содержат, состоят или состоят по сути из SEQ ID NO: 423 и 611, соответственно;

(b2) VN и VL содержат, состоят или состоят по сути из SEQ ID NO: 427 и 615, соответственно; или

(b3) VN и VL содержат, состоят или состоят по сути из SEQ ID NO: 455 и 643, соответственно.

[580] В некоторых аспектах антитело к FXz или его антигенсвязывающая часть содержат VN и VL, где VN содержит аминокислотную последовательность, на по меньшей мере 70%, по меньшей мере 80%, по меньшей мере 90%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 96%, по меньшей мере 97%, по меньшей мере 98%, по меньшей мере 99% или 100% идентичную SEQ ID NO: 423, и VL содержит аминокислотную последовательность, на по меньшей мере 70%, по меньшей мере 80%, по меньшей мере 90%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 96%, по меньшей мере 97%, по меньшей мере 98%, по меньшей мере 99% или 100% идентичную SEQ ID NO: 611.

[581] В некоторых аспектах антитело к FXz или его антигенсвязывающая часть содержат VN и VL, где VN содержит аминокислотную последовательность, на по меньшей мере 70%, по меньшей мере 80%, по меньшей мере 90%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 96%, по меньшей мере 97%, по меньшей мере 98%, по меньшей мере 99% или 100% идентичную SEQ ID NO: 427, и VL содержит аминокислотную последовательность, на по меньшей мере 70%, по меньшей мере 80%, по меньшей мере 90%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 96%, по меньшей мере 97%, по меньшей мере 98%, по меньшей мере 99% или 100% идентичную SEQ ID NO: 615.

[582] В некоторых аспектах антитело к FXz или его антигенсвязывающая часть содержат VN и VL, где VN содержит аминокислотную последовательность, на по меньшей мере 70%, по меньшей мере 80%, по меньшей мере 90%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 96%, по меньшей мере 97%, по меньшей мере 98%, по меньшей мере 99% или 100% идентичную SEQ ID NO: 455, и VL содержит аминокислотную последовательность, на по меньшей мере

70%, по меньшей мере 80%, по меньшей мере 90%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 96%, по меньшей мере 97%, по меньшей мере 98%, по меньшей мере 99% или 100% идентичную SEQ ID NO: 643.

[583] В определенных аспектах данное антитело к FXz или его антигенсвязывающая часть не проявляют выявляемого связывания с FXa. В других аспектах биспецифическая молекула по настоящему изобретению предусматривает антитело к FXz или его антигенсвязывающую часть, которые специфически связываются с FXz и не проявляют выявляемого связывания с FXa, и антитело к FIX, которое специфически связывается как с FIXz, так и с FIXa.

Молекулы, связывающие FXa

[584] В настоящем изобретении предусмотрены антитело (например, выделенному антителу) или его антигенсвязывающая часть, которые специфически связываются с активированным фактором X (FXa), где антитело или его антигенсвязывающая часть следовательно предпочтительно связываются с FXa в присутствии FXz и FXa. В одном варианте осуществления FXa представляет собой FXa, ковалентно присоединенный к имитатору субстрата (т. е., EGR-СМК).

[585] В некоторых аспектах антитело к FXa или его антигенсвязывающая часть связываются с FXa с более высокой аффинностью связывания, чем аффинность связывания антитела или его антигенсвязывающей части с FXz. В настоящем изобретении также предусмотрены выделенное антитело к FX или его антигенсвязывающая часть, которые связываются с FXa с более высокой аффинностью связывания, чем аффинность связывания антитела или его антигенсвязывающей части с FXz.

[586] В некоторых аспектах антитело к FXa или его антигенсвязывающая часть связываются с FXa с K_D , составляющей приблизительно 100 нМ или меньше, приблизительно 95 нМ или меньше, приблизительно 90 нМ или меньше, приблизительно 85 нМ или меньше, приблизительно 80 нМ или меньше, приблизительно 75 нМ или меньше, приблизительно 70 нМ или меньше, приблизительно 65 нМ или меньше, приблизительно 60 нМ или меньше, приблизительно 55 нМ или меньше, приблизительно 50 нМ или меньше, приблизительно 45 нМ или меньше, приблизительно 40 нМ

или меньше, приблизительно 35 нМ или меньше, приблизительно 30 нМ или меньше, приблизительно 25 нМ или меньше, приблизительно 20 нМ или меньше, приблизительно 15 нМ или меньше, приблизительно 10 нМ или меньше, приблизительно 5 нМ или меньше или приблизительно 1 нМ или меньше, как определено с помощью анализа BLI.

[587] В других вариантах осуществления антитело к FXa или его антигенсвязывающая часть связываются с FXa с K_D, составляющей приблизительно 10 нМ или меньше, приблизительно 9 нМ или меньше, приблизительно 8 нМ или меньше, приблизительно 7 нМ или меньше, приблизительно 6 нМ или меньше, приблизительно 5 нМ или меньше, приблизительно 4 нМ или меньше, приблизительно 3 нМ или меньше, приблизительно 2 нМ или меньше, приблизительно 1 нМ или меньше, приблизительно 0,5 нМ или меньше, приблизительно 0,2 нМ или меньше, приблизительно 0,1 нМ или меньше или приблизительно 0,05 нМ или меньше. В других вариантах осуществления антитело к FXa или его антигенсвязывающая часть связываются с FXa с K_D, составляющей от 1 нМ до 100 нМ, от 1 нМ до 90 нМ, от 1 нМ до 80 нМ, от 1 нМ до 70 нМ, 1 нМ до 60 нМ, от 1 нМ до 50 нМ, от 1 нМ до 40 нМ, от 1 нМ до 30 нМ, от 1 нМ до 20 нМ, от 1 нМ до 10 нМ, от 0,1 нМ до 100 нМ, от 0,1 нМ до 90 нМ, от 0,1 нМ до 80 нМ, от 0,1 нМ до 70 нМ, от 0,1 нМ до 60 нМ, от 0,1 нМ до 50 нМ, от 0,1 нМ до 40 нМ, от 0,1 нМ до 30 нМ, от 0,1 нМ до 20 нМ, от 0,1 нМ до 10 нМ или от 0,1 нМ до 1 нМ.

[588] В некоторых аспектах антитело к FXa или его антигенсвязывающая часть перекрестно конкурируют с эталонным антителом, выбранным из группы, состоящей из антител, представленных на **фиг. 12С**. В некоторых аспектах антитело к FXa или его антигенсвязывающая часть связываются с тем же эпитопом, что и эталонное антитело, выбранное из группы, состоящей из антител, представленных на **фиг. 12С**. В некоторых аспектах антитело к FXa или его антигенсвязывающая часть связываются с тем же эпитопом, что и эталонное антитело, которое представляет собой VIIB-12-925.

[589] В некоторых аспектах антитело к FXa или его антигенсвязывающая часть связываются с антигенсвязывающим

участком (например, эпитопом), который по существу совпадает с антигенсвязывающим участком любого антитела к FХa или его антигенсвязывающей части, раскрытых в данном документе. В некоторых аспектах антитело к FХa или его антигенсвязывающая часть связываются с антигенсвязывающим участком (например, эпитопом), который перекрывается с антигенсвязывающим участком (например, эпитопом) антитела к FХa или его антигенсвязывающей части, раскрытых в данном документе.

[590] В некоторых аспектах антитело к FХa или его антигенсвязывающая часть содержат CDR1 VH, CDR2 VH и CDR3 VH, где последовательность CDR3 VH предусматривает

последовательность CDR3 VH, идентичную последовательности CDR3 VH, выбранной из группы, состоящей из последовательностей CDR3 VH, раскрытых на **фиг. 12С**, или

последовательность CDR3 VH, идентичную последовательности CDR3 VH, выбранной из группы, состоящей из последовательностей CDR3 VH, раскрытых на **фиг. 12С**, за исключением 1, 2 или 3 аминокислотных замен.

[591] В некоторых аспектах аминокислотные замены представляют собой консервативные аминокислотные замены и обратные мутации.

[592] В некоторых аспектах антитело к FХa или его антигенсвязывающая часть содержат CDR1 VH, CDR2 VH и CDR3 VH, где последовательность CDR3 VH предусматривает аминокислотную последовательность, изложенную под (SEQ ID NO: 1919, ВІІВ-12-925).

[593] В некоторых аспектах антитело к FХa или его антигенсвязывающая часть содержат CDR1 VH, CDR2 VH и CDR3 VH, где последовательность CDR1 VH предусматривает

последовательность CDR1 VH, идентичную последовательности, выбранной из группы, состоящей из последовательностей CDR1 VH, раскрытых на **фиг. 12С**, или

последовательность CDR1 VH, идентичную последовательности, выбранной из группы, состоящей из последовательностей CDR1 VH, раскрытых на **фиг. 12С**, за исключением 1, 2 или 3 аминокислотных замен.

[594] В некоторых аспектах антитело к FХa или его антигенсвязывающая часть содержат CDR1 VH, CDR2 VH и CDR3 VH, где последовательность CDR2 VH предусматривает

последовательность CDR2 VH, идентичную последовательности, выбранной из группы, состоящей из последовательностей CDR2 VH, раскрытых на **фиг. 12С**, или

последовательность CDR2 VH, идентичную последовательности, выбранной из группы, состоящей из последовательностей CDR2 VH, раскрытых на **фиг. 12С**, за исключением 1, 2 или 3 аминокислотных замен.

[595] В некоторых аспектах антитело к FХa или его антигенсвязывающая часть содержат CDR1 VL, CDR2 VL и CDR3 VL, где последовательность CDR1 VL предусматривает

последовательность CDR1 VL, идентичную последовательности, выбранной из группы, состоящей из последовательностей CDR1 VL, раскрытых на **фиг. 12С**, или

последовательность CDR1 VL, идентичную последовательности, выбранной из группы, состоящей из последовательностей CDR1 VL, раскрытых на **фиг. 12С**, за исключением 1, 2 или 3 аминокислотных замен.

[596] В некоторых аспектах антитело к FХa или его антигенсвязывающая часть содержат CDR1 VL, CDR2 VL и CDR3 VL, где последовательность CDR2 VL предусматривает

последовательность CDR2 VL, идентичную последовательности, выбранной из группы, состоящей из последовательностей CDR2 VL, раскрытых на **фиг. 12С**, или

последовательность CDR2 VL, идентичную последовательности, выбранной из группы, состоящей из последовательностей CDR2 VL, раскрытых на **фиг. 12С**, за исключением 1, 2 или 3 аминокислотных замен.

[597] В некоторых аспектах антитело к FХa или его антигенсвязывающая часть содержат CDR1 VL, CDR2 VL и CDR3 VL, где последовательность CDR3 VL предусматривает

последовательность CDR3 VL, идентичную последовательности, выбранной из группы, состоящей из последовательностей CDR3 VL, раскрытых на **фиг. 12С**, или

последовательность CDR3 VL, идентичную последовательности, выбранной из группы, состоящей из последовательностей CDR3 VL, раскрытых на **фиг. 12С**, за исключением 1, 2 или 3 аминокислотных замен.

[598] В некоторых аспектах антитело к FХa или его антигенсвязывающая часть содержат CDR1 VL, CDR2 VL и CDR3 VL, где последовательность CDR3 VL состоит или состоит по сути из

последовательности CDR3 VL, идентичной последовательности, выбранной из группы, состоящей из последовательностей CDR3 VL, раскрытых на **фиг. 12С**, или

последовательности CDR3 VL, идентичной последовательности, выбранной из группы, состоящей из последовательностей CDR3 VL, раскрытых на **фиг. 12С**, за исключением 1, 2 или 3 аминокислотных замен.

[599] В настоящем изобретении также предусмотрены выделенное антитело или его антигенсвязывающая часть, которые связываются с FХa, содержащим CDR1 VH, CDR2 VH и CDR3 VH, а также CDR1 VL, CDR2 VL и CDR3 VL, где CDR1 VH, CDR2 VH и CDR3 VH, а также CDR1 VL, CDR2 VL и CDR3 VL содержат CDR1 VH, CDR2 VH и CDR3 VH, а также CDR1 VL, CDR2 VL и CDR3 VL антитела к FХa, выбранного из группы, состоящей из BIIB-12-894, BIIB-12-925, BIIB-12-1320 или BIIB-12-1321.

[600] В некоторых аспектах антитело к FХa или его антигенсвязывающая часть содержат последовательности CDR1 VH, CDR2 VH и CDR3 VH, содержащие SEQ ID NO: 1911, SEQ ID NO: 1915 и SEQ ID NO: 1919, соответственно, и/или последовательности CDR1 VL, CDR2 VL и CDR3 VL, содержащие SEQ ID NO: 1923, SEQ ID NO: 1927 и SEQ ID NO: 1931, соответственно.

[601] В некоторых аспектах антитело к FХa или его антигенсвязывающая часть содержат VH и VL, где VH содержит аминокислотную последовательность, которая на по меньшей мере приблизительно 70%, по меньшей мере приблизительно 75%, по меньшей мере приблизительно 80%, по меньшей мере приблизительно 85%, по меньшей мере приблизительно 90%, по меньшей мере приблизительно 95%, по меньшей мере приблизительно 96%, по меньшей мере приблизительно 97%, по меньшей мере приблизительно

98%, по меньшей мере приблизительно 99% или приблизительно 100% идентична аминокислотной последовательности, выбранной из группы, состоящей из SEQ ID NO: 557, 559, 561 и 563.

[602] В некоторых аспектах антитело к FХa или его антигенсвязывающая часть содержат VН и VL, где VЛ содержит аминокислотную последовательность, которая на по меньшей мере приблизительно 70%, по меньшей мере приблизительно 75%, по меньшей мере приблизительно 80%, по меньшей мере приблизительно 85%, по меньшей мере приблизительно 90%, по меньшей мере приблизительно 95%, по меньшей мере приблизительно 96%, по меньшей мере приблизительно 97%, по меньшей мере приблизительно 98%, по меньшей мере приблизительно 99% или приблизительно 100% идентична аминокислотной последовательности, выбранной из группы, состоящей из SEQ ID NO: 745, 747, 749 и 751.

[603] В некоторых аспектах антитело к FХa или его антигенсвязывающая часть содержат VН и VЛ, где

VН содержит аминокислотную последовательность, которая на по меньшей мере приблизительно 70%, по меньшей мере приблизительно 75%, по меньшей мере приблизительно 80%, по меньшей мере приблизительно 85%, по меньшей мере приблизительно 90%, по меньшей мере приблизительно 95%, по меньшей мере приблизительно 96%, по меньшей мере приблизительно 97%, по меньшей мере приблизительно 98%, по меньшей мере приблизительно 99% или приблизительно 100% идентична аминокислотной последовательности, выбранной из группы, состоящей из SEQ ID NO: 557, 559, 561 и 563; и

VЛ содержит аминокислотную последовательность, которая на по меньшей мере приблизительно 70%, по меньшей мере приблизительно 75%, по меньшей мере приблизительно 80%, по меньшей мере приблизительно 85%, по меньшей мере приблизительно 90%, по меньшей мере приблизительно 95%, по меньшей мере приблизительно 96%, по меньшей мере приблизительно 97%, по меньшей мере приблизительно 98%, по меньшей мере приблизительно 99% или приблизительно 100% идентична аминокислотной последовательности, выбранной из группы, состоящей из SEQ ID NO: 745, 747, 749 и 751.

[604] В определенных вариантах осуществления антитело к F1Xa содержит переменную область тяжелой цепи из конкретного гена тяжелой цепи иммуноглобулина зародышевого типа, и/или переменную область легкой цепи из конкретного гена легкой цепи иммуноглобулина зародышевого типа. В некоторых вариантах осуществления последовательность VH антитела к F1Xa может быть получена из любой из последовательностей зародышевого типа V, D или J, и/или последовательность VL антитела к F1Xa может быть получена из любой из каппа- или лямбда-последовательности зародышевого типа.

[605] Как показано в данном документе, были получены антитела человека, специфические в отношении F1Xa, которые содержат переменную область тяжелой цепи, которая является продуктом человеческого гена зародышевого типа или получена от него. Соответственно, предусмотрены антитела к F1Xa или его антигенсвязывающая часть, содержащие VH и VL, где VH получена из последовательности зародышевого типа VH1-18, VH1-46, VH3-21, VH3-23, VH3-30, VH4-31, VH4-39, VH4-0B, или VH5-51. В некоторых аспектах антитело к F1Xa или его антигенсвязывающая часть содержат VH и VL, где VL получена из последовательности зародышевого типа VK1-05, VK1-12, VK1-39, VK2-28, VK3-11, VK3-15, VK3-20, или VK4-01. В некоторых аспектах антитело к F1Xa или его антигенсвязывающая часть содержат VH и VL, где VH получена из последовательности зародышевого типа VH1-18,0, VH1-18,1, VH1-18,8, VH1-46,0, VH1-46,4, VH1-46,5, VH1-46,6, VH1-46,7, VH1-46,8, VH1-46,9, VH3-21,0, VH3-23,0, VH3-23,2, VH3-23,6, VH3-30,0, VH4-31,5, VH4-39,0, VH4-39,5, VH4-0B.4, или VH5-51,1,, и VL получена из последовательности зародышевого типа VK1-05,6, VK1-05,12, VK1-12,0, VK1-12,4, VK1-12,7, VK1-12,10, VK1-12,15, VK1-39,0, VK1-39,3, VK1-39,15, VK2-28,0, VK2-28,1, VK2-28,5, VK3-11,0, VK3-11,2, VK3-11,6, VK3-11,14, VK3-15,0, VK3-15,8, VK3-15,10, VK3-20,0, VK3-20,1, VK3-20,4, VK3-20,5, VK4-01,0, VK4-01,4, VK4-01,20. В некоторых аспектах VH и/или VL получены из их соответствующих зародышевых линий посредством оптимизации по аффинности.

[606] В некоторых аспектах антитело к F1Xa или его

антигенсвязывающая часть содержат VH и VL, где VH содержит аминокислотную последовательность, на по меньшей мере 70%, по меньшей мере 80%, по меньшей мере 90%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 96%, по меньшей мере 97%, по меньшей мере 98%, по меньшей мере 99% или 100% идентичную SEQ ID NO: 559, и VL содержит аминокислотную последовательность, на по меньшей мере 70%, по меньшей мере 80%, по меньшей мере 90%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 96%, по меньшей мере 97%, по меньшей мере 98%, по меньшей мере 99% или 100% идентичную SEQ ID NO: 747.

Типичные аспекты

[607] Определенные аспекты настоящего изобретения относятся к антителу к FIX (например, антителу к FIXa или антителу к FIXz) и антителу к FX (например, антителу к FXa или антителу к FXz), раскрытым в данном документе, содержащим последовательности CDR VH и VL, раскрытые в данном документе, все же содержат каркасные последовательности, отличающиеся от антител, раскрытых в данном документе. Такие каркасные последовательности могут быть получены из общедоступных баз данных ДНК или опубликованных ссылок, которые включают последовательности генов антител зародышевого типа. Например, последовательности ДНК зародышевого типа для генов варибельной области тяжелой и легкой цепей человека можно найти в базе данных последовательностей зародышевого типа человека "VBase" (доступной в Интернете по адресу www.mrc-sre.cam.ac.uk/vbase), а также Kabat, E. A., et al. (1991) Sequences of Proteins of Immunological Interest, Fifth Edition, U.S. Department of Health and Human Services, NIH Publication No. 91-3242; Tomlinson, I. M., et al. (1992) "The Repertoire of Human Germline VH Sequences Reveals about Fifty Groups of VH Segments with Different Hypervariable Loops" Mol. Biol. 227:776-798 и Cox, J. P. L. et al. (1994) "A Directory of Human Germ-line VH Segments Reveals a Strong Bias in their Usage" Eur. J. Immunol. 24:827-836; содержание каждого из которых включено в данный документ посредством ссылки.

[608] Иллюстративными каркасными последовательностями для применения в антителах, описанных в данном документе, являются те, которые структурно аналогичны каркасным последовательностям,

используемым антителами, описанными в данном документе. Последовательности CDR1, 2 и 3 VH и последовательности CDR1, 2 и 3 VL могут быть привиты на каркасные области, которые имеют идентичную последовательность, которая обнаружена в гене иммуноглобулина зародышевого типа, от которого происходит каркасная последовательность, или последовательности CDR могут быть привиты на каркасные области, которые содержат одну или несколько мутаций по сравнению с последовательностями зародышевого типа. Например, было обнаружено, что в некоторых случаях выгодно мутировать остатки в каркасных областях для поддержания или усиления антигенсвязывающей способности антитела (см., например, патенты США № 5530101; 5585089; 5693762 и 6180370, выданные Queen et al).

[609] Сконструированные антитела, описанные в данном документе, включают те, в которых были сделаны модификации в каркасных остатках в VH и/или VL, например для улучшения свойств антитела. Как правило, такие модификации каркасной области осуществляют для снижения иммуногенности антитела. Например, один из подходов заключается в том, чтобы "с помощью обратной мутации" переместить один или несколько каркасных остатков в соответствующую последовательность зародышевого типа. Более конкретно, антитело, которое подверглось соматической мутации, может содержать каркасные остатки, которые отличаются от последовательности зародышевого типа, из которой получено антитело. Такие остатки могут быть идентифицированы путем сравнения каркасных последовательностей антитела с последовательностями зародышевого типа, из которых получено антитело. Чтобы вернуть последовательности каркасной области в их конфигурацию зародышевого типа, соматические мутации могут быть "подвергнуты обратному мутированию" в последовательности зародышевого типа, например, с помощью сайт-направленного мутагенеза или ПЦР-опосредованного мутагенеза. Такие "подвергнутые обратному мутированию" антитела также должны быть охвачены. Другой тип модификации каркасной области включает в себя мутацию одного или нескольких остатков внутри каркасной области или даже внутри одной или нескольких областей CDR для

удаления Т-клеточных эпитопов, чтобы снизить тем самым потенциальную иммуногенность антитела. Данный подход также упоминается как "деиммунизация" и более подробно описан в публикации патента США № 20030153043 Carr et al.

[610] Другой тип модификации вариабельной области заключается в осуществлении мутации аминокислотных остатков в областях CDR1, CDR2 и/или CDR3 VH и/или VL, чтобы улучшить тем самым одно или несколько свойств связывания (например, аффинности) представляющего интерес антитела. Для введения мутации(-й) могут быть осуществлен сайт-направленный мутагенез или ПЦР-опосредованный мутагенез, и при этом эффект в отношении связывания антител или другое представляющее интерес функциональное свойство может быть оценено в анализах *in vitro* или *in vivo*, как описано в данном документе и представлено в примерах. В некоторых вариантах осуществления вводят консервативные модификации (как обсуждалось выше). Мутации могут представлять собой аминокислотные замены, добавления или делеции. Кроме того, как правило, в области CDR изменяют не более одного, двух, трех, четырех или пяти остатков.

[611] В некоторых аспектах остатки метионина в CDR антител могут быть окислены, что приводит к потенциальной химической деградации и последующему снижению активности антитела. Соответственно, также предусмотрены антитела к FIX/FX, которые имеют один или несколько метиониновых остатков в CDR тяжелой и/или легкой цепей, замененных аминокислотными остатками, которые не подвергнуты окислительной деградации. В одном варианте осуществления остатки метионина в CDR антител, раскрытых в данном документе, заменены аминокислотными остатками, которые не подвергнуты окислительной деградации. Точно так же сайты дезамидирования могут быть удалены из любого из антител, в частности в CDR.

[612] В определенных аспектах любое из антител к FIX (например, антител к FIXa или антител к FIXz) и антител к FX (например, антител к FXa или антител к FXz), раскрытых в данном документе, может представлять собой IgG. В некоторых аспектах IgG представляет собой IgG1, IgG2, IgG3, IgG4 или их вариант. В

некоторых аспектах любое из антител к FIX (например, антител к FIXa или антител к FIXz) и антител к FX (например, антител к FXa или антител к FXz), раскрытых в данном документе, представляет собой антитело IgG4. В некоторых аспектах антитело к FIX (например, антитело к FIXa или антитело к FIXz) и антитело к FX (например, антитело к FXa или антитело к FXz), раскрытые в данном документе, содержат не имеющие эффекторных функций Fc IgG4.

[613] В некоторых аспектах константная область тяжелой цепи или ее фрагмент антитела к FIX (например, антитела к FIXa или антитела к FIXz) или антитела к FX (например, антитела к FXa или антитела к FXz) представляет собой константную область IgG. В некоторых аспектах константная область IgG или ее фрагмент представляет собой константную область IgG1, IgG2, IgG3 или IgG4. В некоторых аспектах антитело к FIX (например, антитело к FIXa или антитело к FIXz) или антитело к FX (например, антитело к FXa или антитело к FXz) содержит VL, содержащую константную область легкой цепи (LC), где константная область LC представляет собой константную область каппа. В некоторых аспектах антитело к FIX (например, антитело к FIXa или антитело к FIXz) или антитело к FX (например, антитело к FXa или антитело к FXz) содержит VL, содержащую константную область легкой цепи (LC), где константная область LC представляет собой константную область лямбда.

[614] В некоторых аспектах антитело к FIX (например, антитело к FIXa или антитело к FIXz) или антитело к FX (например, антитело к FXa или антитело к FXz) содержит константную область тяжелой цепи (CH). В некоторых аспектах антитело к FIX (например, антитело к FIXa или антитело к FIXz) или антитело к FX (например, антитело к FXa или антитело к FXz) содержит домен CH1, домен CH2 или домен CH3.

[615] В некоторых аспектах его антигенсвязывающая часть к FIX или FX включает в себя Fab, Fab', F(ab')₂, Fv или одноцепочечный Fv (scFv). В других аспектах его антигенсвязывающая часть к FIX или FX включает в себя Fd, scFv, стабилизированный дисульфидными связями scFv, связанный

дисульфидными связями Fv, домен V-NAR, IgNar, интратело, IgG CH2, миниантитело, F(ab')₃, тетратело, триатело, диатело, однодоменное антитело, DVD-Ig, Fcab, mAb², (scFv)₂ или scFv-Fc.

[616] В некоторых аспектах антитело к FIX (например, антитело к FIXa или антитело к FIXz) или антитело к FX (например, антитело к FXa или антитело к FXz), раскрытые в данном документе, являются моноспецифическими. В других аспектах антитело к FIX (например, антитело к FIXa или антитело к FIXz) или антитело к FX (например, антитело к FXa или антитело к FXz) является биспецифическим, триспецифическим, тетраспецифическим и т. д. В других аспектах антитело к FIX (например, антитело к FIXa или антитело к FIXz) или антитело к FX (например, антитело к FXa или антитело к FXz) является мультиспецифическим. В некоторых аспектах антитело к FIX (например, антитело к FIXa или антитело к FIXz) или антитело к FX (например, антитело к FXa или антитело к FXz) является одновалентным, двухвалентным, трехвалентным, четырехвалентным и т. д. В еще других аспектах антитело к FIX (например, антитело к FIXa или антитело к FIXz) или антитело к FX (например, антитело к FXa или антитело к FXz) является поливалентным. В конкретных аспектах антитело к FIX (например, антитело к FIXa или антитело к FIXz) или антитело к FX (например, антитело к FXa или антитело к FXz) является двухвалентным, например, антителом, содержащим несколько специфических участков связывания антигена. В конкретных аспектах антитело к FIX (например, антитело к FIXa или антитело к FIXz) или антитело к FX (например, антитело к FXa или антитело к FXz) является биспецифическим, т. е. молекула может специфически связываться с двумя разными антигенами (например, два разных эпитопа на одной или разных молекулах). В некоторых конкретных аспектах антитело к FIX (например, антитело к FIXa или антитело к FIXz) или антитело к FX (например, антитело к FXa или антитело к FXz) является двухвалентным и биспецифическим, например, антителом, содержащим четыре двухсвязывающих участка, которые способны связываться с двумя разными антигенами (например, с двумя разными эпитопами на одной и той же или разных молекулах).

[617] В некоторых аспектах антитело к FIX (например, антитело к FIXa или антитело к FIXz) или антитело к FX (например, антитело к FXa или антитело к FXz), раскрытые в данном документе, представляет собой человеческое антитело, сконструированное антитело, химерное антитело, гуманизированное антитело или оптимизированное антитело. В некоторых аспектах оптимизированное антитело представляет собой оптимизированное по аффинности антитело. В некоторых аспектах антитело оптимизировано для требуемых физико-химических или функциональных свойств, например, увеличенного времени полужизни в плазме крови, низкой агрегации, термостабильности и т. д.

III. Биспецифические молекулы, связывающие FIXa/FXz

[618] В настоящем изобретении также предусмотрены биспецифические молекулы, характеризующиеся специфичностью в отношении FIX (например, антитела к FIXa или антигенсвязывающей части, раскрытых в данном документе, или антитела к FIXz или его антигенсвязывающей части, раскрытых в данном документе), связанную с молекулой, имеющей вторую специфичность связывания. Также представлены биспецифические молекулы, характеризующиеся специфичностью в отношении FX (например, антитела к FXz или его антигенсвязывающей части, раскрытых в данном документе, или антитела к FXa или его антигенсвязывающей части, раскрытых в данном документе), связанную с молекулой, имеющей вторую специфичность связывания. Также представлена биспецифическая молекула, характеризующаяся (i) специфичностью в отношении FIX (например, антитела к FIXa или его антигенсвязывающей части, раскрытых в данном документе, или антитела к FIXz или его антигенсвязывающей части, раскрытых в данном документе), связанную со (ii) специфичностью в отношении FXz (например, антитела к FXz или его антигенсвязывающей части, раскрытых в данном документе, или антитела к FXa или его антигенсвязывающей части, раскрытых в данном документе). Раскрытые в данном документе биспецифические молекулы не ограничиваются биспецифическими молекулами с иммуноглобулиновой укладкой или структурой, полученной из антитела, например путем перегруппировки доменов. Биспецифические молекулы, раскрытые в

данном документе, также включают в себя молекулярные каркасы, на которые могут быть привиты CDR, раскрытые в данном документе, или их комбинации (например, каркасы из фибронектина III или тенасцина-С).

[619] В некоторых аспектах биспецифическая молекула перекрестно конкурирует с эталонным биспецифическим антителом, где эталонное биспецифическое антитело содержит VH и VL антитела к FIXa, выбранного из группы, состоящей из антител к FIXa, представленных на **фиг. 3A**, и VH и VL антитела к FXz, выбранного из группы, состоящей из антител к FX, представленных на **фиг. 12A** и **фиг. 12B**. В других аспектах биспецифическая молекула перекрестно конкурирует с эталонным биспецифическим антителом, где эталонное биспецифическое антитело содержит VH и VL антитела к FIXa, выбранного из группы, состоящей из антител к FIXa, представленных на **фиг. 3B**, и VH и VL антитела к FXz, выбранного из группы, состоящей из антител к FXz, представленных на **фиг. 12A** и **фиг. 12B**. В некоторых аспектах биспецифическая молекула перекрестно конкурирует с эталонным биспецифическим антителом, где эталонное биспецифическое антитело содержит VH и VL антитела к FIXa, выбранного из группы, состоящей из антител к FIXa, представленных на **фиг. 3C**, и VH и VL антитела к FXz, выбранного из группы, состоящей из антител к FXz, представленных на **фиг. 12A** и **фиг. 12B**.

[620] В определенных аспектах биспецифическая молекула перекрестно конкурирует с эталонным биспецифическим антителом, где эталонное биспецифическое антитело содержит VH и VL антитела к FIXz, выбранного из группы, состоящей из антител к FIXz, представленных на **фиг. 3D**, и VH и VL антитела к FXz, выбранного из группы, состоящей из антител к FXz, представленных на **фиг. 12A** и **фиг. 12B**.

[621] В других аспектах настоящего изобретения предусмотрена биспецифическая молекула, перекрестно конкурирующая с эталонным биспецифическим антителом, где эталонное биспецифическое антитело содержит VH и VL антитела к FIXa, выбранного из группы, состоящей из антител к FIXa, представленных на **фиг. 3A**, и VH и VL антитела к FXa, выбранного

из группы, состоящей из антител к FХa, представленных на **фиг. 12С**. В некоторых вариантах осуществления биспецифическая молекула перекрестно конкурирует с эталонным биспецифическим антителом, где эталонное биспецифическое антитело содержит VH и VL антитела к FIXa, выбранного из группы, состоящей из антител к FIXa, представленных на **фиг. 3В**, и VH и VL антитела к FХa, выбранного из группы, состоящей из антител к FХa, представленных на **фиг. 12С**. В других вариантах осуществления биспецифическая молекула перекрестно конкурирует с эталонным биспецифическим антителом, где эталонное биспецифическое антитело содержит VH и VL антитела к FIXa, выбранного из группы, состоящей из антител к FIXa, представленных на **фиг. 3С**, и VH и VL антитела к FХa, выбранного из группы, состоящей из антител к FХa, представленных на **фиг. 12С**. В еще других вариантах осуществления биспецифическая молекула перекрестно конкурирует с эталонным биспецифическим антителом, где эталонное биспецифическое антитело содержит VH и VL антитела к FIXz, выбранного из группы, состоящей из антител к FIXz, представленных на **фиг. 3D**, и VH и VL антитела к FХa, выбранного из группы, состоящей из антител к FХa, представленных на **фиг. 12С**.

[622] В некоторых аспектах биспецифическая молекула связывается с таким же эпитопом, что и эталонное биспецифическое антитело, где эталонное биспецифическое антитело содержит VH и VL антитела к FIXa, выбранного из группы, состоящей из антител к FIXa, представленных на **фиг. 3А**, и VH и VL антитела к FХz, выбранного из группы, состоящей из антител к FХz, представленных на **фиг. 12А** и **фиг. 12В**. В других аспектах биспецифическая молекула связывается с таким же эпитопом, что и эталонное биспецифическое антитело, где эталонное биспецифическое антитело содержит VH и VL антитела к FIXa, выбранного из группы, состоящей из антител к FIXa, представленных на **фиг. 3В**, и VH и VL антитела к FХz, выбранного из группы, состоящей из антител к FХz, представленных на **фиг. 12А** и **фиг. 12В**. В еще других аспектах биспецифическая молекула связывается с таким же эпитопом, что и эталонное биспецифическое антитело, где эталонное биспецифическое антитело содержит VH и VL антитела к

FIXa, выбранного из группы, состоящей из антител к FIXa, представленных на **фиг. 3С**, и VN и VL антитела к FXz, выбранного из группы, состоящей из антител к FXz, представленных на **фиг. 12А** и **фиг. 12В**.

[623] В некоторых других аспектах биспецифическая молекула связывается с таким же эпитопом, что и эталонное биспецифическое антитело, где эталонное биспецифическое антитело содержит VN и VL антитела к FIXz, выбранного из группы, состоящей из антител к FIXz, представленных на **фиг. 3D**, и VN и VL антитела к FXz, выбранного из группы, состоящей из антител к FXz, представленных на **фиг. 12А** и **фиг. 12В**. В еще других аспектах биспецифическая молекула связывается с таким же эпитопом, что и эталонное биспецифическое антитело, где эталонное биспецифическое антитело содержит VN и VL антитела к FIXz, выбранного из группы, состоящей из антител к FIXz, представленных на **фиг. 3D**, и VN и VL антитела к FXa, выбранного из группы, состоящей из антител к FXz, представленных на **фиг. 12С**.

[624] В некоторых аспектах биспецифическая молекула связывается с таким же эпитопом, что и эталонное биспецифическое антитело, где эталонное биспецифическое антитело содержит VN и VL антитела к FIXa, выбранного из группы, состоящей из антител к FIXa, представленных на **фиг. 3А**, и VN и VL антитела к FXa, выбранного из группы, состоящей из антител к FXz, представленных на **фиг. 12С**. В некоторых аспектах биспецифическая молекула связывается с таким же эпитопом, что и эталонное биспецифическое антитело, где эталонное биспецифическое антитело содержит VN и VL антитела к FIXa, выбранного из группы, состоящей из антител к FIXa, представленных на **фиг. 3В**, и VN и VL антитела к FXa, выбранного из группы, состоящей из антител к FXz, представленных на **фиг. 12С**. В других аспектах биспецифическая молекула связывается с таким же эпитопом, что и эталонное биспецифическое антитело, где эталонное биспецифическое антитело содержит VN и VL антитела к FIXa, выбранного из группы, состоящей из антител к FIXa, представленных на **фиг. 3С**, и VN и VL антитела к FXa, выбранного из группы, состоящей из антител к FXz, представленных на **фиг. 12С**.

[625] В некоторых аспектах биспецифическая молекула содержит

антитело к FIXa или его антигенсвязывающую часть, содержащие CDR1 VH, CDR2 VH и CDR3 VH, а также CDR1 VL, CDR2 VL и CDR3 VL, где CDR1 VH, CDR2 VH и CDR3 VH, а также CDR1 VL, CDR2 VL и CDR3 VL выбраны из группы, состоящей из CDR1 VH, CDR2 VH и CDR3 VH, а также CDR1 VL, CDR2 VL и CDR3 VL антител к FIXa (BIIB-9), представленных на **фиг. 3A, 3B, 3C и 3D** (например, CDR из **фиг. 15A, 15B, 15C и 15D**); и

антитело к FX или его антигенсвязывающую часть, содержащие CDR1 VH, CDR2 VH и CDR3 VH, а также CDR1 VL, CDR2 VL и CDR3 VL, где CDR1 VH, CDR2 VH и CDR3 VH, а также CDR1 VL, CDR2 VL и CDR3 VL выбраны из группы, состоящей из CDR1 VH, CDR2 VH и CDR3 VH, а также CDR1 VL, CDR2 VL и CDR3 VL антител к FX (BIIB-12), представленных на **фиг. 12A и 12B** (например, CDR из **фиг. 15A, 15B, 15C и 15D**).

[626] В некоторых аспектах биспецифическая молекула содержит

(a) антитело к FIX или его антигенсвязывающую часть, содержащие:

(a1) последовательности CDR1 VH, CDR2 VH и CDR3 VH, предусматривающие соответственно SEQ ID NO: 815, 860 или 905, и/или последовательности CDR1 VL, CDR2 VL и CDR3 VL, предусматривающие соответственно SEQ ID NO: 950, 995 или 1040 (BIIB-9-484);

(a2) последовательности CDR1 VH, CDR2 VL и CDR3 VL, предусматривающие соответственно SEQ ID NO: 822, 867 или 912, и/или последовательности CDR1 VL, CDR2 VL и CDR3 VL, предусматривающие соответственно SEQ ID NO: 957, 1002 или 1047 (BIIB-9-619);

(a3) последовательности CDR1 VH, CDR2 VH и CDR3 VH, предусматривающие соответственно SEQ ID NO: 1347, 1351 или 1355, и/или последовательности CDR1 VL, CDR2 VL и CDR3 VL, предусматривающие соответственно SEQ ID NO: 1359, 1363 или 1367 (BIIB-9-578);

(a4) последовательности CDR1 VH, CDR2 VH и CDR3 VH,

предусматривающие соответственно SEQ ID NO: 843, 888 или 933, и/или последовательности CDR1 VL, CDR2 VL и CDR3 VL, предусматривающие соответственно SEQ ID NO: 978, 1023 или 1068 (BIIB-9-1335); или

(a5) последовательности CDR1 VH, CDR2 VH и CDR3 VH, предусматривающие соответственно SEQ ID NO: 844, 889 или 934, и/или последовательности CDR1 VL, CDR2 VL и CDR3 VL, предусматривающие соответственно SEQ ID NO: 979, 1024 или 1069 (BIIB-9-1336); и

(b) антитело к FX или его антигенсвязывающую часть, содержащие:

(b1) последовательности CDR1 VH, CDR2 VH и CDR3 VH, предусматривающие соответственно SEQ ID NO: 1393, 1483 или 1573, и/или последовательности CDR1 VL, CDR2 VL и CDR3 VL, предусматривающие соответственно SEQ ID NO: 1663, 1753 или 1843 (BIIB-12-915);

(b2) последовательности CDR1 VH, CDR2 VH и CDR3 VH, предусматривающие соответственно SEQ ID NO: 1395, 1485 или 1575, и/или последовательности CDR1 VL, CDR2 VL и CDR3 VL, предусматривающие соответственно SEQ ID NO: 1665, 1755 или 1845 (BIIB-12-917);

(b3) последовательности CDR1 VH, CDR2 VH и CDR3 VH, предусматривающие соответственно SEQ ID NO: 1911, 1915 или 1919, и/или последовательности CDR1 VL, CDR2 VL и CDR3 VL, предусматривающие соответственно SEQ ID NO: 1923, 1927 или 1931 (BIIB-12-925);

(b4) последовательности CDR1 VH, CDR2 VH и CDR3 VH, предусматривающие соответственно SEQ ID NO: 1409, 1499 или 1589, и/или последовательности CDR1 VL, CDR2 VL и CDR3 VL, предусматривающие соответственно SEQ ID NO: 1679, 1769 или 1859 (BIIB-12-932); или

(b5) последовательности CDR1 VH, CDR2 VH и CDR3 VH, предусматривающие соответственно SEQ ID NO: 1433, 1523 или 1613, и/или последовательности CDR1 VL, CDR2 VL и CDR3 VL, предусматривающие соответственно SEQ ID NO: 1703, 1793 или 1883 (BIIB-12-1306).

[627] В некоторых аспектах биспецифическая молекула содержит

(a) антитело к FIX или его антигенсвязывающую часть, содержащие:

(a1) VH и VL, содержащие соответственно SEQ ID NO: 31 и 221 (BIIB-9-484);

(a2) VH и VL, содержащие соответственно SEQ ID NO: 45 и 235 (BIIB-9-619);

(a3) VH и VL, содержащие соответственно SEQ ID NO: 185 и 371 (BIIB-9-578);

(a4) VH и VL, содержащие соответственно SEQ ID NO: 87 и 221 (BIIB-9-1335); или

(a5) VH и VL, содержащие соответственно SEQ ID NO: 89 и 221 (BIIB-9-1336);

(b) антитело к FX или его антигенсвязывающую часть, содержащие:

(b1) VH и VL, содержащие соответственно SEQ ID NO: 423 и 611 (BIIB-12-915);

(b2) VH и VL, содержащие соответственно SEQ ID NO: 427 и 615 (BIIB-12-917);

(b3) VH и VL, содержащие соответственно SEQ ID NO: 559 и 747 (BIIB-12-925);

(b4) VH и VL, содержащие соответственно SEQ ID NO: 455 и 643 (BIIB-12-932); или

(b5) VH и VL, содержащие соответственно SEQ ID NO: 503 и 691 (BIIB-12-1306).

[628] В некоторых аспектах биспецифическая молекула содержит антитело к FIX или его антигенсвязывающую часть (т. е. антитело к FIXa или антитело к FIXz или его антигенсвязывающую часть) и антитело к FX или его антигенсвязывающую часть (т. е., антитело к FXz или к FXa или их антигенсвязывающая часть), где

(i) антитело к FIXa или его антигенсвязывающая часть содержат VH и VL, содержащие соответственно SEQ ID NO: 31 и 221 (BIIB-9-484); и антитело к FXz или его антигенсвязывающая часть содержат VH и VL, содержащие соответственно SEQ ID NO: 423 и 611 (BIIB-12-915);

(ii) антитело к FIXa или его антигенсвязывающая часть содержат VH и VL, содержащие соответственно SEQ ID NO: 31 и 221 (BIIB-9-484); и антитело к FXz или его антигенсвязывающая часть содержат VH и VL, содержащие соответственно SEQ ID NO: 427 и 615 (BIIB-12-917);

(iii) антитело к FIXa или его антигенсвязывающая часть содержат VH и VL, содержащие соответственно SEQ ID NO: 31 и 221 (BIIB-9-484); и антитело к FXa или его антигенсвязывающая часть содержат VH и VL, содержащие соответственно SEQ ID NO: 559 и 747 (BIIB-12-925);

(iv) антитело к FIXa или его антигенсвязывающая часть содержат VH и VL, содержащие соответственно SEQ ID NO: 31 и 221 (BIIB-9-484); и антитело к FXz или его антигенсвязывающая часть содержат VH и VL, содержащие соответственно SEQ ID NO: 455 и 643 (BIIB-12-932); или

(v) антитело к FIXz или его антигенсвязывающая часть содержат VH и VL, содержащие соответственно SEQ ID NO: 185 и 371 (BIIB-9-578); и антитело к FXz или его антигенсвязывающая часть содержат VH и VL, содержащие соответственно SEQ ID NO: 423 и 611 (BIIB-12-915);

(vi) антитело к FIXz или его антигенсвязывающая часть содержат VH и VL, содержащие соответственно SEQ ID NO: 185 и 371 (BIIB-9-578); и антитело к FXz или его антигенсвязывающая часть содержат VH и VL, содержащие соответственно SEQ ID NO: 427 и 615 (BIIB-12-917);

(vii) антитело к FIXa или его антигенсвязывающая часть содержат VH и VL, содержащие соответственно SEQ ID NO: 45 и 235 (BIIB-9-619); и антитело к FXz или его антигенсвязывающая часть содержат VH и VL, содержащие соответственно SEQ ID NO: 427 и 615 (BIIB-12-917); или

(viii) антитело к FIXa или его антигенсвязывающая часть содержат VH и VL, содержащие соответственно SEQ ID NO: 45 и 235 (BIIB-9-619); и антитело к FXa или его антигенсвязывающая часть содержат VH и VL, содержащие соответственно SEQ ID NO: 559 и 747 (BIIB-12-925).

[629] В некоторых аспектах биспецифическая молекула

содержит антитело к FIXa или его антигенсвязывающую часть, содержащие VH и VL, где VH содержит аминокислотную последовательность, на по меньшей мере 70%, по меньшей мере 80%, по меньшей мере 90%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 96%, по меньшей мере 97%, по меньшей мере 98%, по меньшей мере 99% или 100% идентичную последовательности VH, раскрытой в таблице 6, и VL содержит аминокислотную последовательность, на по меньшей мере 70%, по меньшей мере 80%, по меньшей мере 90%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 96%, по меньшей мере 97%, по меньшей мере 98%, по меньшей мере 99% или 100% идентичную последовательности VL, раскрытой в таблице 6.

[630] В некоторых аспектах биспецифическая молекула содержит антитело к FIXa или его антигенсвязывающую часть, содержащие CDR1 VH, CDR2 VH и CDR3 VH, где последовательность CDR1 VH предусматривает

последовательность CDR1 VH, идентичную последовательности, выбранной из группы, состоящей из последовательностей CDR1 VH, раскрытых в таблице 7, или

последовательность CDR1 VH, идентичную последовательности, выбранной из группы, состоящей из последовательностей CDR1 VH, раскрытых в таблице 7, за исключением 1, 2 или 3 аминокислотных замен.

[631] В некоторых аспектах биспецифическая молекула содержит антитело к FIXa или его антигенсвязывающую часть, содержащие CDR1 VH, CDR2 VH и CDR3 VH, где последовательность CDR2 VH предусматривает

последовательность CDR2 VH, идентичную последовательности, выбранной из группы, состоящей из последовательностей CDR2 VH из таблицы 7, или

последовательность CDR2 VH, идентичную последовательности, выбранной из группы, состоящей из последовательностей CDR2 VH из таблицы 7, за исключением 1, 2 или 3 аминокислотных замен.

[632] В некоторых аспектах биспецифическая молекула содержит антитело к FIXa или его антигенсвязывающую часть, содержащие CDR1 VH, CDR2 VH и CDR3 VH, где последовательность CDR3 VH предусматривает

последовательность CDR3 VH, идентичную последовательности, выбранной из группы, состоящей из последовательностей CDR3 VH, раскрытых в таблице 7, или

последовательность CDR3 VH, идентичную последовательности, выбранной из группы, состоящей из последовательностей CDR3 VH, раскрытых в таблице 7, за исключением 1, 2 или 3 аминокислотных замен.

[633] В некоторых аспектах биспецифическая молекула содержит антитело к FIXa или его антигенсвязывающую часть, содержащие CDR1 VL, CDR2 VL и CDR3 VL, где последовательность CDR1 VL предусматривает

последовательность CDR1 VL, идентичную последовательности, выбранной из группы, состоящей из последовательностей CDR1 VL, раскрытых в таблице 7, или

последовательность CDR1 VL, идентичную последовательности, выбранной из группы, состоящей из последовательностей CDR1 VL, раскрытых в таблице 7, за исключением 1, 2 или 3 аминокислотных замен.

[634] В некоторых аспектах биспецифическая молекула содержит антитело к FIXa или его антигенсвязывающую часть, содержащие CDR1 VL, CDR2 VL и CDR3 VL, где последовательность CDR2 VL предусматривает

последовательность CDR2 VL, идентичную последовательности, выбранной из группы, состоящей из последовательностей CDR2 VL из таблицы 7, или

последовательность CDR2 VL, идентичную последовательности, выбранной из группы, состоящей из последовательностей CDR2 VL из таблицы 7, за исключением 1, 2 или 3 аминокислотных замен.

[635] В некоторых аспектах биспецифическая молекула содержит антитело к FIXa или его антигенсвязывающую часть, содержащие CDR1 VL, CDR2 VL и CDR3 VL, где последовательность CDR3 VL предусматривает

последовательность CDR3 VL, идентичную последовательности, выбранной из группы, состоящей из последовательностей CDR3 VL, раскрытых в таблице 7, или

последовательность CDR3 VL, идентичную последовательности,

выбранной из группы, состоящей из последовательностей CDR3 VL, раскрытых в таблице 7, за исключением 1, 2 или 3 аминокислотных замен.

[636] В некоторых аспектах антитело к FIXa или его антигенсвязывающая часть содержат последовательности CDR1 VH, CDR2 VH и CDR3 VH, а также CDR1 VL, CDR2 VL и CDR3 VL, выбранные из CDR1 VH, VH CDR2 и CDR3 VH, а также CDR1 VL, CDR2 VL и CDR3 VL, раскрытые в таблице 7.

[637] Некоторые аспекты настоящего изобретения относятся к биспецифической молекуле, которая специфически связывается с FIX и FX, а затем функционально имитирует кофактор активированного фактора VIII (FVIIIa) в по меньшей мере одном анализе активности FVIIIa. В некоторых аспектах анализ активности FVIIIa выбран из хромогенного анализа образования FXa, одностадийного анализа свертывания крови или их комбинации. В конкретном аспекте настоящего изобретения предусмотрена биспецифическая молекула, которая предпочтительнее связывается с FIXa (например, FIXa в теназном комплексе, например, FIXa-SM), чем со свободным FIXa или зимогеном FIX и с зимогеном FX, чем с FXa (например, FXa-SM), и имитирует активность кофактора активированного фактора VIII.

[638] В некоторых вариантах осуществления активность FVIIIa достигает по меньшей мере приблизительно 10%, по меньшей мере приблизительно 15%, по меньшей мере приблизительно 20%, по меньшей мере приблизительно 25%, по меньшей мере приблизительно 30%, по меньшей мере приблизительно 35%, по меньшей мере приблизительно 40%, по меньшей мере приблизительно 45%, по меньшей мере приблизительно 50%, по меньшей мере приблизительно 55%, по меньшей мере приблизительно 60%, по меньшей мере приблизительно 60%, по меньшей мере приблизительно 65%, по меньшей мере приблизительно 70%, по меньшей мере приблизительно 75%, по меньшей мере приблизительно 80%, по меньшей мере приблизительно 85%, по меньшей мере приблизительно 90%, по меньшей мере приблизительно 95%, по меньшей мере приблизительно 100%, по меньшей мере приблизительно 105%, по меньшей мере приблизительно 110%, по меньшей мере приблизительно 115%, по

меньшей мере приблизительно 120%, по меньшей мере приблизительно 125%, по меньшей мере приблизительно 130%, по меньшей мере приблизительно 135%, по меньшей мере приблизительно 140%, по меньшей мере приблизительно 145%, по меньшей мере приблизительно 150%, по меньшей мере приблизительно 155%, по меньшей мере приблизительно 160%, по меньшей мере приблизительно 165%, по меньшей мере приблизительно 170%, по меньшей мере приблизительно 175%, по меньшей мере приблизительно 180%, по меньшей мере приблизительно 185%, по меньшей мере приблизительно 190%, по меньшей мере приблизительно 195% или по меньшей мере приблизительно 200% активности, иным образом достигаемой с помощью FVIII в том же анализе.

[639] В некоторых вариантах осуществления биспецифическая молекула способна образовывать тромбин из протромбина, фибрин из фибриногена и/или фибриновый сгусток *in vitro* или *in vivo*. В некоторых вариантах осуществления биспецифическая молекула одновременно связывается как с FIXa, так и с FX, как определено с помощью BLI.

[640] В некоторых аспектах биспецифическая молекула содержит антитело к FIX или его антигенсвязывающую часть (т. е. антитело к FIXa или антитело к FIXz или его антигенсвязывающую часть) и антитело к FX или его антигенсвязывающую часть (т. е. антитело к FXz или антитело к FXa или его антигенсвязывающую часть), где биспецифическая молекула демонстрирует значительную потерю активности в отсутствие фосфолипидов, как измерено с помощью анализа образования FXa. В некоторых аспектах биспецифическая молекула содержит антитело к FIXa или его антигенсвязывающую часть (т. е. антитело к FIXa или антитело к FIXz или его антигенсвязывающую часть) и антитело к FX или его антигенсвязывающую часть (т. е., антитело к FXz или к FXa или их антигенсвязывающую часть). В некоторых аспектах отсутствие фосфолипидов в анализе образования FXa приводит к потере активности, составляющей по меньшей мере приблизительно 10%, по меньшей мере приблизительно 15%, по меньшей мере приблизительно 20%, по меньшей мере приблизительно 25%, по меньшей мере приблизительно 30%, по меньшей мере приблизительно 35%, по

меньшей мере приблизительно 40%, по меньшей мере приблизительно 45%, по меньшей мере приблизительно 50%, по меньшей мере приблизительно 55%, по меньшей мере приблизительно 60%, по меньшей мере приблизительно 65%, по меньшей мере приблизительно 70%, по меньшей мере приблизительно 75%, по меньшей мере приблизительно 80%, по меньшей мере приблизительно 85%, по меньшей мере приблизительно 90%, по меньшей мере приблизительно 95% или приблизительно 100% относительно активности, измеренной в присутствии фосфолипидов. В некоторых аспектах биспецифическая молекула проявляет минимальную фосфолипид-независимую активность по сравнению с фосфолипид-независимой активностью эталонного биспецифического антитела, раскрытого в патенте США № 8062635 (например, эмицизумаб, ACE910), который полностью включен в данный документ посредством ссылки. В некоторых аспектах биспецифическая молекула, раскрытая в данном документе, проявляет менее чем приблизительно 20%, менее чем приблизительно 15%, менее чем приблизительно 10% или менее чем приблизительно 5% активности, наблюдаемой для эталонного биспецифического антитела, раскрытого в патенте США № 8062635 (например, эмицизумаб, ACE910) в анализе образования Fxа в отсутствие фосфолипидов.

[641] В некотором аспекте раскрытая в данном документе биспецифическая молекула обладает более высокой активностью в анализе образования тромбина, запускаемой с помощью фактора XIa, когда исследуемые синтетические фосфолипидные везикулы состоят из PS (фосфатидилсерин) / PE (фосфатидилэтаноламин) / PC (фосфатидилхолин) (20%/40%/40%), чем когда синтетические фосфолипидные везикулы состоят из PS/PC (20%/80%). В некоторых аспектах активность биспецифической молекулы, раскрытой в данном документе, в анализе образования тромбина, запускаемой с помощью фактора XIa в присутствии PE-содержащих фосфолипидных везикул (например, PS/PE/PC 20%/40%/40%), на по меньшей мере приблизительно 50%, по меньшей мере приблизительно 60%, по меньшей мере приблизительно 70%, по меньшей мере приблизительно 80%, по меньшей мере приблизительно 90%, по меньшей мере приблизительно 100%, по меньшей мере приблизительно 110%, по

меньшей мере приблизительно 120%, по меньшей мере приблизительно 130%, по меньшей мере приблизительно 140%, по меньшей мере приблизительно 150%, по меньшей мере приблизительно 160%, по меньшей мере приблизительно 170%, по меньшей мере приблизительно 180%, по меньшей мере приблизительно 190%, по меньшей мере приблизительно 200%, по меньшей мере приблизительно 210%, по меньшей мере приблизительно 220%, по меньшей мере приблизительно 230%, по меньшей мере приблизительно 240%, по меньшей мере приблизительно 250%, по меньшей мере приблизительно 260%, по меньшей мере приблизительно 270%, по меньшей мере приблизительно 280%, по меньшей мере приблизительно 290% или по меньшей мере приблизительно 300% выше, чем активность, наблюдаемая в тех же экспериментальных условиях в присутствии везикул, в которых отсутствует PE (например, PS/PC 20%/80%).

[642] В некоторых аспектах концентрация фосфолипида, которая поддерживает пиковую активность для биспецифической молекулы по настоящему изобретению, выше, чем концентрация фосфолипида, которая поддерживает пиковую активность для rFVIII.

[643] В некоторых аспектах биспецифическая молекула относится к изотипу IgG. В некоторых аспектах изотип IgG относится к подклассу IgG1. В некоторых аспектах изотип IgG относится к подклассу IgG4.

[644] В некоторых аспектах биспецифическая молекула имеет формат биспецифического IgG и выбрана из группы, состоящей из биспецифических антител, представленных в **таблице 2**. В некоторых аспектах биспецифическая молекула имеет формат биспецифического гетеродимера.

[645] В некоторых аспектах биспецифическая молекула содержит две разные тяжелые цепи и две разные легкие цепи. В некоторых аспектах биспецифическая молекула содержит две идентичные легкие цепи и две разные тяжелые цепи.

[646] В некоторых аспектах биспецифическая молекула может обеспечивать контроль или снижение частоты возникновения эпизодов кровотечения у субъекта, имеющего гемофилию. В некоторых аспектах биспецифическая молекула может обеспечивать поддержание гомеостаза у субъекта, имеющего гемофилию.

[647] В некоторых аспектах биспецифическая молекула может обеспечивать рутинную профилактику у субъекта, имеющего гемофилию. В некоторых аспектах у субъекта выработались или предположительно будут вырабатываться нейтрализующие антитела к фактору VIII.

[648] В некоторых аспектах биспецифическая молекула, раскрытая в данном документе (например, антитело), представляет собой (моноклональное) биспецифическое антитело, которое обладает специфичностью связывания для по меньшей мере двух разных сайтов и может иметь любой формат. За последнее время было разработано большое разнообразие форматов рекомбинантных антител, например, двухвалентные, трехвалентные или четырехвалентные биспецифические антитела. Примеры включают слияние формата антитела IgG и одноцепочечных доменов (для различных форматов см., например, Coloma, M.J., et al, Nature Biotech 15 (1997), 159-163; WO 2001/077342; Morrison, S.L., Nature Biotech 25 (2007), 1233-1234; Holliger, P. et. al, Nature Biotech. 23 (2005), 126-136; Fischer, N., and Leger, O., Pathobiology 74 (2007), 3-14; Shen, J., et. al, J. Immunol. Methods 318 (2007), 65-74; Wu, C, et al., Nature Biotech. 25 (2007), 1290-1297).

[649] Биспецифическое антитело или фрагмент в данном документе также включает бивалентные, трехвалентные или четырехвалентные биспецифические антитела, полученные в соответствии со способами, раскрытыми в WO2009/080251; WO2009/080252; WO 2009/080253; WO2009/080254; WO2010/112193; WO2010/115589; WO2010/136172; WO2010/145792; WO2010/145793 и WO2011/117330, все из которых включены в данный документ посредством ссылки в их полных объемах.

[650] В некоторых аспектах биспецифическая молекула, например, антитело, раскрытое в данном документе, включает в себя Fd, scFv, стабилизированный дисульфидными связями scFv, связанный дисульфидными связями Fv, домен V-NAR, IgNar, интратело, IgG CH2, миниантитело, F(ab')₃, тетратело, триатело, диатело, однодоменное антитело, DVD-Ig, Fcab, mAb², (scFv)₂ или scFv-Fc.

[651] Раскрытые в данном документе биспецифические антитела могут являться биспецифическими даже в тех случаях, когда имеется более двух связывающих доменов (т. е. антитело является трехвалентным или поливалентным). Биспецифические антитела включают, например, поливалентные одноцепочечные антитела, диатела и триатела, а также антитела, имеющие структуру константного домена полноразмерных антител, с которыми дополнительно связываются антигенсвязывающие домены (например, одноцепочечный Fv, домен VH и/или домен VL, Fab или (Fab)₂), связаны через один или несколько пептидных линкеров. Антитела могут быть полноразмерными от одного вида, или быть химеризованными или гуманизированными. Для антитела с более чем двумя антигенсвязывающими доменами некоторые связывающие домены могут быть идентичными, если белок имеет связывающие домены для двух разных антигенов.

[652] Термин "валентность", используемый в настоящей заявке, обозначает наличие определенного количества связывающих доменов в молекуле антитела. Как таковые, термины "двухвалентный", "четырёхвалентный" и "шестивалентный" обозначают наличие соответственно двух доменов связывания, четырех доменов связывания и шести доменов связывания в молекуле антитела. Раскрытые в данном документе биспецифические антитела являются по меньшей мере "двухвалентными" и могут быть "трехвалентными" или "поливалентными" (например, "четырёхвалентными" или "шестивалентными"). В некоторых аспектах биспецифическое антитело по настоящему изобретению является двухвалентным, трехвалентным или четырёхвалентным.

[653] Методы получения полиспецифических антител включают без ограничения рекомбинантную совместную экспрессию двух пар тяжелой цепи и легкой цепи иммуноглобулина, имеющих различные специфичности (см. Milstein and Cuello, Nature 305: 537 (1983)), WO 93/08829 и Traunecker et al, EMBO J. 10: 3655 (1991)), а также конструирование "выступ-во-впадине" (см., например., патент США № 5731168; публикация № 201 1/0287009). Мультиспецифические антитела также могут быть получены путем конструирования белков с использованием эффектов

электростатического взаимодействия для получения Fc-гетеродимерных молекул антител (WO 2009/089004A1); перекрестного связывания двух или более антител или фрагментов (см., например, патент США № 4676980 и Brennan et al., *Science*, 229: 81 (1985)); с использованием "лейциновых застёжек" или биспиралей для получения биспецифических антител (см., например, Kostelny et al., *J. Immunol*, 148 (5): 1547-1553 (1992) и WO201 1/034605); с применением расщепляемого фурином связывающего элемента между доменом CL и доменом VH в одной единице VH/VL (см., например, WO2013/1 19966 и WO2013/055958); с использованием технологии "диатела" для создания фрагментов биспецифических антител (см., например, Hollinger et al., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 90:6444-6448 (1993)); с использованием кроссинговера доменов иммуноглобулина для получения биспецифических антител (см., например, WO2009/080251); и с использованием одноцепочечных димеров Fv (sFv) (см., например, Gruber et al., *J. Immunol.*, 152:5368 (1994)) и созданием триспецифических антител, как описано, например, в Tutt et al. *J. Immunol.* 147: 60 (1991).

[654] Биспецифические связывающие молекулы в контексте настоящего изобретения могут относиться к молекуле антитела, содержащей два полученных из антитела связывающих домена, где один связывающий домен может представлять собой scFv. Один из связывающих доменов состоит из переменных областей (или их частей) антитела, фрагмента антитела или его производного, способных специфически связываться с первой целевой молекулой или взаимодействовать с ней (например, F1Xa). Второй связывающий домен состоит из переменных областей (или их частей) антитела, фрагмента антитела или его производного, способных специфически связываться/взаимодействовать со второй целевой молекулой (например, F1Z).

[655] Два домена/области в молекуле биспецифического антитела предпочтительно ковалентно связаны друг с другом. Эта связь может осуществляться непосредственно, например, домен 1 [специфичный для первой (человеческой) целевой молекулы, например, F1Xa]-домен 2 [специфичный для второй (человеческой) целевой молекулы, например, F1Z], или наоборот. В других

аспектах эта связь может осуществляться посредством дополнительной полипептидной линкерной последовательности [домен 1] – [линкерная последовательность] – [домен 2].

[656] В случае применения линкера этот линкер в контексте настоящего изобретения имеет длину и последовательность, достаточные для обеспечения того, чтобы каждый из первого и второго доменов мог независимо друг от друга сохранять свои специфичности дифференциального связывания. В контексте настоящего изобретения дополнительная полипептидная линкерная последовательность также может представлять собой фрагмент самого антитела, которым может являться, например, часть Fc или один или несколько константных доменов антитела.

[657] В контексте настоящего изобретения связывающий домен 1 также может являться частью плеча 1 антитела, и связывающий домен 2 также может являться частью плеча 2 антитела, или наоборот, где два плеча антитела соединены посредством области контакта. Плечо 1 антитела состоит из переменных областей (или их частей) антитела, фрагмента антитела или их производного, способного специфически связываться с/взаимодействовать с (человеческой) целевой молекулой 1. Плечо 2 антитела состоит из переменных областей (или их частей) антитела, фрагмента антитела или их производного, способного специфически связываться с/взаимодействовать с (человеческой) целевой молекулой 2.

[658] "Область контакта" включает те контактные аминокислотные остатки (или другие, отличные от аминокислотных, группы, такие как, например, углеводные группы) в первом плече антитела, которые взаимодействуют с одним или несколькими "контактными" аминокислотными остатками (или другими группами, отличными от аминокислотных) на границе второго плеча антитела. Предпочтительной областью контакта является домен иммуноглобулина, такой как константный домен (или его области) тяжелых цепей антитела, где связывание/взаимодействие через область контакта обеспечивает гетеродимеризацию двух плечей антитела. См. например Ridgway et al. (1996) Protein Eng. 9:617–621; International Publ. № WO 96/027011; Merchant et al. (1998)

Nature Biotech. 16:677-681; Atwell et al. (1997) J. Mol. Biol. 270:26-35; заявку на европейский патент EP1870459A1 и публикации международных заявок №№ WO2007/147901, WO2009/089004 и WO 2010/129304, все из которых включены в данный документ посредством ссылки в их полных объемах.

[659] Молекулу биспецифического антитела, используемую в соответствии с настоящим изобретением, можно дополнительно модифицировать с применением традиционных методик, известных из уровня техники, например, с применением аминокислотной(-ых) делеции(-й), вставки(-ок), замены(замен), добавления(-й), и/или рекомбинации(-й) и/или любой другой модификации(-й), известной(-ых) из уровня техники, отдельно или в комбинации. Способы введения таких модификаций в последовательность ДНК, лежащую в основе аминокислотной последовательности цепи иммуноглобулина, хорошо известны специалисту в данной области техники; см., например, Sambrook (1989), loc. cit. Фрагменты или производные перечисленных Ig-производных доменов определяют (поли) пептиды, которые являются частями вышеуказанных молекул антител и/или которые модифицированы химическими/биохимическими или молекулярно-биологическими способами. Соответствующие способы известны из уровня техники и описаны, в частности, в лабораторных руководствах (см. Sambrook et al., Molecular Cloning: A Laboratory Manual: Cold Spring Harbor Laboratory Press, 2nd edition (1989) and 3rd edition (2001); Gerhardt et al., Methods for General and Molecular Bacteriology ASM Press (1994); Lefkovits, Immunology Methods Manual: The Comprehensive Sourcebook of Techniques; Academic Press (1997); Golemis, Protein-Protein Interactions: A Molecular Cloning Manual Cold Spring Harbor Laboratory Press (2002)).

[660] Раскрытые в данном документе биспецифические антитела могут содержать, например, один или несколько из следующих компонентов:

"Одноцепочечные Fvs" или "scFv": фрагменты антител, которые имеют домены VH и VL антитела, где эти домены присутствуют в одной полипептидной цепи. Обычно полипептид scFv дополнительно содержит полипептидный линкер между доменами VH и VL, который

позволяет scFv образовывать требуемую структуру для связывания антигена. Способы, описанные для получения одноцепочечных антител, описаны, например, у Pluckhun в *The Pharmacology of Monoclonal Antibodies*, Rosenberg and Moore eds. Springer-Verlag, N.Y. 113 (1994), 269–315.

"Фрагмент Fab": состоит из одной легкой цепи и CH1 и переменных областей одной тяжелой цепи. Тяжелая цепь молекулы Fab не может образовывать дисульфидную связь с другой молекулой тяжелой цепи.

"Фрагмент Fab'": содержит одну легкую цепь и часть одной тяжелой цепи, которая содержит домен VH и домен CH1, а также область между доменами CH1 и CH2, так что межцепочечная дисульфидная связь может образовываться между двумя тяжелыми цепями двух фрагментов Fab' с образованием молекулы F(ab')₂.

"Фрагмент F(ab')₂": содержит две легкие цепи и две тяжелые цепи, содержащие часть константной области между доменами CH1 и CH2, так что между двумя тяжелыми цепями образуется дисульфидная связь между цепями. Таким образом, фрагмент F(ab')₂ состоит из двух фрагментов Fab', которые удерживаются вместе дисульфидной связью между двумя тяжелыми цепями. "Область Fv" включает переменные области как тяжелой, так и легкой цепей, но не содержит константных областей.

[661] Следует отметить, что биспецифическое антитело, раскрытое в данном документе, может содержать, помимо указанного в данном документе первого (Ig-производного) домена и (Ig-производного) второго домена(-ов) дополнительный(-е) домен(-ы), например, для выделения и/или получения конструкций, полученных рекомбинантно.

IV. Константная область антител

[662] Переменная область антитела к FIX (например, переменная область антитела к FIXa или переменная область антитела к FIXz) и/или переменная область антитела к FX (например, переменная область антитела к FXa или переменная область антитела к FXz), описанные в данном документе, в виде моноспецифических, биспецифических или мультиспецифических молекул могут быть связаны (например, ковалентно связаны или

слиты) с Fc, например, Fc IgG1, IgG2, IgG3 или IgG4, который может быть любого аллотипа или изоаллотипа, например, для IgG1: G1m, G1m1(a), G1m2(x), G1m3(f), G1m17(z); для IgG2: G2m, G2m23(n); для IgG3: G3m, G3m21(g1), G3m28(g5), G3m11(b0), G3m5(b1), G3m13(b3), G3m14(b4), G3m10(b5), G3m15(s), G3m16(t), G3m6(c3), G3m24(c5), G3m26(u), G3m27(v); и для K: Km, Km1, Km2, Km3 (см., например, Jefferies et al. (2009) mAbs 1: 1).

[663] В определенных вариантах осуществления переменные области антитела к FIX или антитела к FX, описанные в данном документе, связаны с Fc, который связывается с одним или несколькими активирующими рецепторами Fc (Fcγ1, Fcγ11a или Fcγ111a) и тем самым стимулирует ADCC. В конкретных вариантах осуществления переменные области антитела к FIX или антитела к FX, описанные в данном документе, связаны с Fc, не имеющим эффекторных функций или в основном не имеющим эффекторных функций, например, IgG2 или IgG4.

[664] Переменные области антитела к FIX или антитела к FX, описанные в данном документе, могут быть связаны с не встречающейся в природе Fc-областью, например Fc, не имеющей эффекторных функций, или Fc с усиленным связыванием с одним или несколькими активирующими рецепторами Fc (Fcγ1, Fcγ11a или Fcγ111a).

[665] Как правило, переменные области, описанные в данном документе, могут быть связаны с Fc, содержащей одну или несколько модификаций, обычно для изменения одного или нескольких функциональных свойств антитела, таких как время полужизни в сыворотке крови, фиксация комплемента, связывание с рецептором Fc и/или антигензависимая клеточная цитотоксичность. Кроме того, описанное в данном документе антитело может быть химически модифицировано (например, к антителу могут быть присоединены одна или несколько химических групп) или может быть модифицировано для изменения его гликозилирования с целью изменить одно или несколько функциональных свойств антитела. Каждый из этих вариантов осуществления описан более подробно ниже. Нумерация остатков в области Fc соответствует индексу EU согласно Kabat.

[666] Область Fc охватывает домены, полученные из константной области иммуноглобулина, предпочтительно иммуноглобулина человека, в том числе фрагмента, аналога, варианта, мутанта или производного константной области. Подходящие иммуноглобулины включают IgG1, IgG2, IgG3, IgG4 и другие классы, такие как IgA, IgD, IgE и IgM. Константная область иммуноглобулина определяется как встречающийся в природе или синтетически полученный полипептид, гомологичный С-концевой области иммуноглобулина, и может включать домен CH1, шарнир, домен CH2, домен CH3 или домен CH4, отдельно или в комбинации.

[667] Константная область иммуноглобулина ответственна за многие важные функции антител, в том числе за связывание с рецептором Fc (FcR) и фиксацию комплемента. Существует пять основных классов константных областей тяжелой цепи, классифицированных как IgA, IgG, IgD, IgE, IgM, каждый с характерными эффекторными функциями, обозначенными изотипом. Например, IgG подразделяют на четыре подкласса, известные как IgG1, IgG2, IgG3 и IgG4. Молекулы Ig взаимодействуют с несколькими классами клеточных рецепторов. Например, молекулы IgG взаимодействуют с тремя классами рецепторов Fcγ (FcγR), специфическими для класса антител IgG, а именно, FcγRI, FcγRII и FcγRIII. Сообщалось, что важные последовательности для связывания IgG с рецепторами FcγR находятся в доменах CH2 и CH3. Время полужизни в сыворотке крови антитела зависит от способности этого антитела связываться с рецептором Fc (FcR).

[668] В некоторых вариантах осуществления область Fc представляет собой вариант области Fc, например, последовательность Fc, которая была модифицирована (например, путем замены, делеции и/или вставки аминокислоты) относительно исходной последовательности Fc (например, немодифицированного полипептида Fc, который впоследствии модифицируется для получения варианта), чтобы обеспечить требуемые структурные особенности и/или биологическую активность,

[669] Например, можно вносить модификации в область Fc для получения варианта Fc, который (а) имеет повышенную или пониженную антителозависимую клеточно-опосредованную

цитотоксичность (ADCC), (b) повышенную или пониженную опосредованную комплементом цитотоксичность (CDC), (c) увеличил или уменьшил аффинность к Clq и/или (d) увеличил или уменьшил аффинность к рецептору Fc по сравнению с исходным Fc. Такие варианты области Fc обычно содержат по меньшей мере одну аминокислотную модификацию в области Fc. Считается, что объединение модификаций аминокислот является особенно желательным. Например, вариант области Fc может включать две, три, четыре, пять и т. д. замен, например, определенных положений области Fc, определенных в данном документе.

[670] Вариант области Fc может также включать изменение последовательности, при котором аминокислоты, участвующие в образовании дисульфидной связи, удаляются или заменяются другими аминокислотами. Такое удаление может избежать реакции с другими цистеинсодержащими белками, присутствующими в клетке-хозяине, которые используются для получения антител, описанных в данном документе. Даже когда остатки цистеина удалены, одноцепочечные Fc-домены все еще могут образовывать димерный домен Fc, который удерживается вместе нековалентно. В других вариантах осуществления область Fc можно модифицировать для придания большей совместимости с выбранной клеткой-хозяином. Например, можно удалить последовательность PA рядом с N-концом типичной нативной области Fc, которая может распознаваться пищеварительным ферментом в *E. coli*, таким как пролиниминопептидаза. В других вариантах осуществления можно удалить один или несколько сайтов гликозилирования в домене Fc. Остатки, которые, как правило, гликозилированы (например, аспарагин), могут вызывать цитолитический ответ. Такие остатки можно удалить или заменить негликозилированными остатками (например, аланином). В других вариантах осуществления сайты, вовлеченные во взаимодействие с комплементом, такие как сайт связывания Clq, можно удалить из области Fc. Например, можно удалить или заменить последовательность ЕКК IgG1 человека. В определенных вариантах осуществления сайты, которые влияют на связывание с рецепторами Fc, могут быть удалены, предпочтительно сайты, отличные от сайтов связывания с рецептором реутилизации.

В других вариантах осуществления область Fc можно модифицировать для удаления сайта ADCC. Сайты ADCC известны из уровня техники; см. например, Molec. Immunol. 29 (5): 633-9 (1992) в отношении сайтов ADCC в IgG1. Конкретные примеры вариантов доменов Fc раскрыты, например, в WO 97/34631 и WO 96/32478.

[671] В одном варианте осуществления шарнирную область Fc модифицируют таким образом, что количество остатков цистеина в шарнирной области изменяется, например увеличивается или уменьшается. Данный подход описан далее в патенте США № 5677425, выданном Bodmer et al. Количество остатков цистеина в шарнирной области Fc изменяется, например, для облегчения сборки легкой и тяжелой цепей или для увеличения или уменьшения стабильности антитела. В одном варианте осуществления шарнирную область Fc антитела подвергают мутации для уменьшения биологического времени полужизни антитела. Более конкретно, одну или несколько аминокислотных мутаций вводят в область контакта домена CH2-CH3 фрагмента Fc-шарнира, так что антитело нарушает связывание стафилококкового белка A (SpA) относительно связывания нативного домена Fc-шарнира SpA. Данный подход более подробно описан в патенте США № 6165745, выданном Ward et al.

[672] В еще других вариантах осуществления область Fc изменяют путем замены по меньшей мере одного аминокислотного остатка другим аминокислотным остатком для изменения эффекторной функции(-й) антитела. Например, одну или несколько аминокислот, выбранных из аминокислотных остатков 234, 235, 236, 237, 297, 318, 320 и 322, можно заменить другим аминокислотным остатком так, чтобы антитело имело измененное сродство к эффекторному лиганду, но сохраняло антигенсвязывающую способность исходного антитела. Эффекторный лиганд, к которому изменяется аффинность, может представлять собой, например, рецептор Fc или компонент C1 комплемента. Данный подход более подробно описан в патентах США №№ 5624821 и 5648260, выданных Winter et al.

[673] В другом примере одну или несколько аминокислот, выбранных из аминокислотных остатков 329, 331 и 322, можно заменить другим аминокислотным остатком так, чтобы антитело изменило связывание Clq и/или уменьшило или отменило

комплементзависимую цитотоксичность (CDC). Данный подход более подробно описан в патенте США № 6 194 551, выданном Idusogie et al.

[674] В другом примере один или несколько аминокислотных остатков в аминокислотных положениях 231 и 239 изменяют с целью изменить способность антитела фиксировать комплемент. Данный подход описан далее в публикации РСТ WO 94/29351 Bodmer et al.

[675] В еще одном примере область Fc можно модифицировать для увеличения антителозависимой клеточной цитотоксичности (ADCC) и/или для увеличения аффинности к рецептору Fcγ путем модификации одной или нескольких аминокислот в следующих положениях: 234, 235, 236, 238, 239, 240, 241, 243, 244, 245, 247, 248, 249, 252, 254, 255, 256, 258, 262, 263, 264, 265, 267, 268, 269, 270, 272, 276, 278, 280, 283, 285, 286, 289, 290, 292, 293, 294, 295, 296, 298, 299, 301, 303, 305, 307, 309, 312, 313, 315, 320, 322, 324, 325, 326, 327, 329, 330, 331, 332, 333, 334, 335, 337, 338, 340, 360, 373, 376, 378, 382, 388, 389, 398, 414, 416, 419, 430, 433, 434, 435, 436, 437, 438 или 439. Иллюстративные замены включают 236A, 239D, 239E, 268D, 267E, 268E, 268F, 324T, 332D и 332E. Иллюстративные варианты включают 239D/332E, 236A/332E, 236A/239D/332E, 268F/324T, 267E/268F, 267E/324T и 267E/268F/324T. Другие модификации для усиления взаимодействия FcγR и комплемента включают без ограничения замены 298 A, 333A, 334A, 326A, 247I, 339D, 339Q, 280H, 290S, 298D, 298V, 243L, 292P, 300L, 396L, 305I и 396L. Эти и другие модификации рассмотрены в Strohl, 2009, Current Opinion in Biotechnology 20:685-691.

[676] Модификации Fc, которые увеличивают связывание с рецептором Fcγ, включают модификации аминокислот в любом одном или нескольких аминокислотных положениях 238, 239, 248, 249, 252, 254, 255, 256, 258, 265, 267, 268, 269, 270, 272, 279, 280, 283, 285, 298, 289, 290, 292, 293, 294, 295, 296, 298, 301, 303, 305, 307, 312, 315, 324, 327, 329, 330, 335, 337, 338, 340, 360, 373, 376, 379, 382, 388, 389, 398, 414, 416, 419, 430, 434, 435, 437, 438 или 439 области Fc, где нумерация остатков в области Fc приведена в соответствии с индексом EU согласно Kabat

(WO00/42072).

[677] Другими модификациями Fc, которые могут быть внесены в Fes, являются модификации, которые уменьшают или устраняют связывание с FcγR и/или комплементарными белками, с уменьшением или устранением Fc-опосредованных эффекторных функций, таких как ADCC, ADCP и CDC. Иллюстративные модификации включают в себя без ограничения замены, вставки и делеции в положениях 234, 235, 236, 237, 267, 269, 325 и 328, причем нумерация соответствует индексу EU. Иллюстративные замены включают без ограничения 234G, 235G, 236R, 237K, 267R, 269R, 325L и 328R, где нумерация соответствует индексу EU. Вариант Fc может содержать 236R/328R. Другие модификации для уменьшения взаимодействия FcγR и комплемента включают замены 297A, 234A, 235A, 237A, 318A, 228P, 236E, 268Q, 309L, 330S, 331 S, 220S, 226S, 229S, 238S, 233P и 234V, а также удаление гликозилирования в положении 297 мутационными или ферментативными средствами или путем выработки в организмах, таких как бактерии, которые не гликозилируют белки. Эти и другие модификации рассмотрены в Strohl, 2009, Current Opinion in Biotechnology 20:685-691.

[678] Необязательно, область Fc может содержать не встречающийся в природе аминокислотный остаток в дополнительных и/или альтернативных положениях, известных специалисту в данной области техники (см., например, патенты США № 5624821; 6277375; 6737056; 6194551; 7317091; 8101720; патентные РСХ публикации WO 00/42072; WO 01/58957; WO 02/06919; WO 04/016750; WO 04/029207; WO 04/035752; WO 04/074455; WO 04/099249; WO 04/063351; WO 05/070963; WO 05/040217, WO 05/092925 и WO 06/0201 14).

[679] Также можно использовать варианты Fc, которые усиливают аффинность к ингибиторному рецептору FcγR11b. Такие варианты могут предусматривать слитый белок Fc с иммуномодулирующими активностями, связанными с клетками FcγR11b⁺, в том числе например В-клетки и моноциты. В одном варианте осуществления варианты Fc предусматривают селективно повышенную аффинность к FcγR11b относительно одного или нескольких активирующих рецепторов. Модификации для изменения связывания с FcγR11b включают одну или несколько модификаций в положении,

выбранном из группы, состоящей из 234, 235, 236, 237, 239, 266, 267, 268, 325, 326, 327, 328 и 332, в соответствии с индексом EU. Иллюстративные замены для усиления аффинности к FcγR11b включают без ограничения 234D, 234E, 234F, 234W, 235D, 235F, 235R, 235Y, 236D, 236N, 237D, 237N, 239D, 239E, 266M, 267D, 267E, 268D, 268E, 327D, 327E, 328F, 328W, 328Y, и 332E. Иллюстративные замены включают в себя 235Y, 236D, 239D, 266M, 267E, 268D, 268E, 328F, 328W, и 328Y. Другие варианты Fc для усиления связывания с FcγR11b, включают 235Y/267E, 236D/267E, 239D/268D, 239D/267E, 267E/268D, 267E/268E, и 267E/328F.

[680] Значения аффинности и свойства связывания области Fc по отношению к его лиганду можно определять с помощью известного из уровня техники ряда способов анализа *in vitro* (биохимические или иммунологические анализы), в том числе без ограничения равновесных способов (например, ферментный иммуносорбентный анализ (ELISA), или радиоиммунный анализ (RIA)), или кинетических (например, анализ BIACORE) и других способов, таких как непрямые анализы связывания, анализы конкурентного ингибирования, резонансный перенос энергии флуоресценции (FRET), гель-электрофорез и хроматография (например, гель-фильтрация). В этих и других способах можно использовать метку на одном или нескольких исследуемых компонентах и/или можно использовать разнообразные способы выявления, в том числе без ограничения с применением хромогенных, флуоресцентных, люминесцентных или изотопных меток. Подробное описание аффинности и кинетики связывания можно найти в Paul, W. E., ed., *Fundamental Immunology*, 4th Ed., Lippincott-Raven, Philadelphia (1999), где основное внимание уделяется взаимодействиям антитело-иммуноген.

[681] В определенных вариантах осуществления антитело модифицируют для увеличения его биологического времени полужизни. Возможны различные подходы. Например, это может быть достигнуто путем увеличения аффинности связывания области Fc для FcRn. Например, один или несколько из следующих остатков можно подвергнуть мутированию: 252, 254, 256, 433, 435, 436, как описано в патенте США № 6277375. Конкретные иллюстративные замены включают одно или несколько из следующего: T252L, T254S

и/или T256F. Как альтернатива, для увеличения биологического времени полужизни, антитело можно изменять в области CH1 или CL для того, чтобы оно содержало эпитоп, связывающий рецептор реутилизации, взятый из двух петель домена CH2 области Fc IgG, как описано в патентах США №№ 5869046 и 6121022 Presta et al. Другие иллюстративные варианты, посредством которых увеличивают связывание с FcRn и/или улучшают фармакокинетические свойства, включают замены в положениях 259, 308, 428 и 434, в том числе, например, 259I, 308F, 428L, 428M, 434S, 434I 1. 434F, 434Y, и 434X1. Другие варианты, посредством которых увеличивают связывание Fc с FcRn, включают: 250E, 250Q, 428 L, 428F, 250Q/428L (Hinton et al., 2004, J. Biol. Chem. 279(8): 6213-6216, Hinton et al. 2006 Journal of Immunology 176:346-356), 256A, 272A, 286A, 305A, 307A, 307Q, 31 1A, 312A, 376A, 378Q, 380A, 382A, 434A (Shields et al, Journal of Biological Chemistry, 2001, 276(9):6591-6604), 252F, 252T, 252Y, 252W, 254T, 256S, 256R, 256Q, 256E, 256D, 256T, 309P, 31 1 S, 433R, 433S, 433I, 433P, 433Q, 434H, 434F, 434Y, 252Y/254T/256E, 433K/434F/436H, 308T/309P/311S (Dall'Acqua et al. Journal of Immunology, 2002, 169:5171-5180, Dall'Acqua et al., 2006, Journal of Biological Chemistry 281:23514-23524). Другие модификации для модуляции связывания FcRn описаны в Yeung et al., 2010, J Immunol, 182:7663-7671. В определенных вариантах осуществления можно использовать гибридные изотипы IgG с конкретными биологическими характеристиками. Например, гибридный вариант IgG1/IgG3 можно сконструировать путем замены положений IgG1 в области CH2 и/или CH3 с аминокислотами из IgG3 в положениях, где два изотипа различаются. Таким образом, можно сконструировать гибридное вариантное антитело IgG, которое включает одну или несколько замен, например, 274Q, 276K, 300F, 339T, 356E, 358M, 384S, 392N, 397M, 422I, 435R и 436F. В других вариантах осуществления, описанных в данном документе, гибридный вариант IgG1/IgG2 можно сконструировать путем замены положений IgG2 в области CH2 и/или CH3 аминокислотами из IgG1 в положениях, где эти два изотипа различаются. Таким образом, можно сконструировать гибридное вариантное антитело IgG, которое содержит одну или несколько

замен, , например, одну или несколько из следующих аминокислотных замен: 233E, 234L, 235L, -236G (относится к вставке глицина в положении 236) и 321 h.

[682] Кроме того, участки связывания на IgG1 человека для FcγR1, FcγR2, FcγR3 и FcRn были картированы, и были описаны варианты с улучшенным связыванием (см. Shields, RL et al. (2001) J. Biol. Chem. 276:6591–6604). Было показано, что специфические мутации в положениях 256, 290, 298, 333, 334 и 339 улучшают связывание с FcγR3. Кроме того, было показано, что следующие комбинационные мутанты улучшают связывание FcγR3: T256A/S298A, S298A/E333A,

[683] S298A/K224A и S298A/E333A/K334A, которые, как было показано, проявляют усиление связывания FcγR3a и активность ADCC (Shields et al., 2001). Были идентифицированы другие варианты IgG1 с сильно усиленным связыванием с FcγR3a, в том числе варианты с мутациями S239D/I332E и

[684] S239D/I332E/A330L, которые продемонстрировали наибольшее увеличение аффинности к FcγR3a, снижение связывания FcγR2b и сильную цитотоксическую активность у макаков-крабоедов (Lazar et al., 2006). Введение тройных мутаций в антитела, такие как алемтузумаб (CD52-специфический), трастузумаб (HER2/neu-специфический), ритуксимаб (CD20-специфический) и цетуксимаб (EGFR-специфический), приводило к значительно повышенной активности ADCC *in vitro*, и вариант S239D/I332E продемонстрировал повышенную способность к истощению В-клеток у обезьян (Lazar et al., 2006). Кроме того, идентифицировали мутанты IgG1, содержащие мутации L235V, F243L, R292P, Y300L и P396L, которые проявляли усиленное связывание с FcγR3a и одновременно повышенную активность ADCC у трансгенных мышей, экспрессирующих FcγR3a человека, на моделях злокачественных опухолей В-клеток и рака молочной железы (Stavenhagen et al., 2007; Nordstrom et al., 2011). Другие мутанты Fc, которые могут использоваться, включают: S298A/E333A/L334A, S239D/I332E, S239D/I332E/A330L, L235V/F243L/R292P/Y300L/P396L, и M428L/N434S.

[685] В определенных вариантах осуществления выбран Fc, который имеет пониженное связывание с FcγR. Иллюстративный Fc,

например, Fc IgG1 с пониженным связыванием FcγR, содержит следующие три аминокислотные замены: L234A, L235E и G237A.

[686] В определенных вариантах осуществления выбран Fc, который имеет пониженную фиксацию комплемента. Иллюстративный Fc, например Fc IgG1 с пониженной фиксацией комплемента, содержит следующие две аминокислотные замены: A330S и P331S.

[687] В определенных вариантах осуществления выбран Fc, который по существу не имеет эффекторной функции, т. е. он характеризуется пониженным связыванием с FcγR и пониженной фиксацией комплемента. Иллюстративный Fc, например Fc IgG1, который не имеет эффекторных функций, содержит следующие пять мутаций: L234A, L235E, G237A, A330S и P331S.

[688] При использовании константного домена IgG4 обычно предпочтительно включать замену S228P, которая имитирует шарнирную последовательность в IgG1 и тем самым стабилизирует молекулы IgG4.

[689] Следует отметить, что в определенных аспектах раскрытые в данном документе связывающие молекулы можно конструировать для слияния домена CH3 непосредственно с шарнирной областью соответствующих модифицированных антител или их фрагментов. В других конструкциях можно вставить пептидный спейсер между шарнирной областью и модифицированными доменами CH2 и/или CH3. Например, можно экспрессировать совместимые конструкции, где домен CH2 был удален и оставшийся домен CH3 (модифицированный или немодифицированный) соединен с шарнирной областью с помощью спейсера из 5–20 аминокислот. Такой спейсер можно добавлять, к примеру, чтобы убедиться, что регуляторные элементы константного домена остаются свободными и доступными или что шарнирная область остается гибкой. Однако следует отметить, что аминокислотные спейсеры могут в некоторых случаях оказаться иммуногенными и вызывать нежелательный иммунный ответ в отношении конструкции. Соответственно, в определенных аспектах любой спейсер, добавленный в конструкцию, будет относительно неиммуногенным или даже вовсе не будет включен с целью сохранения требуемых биохимических свойств модифицированных антител.

[690] Наряду с делецией целых доменов константной области, следует принять во внимание, что раскрытые в данном документе связывающие молекулы можно получить за счет частичной делеции или замены нескольких или даже одной аминокислоты. Например, мутации одной аминокислоты в выбранных областях домена CH2 может быть достаточно, чтобы существенно ослабить связывание Fc и тем самым усилить локализацию в опухоли. Кроме того, как указывалось выше, константные области раскрытых связывающих молекул можно модифицировать путем мутации или замены одной или нескольких аминокислот, что улучшает профиль полученной в результате конструкции. В связи с этим можно блокировать активность, обеспечиваемую консервативным участком связывания (например, Fc-связывания), существенно сохраняя при этом конфигурацию и иммуногенный профиль модифицированного антитела или его антигенсвязывающего фрагмента. Определенные аспекты могут включать добавление одной или нескольких аминокислот в константную область с улучшением требуемых характеристик, таких как ослабление эффекторной функции или присоединение большего количества терапевтических или диагностических средств. В таких аспектах специфические последовательности, полученные из выбранных доменов константной области, можно вставить или копировать.

[691] В еще одном варианте гликозилирование антитела является модифицированным. Например, можно получить негликозилированное антитело (т. е. антитело, у которого отсутствует гликозилирование). Гликозилирование можно изменить, например, для того, чтобы повысить аффинность антитела к антигену. Таких углеводных модификаций можно достичь с помощью, например, изменения одного или нескольких сайтов гликозилирования в пределах последовательности антитела. Например, могут быть осуществлены одна или несколько аминокислотных замен, что приводит к удалению одного или нескольких сайтов гликозилирования из каркаса вариабельной области с устранением таким образом гликозилирования в данном сайте. Такое гликозилирование может повышать аффинность антитела к антигену. Такой подход более подробно описан в патентах США №№

5714350 и 6350861, выданных Co et al.

[692] Гликозилирование константной области на N297 может быть предотвращено путем мутации одного или нескольких аминокислотных остатков (например, гликозилированных аминокислотных остатков или соседнего аминокислотного остатка) на другой остаток, например, N297A, S298G, T299A или любую их комбинацию.

[693] Дополнительно или альтернативно можно создать антитело, которое имеет измененный тип гликозилирования, как например, гипофукозилированное антитело, имеющее сниженное количество фукозильных остатков, или антитело, характеризующееся повышенным содержанием структур с GlcNac в точках ветвления. Было продемонстрировано, что такие измененные профили гликозилирования повышают способность антител к ADCC. Такие модификации углеводов можно осуществлять, например, путем экспрессии антитела в клетке-хозяине с измененным аппаратом гликозилирования. В уровне техники были описаны клетки с измененным аппаратом гликозилирования, и их можно применять в качестве клеток-хозяев, в которых можно экспрессировать рекомбинантные антитела, описанные в данном документе, чтобы таким образом получить антитело с измененным профилем гликозилирования. Например, в EP 1176195 Hanai et al. описана клеточная линия с функционально нарушенным геном FUT8, который кодирует фукозилтрансферазу, так что для антител, экспрессированных в такой клеточной линии, характерно гипофукозилирование. В публикации PCT WO 03/035835 Presta описан вариант клеточной линии CHO, клетки Led 3 со сниженной способностью присоединять фукозу к Asn(297)-связанным углеводам, что также приводит в результате к гипофукозилированию антител, экспрессируемых в этой клетке-хозяине (см. также Shields, R.L. et al. (2002) J. Biol. Chem. 277:26733-26740). В публикации PCT WO 99/54342 Umana et al. описаны клеточные линии, сконструированные для экспрессии гликозилтрансфераз, модифицирующих гликопротеины (например, бета(1,4)-N-ацетилглюкозаминилтрансферазы III (GnTIII)) таким образом, что антитела, экспрессируемые в сконструированных клеточных линиях,

характеризуются повышенным содержанием структур GlcNac в точках ветвления, что приводит к повышенной активности антител при ADCC (см. также Umana et al. (1999) Nat. Biotech. 17: 176-180).

[694] Другая модификация антител, описанных в данном документе, представляет собой пегилирование. Антитело можно подвергать пегилированию, например, для увеличения биологического (например, сывороточного) времени полужизни антитела. Для пегилирования антитела антитело или его фрагмент обычно подвергают взаимодействию с полиэтиленгликолем (PEG), таким как реакционноспособное производное PEG от сложного эфира или альдегида, в условиях, при которых одна или несколько групп PEG присоединяются к антителу или фрагменту антитела. Предпочтительно, пегилирование осуществляют посредством реакции ацилирования или реакции алкилирования с реакционноспособной молекулой PEG (или аналогичным реакционноспособным водорастворимым полимером). Используемый в данном документе термин "полиэтиленгликоль" предназначен для охвата любой из форм PEG, которые были использованы для дериватизации других белков, таких как моно (CI-CIO) алкокси- или арилоксиполиэтиленгликоль или полиэтиленгликольмалеимид. В определенных вариантах осуществления антитело, подлежащее пегилированию, представляет собой агликозилированное антитело. Способы пегилирования белков известны из уровня техники и могут быть применены к антителам, описанным в данном документе. См., например, EP 0 154 316 Nishimura et al. и EP 0401384, Ishikawa et al.

V. Иммуноконъюгаты и слитые белки

[695] В настоящем изобретении также предусмотрены иммуноконъюгаты, содержащие любую из связывающих молекул (например, антитела), раскрытых в данном документе (например, антитело к FIX, антитело к FX или биспецифическое антитело к FIX/FX, раскрытые в данном документе). В одном аспекте иммуноконъюгат содержит антитело или антигенсвязывающую часть, раскрытые в данном документе, связанные со средством. В одном конкретном аспекте иммуноконъюгат содержит раскрытую в данном документе биспецифическую молекулу, связанную со средством, (например, как терапевтическое или диагностическое средство).

[696] Соответственно, в настоящем изобретении предусмотрены иммуноконъюгаты на основе антитела к FIX, раскрытого в данном документе, на основе антитела к FX, раскрытого в данном документе, или на основе биспецифических антител, раскрытых в данном документе, например, биспецифических антител, характеризующихся специфичностью в отношении FIX и специфичностью в отношении FX.

[697] В некоторых аспектах иммуноконъюгат содержит любую из раскрытых в данном документе связывающих молекул (например, антитело к FIX, антитело к FX или биспецифическое антитело к FIX/FX, раскрытые в данном документе), конъюгированных по меньшей мере с одним терапевтическим или диагностическим средством. В некоторых аспектах иммуноконъюгат дополнительно содержит по меньшей мере один необязательный спейсер, который может быть интеркалирован между боковой цепью или аминокислотой в полипептидной цепи раскрытой в данном документе связывающей молекулы (например, антитела к FIX, антитела к FX или биспецифического антитела к FIX/FX, раскрытых в данном документе), и терапевтический или диагностический фрагмент. В некоторых аспектах по меньшей мере один спейсер представляет собой пептидный спейсер. В других аспектах этот спейсер представляет собой непептидный спейсер. В некоторых аспектах спейсер является нестабильным, таким как кислотонеустойчивый спейсер (например, гидразин). В других аспектах спейсер является ферментативно расщепляемым пептидом, например расщепляемым дипептидом. В некоторых аспектах спейсер является нерасщепляемым (гидролитически стабильным), например, тиоэфирным спейсером или пространственно затрудненным дисульфидным спейсером.

[698] В некоторых аспектах иммуноконъюгат содержит два, три, четыре, пять, шесть, семь, восемь, девять или десять терапевтических или диагностических фрагментов. В некоторых аспектах все терапевтические или диагностические фрагменты являются одинаковыми. В некоторых аспектах по меньшей мере один терапевтический или диагностический фрагмент отличается от остальных. В некоторых аспектах все терапевтические или диагностические фрагменты являются разными. В некоторых аспектах

все спейсеры (например, пептидные и/или непептидные спейсеры) являются одинаковыми. В некоторых аспектах по меньшей мере один спейсер отличается от остальных. В других аспектах все спейсеры являются разными.

[699] В некоторых аспектах каждый терапевтический или диагностический фрагмент химически конъюгирован с боковой цепью аминокислоты в конкретном положении в области Fc раскрытой в данном документе связывающей молекулы (например, антитела к FIX, антитела к FX или биспецифического антитела к FIX/FX, раскрытых в данном документе).

[700] В некоторых аспектах конкретные положения в области Fc выбраны из группы, состоящей из 239, 248, 254, 258, 273, 279, 282, 284, 286, 287, 289, 297, 298, 312, 324, 326, 330, 335, 337, 339, 350, 355, 356, 359, 360, 361, 375, 383, 384, 389, 398, 400, 413, 415, 418, 422, 435, 440, 441, 442, 443, 446, вставки между положениями 239 и 240 и их комбинаций, где нумерация аминокислотных положений соответствует индексу EU, как изложено в Kabat.

[701] В некоторых аспектах аминокислотная боковая цепь, с которой конъюгирован терапевтический или диагностический фрагмент, представляет собой сульфгидрильную боковую цепь, например сульфгидрильную группу аминокислоты цистеина. В некоторых аспектах по меньшей мере один терапевтический или диагностический фрагмент химически конъюгирован с боковой цепью аминокислоты, расположенной в положении вне области Fc раскрытой в данном документе связывающей молекулы (например, антитела к FIX, антитела к FX или биспецифического антитела к FIX/FX, раскрытых в данном документе).

[702] В некоторых аспектах все терапевтические или диагностические фрагменты химически конъюгированы с боковой цепью аминокислоты, расположенной в положении вне области Fc раскрытой в данном документе связывающей молекулы (например, антитела к FIX, антитела к FX или биспецифического антитела к FIX/FX, раскрытых в данном документе). В некоторых аспектах по меньшей мере один терапевтический или диагностический фрагмент генетически включен в полипептидную цепь раскрытой в данном

документе связывающей молекулы (например, антитела к FIX, антитела к FX или биспецифического антитела к FIX/FX, раскрытых в данном документе) с использованием рекомбинантных методик, известных из уровня техники.

[703] В некоторых вариантах осуществления иммуноконъюгаты, раскрытые в данном документе, могут содержать фрагмент, который направляет антитела или молекулы, раскрытые в данном документе, на сайт повреждения. В конкретном варианте осуществления фрагмент, который нацеливается на антитела или связывающие молекулы с участком повреждения, включает в себя фрагмент, нацеленный на тромбоциты, например фрагмент, нацеленный на тромбоциты.

[704] Иммуноконъюгаты, раскрытые в данном документе, содержат по меньшей мере одну из раскрытых в данном документе связывающих молекул (например, антитело к FIX, антитело к FX или биспецифическое антитело к FIX/FX, раскрытые в данном документе), которые были дериватизированы или связаны (например, химически или рекомбинантно) с другой молекулой (например, пептидом, небольшой молекулой лекарственного средства, выявляемой молекулой и т. д.). Как правило, раскрытые в данном документе связывающие молекулы (например, антитело к FIX, антитело к FX или биспецифическое антитело к FIX/FX, раскрытые в данном документе), дериватизированы таким образом, что их связывание со специфическим антигенсвязывающим участком (например, эпитопом на FIXa и/или эпитопом на FXz) не подвержено неблагоприятному воздействию, например, химической или ферментативной дериватизации, генетическому слиянию или мечению.

[705] Соответственно, подразумевается, что связывающие молекулы по настоящему изобретению включают как интактные, так и модифицированные формы раскрытых в данном документе связывающих молекул (например, антитела к FIX, антитела к FX или биспецифического антитела к FIX/FX, раскрытых в данном документе). Например, раскрытые в данном документе связывающие молекулы (например, антитело к FIX, антитело к FX или биспецифическое антитело к FIX/FX, раскрытые в данном документе) или их антигенсвязывающая часть, могут быть функционально

связаны (посредством химического связывания, генетического слияния, нековалентного соединения или иным образом) с одним или несколькими другими молекулярными объектами, такими как фармацевтическое средство, выявляемое средство и/или белок или пептид, которые могут опосредовать соединение раскрытой в данном документе связывающей молекулы (например, антитела к FIX, антитела к FX или биспецифического антитела к FIX/FX, раскрытых в данном документе) с другой молекулой (такой как центральная область стрептавидина или полигистидиновая метка).

[706] Один тип дериватизированной молекулы можно получить путем сшивания двух или более молекулярных объектов, например, раскрытой в данном документе связывающей молекулы (например, антитела к FIX, антитела к FX или биспецифического антитела к FIX/FX, раскрытых в данном документе) с терапевтическим фрагментом. Подходящие средства для перекрестного связывания включают средства, которые являются гетеробифункциональными, т. е. содержащими две разные реакционноспособные группы, разделенные подходящим промежуточным звеном (например, сложный эфир м-малеимидобензоил-N-гидроксисукцинимид), или гомобифункциональными (например, дисукцинимидилсуберат). Такие средства для перекрестного связывания доступны, например, от Pierce Chemical Company, Рокфорд, Иллинойс, США. Дополнительные бифункциональные связующие средства включают N-сукцинимидил-3-(2-пиридилдитиол)пропионат (SPDP), сукцинимидил-4-(N-малеимидометил)циклогексан-1-карбоксилат, имиотиолан (IT), бифункциональные производные сложных имидоэфиров (такие как диметиладипимидат HCL), активные сложные эфиры (такие как дисукцинимидилсуберат), альдегиды (такие как глутаровый альдегид), бис-азидосоединения (такие как бис-(п-азидобензоил)гександиамин), производные бис-дiazония (такие как бис-(п-дiazонийбензоил)этилендиамин), диизоцианаты (такие как толуол-2,6-диизоцианат) и бис-активные соединения фтора (такие как 1,5-дифтор-2,4-динитробензол).

[707] Другой тип дериватизированной молекулы можно получить посредством включения выявляемой метки. Пригодные средства для выявления включают флуоресцентные соединения (например,

флуоресцеин, флуоресцеина изоцианат, родамин, 5-диметиламин-1-нафталинсульфонилхлорид, фикоэритрин, люминофоры на основе комплексов лантанидов и т. п.), ферменты, пригодные для выявления (например, пероксидаза хрена, β -галактозидаза, люцифераза, щелочная фосфатаза, глюкозооксидаза и т. п.), эпитопы, распознаваемые вторичным репортером (например, парные последовательности "лейциновых застёжек", участки связывания для вторичных антител, домены связывания металлов, эпитопные метки и т. д.). В некоторых аспектах выявляемые метки можно присоединять с помощью по меньшей мере одной спейсерной группы. Спейсерные группы могут быть различной длины с целью уменьшения потенциальных стерических затруднений.

[708] Раскрытая в данном документе связывающая молекула (например, антитело к FIX, антитело к FX или биспецифическое антитело к FIX/FX) также может быть мечена радиоактивной меткой, например для диагностических целей. Раскрытую в данном документе связывающую молекулу можно также дериватизировать с помощью химической группы, например полимера, такого как полиэтиленгликоль (PEG), метильной группы, этильной группы или углеводной группы. Эти группы могут быть полезны для улучшения биологических характеристик связывающей молекулы (например, антитела к FIX, антитела к FX или биспецифического антитела к FIX/FX, раскрытых в данном документе), таких как увеличение времени полужизни в сыворотке крови или для повышения связывания в тканях.

VI. Нуклеиновые кислоты, векторы экспрессии и клетки

[709] В настоящем раскрытии также предусмотрены нуклеиновые кислоты, кодирующие раскрытые в данном документе связывающие молекулы, например, любое из антител или связывающих молекул, раскрытых в данном документе. В некоторых аспектах нуклеиновая кислота кодирует переменную область тяжелой и/или легкой цепи антитела, раскрытого в данном документе, или его антигенсвязывающей части, или биспецифической или мультиспецифической молекулы (например, антитела), раскрытой в данном документе. Эти полинуклеотиды по настоящему изобретению могут быть в виде РНК или в виде ДНК. ДНК включает кДНК,

геномную ДНК и синтетическую ДНК и может быть двухнитевой или одонитевой, при этом если она одонитевая, то может представлять собой кодирующую нить или не кодирующую (антисмысловую) нить. В определенных аспектах ДНК представляет собой кДНК, которую используют для получения не встречающегося в природе рекомбинантного антитела. В некоторых аспектах РНК представляет собой mRNA, которая может экспрессировать раскрытую в данном документе связывающую молекулу после введения нуждающемуся в этом субъекту. В некоторых аспектах экспрессия mRNA может осуществляться *in vivo*. Экспрессия mRNA также может осуществляться *in vitro* или *ex vivo*. В некоторых аспектах mRNA, кодирующая раскрытую в данном документе связывающую молекулу (например, антитело к FIX, антитело к FX или биспецифическое антитело к FIX/FX), может быть химически модифицирована, например, для включения модифицированных межнуклеозидных связей (например, фосфотиоат) или модифицированных оснований (например, псевдоуридин, тиюридин и т. д.).

[710] В определенных аспектах полинуклеотиды являются выделенными. В определенных аспектах полинуклеотиды являются фактически чистыми. В определенных аспектах полинуклеотиды содержат последовательность, кодирующую зрелый полипептид, слитую в той же рамке считывания с полинуклеотидом (либо природным, либо гетерологичным), который способствует, например, экспрессии и секреции полипептида из клетки-хозяина (например, лидерная последовательность, которая функционирует как последовательность сигнала секреции для регулирования транспорта полипептида из клетки). Полипептид с лидерной последовательностью представляет собой белок-предшественник и может содержать лидерную последовательность, отщепляемую клеткой-хозяином с образованием зрелой формы полипептида. Полинуклеотиды также могут кодировать пробелок связывающей молекулы, который представляет собой зрелый белок с дополнительными аминокислотными остатками, например на 5'-конце. В определенных аспектах полинуклеотиды изменены для оптимизации частоты использования кодона для определенной клетки-хозяина.

[711] В определенных аспектах полинуклеотиды содержат

кодирующую последовательность для зрелой связывающей молекулы, например, раскрытой в данном документе связывающей молекулы (например, антитела к FIX, антитела к FX или биспецифического антитела к FIX/FX, раскрытых в данном документе) или ее антигенсвязывающего фрагмента, слитой в той же рамке считывания с гетерологичной маркерной последовательностью, которая дает возможность, например, очищать кодируемый полипептид.

[712] Например, маркерная последовательность может являться гексагистидиновой (His6) меткой, обеспечиваемой, например, вектором pQE-9, для обеспечения очистки зрелого полипептида, слитого с маркером, в случае бактериальной клетки-хозяина. В других аспектах маркерная последовательность может являться гемагглютининовой (HA) меткой, полученной, например, из белка гемагглютинина вируса гриппа, в случае если используется клетка-хозяин млекопитающего (например, клетки COS-7).

[713] Настоящее изобретение дополнительно относится к вариантам описанных полинуклеотидов, кодирующих, например, фрагменты, аналоги и производные связывающих молекул, раскрытых в данном документе (например, антител к FIX, антител к FX или биспецифических антител к FIX/FX). Варианты полинуклеотидов могут содержать изменения в кодирующих областях, не кодирующих областях или как в тех, так и в других. В некоторых аспектах варианты полинуклеотидов содержат изменения, которые приводят к "молчащим" заменам, добавлениям или делециям, однако не изменяют свойства или виды активностей кодируемого полипептида. В некоторых аспектах нуклеотидные варианты получены с помощью "молчащих" замен из-за вырожденности генетического кода. Варианты полинуклеотидов можно получать в силу ряда причин, например, для оптимизации экспрессии кодонов для конкретного хозяина (замена кодонов в mRNA человека на кодоны, предпочтительные для хозяина-бактерии, такого как *E. coli*).

[714] В некоторых аспектах последовательность ДНК, кодирующая раскрытую в данном документе связывающую молекулу или ее антигенсвязывающий фрагмент, может быть сконструирована с помощью химического синтеза, например, с использованием синтезатора олигонуклеотидов. Такие олигонуклеотиды можно

конструировать на основе аминокислотной последовательности требуемого полипептида и отбирая те кодоны, которые являются предпочтительными для клетки-хозяина, в которой будут получать рекомбинантный полипептид, представляющий интерес. Для синтеза выделенной полинуклеотидной последовательности, кодирующей выделенный полипептид, представляющий интерес, можно применять стандартные способы. Например, полную аминокислотную последовательность можно применять для конструирования гена с возможной последовательностью, восстановленной по полипептиду. Затем можно синтезировать ДНК-олигомер, содержащий нуклеотидную последовательность, кодирующую конкретный выделенный полипептид. Например, можно синтезировать несколько небольших олигонуклеотидов, кодирующих части требуемого полипептида, а затем лигировать их. Отдельные олигонуклеотиды, как правило, содержат 5' или 3' "липкие" концы для комплементарной сборки.

[715] Также представлен вектор экспрессии или комбинация векторов экспрессии, включающая одну или несколько молекул нуклеиновой кислоты, раскрытых в данном документе. Сразу после сборки (посредством синтеза, сайт-направленного мутагенеза или другого способа) полинуклеотидные последовательности, кодирующие конкретный выделенный полипептид, представляющий интерес, будут вставлены в вектор экспрессии и функционально связаны с контролирующей экспрессию последовательностью, соответствующей экспрессии белка в требуемом хозяине. Правильность сборки можно проверить, например, с помощью секвенирования нуклеотидов, рестрикционного картирования и экспрессии биологически активного полипептида в подходящем хозяине. Как хорошо известно из уровня техники, для того чтобы получить высокие уровни экспрессии трансфицированного гена в хозяине, ген должен быть функционально связан с контролирующими транскрипцию и трансляцию последовательностями, которые являются функциональными в выбранном для экспрессии хозяине.

[716] В определенных аспектах используются рекомбинантные векторы экспрессии для амплификации и экспрессии ДНК, кодирующей связывающие молекулы. Рекомбинантные векторы экспрессии представляют собой реплицируемые ДНК-конструкции, которые

содержат синтетические или кДНК-производные фрагменты ДНК, кодирующие, например, полипептидную цепь раскрытой в данном документе связывающей молекулы или ее антигенсвязывающий фрагмент, функционально связанные с подходящими регулируемыми транскрипцию или трансляцию элементами, полученными из генов млекопитающих, микроорганизмов, вирусов или насекомых.

[717] В основном транскрипционная единица содержит сборку из (1) генетического элемента или элементов, имеющих регуляторную роль в экспрессии генов, например, промоторы или энхансеры транскрипции, (2) структурной или кодирующей последовательности, которая транскрибируется в mRNA и транслируется в белок, и (3) соответствующих последовательностей инициации транскрипции и трансляции, а также последовательностей терминации, подробно описанных ниже. Такие регуляторные элементы могут включать последовательность оператора для контроля транскрипции.

[718] Способность к репликации в хозяине обычно обеспечивается точкой начала репликации, при этом можно дополнительно встроить ген селекции для облегчения распознавания трансформантов. Области ДНК являются функционально связанными, когда они функционально зависят друг от друга. Например, ДНК для сигнального пептида (секреторный лидер) функционально связана с ДНК для полипептида, если она экспрессируется в виде предшественника, который участвует в секреции полипептида; промотор функционально связан с кодирующей последовательностью, если он контролирует транскрипцию последовательности; или сайт связывания рибосомы функционально связан с кодирующей последовательностью, если он расположен так, чтобы обеспечивать трансляцию. Структурные элементы, предназначенные для применения в дрожжевых экспрессионных системах, включают лидерную последовательность, обеспечивающую секрецию из клетки транслируемого белка клеткой-хозяином. Как альтернатива, если рекомбинантный белок экспрессируется без лидерной или транспортной последовательности, то он может включать в себя остаток метионина на N-конце. Этот остаток может впоследствии быть необязательно отщеплен от экспрессируемого рекомбинантного

белка с получением конечного продукта.

[719] Выбор контролирующей экспрессию последовательности и вектора экспрессии будет зависеть от выбора хозяина. Можно использовать большое разнообразие комбинаций хозяин/вектор для экспрессии. Пригодные векторы экспрессии для эукариотических хозяев включают, например, контролирующие экспрессию векторы, содержащие последовательности, из SV40, вируса папилломы крупного рогатого скота, аденовируса и цитомегаловируса. Применимые векторы экспрессии для хозяев-бактерий включают в себя известные бактериальные плазмиды, такие как плазмиды из *E. coli*, в том числе pCR1, pBR322, pMB9 и их производные, плазмиды для более широкого круга хозяев, такие как M13 и нитевидные фаги, содержащие одонитевую ДНК.

[720] Настоящее изобретение также относится к клетке, содержащей нуклеиновую кислоту или нуклеиновые кислоты, раскрытые в данном документе, или вектор или векторы экспрессии, раскрытые в данном документе. В некоторых аспектах клетку трансформируют посредством вектора экспрессии или векторов, раскрытых в данном документе. В некоторых аспектах клетка является клеткой-хозяином для рекомбинантной экспрессии. Например, в некоторых аспектах клетка-хозяин представляет собой прокариотическую клетку, эукариотическую клетку, клетку простейшего, животную клетку, растительную клетку, грибную клетку, дрожжевую клетку, клетку Sf9, клетку млекопитающего, клетку птицы, клетку насекомого, клетку CHO, клетку НЕК или клетку COS. Прокариоты включают грамтрицательные или грамположительные организмы, например *E. Coli* или бацилл. Клетки высших эукариот включают устойчивые линии клеток, полученные от млекопитающих. Можно также использовать бесклеточные системы трансляции. Соответствующие векторы для клонирования и экспрессии для применения в клетках-хозяевах бактерий, грибов, дрожжей и млекопитающих описаны у Pouwels et al. (Cloning Vectors: A Laboratory Manual, Elsevier, N.Y., 1985), соответствующее изобретение которых включено в данный документ с помощью ссылки. Дополнительную информацию касательно способов получения белков, в том числе получения антител, можно найти,

например, в публикации заявки на патент США № 2008/0187954, патентах США №№ 6413746 и 6660501 и публикации международной заявки на патент США № WO 04009823, каждая из которых включена в данный документ посредством ссылки во всей своей полноте.

[721] Экспрессию рекомбинантных белков можно осуществлять в клетках млекопитающих, поскольку такие белки в основном правильно свернуты, соответствующим образом модифицированы и полностью функциональны. Примеры подходящих линий клеток-хозяев млекопитающих включают НЕК-293 и НЕК-293Т, линии клеток почки обезьяны COS-7, описанные Gluzman (Cell 23:175, 1981), и другие клеточные линии, в том числе, например, клеточные линии L-клеток, C127, 3Т3, яичника китайского хомяка (CHO), NSO, HeLa и ВНК. Векторы экспрессии для млекопитающих могут содержать нетранскрибируемые элементы, такие как точка начала репликации, подходящий промотор и энхансер, связанные с геном, подлежащим экспрессии, и другие 5' и 3'-концевые фланкирующие нетранскрибируемые последовательности, а также 5'-концевые или 3'-концевые нетранслируемые последовательности, такие как необходимые сайты связывания рибосомы, сайт полиаденилирования, донорные и акцепторные сайты сплайсинга и последовательности терминации транскрипции. Бакуловирусные системы получения гетерологичных белков в клетках насекомых рассматриваются в Luckow & Summers, BioTechnology 6:47 (1988).

[722] Раскрытые в данном документе связывающие молекулы или их антигенсвязывающие фрагменты, вырабатываемые трансформированным хозяином, можно очищать в соответствии с любым подходящим способом. Такие стандартные способы включают, например, хроматографию (например, ионообменную, аффинную и эксклюзионную колоночную хроматографию), центрифугирование, очистку на основе различной растворимости или любую другую стандартную методику очистки белков. Аффинные метки, такие как гексагистидин, домен связывания мальтозы, последовательность оболочки вируса гриппа, глутатион-S-трансфераза, можно присоединять к белку для обеспечения возможности легкой очистки путем пропускания через соответствующую аффинную колонку. Выделенные белки можно также физически характеризовать с

помощью, например, протеолиза, ядерного магнитного резонанса и рентгеноструктурной кристаллографии.

[723] Например, надосадочные жидкости из систем, которые секретируют рекомбинантный белок в культуральную среду, можно сперва сконцентрировать с помощью коммерчески доступного фильтра, концентрирующего белок, например, установки для ультрафильтрации AMICON® или Millipore PELLICON®. После стадии концентрирования концентрат можно наносить на подходящую матрицу для очистки. Как альтернатива, можно использовать анионообменную смолу, например, матрицу или субстрат, содержащие подвешенные диэтиламиноэтильные (DEAE) группы. Матрицы могут быть акриламидными, агарозными, декстрановыми, целлюлозными или относиться к другим типам, обычно используемым в очистке белков. Как альтернатива, можно использовать стадию катионного обмена.

[724] Подходящие катионообменники включают в себя различные нерастворимые матрицы, содержащие сульфопропильные или карбоксиметильные группы. В заключение, для дополнительной очистки раскрытой в данном документе связывающей молекулы или ее антигенсвязывающей части можно использовать одну или несколько стадий высокоэффективной жидкостной хроматографии с обращенными фазами (RP-HPLC) с использованием гидрофобных сред для RP-HPLC, например, силикагеля с боковыми метильными или другими алифатическими группами. Некоторые или все из вышеизложенных стадий очистки в различных комбинациях можно также использовать для получения однородного рекомбинантного белка.

[725] Раскрытую в данном документе рекомбинантную связывающую молекулу или ее антигенсвязывающий фрагмент, вырабатываемые в бактериальной культуре, можно выделить, например, с помощью изначального выделения из клеточных осадков с последующей одной или несколькими стадиями концентрирования, высаливания, ионообменной или эксклюзионной хроматографии в водной среде. На конечных стадиях очистки можно использовать высокоэффективную жидкостную хроматографию (HPLC). Клетки микроорганизмов, используемые для экспрессии рекомбинантного белка, можно разрушать с помощью любого удобного способа, в том числе проведения циклов замораживания-размораживания, обработки

ультразвуком, механического разрушения или применения средств для лизиса клеток.

[726] Известные из уровня техники способы очистки антител и других белков также включают, например, таковые, описанные в публикациях заявок на патент США №№ US20080312425, US20080177048 и US20090187005, каждая из которых включена в данный документ посредством ссылки во всей своей полноте.

VII. Способы создания и определение характеристик

[727] В настоящем раскрытии также предусмотрены способы получения раскрытых в данном документе связывающих молекул, например антител. В некоторых аспектах способ получения (i) антитела к FIX или его антигенсвязывающей части, (ii) антитела к FX или его антигенсвязывающей части или (iii) биспецифической молекулы, раскрытой в данном документе, предусматривает экспрессию антигена, его антигенсвязывающей части или биспецифической молекулы в клетке (например, клетке-хозяине) и выделение антитела, его антигенсвязывающей части или биспецифической молекулы из клетки.

[728] В настоящем изобретении предусмотрен способ получения биспецифической молекулы, включающий культивирование клетки-хозяина, раскрытой в данном описании, в условиях, которые обеспечивают экспрессию биспецифической молекулы. Также предусмотрен способ получения биспецифической молекулы, раскрытой в данном документе, дополнительно предусматривающий условия, которые обеспечивают гетеродимеризацию.

[729] Раскрытые в данном документе связывающие молекулы (например, антитела к FIX, антитела к FX или биспецифические антитела к FIX/FX) можно получать в соответствии со способами, известными из уровня техники. Например, раскрытые в данном документе связывающие молекулы (например, антитела к FIX, антитела к FX или биспецифические антитела к FIX/FX) могут образовываться с применением гибридных способов, таких как описанные в Kohler & Milstein (1975) Nature 256:495.

[730] При применении гибридного способа мышь, хомяк или другое подходящее животное-хозяина иммунизируют, как описано выше, чтобы вызвать выработку лимфоцитами антител, которые будут

специфически связываться с иммунизирующим антигеном. Лимфоциты также можно иммунизировать *in vitro*. После иммунизации лимфоциты выделяют и сливают с подходящей линией клеток миеломы с применением, например, полиэтиленгликоля, с образованием гибридомных клеток, которые затем можно отделить от не подвергшихся слиянию лимфоцитов и клеток миеломы. Гибридомы, которые вырабатывают моноклональные антитела, специфически направленные против выбранного антигена, как определяется с помощью иммунопреципитации, иммуноблоттинга или с применением анализа связывания *in vitro* (например, радиоиммунологического анализа (RIA); твердофазного иммуноферментного анализа (ELISA)), затем можно размножать либо в культуре *in vitro* с применением стандартных способов (Goding, Monoclonal Antibodies: Principles and Practice, Academic Press, 1986), либо *in vivo* в виде асцитных опухолей в организме животного. Затем моноклональные антитела можно очистить от культуральной среды или асцитической жидкости, как описано выше для поликлональных антител.

[731] Раскрытые в данном документе связывающие молекулы (например, антитела к FIX, антитела к FX или биспецифические антитела к FIX/FX) также можно получать с применением способов рекомбинантной ДНК, как описано в патенте США № 4816567. Полинуклеотиды, кодирующие моноклональное антитело, выделяют из зрелых В-клеток или гибридомных клеток, как например, с помощью RT-PCR с использованием олигонуклеотидных праймеров, которые специфически амплифицируют гены, кодирующие тяжелую и легкую цепи антитела, и их последовательность определяют с помощью обычных процедур. Выделенные полинуклеотиды, кодирующие тяжелую и легкую цепи, затем клонируют в подходящие векторы экспрессии, которые при трансфекции в клетки-хозяева, такие как клетки *E. coli*, клетки COS обезьяны, клетки яичника китайского хомяка (CHO) или клетки миеломы, которые в других случаях не производят белок иммуноглобулин, образуют моноклональные антитела с помощью клеток-хозяев.

[732] Также рекомбинантные моноклональные антитела или молекулы, содержащие их антигенсвязывающие фрагменты требуемых видов, можно выделить с использованием библиотек фагового

дисплея, экспрессирующих CDR требуемых видов, как описано (McCafferty *et al.*, Nature 348:552-554 (1990); Clarkson *et al.*, Nature 352:624-628 (1991) и Marks *et al.*, J. Mol. Biol. 222:581-597 (1991)).

[733] Полинуклеотид(-ы), кодирующие раскрытые в данном документе связывающие молекулы (например, антитела к FIX, антитела к FX или биспецифические антитела к FIX/FX) можно дополнительно модифицировать различными способами с использованием технологии рекомбинантных ДНК с получением альтернативных связывающих молекул. В некоторых аспектах константные домены легкой и тяжелой цепей, например моноклонального антитела мыши, можно заменить (1) на таковые области, например, антитела человека, с получением химерного антитела или (2) на отличный от иммуноглобулина полипептид с получением гибридного антитела. В некоторых аспектах константные области усекают или удаляют с получением требуемого фрагмента антитела из моноклонального антитела. Сайт-направленный мутагенез или мутагенез высокой плотности в отношении вариабельной области можно применять для оптимизации специфичности, аффинности и т. д. моноклонального антитела.

[734] В определенных аспектах связывающая молекула, раскрытая в данном документе (например, антитело к FIX, антитело к FX или биспецифическое антитело к FIX/FX), представляет собой человеческое антитело или его антигенсвязывающий фрагмент. Человеческие антитела можно получать непосредственно с помощью различных методик, известных из уровня техники. Могут образовываться иммортализованные человеческие В-лимфоциты, иммунизированные *in vitro* или выделенные из иммунизированного индивидуума, которые вырабатывают антитело, направленное против антигена-мишени (см., например, Cole *et al.*, Monoclonal Antibodies and Cancer Therapy, Alan R. Liss, p. 77 (1985); Boemer *et al.*, J. Immunol. 147:86-95 (1991); и патент США № 5750373). Одну или несколько кДНК, кодирующих антитело в иммортализованном В-лимфоците, можно затем получить и вставить в вектор экспрессии и/или гетерологичную клетку-хозяина для экспрессии не встречающейся в природе рекомбинантной версии

антитела.

[735] Также связывающие молекулы (например, антитело к FIX, антитело к FX или биспецифическое антитело к FIX/FX), раскрытые в данном документе, могут быть отобраны из фаговой библиотеки, при этом в такой фаговой библиотеке экспрессируются антитела человека или их фрагменты в виде слитых белков с гетерологичными белками фага, как описано, например, в Vaughan *et al.*, Nat. Biotech. 14:309-314 (1996); Sheets *et al.*, Proc. Natl. Acad. Sci. 95:6157-6162 (1998); Hoogenboom and Winter, J. Mol. Biol. 227:381 (1991) и Marks *et al.*, J. Mol. Biol. 222:581 (1991)). Методики создания и применения фаговых библиотек антител также описаны в патентах США №№ 5969108, 6172197, 5885793, 6521404, 6544731, 6555313, 6582915, 6593081, 6300064, 6653068, 6706484 и 7264963, каждый из которых включен в данный документ посредством ссылки во всей своей полноте.

[736] Стратегии созревания аффинности и стратегии перестановки цепей (Marks *et al.*, BioTechnology 10:779-783 (1992), включенная посредством ссылки во всей своей полноте) известны из уровня техники и могут использоваться для получения высокоаффинных антител человека или их антигенсвязывающих фрагментов.

[737] В некоторых аспектах связывающая молекула, раскрытая в данном документе (например, антитело к FIX, антитело к FX или биспецифическое антитело к FIX/FX), может представлять собой гуманизированное антитело. Также можно применять способы конструирования, гуманизации или изменения поверхности антител, отличных от антител человека, или антител человека, и они хорошо известны из уровня техники. Гуманизированное, с измененной поверхностью или подобным образом сконструированное антитело может содержать один или несколько аминокислотных остатков из источника, отличного от человека, например, без ограничения мышью, крысы, кролика, отличного от человека примата или другого млекопитающего. Эти аминокислотные остатки, отличные от человеческих, заменяют остатками, часто называемыми "импортированными" остатками, которые, как правило, взяты из "импортированного" переменного, константного или другого

домена известной последовательности человека. Такие импортированные последовательности можно применять для снижения иммуногенности или снижения, повышения или модификации связывания, аффинности, скорости ассоциации, скорости диссоциации, авидности, специфичности, времени полужизни или любых других подходящих характеристик, известных из уровня техники. Как правило, остатки CDR непосредственно и наиболее существенно участвуют во влиянии на связывание со специфическим антигенсвязывающим участком (например, эпитопом). Соответственно, часть или все из отличных от человеческих или человеческих последовательностей CDR сохраняются, тогда как последовательности переменных и константных областей, отличные от человеческих, могут быть заменены человеческими или другими аминокислотами. В определенных аспектах CDR человека вставлены в каркасные области антител, отличных от человеческих, для получения антитела со сниженной иммуногенностью в системе животной модели, например, "муринизированное" антитело.

[738] В некоторых аспектах связывающая молекула, раскрытая в данном документе (например, антитело к FIX, антитело к FX или биспецифическое антитело к FIX/FX), может быть гуманизированной, с измененной поверхностью или сконструированной с сохранением высокой аффинности к антигенсвязывающему участку (например, эпитопу) и обладать другими благоприятными биологическими свойствами. Для достижения данной цели гуманизированные (или человеческие) сконструированные или с измененной поверхностью связывающие молекулы можно необязательно получать с помощью способа с анализом исходных последовательностей и гуманизированных и сконструированных посредством различных подходов продуктов с использованием трехмерных моделей исходных, сконструированных и гуманизированных последовательностей. Трехмерные модели иммуноглобулинов являются общедоступными и известны специалистам в данной области техники.

[739] Существуют компьютерные программы, в которых иллюстрируются и отображаются возможные трехмерные конформационные структуры выбранных кандидатных последовательностей иммуноглобулина. Рассмотрение этих

изображений позволяет проанализировать вероятную роль остатков в функционировании кандидатной последовательности иммуноглобулина, т. е. проанализировать остатки, которые влияют на способность кандидатного иммуноглобулина связывать его антиген. Таким образом, остатки каркасных областей можно выбирать и комбинировать из консенсусной и импортированной последовательностей так, что обеспечиваются требуемые характеристики антитела, такие как повышенная аффинность к целевому антигену(-ам).

[740] Гуманизацию, изменение поверхности или конструирование раскрытых в данном документе связывающих молекул (например, антитела к FIX, антитела к FX или биспецифического антитела к FIX/FX, раскрытых в данном документе) можно выполнять с помощью любого известного способа, такого как без ограничения описанные в Jones *et al.*, *Nature* 321:522 (1986); Riechmann *et al.*, *Nature* 332:323 (1988); Verhoeven *et al.*, *Science* 239:1534 (1988)), Sims *et al.*, *J. Immunol.* 151: 2296 (1993); Chothia and Lesk, *J. Mol. Biol.* 196:901 (1987), Carter *et al.*, *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 89:4285 (1992); Presta *et al.*, *J. Immunol.* 151:2623 (1993), патентах США №№ 5639641, 5723323; 5976862; 5824514; 5817483; 5814476; 5763192; 5723323; 5766886; 5714352; 6204023; 6180370; 5693762; 5530101; 5585089; 5225539; 4816567, 7557189; 7538195 и 7342110; WO90/14443; WO90/14424; WO90/14430 и EP229246, каждый из которых в полном объеме включен в данный документ посредством ссылки, включая ссылки, цитируемые в них.

[741] В определенных аспектах предусмотрен фрагмент антитела, полученный из раскрытой в данном документе связывающей молекулы (например, антитела к FIX, антитела к FX или биспецифического антитела к FIX/FX). Известны различные методики получения фрагментов антител. Традиционно эти фрагменты получают посредством протеолитического расщепления интактных антител (например, Morimoto *et al.*, *J. Biochem. Biophys. Methods* 24:107-117 (1993); Brennan *et al.*, *Science*, 229:81 (1985)).

[742] В определенных аспектах фрагменты антитела получают рекомбинантным путем. Все Fab-, Fv- и scFv-фрагменты антител могут экспрессироваться и секретироваться из *E. coli* или других

клеток-хозяев, что обеспечивает таким образом получение больших количеств этих фрагментов. Такие фрагменты антител также можно выделять из фаговых библиотек антител, обсуждаемых выше. Фрагменты антител также могут быть линейными антителами, как описано в патенте США № 5641870. Другие методики получения фрагментов антител будут очевидны практикующему специалисту.

[743] Методы могут быть адаптированы для получения одноцепочечных антител, специфических в отношении того же эпитопа(-ов), что и раскрытые в данном документе связывающие молекулы (например, антитела к FIX, антитела к FX или биспецифические антитела к FIX/FX). Кроме того, способы можно адаптировать для создания экспрессионных библиотек Fab (см., например, Huse *et al.*, Science 246:1275-1281 (1989)), с возможностью быстрой и эффективной идентификации моноклональных Fab-фрагментов с требуемой специфичностью в отношении FIX и/или FX или их производных, фрагментов, аналогов или гомологов. Фрагменты антител можно получать с помощью методик, известных из уровня техники, в том числе без ограничения: (a) F(ab')₂-фрагмент, полученный посредством расщепления молекулы антитела пепсином; (b) Fab-фрагмент, полученный посредством восстановления дисульфидных мостиков F(ab')₂-фрагмента, (c) Fab-фрагмент, полученный посредством обработки молекулы антитела папаином и восстановителем, и (d) Fv-фрагменты.

[744] Раскрытые в данном документе связывающие молекулы и их антигенсвязывающая часть, варианты или их производные можно анализировать на предмет иммуноспецифического связывания с помощью любого способа, известного из уровня техники. Иммунологические анализы, которые можно применять, включают без ограничения системы конкурентного и неконкурентного анализа с использованием таких методик, как вестерн-блоттинг, радиоиммунологические анализы, ELISA (твердофазный иммуноферментный анализ), иммунологические "сэндвич"-анализы, анализы иммунопреципитации, реакции преципитации, реакции диффузионной преципитации в геле, анализы иммунодиффузии, анализы агглютинации, анализы фиксации комплемента, иммунорадиометрические анализы, флуоресцентные иммунологические

анализы, иммунологические анализы с белком А и многие другие. Такие анализы являются обычными и известны из уровня техники (см., например, Ausubel *et al.*, eds, (1994) *Current Protocols in Molecular Biology* (John Wiley & Sons, Inc., NY) Vol. 1, который включен в данный документ посредством ссылки во всей своей полноте).

[745] Активность связывания данной партии раскрытой в данном документе связывающей молекулы или ее антигенсвязывающей части, варианта или производного, можно определить в соответствии с хорошо известными способами. Специалисты в данной области техники смогут определить рабочие и оптимальные условия анализа для каждого определения с использованием стандартных экспериментов.

[746] Способы и реагенты, подходящие для определения характеристик связывания раскрытой в данном документе связывающей молекулы или ее антигенсвязывающей части, известны из уровня техники и/или являются коммерчески доступными. Оборудование и программное обеспечение, разработанные для таких кинетических анализов, являются коммерчески доступными (например, BIACORE®, программное обеспечение BIAevaluation, GE Healthcare; программное обеспечение KinExa, Sapidyne Instruments).

[747] При осуществлении настоящего изобретения на практике будут применяться, если не указано иное, традиционные методики клеточной биологии, культивирования клеток, молекулярной биологии, биологии трансгенных организмов, микробиологии, рекомбинантной ДНК и иммунологии, которые находятся в пределах компетентности специалиста в данной области техники. Такие методики в полном объеме объясняются в литературе. См., например, Sambrook *et al.*, ed. (1989) *Molecular Cloning A Laboratory Manual* (2nd ed.; Cold Spring Harbor Laboratory Press); Sambrook *et al.*, ed. (1992) *Molecular Cloning: A Laboratory Manual*, (Cold Springs Harbor Laboratory, NY); D. N. Glover ed., (1985) *DNA Cloning*, Volumes I and II; Gait, ed. (1984) *Oligonucleotide Synthesis*; Mullis *et al.*, патент США № 4683195; Hames and Higgins, eds. (1984) *Nucleic Acid*

Hybridization; Hames and Higgins, eds. (1984) Transcription And Translation; Freshney (1987) Culture Of Animal Cells (Alan R. Liss, Inc.); Immobilized Cells And Enzymes (IRL Press) (1986); Perbal (1984) A Practical Guide To Molecular Cloning; научный трактат, Methods In Enzymology (Academic Press, Inc., N.Y.); Miller and Calos eds. (1987) Gene Transfer Vectors For Mammalian Cells, (Cold Spring Harbor Laboratory); Wu *et al.*, eds., Methods In Enzymology, Vols. 154 and 155; Mayer and Walker, eds. (1987) Immunochemical Methods In Cell And Molecular Biology (Academic Press, London); Weir and Blackwell, eds., (1986) Handbook Of Experimental Immunology, Volumes I-IV; Manipulating the Mouse Embryo, Cold Spring Harbor Laboratory Press, Cold Spring Harbor, N.Y., (1986) и в Ausubel *et al.* (1989) Current Protocols in Molecular Biology (John Wiley and Sons, Baltimore, Md.).

[748] Общие принципы конструирования антител изложены в Borrebaeck, ed. (1995) Antibody Engineering (2nd ed.; Oxford Univ. Press). Общие принципы конструирования белков изложены в Rickwood *et al.*, eds. (1995) Protein Engineering, A Practical Approach (IRL Press at Oxford Univ. Press, Oxford, Eng.). Общие принципы касательно антител и связывания антител с гаптенами изложены в: Nisonoff (1984) Molecular Immunology (2nd ed.; Sinauer Associates, Sunderland, Mass.) и Steward (1984) Antibodies, Their Structure and Function (Chapman and Hall, New York, N.Y.). Кроме того, стандартные способы, применяемые в иммунологии, известные из уровня техники и не описанные специально, как правило, соответствуют изложенным в Current Protocols in Immunology, John Wiley & Sons, New York; Stites *et al.*, eds. (1994) Basic and Clinical Immunology (8th ed; Appleton & Lange, Norwalk, Conn.) и Mishell and Shiigi (eds) (1980) Selected Methods in Cellular Immunology (W.H. Freeman and Co., NY).

[749] Авторитетные справочные издания, в которых изложены общие принципы иммунологии, включают Current Protocols in Immunology, John Wiley & Sons, New York; Klein (1982) J., Immunology: The Science of Self-Nonself Discrimination (John Wiley & Sons, NY); Kennett *et al.*, eds. (1980) Monoclonal

Antibodies, Hybridoma: A New Dimension in Biological Analyses (Plenum Press, NY); Campbell (1984) "Monoclonal Antibody Technology" in Laboratory Techniques in Biochemistry and Molecular Biology, ed. Burden *et al.*, (Elsevier, Amsterdam); Goldsby *et al.*, eds. (2000) Kuby Immunology (4th ed.; H. Freeman & Co.); Roitt *et al.* (2001) Immunology (6th ed.; London: Mosby); Abbas *et al.* (2005) Cellular and Molecular Immunology (5th ed.; Elsevier Health Sciences Division); Kontermann and Dubel (2001) Antibody Engineering (Springer Verlag); Sambrook and Russell (2001) Molecular Cloning: A Laboratory Manual (Cold Spring Harbor Press); Lewin (2003) Genes VIII (Prentice Hall 2003); Harlow and Lane (1988) Antibodies: A Laboratory Manual (Cold Spring Harbor Press); Dieffenbach and Dveksler (2003) PCR Primer (Cold Spring Harbor Press).

VIII. Фармацевтические композиции

[750] В настоящем изобретении также предусмотрены фармацевтические композиции, содержащие, например, (i) антитело или его антигенсвязывающую часть, раскрытые в данном документе, биспецифическую молекулу (например, биспецифическое антитело), раскрытую в данном документе, или иммуноконъюгат, раскрытый в данном документе, и (ii) носитель.

[751] В частности, в настоящем изобретении предусмотрены фармацевтические композиции (например, терапевтические или диагностические композиции), содержащие

(1) по меньшей мере один терапевтически или диагностически активный компонент, выбранный из группы, состоящей из

связывающих молекул, раскрытых в данном документе, например, антител к FIX или их антигенсвязывающих частей, антител к FX или их антигенсвязывающих частей, биспецифических молекул, содержащих специфичность к FIX и/или специфичность в отношении FX;

их производных, например иммуноконъюгатов, слитых белков или производных с гетерологичными фрагментами, которые придают требуемое свойство связывающим молекулам, раскрытым в данном документе (например, увеличенное время полужизни в плазме);

полинуклеотидов, кодирующих связывающие молекулы (i) и/или

производные (ii);

векторов, содержащих полинуклеотиды (iii);

клеток, содержащих полинуклеотиды (iii) или векторы (iv);

или

их комбинации; и

(2) один или несколько носителей, вспомогательных веществ и/или разбавителей.

[752] Фармацевтические композиции, раскрытые в данном документе, могут быть пригодны для путей применения в ветеринарии или для фармацевтических путей применения у людей. Фармацевтические композиции, раскрытые в данном документе, как правило, содержат один или несколько терапевтически или диагностически активных компонентов, раскрытых в данном документе, и один или несколько носителей, вспомогательных веществ и/или разбавителей. Форма фармацевтической композиции (например, сухой порошок, жидкая композиция и т. д.) и используемые наполнители, вспомогательные вещества и/или носители будут зависеть от предполагаемых путей применения композиций, терапевтического или диагностического путей применения и способа введения.

[753] Фармацевтические композиции, содержащие терапевтически или диагностически активные компоненты, описанные в данном документе, предназначены для применения без ограничения для диагностики, выявления или мониторинга нарушения, для предупреждения, лечения, контроля или ослабления нарушения или одного или нескольких его симптомов, и/или для применения в исследовании.

[754] Для терапевтических путей применения фармацевтические композиции могут поставляться как часть стерильной фармацевтической композиции, которая включает фармацевтически приемлемый носитель. Такая фармацевтическая композиция может находиться в любой подходящей форме (в зависимости от требуемого способа введения ее пациенту). Способы осуществления введения известны специалистам в данной области техники. Фармацевтическую композицию можно вводить пациенту различными путями, такими как перорально, чрескожно, подкожно, интраназально, внутривенно,

внутримышечно, внутрь опухоли, интратекально, местно или локально. Наиболее подходящий путь введения в любом конкретном случае будет зависеть от конкретных терапевтически или диагностически активных компонентов, субъекта, а также природы и тяжести заболевания и физического состояния субъекта. Как правило, фармацевтическая композиция будет вводиться подкожно.

[755] Фармацевтические композиции могут быть удобно представлены в единичных лекарственных формах, содержащих заранее определенное количество терапевтически или диагностически активного компонента, описанного в данном документе, на дозу. Количество терапевтически или диагностически активного компонента, включенного в единичную дозу, будет зависеть от заболевания, которое лечат или диагностируют, а также от других факторов, которые хорошо известны из уровня техники. Такие единичные дозы могут быть в форме лиофилизированного сухого порошка, содержащего количество терапевтически или диагностически активного компонента, подходящего для однократного введения, или в форме жидкости. Единичные лекарственные формы сухого порошка могут быть упакованы в набор со шприцем, подходящим количеством разбавителя и/или других компонентов, полезных для введения. Единичные дозы в жидкой форме удобно вводить в форме шприца, предварительно заполненного количеством терапевтически или диагностически активного компонента, подходящего для однократного введения.

[756] Фармацевтические композиции могут также поставляться в нерасфасованной форме, содержащей количества терапевтически или диагностически активного компонента, подходящего для многократных введений.

[757] Фармацевтические композиции также могут быть заключены в контейнер, упаковку или дозирующее устройство вместе с инструкциями для введения.

[758] Фармацевтические композиции могут быть получены для хранения в виде лиофилизированных составов или водных растворов путем смешивания описанного в данном документе терапевтически или диагностически активного компонента, характеризующегося требуемой степенью чистоты, с необязательными фармацевтически

приемлемыми носителями, вспомогательными веществами или стабилизаторами, обычно используемыми в данной области техники (все из которых в данном документе называются "носителями"), т. е. буферными средствами, стабилизирующими средствами, консервантами, изотонирующими добавками, неионными детергентами, антиоксидантами и прочими добавками различного назначения. См., Remington's Pharmaceutical Sciences, 16th edition (Osol, ed. 1980) и Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 22nd Edition (Edited by Allen, Loyd V. Jr., 2012). Такие добавки должны быть нетоксичными для реципиентов в применяемых дозировках и концентрациях.

[759] Растворы или суспензии, применяемые для внутрикожного или подкожного применения, как правило, включают один или несколько следующих компонентов: стерильный разбавитель, такой как вода для инъекций, физиологический раствор, нелетучие масла, полиэтиленгликоли, глицерин, пропиленгликоль или другие синтетические растворители; антибактериальные средства, такие как бензиловый спирт или метилпарабены; антиоксиданты, такие как аскорбиновая кислота или бисульфит натрия; комплексообразующие средства, такие как этилендиаминтетрауксусная кислота; буферы, такие как ацетаты, цитраты или фосфаты; и средства для регулирования тоничности, такие как хлорид натрия или декстроза. Значение pH можно регулировать с помощью кислот или оснований, таких как хлористоводородная кислота или гидроксид натрия. Такие препараты могут быть заключены в ампулах, одноразовых шприцах или многодозовых флаконах, изготовленных из стекла или пластика.

[760] Фармацевтические композиции, пригодные для инъекции, включают стерильные водные растворы или дисперсии, а также стерильные порошки для экстенпорального получения стерильных инъектируемых растворов или дисперсий. В случае внутривенного введения подходящие носители включают физиологический раствор, бактериостатическую воду, Cremophor EL (BASF, Парсиппани, Нью-Джерси, США) или фосфатно-солевой буфер. Во всех случаях композиция должна быть стерильной и должна быть текучей до такой степени, чтобы сохранялась возможность ее легкого введения через шприц. Она должна быть стабильной в условиях производства и

хранения и должна быть защищена от загрязняющего действия микроорганизмов, таких как бактерии и грибы. Носитель может представлять собой растворитель или дисперсионную среду, содержащую, например, воду, этанол, полиол (например, глицерин, пропиленгликоль и жидкий полиэтиленгликоль и т. п.) и их подходящие смеси. Надлежащую текучесть можно поддерживать, например, путем использования покрытия, такого как лецитин, путем поддержания необходимого размера частиц в случае дисперсии и путем использования поверхностно-активных веществ.

[761] Консерванты можно добавлять для замедления роста микробов и их можно добавлять в количествах, находящихся в диапазоне от приблизительно 0,2% – 1% (вес/об.). Подходящие консерванты для применения по настоящему изобретению включают фенол, бензиловый спирт, метакрезол, метилпарабен, пропилпарабен, октадецилдиметилбензиламмонийхлорид, галогениды бензалкония (например, хлорид, бромид и йодид), хлорид гексаметония и алкилпарабены, такие как метил или пропилпарабен, катехол, резорцин, циклогексанол и 3-пентанол. Изотонирующие добавки, иногда известные как "стабилизаторы", можно добавлять для обеспечения изотоничности жидких композиций по настоящему изобретению, и они включают многоатомные сахарные спирты, например, трехатомные или высшие сахарные спирты, такие как глицерин, эритрит, арабит, ксилит, сорбит и маннит.

[762] Стабилизаторы относятся к широкой категории вспомогательных веществ, которые могут варьироваться, в зависимости от функции, от объемообразующего средства до добавки, которая растворяет терапевтическое средство или помогает предотвратить денатурацию или адгезию к стенке контейнера. Типичными стабилизаторами могут быть многоатомные сахарные спирты (перечисленные выше); аминокислоты, такие как аргинин, лизин, глицин, глутамин, аспарагин, гистидин, аланин, орнитин, L-лейцин, 2-фенилаланин, глутаминовая кислота, треонин и др., органические сахара или сахарные спирты, такие как лактоза, трегалоза, стахиоза, маннит, сорбит, ксилит, рибит, миоинозит, галактит, глицерин и т. п., в том числе циклитолы, такие как инозит; полиэтиленгликоль; аминокислотные полимеры;

серосодержащие восстанавливающие средства, такие как мочеви́на, глутатион, тиоктовая кислота, тиогликолят натрия, тиоглицерин, α -монотиоглицерин и тиосульфат натрия; низкомолекулярные полипептиды (например, пептиды с 10 или меньше остатками); белки, такие как сывороточный альбумин человека, бычий сывороточный альбумин, желатин или иммуноглобулины; гидрофильные полимеры, такие как поливинилпирролидоновые моносахариды, такие как ксилоза, манноза, фруктоза, глюкоза; дисахариды, такие как лактоза, мальтоза, сахароза и трегалоза; и трисахариды, такие как рафиноза; и полисахариды, такие как декстран.

[763] Буферные средства помогают поддерживать pH в диапазоне, который стабилизирует белок. Они могут присутствовать в широком диапазоне концентраций, однако, как правило, они присутствуют в концентрациях, находящихся в диапазоне от приблизительно 2 мМ до приблизительно 50 мМ.

[764] Подходящие буферные средства для применения в настоящем изобретении включают как органические, так и неорганические кислоты и их соли, такие как цитратные буферы (например, смесь моонатрия цитрат-динатрия цитрат, смесь лимонная кислота-тринатрия цитрат, смесь лимонная кислота-моонатрия цитрат и т. д.), сукцинатные буферы (например, смесь янтарная кислота-моонатрий-сукцинат, смесь янтарная кислота-гидроксид натрия, смесь янтарная кислота-динатрий-сукцинат и т. д.), тартратные буферы (например, смесь винная кислота-тартрат натрия, смесь винная кислота-тартрат калия, смесь винная кислота-гидроксид натрия и т. д.), фумаратные буферы (например, смесь фумаровая кислота-моонатрия фумарат, смесь фумаровая кислота-динатрия фумарат, смесь фумарат моонатрия-динатрия фумарат и т. д.), глюконатные буферы (например, смесь глюконовая кислота-гидроксид натрия, смесь глюконовая кислота-глюконат калия и т. д.), оксалатный буфер (например, смесь щавелевая кислота-оксалат натрия, смесь щавелевая кислота-гидроксид натрия, смесь щавелевая кислота-оксалат калия и т. д.), лактатные буферы (например, смесь молочная кислота-лактат натрия, смесь молочная кислота-гидроксид натрия, смесь молочная кислота-лактат калия и

т. д.) и ацетатные буферы (например, смесь уксусная кислота-ацетат натрия, смесь уксусная кислота-гидроксид натрия и т. д.). Кроме того, можно использовать фосфатные буферы, гистидиновые буферы и соли триметиламина, такие как Tris.

[765] Дополнительные вспомогательные вещества различного назначения включают объемообразующие средства (например, крахмал), комплексообразующие средства (например, EDTA), антиоксиданты (например, аскорбиновую кислоту, метионин, витамин Е) и сорастворители.

IX. Способы лечения и диагностики

[766] В настоящем раскрытии также предусмотрены способы лечения и диагностики, включающие применение раскрытых в данном документе связывающих молекул (например, антител к FIX, антител к FX или биспецифических антител к FIX/FX) или других композиций по настоящему изобретению (например, нуклеиновых кислот, векторов, клеток).

(а) Терапевтические пути применения

[767] В одном аспекте раскрытые в данном документе связывающие молекулы (например, антитела к FIX, антитела к FX или биспецифические антитела к FIX/FX) или другие композиции по настоящему изобретению (например, нуклеиновые кислоты, векторы, клетки) можно применять для предупреждения, лечения или отмены нарушения, связанного со свертываемостью или кровотечением. В другом аспекте способ предусматривает введение субъекту, нуждающемуся в этом, раскрытой в данном документе связывающей молекулы (например, антитела к FIX, антитела к FX или биспецифического антитела к FIX/FX) или другой композиции по настоящему изобретению (например, нуклеиновой кислоты, вектора, клеток). Субъектом может быть млекопитающее, такое как без ограничения человек, мышь, крыса, морская свинка, домашнее животное, такое как без ограничения корова, лошадь, овца, свинья, коза, кошка, собака, хомяк, осел. В одном аспекте субъектом является человек.

[768] В различных аспектах нарушение, связанное со свертываемостью или кровотечением, обусловлено отсутствием фактора свертывания крови. Специалист в данной области техники

оценит типы нарушений, связанных со свертываемостью или кровотечением, ассоциированных с отсутствием фактора свертывания. В некоторых аспектах нарушение, связанное со свертываемостью или кровотечением, представляет собой гемофилию или болезнь Виллебранда. В другом аспекте нарушение, связанное со свертываемостью или кровотечением, представляет собой гемофилию А или приобретенную гемофилию. В конкретном аспекте нарушение, связанное со свертываемостью или кровотечением, представляет собой гемофилию А. В другом аспекте нарушение, связанное со свертываемостью или кровотечением, представляет собой приобретенную гемофилию, когда субъект больше не продуцирует FVIII.

[769] В различных аспектах раскрытые в данном документе связывающие молекулы (например, антитела к FIX, антитела к FX или биспецифические антитела к FIX/FX) или другие композиции по настоящему изобретению (например, нуклеиновые кислоты, векторы, клетки) могут быть введены субъекту с легкой гемофилией А, умеренной гемофилией А или тяжелой гемофилией А. В другом аспекте раскрытые в данном документе связывающие молекулы (например, антитела к FIX, антитела к FX или биспецифические антитела к FIX/FX) или другие композиции по настоящему изобретению (например, нуклеиновые кислоты, векторы, клетки) можно вводить субъекту с уровнями фактора в плазме, составляющими от 6% до 30%, от 2% до 5% или 1% или меньше.

[770] В некоторых аспектах раскрытые в данном документе связывающие молекулы (например, антитела к FIX, антитела к FX или биспецифические антитела к FIX/FX) или другие композиции по настоящему изобретению (например, нуклеиновые кислоты, векторы, клетки) можно вводить субъекту с гемофилией А или с подозрением на наличие гемофилии А в случае, если у субъекта имеется внешняя рана. В другом аспекте раскрытые в данном документе связывающие молекулы (например, антитела к FIX, антитела к FX или биспецифические антитела к FIX/FX) или другие композиции по настоящему изобретению (например, нуклеиновые кислоты, векторы, клетки) можно вводить субъекту с гемофилией А или с подозрением на наличие гемофилии А при наличии внешней раны у субъекта. В

другом аспекте раскрытые в данном документе связывающие молекулы (например, антитела к FIX, антитела к FX или биспецифические антитела к FIX/FX) или другие композиции по настоящему изобретению (например, нуклеиновые кислоты, векторы, клетки) можно вводить субъекту с внешней раной до заживления раны. В некоторых аспектах рана может включать без ограничения истирание, разрыв, прокол или отрыв.

[771] В некоторых аспектах раскрытые в данном документе связывающие молекулы (например, антитела к FIX, антитела к FX или биспецифические антитела к FIX/FX) или другие композиции по настоящему изобретению (например, нуклеиновые кислоты, векторы, клетки) можно вводить субъекту с гемофилией А или с подозрением на наличие гемофилии А до, во время или после операции, серьезной травмы или стоматологических действий.

[772] В некоторых аспектах раскрытые в данном документе связывающие молекулы (например, антитела к FIX, антитела к FX или биспецифические антитела к FIX/FX) или другие композиции по настоящему изобретению (например, нуклеиновые кислоты, векторы, клетки) можно вводить субъекту с гемофилией А или с подозрением на наличие гемофилии А, испытывающему спонтанные кровотечения. В другом аспекте раскрытые в данном документе связывающие молекулы (например, антитела к FIX, антитела к FX или биспецифические антитела к FIX/FX) или другие композиции по изобретению (например, нуклеиновые кислоты, векторы, клетки) можно вводить субъекту с гемофилией А или с подозрением на наличие гемофилии А, испытывающему кровотечение один, два или больше раз в неделю.

[773] В различных аспектах раскрытые в данном документе связывающие молекулы (например, антитела к FIX, антитела к FX или биспецифические антитела к FIX/FX) или другие композиции по настоящему изобретению (например, нуклеиновые кислоты, векторы, клетки) можно вводить субъекту любой возрастной группы, страдающему гемофилией А, или с подозрением на наличие таковой. В некоторых аспектах раскрытые в данном документе связывающие молекулы (например, антитела к FIX, антитела к FX или биспецифические антитела к FIX/FX) или другие композиции по настоящему изобретению (например, нуклеиновые кислоты, векторы,

клетки) можно водить ребенку возрастом 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, или 17 лет, страдающему гемофилией А, или с подозрением на наличие таковой. В другом аспекте раскрытые в данном документе связывающие молекулы (например, антитела к FIX, антитела к FX или биспецифические антитела к FIX/FX) или другие композиции по настоящему изобретению (например, нуклеиновые кислоты, векторы, клетки) можно вводить младенцу, страдающему гемофилией А, или с подозрением на наличие таковой.

[774] В еще других аспектах раскрытые в данном документе связывающие молекулы (например, антитела к FIX, антитела к FX или биспецифические антитела к FIX/FX) или другие композиции по настоящему изобретению (например, нуклеиновые кислоты, векторы, клетки) можно вводить субъекту, который является ребенком возрастом 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, или 12 месяцев, страдающим гемофилией А, или с подозрением на наличие таковой.

[775] В некоторых аспектах раскрытые в данном документе связывающие молекулы (например, антитела к FIX, антитела к FX или биспецифические антитела к FIX/FX) или другие композиции по настоящему изобретению (например, нуклеиновые кислоты, векторы, клетки) можно вводить субъекту в раннем возрасте до первого эпизода кровотечения.

[776] В других аспектах раскрытые в данном документе связывающие молекулы (например, антитела к FIX, антитела к FX или биспецифические антитела к FIX/FX) или другие композиции по настоящему изобретению (например, нуклеиновые кислоты, векторы, клетки) при введении до первого эпизода кровотечения защищают от дальнейшего кровотечения и развития повреждения суставов в будущем.

[777] В некоторых вариантах осуществления введение субъектам раскрытой в данном документе связывающей молекулы (например, антитела к FIX, антитела к FX или биспецифических антител к FIX/FX) или другой композиции по настоящему изобретению (например, нуклеиновых кислот, векторов, клеток) может характеризоваться следующими эффектами, без ограничения, гемостазом, уменьшением боли и улучшением подвижности.

[778] Также предусмотрен способ стимулирования активации FX у субъекта, нуждающегося в этом, включающий введение субъекту терапевтически эффективного количества антитела, биспецифической молекулы, иммуноконъюгата, фармацевтической композиции, нуклеиновой кислоты (например, ДНК или mRNA), вектора или клетки (например, клетки-хозяина), раскрытых в данном документе, или их комбинации.

[779] Также предусмотрен способ снижения частоты или степени тяжести эпизода кровотечения у субъекта, нуждающегося в этом, включающий введение субъекту эффективного количества антитела, биспецифической молекулы, иммуноконъюгата, фармацевтической композиции, нуклеиновой кислоты (например, ДНК или mRNA), вектора или клетки (например, клетки-хозяина), раскрытых в данном документе, или их комбинации.

[780] В некоторых аспектах у субъекта вырабатывается, имеется тенденция к выработке и существует риск выработки ингибитора фактора VIII ("FVIII"). В некоторых аспектах ингибитор FVIII представляет собой нейтрализующее антитело к FVIII. В некотором аспекте субъект подвергается лечению посредством FVIII или является кандидатом на лечение посредством FVIII, например, с помощью заместительной терапии FVIII.

[781] В некоторых аспектах эпизод кровотечения является результатом гемартроза, мышечного кровотечения, орального кровотечения, кровоизлияния, кровоизлияния в мышцы, орального кровоизлияния, травмы, травмы головы, желудочно-кишечного кровотечения, внутричерепного кровоизлияния, внутрибрюшного кровоизлияния, внутригрудного кровоизлияния, перелома костей, кровотечения в центральной нервной системе, кровотечения в заглоточном пространстве, кровотечения в забрюшинном пространстве, кровотечения во влагалище подвздошно-поясничной мышцы или любых их комбинаций.

[782] В настоящем изобретении также предусмотрен способ лечения нарушения свертываемости крови у субъекта, нуждающегося в этом, включающий введение субъекту эффективного количества биспецифической молекулы, иммуноконъюгата, фармацевтической композиции, нуклеиновой кислоты (например, ДНК или mRNA),

вектора или клетки (например, клетки-хозяина), раскрытых в данном документе, или их комбинации.

[783] В некоторых аспектах нарушением свертывания крови является гемофилия А или гемофилия В. В некоторых аспектах субъектом является субъект-человек.

[784] В некоторых аспектах субъект подвергается или подвергался заместительной терапии FVIII. В некоторых аспектах биспецифическую молекулу вводят в комбинации с терапией гемофилии. В некоторых аспектах терапия гемофилии представляет собой заместительную терапию FVIII. В некоторых аспектах биспецифическую молекулу вводят до, во время или после введения терапии гемофилии. В некоторых аспектах биспецифическую молекулу вводят внутривенно или подкожно.

[785] В некоторых аспектах введение биспецифической молекулы снижает частоту эпизодов прорывного кровотечения, эпизодов спонтанного кровотечения или острого кровотечения. В некоторых аспектах введение биспецифической молекулы снижает годовой показатель частоты кровотечения на 5%, 10%, 20%, 30% или 50%.

[786] Раскрытые в данном документе связывающие молекулы (например, антитела к FIX, антитела к FX или биспецифические антитела к FIX/FX) можно вводить любым путем, подходящим для состояния, подлежащего лечению. Раскрытые в данном документе связывающие молекулы (например, антитела к FIX, антитела к FX или биспецифические антитела к FIX/FX), как правило, будут вводиться парентерально, т. е. с помощью инфузии, подкожно, внутримышечно, внутривенно или внутривожно. В некоторых аспектах описываемые в данном документе связывающие молекулы (например, антитела к FIX, антитела к FX или биспецифические антитела к FIX/FX) вводят подкожно.

[787] В определенных аспектах описываемые в данном документе связывающие молекулы (например, антитела к FIX, антитела к FX или биспецифические антитела к FIX/FX) вводят периодически или с перерывами. В различных аспектах уровни доз раскрытых в данном документе связывающих молекул (например, антител к FIX, антител к FX или биспецифических антител к

FIX/FX), например, вводят посредством инъекции, такой как диапазон подкожных инъекций, составляющий от приблизительно 0,0001 мг/кг до приблизительно 100 мг/кг массы тела.

[788] В некоторых аспектах описываемые в данном документе связывающие молекулы (например, антитела к FIX, антитела к FX или биспецифические антитела к FIX/FX) вводят до прогрессирования заболевания или неприемлемой токсичности.

(b) Диагностические пути применения

[789] В настоящем изобретении дополнительно предусмотрены способы диагностики, применимые для диагностики заболеваний, характеризующихся аномальной или дефектной экспрессией факторов свертывания крови, таких как FIX и FX. В некоторых аспектах диагностика предусматривает измерение уровня экспрессии FIX (например, FIXa) и/или FX (например, FXz) в тканях или жидкостях организма от индивидуума и сравнение измеренного уровня экспрессии со стандартным уровнем экспрессии FIX (например, FIXa) и/или FX (например, FXz) в нормальной ткани или жидкости организма, вследствие чего увеличение или уменьшение уровня экспрессии по сравнению со стандартом указывает на нарушение.

[790] Связывающиеся молекулы по настоящему изобретению и их антигенсвязывающие фрагменты, варианты и производные можно применять для анализа уровней белка FIX (например, FIXa) и/или FX (например, FXz) в биологическом образце с использованием классических иммуногистологических способов, известных специалистам в данной области техники (например, см. Jalkanen, *et al.*, *J. Cell. Biol.* 101:976-985 (1985); Jalkanen *et al.*, *J. Cell Biol.* 105:3087-3096 (1987)).

[791] Другие способы на основе антител, пригодные для обнаружения экспрессии белка FIX (например, FIXa) и/или FX (например, FXz), включают иммунологические анализы, такие как твердофазный иммуноферментный анализ (ELISA), иммунопреципитация или вестерн-блоттинг. Подходящие анализы более подробно описаны в другом месте данного документа.

[792] Под анализом уровня экспрессии полипептида FIX (например, FIXa) или FX (например, FXz) подразумевается как качественное, так и количественное измерение или оценка уровня

полипептида FIX (например, FIXa) или FX (например, FXz) в первом биологическом образце либо непосредственно (например, путем определения или оценки абсолютного уровня белка), либо относительно (например, путем сравнения с уровнем ассоциированного с заболеванием полипептида во втором биологическом образце).

[793] Уровень экспрессии полипептида FIX (например, FIXa) или FX (например, FXz) в первом биологическом образце можно измерить или оценить и сравнить со стандартным уровнем полипептида FIX (например, FIXa) или FX (например, FXz), при этом стандарт берут из второго биологического образца, полученного от индивидуума, не имеющего нарушения, или определяют путем усреднения уровней от группы индивидуумов, не имеющих нарушения. Как будет понятно из уровня техники, после того как "стандартный" уровень полипептида FIX (например, FIXa) или FX (например, FXz) становится известным, его можно применять многократно в качестве стандарта для сравнения.

[794] Также в настоящем изобретении предусмотрен способ измерения уровня активированного FIX у субъекта при необходимости этого, включающий приведение в контакт в приемлемых условиях антитела к FIXa, описываемого в данном документе, или его антигенсвязывающей части с образцом, полученным от субъекта, и измерение связывания антитела к FIXa или его антигенсвязывающей части с FIXa в образце.

[795] В одном варианте осуществления антитело к FIXa или его антигенсвязывающую часть из класса I можно использовать для измерения уровня активированного FIX в теназном комплексе по сравнению со свободным зимогеном FIXa или FIX. В другом варианте осуществления антитело к FIXz или его антигенсвязывающую часть из класса IV можно использовать для измерения уровня зимогена FIX по сравнению со свободным FIXa или FIXa в теназном комплексе. В других вариантах осуществления антитело к FIXa или его антигенсвязывающую часть из класса II можно использовать для измерения уровня свободных FIX по сравнению с FIXa в теназном комплексе или зимогене FIX. В некоторых вариантах осуществления антитело к FIXa или его антигенсвязывающую часть из класса III

можно использовать для измерения уровня активированного FIX (т. е. свободного FIXа и FIXа в теназном комплексе) по сравнению с зимогеном FIX.

[796] Также предусмотрен способ измерения зимогена FX (FXz) у субъекта, при необходимости этого, предусматривающий приведение в контакт в приемлемых условиях антитела к FX или его антигенсвязывающей части из класса V с образцом, полученным от субъекта, и измерение связывания антитела к FX или его антигенсвязывающей части с FXz в образце. В других вариантах осуществления антитело к FXа или его антигенсвязывающую часть из класса VI можно использовать для измерения уровня активированного FX по сравнению с зимогеном FX. В некоторых аспектах образцом является кровь или сыворотка крови.

4.

Х. Комбинированные виды лечения

[797] Раскрытые в данном документе связывающие молекулы (например, антитела к FIX, антитела к FX или биспецифические антитела к FIX/FX) можно вводить в качестве единственного активного средства или также можно вводить в комбинации с одним или несколькими дополнительными лекарственными препаратами или терапевтическими средствами, полезными при лечении различных заболеваний, например в виде комбинированной терапии. Например, дополнительное средство может представлять собой терапевтическое средство, признанное в данной области техники как применимое для лечения заболевания или состояния, поддающихся лечению посредством биспецифического антитела, представленного в данном документе. Комбинация также может включать более одного дополнительного средства, например, два или три дополнительных средства.

[798] В некоторых вариантах осуществления дополнительный лекарственный препарат или терапевтическое средство представляет собой средство, стандартно применяющееся для лечения нарушений, связанных со свертываемостью или кровотечением. Специалистам в данной области техники будут известны стандартные терапевтические средства. В некоторых вариантах осуществления дополнительное терапевтическое средство представляет собой

средство для лечения гемофилии. Иллюстративное средство для лечения гемофилии включает без ограничения заместительную терапию концентратом фактора. В конкретных вариантах осуществления кофакторная заместительная терапия представляет собой заместительную терапию FVIII. Специалистам в данной области техники известно, что заместительная терапия может представлять собой полученную из плазмы и/или рекомбинантную замену фактора VIII. В некоторых вариантах осуществления заместительная терапия FVIII представляет собой рекомбинантный FVIII. В другом варианте осуществления заместительная терапия FVIII представляет собой полученный из плазмы FVIII. В различных вариантах осуществления дополнительный лекарственный препарат или терапевтическое средство могут включать, например, ацетат десмопрессина, консервирующие сгусток лекарственные препараты (например, антифибринолитики) или фибриновые герметики.

[799] В определенных вариантах осуществления дополнительный лекарственный препарат или терапевтическое средство можно вводить субъекту до, во время или после введения антител, описанных в данном документе. В различных вариантах осуществления дополнительный лекарственный препарат или терапевтическое средство и антитела, представленные в данном документе, можно вводить в одной и той же схеме дозирования. В некоторых вариантах осуществления дополнительный лекарственный препарат или терапевтическое средство вводят одновременно с антителами, описанными в данном документе.

[800] В различных вариантах осуществления дополнительный лекарственный препарат или терапевтическое средство вводят профилактически или по необходимости. В другом варианте осуществления дополнительный лекарственный препарат или терапевтическое средство вводят как основное лечение. В других вариантах осуществления дополнительный лекарственный препарат или терапевтическое средство вводят как вторичное лечение.

[801] В некоторых вариантах осуществления, в случае если раскрытую в данном документе связывающую молекулу (например, антитело к FIX и антитело к FX, биспецифическое антитело к FIX/FX или иммуноконъюгат) вводят вместе со стандартами лечения

или в дополнение к ним, лечение с помощью раскрытой в данном документе связывающей молекулы может быть начато до начала стандартной терапии, например, за день, несколько дней, неделю, несколько недель, месяц или даже несколько месяцев до начала стандартной терапии.

XI. Наборы

[802] В настоящем изобретении также предусмотрены наборы, которые содержат раскрытую в данном документе связывающую молекулу или ее антигенсвязывающую часть, которые можно использовать для осуществления способов, раскрытых в данном документе. В определенных аспектах набор включает раскрытые в данном документе (i) антитело, биспецифическую молекулу, иммуноконъюгат, фармацевтическую композицию, нуклеиновую кислоту (например, ДНК или mRNA), вектор или клетку (например, клетку-хозяина) или их комбинацию и (ii) инструкции по применению. В некоторых аспектах набор включает раскрытые в данном документе антитело, биспецифическую молекулу, иммуноконъюгат, фармацевтическую композицию, нуклеиновую кислоту (например, ДНК или mRNA), вектор или клетку (например, клетку-хозяина) или их комбинацию в одном или нескольких контейнерах.

[803] В некоторых аспектах наборы содержат все компоненты, необходимые и/или достаточные для выполнения анализа на выявление, в том числе все контрольные образцы, указания для выполнения анализов и любое необходимое программное обеспечение для анализа и представления результатов.

[804] Специалист в данной области техники легко поймет, что раскрытые в данном документе антитела, биспецифические молекулы (например, биспецифические антитела), иммуноконъюгаты, фармацевтические композиции, нуклеиновые кислоты (например, ДНК или mRNA), векторы или клетки (например, клетка-хозяин) или их комбинации могут быть легко включены в один из установленных форматов набора, которые хорошо известны из уровня техники.

5.

Примеры

Пример 1

Получение антител, которые предпочтительно связываются с

FIXa, а не с FIX

[805] Разработка способов селекции антител и получение антител: выбирали серию антител человека к активированному FIX человека из дрожжевой библиотеки человеческих антител Adimab (ADIMAB, 7 Lucent Drive, Ливан, NH 03766). Отбор антител осуществляли с использованием трех различных вариантов фактора IX:

"неактивируемый FIX" (также сокращенно обозначаемый как FIXn), который представляет собой фактор IX, несущий аргинин к аланиновой мутации в положении 180 (нумерация на основании зрелых белков), с предотвращением его активации и поддержанием фактора IX в форме зимогена (FIXz);

"свободный FIXa", который является формой активированного FIX и, как полагают, находится в конформации активированного FIX, в случае, если он не связан с FVIIIa в теназном комплексе); и

"FIXa-SM", который представляет собой форму активированного FIX с имитатором субстрата (например, L-Glu-Gly-Arg хлорметилкетон, т. е. EGR-CMK), ковалентно связанным с активным центром, который предназначен для имитации наиболее активной конформации активированного FIX.

[806] Схематические диаграммы зимогена FIX (например, неактивируемого FIX), свободного активированного FIX и FIXa-SM (например, фактора IXa+EGR-CMK) показаны на **фиг. 1А**.

[807] В каждом случае за последовательностью FIX следовал GS-линкер и метка биотинилирования на С-конце молекул. При совместной экспрессии с биотин-лигазой BirA в присутствии биотина полученная в результате молекула FIX будет нести одну биотиновую метку для обеспечения возможности выбора с помощью библиотеки дисплея Adimab.

[808] Неактивируемый FIX рекомбинантно экспрессировали с BirA в присутствии биотина и очищали в соответствии со способами, известными из уровня техники. Свободный FIXa, также совместно экспрессируемый с BirA в присутствии биотина, получали после экспрессии неактивированного предшественника (зимогена FIX), который очищали так же, как неактивируемый FIX. Затем

неактивированный предшественник FIX активировали добавлением рекомбинантного фактора коагуляции XIa в молярном соотношении 1:500 в присутствии кальция, а затем очищали с помощью эксклюзионной хроматографии по размеру в соответствии со способами, известными из уровня техники.

[809] Добавление трипептида хлорметилкетона (т. е. EGR-СМК) к свободной FIXa приводило к ковалентной связи пептида или имитатора субстрата и активного сайта FIXa. Хотя необратимая связь с пептидом нейтрализует активность FIXa, считается, что комплекс имитирует связанную с субстратом или наиболее активную конформацию FIXa. Для получения активированного фактора IX с имитатором субстрата, ковалентно связанным с активным сайтом (т. е. FIXa-SM), свободный FIXa инкубировали с 5-кратным молярным избытком пептида в присутствии кальция и 30% этиленгликоля в течение шести часов. Избыток пептида удаляли либо методом эксклюзионной хроматографии, либо путем диализа, и насыщение активного сайта подтверждали масс-спектрометрией.

[810] Белки FIX, используемые в вышеописанном примере, были получены рекомбинантным способом в соответствии со способами, известными из уровня техники. Последовательности факторов свертывания представляют собой: неактивируемый FIX (SEQ ID NO: 773), свободный FIXa (47-191 из SEQ ID NO: 764 и аминокислоты 227-461 из SEQ ID NO: 764), и FIXa-SM представляет собой (47-191 из SEQ ID NO: 764 и аминокислоты 227-461 из SEQ ID NO: 764 с EGR-СМК, ковалентно связанным с активным сайтом), показаны в таблице 4.

[811] Все белки FIX заменяли буфером на трис-буферный солевой раствор с 5 мМ CaCl₂ в качестве добавки в соответствии со способами, известными из уровня техники.

[812] Описан полученный набор антител к FIXa, которые способны связываться предпочтительно с FIXa, а не с FIX, способом, сходным с таковым у FVIIIa. Для получения антител этих классов библиотеки экспрессии Adimab подвергали скринингу в соответствии со способами, раскрытыми в публикациях США № 2010/0056386 и 2009/0181855, которые включены в данный документ посредством ссылки в их полных объемах. См., например, Van

Deventer and Wittrup (2014) *Methods Mol. Biol.* 1319:3–36; Chao et al. (2006), *Nature Protocols* 1(2):755–768; Feldhaus et al. (2003) *Nature Biotechnology* 21(2):163–170; Boder and Wittrup (1997) *Nature Biotechnology* 15(6):553–557, все из которых включены в данный документ посредством ссылки в их полных объемах.

[813] После нескольких итерационных циклов положительного селективного давления в отношении целевого свободного антигена FIXa и/или FIXa-SM и отрицательного селективного давления в отношении неактивируемого FIX, колонии секвенировали для идентификации уникальных клонов с применением методов, известных из уровня техники. После отбора антител, 658 антител из этих отобранных антител экспрессировали и очищали на смоле белка А из дрожжей в соответствии со стандартной методологией. Затем 658 антител снова подвергали скринингу на их преимущественное связывание со свободным FIXa и/или имитирующим связанный FIXa по сравнению с неактивируемым FIX, на этот раз с помощью биослойной интерферометрии (BLI).

[814] Если не указано иное, то все антигены в экспериментах BLI, раскрытых в данном документе, приобретали у Haematologic Technologies, Inc. (HTI, 57 River Road, Essex Junction, VT, USA):): FIXz (кат. № HCIX-0040), свободный FIXa (кат. № HCIXA-0050) и FIXa-SM (кат. № HCIXA-EGR). Для всех экспериментов BLI использовали систему OctetRed94, Octet QK 384 или Octet HTX. Все способы, касающиеся концентрации антител и антигенов, а также времени инкубации для различных стадий, основаны на рекомендациях производителя. Исходные стадии составляли 60 секунд. Антитела загружали в зонды для количественного определения антитела к IgG человека в концентрациях, составляющих от 100–200 нМ или от 10–15 мкг/мл в течение 180 секунд. Концентрации антигена варьировали от 10–250 нМ, а связывание антигена с загруженными антителами зондами – от 90–180 секунд. Стадии диссоциации осуществляли в одном буфере в течение 90–180 секунд. Все эксперименты BLI осуществляли с буферами, включающими 100–200 нМ NaCl, 25–50 мМ Tris, pH 7,4–8,0, или 25–50 мМ Hepes, pH 7,4–8,0, с 0,1% BSA или без него, с

2,5–5 мМ CaCl₂ или без него. Дополнительные подробности для конкретных экспериментов приведены в примерах ниже. Об относительном связывании различных антител с конкретным антигеном обычно сообщают как "ответ" или изменение нанометрового сдвига от начала до конца фазы связывания. Ответ на связывание антигена зависит от количества антитела, загруженного в зонд во время фазы загрузки. Следовательно, если количество антитела, загруженного в зонд, одинаково, и концентрация антигенов и длина фазы связывания одинаковы, то эти ответы сравнимы. В других случаях для расчета K_D можно использовать программное обеспечение ForteBio Data Analysis. Во всех случаях было подтверждено отсутствие неспецифического связывания антигенов с зондами ANQ антитела к IgG человека.

[815] Схема экспериментальной сортировки для идентификации антител, которые предпочтительно связывают свободный FIXa и FIXa-SM, показана на **фиг. 2**. Детали схемы сортировки представлены ниже в разделах "Определение характеристик связывания антител с целевым антигеном" и "Скрининг антител в отношении биофизического состояния".

[816] С помощью такой дополнительной сортировки антител получили набор из 93 антител, которые могут предпочтительно связываться со свободными FIXa и/или FIXa-SM. Последовательности аминокислот и нуклеиновых кислот переменных областей представлены ниже. Последовательности зародышевого типа и CDR VH и VL этих 93 антител показаны на **фиг. 3A, 3B, 3C** и **фиг. 3D** (кроме ВІІВ-9-1335 и ВІІВ-9-1336, которые были получены с помощью способа, показанного в примере 5 ниже).

[817] *Определение характеристик связывания антитела с целевым антигеном к FIXa:* для идентификации антител, обнаруженных в ходе предварительных отборов, и демонстрирующих преимущественное связывание со свободным FIXa по сравнению с неактивируемым FIX, 658 антител, очищенных из дрожжевой библиотеки Adimab, подвергали скринингу с использованием BLI в формате моновалентного анализа со 150 нМ антитела с использованием биосенсоров для количественного определения антител к IgG человека dip and read anti-Human IgG Quantitation

(АНQ) (Pall ForteBio: номер по каталогу 18-5005). BLI осуществляли в системе OctetRed94 или Octet HTX в соответствии со стандартной процедурой. Вкратце, биосенсоры уравнивали в трис-буферном солевом растворе с добавлением 5 мМ CaCl_2 и 0,1% бычьего сывороточного альбумина (TBSFCa). Затем планшеты переносили в устройство. Стадию замачивания осуществляли на устройстве с инкубацией биосенсоров в течение 60 секунд в TBSFCa. Затем биосенсоры переносили в лунки, содержащие репрезентативный IgG (150 нМ в TBSFCa) в течение 180 секунд. После этого биосенсоры инкубировали в TBSFCa в течение 60 секунд для установления исходного уровня. Затем биосенсоры переносили в лунки, содержащие требуемый антиген (100 нМ в TBSFCa), и инкубировали в течение 90 секунд. Наконец, датчики переносили только на TBSFCa в течение 90 секунд инкубации.

[818] Почти все из 658 антител, идентифицированных в ходе первоначальных отборов в дрожжевой библиотеке, направленных на специфичность в отношении свободного FIXa, демонстрировали более высокую приблизительную аффинность связывания со свободным FIXa, чем с неактивируемым FIX. Четыре антитела (т. е. ВІІВ-9-397, ВІІВ-9-578, ВІІВ-9-612 и ВІІВ-9-631) обладали большей аффинностью связывания с неактивируемым FIX, чем со свободным FIXa в анализе BLI.

[819] Максимальное значение ответа (нМ) после фазы связывания антигена для либо 100 нМ свободного FIXa, либо неактивируемого FIX наносили на график для каждого из 93 антител, определенных в отборах (фиг. 4А и фиг. 4В).

[820] Антитела, у которых аффинность связывания со свободным FIXa, измеренная посредством BLI, была выше, чем у неактивируемого FIX, вероятно, предпочтительно связываются со свободным FIXa, например, из-за селективного связывания с эпитопом на FIXa человека, который является уникальным для FIXa, или с эпитопом на FIXa, который значительно отличается от соответствующего эпитопа на зимогене FIX. Другими словами, преимущественное связывание антител с FIXa может быть обусловлено, например, связыванием с эпитопом, который отсутствует в зимогене FIX, или более высокой аффинностью

связывания с тем же эпитопом или его вариантом (например, перекрытием эпитопа или конформационно другим эпитопом).

[821] На **фиг. 5** показана таблица со значениями кажущейся моновалентной аффинности (K_D) в отношении свободного FIXa для каждого из перечисленных антител, определенными с помощью алгоритмов подгонки 1:1, реализованных в программном обеспечении ForteBio Data Analysis 9.0.

[822] Профили связывания BLI для отобранной подгруппы анализируемых антител представлены на **фиг. 6А–6Е**. Приблизительные значения моновалентной аффинности в отношении свободного FIXa или неактивируемого FIX для отобранного набора тестов на антитела, как определено с помощью BLI, перечислены на **фиг. 6F**.

[823] Предсказуемо, что биспецифические антитела, которые предпочтительно распознают более активную конформацию FIXa (т. е. FIXa-SM), будут обладать более высокой активностью, чем те, которые предпочтительно связываются со свободным FIXa.

[824] Как показано на **фиг. 7**, подмножество из 93 антител, которые проявляли более высокую аффинность связывания со свободным FIXa, чем с неактивируемым FIX, дополнительно оценивали в отношении их связывания со 100 нМ свободного FIXa и со 100 нМ FIXa-SM в анализе моновалентного связывания BLI со 150 нМ антитела в системе OctetRed94 или Octet HTX в соответствии с процедурами производителя. Вкратце, биосенсоры для количественного определения антител к IgG человека dip and read anti-Human IgG Quantitation (Pall Fortebio: номер по каталогу 18-5005) уравнивали в TBSFCa. Затем планшеты переносили в устройство. Стадию замачивания осуществляли на устройстве с инкубацией биосенсоров в течение 60 секунд в TBSFCa. Затем биосенсоры переносили в лунки, содержащие репрезентативный IgG (150 нМ в TBSFCa) в течение 180 секунд. После этого биосенсоры инкубировали в TBSFCa в течение 60 секунд для установления исходного уровня. Затем биосенсоры переносили в лунки, содержащие требуемый антиген (100 нМ в TBSFCa), и инкубировали в течение 90 секунд. Наконец, датчики переносили только в TBSFCa в течение 90 секунд инкубации.

[825] Для некоторого количества антител наблюдали большее связывание с FIXa-SM, чем со свободным FIXa. Иллюстративные примеры профилей связывания BLI для связывания с каждым целевым антигеном представлены на **фиг. 8А–8Е**. В таблице на **фиг. 8F** перечислены значения кажущейся аффинности для исследуемых антител в отношении каждого целевого антигена в соответствии с алгоритмами подгонки, реализованными в программном обеспечении ForteBio Data Analysis 9.0.

[826] Из экспериментов BLI идентифицировали четыре класса антител, предназначенных для определения специфичности антител, обнаруженных в отборах:

класс I: антитела предпочтительно связываются с FIXa-SM, а не со свободным FIXa или неактивируемым FIX. Примерами данного класса являются ВІІВ-9-460 и ВІІВ-9-484, как показано на **фиг. 9А**;

класс II: антитела предпочтительно связываются со свободным FIXa, а не с FIXa-SM или неактивируемым FIX, как представлено с помощью ВІІВ-9-885 и ВІІВ-9-416 (**фиг. 9В**);

класс III: антитела связываются либо с FIXa-SM, либо со свободным FIXa с почти равной эквивалентностью, но не связываются существенно с неактивируемым FIX. Примером данного класса служит ВІІВ-9-1287 (**фиг. 9С**); и

класс IV: Антитела предпочтительно связываются с неактивируемым FIX, а не со свободным FIXa или FIXa-SM (**фиг. 9D**). Примером данного класса служит ВІІВ-9-397.

[827] Таблица с перечислением классов для всех антител к FIX (например, антитела к FIXa или антитела к FIXz), раскрытых в данном документе, представлена на **фиг. 10**.

[828] *Скрининг антител в отношении биофизического состояния:* 93 антитела к FIX исследовали с помощью спектроскопии самовзаимодействия наночастиц с аффинным захватом (АС-SINS), анализа, в котором микроконцентрируют целевые антитела на поверхности наночастиц для оценки самоассоциации. Скрининг АС-SINS для выявления антител с плохими биофизическими свойствами, например самоагрегацией, в отношении их аналогов осуществляли в соответствии со способами, описанными в литературе. См.,

например, Liu et al. (2014) MAbs. 6(2):483-92 и Wu et al. (2015) Protein Engineering, Design and Selection 28: 403-414, оба из которых включены в данный документ посредством ссылки в их полных объемах. Каждое антитело захватывали на поверхности наночастиц золота с начальной концентрацией 40 мкг/мл в объеме 100 мкл и инкубировали при комнатной температуре в течение двух часов. После инкубации определяли поглощение в спектре длин волн. В случаях самоассоциации антител расстояние между частицами уменьшалось, что приводило к более высоким длинам волн максимального поглощения. По сравнению с внутренними стандартами биофизического состояния максимальные длины волн более 540 нм указывали на наличие антител, которые склонны к самовоздействию. Таблица, в которой перечислены рассчитанные максимальные длины волн для 93 антител к FIX, определенные с помощью AC-SINS, показана на **фиг. 11**.

Пример 2

Получение антител, которые предпочтительно связываются с FX, а не с FXa

[829] *Разработка способов селекции антител и получение антител:* С целью получения антител, которые селективно связываются с зимогеном FX (например, неактивируемый фактор X (FX)) по сравнению с активированным фактором X (FXa), отбирали антитела из дрожжевой библиотеки человеческих антител Adimab с использованием трех различных вариантов фактора X:

"неактивируемый фактор X" ("FXn"), который представляет собой FX, несущий аргинин к аланиновой мутации в положении 194 (нумерация на основании зрелых белков), с предотвращением его активации и поддержанием FX в форме зимогена. Это был FXz (зимоген FX), который использовали для экспериментов BLI. FXn получали и биотинилировали на месте, как описано ниже;

"свободный FX" ("FXa"), который представляет собой форму активированного FX без какой-либо имитации субстрата и, как полагают, находится в конформации активированного FX дикого типа (HTI, номер по кат. NSXA-0060); и

"FXa-SM", который представляет собой форму активированного фактора X с имитатором субстрата (например, EGR-SMK), ковалентно

связанным с активным центром (HTI, номер по кат. HCXA-EGR). В некоторых случаях имитатор субстрата биотинилировали (BEGR-СМК) и ковалентно связывали с активным сайтом (HTI, номер по кат. HCXA-BEGR).

[830] Схематические диаграммы зимогена FX, свободного FXa и FXa-SM (фактор Ха+EGR-СМК) показаны на **фиг. 1В**.

[831] За последовательностью FX следовал GS-линкер и метка биотинилирования на С-конце молекулы. При совместной экспрессии с биотин-лигазой BirA в присутствии биотина полученная молекула FIX несет одну биотиновую метку для обеспечения возможности выбора с помощью библиотеки дисплея Adimab.

[832] Неактивируемый FX рекомбинантно экспрессировали с BirA в присутствии биотина и очищали в соответствии со способами, известными из уровня техники.

[833] Как и в случае FIXa, трипептид хлорметилкетон (т. е. EGR-СМК) из последовательности EGR мог ковалентно модифицировать активный сайт FXa, имитируя связанную с субстратом конформацию FXa.

[834] Для целей отрицательного отбора, свободный FXa (HTI, номер по кат. HCXA-0060) и FXa-SM человека (HTI, номера по каталогу HCXA-EGR и HCXA-BEGR) приобретали у Haematologic Technologies Incorporated (HTI).

[835] Все FX-белки, независимо от того, произведены ли они для внутреннего пользования или приобретены, заменяли буфером на трис-буферный солевой раствор с 5 мМ CaCl₂ в качестве добавки в соответствии со способами, известными из уровня техники. В настоящем описании описан набор антител, полученных против неактивируемого FX, которые демонстрировали большее связывание с неактивируемым FX, чем с FXa (например, свободным FXa или имитатором FXa) (способом, аналогичным способу FVIIIa).

[836] Как и в случае раскрытых выше антител к FIX, библиотеки экспрессии Adimab подвергали скринингу в соответствии со способами, раскрытыми в публикациях США № 20100056386 и 20090181855. После нескольких итеративных циклов положительного селективного давления в отношении целевого антигена FX, т. е. неактивируемого FX, а также отрицательного селективного давления

в отношении свободных FXa или FXa-SM колонии секвенировали для идентификации уникальных клонов с использованием методов, известных из уровня техники. После отбора антител более 800 антител экспрессировали и очищали на смоле белка А из дрожжей в соответствии со стандартной методологией. Экспериментальная сортировка для идентификации антител, которые селективно связываются с неактивируемым FX, показана на **фиг. 2**.

[837] Детали второй стадии схемы сортировки представлены в разделах *"Определение характеристик связывания антител с целевым антигеном"* и *"Скрининг антител в отношении биофизического состояния"*, см. ниже. В результате второй стадии сортировки антител получили набор из 94 антител к FXn, которые могли предпочтительно связываться с FXn, а не с активным FXa (например, FXa дикого типа или FXa-SM). Последовательности аминокислот и нуклеиновых кислот вариабельных областей представлены выше. Таблица зародышевого типа и CDR каждого из 94 антител представлена на **фиг. 12А, 12В и 12С**.

[838] *Определение характеристик связывания антитела с целевым антигеном к фактору X (FX):* Чтобы дополнительно определить, какое из обнаруженных антител демонстрировало большее связывание с зимогеном FX, чем с FXa-SM, более 800 антител, очищенных от дрожжей, подвергали скринингу с применением биослойной интерферометрии (BLI) в формате моновалентного анализа с 200 нМ антитела. Неактивируемые FX и FXa-SM получали от HTI. Свободные FXa и FXa-SM вели себя одинаково в экспериментах по связыванию и могли использоваться взаимозаменяемо; поэтому результаты касательно свободного FXa не показаны. Поскольку данные, представленные для свободного FXa, соответствуют FXa-SM, то наблюдения с использованием FXa-SM в равной степени применимы к свободному FXa.

[839] BLI осуществляли в системе OctetRed94 или Octet HTX в соответствии со стандартной процедурой. Вкратце, биосенсоры для количественного определения антител к IgG человека dip and read anti-Human IgG Quantitation (Pall Fortebio: номер по каталогу 18-5005) уравнивали в TBSFCa. Затем планшеты переносили в устройство. Стадию замачивания осуществляли на устройстве с

инкубацией биосенсоров в течение 60 секунд в TBSFCa. Затем биосенсоры переносили в лунки, содержащие репрезентативный IgG (200 нМ в TBSFCa) в течение 180 секунд. После этого биосенсоры инкубировали в TBSFCa в течение 60 секунд для установления исходного уровня. Затем биосенсоры переносили в лунки, содержащие требуемый антиген (200 нМ в TBSFCa), и связывание происходило в течение 90 секунд. Наконец, датчики переносили только в TBSFCa в течение 90 секунд инкубации. Максимальное значение ответа (нм) после фазы связывания для либо 200 нМ FXn, либо FXa-SM наносили на график для каждого из 94 антител, определенных в отборах. Почти все антитела, идентифицированные в ходе отборов, направленных на специфичность в отношении FXn, продемонстрировали большую аффинность связывания с FX, чем с ковалентно модифицированным FXa (**фиг. 13**).

[840] Только ВІІВ-12-894, ВІІВ-12-925, ВІІВ-12-1320 и ВІІВ-12-1321 продемонстрировали большее связывание с FXa-SM. Ожидалось, что антитела, которые предпочтительно связывались с FXn по сравнению с активированным FX (например, свободным FXa или FXa-SM), предпочтительно связывались с зимогеном FX, чем с FXa. Следовательно, антитела к FIXn также можно называть антителами к FXz. На **фиг. 14** показана таблица, в которой перечисляются выявленные аффинности к исследуемым антителам к FXn в соответствии с алгоритмами подгонки, реализованными в программном обеспечении ForteBio Data Analysis 9.0.

[841] *Скрининг антител в отношении биофизического состояния:* 94 антитела к FXz исследовали с помощью спектроскопического анализа самовзаимодействия наночастиц с аффинным захватом (AC-SINS), как описано для раскрытых выше антител к FIXa. Скрининг AC-SINS для выявления антител с плохими биофизическими свойствами (например, склонность к самоассоциации) в отношении их аналогов осуществляли в соответствии со способами, описанными в литературе. См, например, Liu et al. (2014) MAb 6(2):483-92. Антитело захватывали на поверхности наночастиц золота с начальной концентрацией 40 мкг/мл в объеме 100 мкл и инкубировали при комнатной температуре в течение двух часов. После инкубации

определяли поглощение в спектре длин волн. В случаях самоассоциации антител расстояние между частицами уменьшалось, что приводило к более высоким длинам волн максимального поглощения. По сравнению с внутренними стандартами биофизического состояния максимальные длины волн более 540 нм указывали на наличие антител, которые склонны к самовоздействию. На **фиг. 15** показана таблица, в которой перечислены рассчитанные максимальные длины волн для 94 антител к FXz, как определено с помощью AC-SINS.

Пример 3

Конструирование биспецифических антител и

Оценка FVIIIa-подобной активности в хромогенном анализе

[842] Биспецифические антитела, состоящие из двух разных плечей Fab, одно из которых предпочтительно связывается с активированным FIX ("FXa"), а не с зимогеном FIX (антитела классов I, II и III), и второе из которых предпочтительно связывается с зимогеном FX, а не с FXa (класс V антител), получали из отдельных антител, описанных в примерах 1 и 2. Получали дополнительные биспецифические антитела, состоящие из первого плеча Fab, которое предпочтительно связывается с зимогеном FIX, а не с FXa (антитела класса IV), и второго плеча Fab, которое предпочтительно связывается с FXz, а не с FXa (антитела класса V) или которое предпочтительно связывается с FXa, а не с FXz (антитела класса VI). Также получали другие биспецифические антитела, состоящие из первого плеча Fab, которое предпочтительно связывается с FIXa, а не с FIXz (антитела классов I, II и III), и второго плеча Fab, которое предпочтительно связывается с FXa, а не с FXz (антитела класса VI).

[843] Раскрытые биспецифические антитела можно получать с применением способов, известных из уровня техники, без излишнего экспериментирования. См., например, Kontermann & Brinkmann (2015) Drug Discovery Today 20:838-847 и ссылки, цитируемые там; Spies et al. (2015) Molecular Immunology 67:95-106 и ссылки, цитируемые там; Byrne et al. (2013) Trends in Biotechnology 31:621-632 и ссылки, цитируемые там; Strop et al. (2012) J. Mol.

Biol. 420:204-219 и ссылки, цитируемые там; все из которых включены в данный документ посредством ссылки в их полных объемах. См. также те, которые включены в данный документ посредством ссылки в их полных объемах.

[844] Биспецифические антитела либо состояли из двух разных тяжелых цепей и двух разных легких цепей, либо двух разных тяжелых цепей и общей легкой цепи в IgG1-подобном формате. В дополнительной подгруппе биспецифические антитела принадлежали к подклассу IgG4. Такие биспецифические антитела подвергали скринингу в отношении их способности заменять активность FVIIIa (т. е. способность имитировать FVIIIa) сначала в хромогенном анализе, а затем в анализе коагуляции на основе плазмы.

[845] Буфер для анализа, фосфолипиды, CaCl_2 и хромогенный субстрат FXa S-2765 приобретали у Diapharma в составе набора Chromogenix Coatest SP Factor VIII (номер по кат. K824086). Все белки разбавляли с применением 1X препарата буфера для анализа. Каждое биспецифическое антитело (25 мкл) смешивали с 20 мкл FX (HTI, номер по кат. HСХ-0050), разбавленным до 750 нМ, 20 мкл FIXa (HTI, номер по кат. HСIXA-0050), разбавленным до 75 нМ, и 10 мкл фосфолипидов при комнатной температуре. Через 5 минут добавляли 25 мкл CaCl_2 .

[846] Еще через 10 минут добавляли 50 мкл субстрата S-2765 и измеряли оптическую плотность при 405 нМ в планшет-ридере Biotek Synergy2 каждые 15 секунд в течение одного часа. Начальные скорости определяли по изменению OD 405 нМ с течением времени от линейной части каждой кривой поглощения. В отсутствие FVIIIa, hFIXa является слабым ферментом, который образует только небольшое количество FXa, что приводило к исходному уровню расщепления субстрата FXa, как измерено по изменению OD при 405 нМ с течением времени (MOD/минута). Увеличение скорости расщепления субстрата FXa при добавлении биспецифического антитела указывало на его способность облегчать активацию FX с помощью FIXa (заменяя тем самым FVIIIa-подобную функцию) в анализе образования FXa. С применением данного способа идентифицировали 202 антитела, которые имитировали активность FVIIIa, т. е. имели скорость расщепления субстрата FXa, на по

меньшей мере три стандартных отклонения выше средней исходной скорости в отсутствие добавленного биспецифического антитела (5,88 мОД/минута).

[847] Изменение ОД со временем в отсутствие биспецифического антитела (исходное состояние), а также изменение ОД с течением времени для 3 разных биспецифических антител: ВІІВ-9-484/ВІІВ-12-915, ВІІВ-9-619/ВІІВ-12-925 и ВІІВ-9-578/ВІІВ-12-917, которые способны заменить FVIIIa-подобную функцию, показаны на фиг. 16A-16D.

[848] Показатели для всех 202 биспецифических антител IgG1, способных заменить FVIIIa-подобную функцию, показаны на **фиг. 16A-16D**. Показатели для подгруппы этих антител в формате шарнира IgG4 показаны на **фиг. 17**.

ТАБЛИЦА

2.

Иллюстративные

биспецифические антитела

Биспецифическое антитело №	Описание	VH SEQ ID NO.	VL SEQ ID NO.
1	BIIB-9-484	31	221
	BIIB-12-1288	467	655
2	BIIB-9-578	185	371
	BIIB-12-1288	467	655
3	BIIB-9-484	31	221
	BIIB-12-1289	469	657
4	BIIB-9-484	31	221
	BIIB-12-1290	471	659
5	BIIB-9-578	185	371
	BIIB-12-1290	471	659
6	BIIB-9-484	31	221
	BIIB-12-1291	473	661
7	BIIB-9-484	31	221
	BIIB-12-1292	475	663
8	BIIB-9-484	31	221
	BIIB-12-1293	477	665
9	BIIB-9-484	31	221
	BIIB-12-1294	479	667
10	BIIB-9-578	185	371
	BIIB-12-1294	479	667
11	BIIB-9-484	31	221
	BIIB-12-1295	481	669
12	BIIB-9-578	185	371
	BIIB-12-1295	481	669
13	BIIB-9-484	31	221
	BIIB-12-	483	671

Биспецифическое антитело №	Описание	VH SEQ ID NO.	VL SEQ ID NO.
	1296		
14	BIIB-9-578	185	371
	BIIB-12-1296	483	671
15	BIIB-9-619	45	235
	BIIB-12-1296	483	671
16	BIIB-9-484	31	221
	BIIB-12-1297	485	673
17	BIIB-9-578	185	371
	BIIB-12-1297	485	673
18	BIIB-9-484	31	221
	BIIB-12-1298	487	675
19	BIIB-9-578	185	371
	BIIB-12-1298	487	675
20	BIIB-9-484	31	221
	BIIB-12-1299	489	677
21	BIIB-9-578	185	371
	BIIB-12-1299	489	677
22	BIIB-9-484	31	221
	BIIB-12-1300	491	679
23	BIIB-9-484	31	221
	BIIB-12-1301	493	681
24	BIIB-9-484	31	221
	BIIB-12-1302	495	683
25	BIIB-9-425	17	207
	BIIB-12-1303	497	685
26	BIIB-9-484	31	221

Биспецифи- ческое антитело №	Описание	VH SEQ ID NO.	VL SEQ ID NO.
	BIIB-12- 1303	497	685
27	BIIB-9-578	185	371
	BIIB-12- 1303	497	685
28	BIIB-9-484	31	221
	BIIB-12- 1304	499	687
29	BIIB-9-578	185	371
	BIIB-12- 1304	499	687
30	BIIB-9-484	31	221
	BIIB-12- 1305	501	689
31	BIIB-9-578	185	371
	BIIB-12- 1305	501	689
32	BIIB-9-484	31	221
	BIIB-12- 1306	503	691
33	BIIB-9-578	185	371
	BIIB-12- 1306	503	691
34	BIIB-9-484	31	221
	BIIB-12- 1307	505	693
35	BIIB-9-578	185	371
	BIIB-12- 1307	505	693
36	BIIB-9-484	31	221
	BIIB-12- 1308	507	695
37	BIIB-9-578	185	371
	BIIB-12- 1308	507	695
38	BIIB-9-484	31	221
	BIIB-12- 1309	509	697

Биспецифи- ческое антитело №	Описание	VH SEQ ID NO.	VL SEQ ID NO.
39	BIIB-9-578	185	371
	BIIB-12- 1309	509	697
40	BIIB-9-484	31	221
	BIIB-12- 1310	511	699
41	BIIB-9-578	185	371
	BIIB-12- 1310	511	699
42	BIIB-9-484	31	221
	BIIB-12- 1311	513	701
43	BIIB-9-578	185	371
	BIIB-12- 1311	513	701
44	BIIB-9-484	31	221
	BIIB-12- 1312	515	703
45	BIIB-9-578	185	371
	BIIB-12- 1312	515	703
46	BIIB-9-484	31	221
	BIIB-12- 1313	517	705
47	BIIB-9-484	31	221
	BIIB-12- 1314	519	707
48	BIIB-9-578	185	371
	BIIB-12- 1314	519	707
49	BIIB-9-484	31	221
	BIIB-12- 1315	521	709
50	BIIB-9-578	185	371
	BIIB-12- 1315	521	709
51	BIIB-9-480	9	199
	BIIB-12-	523	711

Биспецификационное антитело №	Описание	VH SEQ ID NO.	VL SEQ ID NO.
	1316		
52	BIIB-9-484	31	221
	BIIB-12- 1316	523	711
53	BIIB-9-469	33	223
	BIIB-12- 1316	523	711
54	BIIB-9-578	185	371
	BIIB-12- 1316	523	711
55	BIIB-9-484	31	221
	BIIB-12- 1318	527	715
56	BIIB-9-484	31	221
	BIIB-12- 1319	529	717
57	BIIB-9-578	185	371
	BIIB-12- 1319	529	717
58	BIIB-9-484	31	221
	BIIB-12- 1320	561	749
59	BIIB-9-425	17	207
	BIIB-12- 1321	563	751
60	BIIB-9-484	31	221
	BIIB-12- 1321	563	751
61	BIIB-9-484	31	221
	BIIB12-1322	531	719
62	BIIB-9-484	31	221
	BIIB-12- 1323	533	721
63	BIIB-9-484	31	221
	BIIB-12- 1325	537	725
64	BIIB-9-578	185	371
	BIIB-12-	537	725

Биспецификационное антитело №	Описание	VH SEQ ID NO.	VL SEQ ID NO.
	1325		
65	BIIB-9-484	31	221
	BIIB-12- 1326	539	727
66	BIIB-9-578	185	371
	BIIB-12- 1326	539	727
67	BIIB-9-484	31	221
	BIIB-12- 1327	541	729
68	BIIB-9-578	185	371
	BIIB-12- 1327	543	731
69	BIIB-9-484	31	221
	BIIB-12- 1329	545	733
70	BIIB-9-484	31	221
	BIIB-12- 1330	547	735
71	BIIB-9-631	187	373
	BIIB-12- 1330	547	735
72	BIIB-9-484	31	221
	BIIB-12- 1331	549	737
73	BIIB-9-484	31	221
	BIIB-12- 1332	551	739
74	BIIB-9-484	31	221
	BIIB-12- 1333	553	741
75	BIIB-9-416	93	279
	BIIB-12- 1334	555	743
76	BIIB-9-484	31	221
	BIIB-12- 1334	555	743
77	BIIB-9-578	185	371

Биспецифическое антитело №	Описание	VH SEQ ID NO.	VL SEQ ID NO.
	BIIB-12-1334	555	743
78	BIIB-9-484	31	221
	BIIB-12-891	377	565
79	BIIB-9-484	31	221
	BIIB-12-892	379	567
80	BIIB-9-484	31	221
	BIIB-12-893	381	569
81	BIIB-9-484	31	221
	BIIB-12-894	557	745
82	BIIB-9-578	185	371
	BIIB-12-894	557	745
83	BIIB-9-484	31	221
	BIIB-12-895	383	571
84	BIIB-9-484	31	221
	BIIB-12-896	385	573
85	BIIB-9-484	31	221
	BIIB-12-897	387	575
86	BIIB-9-578	185	371
	BIIB-12-897	387	575
87	BIIB-9-619	45	235
	BIIB-12-897	387	575
88	BIIB-9-628	113	299
	BIIB-12-897	387	575
89	BIIB-9-484	31	221
	BIIB-12-898	389	577
90	BIIB-9-484	31	221
	BIIB-12-899	391	579
91	BIIB-9-484	31	221
	BIIB-12-900	393	581
92	BIIB-9-484	31	221
	BIIB-12-901	395	583
93	BIIB-9-484	31	221
	BIIB-12-902	397	585
94	BIIB-9-484	31	221
	BIIB-12-903	399	587
95	BIIB-9-578	185	371

Биспецифическое антитело №	Описание	VH SEQ ID NO.	VL SEQ ID NO.
	BIIB-12-903	399	587
96	BIIB-9-619	45	235
	BIIB-12-903	399	587
97	BIIB-9-484	31	221
	BIIB-12-904	401	589
98	BIIB-9-484	31	221
	BIIB-12-905	403	591
99	BIIB-9-578	185	371
	BIIB-12-905	403	591
100	BIIB-9-484	31	221
	BIIB-12-906	405	593
101	BIIB-9-578	185	371
	BIIB-12-906	405	593
102	BIIB-9-619	45	235
	BIIB-12-906	405	593
103	BIIB-9-484	31	221
	BIIB-12-907	407	595
104	BIIB-9-484	31	221
	BIIB-12-908	409	597
105	BIIB-9-484	31	221
	BIIB-12-909	411	599
106	BIIB-9-484	31	221
	BIIB-12-910	413	601
107	BIIB-9-484	31	221
	BIIB-12-911	415	603
108	BIIB-9-484	31	221
	BIIB-12-912	417	605
109	BIIB-9-484	31	221
	BIIB-12-913	419	607
110	BIIB-9-484	31	221
	BIIB-12-914	421	609
111	BIIB-9-484	31	221
	BIIB-12-915	423	611
112	BIIB-9-578	185	371
	BIIB-12-915	423	611
113	BIIB-9-619	45	235
	BIIB-12-915	423	611

Биспецифическое антитело №	Описание	VH SEQ ID NO.	VL SEQ ID NO.
114	BIIB-9-484	31	221
	BIIB-12-916	425	613
115	BIIB-9-578	185	371
	BIIB-12-916	425	613
116	BIIB-9-607	99	285
	BIIB-12-917	427	615
117	BIIB-9-484	31	221
	BIIB-12-917	427	615
118	BIIB-9-578	185	371
	BIIB-12-917	427	615
119	BIIB-9-619	45	235
	BIIB-12-917	427	615
120	BIIB-9-484	31	221
	BIIB-12-918	429	617
121	BIIB-9-578	185	371
	BIIB-12-918	429	617
122	BIIB-9-484	31	221
	BIIB-12-920	433	621
123	BIIB-9-484	31	221
	BIIB-12-921	435	623
124	BIIB-9-484	31	221
	BIIB-12-922	437	625
125	BIIB-9-484	31	221
	BIIB-12-923	439	627
126	BIIB-9-578	185	371
	BIIB-12-923	439	627
127	BIIB-9-484	31	221
	BIIB-12-924	441	629
128	BIIB-9-578	185	371
	BIIB-12-924	441	629
129	BIIB-9-607	99	285
	BIIB-12-925	559	747
130	BIIB-9-439	105	291
	BIIB-12-925	559	747
131	BIIB-9-564	29	219
	BIIB-12-925	559	747
132	BIIB-9-484	31	221

Биспецифическое антитело №	Описание	VH SEQ ID NO.	VL SEQ ID NO.
	BIIB-12-925	559	747
133	BIIB-9-578	185	371
	BIIB-12-925	559	747
134	BIIB-9-615	111	297
	BIIB-12-925	559	747
135	BIIB-9-619	45	235
	BIIB-12-925	559	747
136	BIIB-9-628	113	299
	BIIB-12-925	559	747
137	BIIB-9-484	31	221
	BIIB-12-926	443	631
138	BIIB-9-484	31	221
	BIIB-12-927	445	633
139	BIIB-9-484	31	221
	BIIB-12-927	445	633
140	BIIB-9-484	31	221
	BIIB-12-929	449	637
141	BIIB-9-484	31	221
	BIIB-12-930	451	639
142	BIIB-9-484	31	221
	BIIB-12-931	453	641
143	BIIB-9-484	31	221
	BIIB-12-933	457	645
144	BIIB-9-484	31	221
	BIIB-12-936	463	651
145	BIIB-9-484	31	221
	BIIB-12-937	465	653
146	BIIB-9-1284	175	361
	BIIB-12-892	379	567
147	BIIB-9-451	53	243
	BIIB-12-907	407	595
148	BIIB-9-1265	137	323
	BIIB-12-908	409	597
149	BIIB-9-1275	157	343
	BIIB-12-908	409	597
150	BIIB-9-419	51	241
	BIIB-12-910	413	601

Биспецифическое антитело №	Описание	VH SEQ ID NO.	VL SEQ ID NO.
151	BIIB-9-473	55	245
	BIIB-12-910	413	601
152	BIIB-9-573	59	249
	BIIB-12-910	413	601
153	BIIB-9-581	63	253
	BIIB-12-910	413	601
154	BIIB-9-582	65	255
	BIIB-12-910	413	601
155	BIIB-9-592	73	263
	BIIB-12-910	413	601
156	BIIB-9-608	77	267
	BIIB-12-910	413	601
157	BIIB-9-612	189	375
	BIIB-12-910	413	601
158	BIIB-9-616	79	269
	BIIB-12-910	413	601
159	BIIB-9-1265	137	323
	BIIB-12-910	413	601
160	BIIB-9-1268	143	329
	BIIB-12-910	413	601
161	BIIB-9-1269	145	331
	BIIB-12-910	413	601
162	BIIB-9-1272	151	337
	BIIB-12-910	413	601
163	BIIB-9-1273	153	339
	BIIB-12-910	413	601
164	BIIB-9-1274	155	341
	BIIB-12-910	413	601
165	BIIB-9-1275	157	343
	BIIB-12-910	413	601
166	BIIB-9-1276	159	345
	BIIB-12-910	413	601
167	BIIB-9-1279	165	351
	BIIB-12-910	413	601
168	BIIB-9-1282	171	357
	BIIB-12-910	413	601
169	BIIB-9-1284	175	361

Биспецифическое антитело №	Описание	VH SEQ ID NO.	VL SEQ ID NO.
	BIIB-12-910	413	601
170	BIIB-9-1285	177	363
	BIIB-12-910	413	601
171	BIIB-9-1278	163	349
	BIIB-12-913	419	607
172	BIIB-9-1285	177	363
	BIIB-12-913	419	607
173	BIIB-9-590	71	261
	BIIB-12-914	421	609
174	BIIB-9-612	189	375
	BIIB-12-921	435	623
175	BIIB-9-621	81	271
	BIIB-12-925	559	747
176	BIIB-9-1265	137	323
	BIIB-12-925	559	747
177	BIIB-9-1275	157	343
	BIIB-12-925	559	747
178	BIIB-9-1279	165	351
	BIIB-12-925	559	747
179	BIIB-9-1265	137	323
	BIIB-12-1288	467	655
180	BIIB-9-1275	157	343
	BIIB-12-1288	467	655
181	BIIB-9-451	53	243
	BIIB-12-1292	475	663
182	BIIB-9-573	59	249
	BIIB-12-1292	475	663
183	BIIB-9-581	63	253
	BIIB-12-1292	475	663
184	BIIB-9-582	65	255
	BIIB-12-1292	475	663

Биспецифическое антитело №	Описание	VH SEQ ID NO.	VL SEQ ID NO.
185	BIIB-9-585	67	257
	BIIB-12-1292	475	663
186	BIIB-9-608	77	267
	BIIB-12-1294	479	667
187	BIIB-9-1265	137	323
	BIIB-12-1294	479	667
188	BIIB-9-1265	137	323
	BIIB-12-1297	485	673
189	BIIB-9-608	77	267
	BIIB-12-1300	491	679
190	BIIB-9-1265	137	323
	BIIB-12-1300	491	679
191	BIIB-9-608	77	267
	BIIB-12-1301	493	681
192	BIIB-9-1265	137	323
	BIIB-12-1301	493	681
193	BIIB-9-1265	137	323
	BIIB-12-1312	515	703
194	BIIB-9-433	127	313
	BIIB-12-1314	519	707
195	BIIB-9-1265	137	323
	BIIB-12-1314	519	707
196	BIIB-9-1275	157	343
	BIIB-12-1314	519	707
197	BIIB-9-1276	159	345
	BIIB-12-	519	707

Биспецифическое антитело №	Описание	VH SEQ ID NO.	VL SEQ ID NO.
	1314		
198	BIIB-9-1276	159	345
	BIIB-12-1315	521	709
199	BIIB-9-1268	143	329
	BIIB-12-1318	527	715
200	BIIB-9-1265	137	323
	BIIB-12-1319	529	717
201	BIIB-9-1284	175	361
	BIIB-12-1327	541	729
202	BIIB-9-1273	153	339
	BIIB-12-1334	555	743

Пример 4

Оценка биспецифических антител в анализах коагуляции на основе плазмы

[849] Биспецифические антитела, которые были способны заменять и/или имитировать активность FVIIIa в хромогенном анализе, дополнительно исследовали в отношении их способности заменять FVIIIa-подобную активность в одностадийном анализе свертывания в плазме крови. Для данного исследования отбирали только те биспецифические антитела, которые проявляли наибольшую активность в вышеописанном хромогенном анализе.

[850] Биспецифические антитела (5 мкл) в различных концентрациях смешивали с 50 мкл плазмы с дефицитом FVIII (Siemens) в течение 60 секунд. Для активации реакции к реакционной смеси добавляли 50 мкл эллаговой кислоты Actin FSL в течение 240 секунд, а затем 50 мкл CaCl_2 . Время свертывания измеряли в течение 300 секунд с помощью оптического выявления с применением системы Sysmex CA-1500 (Siemens). Снижение времени свертывания в присутствии биспецифического антитела, в частности, уменьшение времени свертывания от исходного уровня до приблизительно 126 секунд и дозозависимый ответ, указывающий на уменьшение времени свертывания, считался показателем способности антитела заменять функцию FVIIIa и облегчать образование сгустка.

[851] На **фиг. 19** показан пример трех таких биспецифических антител: BIIВ-9-484/BIIВ-12-917, BIIВ-9-484/BIIВ-12-915 и BIIВ-9-484/BIIВ-12-1306. С целью показать, что FVIIIa-подобная активность являлась результатом биспецифического формата антитела, выполняли тот же эксперимент либо с одним гомодимером антитела к FIXa и антитела к FX, либо в виде смешанной популяции гомодимеров по сравнению с биспецифическим антителом. Результаты для пары BIIВ-9-484 и BIIВ-12-917 показаны на **фиг. 20**.

[852] С целью убедиться, что биспецифическая активность, наблюдаемая в анализах образования FXa и коагуляции на основе плазмы, вовлекает одновременное связывание каждого из целевых антигенов, выполняли эксперимент на основе BLI на системе ForteBio HTX с использованием биосенсоров стрептавидина

streptavidin dip and read (Pall ForteBio; номер по каталогу 18-5021). После инкубации в трис-буферном солевом растворе с добавлением 0,1% бычьего сывороточного альбумина и 5 мМ CaCl_2 (называемого буфером на **фиг. 21**), биосенсоры затем инкубировали с биотинилированным FIXa-SM, полученным для внутреннего пользования. Затем биосенсоры переносили в лунки, содержащие 100 нМ ВІІВ-9-484/ВІІВ-12-917. Наконец, те же биосенсоры инкубировали с 200 нМ небиотинилированного FX (неактивированный фактор X). Как показано в настоящем изобретении, биспецифическое ВІІВ-9-484/ВІІВ-12-917 способно связываться с каждым из целевых антигенов, представленных в качестве примера на **фиг. 21**. Это поддерживает и согласуется с наблюдаемой функциональной активностью.

Пример 5

Конструирование и оптимизация биспецифической активности

[853] С целью определить, может ли биспецифическая активность быть улучшена путем конструирования взаимодействия антитело:антиген, области CDR1 и CDR2 VH ВІІВ-9-484 модифицировали с введением аминокислотного отличия в последовательность зародышевого типа. Библиотеку из 10^6 производных последовательности ВІІВ-9-484 затем вносили в платформу Adimab.

[854] С целью идентифицировать производные с улучшенной аффинностью к FIXa (т. е. свободному FXa) и FIXa-SM относительно неактивируемого FIX, библиотеки экспрессии подвергали нескольким итеративным раундам отбора с селективным давлением, примененным к клонам с более высокой аффинностью, в соответствии со способами, раскрытыми в публикации патентов США № 20100056386 и 20090181855, которые включены в данный документ посредством ссылки в их полных объемах. См., также, Van Deventer and Wittrup (2014) *Methods Mol. Biol.* 1319:3-36; Chao et al. (2006), *Nature Protocols* 1(2):755-768; Feldhaus et al. (2003) *Nature Biotechnology* 21(2):163-170; Boder and Wittrup (1997) *Nature Biotechnology* 15(6):553-557, все из которых включены в данный документ посредством ссылки в их полных объемах.

[855] Впоследствии колонии секвенировали для идентификации

уникальных производных в соответствии со способами, известными из уровня техники. С помощью данной процедуры идентифицировали по меньшей мере 76 уникальных последовательностей VH. 76 антител экспрессировали и очищали от дрожжей путем очистки с использованием белка А в соответствии со стандартными процедурами в данной области техники.

[856] Затем 76 уникальных производных антител из исходного ВІІВ-9-484 подвергали повторному скринингу в отношении улучшенного связывания с целевым антигеном, свободным FIXa (HTI) или FIXa-SM (HTI), на этот раз с использованием BLI в формате моновалентного анализа с 200 нМ антитела. BLI осуществляли в системе Octet HTX в соответствии с процедурами производителя. Вкратце, биосенсоры для количественного определения антител к IgG человека dip and read anti-Human IgG Quantitation (Pall Fortebio: номер по кат. 18-5005) уравнивали в TBSFCa. Затем планшеты переносили в устройство. Стадию замачивания осуществляли на устройстве с инкубацией биосенсоров в течение 60 секунд в TBSFCa. Затем биосенсоры переносили в лунки, содержащие репрезентативный IgG (100 нМ в TBSFCa) в течение 180 секунд. После этого биосенсоры инкубировали в TBSFCa в течение 60 секунд для установления исходного уровня. Затем биосенсоры переносили в лунки, содержащие требуемый антиген (10 нМ в TBSFCa), и связывание происходило в течение 90-180 секунд. Наконец, датчики переносили только на TBSFCa в течение 180 секунд инкубации.

[857] По меньшей мере два производных ВІІВ-9-484, названные соответственно ВІІВ-9-1335 и ВІІВ-9-1336, продемонстрировали значительно улучшенное связывание с целевым антигеном относительно исходного при концентрации антитела, составляющей 10 нМ. Отклонения от областей CDR1 и CDR2 тяжелой цепи ВІІВ-9-484 отмечены на **фиг. 22А**. Раскрыты профили связывания BLI двух производных, проявляющих более сильное связывание с наблюдаемым целевым антигеном (т. е. свободным FIXa) (**фиг. 22В-22D**). Последовательности аминокислот и нуклеиновых кислот модифицированных областей VH ВІІВ-9-484, ВІІВ-9-1335 и ВІІВ-9-1336 представлены ниже.

[858] Эффект увеличения аффинности плеча биспецифического

антитела к FIXa исследовали путем сравнения способности каждого биспецифического антитела (содержащего либо исходное плечо антитела к FIXa, либо плечо антитела к FIXa со зрелой аффинностью с константным плечом к FX) заменять активность FVIIIa в одностадийном анализе свертывания крови. Эксперименты проводили, как описано в примере 4. Один такой пример показан на **фиг. 23**, в котором плечо биспецифического антитела к FX (BIIB-12-917) было спарено либо с плечом антитела к FIXa BIIB-9-484, либо с дочерними плечами антитела к FIXa со зрелой аффинностью (BIIB-9-1335 и BIIB-9-1336) (**фиг. 23**). Дальнейшее уменьшение показателя времени свертывания крови в присутствии биспецифических антител, содержащих плечи антитела к FIXa со зрелой аффинностью, по сравнению с таковыми с исходным плечом антитела к FIXa указывает на то, что увеличение аффинности в присутствии плеча антитела к FIXa приводит к увеличению активности полученного в результате биспецифического антитела.

Пример 6

Сравнительный анализ FVIIIa-имитирующих биспецифических антител к FVIII для лечения гемофилии А

[859] С использованием ряда анализов активности сравнивали эталонное биспецифическое антитело (bsAb) и биспецифическое антитело по настоящему изобретению BS-027125 с рекомбинантным FVIII (rFVIII). BsAb BS-027125 содержало BIIB-9-1336 и BIIB-12-917. Эталонное биспецифическое антитело имеет последовательность, идентичную ACE910/эмицизумаб ("биоэквивалент эмицизумаба"); ACE910 представляет собой рекомбинантное гуманизированное биспецифическое антитело, которое связывается с активированным фактором IX и фактором X и имитирует кофакторную функцию фактора VIII (FVIII). ACE910 раскрыт в патенте США № 8062635, который включен в данный документ посредством ссылки. Биоэквивалент эмицизумаба и BS-027125 изображены соответственно на **фиг. 24А** и **фиг. 24В**. Биоэквивалент эмицизумаба связывается с каждым из зимогена фактора IX, фактора IXa, зимогена фактора X и фактора Xa с K_d , составляющей примерно 1 мкМ (**фиг. 24А**). BS-027125 также связывается с зимогеном фактора IX ($K_D=8$ нМ), фактором IXa ($K_D=2$ нМ) и зимогеном фактора X ($K_D=20$ нМ), но не

связывается с фактором Ха (**фиг. 24В**). Соответственно, BS-027125 обладает более высокой аффинностью и большей специфичностью в отношении активированного фактора IX и/или зимогена фактора X, чем биоэквивалент эмицизумаба.

[860] BS-027125 разработали, как описано выше, с использованием платформы для презентации дрожжей Adimab *in vitro* с отбором на основе FACS с последующим созреванием аффинности. Первоначальный пул bsAb получали путем форматирования в bsAb >200 уникальных антител, специфических в отношении FIXa, и >250 уникальных антител, специфических в отношении FX, которые идентифицировали с применением Adimab. BS-027025, исходное антитело для BS-027125, обладало самой высокой FVIIIa-подобной активностью среди указанного начального пула bsAb, сохраняя значительную активность в одностадийном анализе свертывания крови. Как показано на **фиг. 25**, BS-027025 значительно сократило время свертывания, приближаясь к активности рекомбинантного фактора VIII в том же анализе. BS-027025 связывалось с зимогеном фактора XI ($K_D=370$ нМ), фактором IXa ($K_D=67$ нМ), фактором IXa-LTR ($K_D=10,5$ нМ) и зимогеном фактора X ($K_D=20$ нМ), но не с фактором IXa, как показано в таблице 3.

ТАБЛИЦА 3.

Фактор	BS-025
Зимоген фактора IX	370 нМ
Фактор IXa	67 нМ
Фактор IXa-LTR	10,5 нМ
	BS-027
Зимоген фактора X	20 нМ
Фактор Ха	Не обнаружено

[861] Созревание аффинности плеча антитела к FIXa BS-027025 привело к bsAb BS-027125. Увеличение аффинности плеча антитела к FIXa (от BS-025 до BS-125) увеличивало скорость образования FXa полученного в результате биспецифического антитела, особенно в сочетании с компонентами BS-027 или BS-007 в биспецифическом антителе (данные не показаны). Дальнейшее исследование показало, что BS-027125 достигало примерно 90% FVIIIa-подобной активности,

как определено в ходе одностадийного анализа свертывания крови (фиг. 26).

[862] Активность BS-027125, его соответствующих двухвалентных гомодимеров и rFVIII измеряли с помощью анализа образования хромогенного фактора Ха (FXa) (фиг. 27), анализа образования тромбина, запускаемого с помощью фактора XIa (фиг. 28A и 28B), и анализа активированного частичного тромбопластинового времени (aPTT), запускаемого с помощью Actin FSL (фиг. 26).

[863] Принимая во внимание, что эталонное bsAb было очень активным во всех анализах, концентрация, при которой оно достигло пиковой активности, была разной между анализами. BS-027125 также проявляло активность во всех анализах и было очень активным в aPTT. Для обоих bsAb время задержки и высота пика в анализе образования тромбина коррелировали с различными уровнями активности rFVIII. Оба эталонных двухвалентных гомодимера bsAb проявляли значительную активность в нескольких анализах, в то время как только двухвалентный гомодимер BS-027125 FIXa сохранял умеренную активность в анализе образования FXa. Как и ожидалось, rFVIII утрачивал всю активность в отсутствие фосфолипидов в анализе образования FXa. BS-027125 также продемонстрировало минимальную фосфолипид-независимую активность. Напротив, эталонное bsAb обладало очень значительной активностью в отсутствие фосфолипидов.

Пример 7

Эффект фосфолипидной композиции в отношении активности FVIIIa-имитирующих биспецифических антител

[864] В составе теназного комплекса активированный фактор VIII (FVIIIa) связывается с экспонированным фосфатидилсерином (PS) на клеточных мембранах и собирается с активированным фактором IXa и фактором X. Было показано, что FVIIIa связывается предпочтительно с фосфолипидами, содержащими как PS (фосфатидилсерина), так и фосфатидилэтаноламин (PE). Было показано, что присутствие фосфатидилэтаноламина (PE) в фосфолипидных везикулах фосфатидилхолина (PC) снижает количество PS, необходимое для оптимальной активности фактора свертывания,

тогда как везикулы, состоящие только из PS и PC, требуют более высоких уровней PS для оптимальной активности. Недавно в качестве потенциального средства для лечения пациентов с гемофилией А с ингибиторами и без них было разработано FVIIIa-имитирующее биспецифическое антитело (эмицизумаб). FVIII-имитирующее биспецифическое антитело BS-027125 обладает улучшенной целевой специфичностью по сравнению с эмицизумабом. Учитывая, что фосфолипидная композиция влияет на активность теназы и что антитела не связываются с фосфолипидами непосредственно, неясно, будут ли FVIIIa-имитирующие антитела проявлять сходные предпочтения в отношении фосфолипидов.

[865] Сравнивали эффект различных фосфолипидных композиций и концентраций в отношении активности эталонного bsAb, показанного в примере 6, биспецифического антитела по настоящему изобретению BS-027125 и рекомбинантного FVIII (rFVIII).

[866] Прокоагулянтную активность эталонных bsAb, BS-027125 и rFVIII оценивали с помощью анализа образования тромбина, инициированной фактором XIa. Однослойные фосфолипидные везикулы получали путем экструзии, как описано в Mui B, *et al. Methods Enzymol*, 2003. Исследуемые синтетические фосфолипидные везикулы состояли из PS (фосфатидилсерин)/PE (фосфатидилэтаноламин)/PC (фосфатидилхолин) (20%/40%/40%) или PS/PC (20%/80%).

[867] Как и ожидалось, активность rFVIII была в 2,5 раза выше по отношению к PE-содержащим фосфолипидам, и активность была утрачена по отношению к обоим фосфолипидам при ограничении или крайнем избытке. Примечательно, что хотя эталонная активность bsAb была одинаковой для обоих фосфолипидов, BS-027125 характеризовалось примерно в 3 раза большей активностью в отношении PE-содержащих фосфолипидов. Концентрация фосфолипидов, которая поддерживала пиковую активность, была выше для эталонных bsAb и BS-027125, чем для rFVIII. Эти результаты дают возможность предположить, что эталонные bsAb и BS-027125 функционируют посредством различных механизмов.

[868] Для rFVIII и BS-027125 тенденция повышенной активности в отношении PE-содержащих фосфолипидов сохраняется между анализом образования FXa и анализом образования тромбина.

См. фиг. 29. Однако Emi-bsim обладал повышенной активностью при выработке Fxа, но не при образовании тромбина. См. фиг. 30. Различная относительная активность rFVIII и FVIIIa-имитирующих биспецифических антител на разных фосфолипидных поверхностях усложняет непосредственное сравнение между этими молекулами и подчеркивает влияние схемы анализа в случае сравнительного анализа активности rFVIII и FVIIIa-имитирующих биспецифических антител. Эти данные также предполагают различия в механизме действия между Emi-bsim и BS-027125.

Пример 8

Эпитоп-специфическая сортировка антител к FIXa

[869] Чтобы определить, связываются ли различные пары антител к FIXa с уникальными сайтами, авторы настоящего изобретения провели эксперимент с применением биослойной интерферометрии в системе Octet HTX, следуя инструкциям производителя. Вкратце, биосенсоры для количественного определения антител к IgG человека dip and read anti-Human IgG Quantitation (Pall Fortebio: № по каталогу 18-5005) уравнивали в TBSFCa в течение 60 секунд. Затем первое антитело (при 200 нМ в TBSFCa) загружали на кончик биосенсора в течение 180 секунд с последующей исходной стадией в одном буфере в течение 60 секунд.

[870] Любые свободные участки связывания, оставшиеся на зонде, блокировали неспецифическими IgG в течение 180 секунд, после чего следовала еще одна исходная стадия в одном буфере в течение 60 секунд. Затем обеспечивали связывание FIXa+SM (100 нМ в TBSFCa) с зондами, нагруженными антителами к FIXa, в течение 90 секунд. Наконец, комплекс между первым антителом и FIXa+SM подвергали воздействию второго антитела к FIXa (при 200 нМ в TBSFCa).

[871] Дальнейшее увеличение сигнала указывало на то, что антитело 1 и антитело 2 могли связываться с антигеном одновременно и что они неконкурентны, что означало то, что они не попадали в одну и ту же ячейку (фиг. 31A). Однако, если дальнейшего увеличения сигнала не наблюдалось, то это указывало на то, что антитело 1 и антитело 2 не могли связываться с

антигеном одновременно, и поэтому было сказано, что они конкурируют, что означало то, что они попадали в одну и ту же ячейку (фиг. 31B).

[872] Если одновременное связывание антител 1 и 2 наблюдалось только в одном направлении (т. е. антитело 1-антиген-антитело 2 против антитела 2-антиген-антитело 1), то это считалось односторонним конфликтом.

[873] Для этого анализа выбирали подгруппу из 48 антител, и результаты суммированы на фиг. 31C. Несколько антител исключили из анализа из-за ошибок в сборе данных или потому, что данное антитело не связывалось с FIXa+SM (например потому, что оно было специфическим в отношении FIXa).

[874] Сеть сортировки подвергали узловому анализу для обеспечения визуального представления о том, насколько тесно каждое из антител FIXa связано с их профилями сортировки (фиг. 31D). Большинство антител очень тесно связаны друг с другом, в то время как существовали несколько отдельных групп. ВІІВ-9-484 оказалось в уникальной ячейке.

Пример 9

Кальцийзависимое связывание ВІІВ-9-484 и ВІІВ-9-1336

[875] Благодаря уникальному профилю сортировки ВІІВ-9-484, авторы настоящего изобретения исследовали дополнительные свойства этого антитела, а также дочернего ВІІВ-9-1336 со зрелой аффинностью. Поскольку активность и свойства связывания многих факторов коагуляции, в том числе для FIXa, зависят от кальция, то авторы настоящего изобретения сначала исследовали с помощью биослойной интерферометрии (BLI), влияло ли на связывание этих двух антител присутствие или отсутствие кальция.

[876] Использование системы биосенсоров Octet QK384 для количественного определения антител к IgG человека dip and read anti-Human IgG Quantitation (AHQ) (Pall Fortebio: № по каталогу 18-5005) уравнивали в HBS в течение 60 секунд с последующей 180-секундной стадией загрузки антител при 10 мкг/мл на зонды. После 60-секундной исходной стадии в HBS нагруженные антителами зонды подвергали воздействию 200 нМ FIXa в HBS или HBS с 5 мМ CaCl₂ в течение 180 секунд с последующей стадией диссоциации в

HBS или HBS с 5 мМ только CaCl₂ в течение 180 секунд.

[877] Данные связывания, показанные на фиг. 32А и 32В указывают, что связывание ВІІВ-9-484 и ВІІВ-9-1336 с FІХа является кальцийзависимым. ВІІВ-9-484 полностью зависит от присутствия кальция, в то время как связывание ВІІВ-9-1336 с FІХа значительно снижается, но все же поддается измерению в отсутствие кальция.

Пример 10

Эффект ВІІВ-9-1336 в отношении протеолитической активности FІХа

[878] Для определения того, проявляет ли ВІІВ-9-1336 эффект в отношении ферментативной функции FІХа, авторы настоящего изобретения инкубировали различные количества антител с 250 нМ FІХа в TBSCa в течение 5 минут. Затем добавляли пептидный субстрат ADG299 до конечной концентрации, составляющей 0,8 мМ, и скорость расщепления субстрата с помощью FІХа измеряли по изменению OD с течением времени (фиг. 33А).

[879] Для сравнения, другое антитело к FІХа, ВІІВ-9-579, также исследовали в отношении его способности проявлять эффект в отношении амидолитической активности FІХа, а также антитела к FХ, ВІІВ-12-917, в качестве отрицательного контроля. ВІІВ-9-1336 характеризовалось способностью 3-кратно увеличивать скорость расщепления субстрата с помощью FІХа, в то время как ВІІВ-9-579 и ВІІВ-12-917 не проявляли какого-либо эффекта.

[880] Эта активность не зависит от гомодимерной природы ВІІВ-9-1336, так как антитела с одним плечом и биспецифические антитела, которые содержат только одно плечо ВІІВ-9-1336, продемонстрировали одинаковое 3-кратное увеличение скорости. Поскольку ВІІВ-9-1336 являлось дочерним по отношению к ВІІВ-9-484 и попадало в ту же уникальную ячейку, то авторы настоящего изобретения продолжили исследовать другие антитела в этой ячейке в отношении способности увеличивать амидолитическую активность FІХа. Используя ту же схему анализа, что и описанная выше, но с использованием 500 нМ FІХа, авторы исследовали 15 антител из ячейки ВІІВ-9-484/1336 и дополнительные 11 дочерних антител из ВІІВ-9-619 и ВІІВ-9-578, которые попадали в разные ячейки.

[881] Кратное увеличение амидолитической активности FIXa в присутствии этих антител показано на фиг. 33B, и оно указывает на то, что способность увеличивать амидолитическую активность FIXa является уникальной для антител из ячейки ВІІВ-9-484/ВІІВ-9-1336, достигая 5-кратного увеличения при исследуемых условиях. Затем авторы настоящего изобретения определили кинетические параметры K_M и V_{max} FIXa по отношению к ADG299 в присутствии ВІІВ-9-1336. При этом 500 нМ FIXa инкубировали с 1000 нМ ВІІВ-9-1336 в TBSCa плюс 33% этиленгликоля. Концентрация субстрата ADG299 варьировалась от 10 мМ до 0,078 мМ. Добавление ВІІВ-9-1336 привело к уменьшению K_M с 4,4 мМ до 3,4 мМ и увеличению V_{max} с 500 МОД/мин. до 588 МОД/мин. (фиг. 33C и 33D).

[882] Способность ВІІВ-9-1336/ВІІВ-12-917 и ВІІВ-9-1336 с одним плечом увеличивать амидолитическую активность до уровня, аналогичного гомодимерному двухвалентному ВІІВ-9-1336, указывает на то, что эта активность является результатом одновалентного взаимодействия между одним плечом ВІІВ-9-1336 и FIXa.

Пример 11

Эффект ВІІВ-9-1336 в отношении ингибирования АТІІІ FIXa

[883] Антитромбин ІІІ является ингибитором сериновой протеазы и приводит к образованию необратимой связи между АТІІІ и серином активного сайта FIXa. Следовательно, механизм ингибирования зависит от реактивности активного сайта FIXa. Поскольку ВІІВ-9-1336 способно увеличивать амидолитическую активность FIXa, то очевидно, что оно также должно увеличивать скорость ингибирования FIXa с помощью АТІІІ. Для подтверждения этого предположения инкубировали 500 нМ FIXa с 5000 нМ АТІІІ в TBSCa в отсутствие 1500 нМ ВІІВ-9-1336 или ВІІВ-9-1335, другого антитела к FIXa, которое идентифицировали во время созревания аффинности ВІІВ-9-484. Образцы удаляли через 1, 30, 60 и 120 минут, и смешивали с невозстанавливающим загрузочным буфером SDS, и наносили на 4-20% BioRad, неокрашивающий гель (фиг. 34A).

[884] Появление полосы, проходящей вблизи маркера молекулярной массы 75 кДа, указывало на образование комплекса АТІІІ-FIXa. Относительную интенсивность полосы количественно определяли и наносили на график в зависимости от времени (фиг.

34В) и продемонстрировали, что ВІІВ-9-1335 и ВІІВ-9-1336 способны приблизительно 3-кратно увеличивать скорость ингибирования АТІІІ FІХа.

Пример 12

Определение характеристик эпитопа для ВІІВ-9-1336 на FІХа

[885] С целью углубления понимания взаимодействия ВІІВ-9-484 и ВІІВ-9-1336 с FІХа авторы настоящего изобретения попытались определить точный эпитоп этих антител. Для этого авторы изобретения сначала клонировали, экспрессировали и очищали только Fab-часть каждого из этих антител с использованием стандартных способов. Затем авторы смешали каждый Fab в молярном соотношении 1,5:1 с FІХа в кальцийсодержащем буфере и очистили полученный комплекс от избытка Fab с использованием эксклюзионной хроматографии по размеру.

[886] Полученные комплексы 1:1 подвергали скринингу посредством коммерчески доступных наборов для скрининга условий кристаллизации с использованием способа диффузии паров. Хотя оба комплекса приводили к образованию кристаллов, только комплексные кристаллы ВІІВ-9-1336 давали дифракционные данные высокого качества. Полученная структура между Fab ВІІВ-9-1336 и FІХа была раскрыта путем молекулярной замены с использованием стандартных способов и показана на фиг. 35.

[887] Остатки на FІХа, которые составляют эпитоп для ВІІВ-9-1336, показаны черным на фиг. 36 и, для сравнения, также показаны остатки, которые составляют участок связывания FVІІІа на FІХа. Эти же остатки перечислены в таблице на фиг. 37.

[888] Эти данные показывают, что ВІІВ-9-1336 и FVІІІа имеют общий перекрывающийся эпитоп на FІХа. Остатки, которые являются общими, выделены белым на фиг. 36, подчеркнуты и показаны жирным шрифтом на фиг. 37.

Пример 13

Определение характеристик эпитопа ВІІВ-12-917 на FХ

[889] Авторы настоящего изобретения стремились охарактеризовать эпитоп ВІІВ-12-917 на FХ, так как он образует продуктивное биспецифическое антитело с высокой FVІІІа-подобной активностью в сочетании с ВІІВ-9-484 или ВІІВ-9-1336. С

применением BLI, авторы исследовали связывание ВІІВ-12-917 с панелью различных рекомбинантных вариантов FX, включая зимоген дикого типа FX (FXz), активированный FX дикого типа (FXa), активированный FX, который сохранял пептид активации (FXa+AP), зимоген FX с отсутствующим активационным пептидом (FX-AP), и зимоген FIX, который содержал активационный пептид из FX (FIX+FX AP). Схематическое представление вариантов изображено на фиг. 38B.

[890] С использованием Octet QK384 для количественного определения антител к IgG человека dip and read anti-Human IgG Quantitation (AHQ) уравнивали в HBSCa в течение 60 секунд с последующей 180-секундной стадией загрузки 15 мкг/мл антител на зонды. После 60-секундной исходной стадии в HBSCa нагруженные антителами зонды подвергали воздействию 250 нМ каждого варианта FX в HBSCa в течение 300 секунд с последующей стадией диссоциации в HBSCa в течение 180 секунд. Данные связывания на фиг. 38A показывают, что ВІІВ-12-917 связывался со всеми конструкциями, содержащими активационный пептид FX, но не с теми, в которых отсутствовал активационный пептид. Таким образом, эпитоп ВІІВ-12-917 находился в активационном пептиде FX.

Пример 14

Новые антитела к FIXa

[891] Серию антител, полученных из ВІІВ-9-484, ВІІВ-9-1336, ВІІВ-9-578 или ВІІВ-9-619, получали путем введения различных аминокислот в CDR H1 и CDR H2; или CDR H3; или CDR L1, CDR L2 и CDR L3; или их комбинации. Антитела с повышенной специфичностью и/или аффинностью к FIXa идентифицировали из указанных библиотек с применением способов, описанных в примерах 1 и 5. Последовательности доменов VH и VL этих антител, а также их CDR представлены ниже в таблицах 6 и 7.

Пример 15

Фармакокинетика и фармакодинамика биспецифических антител на гуманизированной мышью модели гемофилии А

[892] Доклиническую фармакокинетическую оценку биспецифических антител осуществляли на гуманизированной мышью

модели гемофилии А. Гены FIX человека и FX человека подвергались активации отдельно для каждого локуса соответствующего гена мыши посредством гомологичной рекомбинации с использованием нацеливания на эмбриональные стволовые клетки. Ген FVIII мышей с нокином FIX человека, впоследствии редактировали по технологии CRISPR/Cas9 для получения нокаутов по гену FVIII. Селекционные скрещивания между нокинами FIX человека и нокинами FX человека привели к тому, что мыши были гомозиготными как по FIX человека, так и по FX (FIX-X-KI) человека. Эта модель мыши полезна для выполнения моделей тромбоза, таких как модель стаза нижней поллой вены или модель повреждения хлоридом железа в сонной артерии. Селекционное скрещивание между нокинами FIX человека, лишенными гена мыши FVIII и нокинами FX человека, приводило в результате к тому, что мыши были гомозиготны по FIX человека, FX человека и дефицитны по FVIII (FIX-X-KI/FVIII-def). Эта мышинная модель применима для выполнения моделей гемостаза, таких как модель зажима хвоста и модель рассечения хвостовой вены.

[893] В этих экспериментах мышам FIX-X-KI/FVIII-def вводили дозы посредством диапазона количеств биспецифических антител, контрольных антител, rFVIII и/или препаратов для шунтирующей терапии, таких как rFVIIa или активированные концентраты комплексного протромбина (aPCC). Группам мышей вводили дозу на молекулу и в каждый момент времени. В каждый момент времени после введения дозы мышей умерщвляли и собирали кровь. Часть крови использовали для ротационной тромбоэластометрии (ROTEM) или другого анализа, основанного на активности, а оставшуюся кровь перерабатывали в плазму для определения циркулирующих уровней биспецифических антител с помощью ELISA.

Пример 16

Эффективность биспецифических антител на гуманизированной мышинной модели гемофилии А

[894] Эффективность в острой фазе биспецифических антител определяли с помощью модели кровотечения из зажима хвоста, в которой ампутировали кончик хвоста, и общей потери крови у мышей FIX-X-KI/FVIII-def, вводили дозы посредством диапазона количеств биспецифических антител, контрольных антител, rFVIII и/или

препаратов для шунтирующей терапии, таких как rFVIIa или aPCC, измеряли, как описано ранее (Dumont et al., 2012, Blood, 119(13):3024–3030). Пролонгированную эффективность биспецифических антител определяли с помощью модели рассечения хвостовой вены, как описано ранее (Pan et al., 2009, Blood, 114(13):2802–2811). Вкратце, мышам FIX-FX-KI/FVIII-def вводили дозы посредством диапазона количеств биспецифических антител, контрольных антител, rFVIII и/или препаратов для шунтирующей терапии, таких как rFVIIa или aPCC, и через 24 часа после введения дозы анестезировали и подвергали рассечению хвостовой вены. Время кровотечения регистрировали и мышей возвращали в клетки на срок до 24 часов, после чего их оценивали в отношении повторного кровотечения, общей реакции, активности и процента выживания.

Пример 17

Оценка безопасности биспецифических антител на гуманизированной мышинной модели

[895] Модели тромбоза использовали для оценки биспецифических антител в отношении потенциальных протромботических свойств. Использовали модель стаза нижней поллой вены (Aleman et al., 2014, J Clin Invest, 124 (8): 3590–3600) или модель повреждения сонной артерии хлоридом железа (Machlus et al., 2011, Blood, 117(18):4953–4963). Вкратце, для модели нижней поллой вены мышей FIX-FX-KI анестезировали, вводили дозы посредством диапазона количеств биспецифических антител, контрольных антител, rFVIII и/или препаратов для шунтирующей терапии, таких как rFVIIa или aPCC, и подвергали асептической лапаротомии для полного лигирования нижней поллой вены. Через 24 часа мышей умерщвляли и измеряли значения массы тромба. Для модели повреждения сонной артерии хлоридом железа мышей FIX-FX-KI анестезировали и вводили дозы посредством диапазона количеств биспецифических антител, контрольных антител, rFVIII и/или препаратов для шунтирующей терапии, таких как rFVIIa или aPCC. Сонную артерию повреждали 10% раствором хлорида железа. Изменения кровотока контролировали с помощью ультразвукового доплеровского исследования, и время до окклюзии сонной артерии

записывали.

Пример 18

Фармакокинетика и фармакодинамика биспецифических антител у макаков-крабоедов

[896] Фармакокинетическую и фармакодинамическую оценку биспецифических антител у макаков-крабоедов также осуществляли, как описано (Dumont et al., 2015, Thromb Res, 136(6):1266-1272). Вкратце, разрабатывали модель приобретенной гемофилии А, как описано в Muto et al., 2014, Blood, 124(20):3165-3171. Обезьянам с гемофилией вводили дозы посредством диапазона количеств биспецифических антител, контрольных антител, rFVIII и/или препаратов для шунтирующей терапии, таких как rFVIIa или aPCC. Образцы крови собирали в различные моменты времени после введения дозы. Часть крови использовали для анализа ROTEM или другого анализа на основе активности, а оставшуюся кровь перерабатывали в плазму для определения уровней биспецифических антител в циркулирующей крови с помощью ELISA.

[897] Следует понимать, что для толкования формулы изобретения предназначен раздел "Подробное описание", а не "Реферат" и не "Краткое описание". В разделах "Краткое описание" и "Реферат" могут быть изложены один или несколько, но не все предусмотренные изобретателем(-лями) иллюстративные варианты осуществления настоящего изобретения, и таким образом не предназначены для ограничения каким-либо образом настоящего изобретения и прилагаемой формулы изобретения.

[898] Настоящее изобретение описано было выше с помощью функциональных структурных элементов, иллюстрирующих воплощение указанных функций и взаимосвязей между ними. Границы этих функциональных структурных элементов были определены в данном документе произвольно для удобства описания. Альтернативные границы могут быть определены при условии, что указанные функции и взаимосвязи между ними выполняются надлежащим образом.

[899] Предыдущее описание конкретных вариантов осуществления настолько полно раскрывает общий характер настоящего изобретения, что другие, используя знания в пределах

компетентности в данной области, могут легко модифицировать и/или адаптировать для различных путей применения такие конкретные варианты осуществления без проведения излишнего экспериментирования, не отступая от общей идеи настоящего изобретения. Следовательно, такие адаптации и модификации предназначены для того, чтобы находиться в пределах значения и диапазона эквивалентов раскрытых вариантов осуществления, основанных на идее и принципе, представленных в данном документе. Следует понимать, что формулировки или терминология в данном документе предназначены для целей описания, а не ограничения, вследствие этого терминологию или формулировки в настоящем описании квалифицированному специалисту следует интерпретировать в свете этих идей и принципов.

[900] Широта и объем настоящего изобретения не должны ограничиваться ни одним из вышеописанных иллюстративных вариантов осуществления, но должны определяться только в соответствии с нижеследующими пунктами формулы изобретения и их эквивалентами.

[901] Содержимое всех цитируемых ссылок (в том числе ссылки на литературу, патенты, патентные заявки и веб-сайты), которые могут цитироваться в настоящей заявке, настоящим прямо включено в качестве ссылки во всей их полноте для любых целей, как и ссылки, цитируемые в ней.

ТАБЛИЦА 4. Последовательности

SEQ ID NO	Описание	Последовательность
Антитела класса I – последовательности VH		
1	Аминокислотная последовательность BIIB-9-605_VH	EVQLLES GGLVQP GGS LRLSCAASGFT FSSYAMSWVR QAPGKGLEWVSAISGSGGSTYYADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKKRKYYGSHNPWGQGT LVTVSS
2	Последовательность нуклеиновой кислоты BIIB-9-	GAGGTGCAGCTGTTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTACA GCCTGGGGGGTCCCTGAGACTCTCCTGTGCAGCCTCTG GATTCACCTTTAGCAGCTATGCCATGAGCTGGGTCCGC

	605_VH	CAGGCTCCAGGGAAGGGGCTGGAGTGGGTCTCAGCTAT TAGTGGTAGTGGTGGTAGCACATACTACGCAGACTCCG TGAAGGGCCGGTTCACCATCTCCAGAGACAATTCCAAG AACACGCTGTATCTGCAAATGAACAGCCTGAGAGCCGA GGACACGGCGGTGTACTACTGCGCTAAAAAGAGAAAGT ACTACGGTTCACATAACCCATGGGGACAGGGTACATTG GTCACCGTCTCCTCA
3	Аминокислотная последовательность ВІІВ-9-475_VH	QVQLQESGPGLVKPSSETLSLTCTVSGGSISSYYWSWIR QPPGKGLEWIGSIYYSGSTNYNPSLKSRTVISVDTSKN QFSLKLSSVTAADTAVYYCARDVGGYDYGVAFDIWGQ GTMVTVSS
4	Последовательность нуклеиновой кислоты ВІІВ-9- 475_VH	CAGGTGCAGCTGCAGGAGTCGGGCCCAGGACTGGTGAA GCCTTCGGAGACCCTGTCCCTCACCTGCACTGTCTCTG GTGGCTCCATCAGTAGTTACTACTGGAGCTGGATCCGG CAGCCCCCAGGGAAGGGACTGGAGTGGATTGGGTCAAT CTATTACAGTGGGAGCACCAACTACAACCCCTCCCTCA AGAGTCGAGTCACCATATCAGTAGACACGTCCAAGAAC CAGTTCTCCCTGAAGCTGAGTTCTGTGACCGCCGCAGA CACGGCGGTGTACTACTGCGCCAGAGATGTGGGCGGAT ACGACTACGGAGTGGGAGCCTTCGACATATGGGGTCAG GGTACAATGGTCACCGTCTCCTCA
5	Аминокислотная последовательность ВІІВ-9-477_VH	EVQLLESGLLVQPGGSLRLSCAASGFTFSNYAMSWVR QAPGKGLEWVSAISGSGGSTYYADSVKGRFTISRDNSK NTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARGGVYSSSWMRFWGQGT LVTVSS
6	Последовательность нуклеиновой кислоты ВІІВ-9- 477_VH	GAGGTGCAGCTGTTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTACA GCCTGGGGGGTCCCTGAGACTCTCCTGTGCAGCCTCTG GATTCACCTTTAGCAATTATGCCATGAGCTGGGTCCGC CAGGCTCCAGGGAAGGGGCTGGAGTGGGTCTCAGCTAT TAGTGGTAGTGGTGGTAGCACATACTACGCAGACTCCG TGAAGGGCCGGTTCACCATCTCCAGAGACAATTCCAAG AACACGCTGTATCTGCAAATGAACAGCCTGAGAGCCGA GGACACGGCGGTGTACTACTGCGCCAGAGGTGGCGTGT ACAGCAGCTCGTGGATGAGATTCTGGGGACAGGGTACA TTGGTCACCGTCTCCTCA

7	Аминокислотная последовательность BIIB-9-479_VH	QVQLQESGPGLVKPSSETLSLTCTVSGGSISSYYWSWIR QPPGKGLEWIGSIYYSGSTNYNPSLKSRTVISVDTSKN QFSLKLSSVTAADTAVYYCAREHYGDYPLFDIWGQGM VTVSS
8	Последовательность нуклеиновой кислоты BIIB-9- 479_VH	CAGGTGCAGCTGCAGGAGTCGGGCCCAGGACTGGTGAA GCCTTCGGAGACCCTGTCCCTCACCTGCACTGTCTCTG GTGGCTCCATCAGTAGTTACTACTGGAGCTGGATCCGG CAGCCCCCAGGGAAGGGACTGGAGTGGATTGGGTCAAT CTATTACAGTGGGAGCACCAACTACAACCCCTCCCTCA AGAGTCGAGTCACCATATCAGTAGACACGTCCAAGAAC CAGTTCTCCCTGAAGCTGAGTTCTGTGACCGCCGCAGA CACGGCGGTGTACTACTGCGCCAGAGAGCACTACGGAG ACTACCCACTATTGACATATGGGGTCAGGGTACAATG GTCACCGTCTCCTCA
9	Аминокислотная последовательность BIIB-9-480_VH	QVQLQESGPGLVKPSSETLSLTCAVSGYSISSGYWGWIR RQPPGKGLEWIGSSYHSGSTYYNPSLKSRTVISVDTSK NQFSLKLSSVTAADTAVYYCARDQQDYGAFDIWGQGM VTVSS
10	Последовательность нуклеиновой кислоты BIIB-9- 480_VH	CAGGTGCAGCTGCAGGAGTCGGGCCCAGGACTGGTGAA GCCTTCGGAGACCCTGTCCCTCACCTGCGCTGTCTCTG GTTACTCCATCAGCAGTGGTTACTACTGGGGCTGGATC CGGCAGCCCCCAGGGAAGGGGCTGGAGTGGATTGGGAG TTCTATCATAGTGGGAGCACCTACTACAACCCGTCCC TCAAGAGTCGAGTCACCATATCAGTAGACACGTCCAAG AACCAGTTCTCCCTGAAGCTGAGTTCTGTGACCGCCGC AGACACGGCGGTGTACTACTGCGCCAGGGACCAGCAAG ACTACGGGGCCTTCGACATATGGGGTCAGGGTACAATG GTCACCGTCTCCTCA
11	Аминокислотная последовательность BIIB-9-558_VH	EVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFSSYSMNWVR QAPGKGLEWVSSISSSSSYIYYADSVKGRFTISRDAK NSLYLQMNSLRAEDTAVYYCARSYGYGYHDFDLWGRGT LVTVSS
12	Последовательность нуклеиновой кислоты BIIB-9-	GAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCCTGGTCAA GCCTGGGGGGTCCCTGAGACTCTCCTGTGCAGCCTCTG GATTCACCTTCAGTAGCTATAGCATGAACTGGGTCCGC

	558_VH	CAGGCTCCAGGGAAGGGGCTGGAGTGGGTCTCATCCAT TAGTAGTAGTAGTAGTTACATATACTACGCAGACTCAG TGAAGGGCCGATTACCATCTCCAGAGACAACGCCAAG AACTCACTGTATCTGCAAATGAACAGCCTGAGAGCCGA GGACACGGCGGTGTACTACTGCGCCAGATCTTACGGAT ACGGATAACCACGACTTCGACCTATGGGGGAGAGGTACC TTGGTCACCGTCTCCTCA
13	Аминокислотная последовательность BIIB-9-414_VH	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYIMHWVR QAPGQGLEWMGIINPSGGSTSYAQKFQGRVTMTRDTST STVYMELSSLRSEDTAVYYCARDPYSYGMYYFDYWGGQ TLVTVSS
14	Последовательность нуклеиновой кислоты BIIB-9- 414_VH	CAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGGGCTGAGGTGAAGAA GCCTGGGGCCTCAGTGAAGGTTTCCTGCAAGGCATCTG GATACACCTTCACCAGCTACTATATGCACTGGGTGCGA CAGGCCCCCTGGACAAGGGCTTGAGTGGATGGGAATAAT CAACCCTAGTGGTGGTAGCACAAGCTACGCACAGAAGT TCCAGGGCAGAGTCACCATGACCAGGGACACGTCCACG AGCACAGTCTACATGGAGCTGAGCAGCCTGAGATCTGA GGACACGGCGGTGTACTACTGCGCCAGAGACCCTTACT CCTACGGAATGTATTACTTTGATTACTGGGGACAGGGT ACATTGGTCACCGTCTCCTCA
15	Аминокислотная последовательность BIIB-9-415_VH	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYIMHWVR QAPGQGLEWMGIINPSGGSTSYAQKFQGRVTMTRDTST STVYMELSSLRSEDTAVYYCARDGLSSGYWDNNGQGT LVTVSS
16	Последовательность нуклеиновой кислоты BIIB-9- 415_VH	CAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGGGCTGAGGTGAAGAA GCCTGGGGCCTCAGTGAAGGTTTCCTGCAAGGCATCTG GATACACCTTCACCAGCTACTATATGCACTGGGTGCGA CAGGCCCCCTGGACAAGGGCTTGAGTGGATGGGAATAAT CAACCCTAGTGGTGGTAGCACAAGCTACGCACAGAAGT TCCAGGGCAGAGTCACCATGACCAGGGACACGTCCACG AGCACAGTCTACATGGAGCTGAGCAGCCTGAGATCTGA GGACACGGCGGTGTACTACTGCGCCAGAGATGGGTGTA GCAGCGGATACTACTGGGATAATTGGGGACAGGGTACA TTGGTCACCGTCTCCTCA

17	Аминокислотная последовательность BIIB-9-425_VH	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYMHVVR QAPGQGLEWMGIINPSGGSTSYAQKFQGRVTMTRDTST STVYMELSSLRSEDTAVYYCAREPTWDVAYDYWGQGT LTVTS
18	Последовательность нуклеиновой кислоты BIIB-9- 425_VH	CAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGGGCTGAGGTGAAGAA GCCTGGGGCCTCAGTGAAGGTTTCCTGCAAGGCATCTG GATACACCTTCACCAGCTACTATATGCACTGGGTGCGA CAGGCCCCCTGGACAAGGGCTTGAGTGGATGGGAATAAT CAACCCTAGTGGTGGTAGCACAAGCTACGCACAGAAGT TCCAGGGCAGAGTCACCATGACCAGGGACACGTCCACG AGCACAGTCTACATGGAGCTGAGCAGCCTGAGATCTGA GGACACGGCGGTGTACTACTGCGCCAGAGAGCCTACCT GGGACGTCGCCTACGATTATTGGGGACAGGGTACATTG GTCACCGTCTCCTCA
19	Аминокислотная последовательность BIIB-9-440_VH	QLQLQESGPGLVKPSSETLSLTCTVSGGSISSSDYYWGW IRQPPGKGLEWIGSIYYSGSTYYNPSLKSRVTISVDTS KNQFSLKLSSVTAADTAVYYCARSPRHKVRGPNWFDPW GQGTLLTVSS
20	Последовательность нуклеиновой кислоты BIIB-9- 440_VH	CAGCTGCAGCTGCAGGAGTCGGGCCCAGGACTGGTGAA GCCTTCGGAGACCCTGTCCCTCACCTGCACTGTCTCTG GTGGCTCCATCAGCAGTAGTGACTACTACTGGGGCTGG ATCCGCCAGCCCCCAGGGAAGGGGCTGGAGTGGATTGG GAGTATCTATTATAGTGGGAGCACCTACTACAACCCGT CCCTCAAGAGTCGAGTCACCATATCCGTAGACACGTCC AAGAACCAGTTCTCCCTGAAGCTGAGTTCTGTGACCGC CGCAGACACGGCGGTGTACTACTGCGCCAGATCACCTA GGCACAAAGTGCCTGGCCCCAATTGGTTTGATCCATGG GGACAGGGTACATTGGTCACCGTCTCCTCA
21	Аминокислотная последовательность BIIB-9-452_VH	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYMHVVR QAPGQGLEWMGIINPSGGSTSYAQKFQGRVTMTRDTST STVYMELSSLRSEDTAVYYCARDGRLSYTWDRWGQGT LTVSS
22	Последовательность нуклеиновой кислоты BIIB-9-	CAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGGGCTGAGGTGAAGAA GCCTGGGGCCTCAGTGAAGGTTTCCTGCAAGGCATCTG GATACACCTTCACCAGCTACTATATGCACTGGGTGCGA

	452_VH	CAGGCCCCCTGGACAAGGGCTTGAGTGGATGGGAATAAT CAACCCTAGTGGTGGTAGCACAAGCTACGCACAGAAGT TCCAGGGCAGAGTCACCATGACCAGGGACACGTCCACG AGCACAGTCTACATGGAGCTGAGCAGCCTGAGATCTGA GGACACGGCGGTGTACTACTGCGCCAGAGACGGCAGAC TAAGCTACACCTGGGACAGATGGGGACAGGGTACATTG GTCACCGTCTCCTCA
23	Аминокислотная последовательность ВІІВ-9-460_VH	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYIMHWVR QAPGQGLEWMGIINPSGGSTSYAQKFQGRVTMTRDTST STVYMELSSLRSEDTAVYYCARDISTDGESSLYYYMDV WGKGTTVTVSS
24	Последовательность нуклеиновой кислоты ВІІВ-9- 460_VH	CAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGGGCTGAGGTGAAGAA GCCTGGGGCCTCAGTGAAGGTTTCCTGCAAGGCATCTG GATACACCTTCACCAGCTACTATATGCACTGGGTGCGA CAGGCCCCCTGGACAAGGGCTTGAGTGGATGGGAATAAT CAACCCTAGTGGTGGTAGCACAAGCTACGCACAGAAGT TCCAGGGCAGAGTCACCATGACCAGGGACACGTCCACG AGCACAGTCTACATGGAGCTGAGCAGCCTGAGATCTGA GGACACGGCGGTGTACTACTGCGCAAGGGATATTTCTA CCGACGGGGAATCATCACTTTACTACTACATGGACGTA TGGGGCAAGGGTACAACCTGTCACCGTCTCCTCA
25	Аминокислотная последовательность ВІІВ-9-461_VH	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYIMHWVR QAPGQGLEWMGIINPSGGSTSYAQKFQGRVTMTRDTST STVYMELSSLRSEDTAVYYCARGPTDSSGYLDMDVWGK GTTVTVSS
26	Последовательность нуклеиновой кислоты ВІІВ-9- 461_VH	CAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGGGCTGAGGTGAAGAA GCCTGGGGCCTCAGTGAAGGTTTCCTGCAAGGCATCTG GATACACCTTCACCAGCTACTATATGCACTGGGTGCGA CAGGCCCCCTGGACAAGGGCTTGAGTGGATGGGAATAAT CAACCCTAGTGGTGGTAGCACAAGCTACGCACAGAAGT TCCAGGGCAGAGTCACCATGACCAGGGACACGTCCACG AGCACAGTCTACATGGAGCTGAGCAGCCTGAGATCTGA GGACACGGCGGTGTACTACTGCGCCAGAGGACCCACTG ACAGCAGCGGATACTTGGACATGGACGTATGGGGCAAG GGTACAACCTGTCACCGTCTCCTCA

27	Аминокислотная последовательность BIIB-9-465_VH	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYVMVWVR QAPGQGLEWMGIINPSGGSTSYAQKFQGRVTMTRDTST STVYMELSSLRSEDTAVYYCARSPTDGYFFDLWGRGTL VTVSS
28	Последовательность нуклеиновой кислоты BIIB-9- 465_VH	CAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGGGCTGAGGTGAAGAA GCCTGGGGCCTCAGTGAAGGTTTCCTGCAAGGCATCTG GATACACCTTCACCAGCTACTATATGGTCTGGGTGCGA CAGGCCCCCTGGACAAGGGCTTGAGTGGATGGGAATAAT CAACCCTAGTGGTGGTAGCACAAGCTACGCACAGAAGT TCCAGGGCAGAGTCACCATGACCAGGGACACGTCCACG AGCACAGTCTACATGGAGCTGAGCAGCCTGAGATCTGA GGACACGGCGGTGTACTACTGCGCCAGATCACCTACGG ACGGATACTATTTTCGACCTATGGGGGAGAGGTACCTTG GTCACCGTCTCCTCA
29	Аминокислотная последовательность BIB-4-564_VH	QVQLQESGPGLVKPSSETLSLTCAVSGYSISSGYWAWI RQPPGKGLEWIGSIYHSGSTYYNPSLKSRTISVDTSK NQFSLKLSSVTAADTAVYYCARDPGYSWEYFDYWGQGT LVTVSS
30	Последовательность нуклеиновой кислоты BIIB-9- 564_VH	CAGGTGCAGCTGCAGGAGTCGGGCCCAGGACTGGTGAA GCCTTCGGAGACCCTGTCCCTCACCTGCGCTGTCTCTG GTTACTCCATCAGCAGTGGTTACTACTGGGCTTGGATC CGGCAGCCCCCAGGGAAGGGGCTGGAGTGGATTGGGAG TATCTATCATAGTGGGAGCACCTACTACAACCCGTCCC TCAAGAGTCGAGTCACCATATCAGTAGACACGTCCAAG AACCAGTTCTCCCTGAAGCTGAGTTCTGTGACCGCCGC AGACACGGCGGTGTACTACTGCGCCAGAGATCCAGGAT ACAGCTGGGAGTACTTTGACTACTGGGGACAGGGTACA TTGGTCACCGTCTCCTCA
31	Аминокислотная последовательность BIIB-9-484_VH	EVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFSSYSMNWVR QAPGKGLEWVSSISSSSSYIYYADSVKGRFTISRDNAL NSLYLQMNSLRAEDTAVYYCARDVGGYAGYYGMDVWGQ GTTVTVSS
32	Последовательность нуклеиновой кислоты BIIB-9-	GAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCCTGGTCAA GCCTGGGGGGTCCCTGAGACTCTCCTGTGCAGCCTCTG GATTCACCTTCAGTAGCTATAGCATGAACTGGGTCCGC

	484_VH	CAGGCTCCAGGGAAGGGGCTGGAGTGGGTCTCATCCAT TAGTAGTAGTAGTAGTTACATATACTACGCAGACTCAG TGAAGGGCCGATTACCATCTCCAGAGACAACGCCAAG AACTCACTGTATCTGCAAATGAACAGCCTGAGAGCCGA GGACACGGCGGTGTACTACTGCGCCAGAGATGTAGGAG GATACGCAGGGTACTACGGCATGGATGTATGGGGCCAG GGAACAACGTGTACCGTCTCCTCA
33	Аминокислотная последовательность BIIБ-9-469_VH	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYIMHWVR QAPGQGLEWMGIINPSGGSTSYAQKFQGRVTMTRDTST STVYMELSSLRSEDTAVYYCARDLGYGRSYDFDLWGRG TLVTVSS
34	Последовательность нуклеиновой кислоты BIIБ-9- 469_VH	CAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGGGCTGAGGTGAAGAA GCCTGGGGCCTCAGTGAAGGTTTCCTGCAAGGCATCTG GATACACCTTCACCAGCTACTATATGCACTGGGTGCGA CAGGCCCCCTGGACAAGGGCTTGAGTGGATGGGAATAAT CAACCCTAGTGGTGGTAGCACAAGCTACGCACAGAAGT TCCAGGGCAGAGTCACCATGACCAGGGACACGTCCACG AGCACAGTCTACATGGAGCTGAGCAGCCTGAGATCTGA GGACACGGCGGTGTACTACTGCGCCAGAGACTTGGGAT ACGGCAGAAAGTTATGACTTCGACCTATGGGGGAGAGGT ACCTTGGTCACCGTCTCCTCA
35	Аминокислотная последовательность BIIБ-9-566_VH	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYIMVWVR QAPGQGLEWMGIINPSGGSTSYAQKFQGRVTMTRDTST STVYMELSSLRSEDTAVYYCARVPTYRYSYLAFDIWGQ GTMVTVSS
36	Последовательность нуклеиновой кислоты BIIБ-9- 566_VH	CAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGGGCTGAGGTGAAGAA GCCTGGGGCCTCAGTGAAGGTTTCCTGCAAGGCATCTG GATACACCTTCACCAGCTACTATATGGTCTGGGTGCGA CAGGCCCCCTGGACAAGGGCTTGAGTGGATGGGAATAAT CAACCCTAGTGGTGGTAGCACAAGCTACGCACAGAAGT TCCAGGGCAGAGTCACCATGACCAGGGACACGTCCACG AGCACAGTCTACATGGAGCTGAGCAGCCTGAGATCTGA GGACACGGCGGTGTACTACTGCGCCAGAGTCCCTACAT ACAGATACAGCTACTTAGCCTTCGATATCTGGGGTCAG GGTACAATGGTCACCGTCTCCTCA

37	Аминокислотная последовательность BIIB-9-567_VH	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYMHWVR QAPGQGLEWMGIINPSGGSTSYAQKFQGRVTMTRDTST STVYMELSSLRSEDTAVYYCARLGRRYYAYDGMVWGQ GTTVTVSS
38	Последовательность нуклеиновой кислоты BIIB-9- 567_VH	CAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGGGCTGAGGTGAAGAA GCCTGGGGCCTCAGTGAAGGTTTCCTGCAAGGCATCTG GATACACCTTCACCAGCTACTATATGCACTGGGTGCGA CAGGCCCCCTGGACAAGGGCTTGAGTGGATGGGAATAAT CAACCCTAGTGGTGGTAGCACAAGCTACGCACAGAAGT TCCAGGGCAGAGTCACCATGACCAGGGACACGTCCACG AGCACAGTCTACATGGAGCTGAGCAGCCTGAGATCTGA GGACACGGCGGTGTACTACTGCGCCAGATTGGGAAGAA GGTACTACGCCTATGATGGGATGGATGTTTGGGGCCAG GGAACAACCTGTCACCGTCTCCTCA
39	Аминокислотная последовательность BIIB-9-569_VH	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYMHWVR QAPGQGLEWMGIINPSGGSTSYAQKFQGRVTMTRDTST STVYMELSSLRSEDTAVYYCARDGSGYSPYSFDPWGQG TLVTVSS
40	Последовательность нуклеиновой кислоты BIIB-9- 569_VH	CAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGGGCTGAGGTGAAGAA GCCTGGGGCCTCAGTGAAGGTTTCCTGCAAGGCATCTG GATACACCTTCACCAGCTACTATATGCACTGGGTGCGA CAGGCCCCCTGGACAAGGGCTTGAGTGGATGGGAATAAT CAACCCTAGTGGTGGTAGCACAAGCTACGCACAGAAGT TCCAGGGCAGAGTCACCATGACCAGGGACACGTCCACG AGCACAGTCTACATGGAGCTGAGCAGCCTGAGATCTGA GGACACGGCGGTGTACTACTGCGCCAGAGACGGATCTG GATACAGTCCATACAGCTTCGACCCATGGGGACAGGGT ACATTGGTCACCGTCTCCTCA
41	Аминокислотная последовательность BIIB-9-588_VH	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYMHWVR QAPGQGLEWMGIINPSGGSTTYAQKFQGRVTMTRDTST STVYMELSSLRSEDTAVYYCARDGGGSYDYWSGYWYDV WGQGTTVTVSS
42	Последовательность нуклеиновой кислоты BIIB-9-	CAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGGGCTGAGGTGAAGAA GCCTGGGGCCTCAGTGAAGGTTTCCTGCAAGGCATCTG GATACACCTTCACCAGCTACTATATGCACTGGGTGCGA

	588_VH	CAGGCCCCCTGGACAAGGGCTTGAGTGGATGGGAATAAT CAACCCTAGTGGTGGTAGCACAACCTACGCACAGAAGT TCCAGGGCAGAGTCACCATGACCAGGGACACGTCCACG AGCACAGTCTACATGGAGCTGAGCAGCCTGAGATCTGA GGACACGGCGGTGTACTACTGCGCCAGAGATGGTGGCG GATCCTACGACTACTGGAGCGGATACTGGTACGACGTA TGGGGTCAGGGTACAACCTGTCACCGTCTCCTCA
43	Аминокислотная последовательность ВІІВ-9-611_VH	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYMHWVR QAPGQGLEWMGIINPSGGSTSYAQKFQGRVTMTRDTST STVYMELSSLRSEDTAVYYCAREVISRVSYFDLWGRGT LVTVSS
44	Последовательность нуклеиновой кислоты ВІІВ-9- 611_VH	CAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGGGCTGAGGTGAAGAA GCCTGGGGCCTCAGTGAAGGTTTCCTGCAAGGCATCTG GATACACCTTCACCAGCTACTATATGCACTGGGTGCGA CAGGCCCCCTGGACAAGGGCTTGAGTGGATGGGAATAAT CAACCCTAGTGGTGGTAGCACAAGCTACGCACAGAAGT TCCAGGGCAGAGTCACCATGACCAGGGACACGTCCACG AGCACAGTCTACATGGAGCTGAGCAGCCTGAGATCTGA GGACACGGCGGTGTACTACTGCGCCAGAGAGGTGATAT CCAGGGTTAGCTACTTCGACCTATGGGGGAGAGGTACC TTGGTCACCGTCTCCTCA
45	Аминокислотная последовательность ВІІВ-9-619_VH	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYMHWVR QAPGQGLEWMGIINPSGGSTSYAQKFQGRVTMTRDTST STVYMELSSLRSEDTAVYYCARDGPRVSDYYMDVWGKG TTVTVSS
46	Последовательность нуклеиновой кислоты ВІІВ-9- 619_VH	CAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGGGCTGAGGTGAAGAA GCCTGGGGCCTCAGTGAAGGTTTCCTGCAAGGCATCTG GATACACCTTCACCAGCTACTATATGCACTGGGTGCGA CAGGCCCCCTGGACAAGGGCTTGAGTGGATGGGAATAAT CAACCCTAGTGGTGGTAGCACAAGCTACGCACAGAAGT TCCAGGGCAGAGTCACCATGACCAGGGACACGTCCACG AGCACAGTCTACATGGAGCTGAGCAGCCTGAGATCTGA GGACACGGCGGTGTACTACTGCGCCAGAGACGGACCAA GAGTCAGTGACTACTACATGGACGTATGGGGCAAGGGT ACAACCTGTCACCGTCTCCTCA

47	Аминокислотная последовательность BIIB-9-626_VH	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYMHWVR QAPGQGLEWMGVINPSGGSTSYAQKFQGRVTMTRDTST STVYMELSSLRSEDTAVYYCARDLQYSMTYFDYWGQGT LVTVSS
48	Последовательность нуклеиновой кислоты BIIB-9- 626_VH	CAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGGGCTGAGGTGAAGAA GCCTGGGGCCTCAGTGAAGGTTTCCTGCAAGGCATCTG GATACACCTTCACCAGCTACTATATGCACTGGGTGCGA CAGGCCCCCTGGACAAGGGCTTGAGTGGATGGGAGTCAT CAACCCTAGTGGTGGTAGCACAAGCTACGCACAGAAGT TCCAGGGCAGAGTCACCATGACCAGGGACACGTCCACG AGCACAGTCTACATGGAGCTGAGCAGCCTGAGATCTGA GGACACGGCGGTGTACTACTGCGCCAGAGACTTGCACT ATAGCATGACATACTTCGACTACTGGGGACAGGGTACA TTGGTCACCGTCTCCTCA
49	Аминокислотная последовательность BIIB-9-883_VH	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYMHWVR QAPGQGLEWMGIINPSGGSTSYAQKFQGRVTMTRDTST STVYMELSSLRSEDTAVYYCARDGRLSYTWDRWGQGT LVTVSS
50	Последовательность нуклеиновой кислоты BIIB-9- 883_VH	CAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGGGCTGAGGTGAAGAA GCCTGGGGCCTCAGTGAAGGTTTCCTGCAAGGCATCTG GATACACCTTCACCAGCTACTATATGCACTGGGTGCGA CAGGCCCCCTGGACAAGGGCTTGAGTGGATGGGAATAAT CAACCCTAGTGGTGGTAGCACAAGCTACGCACAGAAGT TCCAGGGCAGAGTCACCATGACCAGGGACACGTCCACG AGCACAGTCTACATGGAGCTGAGCAGCCTGAGATCTGA GGACACGGCGGTGTACTACTGCGCCAGAGACGGCAGAC TAAGCTACACCTGGGACAGATGGGGACAGGGTACATTG GTCACCGTCTCCTCA
51	Аминокислотная последовательность BIIB-9-419_VH	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYMHWVR QAPGQGLEWMGIINPSGGSTSYAQKFQGRVTMTRDTST STVYMELSSLRSEDTAVYYCAREPTFYASYFDLWGRGT LVTVS
52	Последовательность нуклеиновой кислоты BIIB-9-	CAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGGGCTGAGGTGAAGAA GCCTGGGGCCTCAGTGAAGGTTTCCTGCAAGGCATCTG GATACACCTTCACCAGCTACTATATGCACTGGGTGCGA

	419_VH	CAGGCCCCCTGGACAAGGGCTTGAGTGGATGGGAATAAT CAACCCTAGTGGTGGTAGCACAAAGCTACGCACAGAAGT TCCAGGGCAGAGTCACCATGACCAGGGACACGTCCACG AGCACAGTCTACATGGAGCTGAGCAGCCTGAGATCTGA GGACACGGCGGTGTACTACTGCGCCAGAGAGCCTACCT TCTACGCCAGCTACTTCGACCTATGGGGGAGAGGTACC TTGGTCACCGTCTCCTCA
53	Аминокислотная последовательность ВІІВ-9-451_VH	QLQLQESGPGLVKPSSETLSLTCTVSGGSISSSSYYWGW IRQPPGKGLEWIGSISYSGSTYYNPSLKSRVTISVDTS KNQFSLKLSSVTAADTAVYYCARDSSGGYYYQGFYDWGQ GTLVTVSS
54	Последовательность нуклеиновой кислоты ВІІВ-9- 451_VH	CAGCTGCAGCTGCAGGAGTCGGGCCCAGGACTGGTGAA GCCTTCGGAGACCCTGTCCCTCACCTGCACTGTCTCTG GTGGCTCCATCAGCAGTAGTAGTTACTACTGGGGCTGG ATCCGCCAGCCCCCAGGGAAGGGGCTGGAGTGGATTGG GAGTATCTCCTATAGTGGGAGCACCTACTACAACCCGT CCCTCAAGAGTCGAGTCACCATATCCGTAGACACGTCC AAGAACCAGTTCTCCCTGAAGCTGAGTTCTGTGACCGC CGCAGACACGGCGGTGTACTACTGCGCCAGAGACTCAG GAGGATACTACTACCAGGGATTTCGATTACTGGGGACAG GGTACATTGGTCACCGTCTCCTCA
55	Аминокислотная последовательность ВІІВ-9-473_VH	VQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQ APGKGLEWVSAISGSGGSTYYADSVKGRFTISRDN SKN TLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKDRLRYSRWYDGMVWGQ GTTVTVSS
56	Последовательность нуклеиновой кислоты ВІІВ-9- 473_VH	GAGGTGCAGCTGTTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTACA GCCTGGGGGGTCCCTGAGACTCTCCTGTGCAGCCTCTG GATTCACCTTTAGCAGCTATGCCATGAGCTGGGTCCGC CAGGCTCCAGGGAAGGGGCTGGAGTGGGTCTCAGCTAT TAGTGGTAGTGGTGGTAGCACATACTACGCAGACTCCG TGAAGGGCCGGTTCACCATCTCCAGAGACAATTCCAAG AACACGCTGTATCTGCAAATGAACAGCCTGAGAGCCGA GGACACGGCGGTGTACTACTGCGCAAAGACAGGTTGA GATACAGCAGATGGTACGATGGGATGGATGTTTGGGGC CAGGGAACAACCTGTCACCGTCTCCTCA

57	Аминокислотная последовательность BIIB-9-565_VH	QLQLQESGPGGLVKPSETLSLTCTVSGGSISSSSYYWGW IRQPPGKGLEWIGSIYYSGSTYYNPSLKSRVTISVDTS KNQFSLKLSSVTAADTAVYYCARAGMYSSYANWFDPWG QGTLVTVSS
58	Последовательность нуклеиновой кислоты BIIB-9- 565_VH	CAGCTGCAGCTGCAGGAGTCGGGCCCAGGACTGGTGAA GCCTTCGGAGACCCTGTCCCTCACCTGCACTGTCTCTG GTGGCTCCATCAGCAGTAGTAGTTACTACTGGGGCTGG ATCCGCCAGCCCCCAGGGAAGGGGCTGGAGTGGATTGG GAGTATCTATTATAGTGGGAGCACCTACTACAACCCGT CCCTCAAGAGTCGAGTCACCATATCCGTAGACACGTCC AAGAACCAGTTCTCCCTGAAGCTGAGTTCTGTGACCGC CGCAGACACGGCGGTGTACTACTGCGCCAGAGCTGGAA TGTA CTCCAGTTATGCTAACTGGTTTGACCCATGGGGA CAGGGTACATTGGTCACCGTCTCCTC
59	Аминокислотная последовательность BIIB-9-573_VH	QLQLQESGPGGLVKPSETLSLTCTVSGGSISSSSYYWGW IRQPPGKGLEWIGSIYYSGSTYYNPSLKSRVTISVDTS KNQFSLKLSSVTAADTAVYYCARESKTKGYLDLWGRGT LVTVSS
60	Последовательность нуклеиновой кислоты BIIB-9- 573_VH	CAGCTGCAGCTGCAGGAGTCGGGCCCAGGACTGGTGAA GCCTTCGGAGACCCTGTCCCTCACCTGCACTGTCTCTG GTGGCTCCATCAGCAGTAGTAGTTACTACTGGGGCTGG ATCCGCCAGCCCCCAGGGAAGGGGCTGGAGTGGATTGG GAGTATCTATTATAGTGGGAGCACCTACTACAACCCGT CCCTCAAGAGTCGAGTCACCATATCCGTAGACACGTCC AAGAACCAGTTCTCCCTGAAGCTGAGTTCTGTGACCGC CGCAGACACGGCGGTGTACTACTGCGCCAGAGAATCTA AGACCAAAGGGTACTTAGACCTATGGGGGAGAGGTACC TTGGTCACCGTCTCCTCA
61	Аминокислотная последовательность BIIB-9-579_VH	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSKASGYTFTSYIMVWVR QAPGQGLEWMGIINPSGGSTSYAQKFQGRVTMTRDTST STVYMELSSLRSEDTAVYYCARGPWYSYYMDVWGKGT TVTVSS
62	Последовательность нуклеиновой кислоты BIIB-9-	CAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGGGCTGAGGTGAAGAA GCCTGGGGCCTCAGTGAAGGTTTCCTGCAAGGCATCTG GATACACCTTCACCAGCTACTATATGGTCTGGGTGCGA

	579_VH	CAGGCCCCCTGGACAAGGGCTTGAGTGGATGGGAATAAT CAACCCTAGTGGTGGTAGCACAAGCTACGCACAGAAGT TCCAGGGCAGAGTCACCATGACCAGGGACACGTCCACG AGCACAGTCTACATGGAGCTGAGCAGCCTGAGATCTGA GGACACGGCGGTGTACTACTGCGCCAGAGGGCCTTGGT ACAGTTATTACTACATGGACGTATGGGGCAAGGGTACA ACTGTCACCGTCTCCTCA
63	Аминокислотная последовательность ВІІВ-9-581_VH	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYMHVVR QAPGQGLEWMGIINPSGGSTSYAQKFQGRVTMTRDTST STVYMELSSLRSEDТАVYYCARDPLYREGYVFDYWGQ GTLVTVSS
64	Последовательность нуклеиновой кислоты ВІІВ-9- 581_VH	CAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGGGCTGAGGTGAAGAA GCCTGGGGCCTCAGTGAAGGTTTCCTGCAAGGCATCTG GATACACCTTCACCAGCTACTATATGCACTGGGTGCGA CAGGCCCCCTGGACAAGGGCTTGAGTGGATGGGAATAAT CAACCCTAGTGGTGGTAGCACAAGCTACGCACAGAAGT TCCAGGGCAGAGTCACCATGACCAGGGACACGTCCACG AGCACAGTCTACATGGAGCTGAGCAGCCTGAGATCTGA GGACACGGCGGTGTACTACTGCGCCAGAGATCCTTTGT ACTACAGAGAAGGATACGTTTTTCGATTACTGGGGACAG GGTACATTGGTCACCGTCTCCTCA
65	Аминокислотная последовательность ВІІВ-9-582_VH	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYMVWVR QAPGQGLEWMGIINPSGGSTSYAQKFQGRVTMTRDTST STVYMELSSLRSEDТАVYYCARPTYFYSYGMDVWGQG TTVTVSS
66	Последовательность нуклеиновой кислоты ВІІВ-9- 582_VH	CAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGGGCTGAGGTGAAGAA GCCTGGGGCCTCAGTGAAGGTTTCCTGCAAGGCATCTG GATACACCTTCACCAGCTACTATATGGTCTGGGTGCGA CAGGCCCCCTGGACAAGGGCTTGAGTGGATGGGAATAAT CAACCCTAGTGGTGGTAGCACAAGCTACGCACAGAAGT TCCAGGGCAGAGTCACCATGACCAGGGACACGTCCACG AGCACAGTCTACATGGAGCTGAGCAGCCTGAGATCTGA GGACACGGCGGTGTACTACTGCGCCAGAGCCCCCTACAT ACTTCTACAGCTACGGAATGGACGTATGGGGCCAGGGA ACAACTGTCACCGTCTCCTCA

67	Аминокислотная последовательность BIIB-9-585_VH	QLQLQESGPGLVKPSSETLSLTCTVSGGSISSSDYYWGW IRQPPGKGLEWIGSIYYSGSTYYNPSLKSRVTISVDTS KNQFSLKLSSVTAADTAVYYCAREVGTYYYGLDFWFDP WGQGTLLVTVSS
68	Последовательность нуклеиновой кислоты BIIB-9- 585_VH	CAGCTGCAGCTGCAGGAGTCGGGCCCAGGACTGGTGAA GCCTTCGGAGACCCTGTCCCTCACCTGCACTGTCTCTG GTGGCTCCATCAGCAGTAGTGACTACTACTGGGGCTGG ATCCGCCAGCCCCCAGGGAAGGGGCTGGAGTGGATTGG GAGTATCTATTATAGTGGGAGCACCTACTACAACCCGT CCCTCAAGAGTCGAGTCACCATATCCGTAGACACGTCC AAGAACCAGTTCTCCCTGAAGCTGAGTTCTGTGACCGC CGCAGACACGGCGGTGTACTACTGCGCCAGAGAAGTCG GAACATACTACTACGGCTTAGACTTCTGGTTTGACCCC TGGGGACAGGGTACATTGGTCCACCGTCTCCTCA
69	Аминокислотная последовательность BIIB-9-587_VH	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYYMHWVR QAPGQGLEWMGIINPSGGSTSYAQKFQGRVTMTRDTST STVYMELSSLRSEDTAVYYCARGPPGYEYMDVWGKGT TVTVSS
70	Последовательность нуклеиновой кислоты BIIB-9- 587_VH	CAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGGGCTGAGGTGAAGAA GCCTGGGGCCTCAGTGAAGGTTTCCTGCAAGGCATCTG GATACACCTTCACCAGCTACTATATGCACTGGGTGCGA CAGGCCCCCTGGACAAGGGCTTGAGTGGATGGGAATAAT CAACCCTAGTGGTGGTAGCACAAGCTACGCACAGAAGT TCCAGGGCAGAGTCACCATGACCAGGGACACGTCCACG AGCACAGTCTACATGGAGCTGAGCAGCCTGAGATCTGA GGACACGGCGGTGTACTACTGCGCCAGAGGACCGCCTG GATACGAGTACTACATGGACGTATGGGGCAAGGGAACA ACTGTCACCGTCTCCTCA
71	Аминокислотная последовательность BIIB-9-590_VH	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYYMHWVR QAPGQGLEWMGIINPSGGSTSYAQKFQGRVTMTRDTST STVYMELSSLRSEDTAVYYCARDQEWAYYGMDVWGQGT TVTVSS
72	Последовательность нуклеиновой кислоты BIIB-9-	CAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGGGCTGAGGTGAAGAA GCCTGGGGCCTCAGTGAAGGTTTCCTGCAAGGCATCTG GATACACCTTCACCAGCTACTATATGCACTGGGTGCGA

	590_VH	CAGGCCCCCTGGACAAGGGCTTGAGTGGATGGGAATAAT CAACCCTAGTGGTGGTAGCACAAGCTACGCACAGAAGT TCCAGGGCAGAGTCACCATGACCAGGGACACGTCCACG AGCACAGTCTACATGGAGCTGAGCAGCCTGAGATCTGA GGACACGGCGGTGTACTACTGCGCCAGAGACCAGGAGT GGGCCTACTACGGCATGGACGTATGGGGCCAGGGAACA ACTGTCACCGTCTCCTCA
73	Аминокислотная последовательность BIIБ-9-592_VH	QLQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSISSNSYYWGW IRQPPGKGLEWIGSIYYSGSTYYNPSLKSRTVISVDTS KNQFSLKLSSVTAADTAVYYCARDSDSSGYALYYYG MDVWGQGTTVTVSS
74	Последовательность нуклеиновой кислоты BIIБ-9- 592_VH	CAGCTGCAGCTGCAGGAGTCGGGCCCAGGACTGGTGAA GCCTTCGGAGACCCTGTCCCTCACCTGCACTGTCTCTG GTGGCTCCATCAGCAGTAACAGTTACTACTGGGGCTGG ATCCGCCAGCCCCCAGGGAAGGGGCTGGAGTGGATTGG GAGTATCTATTATAGTGGGAGCACCTACTACAACCCGT CCCTCAAGAGTCGAGTCACCATATCCGTAGACACGTCC AAGAACCAGTTCTCCCTGAAGCTGAGTTCTGTGACCGC CGCAGACACGGCGGTGTACTACTGCGCCAGAGACTCTA ACTACGACAGCAGCGGATACGCCTTATACTACTATGGG ATGGATGTATGGGGCCAGGGAACAACCTGTCACCGTCTC CTCA
75	Аминокислотная последовательность BIIБ-9-606_VH	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYMHWVR QAPGQGLEWMGIINPSGGSTSYAQKFQGRVTMTRDTST STVYMEISSLRSEDTAVYYCARTKWSSSPYGMDVWGQG TTVTVSS
76	Последовательность нуклеиновой кислоты BIIБ-9- 606_VH	CAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGGGCTGAGGTGAAGAA GCCTGGGGCCTCAGTGAAGGTTTCCTGCAAGGCATCTG GATACACCTTCACCAGCTACTATATGCACTGGGTGCGA CAGGCCCCCTGGACAAGGGCTTGAGTGGATGGGAATAAT CAACCCTAGTGGTGGTAGCACAAGCTACGCACAGAAGT TCCAGGGCAGAGTCACCATGACCAGGGACACGTCCACG AGCACAGTCTACATGGAGCTGAGCAGCCTGAGATCTGA GGACACGGCGGTGTACTACTGCGCCAGAACTAAATGGT CATCAAGCCCATACGGAATGGACGTATGGGGCCAGGGA

		ACAAC TGT CACCGTCTCCTCA
77	Аминокислотная последовательность ВІІВ-9-608_VH	QLQLQESGPGLVKPS ETL SLTCTVSGGSISSSSYYWGW IRQPPGKGLEWIGSIYYSGSTYYNPSLKSRVTISVDTS KNQFSLKLSSVTAADTAVYYCARDRL ETSEAGMDVWGQ GTTVTVSS
78	Последовательность нуклеиновой кислоты ВІІВ-9- 608_VH	CAGCTGCAGCTGCAGGAGTCGGGCCCAGGACTGGTGAA GCCTTCGGAGACCCTGTCCCTCACCTGCACTGTCTCTG GTGGCTCCATCAGCAGTAGTAGTTACTACTGGGGCTGG ATCCGCCAGCCCCCAGGGAAGGGGCTGGAGTGGATTGG GAGTATCTATTATAGTGGGAGCACCTACTACAACCCGT CCCTCAAGAGTCGAGTCACCATATCCGTAGACACGTCC AAGAACCAGTTCTCCCTGAAGCTGAGTTCTGTGACCGC CGCAGACACGGCGGTGTACTACTGCGCCAGAGACAGGT TGGAACAAGCGAGGCAGGAATGGACGTATGGGGCCAG GGAACAAC TGT CACCGTCTCCTCA
79	Аминокислотная последовательность ВІІВ-9-616_VH	QVQLVQSGAEVKKPGASVKV SCKASGYTFTSYMHWVR QAPGQGLEWMGIINPSGGSTSYAQKFQGRVTMTRDTST STVYME LSSLRSEDTAVYYCARGGSKYFFDLWGRGTLV TVSS
80	Последовательность нуклеиновой кислоты ВІІВ-9- 616_VH	CAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGGGCTGAGGTGAAGAA GCCTGGGGCCTCAGTGAAGGTTTCCTGCAAGGCATCTG GATACACCTTCACCAGCTACTATATGCACTGGGTGCGA CAGGCCCCCTGGACAAGGGCTTGAGTGGATGGGAATAAT CAACCCTAGTGGTGGTAGCACAAGCTACGCACAGAAGT TCCAGGGCAGAGTCACCATGACCAGGGACACGTCCACG AGCACAGTCTACATGGAGCTGAGCAGCCTGAGATCTGA GGACACGGCGGTGTACTACTGCGCCAGAGGCGGTTCTA AATACTTCTTCGACCTATGGGGGAGAGGTACCTTGGTC ACCGTCTCCTCA
81	Аминокислотная последовательность ВІІВ-9-621_VH	QLQLQESGPGLVKPS ETL SLTCTVSGGSISSSSYYWGW IRQPPGKGLEWIGSIYYSGSTYYNPSLKSRVTISVDTS KNQFSLKLSSVTAADTAVYYCARDGSISGSRFDYWGQG TLVTVSS
82	Последовательность нуклеиновой	CAGCTGCAGCTGCAGGAGTCGGGCCCAGGACTGGTGAA GCCTTCGGAGACCCTGTCCCTCACCTGCACTGTCTCTG

	кислоты ВІІВ-9-621_VH	GTGGCTCCATCAGCAGTAGTAGTTACTACTGGGGCTGG ATCCGCCAGCCCCCAGGGAAGGGGCTGGAGTGGATTGG GAGTATCTATTATAGTGGGAGCACCTACTACAACCCGT CCCTCAAGAGTCGAGTCACCATATCCGTAGACACGTCC AAGAACCAGTTCTCCCTGAAGCTGAGTTCTGTGACCGC CGCAGACACGGCGGTGTACTACTGCGCCAGAGACGGAT CTATATCCGGATCTAGATTGACTACTGGGGACAGGGT ACATTGGTCACCGTCTCCTCA
83	Аминокислотная последовательность ВІІВ-9-622_VH	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYMHWVR QAPGQGLEWMGIINPSGGSTSYAQKFQGRVTMTRDTST STVYMEISSLRSEDTAVYYCARDGATTVSYLSFDIWGQ GTMVTVSS
84	Последовательность нуклеиновой кислоты ВІІВ-9-622_VH	CAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGGGCTGAGGTGAAGAA GCCTGGGGCCTCAGTGAAGGTTTCCTGCAAGGCATCTG GATACACCTTCACCAGCTACTATATGCACTGGGTGCGA CAGGCCCCCTGGACAAGGGCTTGAGTGGATGGGAATAAT CAACCCTAGTGGTGGTAGCACAAGCTACGCACAGAAGT TCCAGGGCAGAGTCACCATGACCAGGGACACGTCCACG AGCACAGTCTACATGGAGCTGAGCAGCCTGAGATCTGA GGACACGGCGGTGTACTACTGCGCCAGAGATGGCGCTA CCACAGTAAGCTATTTGTCATTTCGACATATGGGGTCAG GGTACAATGGTCACCGTCTCCTCA
85	Аминокислотная последовательность ВІІВ-9-627_VH	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYMHWVR QAPGQGLEWMGIINPSGGSTSYAQKFQGRVTMTRDTST STVYMEISSLRSEDTAVYYCARADYDYWSGYGGLGMDV WGQGTITVTVSS
86	Последовательность нуклеиновой кислоты ВІІВ-9-627_VH	CAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGGGCTGAGGTGAAGAA GCCTGGGGCCTCAGTGAAGGTTTCCTGCAAGGCATCTG GATACACCTTCACCAGCTACTATATGCACTGGGTGCGA CAGGCCCCCTGGACAAGGGCTTGAGTGGATGGGAATAAT CAACCCTAGTGGTGGTAGCACAAGCTACGCACAGAAGT TCCAGGGCAGAGTCACCATGACCAGGGACACGTCCACG AGCACAGTCTACATGGAGCTGAGCAGCCTGAGATCTGA GGACACGGCGGTGTACTACTGCGCCAGAGCTGACTACG ACTACTGGAGCGGATACGGAGGTCTCGGAATGGACGTA

		TGGGGCCAGGGAACAACACTGTCACCGTCTCCTCA
87	Аминокислотная последовательность ВІІВ-9-1335_VH	EVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFSSYDMHWVR QAPGKGLEWVSSISSGSSYIYYADSVKGRFTISRDNAL NSLYLQMNSLRAEDTAVYYCARDVGGYAGYYGMDVWGQ GTTVTVSS
88	Последовательность нуклеиновой кислоты ВІІВ-9- 1335_VH	GAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCCTGGTCAA GCCTGGGGGGTCCCTGAGACTCTCCTGTGCAGCCTCTG GATTCACCTTCAGTAGCTATGATATGCATTGGGTCCGC CAGGCTCCAGGGAAGGGGCTGGAGTGGGTCTCATCCAT TAGTAGTGGTAGTAGTTACATATACTACGCAGACTCAG TGAAGGGCCGATTACCATCTCCAGAGACAACGCCAAG AACTCACTGTATCTGCAAATGAACAGCCTGAGAGCCGA GGACACGGCGGTGTACTACTGCGCCAGAGATGTAGGAG GATACGCAGGGTACTACGGCATGGATGTATGGGGCCAG GGAACAACACTGTCACCGTCTCCTCA
89	Аминокислотная последовательность ВІІВ-9-1336_VH	EVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFGSYDMNWVR QAPGKGLEWVSSISSGESYIYYAESVKGRFTISRDNAL NSLYLQMNSLRAEDTAVYYCARDVGGYAGYYGMDVWGQ GTTVTVSS
90	Последовательность нуклеиновой кислоты ВІІВ-9- 1336_VH	GAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCCTGGTCAA GCCTGGGGGGTCCCTGAGACTCTCCTGTGCAGCCTCTG GATTCACCTTCGGGAGCTATGATATGAACTGGGTCCGC CAGGCTCCAGGGAAGGGGCTGGAGTGGGTCTCATCCAT TAGTAGTGGTGAGAGTTACATATACTACGCAGAGTCAG TGAAGGGCCGATTACCATCTCCAGAGACAACGCCAAG AACTCACTGTATCTGCAAATGAACAGCCTGAGAGCCGA GGACACGGCGGTGTACTACTGCGCCAGAGATGTAGGAG GATACGCAGGGTACTACGGCATGGATGTATGGGGCCAG GGAACAACACTGTCACCGTCTCCTCA
Антитела класса II – последовательности VH		
91	Аминокислотная последовательность ВІІВ-9-408_VH	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYMHWVR QAPGQGLEWMGIINPSGGSTTYAQKFQGRVTMTRDTST STVYMELSSLRSEDVAVYYCARDPGAYDDWSGYDDYGM DVWGQGTTVTVSS
92	Последовательность	CAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGGGCTGAGGTGAAGAA

	нуклеиновой кислоты ВІІВ-9- 408_VH	GCCTGGGGCCTCAGTGAAGGTTTCCTGCAAGGCATCTG GATACACCTTCACCAGCTACTATATGCACTGGGTGCGA CAGGCCCCCTGGACAAGGGCTTGAGTGGATGGGAATAAT CAACCCTAGTGGTGGTAGCACAACCTACGCACAGAAGT TCCAGGGCAGAGTCACCATGACCAGGGACACGTCCACG AGCACAGTCTACATGGAGCTGAGCAGCCTGAGATCTGA GGACACGGCGGTGTACTACTGCGCCAGAGATCCAGGAG CCTACGACGACTGGAGCGGATATGATGATTATGGAATG GACGTATGGGGCCAGGGAACAACCTGTCACCGTCTCCTC A
93	Аминокислотная последовательность ВІІВ-9-416_VH	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYMHWVR QAPGQGLEWMGIINPSGGSTSYAQKFQGRVTMTRDTST STVYMELSSLRSEDTAVYYCAREGPMLDYPTYSNWFDP WGQGTLLTVS
94	Последовательность нуклеиновой кислоты ВІІВ-9- 416_VH	CAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGGGCTGAGGTGAAGAA GCCTGGGGCCTCAGTGAAGGTTTCCTGCAAGGCATCTG GATACACCTTCACCAGCTACTATATGCACTGGGTGCGA CAGGCCCCCTGGACAAGGGCTTGAGTGGATGGGAATAAT CAACCCTAGTGGTGGTAGCACAAGCTACGCACAGAAGT TCCAGGGCAGAGTCACCATGACCAGGGACACGTCCACG AGCACAGTCTACATGGAGCTGAGCAGCCTGAGATCTGA GGACACGGCGGTGTACTACTGCGCCAGAGAAGGTCCTA TGCTAGACTACCCAACCTACAGCAACTGGTTCGACCCA TGGGGACAGGGTACATTGGTCACCGTCTCCTCA
95	Аминокислотная последовательность ВІІВ-9-629_VH	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYMHWVR QAPGQGLEWMGVINPSGGSTSYAQKFQGRVTMTRDTST STVYMELSSLRSEDTAVYYCARDPSQDYATGTGWFDPW GQGTLLTVSS
96	Последовательность нуклеиновой кислоты ВІІВ-9- 629_VH	CAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGGGCTGAGGTGAAGAA GCCTGGGGCCTCAGTGAAGGTTTCCTGCAAGGCATCTG GATACACCTTCACCAGCTACTATATGCACTGGGTGCGA CAGGCCCCCTGGACAAGGGCTTGAGTGGATGGGAGTCAT CAACCCTAGTGGTGGTAGCACAAGCTACGCACAGAAGT TCCAGGGCAGAGTCACCATGACCAGGGACACGTCCACG AGCACAGTCTACATGGAGCTGAGCAGCCTGAGATCTGA

		GGACACGGCGGTGTACTACTGCGCCAGAGATCCCTCTC AAGACTACGCAACCGGAACCGGTTGGTTCGATCCCTGG GGACAGGGTACATTGGTCCACCGTCTCCTCA
97	Аминокислотная последовательность BIIB-9-885_VH	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYMHWVR QAPGQGLEWMGIINPSGGSTSYAQKFQGRVTMTRDTST STVYMEISSLRSEDYAVYYCAREGPMLDYPTYSNWFDP WGQGTLVTVSS
98	Последовательность нуклеиновой кислоты BIIB-9- 885_VH	CAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGGGCTGAGGTGAAGAA GCCTGGGGCCTCAGTGAAGGTTTCCTGCAAGGCATCTG GATACACCTTCACCAGCTACTATATGCACTGGGTGCGA CAGGCCCCCTGGACAAGGGCTTGAGTGGATGGGAATAAT CAACCCTAGTGGTGGTAGCACAAGCTACGCACAGAAGT TCCAGGGCAGAGTCACCATGACCAGGGACACGTCCACG AGCACAGTCTACATGGAGCTGAGCAGCCTGAGATCTGA GGACACGGCGGTGTACTACTGCGCCAGAGAAGGTCCTA TGCTAGACTACCCAACCTACAGCAACTGGTTCGACCCA TGGGGACAGGGTACATTGGTCCACCGTCTCCTCA
Антитела класса III – последовательности VH		
99	Аминокислотная последовательность BIIB-9-607_VH	QLQLQESGPGLVKPSQTLSTCTVSGGSISSSSYWGW IRQPPGKGLEWIGSISYSGSTYYNPSLKSRTVISVDTS KNQFSLKLSSVTAADYAVYYCARDRGYSYEDFDLWGRG TLVTVS
100	Последовательность нуклеиновой кислоты BIIB-9- 607_VH	CAGCTGCAGCTGCAGGAGTCGGGCCCAGGACTGGTGAA GCCTTCGGAGACCCTGTCCCTCACCTGCACTGTCTCTG GTGGCTCCATCAGCAGTAGTAGTTACTACTGGGGCTGG ATCCGCCAGCCCCCAGGGAAGGGGCTGGAGTGGATTGG GAGTATCTCCTATAGTGGGAGCACCTACTACAACCCGT CCCTCAAGAGTCGAGTCACCATATCCGTAGACACGTCC AAGAACCAGTTCTCCCTGAAGCTGAGTTCTGTGACCGC CGCAGACACGGCGGTGTACTACTGCGCCAGAGATCGTG GATACAGCTACGAGGACTTCGACCTATGGGGGAGAGGT ACCTTGGTCCACCGTCTCCTCA
101	Аминокислотная последовательность BIIB-9-471_VH	QVQLQESGPGLVKPSQTLSTCTVSGGSISGGYYWSW IRQHPGKGLEWIGYIYSGSTYYNPSLKSRTVISVDTS KNQFSLKLSSVTAADYAVYYCARSGVSGSGSDNWFDPW

		GQGTTVTVSS
102	Последовательность нуклеиновой кислоты ВІІВ-9- 471_VH	CAGGTGCAGCTGCAGGAGTCGGGCCCAGGACTGGTGAA GCCTTCACAGACCCTGTCCCTCACCTGTACTGTCTCTG GTGGCTCCATCAGCAGTGGTGGTTACTACTGGAGCTGG ATCCGCCAGCACCCAGGGAAGGGCCTGGAGTGGATTGG GTACATCTATTACAGTGGGAGCACCTACTACAACCCGT CCCTCAAGAGTCGAGTTACCATATCAGTAGACACGTCT AAGAACCAGTTCTCCCTGAAGCTGAGTTCTGTGACCGC CGCAGACACGGCGGTGTACTACTGCGCCAGATCAGGAG TGAGCGGATCGGGATCTGATAATTGGTTCGATCCATGG GGACAGGGTACAACCTGTCACCGTCTCCTCA
103	Аминокислотная последовательность ВІІВ-9-472_VH	EVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFSSYSMNWVR QAPGKGLEWVSSISSSSSYIYYADSVKGRFTISRDNAL NSLYLQMNSLRAEDTAVYYCARGGRYSGSWSWNIWGQG TMVTVSS
104	Последовательность нуклеиновой кислоты ВІІВ-9- 472_VH	GAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCCTGGTCAA GCCTGGGGGGTCCCTGAGACTCTCCTGTGCAGCCTCTG GATTCACCTTCAGTAGCTATAGCATGAACTGGGTCCGC CAGGCTCCAGGGAAGGGGCTGGAGTGGGTCTCATCCAT TAGTAGTAGTAGTAGTTACATATACTACGCAGACTCAG TGAAGGGCCGATTACCATCTCCAGAGACAACGCCAAG AACTCACTGTATCTGCAAATGAACAGCCTGAGAGCCGA GGACACGGCGGTGTACTACTGCGCCAGAGGAGGTAGAT ACAGCGGCTCGTGGAGCTGGAACATATGGGGTCAGGGT ACAATGGTCACCGTCTCCTCA
105	Аминокислотная последовательность ВІІВ-9-439_VH	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYYMHWVR QAPGQGLEWMGIINPSGGSTTYAQKFQGRVTMTRDTST STVYMELSSLRSEDVAVYYCAREATESYYYMDVWGKGT TVTVSS
106	Последовательность нуклеиновой кислоты ВІІВ-9- 439_VH	CAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGGGCTGAGGTGAAGAA GCCTGGGGCCTCAGTGAAGGTTTCCTGCAAGGCATCTG GATACACCTTCACCAGCTACTATATGCACTGGGTGCGA CAGGCCCCCTGGACAAGGGCTTGAGTGGATGGGAATAAT CAACCCTAGTGGTGGTAGCACAACCTACGCACAGAAGT TCCAGGGCAGAGTCACCATGACCAGGGACACGTCCACG

		AGCACAGTCTACATGGAGCTGAGCAGCCTGAGATCTGA GGACACGGCGGTGTACTACTGCGCCAGAGAGGCTACAG AAAGCTACTACTACATGGACGTATGGGGCAAGGGTACA ACTGTCACCGTCTCCTCA
107	Аминокислотная последовательность ВІІВ-9-446_VH	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSKASGGTFSSYAISWVR QAPGQGLEWMGGIIPIFGTASYAQKFQGRVTITADEST STAYMELSSLRSEDТАVYYCARGLEVGYGYFDYWGQG TLVTVSS
108	Последовательность нуклеиновой кислоты ВІІВ-9- 446_VH	CAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGGGCTGAGGTGAAGAA GCCTGGGTCTCGGTGAAGGTCTCCTGCAAGGCTTCTG GAGGCACCTTCAGCAGCTATGCTATCAGCTGGGTGCGA CAGGCCCCCTGGACAAGGGCTTGAGTGGATGGGAGGGAT CATCCCTATCTTTGGTACAGCAAGCTACGCACAGAAGT TCCAGGGCAGAGTCACGATTACCGCGGACGAATCCACG AGCACAGCCTACATGGAGCTGAGCAGCCTGAGATCTGA GGACACGGCGGTGTACTACTGCGCCAGAGGGTTGGAAG TGGGATATTATGGATACTTTGATTACTGGGGACAGGGT ACATTGGTCACCGTCTCCTCA
109	Аминокислотная последовательность ВІІВ-9-568_VH	QLQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSISSSSYWGW IRQPPGKGLEWIGSIYYSGSTYYNPSLKSRTISVDTS KNQFSLKLSSVТАADТАVYYCARDLGYAATYFDLWGRG TLVTVSS
110	Последовательность нуклеиновой кислоты ВІІВ-9- 568_VH	CAGCTGCAGCTGCAGGAGTCGGGCCCAGGACTGGTGAA GCCTTCGGAGACCCTGTCCCTCACCTGCACTGTCTCTG GTGGCTCCATCAGCAGTAGTAGTTACTACTGGGGCTGG ATCCGCCAGCCCCCAGGGAAGGGGCTGGAGTGGATTGG GAGTATCTATTATAGTGGGAGCACCTACTACAACCCGT CCCTCAAGAGTCGAGTCACCATATCCGTAGACACGTCC AAGAACCAGTTCTCCCTGAAGCTGAGTTCTGTGACCGC CGCAGACACGGCGGTGTACTACTGCGCCAGAGACTTGG GATACGCAGCTACCTACTTCGACCTATGGGGGAGAGGT ACCTTGGTCACCGTCTCCTCA
111	Аминокислотная последовательность ВІІВ-9-615_VH	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSKASGYTFTSYMHWVR QAPGQGLEWMGIINPSGGSTSYAQKFQGRVTMTTRDTST STVYMELSSLRSEDТАVYYCARDSPSSSSYWSLDLWGR

		GTLVTVSS
112	Последовательность нуклеиновой кислоты ВІІВ-9- 615_VH	CAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGGGCTGAGGTGAAGAA GCCTGGGGCCTCAGTGAAGGTTTCCTGCAAGGCATCTG GATACACCTTCACCAGCTACTATATGCACTGGGTGCGA CAGGCCCCCTGGACAAGGGCTTGAGTGGATGGGAATAAT CAACCCTAGTGGTGGTAGCACAAGCTACGCACAGAAGT TCCAGGGCAGAGTCACCATGACCAGGGACACGTCCACG AGCACAGTCTACATGGAGCTGAGCAGCCTGAGATCTGA GGACACGGCGGTGTACTACTGCGCCAGAGACTCTCCTA GCAGCAGCTCGTACTGGAGTTTAGACCTATGGGGGAGA GGTACCTTGGTCACCGTCTCCTCA
113	Аминокислотная последовательность ВІІВ-9-628_VH	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYYMHWVR QAPGQGLEWMGIINPSGGSTSYAQKFQGRVTMTRDTST STVYMELSSLRSEDТАVYYCAREPIAYGATLDLWGRGT LVTVSS
114	Последовательность нуклеиновой кислоты ВІІВ-9- 628_VH	CAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGGGCTGAGGTGAAGAA GCCTGGGGCCTCAGTGAAGGTTTCCTGCAAGGCATCTG GATACACCTTCACCAGCTACTATATGCACTGGGTGCGA CAGGCCCCCTGGACAAGGGCTTGAGTGGATGGGAATAAT CAACCCTAGTGGTGGTAGCACAAGCTACGCACAGAAGT TCCAGGGCAGAGTCACCATGACCAGGGACACGTCCACG AGCACAGTCTACATGGAGCTGAGCAGCCTGAGATCTGA GGACACGGCGGTGTACTACTGCGCCAGAGAGCCTATAG CCTACGGTGCTACCTTAGACCTATGGGGGAGAGGTACC TTGGTCACCGTCTCCTCA
115	Аминокислотная последовательность ВІІВ-9-882_VH	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYYMHWVR QAPGQGLEWMGIINPSGGSTSYAQKFQGRVTMTRDTST STVYMELSSLRSEDТАVYYCARGPTDSSGYLDMDVWGK GTTVTVSS
116	Последовательность нуклеиновой кислоты ВІІВ-9- 882_VH	CAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGGGCTGAGGTGAAGAA GCCTGGGGCCTCAGTGAAGGTTTCCTGCAAGGCATCTG GATACACCTTCACCAGCTACTATATGCACTGGGTGCGA CAGGCCCCCTGGACAAGGGCTTGAGTGGATGGGAATAAT CAACCCTAGTGGTGGTAGCACAAGCTACGCACAGAAGT TCCAGGGCAGAGTCACCATGACCAGGGACACGTCCACG

		AGCACAGTCTACATGGAGCTGAGCAGCCTGAGATCTGAGGACACGGCGGTGTACTACTGCGCCAGAGGACCCACTGACAGCAGCGGATACTTGGACATGGACGTATGGGGCAAGGGTACAACCTGTCACCGTCTCCTCA
117	Аминокислотная последовательность ВІІВ-9-884_VH	QLQLQESGPGLVKPSSETLSLTCTVSGGSISSSDYYWGWIRQPPGKGLEWIGSIYYSGSTYYNPSLKSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCARSPRHKVRGPNWFDPWGQGT LVTVSS
118	Аминокислотная последовательность ВІІВ-9-884_VH	CAGCTGCAGCTGCAGGAGTCGGGCCCAGGACTGGTGAA GCCTTCGGAGACCCTGTCCCTCACCTGCACTGTCTCTGTGGCTCCATCAGCAGTAGTGACTACTACTGGGGCTGGATCCGCCAGCCCCCAGGGAAGGGGCTGGAGTGGATTGGGAGTATCTATTATAGTGGGAGCACCTACTACAACCCGTCCCTCAAGAGTCGAGTCACCATATCCGTAGACACGTCCAAGAACCAGTTCTCCCTGAAGCTGAGTTCTGTGACCGCCGCAGACACGGCGGTGTACTACTGCGCCAGATCACCTAGGCACAAAGTGC GTGGCCCCAATTGGTTTGATCCATGGGACAGGGTACATTGGTCACCGTCTCCTCA
119	Аминокислотная последовательность ВІІВ-9-886_VH	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTF TSYMHVVRQAPGQGLEWMGIINPSGGSTSYAQKFQGRVTMTRDTSTSTVYME LSSLRSEDTAVYYCARDPAHSYLD AFDIWGQG TMVTVSS
120	Последовательность нуклеиновой кислоты ВІІВ-9-886_VH	CAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGGGCTGAGGTGAAGAA GCCTGGGGCCTCAGTGAAGGTTTCCTGCAAGGCATCTG GATACACCTTCACCAGCTACTATATGCACTGGGTGCGA CAGGCCCCCTGGACAAGGGCTTGAGTGGATGGGAATAATCAACCCTAGTGGTGGTAGCACAAGCTACGCACAGAAGTTCCAGGGCAGAGTCACCATGACCAGGGACACGTCCACGAGCACAGTCTACATGGAGCTGAGCAGCCTGAGATCTGAGGACACGGCGGTGTACTACTGCGCCAGAGATCCCGCTC ACTCCTACCTAGACGCCTTTGATATTTGGGGTCAGGGTACAATGGTCACCGTCTCCTCA
121	Аминокислотная последовательность ВІІВ-9-887_VH	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTF TSYMVVVRQAPGQGLEWMGIINPSGGSTSYAQKFQGRVTMTRDTSTSTVYME LSSLRSEDTAVYYCARD AEAHWIPGMDVWGQG

		TTVTVSS
122	Последовательность нуклеиновой кислоты ВІІВ-9- 887_VH	CAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGGGCTGAGGTGAAGAA GCCTGGGGCCTCAGTGAAGGTTTCCTGCAAGGCATCTG GATACACCTTCACCAGCTACTATATGGTCTGGGTGCGA CAGGCCCCCTGGACAAGGGCTTGAGTGGATGGGAATAAT CAACCCTAGTGGTGGTAGCACAAGCTACGCACAGAAGT TCCAGGGCAGAGTCACCATGACCAGGGACACGTCCACG AGCACAGTCTACATGGAGCTGAGCAGCCTGAGATCTGA GGACACGGCGGTGTACTACTGCGCCAGAGATGCTGAAG CACACTGGATCCCCGGAATGGACGTATGGGGCCAGGGA ACAACCTGTCACCGTCTCCTCA
123	Аминокислотная последовательность ВІІВ-9-888_VH	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYMHWVR QAPGQGLEWMGIINPSGGSTSYAQKFQGRVTMTRDTST STVYMELSSLRSEDTAVYYCARGPTDSSGYLDMDVWGK GTTVTVSS
124	Последовательность нуклеиновой кислоты ВІІВ-9- 888_VH	CAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGGGCTGAGGTGAAGAA GCCTGGGGCCTCAGTGAAGGTTTCCTGCAAGGCATCTG GATACACCTTCACCAGCTACTATATGCACTGGGTGCGA CAGGCCCCCTGGACAAGGGCTTGAGTGGATGGGAATAAT CAACCCTAGTGGTGGTAGCACAAGCTACGCACAGAAGT TCCAGGGCAGAGTCACCATGACCAGGGACACGTCCACG AGCACAGTCTACATGGAGCTGAGCAGCCTGAGATCTGA GGACACGGCGGTGTACTACTGCGCCAGAGGACCCACTG ACAGCAGCGGATACTTGGACATGGACGTATGGGGCAAG GGTACAACCTGTCACCGTCTCCTCA
125	Аминокислотная последовательность ВІІВ-9-889_VH	QLQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSISSSSYWGW IRQPPGKGLEWIGSIYYSGSTYYNPSLKSRTVISVDTS KNQFSLKLSSVTAADTAVYYCARDVGWYTEYFDLWGRG TLVTVSS
126	Последовательность нуклеиновой кислоты ВІІВ-9- 889_VH	CAGCTGCAGCTGCAGGAGTCGGGCCCAGGACTGGTGAA GCCTTCGGAGACCCTGTCCCTCACCTGCACTGTCTCTG GTGGCTCCATCAGCAGTAGTAGTTACTACTGGGGCTGG ATCCGCCAGCCCCCAGGGAAGGGGCTGGAGTGGATTGG GAGTATCTATTATAGTGGGAGCACCTACTACAACCCGT CCCTCAAGAGTCGAGTCACCATATCCGTAGACACGTCC

		AAGAACCAGTTCTCCCTGAAGCTGAGTTCTGTGACCGC CGCAGACACGGCGGTGTACTACTGCGCCAGAGATGTAG GATGGTACACCGAATACTTCGACCTATGGGGGAGAGGT ACCTTGGTCACCGTCTCCTCA
127	Аминокислотная последовательность BIIБ-9-433_VH	QLQLQESGPGLVKPSSETLSLTCTVSGGSISSSRYYWGW IRQPPGKGLEWIGSIYYSGSTYYNPSLKSRVTISVDTS KNQFSLKLSSVTAADTAVYYCARDAGYSAELFDYWGQG TLVTVSS
128	Последовательность нуклеиновой кислоты BIIБ-9- 433_VH	CAGCTGCAGCTGCAGGAGTCGGGCCCAGGACTGGTGAA GCCTTCGGAGACCCTGTCCCTCACCTGCACTGTCTCTG GTGGCTCCATCAGCAGTAGTCGCTACTACTGGGGCTGG ATCCGCCAGCCCCAGGGAAGGGGCTGGAGTGGATTGG GAGTATCTATTATAGTGGGAGCACCTACTACAACCCGT CCCTCAAGAGTCGAGTCACCATATCCGTAGACACGTCC AAGAACCAGTTCTCCCTGAAGCTGAGTTCTGTGACCGC CGCAGACACGGCGGTGTACTACTGCGCCAGAGACGCAG GATACAGCGCAGAGTTGTTCTGACTACTGGGGACAGGGT ACATTGGTCACCGTCTCCTCA
129	Аминокислотная последовательность BIIБ-9-445_VH	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYIHWVR QAPGQGLEWMGIINPSGGSTSYAQKFQGRVTMTRDTST STVYMELSSLRSEDTAVYYCARDVGDYWFDLWGRGTL VTVSS
130	Последовательность нуклеиновой кислоты BIIБ-9- 445_VH	CAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGGGCTGAGGTGAAGAA GCCTGGGGCCTCAGTGAAGGTTTCCTGCAAGGCATCTG GATACACCTTCACCAGCTACTATATCCACTGGGTGCGA CAGGCCCCCTGGACAAGGGCTTGAGTGGATGGGAATAAT CAACCCTAGTGGTGGTAGCACAAGCTACGCACAGAAGT TCCAGGGCAGAGTCACCATGACCAGGGACACGTCCACG AGCACAGTCTACATGGAGCTGAGCAGCCTGAGATCTGA GGACACGGCGGTGTACTACTGCGCCAGAGATGTAGGAC AAGACTACTGGTTCGACCTATGGGGGAGAGGTACCTTG GTCACCGTCTCCTCA
131	Аминокислотная последовательность BIIБ-9-470_VH	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYWMSWVR QAPGKGLEWVANIKQDGSEKYYVDSVKGRFTISRDNAL NSLYLQMNSLRAEDTAVYYCARDAGIAWALDYWGQGT

		VTVS
132	Последовательность нуклеиновой кислоты ВІІВ-9- 470_VH	GAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTCCA GCCTGGGGGGTCCCTGAGACTCTCCTGTGCAGCCTCTG GATTCACCTTTAGTAGCTATTGGATGAGCTGGGTCCGC CAGGCTCCAGGGAAGGGGCTGGAGTGGGTGGCCAACAT AAAGCAAGATGGAAGTGAGAAATACTATGTGGACTCTG TGAAGGGCCGATTACCATCTCCAGAGACAACGCCAAG AACTCACTGTATCTGCAAATGAACAGCCTGAGAGCCGA GGACACGGCGGTGTACTACTGCGCCAGAGATGCTGGCA TAGCCTGGGCCTTAGATTACTGGGGACAGGGTACATTG GTCACCGTCTCCTCA
133	Аминокислотная последовательность ВІІВ-9-625_VH	QLQLQESGPGLVKPSSETLSLTCTVSGGSISSSSYAWGW IRQPPGKGLEWIGSIYYSGSTYYNPSLKSRTVISVDTS KNQFSLKLSSVTAADTAVYYCARDRGWYTEVLDIWGQG TMVTVSS
134	Последовательность нуклеиновой кислоты ВІІВ-9- 625_VH	CAGCTGCAGCTGCAGGAGTCGGGCCCAGGACTGGTGAA GCCTTCGGAGACCCTGTCCCTCACCTGCACTGTCTCTG GTGGCTCCATCAGCAGTAGTAGTTACGCATGGGGCTGG ATCCGCCAGCCCCCAGGGAAGGGGCTGGAGTGGATTGG GAGTATCTATTATAGTGGGAGCACCTACTACAACCCGT CCCTCAAGAGTCGAGTCACCATATCCGTAGACACGTCC AAGAACCAGTTCTCCCTGAAGCTGAGTTCTGTGACCGC CGCAGACACGGCGGTGTACTACTGCGCCAGAGATCGTG GATGGTACACCGAAGTGTTAGACATATGGGGTCAGGGT ACAATGGTCACCGTCTCCTCA
135	Аминокислотная последовательность ВІІВ-9-1264_VH	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYMHWVR QAPGQGLEWMGIINPSGGSTSYAQKFQGRVTMTRDTST STVYMEISSLRSEDTAVYYCARDGDSSVYAFDYWGQGT LVTVSS
136	Последовательность нуклеиновой кислоты ВІІВ-9- 1264_VH	CAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGGGCTGAGGTGAAGAA GCCTGGGGCCTCAGTGAAGGTTTCCTGCAAGGCATCTG GATACACCTTCACCAGCTACTATATGCACTGGGTGCGA CAGGCCCCCTGGACAAGGGCTTGAGTGGATGGGAATAAT CAACCCTAGTGGTGGTAGCACAAGCTACGCACAGAAGT TCCAGGGCAGAGTCACCATGACCAGGGACACGTCCACG

		AGCACAGTCTACATGGAGCTGAGCAGCCTGAGATCTGAGGACACGGCGGTGTACTACTGCGCCAGAGACGGAGACAGCAGCGTGTACGCCTTCGATTATTGGGGACAGGGTACATTGGTCAACCGTCTCCTCA
137	Аминокислотная последовательность ВІІВ-9-1265_VH	QLQLQESGPGLVKPSSETLSLTCTVSGGSISSSSYWGWIRQPPGKGLEWIGSIYYSGSTYYNPSLKSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCARDGRHYELFDYWGQGLVTVSS
138	Последовательность нуклеиновой кислоты ВІІВ-9-1265_VH	CAGCTGCAGCTGCAGGAGTCGGGCCCAGGACTGGTGAA GCCTTCGGAGACCCTGTCCCTCACCTGCACTGTCTCTGTGGCTCCATCAGCAGTAGTAGTTACTACTGGGGCTGGATCCGCCAGCCCCAGGGAAGGGGCTGGAGTGGATTGGGAGTATCTATTATAGTGGGAGCACCTACTACAACCCGTCCCTCAAGAGTCGAGTCACCATATCCGTAGACACGTCCAAGAACCAGTTCTCCCTGAAGCTGAGTTCTGTGACCGCCGCAGACACGGCGGTGTACTACTGCGCCAGAGACGGCAGACTACTACGAGTTGTTCTGACTACTGGGGACAGGGTACATTGGTCAACCGTCTCCTCA
139	Аминокислотная последовательность ВІІВ-9-1266_VH	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFSTSYMHWVRQAPGQGLEWMGIINPSGGSTSYAQKFQGRVTMTTRDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCARDHGWAIYGMVDVWGQGT VTVSS
140	Последовательность нуклеиновой кислоты ВІІВ-9-1266_VH	CAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGGGCTGAGGTGAAGAA GCCTGGGGCCTCAGTGAAGGTTTCCTGCAAGGCATCTGGATACACCTTCACCAGCTACTATATGCACTGGGTGCGACAGGCCCTGGACAAGGGCTTGAGTGGATGGGAATAATCAACCCTAGTGGTGGTAGCACAAGCTACGCACAGAAGTTCCAGGGCAGAGTCACCATGACCAGGGACACGTCCACGAGCACAGTCTACATGGAGCTGAGCAGCCTGAGATCTGAGGACACGGCGGTGTACTACTGCGCAAGAGACCACGGATGGGCCATCTACGGAATGGACGTATGGGGCCAGGGAACA ACTGTCACCGTCTCCTCA
141	Аминокислотная последовательность ВІІВ-9-1267_VH	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFSTSYMHWVRQAPGQGLEWMGIINPSGGSTSYAQKFQGRVTMTTRDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCARDHGWAIYGMVDVWGQGT

		TVTVSS
142	Последовательность нуклеиновой кислоты ВІІВ-9- 1267_VH	CAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGGGCTGAGGTGAAGAA GCCTGGGGCCTCAGTGAAGGTTTCCTGCAAGGCATCTG GATACACCTTCACCAGCTACTATATGCACTGGGTGCGA CAGGCCCCCTGGACAAGGGCTTGAGTGGATGGGAATAAT CAACCCTAGTGGTGGTAGCACAAGCTACGCACAGAAGT TCCAGGGCAGAGTCACCATGACCAGGGACACGTCCACG AGCACAGTCTACATGGAGCTGAGCAGCCTGAGATCTGA GGACACGGCGGTGTACTACTGCGCAAGAGACCACGGAT GGGCCATCTACGAATGGACGTATGGGGCCAGGGAACA ACTGTCACCGTCTCCTCA
143	Аминокислотная последовательность ВІІВ-9-1268_VH	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYYMHWVR QAPGQGLEWMGIINPSGGSTSYAQKFQGRVTMTRDTST STVYMELSSLRSEDТАVYYCARDPPSWYVFDIWGQGT MTVTVSS
144	Последовательность нуклеиновой кислоты ВІІВ-9- 1268_VH	CAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGGGCTGAGGTGAAGAA GCCTGGGGCCTCAGTGAAGGTTTCCTGCAAGGCATCTG GATACACCTTCACCAGCTACTATATGCACTGGGTGCGA CAGGCCCCCTGGACAAGGGCTTGAGTGGATGGGAATAAT CAACCCTAGTGGTGGTAGCACAAGCTACGCACAGAAGT TCCAGGGCAGAGTCACCATGACCAGGGACACGTCCACG AGCACAGTCTACATGGAGCTGAGCAGCCTGAGATCTGA GGACACGGCGGTGTACTACTGCGCCAGAGACCCACCTA GTTGGTACGTATTTCGACATATGGGGTCAGGGTACAATG GTCACCGTCTCCTCA
145	Аминокислотная последовательность ВІІВ-9-1269_VH	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYYMHWVR QAPGQGLEWMGIINPSGGSTSYAQKFQGRVTMTRDTST STVYMELSSLRSEDТАVYYCARDRGQYYHFDLWGRGTL MTVTVSS
146	Последовательность нуклеиновой кислоты ВІІВ-9- 1269_VH	CAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGGGCTGAGGTGAAGAA GCCTGGGGCCTCAGTGAAGGTTTCCTGCAAGGCATCTG GATACACCTTCACCAGCTACTATATGCACTGGGTGCGA CAGGCCCCCTGGACAAGGGCTTGAGTGGATGGGAATAAT CAACCCTAGTGGTGGTAGCACAAGCTACGCACAGAAGT TCCAGGGCAGAGTCACCATGACCAGGGACACGTCCACG

		AGCACAGTCTACATGGAGCTGAGCAGCCTGAGATCTGA GGACACGGCGGTGTACTACTGCGCCAGAGATCGTGGAC AATACTACCACTTCGACCTATGGGGGAGAGGTACCTTG GTCACCGTCTCCTCA
147	Аминокислотная последовательность ВІІВ-9-1270_VH	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYMHWVR QAPGQGLEWMGIINPSGGSTSYAQKFQGRVTMTRDTST STVYMELSSLRSEDТАVYYCARDTGGYAFDIWGQGLTV TVSS
148	Последовательность нуклеиновой кислоты ВІІВ-9- 1270_VH	CAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGGGCTGAGGTGAAGAA GCCTGGGGCCTCAGTGAAGGTTTCCTGCAAGGCATCTG GATACACCTTCACCAGCTACTATATGCACTGGGTGCGA CAGGCCCCCTGGACAAGGGCTTGAGTGGATGGGAATAAT CAACCCTAGTGGTGGTAGCACAAGCTACGCACAGAAGT TCCAGGGCAGAGTCACCATGACCAGGGACACGTCCACG AGCACAGTCTACATGGAGCTGAGCAGCCTGAGATCTGA GGACACGGCGGTGTACTACTGCGCCAGAGACACGGGAG GATACGCCTTTGATATTTGGGGACAGGGTACATTGGTC ACCGTCTCCTCA
149	Аминокислотная последовательность ВІІВ-9-1271_VH	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYMHWVR QAPGQGLEWMGIINPSGGSTSYAQKFQGRVTMTRDTST STVYMELSSLRSEDТАVYYCARDTGGYAFDIWGQGLTV TVSS
150	Последовательность нуклеиновой кислоты ВІІВ-9- 1271_VH	CAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGGGCTGAGGTGAAGAA GCCTGGGGCCTCAGTGAAGGTTTCCTGCAAGGCATCTG GATACACCTTCACCAGCTACTATATGCACTGGGTGCGA CAGGCCCCCTGGACAAGGGCTTGAGTGGATGGGAATAAT CAACCCTAGTGGTGGTAGCACAAGCTACGCACAGAAGT TCCAGGGCAGAGTCACCATGACCAGGGACACGTCCACG AGCACAGTCTACATGGAGCTGAGCAGCCTGAGATCTGA GGACACGGCGGTGTACTACTGCGCCAGAGACACGGGAG GATACGCCTTTGATATTTGGGGACAGGGTACATTGGTC ACCGTCTCCTCA
151	Аминокислотная последовательность ВІІВ-9-1272_VH	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYMHWVR QAPGQGLEWMGIINPSGGSTSYAQKFQGRVTMTRDTST STVYMELSSLRSEDТАVYYCARDTGGYAFDIWGQGLTV

		TVSS
152	Последовательность нуклеиновой кислоты ВІІВ-9- 1272_VH	CAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGGGCTGAGGTGAAGAA GCCTGGGGCCTCAGTGAAGGTTTCCTGCAAGGCATCTG GATACACCTTCACCAGCTACTATATGCACTGGGTGCGA CAGGCCCCCTGGACAAGGGCTTGAGTGGATGGGAATAAT CAACCCTAGTGGTGGTAGCACAAGCTACGCACAGAAGT TCCAGGGCAGAGTCACCATGACCAGGGACACGTCCACG AGCACAGTCTACATGGAGCTGAGCAGCCTGAGATCTGA GGACACGGCGGTGTACTACTGCGCCAGAGACACGGGAG GATACGCCTTTGATATTTGGGGACAGGGTACATTGGTC ACCGTCTCCTCA
153	Аминокислотная последовательность ВІІВ-9-1273_VH	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYMHWVR QAPGQGLEWMGIINPSGGSTSYAQKFQGRVTMTRDTST STVYMELSSLRSEDTAVYYCARDTGGYAFDIWGQGLTV TVSS
154	Последовательность нуклеиновой кислоты ВІІВ-9- 1273_VH	CAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGGGCTGAGGTGAAGAA GCCTGGGGCCTCAGTGAAGGTTTCCTGCAAGGCATCTG GATACACCTTCACCAGCTACTATATGCACTGGGTGCGA CAGGCCCCCTGGACAAGGGCTTGAGTGGATGGGAATAAT CAACCCTAGTGGTGGTAGCACAAGCTACGCACAGAAGT TCCAGGGCAGAGTCACCATGACCAGGGACACGTCCACG AGCACAGTCTACATGGAGCTGAGCAGCCTGAGATCTGA GGACACGGCGGTGTACTACTGCGCCAGAGACACGGGAG GATACGCCTTTGATATTTGGGGACAGGGTACATTGGTC ACCGTCTCCTCA
155	Аминокислотная последовательность ВІІВ-9-1274_VH	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYMHWVR QAPGQGLEWMGIINPSGGSTSYAQKFQGRVTMTRDTST STVYMELSSLRSEDTAVYYCARDTGGYAFDIWGQGLTV TVSS
156	Последовательность нуклеиновой кислоты ВІІВ-9- 1274_VH	CAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGGGCTGAGGTGAAGAA GCCTGGGGCCTCAGTGAAGGTTTCCTGCAAGGCATCTG GATACACCTTCACCAGCTACTATATGCACTGGGTGCGA CAGGCCCCCTGGACAAGGGCTTGAGTGGATGGGAATAAT CAACCCTAGTGGTGGTAGCACAAGCTACGCACAGAAGT TCCAGGGCAGAGTCACCATGACCAGGGACACGTCCACG

		AGCACAGTCTACATGGAGCTGAGCAGCCTGAGATCTGA GGACACGGCGGTGTACTACTGCGCCAGAGACACGGGAG GATACGCCTTTGATATTTGGGGACAGGGTACATTGGTC ACCGTCTCCTCA
157	Аминокислотная последовательность ВІІВ-9-1275_VH	QLQLQESGPGLVKPSSETLSLTCTVSGGSISSSSYWGW IRQPPGKGLEWIGSIYYSGSTYYNPSLKS RVTISVDTS KNQFSLKLSSVTAADTAVYYCARDVGRTYELFDIWGQG TMVTVSS
158	Последовательность нуклеиновой кислоты ВІІВ-9- 1275_VH	CAGCTGCAGCTGCAGGAGTCGGGCCCAGGACTGGTGAA GCCTTCGGAGACCCTGTCCCTCACCTGCACTGTCTCTG GTGGCTCCATCAGCAGTAGTAGTTACTACTGGGGCTGG ATCCGCCAGCCCCCAGGGAAGGGGCTGGAGTGGATTGG GAGTATCTATTATAGTGGGAGCACCTACTACAACCCGT CCCTCAAGAGTCGAGTCACCATATCCGTAGACACGTCC AAGAACCAGTTCTCCCTGAAGCTGAGTTCTGTGACCGC CGCAGACACGGCGGTGTACTACTGCGCCAGAGATGTAG GAAGAACCTACGAGCTATTCGACATATGGGGTCAGGGT ACAATGGTCACCGTCTCCTCA
159	Аминокислотная последовательность ВІІВ-9-1276_VH	QLQLQESGPGLVKPSSETLSLTCTVSGGSISSSSYWGW IRQPPGKGLEWIGSIYYSGSTYYNPSLKS RVTISVDTS KNQFSLKLSSVTAADTAVYYCARDVGRTYELFDIWGQG TMVTVSS
160	Последовательность нуклеиновой кислоты ВІІВ-9- 1276_VH	CAGCTGCAGCTGCAGGAGTCGGGCCCAGGACTGGTGAA GCCTTCGGAGACCCTGTCCCTCACCTGCACTGTCTCTG GTGGCTCCATCAGCAGTAGTAGTTACTACTGGGGCTGG ATCCGCCAGCCCCCAGGGAAGGGGCTGGAGTGGATTGG GAGTATCTATTATAGTGGGAGCACCTACTACAACCCGT CCCTCAAGAGTCGAGTCACCATATCCGTAGACACGTCC AAGAACCAGTTCTCCCTGAAGCTGAGTTCTGTGACCGC CGCAGACACGGCGGTGTACTACTGCGCCAGAGATGTAG GAAGAACCTACGAGCTATTCGACATATGGGGTCAGGGT ACAATGGTCACCGTCTCCTCA
161	Аминокислотная последовательность ВІІВ-9-1277_VH	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSC KASGYTFTSYMHWVR QAPGQGLEWMGIINPSGGSTSYAQKFQGRVTMTRDTST STVYME LSSLRSEDTAVYYCARGGTGYYYGSGSRDGYH

		YYYGMDVWGQGTTVTVSS
162	Последовательность нуклеиновой кислоты ВІІВ-9- 1277_VH	CAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGGGCTGAGGTGAAGAA GCCTGGGGCCTCAGTGAAGGTTTCCTGCAAGGCATCTG GATACACCTTCACCAGCTACTATATGCACTGGGTGCGA CAGGCCCCCTGGACAAGGGCTTGAGTGGATGGGAATAAT CAACCCTAGTGGTGGTAGCACAAGCTACGCACAGAAGT TCCAGGGCAGAGTCACCATGACCAGGGACACGTCCACG AGCACAGTCTACATGGAGCTGAGCAGCCTGAGATCTGA GGACACGGCGGTGTACTACTGCGCCAGAGGTGGAAGT GGTACTACTACGGAAGCGGAAGCAGAGACGGCTACCAC TATTACTACGGCATGGACGTATGGGGCCAGGGAACAAC TGTCACCGTCTCCTCA
163	Аминокислотная последовательность ВІІВ-9-1278_VH	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYIMVWVR QAPGQGLEWMGIINPSGGSTSYAQKFQGRVTMTTRDTST STVYMELSSLRSEDTAVYYCARGPGELGYLLAFDIWGQ GTMVTVSS
164	Последовательность нуклеиновой кислоты ВІІВ-9- 1278_VH	CAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGGGCTGAGGTGAAGAA GCCTGGGGCCTCAGTGAAGGTTTCCTGCAAGGCATCTG GATACACCTTCACCAGCTACTATATGGTCTGGGTGCGA CAGGCCCCCTGGACAAGGGCTTGAGTGGATGGGAATAAT CAACCCTAGTGGTGGTAGCACAAGCTACGCACAGAAGT TCCAGGGCAGAGTCACCATGACCAGGGACACGTCCACG AGCACAGTCTACATGGAGCTGAGCAGCCTGAGATCTGA GGACACGGCGGTGTACTACTGCGCCAGAGGACCTGGAG AATTGGGATATTATTTAGCCTTCGATATCTGGGGTCAG GGTACAATGGTCACCGTCTCCTCA
165	Аминокислотная последовательность ВІІВ-9-1279_VH	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYIMHWVR QAPGQGLEWMGIINPSGGSTSYAQKFQGRVTMTTRDTST STVYMELSSLRSEDTAVYYCARGPTDSSGYLDMDVWGK GTTVTVSS
166	Последовательность нуклеиновой кислоты ВІІВ-9- 1279_VH	CAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGGGCTGAGGTGAAGAA GCCTGGGGCCTCAGTGAAGGTTTCCTGCAAGGCATCTG GATACACCTTCACCAGCTACTATATGCACTGGGTGCGA CAGGCCCCCTGGACAAGGGCTTGAGTGGATGGGAATAAT CAACCCTAGTGGTGGTAGCACAAGCTACGCACAGAAGT

		TCCAGGGCAGAGTCACCATGACCAGGGACACGTCCACG AGCACAGTCTACATGGAGCTGAGCAGCCTGAGATCTGA GGACACGGCGGTGTACTACTGCGCCAGAGGACCCACTG ACAGCAGCGGATACTTGGACATGGACGTATGGGGCAAG GGTACAACGTGCACCGTCTCCTCA
167	Аминокислотная последовательность ВІІВ-9-1280_VH	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYVMVWVR QAPGQGLEWMGIINPSGGSTSYAQKFQGRVTMTRDTST STVYMEISSLRSEDTAVYYCARGPWYSYYMDVWGKGT TVTVSS
168	Последовательность нуклеиновой кислоты ВІІВ-9- 1280_VH	CAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGGGCTGAGGTGAAGAA GCCTGGGGCCTCAGTGAAGGTTTCCTGCAAGGCATCTG GATACACCTTCACCAGCTACTATATGGTCTGGGTGCGA CAGGCCCCCTGGACAAGGGCTTGAGTGGATGGGAATAAT CAACCCTAGTGGTGGTAGCACAAGCTACGCACAGAAGT TCCAGGGCAGAGTCACCATGACCAGGGACACGTCCACG AGCACAGTCTACATGGAGCTGAGCAGCCTGAGATCTGA GGACACGGCGGTGTACTACTGCGCCAGAGGGCCTTGGT ACAGTTATTACTACATGGACGTATGGGGCAAGGGTACA ACTGTCACCGTCTCCTCA
169	Аминокислотная последовательность ВІІВ-9-1281_VH	QVQLQQWGAGLLKPSETLSLTCAVYGGSFSGYYWSWIR QPPGKGLEWIGEIDHSGSTNYPNPSLKSRVTISVDTSKN QFSLKLSSVTAADTAVYYCARTTRSKYYGMDVWGQGT MTVTVSS
170	Последовательность нуклеиновой кислоты ВІІВ-9- 1281_VH	CAAGTACAATTACAACAGTGGGGAGCTGGTTTATTAAA GCCTTCAGAACTTTAAGTTTGACCTGTGCTGTTTACG GTGGATCATTTTCTGGTTATTACTGGAGTTGGATTTCGT CAACCACCAGGCAAAGGATTGGAGTGGATCGGTGAGAT AGACCATTCAGGCTCCACTAACTACAATCCAAGTTTAA AATCCAGGGTTACTATCTCCGTAGACACGTCCAAGAAC CAGTTCTCCCTGAAGCTGAGTTCTGTGACCGCCGCAGA CACGGCGGTGTACTACTGCGCCAGAACTACAAGATCCA AATACTACGGCATGGATGTATGGGGCCAGGGTACAATG GTCACCGTCTCCTCA
171	Аминокислотная последовательность	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYVMVWVR QAPGQGLEWMGIINPSGGSTSYAQKFQGRVTMTRDTST

	ВІІВ-9-1282_VH	STVYMELSSLRSEDТАVYYCАRVPTYRYSYLAFDIWGQ GTMVTVSS
172	Последовательность нуклеиновой кислоты ВІІВ-9- 1282_VH	CAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGGGCTGAGGTGAAGAA GCCTGGGGCCTCAGTGAAGGTTTCCTGCAAGGCATCTG GATACACCTTCACCAGCTACTATATGGTCTGGGTGCGA CAGGCCCCCTGGACAAGGGCTTGAGTGGATGGGAATAAT CAACCCTAGTGGTGGTAGCACAAGCTACGCACAGAAGT TCCAGGGCAGAGTCACCATGACCAGGGACACGTCCACG AGCACAGTCTACATGGAGCTGAGCAGCCTGAGATCTGA GGACACGGCGGTGTACTACTGCGCCAGAGTCCCTACAT ACAGATACAGCTACTTAGCCTTCGATATCTGGGGTCAG GGTACAATGGTCACCGTCTCCTCA
173	Аминокислотная последовательность ВІІВ-9-1283_VH	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYIMVWVR QAPGQGLEWMGIINPSGGSTSYAQKFQGRVTMTTRDTST STVYMELSSLRSEDТАVYYCАRVPTYRYSYLAFDIWGQ GTMVTVSS
174	Последовательность нуклеиновой кислоты ВІІВ-9- 1283_VH	CAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGGGCTGAGGTGAAGAA GCCTGGGGCCTCAGTGAAGGTTTCCTGCAAGGCATCTG GATACACCTTCACCAGCTACTATATGGTCTGGGTGCGA CAGGCCCCCTGGACAAGGGCTTGAGTGGATGGGAATAAT CAACCCTAGTGGTGGTAGCACAAGCTACGCACAGAAGT TCCAGGGCAGAGTCACCATGACCAGGGACACGTCCACG AGCACAGTCTACATGGAGCTGAGCAGCCTGAGATCTGA GGACACGGCGGTGTACTACTGCGCCAGAGTCCCTACAT ACAGATACAGCTACTTAGCCTTCGATATCTGGGGTCAG GGTACAATGGTCACCGTCTCCTCA
175	Аминокислотная последовательность ВІІВ-9-1284_VH	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYIMVWVR QAPGQGLEWMGIINPSGGSTSYAQKFQGRVTMTTRDTST STVYMELSSLRSEDТАVYYCАRVPTYRYSYLAFDIWGQ GTMVTVSS
176	Последовательность нуклеиновой кислоты ВІІВ-9- 1284_VH	CAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGGGCTGAGGTGAAGAA GCCTGGGGCCTCAGTGAAGGTTTCCTGCAAGGCATCAG GATACACCTTCACCAGCTACTATATGGTCTGGGTGCGA CAGGCCCCCTGGACAAGGGCTTGAGTGGATGGGAATAAT CAACCCTAGTGGTGGTAGCACAAGCTACGCACAGAAGT

		TCCAGGGCAGAGTCACCATGACCAGGGACACGTCCACG AGCACAGTCTACATGGAGCTGAGCAGCCTGAGATCTGA GGACACGGCGGTGTACTACTGCGCCAGAGTCCCTACAT ACAGATACAGCTACTTAGCCTTCGATATCTGGGGTCAG GGTACAATGGTCACCGTCTCCTCA
177	Аминокислотная последовательность ВІІВ-9-1285_VH	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYIMVWVR QAPGQGLEWMGIINPSGGSTSYAQKFQGRVTMTRDTST STVYMELSSLRSEDTAVYYCARVPTYRYSYLAFDIWGQ GTMVTVSS
178	Последовательность нуклеиновой кислоты ВІІВ-9- 1285_VH	CAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGGGCTGAGGTGAAGAA GCCTGGGGCCTCAGTGAAGGTTTCCTGCAAGGCATCTG GATACACCTTCACCAGCTACTATATGGTCTGGGTGCGA CAGGCCCCCTGGACAAGGGCTTGAGTGGATGGGAATAAT CAACCCTAGTGGTGGTAGCACAAGCTACGCACAGAAGT TCCAGGGCAGAGTCACCATGACCAGGGACACGTCCACG AGCACAGTCTACATGGAGCTGAGCAGCCTGAGATCTGA GGACACGGCGGTGTACTACTGCGCCAGAGTCCCTACAT ACAGATACAGCTACTTAGCCTTCGATATCTGGGGTCAG GGTACAATGGTCACCGTCTCCTCA
179	Аминокислотная последовательность ВІІВ-9-1286_VH	KPGASVKVSCKASGYTFTSYIMVWVRQAPGQGLEWMGI INPSGGSTSYAQKFQGRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRS EDTAVYYCARVPTYRYSYLAFDIWGQGTMVTVSS
180	Последовательность нуклеиновой кислоты ВІІВ-9- 1286_VH	CAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGGGCTGAGGTGAAGAA GCCTGGGGCCTCAGTGAAGGTTTCCTGCAAGGCATCTG GATACACCTTCACCAGCTACTATATGGTCTGGGTGCGA CAGGCCCCCTGGACAAGGGCTTGAGTGGATGGGAATAAT CAACCCTAGTGGTGGTAGCACAAGCTACGCACAGAAGT TCCAGGGCAGAGTCACCATGACCAGGGACACGTCCACG AGCACAGTCTACATGGAGCTGAGCAGCCTGAGATCTGA GGACACGGCGGTGTACTACTGCGCCAGAGTCCCTACAT ACAGATACAGCTACTTAGCCTTCGATATCTGGGGTCAG GGTACAATGGTCACCGTCTCCTCA
181	Аминокислотная последовательность ВІІВ-9-1287_VH	QLQLQESGPGLVKPSSETLSLTCTVSGGSISSSDYYWGW IRQPPGKGLEWIGSIYYSGSTYYNPSLKSRVTISVDTS KNQFSLKLSSVTAADTAVYYCARSPRHKVRGPNWFDPW

		GQGTLLVTVSS
182	Последовательность нуклеиновой кислоты ВІІВ-9- 1287_VH	CAGCTGCAGCTGCAGGAGTCGGGCCCAGGACTGGTGAA GCCTTCGGAGACCCTGTCCCTCACCTGCACTGTCTCTG GTGGCTCCATCAGCAGTAGTGA TACTACTGGGGCTGG ATCCGCCAGCCCCCAGGGAAGGGGCTGGAGTGGATTGG GAGTATCTATTATAGTGGGAGCACCTACTACAACCCGT CCCTCAAGAGTCGAGTCACCATATCCGTAGACACGTCC AAGAACCAGTTCTCCCTGAAGCTGAGTTCTGTGACCGC CGCAGACACGGCGGTGTACTACTGCGCCAGATCACCTA GGCACAAAGTGC GTGGCCCAATTGGTTTGATCCATGG GGACAGGGTACATTGGTCACCGTCTCCTCA
Антитела класса IV – последовательности VH		
183	Аминокислотная последовательность ВІІВ-9-397_VH	QVQLQESGPGLVKPS ETL SLTCAVSGYSISSGYWAWI RQPPGKGLEWIGSIYHSGSTYYNPSLKSRVTISVDTSK NQFSLKLSSVTAADTAVYYCARDVWYVGGFDPWGQGT L VTVSS
184	Последовательность нуклеиновой кислоты ВІІВ-9- 397_VH	CAGGTGCAGCTGCAGGAGTCGGGCCCAGGACTGGTGAA GCCTTCGGAGACCCTGTCCCTCACCTGCGCTGTCTCTG GTTACTCCATCAGCAGTGGTTACTACTGGGCTTGGATC CGGCAGCCCCCAGGGAAGGGGCTGGAGTGGATTGGGAG TATCTATCATAGTGGGAGCACCTACTACAACCCGTCCC TCAAGAGTCGAGTCACCATATCAGTAGACACGTCCAAG AACCAGTTCTCCCTGAAGCTGAGTTCTGTGACCGCCGC AGACACGGCGGTGTACTACTGCGCCAGAGATGTGTGGT ACGTCGGCGGTTTCGATCCCTGGGGACAGGGTACATTG GTCACCGTCTCCTCA
185	Аминокислотная последовательность ВІІВ-9-578_VH	QLQLQESGPGLVKPS ETL SLTCTVSGGISSSSYWGW IRQPPGKGLEWIGSISYSGSTYYNPSLKSRVTISVDTS KNQFSLKLSSVTAADTAVYYCARDKYQDYSFDIWGQGT M VTVSS
186	Последовательность нуклеиновой кислоты ВІІВ-9- 578_VH	CAGCTGCAGCTGCAGGAGTCGGGCCCAGGACTGGTGAA GCCTTCGGAGACCCTGTCCCTCACCTGCACTGTCTCTG GTGGCTCCATCAGCAGTAGTAGTTACTACTGGGGCTGG ATCCGCCAGCCCCCAGGGAAGGGGCTGGAGTGGATTGG GAGTATCTCCTATAGTGGGAGCACCTACTACAACCCGT

		CCCTCAAGAGTCGAGTCACCATATCCGTAGACACGTCC AAGAACCAGTTCTCCCTGAAGCTGAGTTCTGTGACCGC CGCAGACACGGCGGTGTACTACTGCGCTAGAGATAAGT ACCAAGACTATTTCATTCGACATATGGGGTCAGGGTACA ATGGTCACCGTCTCCTCA
187	Аминокислотная последовательность BIIB-9-631_VH	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYMHWVR QAPGQGLEWMGIINPSGGSTSYAQKFQGRVTMTRDTST STVYMELSSLRSEDTAVYYCARAENRGDYEAWGQGT TVSS
188	Последовательность нуклеиновой кислоты BIIB-9- 631_VH	CAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGGGCTGAGGTGAAGAA GCCTGGGGCCTCAGTGAAGGTTTCCTGCAAGGCATCTG GATACACCTTCACCAGCTACTATATGCACTGGGTGCGA CAGGCCCCCTGGACAAGGGCTTGAGTGGATGGGAATAAT CAACCCTAGTGGTGGTAGCACAAGCTACGCACAGAAGT TCCAGGGCAGAGTCACCATGACCAGGGACACGTCCACG AGCACAGTCTACATGGAGCTGAGCAGCCTGAGATCTGA GGACACGGCGGTGTACTACTGCGCCAGAGCCGAGAACA GAGGAGACTACGAGGCATGGGGACAGGGTACATTGGTC ACCGTCTCCTCA
189	Аминокислотная последовательность BIIB-9-612_VH	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYMHWVR QAPGQGLEWMGIINPSGGSTSYAQKFQGRVTMTRDTST STVYMELSSLRSEDTAVYYCARDAGYHWHYGMVWGQGT TVTVSS
190	Последовательность нуклеиновой кислоты BIIB-9- 612_VH	CAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGGGCTGAGGTGAAGAA GCCTGGGGCCTCAGTGAAGGTTTCCTGCAAGGCATCTG GATACACCTTCACCAGCTACTATATGCACTGGGTGCGA CAGGCCCCCTGGACAAGGGCTTGAGTGGATGGGAATAAT CAACCCTAGTGGTGGTAGCACAAGCTACGCACAGAAGT TCCAGGGCAGAGTCACCATGACCAGGGACACGTCCACG AGCACAGTCTACATGGAGCTGAGCAGCCTGAGATCTGA GGACACGGCGGTGTACTACTGCGCCAGAGACGCAGGAT ACCACTGGTACGGAATGGACGTATGGGGCCAGGGAACA ACTGTCACCGTCTCCTCA
Антитела класса I – последовательности VL		
191	Аминокислотная	DIQMTQSPSSVSASVGDRVITITCRASQGISSWLAWYQQ

	последовательность BIIB-9-605_VL	KPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTIS SLQPEDFATYYCQQADVFPFTFGGGTKVEIK
192	Последовательность нуклеиновой кислоты BIIB-9- 605_VL	GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCTTCCGTGTCTGC ATCTGTAGGAGACAGAGTCACCATCACTTGTCGGGCGA GTCAGGGTATTAGCAGCTGGTTAGCCTGGTATCAGCAG AAACCAGGGAAAGCCCCTAAGCTCCTGATCTATGCTGC ATCCAGTTTGCAAAGTGGGGTCCCATCAAGGTTAGCG GCAGTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGC AGCCTGCAGCCTGAAGATTTTGCAACTTATTACTGTCA GCAGGCAGACGTCTTCCCTTTCACTTTTGCGGAGGGGA CCAAGGTTGAGATCAAA
193	Аминокислотная последовательность BIIB-9-475_VL	DIQMTQSPSSLSASVGDRVITITCQASQDITNYLNWYQQ KPGKAPKLLIYDASNLETGVPSRFSGSGSGTDFFTIS SLQPEDIATYYCQQSSNFPLTFGGGTKVEIK
194	Последовательность нуклеиновой кислоты BIIB-9- 475_VL	GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGC ATCTGTAGGAGACAGAGTCACCATCACTTGCCAGGCGA GTCAGGACATTACCAACTATTTAAATTGGTATCAGCAG AAACCAGGGAAAGCCCCTAAGCTCCTGATCTACGATGC ATCCAATTTGGAAACAGGGGTCCCATCAAGGTTAGTG GAAGTGGATCTGGGACAGATTTTACTTTACCATCAGC AGCCTGCAGCCTGAAGATATTGCAACATATTACTGTCA GCAGTCCTCCAATTTCCCTCTCACTTTTGCGGAGGGGA CCAAGGTTGAGATCAAA
195	Аминокислотная последовательность BIIB-9-477_VL	EIVMTQSPATLSVSPGERATLSCRASQSVSSSLAWYQQ KPGQAPRLLIFGASTRATGIPARFSGSGSGTEFTLTIS SLQSEDFAVYYCQQDVNWPITFGGGTKVEIK
196	Последовательность нуклеиновой кислоты BIIB-9- 477_VL	GAAATAGTGATGACGCAGTCTCCAGCCACCCTGTCTGT GTCTCCAGGGGAAAGAGCCACCCTCTCCTGCAGGGCCA GTCAGAGTGTTAGCAGCAGCTTAGCCTGGTACCAGCAG AAACCTGGCCAGGCTCCCAGGCTCCTCATCTTTGGTGC ATCCACCAGGGCCACTGGTATCCCAGCCAGGTTAGTG GCAGTGGGTCTGGGACAGAGTTCACTCTCACCATCAGC AGCCTGCAGTCTGAAGATTTTGCAAGTTTATTACTGTCA GCAGGACGTCAATTGGCCTATCACTTTTGCGGAGGGGA CCAAGGTTGAGATCAAA

197	Аминокислотная последовательность BIIB-9-479_VL	DIQMTQSPSTLSASVGDRVITITCRASQSISSWLAWYQQ KPGKAPKLLIYKASSLESGVPSRFSGSGSGTEFTLTIS SLQPDDEFATYYCQQYRILSPTFGGGTKVEIK
198	Последовательность нуклеиновой кислоты BIIB-9- 479_VL	GACATCCAGATGACCCAGTCTCCTTCCACCCTGTCTGC ATCTGTAGGAGACAGAGTCACCATCACTTGCCGGGCCA GTCAGAGTATTAGTAGCTGGTTGGCCTGGTATCAGCAG AAACCAGGGAAAGCCCCTAAGCTCCTGATCTATAAAGC CTCCAGTTTGGAAAGTGGGGTCCCATCAAGGTTCAGCG GCAGTGGATCTGGGACAGAATTCACTCTCACCATCAGC AGCCTGCAGCCTGATGATTTTGCAACTTATTACTGCCA GCAGTACCGCATCCTCTCTCCTACTTTTGGCGGAGGGGA CCAAGGTTGAGATCAAA
199	Аминокислотная последовательность BIIB-9-480_VL	DIVMTQSPLSLPVTPGEPASISCRSSQSLLYSNGYNYL DWYLQKPGQSPQLLIYLGSNRASGVDPDRFSGSGSGTDF TLKISRVEAEDVGVYYCMQARQPPWTFGGGTKVEIK
200	Последовательность нуклеиновой кислоты BIIB-9- 480_VL	GATATTGTGATGACTCAGTCTCCACTCTCCCTGCCCCGT CACCCCTGGAGAGCCGGCCTCCATCTCCTGCAGGTCTA GTCAGAGCCTCCTGTATAGTAATGGATACAACCTATTTG GATTGGTACCTGCAGAAGCCAGGGCAGTCTCCACAGCT CCTGATCTATTTGGGTTCTAATCGGGCCTCCGGGGTCC CTGACAGGTTCAAGTGGCAGTGGATCAGGCACAGATTTT AACTGAAAATCAGCAGAGTGGAGGCTGAGGATGTTGG GGTTTATTACTGCATGCAGGCACGACAGCCCCCTTGA CTTTTGGCGGAGGGACCAAGGTTGAGATCAAA
201	Аминокислотная последовательность BIIB-9-558_VL	DIQMTQSPSTLSASVGDRVITITCRASQSIGSWLAWYQQ KPGKAPKLLIYKASSLESGVPSRFSGSGSGTEFTLTIS SLQPDDEFATYYCQQAGSYSFTFGGGTKVEIK
202	Последовательность нуклеиновой кислоты BIIB-9- 558_VL	GACATCCAGATGACCCAGTCTCCTTCCACCCTGTCTGC ATCTGTAGGAGACAGAGTCACCATCACTTGCCGGGCCA GTCAGAGTATTGGTAGCTGGTTGGCCTGGTATCAGCAG AAACCAGGGAAAGCCCCTAAGCTCCTGATCTATAAAGC CTCCAGTTTGGAAAGTGGGGTCCCATCAAGGTTCAGCG GCAGTGGATCTGGGACAGAATTCACTCTCACCATCAGC AGCCTGCAGCCTGATGATTTTGCAACTTATTACTGCCA GCAGGCCGGAAGCTACTCTTTCACTTTTGGCGGAGGGGA

		CCAAGGTTGAGATCAAA
203	Аминокислотная последовательность BIIB-9-414_VL	DIQMTQSPSSVSASVGDRVITITCRASQGISSWLAWYQQ KPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTIS SLQPEDFATYYCQQGDVFPFTFGGGTKVEIK
204	Последовательность нуклеиновой кислоты BIIB-9- 414_VL	GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCTTCCGTGTCTGC ATCTGTAGGAGACAGAGTCACCATCACTTGTCGGGCGA GTCAGGGTATTAGCAGCTGGTTAGCCTGGTATCAGCAG AAACCAGGGAAAGCCCCTAAGCTCCTGATCTATGCTGC ATCCAGTTTGCAAAGTGGGGTCCCATCAAGGTTAGCG GCAGTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGC AGCCTGCAGCCTGAAGATTTTGCAACTTATTACTGTCA GCAGGGAGACGTCTTCCCTTTCACTTTTGCGGAGGGGA CCAAGGTTGAGATCAAA
205	Аминокислотная последовательность BIIB-9-415_VL	DIQMTQSPSSVSASVGDRVITITCRASQGIDSWLAWYQQ KPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTIS SLQPEDFATYYCQQGDAFPFTFGGGTKVEIK
206	Последовательность нуклеиновой кислоты BIIB-9- 415_VL	GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCTTCCGTGTCTGC ATCTGTAGGAGACAGAGTCACCATCACTTGTCGGGCGA GTCAGGGTATTGACAGCTGGTTAGCCTGGTATCAGCAG AAACCAGGGAAAGCCCCTAAGCTCCTGATCTATGCTGC ATCCAGTTTGCAAAGTGGGGTCCCATCAAGGTTAGCG GCAGTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGC AGCCTGCAGCCTGAAGATTTTGCAACTTATTACTGTCA GCAGGGAGACGCCTTCCCTTTCACTTTTGCGGAGGGGA CCAAGGTTGAGATCAAA
207	Аминокислотная последовательность BIIB-9-425_VL	EIVLTQSPGTLSSLSPGERATLSCRASQSVSSDYLAWYQ QKPGQAPRLLIYGASSRATGIPDRFSGSGSGTDFTLT SRLEPEDFAVYYCQQYDSHPYTFGGGTKVEIK
208	Последовательность нуклеиновой кислоты BIIB-9- 425_VL	GAAATTGTGTTGACGCAGTCTCCAGGCACCCTGTCTTT GTCTCCAGGGGAAAGAGCCACCCTCTCCTGCAGGGCCA GTCAGAGTGTTAGCAGCGACTACTTAGCCTGGTACCAG CAGAAACCTGGCCAGGCTCCCAGGCTCCTCATCTATGG TGCATCCAGCAGGGCCACTGGCATCCCAGACAGGTTCA GTGGCAGTGGGTCTGGGACAGACTTCACTCTCACCATC AGCAGACTGGAGCCTGAAGATTTTGCACTGTATTACTG

		TCAGCAGTACGACAGTCACCCTTACACTTTTGGCGGAG GGACCAAGGTTGAGATCAAA
209	Аминокислотная последовательность BIIB-9-440_VL	DIVMTQSPDSLAVSLGERATINCKSSQSVLYSSNNKNY LAWYQQKPGQPPLKLLIYWASTRESGVPDRFSGSGSGTD FTLTISLQAEDVAVYYCQQYALDPPTFGGGTKVEIK
210	Последовательность нуклеиновой кислоты BIIB-9- 440_VL	GACATCGTGATGACCCAGTCTCCAGACTCCCTGGCTGT GTCTCTGGGCGAGAGGGCCACCATCAACTGCAAGTCCA GCCAGAGTGTTTTATACAGCTCCAACAATAAGAACTAC TTAGCTTGGTACCAGCAGAAACCAGGACAGCCTCCTAA GCTGCTCATTTACTGGGCATCTACCCGGGAATCCGGGG TCCCTGACCGATTTCAGTGGCAGCGGGTCTGGGACAGAT TTCCTCTCACCATCAGCAGCCTGCAGGCTGAAGATGT GGCAGTTTATTACTGTCAGCAGTACGCCCTCGACCCTC CTACTTTTGGCGGAGGGACCAAGGTTGAGATCAAA
211	Аминокислотная последовательность BIIB-9-452_VL	EIVMTQSPATLSVSPGERATLSCRASQSVSSNLAWYQQ KPGQAPRLLIYGASTRATGIPARFSGSGSGTEFTLTIS SLQSEDFAVYYCQQANNFPPTFGGGTKVEIK
212	Последовательность нуклеиновой кислоты BIIB-9- 452_VL	GAAATAGTGATGACGCAGTCTCCAGCCACCCTGTCTGT GTCTCCAGGGGAAAGAGCCACCCTCTCCTGCAGGGCCA GTCAGAGTGTTAGCAGCAACTTAGCCTGGTACCAGCAG AAACCTGGCCAGGCTCCCAGGCTCCTCATCTATGGTGC ATCCACCAGGGCCACTGGTATCCCAGCCAGGTTTCAGTG GCAGTGGGTCTGGGACAGAGTTCACTCTCACCATCAGC AGCCTGCAGTCTGAAGATTTTGCAGTTTATTACTGTCA GCAGGCCAATAATTTCCCTTTCACTTTTGGCGGAGGGA CCAAGGTTGAGATCAAA
213	Аминокислотная последовательность BIIB-9-460_VL	EIVMTQSPATLSVSPGERATLSCRASQSVSSNLAWYQQ KPGQAPRLLIYGASTRATGIPARFSGSGSGTEFTLTIS SLQSEDFAVYYCQQHDNFPPTFGGGTKVEIK
214	Последовательность нуклеиновой кислоты BIIB-9- 460_VL	GAAATAGTGATGACGCAGTCTCCAGCCACCCTGTCTGT GTCTCCAGGGGAAAGAGCCACCCTCTCCTGCAGGGCCA GTCAGAGTGTTAGCAGCAACTTAGCCTGGTACCAGCAG AAACCTGGCCAGGCTCCCAGGCTCCTCATCTATGGTGC ATCCACCAGGGCCACTGGTATCCCAGCCAGGTTTCAGTG GCAGTGGGTCTGGGACAGAGTTCACTCTCACCATCAGC

		AGCCTGCAGTCTGAAGATTTTGCAGTTTATTACTGTCA GCAGCACGACAATTTCCCTTTCACTTTTGGCGGAGGGA CCAAGGTTGAGATCAAA
215	Аминокислотная последовательность ВІІВ-9-461_VL	EIVMTQSPATLSVSPGERATLSCRASQSVSSSLAWYQQ KPGQAPRLLIYGASTRATGIPARFSGSGSGTEFTLTIS SLQSEDFAVYYCQQHHHPPTFGGGTKVEIK
216	Последовательность нуклеиновой кислоты ВІІВ-9- 461_VL	GAAATAGTGATGACGCAGTCTCCAGCCACCCTGTCTGT GTCTCCAGGGGAAAGAGCCACCCTCTCCTGCAGGGCCA GTCAGAGTGTTAGCAGCAGCTTAGCCTGGTACCAGCAG AAACCTGGCCAGGCTCCCAGGCTCCTCATCTATGGTGC ATCCACCAGGGCCACTGGTATCCCAGCCAGGTTTCAGTG GCAGTGGGTCTGGGACAGAGTTCACTCTCACCATCAGC AGCCTGCAGTCTGAAGATTTTGCAGTTTATTACTGTCA GCAGCACCACTGGCCTCCTACTTTTGGCGGAGGGA CCAAGGTTGAGATCAAA
217	Аминокислотная последовательность ВІІВ-9-465_VL	DIQMTQSPSTLSASVGDRVITITCRASQSINSLAWYQQ KPGKAPKLLISDASSLESGVPSRFSGSGSGTEFTLTIS SLQPDDEFATYYCQQYEIIFPPTFGGGTKVEIK
218	Последовательность нуклеиновой кислоты ВІІВ-9- 465_VL	GACATCCAGATGACCCAGTCTCCTTCCACCCTGTCTGC ATCTGTAGGAGACAGAGTCACCATCACTTGCCGGGGCCA GTCAGAGTATTAATAGCTGGTTGGCCTGGTATCAGCAG AAACCAGGGAAAGCCCCTAAGCTCCTGATCTCCGATGC CTCCAGTTTGGAAAGTGGGGTCCCATCAAGGTTTCAGCG GCAGTGGATCTGGGACAGAATTCCTCTCACCATCAGC AGCCTGCAGCCTGATGATTTTGCAACTTATTACTGCCA GCAGTACGAAATCTTCCCTTTCACTTTTGGCGGAGGGA CCAAGGTTGAGATCAAA
219	Аминокислотная последовательность ВІВ-4-564_VL	DIQMTQSPSSLSASVGDRVITITCRASQSISSYLNWYQQ KPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTIS SLQPEDFATYYCQQSVAVPPTFGGGTKVEIK
220	Последовательность нуклеиновой кислоты ВІІВ-9- 564_VL	GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGC ATCTGTAGGAGACAGAGTCACCATCACTTGCCGGGGCAA GTCAGAGCATTAGCAGCTATTTAAATTGGTATCAGCAG AAACCAGGGAAAGCCCCTAAGCTCCTGATCTATGCTGC ATCCAGTTTGCAAAGTGGGGTCCCATCAAGGTTTCAGTG

		GCAGTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGC AGTCTGCAACCTGAAGATTTTGCAACTTACTACTGTCA GCAAAGCGTCGCCGTCCCTCCTACTTTTGGCGGAGGGA CCAAGGTTGAGATCAAA
221	Аминокислотная последовательность BIIB-9-484_VL	DIQMTQSPSSLSASVGDRVITITCQASQDIANYLNWYQQ KPGKAPKLLIYDASNLETGVPSRFSGSGSGTDFTFTIS SLQPEDIATYYCQQYANFPYTFGGGTKVEIK
222	Последовательность нуклеиновой кислоты BIIB-9- 484_VL	GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGC ATCTGTAGGAGACAGAGTCACCATCACTTGCCAGGCGA GTCAGGACATTGCCAACTATTTAAATTGGTATCAGCAG AAACCAGGGAAAGCCCCTAAGCTCCTGATCTACGATGC ATCCAATTTGGAAACAGGGGTCCCATCAAGGTTCAAGTG GAAGTGGATCTGGGACAGATTTTACTTTTACCATCAGC AGCCTGCAGCCTGAAGATATTGCAACATATTACTGTCA GCAGTACGCCAACTTCCCTTACACTTTTGGCGGAGGGA CCAAGGTTGAGATCAAA
223	Аминокислотная последовательность BIIB-9-469_VL	EIVMTQSPATLSVSPGERATLSCRASQSVSSNLAWYQQ KPGQAPRLLIFGASTRATGIPARFSGSGSGTEFTLTIS SLQSEDFAVYYCQQSNNFPFTFGGGTKVEIK
224	Последовательность нуклеиновой кислоты BIIB-9- 469_VL	GAAATAGTGATGACGCAGTCTCCAGCCACCCTGTCTGT GTCTCCAGGGGAAAGAGCCACCCTCTCCTGCAGGGCCA GTCAGAGTGTTAGCAGCAACTTAGCCTGGTACCAGCAG AAACCTGGCCAGGCTCCCAGGCTCCTCATCTTTGGTGC ATCCACCAGGGCCACTGGTATCCAGCCAGGTTCAAGTG GCAGTGGGTCTGGGACAGAGTTCACTCTCACCATCAGC AGCCTGCAGTCTGAAGATTTTGCAGTTTATTACTGTCA GCAGTCCAATAATTTCCCTTTCACTTTTGGCGGAGGGA CCAAGGTTGAGATCAAA
225	Аминокислотная последовательность BIIB-9-566_VL	EIVMTQSPATLSVSPGERATLSCRASQSVSSSLAWYQQ KPGQAPRLLIYGASTRATGIPARFSGSGSGTEFTLTIS SLQSEDFAVYYCQQHDNWPPTFGGGTKVEIK
226	Последовательность нуклеиновой кислоты BIIB-9- 566_VL	GAAATAGTGATGACGCAGTCTCCAGCCACCCTGTCTGT GTCTCCAGGGGAAAGAGCCACCCTCTCCTGCAGGGCCA GTCAGAGTGTTAGCAGCAGCTTAGCCTGGTACCAGCAG AAACCTGGCCAGGCTCCCAGGCTCCTCATCTATGGTGC

		ATCCACCAGGGCCACTGGTATCCCAGCCAGGTTTCAGTG GCAGTGGGTCTGGGACAGAGTTCACTCTCACCATCAGC AGCCTGCAGTCTGAAGATTTTGCAGTTTATTACTGTCA GCAGCACGACAATTGGCCTCCTACTTTTGGCGGAGGGA CCAAGGTTGAGATCAAA
227	Аминокислотная последовательность BIIB-9-567_VL	DIQMTQSPSTLSASVGDRVITITCRASQSISSWLAWYQQ KPGKAPKLLIYDASSLESGVPSRFSGSGSGTEFTLTIS SLQPDDFATYYCQQYRIYSPTFGGGTKVEIK
228	Последовательность нуклеиновой кислоты BIIB-9- 567_VL	GACATCCAGATGACCCAGTCTCCTTCCACCCTGTCTGC ATCTGTAGGAGACAGAGTCACCATCACTTGCCGGGCCA GTCAGAGTATTAGTAGCTGGTTGGCCTGGTATCAGCAG AAACCAGGGAAAGCCCCTAAGCTCCTGATCTATGATGC CTCCAGTTTGGAAAGTGGGGTCCCATCAAGGTTTCAGCG GCAGTGGATCTGGGACAGAATTCCTCTCACCATCAGC AGCCTGCAGCCTGATGATTTTGCAACTTATTACTGCCA GCAGTACAGAATCTACTCTCCTACTTTTGGCGGAGGGA CCAAGGTTGAGATCAAA
229	Аминокислотная последовательность BIIB-9-569_VL	DIQMTQSPSSLSASVGDRVITITCQASQDISNYLNWYQQ KPGKAPKLLIYDASNLATGVPSRFSGSGSGTDFTFTIS SLQPEDIATYYCQQADDFPFTFGGGTKVEIK
230	Последовательность нуклеиновой кислоты BIIB-9- 569_VL	GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGC ATCTGTAGGAGACAGAGTCACCATCACTTGCCAGGCGA GTCAGGACATTAGCAACTATTTAAATTGGTATCAGCAG AAACCAGGGAAAGCCCCTAAGCTCCTGATCTACGATGC ATCCAATTTGGCAACAGGGGTCCCATCAAGGTTTCAGTG GAAGTGGATCTGGGACAGATTTTACTTTTACCATCAGC AGCCTGCAGCCTGAAGATATTGCAACATATTACTGTCA GCAGGCCGATGACTTCCCTTTCACTTTTGGCGGAGGGA CCAAGGTTGAGATCAAA
231	Аминокислотная последовательность BIIB-9-588_VL	EIVMTQSPATLSVSPGERATLSCRASQSVSSNLAWYQQ KPGQAPRLLIYGASTRATGIPARFSGSGSGTEFTLTIS SLQSEDFAVYYCQQAYNWPFTFGGGTKVEIK
232	Последовательность нуклеиновой кислоты BIIB-9-	GAAATAGTGATGACGCAGTCTCCAGCCACCCTGTCTGT GTCTCCAGGGGAAAGAGCCACCCTCTCCTGCAGGGCCA GTCAGAGTGTTAGCAGCAACTTAGCCTGGTACCAGCAG

	588_VL	AAACCTGGCCAGGCTCCCAGGCTCCTCATCTATGGTGC ATCCACCAGGGCCACTGGTATCCCAGCCAGGTTCAAGTG GCAGTGGGTCTGGGACAGAGTTCACTCTCACCATCAGC AGCCTGCAGTCTGAAGATTTTGCAGTTTATTACTGTCA GCAGGCCTACAATTGGCCTTTCACTTTTGGCGGAGGGA CCAAGGTTGAGATCAAA
233	Аминокислотная последовательность ВІІВ-9-611_VL	EIVMTQSPATLSVSPGERATLSCRASQSVSSNLAWYQQ KPGQAPRLLIYGASTRATGIPARFSGSGSGTEFTLTIS SLQSEDFAVYYCQQDNIHPYTFGGGTKVEIK
234	Последовательность нуклеиновой кислоты ВІІВ-9- 611_VL	GAAATAGTGATGACGCAGTCTCCAGCCACCCTGTCTGT GTCTCCAGGGGAAAGAGCCACCCTCTCCTGCAGGGCCA GTCAGAGTGTTAGCAGCAACTTAGCCTGGTACCAGCAG AAACCTGGCCAGGCTCCCAGGCTCCTCATCTATGGTGC ATCCACCAGGGCCACTGGTATCCCAGCCAGGTTCAAGTG GCAGTGGGTCTGGGACAGAGTTCACTCTCACCATCAGC AGCCTGCAGTCTGAAGATTTTGCAGTTTATTACTGTCA GCAGGACAATATCCACCCTTACACTTTTGGCGGAGGGA CCAAGGTTGAGATCAAA
235	Аминокислотная последовательность ВІІВ-9-619_VL	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSSYLAWYQQ KPGQAPRLLIYDASNRATGIPARFSGSGSGTDFTLTIS SLEPEDFAVYYCQQRDNPFTFGGGTKVEIK
236	Последовательность нуклеиновой кислоты ВІІВ-9- 619_VL	GAAATTGTGTTGACACAGTCTCCAGCCACCCTGTCTTT GTCTCCAGGGGAAAGAGCCACCCTCTCCTGCAGGGCCA GTCAGAGTGTTAGCAGCTACTTAGCCTGGTACCAACAG AAACCTGGCCAGGCTCCCAGGCTCCTCATCTATGATGC ATCCAACAGGGCCACTGGCATCCCAGCCAGGTTCAAGTG GCAGTGGGTCTGGGACAGACTTCACTCTCACCATCAGC AGCCTAGAGCCTGAAGATTTTGCAGTTTATTACTGTCA GCAGAGAGACAACCTGGCCTTTCACTTTTGGCGGAGGGA CCAAGGTTGAGATCAAA
237	Аминокислотная последовательность ВІІВ-9-626_VL	DIQMTQSPSTLSASVGRVTITCRASQSISSWLAWYQQ KPGKAPKLLIYKASSLESGVPSRFSGSGSGTEFTLTIS SLQPDDFATYYCQQDGSYPPLTFGGGTKVEIK
238	Последовательность нуклеиновой	GACATCCAGATGACCCAGTCTCCTTCCACCCTGTCTGC ATCTGTAGGAGACAGAGTCACCATCACTTGCCGGGGCCA

	кислоты ВІІВ-9-626_VL	GTCAGAGTATTAGTAGCTGGTTGGCCTGGTATCAGCAG AAACCAGGGAAAGCCCCTAAGCTCCTGATCTATAAAGC CTCCAGTTTGGAAAGTGGGGTCCCATCAAGGTTTCAGCG GCAGTGGATCTGGGACAGAATTCACCTCTCACCATCAGC AGCCTGCAGCCTGATGATTTTGCAACTTATTACTGCCA GCAGGACGGAAGTTACCCTCCTCTCACTTTTGGCGGAG GGACCAAGGTTGAGATCAAA
239	Аминокислотная последовательность ВІІВ-9-883_VL	DIQMTQSPSSLSASVGDRVITITCQASQDITNYLNWYQQ KPGKAPKLLIYDASNLETGVPSRFSGSGSGTDFTFTIS SLQPEDIATYYCQQADHFPFTFGGGTKVEIK
240	Последовательность нуклеиновой кислоты ВІІВ-9-883_VL	GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGC ATCTGTAGGAGACAGAGTCACCATCACTTGCCAGGCGA GTCAGGACATTACCAACTATTTAAATTGGTATCAGCAG AAACCAGGGAAAGCCCCTAAGCTCCTGATCTACGATGC ATCCAATTTGGAAACAGGGGTCCCATCAAGGTTTCAGTG GAAGTGGATCTGGGACAGATTTTACTTTTACCATCAGC AGCCTGCAGCCTGAAGATATTGCAACATATTACTGTCA GCAGGCCGATCACTTCCCTTTCACTTTTGGCGGAGGGA CCAAGGTTGAGATCAAA
241	Аминокислотная последовательность ВІІВ-9-419_VL	EIVMTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSSYLAWYQQ KPGQAPRLLIYDSSNRATGIPARFSGSGSGTDFTLTIS SLEPEDFAVYYCQQVSTHPYTFGGGTKVEIK
242	Последовательность нуклеиновой кислоты ВІІВ-9-419_VL	GAAATTGTGATGACACAGTCTCCAGCCACCCTGTCTTT GTCTCCAGGGGAAAGAGCCACCCTCTCCTGCAGGGCCA GTCAGAGTGTTAGCAGCTACTTAGCCTGGTACCAACAG AAACCTGGCCAGGCTCCCAGGCTCCTCATCTATGATTC ATCCAACAGGGCCACTGGCATCCAGCCAGGTTTCAGTG GCAGTGGGTCTGGGACAGACTTCACTCTCACCATCAGC AGCCTAGAGCCTGAAGATTTTGAGTTTATTACTGTCA GCAGGTCAGTACCCACCCTTACACTTTTGGCGGAGGGA CCAAGGTTGAGATCAAA
243	Аминокислотная последовательность ВІІВ-9-451_VL	DIVMTQSPDSLAVSLGERATINCKSSQSVLYSSNNKNY LAWYQQKPGQPPLLIYWASTRESGVPDRFSGSGSGTD FTLTISLQAEDVAVYYCQQYYFPPWTFGGGTKVEIK
244	Последовательность	GACATCGTGATGACCCAGTCTCCAGACTCCCTGGCTGT

	нуклеиновой кислоты ВІІВ-9- 451_VL	GTCTCTGGGCGAGAGGGCCACCATCAACTGCAAGTCCA GCCAGAGTGTTTTATACAGCTCCAACAATAAGAACTAC TTAGCTTGGTACCAGCAGAAACCAGGACAGCCTCCTAA GCTGCTCATTTACTGGGCATCTACCCGGGAATCCGGGG TCCCTGACCGATTCAAGTGGCAGCGGGTCTGGGACAGAT TTCACCTCTACCATCAGCAGCCTGCAGGCTGAAGATGT GGCAGTTTATTACTGTCAGCAGTACTACTTCCCCCCTT GGACTTTTGGCGGAGGGACCAAGGTTGAGATCAAA
245	Аминокислотная последовательность ВІІВ-9-473_VL	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSSYLAWYQQ KPGQAPRLLIYDASNRTGIPARFSGSGSGTDFTLTIS SLEPEDFAVYYCQQRSFLPYTFGGGTKVEIK
246	Последовательность нуклеиновой кислоты ВІІВ-9- 473_VL	GAAATTGTGTTGACACAGTCTCCAGCCACCCTGTCTTT GTCTCCAGGGGAAAGAGCCACCCTCTCCTGCAGGGCCA GTCAGAGTGTTAGCAGCTACTTAGCCTGGTACCAACAG AAACCTGGCCAGGCTCCCAGGCTCCTCATCTATGATGC ATCCAACAGGGCCACTGGCATCCCAGCCAGGTTCAAGTG GCAGTGGGTCTGGGACAGACTTCACTCTCACCATCAGC AGCCTAGAGCCTGAAGATTTTGCAGTTTATTACTGTCA GCAGAGAAGTTTCCTCCCTTACACTTTTGGCGGAGGGGA CCAAGGTTGAGATCAAA
247	Аминокислотная последовательность ВІІВ-9-565_VL	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSSYLAWYQQ KPGQAPRLLIYDASNRTGIPARFSGSGSGTDFTLTIS SLEPEDFAVYYCQQDSNLPFTFGGGGTKVEIK
248	Последовательность нуклеиновой кислоты ВІІВ-9- 565_VL	GAAATTGTGTTGACACAGTCTCCAGCCACCCTGTCTTT GTCTCCAGGGGAAAGAGCCACCCTCTCCTGCAGGGCCA GTCAGAGTGTTAGCAGCTACTTAGCCTGGTACCAACAG AAACCTGGCCAGGCTCCCAGGCTCCTCATCTATGATGC ATCCAACAGGGCCACTGGCATCCCAGCCAGGTTCAAGTG GCAGTGGGTCTGGGACAGACTTCACTCTCACCATCAGC AGCCTAGAGCCTGAAGATTTTGCAGTTTATTACTGTCA GCAGGACAGTAATCTCCCTTTCACTTTTGGCGGAGGGGA CCAAGGTTGAGATCAAA
249	Аминокислотная последовательность ВІІВ-9-573_VL	EIVLTQSPGTLTLSPGERATLSCRASQSVSSSFLAWYQ QKPGQAPRLLIYGASSRATGIPDRFSGSGSGTDFTLT SRLEPEDFAVYYCQQSHSPPYTFGGGTKVEIK

250	Последовательность нуклеиновой кислоты ВІІВ-9- 573_VL	GAAATTGTGTTGACGCAGTCTCCAGGCACCCTGTCTTT GTCTCCAGGGGAAAGAGCCACCCTCTCCTGCAGGGCCA GTCAGAGTGTTAGCAGCAGCTTCTTAGCCTGGTACCAG CAGAAACCTGGCCAGGCTCCCAGGCTCCTCATCTATGG TGCATCCAGCAGGGCCACTGGCATCCCAGACAGGTTCA GTGGCAGTGGGTCTGGGACAGACTTCACTCTCACCATC AGCAGACTGGAGCCTGAAGATTTTGCAGTGTATTACTG TCAGCAGTCCCACAGTCCCCCTTACACTTTTGGCGGAG GGACCAAGGTTGAGATCAAA
251	Аминокислотная последовательность ВІІВ-9-579_VL	DIQMTQSPSSLSASVGDRVITITCRASQSISSYLNWYQQ KPGKAPKLLIYGASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTIS SLQPEDFATYYCQQAFSFPFTFGGGTKVEIK
252	Последовательность нуклеиновой кислоты ВІІВ-9- 579_VL	GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGC ATCTGTAGGAGACAGAGTCACCATCACTTGCCGGGCAA GTCAGAGCATTAGCAGCTATTTAAATTGGTATCAGCAG AAACCAGGGAAAGCCCCTAAGCTCCTGATCTATGGTGC ATCCAGTTTGCAAAGTGGGGTCCCATCAAGGTTCAAGTG GCAGTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGC AGTCTGCAACCTGAAGATTTTGCAACTTACTACTGTCA GCAAGCATTCAAGTTTCCCTTTCACTTTTGGCGGAGGGA CCAAGGTTGAGATCAAA
253	Аминокислотная последовательность ВІІВ-9-581_VL	DIQMTQSPSSLSASVGDRVITITCRASQSISSYLNWYQQ KPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTIS SLQPEDFATYYCQQSDLFPFTFGGGTKVEIK
254	Последовательность нуклеиновой кислоты ВІІВ-9- 581_VL	GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGC ATCTGTAGGAGACAGAGTCACCATCACTTGCCGGGCAA GTCAGAGCATTAGCAGCTATTTAAATTGGTATCAGCAG AAACCAGGGAAAGCCCCTAAGCTCCTGATCTATGCTGC ATCCAGTTTGCAAAGTGGGGTCCCATCAAGGTTCAAGTG GCAGTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGC AGTCTGCAACCTGAAGATTTTGCAACTTACTACTGTCA GCAAAGCGACCTCTTCCCTTTCACTTTTGGCGGAGGGA CCAAGGTTGAGATCAAA
255	Аминокислотная последовательность	DIQMTQSPSSLSASVGDRVITITCQASQDISNYLNWYQQ KPGKAPKLLIYDASNLETGVPSRFSGSGSGTDFTFTIS

	ВІІВ-9-582_VL	SLQPEDIATYYCQQADILPPTFGGGTKVEIK
256	Последовательность нуклеиновой кислоты ВІІВ-9- 582_VL	GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGC ATCTGTAGGAGACAGAGTCACCATCACTTGCCAGGCGA GTCAGGACATTAGCAACTATTTAAATTGGTATCAGCAG AAACCAGGGAAAGCCCCTAAGCTCCTGATCTACGATGC ATCCAATTTGGAAACAGGGGTCCCATCAAGGTTCAAGTG GAAGTGGATCTGGGACAGATTTTACTTTACCATCAGC AGCCTGCAGCCTGAAGATATTGCAACATATTACTGTCA GCAGGCCGATATCCTCCCTCCTACTTTTGGCGGAGGGGA CCAAGGTTGAGATCAAA
257	Аминокислотная последовательность ВІІВ-9-585_VL	DIQMTQSPSSVSASVGDRVITITCRASQGISSWLAWYQQ KPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTIS SLQPEDFATYYCQQANSYPITFGGGTKVEIK
258	Последовательность нуклеиновой кислоты ВІІВ-9- 585_VL	GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCTTCCGTGTCTGC ATCTGTAGGAGACAGAGTCACCATCACTTGTCGGGCGA GTCAGGGTATTAGCAGCTGGTTAGCCTGGTATCAGCAG AAACCAGGGAAAGCCCCTAAGCTCCTGATCTATGCTGC ATCCAGTTTGCAAAGTGGGGTCCCATCAAGGTTCAAGCG GCAGTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGC AGCCTGCAGCCTGAAGATTTTGCAACTTATTACTGTCA GCAGGCAAATAGTTACCCTATCACTTTTGGCGGAGGGGA CCAAGGTTGAGATCAAA
259	Аминокислотная последовательность ВІІВ-9-587_VL	DIQMTQSPSSVSASVGDRVITITCRASQGISSWLAWYQQ KPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTIS SLQPEDFATYYCQQADSFPTFGGGTKVEIK
260	Последовательность нуклеиновой кислоты ВІІВ-9- 587_VL	GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCTTCCGTGTCTGC ATCTGTAGGAGACAGAGTCACCATCACTTGTCGGGCGA GTCAGGGTATTAGCAGCTGGTTAGCCTGGTATCAGCAG AAACCAGGGAAAGCCCCTAAGCTCCTGATCTATGCTGC ATCCAGTTTGCAAAGTGGGGTCCCATCAAGGTTCAAGCG GCAGTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGC AGCCTGCAGCCTGAAGATTTTGCAACTTATTACTGTCA GCAGGCAGACAGTTTCCCTTTCACTTTTGGCGGAGGGGA CCAAGGTTGAGATCAAA
261	Аминокислотная	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSSYLAWYQQ

	последовательность BIIB-9-590_VL	KPGQAPRLLIYDASNRATGIPARFSGSGSGTDFTLTIS SLEPEDFAVYYCQQVDNFPLTFGGGTKVEIK
262	Последовательность нуклеиновой кислоты BIIB-9- 590_VL	GAAATTGTGTTGACACAGTCTCCAGCCACCCTGTCTTT GTCTCCAGGGGAAAGAGCCACCCTCTCCTGCAGGGCCA GTCAGAGTGTTAGCAGCTACTTAGCCTGGTACCAACAG AAACCTGGCCAGGCTCCCAGGCTCCTCATCTATGATGC ATCCAACAGGGCCACTGGCATCCCAGCCAGGTTCAAGTG GCAGTGGGTCTGGGACAGACTTCACTCTCACCATCAGC AGCCTAGAGCCTGAAGATTTTGCAGTTTATTACTGTCA GCAGGTCGACAATTTCCCTCTCACTTTTGGCGGAGGGA CCAAGGTTGAGATCAAA
263	Аминокислотная последовательность BIIB-9-592_VL	DIQMTQSPSSLSASVGDRVITITCRASQSISSYLNWYQQ KPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTIS SLQPEDFATYYCQQPYDTPITFGGGTKVEIK
264	Последовательность нуклеиновой кислоты BIIB-9- 592_VL	GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGC ATCTGTAGGAGACAGAGTCACCATCACTTGCCGGGCAA GTCAGAGCATTAGCAGCTATTTAAATTGGTATCAGCAG AAACCAGGGAAAGCCCCTAAGCTCCTGATCTATGCTGC ATCCAGTTTGCAAAGTGGGGTCCCATCAAGGTTCAAGTG GCAGTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGC AGTCTGCAACCTGAAGATTTTGCAACTTACTACTGTCA GCAACCATACGACACTCCTATCACTTTTGGCGGAGGGA CCAAGGTTGAGATCAAA
265	Аминокислотная последовательность BIIB-9-606_VL	DIQMTQSPSSLSASVGDRVITITCQASQDISNYLNWYQQ KPGKAPKLLIYDASNLETGVPSRFSGSGSGTDFFTIS SLQPEDIATYYCQQSDLFPFTFGGGTKVEIK
266	Последовательность нуклеиновой кислоты BIIB-9- 606_VL	GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGC ATCTGTAGGAGACAGAGTCACCATCACTTGCCAGGCGA GTCAGGACATTAGCAACTATTTAAATTGGTATCAGCAG AAACCAGGGAAAGCCCCTAAGCTCCTGATCTACGATGC ATCCAATTTGGAAACAGGGGTCCCATCAAGGTTCAAGTG GAAGTGGATCTGGGACAGATTTTACTTTTACCATCAGC AGCCTGCAGCCTGAAGATATTGCAACATATTACTGTCA GCAGTCCGATCTCTTCCCTTTCACTTTTGGCGGAGGGA CCAAGGTTGAGATCAAA

267	Аминокислотная последовательность BIIB-9-608_VL	DIVMTQSPDSLAVSLGERATINCKSSQSVLYSSNNKNY LAWYQQKPGQPPKLLIYWASTRESGVPDRFSGSGSGTD FTLTISSLQAEDVAVYYCQQFLYTPFTFGGGTKVEIK
268	Последовательность нуклеиновой кислоты BIIB-9- 608_VL	GACATCGTGATGACCCAGTCTCCAGACTCCCTGGCTGT GTCTCTGGGCGAGAGGGCCACCATCAACTGCAAGTCCA GCCAGAGTGTTTTATACAGCTCCAACAATAAGAACTAC TTAGCTTGGTACCAGCAGAAACCAGGACAGCCTCCTAA GCTGCTCATTTACTGGGCATCTACCCGGAATCCGGGG TCCCTGACCGATTCACTGGCAGCGGGTCTGGGACAGAT TTCACCTCTACCATCAGCAGCCTGCAGGCTGAAGATGT GGCAGTTTATTACTGTCAGCAGTTCTCTACACTCCTA CTTTTGGCGGAGGGACCAAGGTTGAGATCAAA
269	Аминокислотная последовательность BIIB-9-616_VL	EIVMTQSPATLSVSPGERATLSCRASQSVSSSLAWYQQ KPGQAPRLLIYGASTRATGIPARFSGSGSGTEFTLTIS SLQSEDFAVYYCQQADNFPFTFGGGTKVEIK
270	Последовательность нуклеиновой кислоты BIIB-9- 616_VL	GAAATAGTGATGACGCAGTCTCCAGCCACCCTGTCTGT GTCTCCAGGGGAAAGAGCCACCCTCTCCTGCAGGGCCA GTCAGAGTGTTAGCAGCAGCTTAGCCTGGTACCAGCAG AAACCTGGCCAGGCTCCCAGGCTCCTCATCTATGGTGC ATCCACCAGGGGCCACTGGTATCCCAGCCAGGTTCACTG GCAGTGGGTCTGGGACAGAGTTCACTCTCACCATCAGC AGCCTGCAGTCTGAAGATTTTGCAGTTTATTACTGTCA GCAGGCCGACAATTTCCCTTTCACTTTTGGCGGAGGGA CCAAGGTTGAGATCAAA
271	Аминокислотная последовательность BIIB-9-621_VL	DIVMTQSPDSLAVSLGERATINCKSSQSVLYSSNNKNY LAWYQQKPGQPPKLLIYWASTRESGVPDRFSGSGSGTD FTLTISSLQAEDVAVYYCQQFYLPWTFGGGTKVEIK
272	Последовательность нуклеиновой кислоты BIIB-9- 621_VL	GACATCGTGATGACCCAGTCTCCAGACTCCCTGGCTGT GTCTCTGGGCGAGAGGGCCACCATCAACTGCAAGTCCA GCCAGAGTGTTTTATACAGCTCCAACAATAAGAACTAC TTAGCTTGGTACCAGCAGAAACCAGGACAGCCTCCTAA GCTGCTCATTTACTGGGCATCTACCCGGAATCCGGGG TCCCTGACCGATTCACTGGCAGCGGGTCTGGGACAGAT TTCACCTCTACCATCAGCAGCCTGCAGGCTGAAGATGT GGCAGTTTATTACTGTCAGCAGTTCTACCTCCCCCTT

		GGACTTTTGGCGGAGGGACCAAGGTTGAGATCAAA
273	Аминокислотная последовательность BIIB-9-622_VL	EIVMTQSPATLSVSPGERATLSCRASQSVSSSLAWYQQ KPGQAPRLLIYGASTRATGIPARFSGSGSGTEFTLTIS SLQSEDFAVYYCQQHSTWPPTFGGGTKVEIK
274	Последовательность нуклеиновой кислоты BIIB-9- 622_VL	GAAATAGTGATGACGCAGTCTCCAGCCACCCTGTCTGT GTCTCCAGGGGAAAGAGCCACCCTCTCCTGCAGGGCCA GTCAGAGTGTTAGCAGCAGCTTAGCCTGGTACCAGCAG AAACCTGGCCAGGCTCCCAGGCTCCTCATCTATGGTGC ATCCACCAGGGCCACTGGTATCCCAGCCAGGTTCAAGTG GCAGTGGGTCTGGGACAGAGTTCACTCTCACCATCAGC AGCCTGCAGTCTGAAGATTTTGCAGTTTATTACTGTCA GCAGCACTCCACCTGGCCTCCTACTTTTGGCGGAGGGA CCAAGGTTGAGATCAAA
275	Аминокислотная последовательность BIIB-9-627_VL	DIVMTQSPLSLPVTPGEPASISCRSSQSLHNSNGYNIL DWYLQKPGQSPQLLIYLGSNRASGVPDRFSGSGSGTDF TLKISRVEAEDVGVYYCMQARERPWTFGGGTKVEIK
276	Последовательность нуклеиновой кислоты BIIB-9- 627_VL	GATATTGTGATGACTCAGTCTCCACTCTCCCTGCCCCGT CACCCCTGGAGAGCCGGCCTCCATCTCCTGCAGGTCTA GTCAGAGCCTCCTGCATAGTAATGGATACAACTATTTG GATTGGTACCTGCAGAAGCCAGGGCAGTCTCCACAGCT CCTGATCTATTTGGGTTCTAATCGGGCCTCCGGGGTCC CTGACAGGTTCAAGTGGCAGTGGATCAGGCACAGATTTT ACACTGAAAATCAGCAGAGTGGAGGCTGAGGATGTTGG GGTTTATTACTGCATGCAGGCACGAGAACGCCCTTGGA CTTTTGGCGGAGGGACCAAGGTTGAGATCAAA
Антитела класса II – последовательности VL		
277	Аминокислотная последовательность BIIB-9-408_VL	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSSYLAWYQQ KPGQAPRLLIYDASNRATGIPARFSGSGSGTDFTLTIS SLEPEDFAVYYCQAFVWPPITFGGGTKVEIK
278	Последовательность нуклеиновой кислоты BIIB-9- 408_VL	GAAATTGTGTTGACACAGTCTCCAGCCACCCTGTCTTT GTCTCCAGGGGAAAGAGCCACCCTCTCCTGCAGGGCCA GTCAGAGTGTTAGCAGCTACTTAGCCTGGTACCAACAG AAACCTGGCCAGGCTCCCAGGCTCCTCATCTATGATGC ATCCAACAGGGCCACTGGCATCCCAGCCAGGTTCAAGTG GCAGTGGGTCTGGGACAGACTTCACTCTCACCATCAGC

		AGCCTAGAGCCTGAAGATTTTGCAGTTTATTACTGTCA GCAGGCCTTCGTCTGGCCTCCTATCACTTTTGGCGGAG GGACCAAGGTTGAGATCAAA
279	Аминокислотная последовательность BIIB-9-416_VL	EIVMTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSSYLAWYQQ KPGQAPRLLIYDSSNRATGIPARFSGSGSGTDFTLTIS SLEPEDFAVYYCQQRVWPPTFGGGTKVEIK
280	Последовательность нуклеиновой кислоты BIIB-9- 416_VL	GAAATTGTGATGACACAGTCTCCAGCCACCCTGTCTTT GTCTCCAGGGGAAAGAGCCACCCTCTCCTGCAGGGCCA GTCAGAGTGTTAGCAGCTACTTAGCCTGGTACCAACAG AAACCTGGCCAGGCTCCCAGGCTCCTCATCTATGATTC ATCCAACAGGGCCACTGGCATCCCAGCCAGGTTCAAGTG GCAGTGGGTCTGGGACAGACTTCACTCTCACCATCAGC AGCCTAGAGCCTGAAGATTTTGCAGTTTATTACTGTCA GCAGAGAGTCGTCTGGCCTCCTACTTTTGGCGGAGGGA CCAAGGTTGAGATCAAA
281	Аминокислотная последовательность BIIB-9-629_VL	DIQLTQSPSSLSASVGDRTITCQASQDISNYLNWYQQ KPGKAPKLLIYDASNLETGVPSRFSGSGSGTDFTFTIS SLQPEDIAITYYCQQLDSLPTFGGGTKVEIK
282	Последовательность нуклеиновой кислоты BIIB-9- 629_VL	GACATCCAGTTGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGC ATCTGTAGGAGACAGAGTCACCATCACTTGCCAGGCGA GTCAGGACATTAGCAACTATTTAAATTGGTATCAGCAG AAACCAGGGAAAGCCCCTAAGCTCCTGATCTACGATGC ATCCAATTTGGAAACAGGGGTCCCATCAAGGTTCAAGTG GAAGTGGATCTGGGACAGATTTTACTTTTACCATCAGC AGCCTGCAGCCTGAAGATATTGCAACATATTACTGTCA GCAGCTCGATTCCCTCCCTCCTACTTTTGGCGGAGGGA CCAAGGTTGAGATCAAA
283	Аминокислотная последовательность BIIB-9-885_VL	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSSYLAWYQQ KPGQAPRLLIYDASKRATGIPARFSGSGSGTDFTLTIS SLEPEDFAVYYCQQRVIWPPTFGGGTKVEIK
284	Последовательность нуклеиновой кислоты BIIB-9- 885_VL	GAAATTGTGTTGACACAGTCTCCAGCCACCCTGTCTTT GTCTCCAGGGGAAAGAGCCACCCTCTCCTGCAGGGCCA GTCAGAGTGTTAGCAGCTACTTAGCCTGGTACCAACAG AAACCTGGCCAGGCTCCCAGGCTCCTCATCTATGATGC ATCCAAAAGGGCCACTGGCATCCCAGCCAGGTTCAAGTG

		GCAGTGGGTCTGGGACAGACTTCACTCTCACCATCAGC AGCCTAGAGCCTGAAGATTTTGCAGTTTATTACTGTCA GCAGAGAGTCATCTGGCCTCCTACTTTTGGCGGAGGGA CCAAGGTTGAGATCAAA
Class III Antibodies _VL Sequences		
285	Аминокислотная последовательность BIIB-9-607_VL	DIQMTQSPSTLSASVGDRVTITCRASQSISSWLAWYQQ KPGKAPKLLIYKASSLESQVPSRFSGSGSGTEFTLTIS SLQPDDEFATYYCQQAGRYPLTFGGGGTKVEIK
286	Последовательность нуклеиновой кислоты BIIB-9- 607_VL	GACATCCAGATGACCCAGTCTCCTTCCACCCTGTCTGC ATCTGTAGGAGACAGAGTCACCATCACTTGCCGGGCCA GTCAGAGTATTAGTAGCTGGTTGGCCTGGTATCAGCAG AAACCAGGGAAAGCCCCTAAGCTCCTGATCTATAAAGC CTCCAGTTTGGAAAGTGGGGTCCCATCAAGGTTCAAGC GCAGTGGATCTGGGACAGAATTCCTCTCACCATCAGC AGCCTGCAGCCTGATGATTTTGCAACTTATTACTGCCA GCAGGCCGGACGCTACCCTCTCACTTTTGGCGGAGGGA CCAAGGTTGAGATCAAA
287	Аминокислотная последовательность BIIB-9-471_VL	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSRYLAWYQQ KPGQAPRLLIYDASNRTGIPARFSGSGSGTDFTLTIS SLEPEDFAVYYCQQDYNPFTFGGGGTKVEIK
288	Последовательность нуклеиновой кислоты BIIB-9- 471_VL	GAAATTGTGTTGACACAGTCTCCAGCCACCCTGTCTTT GTCTCCAGGGGAAAGAGCCACCCTCTCCTGCAGGGCCA GTCAGAGTGTTAGCAGGTACTTAGCCTGGTACCAACAG AAACCTGGCCAGGCTCCCAGGCTCCTCATCTATGATGC ATCCAACAGGGCCACTGGCATCCCAGCCAGGTTCAAGT GCAGTGGGTCTGGGACAGACTTCACTCTCACCATCAGC AGCCTAGAGCCTGAAGATTTTGCAGTTTATTACTGTCA GCAGGACTACAATTACCCTTTCACTTTTGGCGGAGGGA CCAAGGTTGAGATCAAA
289	Аминокислотная последовательность BIIB-9-472_VL	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSSYLAWYQQ KPGQAPRLLIYDASNRTGIPARFSGSGSGTDFTLTIS SLEPEDFAVYYCQQRSDWPTFGGGGTKVEIK
290	Последовательность нуклеиновой кислоты BIIB-9-	GAAATTGTGTTGACACAGTCTCCAGCCACCCTGTCTTT GTCTCCAGGGGAAAGAGCCACCCTCTCCTGCAGGGCCA GTCAGAGTGTTAGCAGCTACTTAGCCTGGTACCAACAG

	472_VL	AAACCTGGCCAGGCTCCCAGGCTCCTCATCTATGATGC ATCCAACAGGGCCACTGGCATCCCAGCCAGGTTCAAGTG GCAGTGGGTCTGGGACAGACTTCACTCTCACCATCAGC AGCCTAGAGCCTGAAGATTTTGCAGTTTATTACTGTCA GCAGAGATCCGACTGGCCTACTTTTGGCGGAGGGACCA AGGTTGAGATCAAA
291	Аминокислотная последовательность BIIB-9-439_VL	EIVMTQSPATLSLSLSPGERATLSCRASQSVSSYLAWYQQ KPGQAPRLLIYDSSNRATGIPARFSGSGSGTDFTLTIS SLEPEDFAVYYCQQRDNWPFTFGGGTKVEIK
292	Последовательность нуклеиновой кислоты BIIB-9- 439_VL	GAAATTGTGATGACACAGTCTCCAGCCACCCTGTCTTT GTCTCCAGGGGAAAGAGCCACCCTCTCCTGCAGGGCCA GTCAGAGTGTTAGCAGCTACTTAGCCTGGTACCAACAG AAACCTGGCCAGGCTCCCAGGCTCCTCATCTATGATTC ATCCAACAGGGCCACTGGCATCCCAGCCAGGTTCAAGTG GCAGTGGGTCTGGGACAGACTTCACTCTCACCATCAGC AGCCTAGAGCCTGAAGATTTTGCAGTTTATTACTGTCA GCAGAGAGACAACCTGGCCTTTCACTTTTGGCGGAGGGA CCAAGGTTGAGATCAAA
293	Аминокислотная последовательность BIIB-9-446_VL	EIVLTQSPGTLSSLSLSPGERATLSCRASQSVSSYLAWYQ QKPGQAPRLLIYGASRRATGIPDRFSGSGSGTDFTLTIS SRLEPEDFAVYYCQQYGNISPLTFGGGTKVEIK
294	Последовательность нуклеиновой кислоты BIIB-9- 446_VL	GAAATTGTGTTGACGCAGTCTCCAGGCACCCTGTCTTT GTCTCCAGGGGAAAGAGCCACCCTCTCCTGCAGGGCCA GTCAGAGTGTTAGCAGCAGCTACTTAGCCTGGTACCAG CAGAAACCTGGCCAGGCTCCCAGGCTCCTCATCTATGG TGCATCCAGAAGGGCCACTGGCATCCCAGACAGGTTCA GTGGCAGTGGGTCTGGGACAGACTTCACTCTCACCATC AGCAGACTGGAGCCTGAAGATTTTGCAGTGTATTACTG TCAGCAGTACGGAAACAGTCCTCTCACTTTTGGCGGAG GGACCAAGGTTGAGATCAAA
295	Аминокислотная последовательность BIIB-9-568_VL	DIQMTQSPSSLSASVGRVTITCQASQDISNYLNWYQQ KPGKAPKLLIYDASNLETGVPSRFSGSGSGTDFTFTIS SLQPEDIAITYYCQQYDDYLTFGGGTKVEIK
296	Последовательность нуклеиновой	GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGC ATCTGTAGGAGACAGAGTCACCATCACTTGCCAGGCGA

	кислоты ВІІВ-9-568_VL	GTCAGGACATTAGCAACTATTTAAATTGGTATCAGCAG AAACCAGGGAAAGCCCCTAAGCTCCTGATCTACGATGC ATCCAATTTGGAAACAGGGGTCCCATCAAGGTTCAAGT GAAGTGGATCTGGGACAGATTTTACTTTTACCATCAGC AGCCTGCAGCCTGAAGATATTGCAACATATTACTGTCA GCAGTACGATGACTACCTCACTTTTGGCGGAGGGACCA AGGTTGAGATCAAA
297	Аминокислотная последовательность ВІІВ-9-615_VL	EIVLTQSPATLSLSLSPGERATLSCRASQSVSSYLAWYQQ KPGQAPRLLIYDASNRATGIPARFSGSGSGTDFTLTIS SLEPEDFAVYYCQQSCHWPWTFGGGTKVEIK
298	Последовательность нуклеиновой кислоты ВІІВ-9-615_VL	GAAATTGTGTTGACACAGTCTCCAGCCACCCTGTCTTT GTCTCCAGGGGAAAGAGCCACCCTCTCCTGCAGGGCCA GTCAGAGTGTTAGCAGCTACTTAGCCTGGTACCAACAG AAACCTGGCCAGGCTCCCAGGCTCCTCATCTATGATGC ATCCAACAGGGCCACTGGCATCCCAGCCAGGTTCAAGT GCAGTGGGTCTGGGACAGACTTCACTCTCACCATCAGC AGCCTAGAGCCTGAAGATTTTGCAGTTTATTACTGTCA GCAGTCCTGTCACTGGCCTTGGACTTTTGGCGGAGGGGA CCAAGGTTGAGATCAAA
299	Аминокислотная последовательность ВІІВ-9-628_VL	EIVLTQSPGTLSSLSPGERATLSCRASQSVSSDYLAWYQ QKPGQAPRLLIYGASSRATGIPDRFSGSGSGTDFTLTIS SRLEPEDFAVYYCQQYVVFPTFGGGTKVEIK
300	Последовательность нуклеиновой кислоты ВІІВ-9-628_VL	GAAATTGTGTTGACGCAGTCTCCAGGCACCCTGTCTTT GTCTCCAGGGGAAAGAGCCACCCTCTCCTGCAGGGCCA GTCAGAGTGTTAGCAGCGACTACTTAGCCTGGTACCAG CAGAAACCTGGCCAGGCTCCCAGGCTCCTCATCTATGG TGCATCCAGCAGGGCCACTGGCATCCCAGACAGGTTCA GTGGCAGTGGGTCTGGGACAGACTTCACTCTCACCATC AGCAGACTGGAGCCTGAAGATTTTGCAGTGTATTACTG TCAGCAGTACGTCGTCTTCCCTTTCACTTTTGGCGGAG GGACCAAGGTTGAGATCAAA
301	Аминокислотная последовательность ВІІВ-9-882_VL	EIVMTQSPATLSVSPGERATLSCRASQSVSSNLAWYQQ KPGQAPRLLI FGASTRATGIPARFSGSGSGTEFTLTIS SLQSEDFAVYYCQQHDNFPPTFGGGTKVEIK
302	Последовательность	GAAATAGTGATGACGCAGTCTCCAGCCACCCTGTCTGT

	нуклеиновой кислоты ВІІВ-9- 882_VL	GTCTCCAGGGGAAAGAGCCACCCTCTCCTGCAGGGCCA GTCAGAGTGTTAGCAGCAACTTAGCCTGGTACCAGCAG AAACCTGGCCAGGCTCCCAGGCTCCTCATCTTTGGTGC ATCCACCAGGGGCACTGGTATCCAGCCAGGTTCACTG GCAGTGGGTCTGGGACAGAGTTCACTCTCACCATCAGC AGCCTGCAGTCTGAAGATTTTGCAGTTTATTACTGTCA GCAGCACGACAATTTCCCTCCTACTTTTGGCGGAGGGA CCAAGGTTGAGATCAAA
303	Аминокислотная последовательность ВІІВ-9-884_VL	EIVLTQSPGTLSSLSPGERATLSCRASQSVSSSYLAWYQ QKPGQAPRLLIYGASSRATGIPDRFSGSGSGTDFTLTIT SRLEPEDFAVYYCQQYHLLPPTFGGGTKVEIK
304	Аминокислотная последовательность ВІІВ-9-884_VL	GAAATTGTGTTGACGCAGTCTCCAGGCACCCTGTCTTT GTCTCCAGGGGAAAGAGCCACCCTCTCCTGCAGGGCCA GTCAGAGTGTTAGCAGCAGCTACTTAGCCTGGTACCAG CAGAAACCTGGCCAGGCTCCCAGGCTCCTCATCTATGG TGCATCCAGCAGGGGCACTGGCATCCCAGACAGGTTCA GTGGCAGTGGGTCTGGGACAGACTTCACTCTCACCATC AGCAGACTGGAGCCTGAAGATTTTGCAGTGTATTACTG TCAGCAGTACCACCTCCTCCCTCCTACTTTTGGCGGAG GGACCAAGGTTGAGATCAAA
305	Аминокислотная последовательность ВІІВ-9-886_VL	DIQMTQSPSSVSASVGDRVITITCRASQGISSWLAWYQQ KPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTIS SLQPEDFATYYCQQASSFPFTFGGGTKVEIK
306	Последовательность нуклеиновой кислоты ВІІВ-9- 886_VL	GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCTTCCGTGTCTGC ATCTGTAGGAGACAGAGTCACCATCACTTGTCGGGCGA GTCAGGGTATTAGCAGCTGGTTAGCCTGGTATCAGCAG AAACCAGGGAAAGCCCCTAAGCTCCTGATCTATGCTGC ATCCAGTTTGCAAAGTGGGGTCCCATCAAGGTTCAAGC GCAGTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGC AGCCTGCAGCCTGAAGATTTTGCAACTTATTACTGTCA GCAGGCATCCAGTTTCCCTTTCACTTTTGGCGGAGGGA CCAAGGTTGAGATCAAA
307	Аминокислотная последовательность ВІІВ-9-887_VL	DIQMTQSPSSVSASVGDRVITITCRASQGISSWLAWYQQ KPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTIS SLQPEDFATYYCQQASSFPFTFGGGTKVEIK

308	Последовательность нуклеиновой кислоты ВІІВ-9- 887_VL	GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCTTCCGTGTCTGC ATCTGTAGGAGACAGAGTCACCATCACTTGTCTGGGCGA GTCAGGGTATTAGCAGCTGGTTAGCCTGGTATCAGCAG AAACCAGGGAAAGCCCCCTAAGCTCCTGATCTATGCTGC ATCCAGTTTGCAAAGTGGGGTCCCATCAAGGTTCAAGCG GCAGTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGC AGCCTGCAGCCTGAAGATTTTGCAACTTATTACTGTCA GCAGGCATCCAGTTTCCCTTTCACTTTTGGCGGAGGGA CCAAGGTTGAGATCAAA
309	Аминокислотная последовательность ВІІВ-9-888_VL	EIVMTQSPATLSVSPGERATLSCRASQSVSSNLAWYQQ KPGQAPRLLIYGASTRATGIPARFSGSGSGTEFTLTIS SLQPEDFAVYYCQQAFNWPPTFGGGTKVEIK
310	Последовательность нуклеиновой кислоты ВІІВ-9- 888_VL	GAAATAGTGATGACGCAGTCTCCAGCCACCCTGTCTGT GTCTCCAGGGGAAAGGGCCACCCTCTCCTGCAGGGCCA GTCAGAGTGTTAGCAGCAACTTAGCCTGGTACCAGCAG AAACCTGGCCAGGCTCCCAGGCTCCTCATCTATGGTGC ATCCACCAGGGCCACTGGTATCCCAGCCAGGTTCAAGTG GCAGTGGGTCTGGGACAGAGTTCACTCTCACCATCAGC AGCCTGCAGCCTGAAGATTTTGCAAGTTTATTACTGTCA GCAGGCCTTCAACTGGCCTCCTACTTTTGGCGGAGGGA CCAAGGTTGAGATCAAA
311	Аминокислотная последовательность ВІІВ-9-889_VL	EIVMTQSPATLSVSPGERATLSCRASQSVSSNLAWYQQ KPGQAPRLLIYGASTRATGIPARFSGSGSGTEFTLTIS SLQSEDFAVYYCQQAFNWPPTFGGGTKVEIK
312	Последовательность нуклеиновой кислоты ВІІВ-9- 889_VL	GAAATAGTGATGACGCAGTCTCCAGCCACCCTGTCTGT GTCTCCAGGGGAAAGAGCCACCCTCTCCTGCAGGGCCA GTCAGAGTGTTAGCAGCAACTTAGCCTGGTACCAGCAG AAACCTGGCCAGGCTCCCAGGCTCCTCATCTATGGTGC ATCCACCAGGGCCACTGGTATCCCAGCCAGGTTCAAGTG GCAGTGGGTCTGGGACAGAGTTCACTCTCACCATTAGC AGCCTGCAGTCTGAAGATTTTGCAAGTTTATTACTGTCA GCAGGCCTTCAACTGGCCTCCTACTTTTGGCGGAGGGA CCAAGGTTGAGATCAAA
313	Аминокислотная последовательность	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSSYLAWYQQ KPGQAPRLLIYDASNRATGIPARFSGSGSGTDFTLTIS

	ВІІВ-9-433_VL	SLEPEDFAVYYCQQSSAYPPTFGGGTKVEIK
314	Последовательность нуклеиновой кислоты ВІІВ-9- 433_VL	GAAATTGTGTTGACACAGTCTCCAGCCACCCTGTCTTT GTCTCCAGGGGAAAGAGCCACCCTCTCCTGCAGGGCCA GTCAGAGTGTTAGCAGCTACTTAGCCTGGTACCAACAG AAACCTGGCCAGGCTCCCAGGCTCCTCATCTATGATGC ATCCAACAGGGCCACTGGCATCCCAGCCAGGTTCAAGTG GCAGTGGGTCTGGGACAGACTTCACTCTCACCATCAGC AGCCTAGAGCCTGAAGATTTTGCAGTTTATTACTGTCA GCAGTCCAGTGCCTACCCTCCTACTTTTGGCGGAGGGA CCAAGGTTGAGATCAAA
315	Аминокислотная последовательность ВІІВ-9-445_VL	EIVMTQSPATLSVSPGERATLSCRASQSVSSNLAWYQQ KPGQAPRLLIYSASTRATGIPARFSGSGSGTEFTLTIS SLQSEDFAVYYCQQYDNFPFTFGGGTKVEIK
316	Последовательность нуклеиновой кислоты ВІІВ-9- 445_VL	GAAATAGTGATGACGCAGTCTCCAGCCACCCTGTCTGT GTCTCCAGGGGAAAGAGCCACCCTCTCCTGCAGGGCCA GTCAGAGTGTTAGCAGCAACTTAGCCTGGTACCAGCAG AAACCTGGCCAGGCTCCCAGGCTCCTCATCTATAGCGC ATCCACCAGGGCCACTGGTATCCCAGCCAGGTTCAAGTG GCAGTGGGTCTGGGACAGAGTTCACTCTCACCATCAGC AGCCTGCAGTCTGAAGATTTTGCAGTTTATTACTGTCA GCAGTACGACAATTTCCCTTTCACTTTTGGCGGAGGGA CCAAGGTTGAGATCAAA
317	Аминокислотная последовательность ВІІВ-9-470_VL	DIQMTQSPSTLSASVGRVTITCRASQSISSWLAWYQQ KPGKAPKLLIYKASSLESQVPSRFSGSGSGTEFTLTIS SLQPDDEFATYYCQHPHSWTFGGGTKVEIK
318	Последовательность нуклеиновой кислоты ВІІВ-9- 470_VL	GACATCCAGATGACCCAGTCTCCTTCCACCCTGTCTGC ATCTGTAGGAGACAGAGTCAACATCACTTGCCGGGCCA GTCAGAGTATTAGTAGCTGGTTGGCCTGGTATCAGCAG AAACCAGGGAAAGCCCCTAAGCTCCTGATCTATAAAGC CTCCAGTTTGGAAAGTGGGGTCCCATCAAGGTTCAAGCG GCAGTGGATCTGGGACAGAATCACTCTCACCATCAGC AGCCTGCAGCCTGATGATTTTGCAACTTATTACTGCCA GCATCCCCACTCTTGGACTTTTGGCGGAGGGACCAAGG TTGAGATCAAA
319	Аминокислотная	DIQMTQSPSSLSASVGRVTITCRASQSISSYLNWYQQ

	последовательность BIIB-9-625_VL	KPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTIS SLQPEDFATYYCQQSDTDPPTFGGGTKVEIK
320	Последовательность нуклеиновой кислоты BIIB-9- 625_VL	GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGC ATCTGTAGGAGACAGAGTCACCATCACTTGCCGGGCAA GTCAGAGCATTAGCAGCTATTTAAATTGGTATCAGCAG AAACCAGGGAAAGCCCCCTAAGCTCCTGATCTATGCTGC ATCCAGTTTGCAAAGTGGGGTCCCATCAAGGTTCAAGTG GCAGTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGC AGTCTGCAACCTGAAGATTTTGCAACTTACTACTGTCA GCAAAGCGACACCGACCCTCCTACTTTTGGCGGAGGGA CCAAGGTTGAGATCAAA
321	Аминокислотная последовательность BIIB-9-1264_VL	DIQMTQSPSSLSASVGDRVITITCQASQDITNYLNWYQQ KPGKAPKLLIYDASNLETGVPSRFSGSGSGTDFTFTIS SLQPEDIATYYCQQVDDYPPTFGGGTKVEIK
322	Последовательность нуклеиновой кислоты BIIB-9- 1264_VL	GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGC ATCTGTAGGAGACAGAGTCACCATCACTTGCCAGGCGA GTCAGGACATTACCAACTATTTAAATTGGTATCAGCAG AAACCAGGGAAAGCCCCCTAAGCTCCTGATCTACGATGC ATCCAATTTGGAAACAGGGGTCCCATCAAGGTTCAAGTG GAAGTGGATCTGGGACAGATTTTACTTTTACCATCAGC AGCCTGCAGCCTGAAGATATTGCAACATATTACTGTCA GCAGGTCGATGACTACCCTTTCACTTTTGGCGGAGGGA CCAAGGTTGAGATCAAA
323	Аминокислотная последовательность BIIB-9-1265_VL	DIQMTQSPSSVSASVGDRVITITCRASQGISSWLAWYQQ KPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTIS SLQPEDFATYYCQQGNSFPITFGGGTKVEIK
324	Последовательность нуклеиновой кислоты BIIB-9- 1265_VL	GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCTTCCGTGTCTGC ATCTGTAGGAGACAGAGTCACCATCACTTGTCGGGCGA GTCAGGGTATTAGCAGCTGGTTAGCCTGGTATCAGCAG AAACCAGGGAAAGCCCCCTAAGCTCCTGATCTATGCTGC ATCCAGTTTGCAAAGTGGGGTCCCATCAAGGTTCAAGTG GCAGTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGC AGCCTGCAGCCTGAAGATTTTGCAACTTATTACTGTCA GCAGGGAAATAGTTTCCCTATCACTTTTGGCGGAGGGA CCAAGGTTGAGATCAAA

325	Аминокислотная последовательность BIIB-9-1266_VL	EIVMTQSPATLSLSLSPGERATLSCRASQSVSSYLAWYQQ KPGQAPRLLIYDSSNRATGIPARFSGSGSGTDFTLTIS SLEPEDFAVYYCQQRLNFPFTFGGGTKVEIK
326	Последовательность нуклеиновой кислоты BIIB-9- 1266_VL	GAAATTGTGATGACACAGTCTCCAGCCACCCTGTCTTT GTCCCCAGGGGAAAGAGCCACCCTCTCCTGCAGGGCCA GTCAGAGTGTTAGCAGCTACTTAGCCTGGTACCAACAG AAACCTGGCCAGGCTCCCAGGCTCCTCATCTATGATTC ATCCAACAGGGCCACTGGCATCCCAGCCAGGTTTCAGTG GCAGTGGGTCTGGGACAGACTTCACTCTCACCATCAGC AGCCTAGAGCCTGAAGATTTTGCAGTTTATTACTGTCA GCAGAGACTCAATTTCCCTTTCACTTTTGGCGGAGGGA CCAAGGTTGAGATCAAA
327	Аминокислотная последовательность BIIB-9-1267_VL	DIVMTQSPDSLAVSLGERATINCKSSQSVLYSSNNKNY LAWYQQKPGQPPLLIYWASTRESGVPDRFSGSGSGTD FTLTISLQAEDVAVYYCQQHYVFPFTFGGGTKVEIK
328	Последовательность нуклеиновой кислоты BIIB-9- 1267_VL	GACATCGTGATGACCCAGTCTCCAGACTCCCTGGCTGT GTCTCTGGGCGAGAGGGCCACCATCAACTGCAAGTCCA GCCAGAGTGTTTTATACAGCTCCAACAATAAGAACTAC TTAGCTTGGTACCAGCAGAAACCAGGACAGCCTCCTAA GCTGCTCATTTACTGGGCATCTACCCGGGAATCCGGGG TCCCTGACCGATTTCAGTGGCAGCGGGTCTGGGACAGAT TTCCTCTCACCATCAGCAGCCTGCAGGCTGAAGATGT GGCAGTTTATTACTGTGAGCAGCACTACGTCTTCCCTT TCACTTTTGGCGGAGGGACCAAGGTTGAGATCAAA
329	Аминокислотная последовательность BIIB-9-1268_VL	EIVMTQSPATLSLSLSPGERATLSCRASQSVSSYLAWYQQ KPGQAPRLLIYDASNRAITGIPARFSGSGSGTDFTLTIS SLEPEDFAVYYCQQATVWPFTFGGGTKVEIK
330	Последовательность нуклеиновой кислоты BIIB-9- 1268_VL	GAAATTGTGATGACACAGTCTCCAGCCACCCTGTCTTT GTCTCCAGGGGAAAGAGCCACCCTCTCCTGCAGGGCCA GTCAGAGTGTTAGCAGCTACTTAGCCTGGTACCAACAG AAACCTGGCCAGGCTCCCAGGCTCCTCATCTATGATGC ATCCAACAGGGCCACTGGCATCCCAGCCAGGTTTCAGTG GCAGTGGGTCTGGGACAGACTTCACTCTCACCATCAGC AGCCTAGAGCCTGAAGATTTTGCAGTTTATTACTGTCA GCAGGCCACCGTCTGGCCTTTCACTTTTGGCGGAGGGA

		CCAAGGTTGAGATCAAA
331	Аминокислотная последовательность ВІІВ-9-1269_VL	DIQMTQSPSSVSASVGDRVAITCRASQGISSWLAWYQQ KPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTIS SLQPEDFATYYCQQASSFPFTFGGGTKVEIK
332	Последовательность нуклеиновой кислоты ВІІВ-9- 1269_VL	GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCTTCCGTGTCTGC ATCTGTAGGAGACAGAGTCGCCATCACTTGTCGGGCGA GTCAGGGTATTAGCAGCTGGTTAGCCTGGTATCAGCAG AAACCAGGGAAAGCCCCTAAGCTCCTGATCTATGCTGC ATCCAGTTTGCAAAGTGGGGTCCCATCAAGGTTCAAGCG GCAGTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGC AGCCTGCAGCCTGAAGATTTTGCAACTTATTACTGTCA GCAGGCATCCAGTTTCCCTTTCACTTTTGGCGGAGGGA CCAAGGTTGAGATCAAA
333	Аминокислотная последовательность ВІІВ-9-1270_VL	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSSYLAWYQQ KPGQAPRLLIYDASNRTGIPARFSGSGSGTDFTLTIS SLEPEDFAVYYCQQSADFPFTFGGGTKVEIK
334	Последовательность нуклеиновой кислоты ВІІВ-9- 1270_VL	GAAATTGTGTTGACACAGTCTCCAGCCACCCTGTCTTT GTCTCCAGGGGAAAGAGCCACCCTCTCCTGCAGGGCCA GTCAGAGTGTTAGCAGCTACTTAGCCTGGTACCAACAG AAACCTGGCCAGGCTCCCAGGCTCCTCATCTATGATGC ATCCAACAGGGCCACTGGCATCCCAGCCAGGTTCAAGTG GCAGTGGGTCTGGGACAGACTTCACTCTCACCATCAGC AGCCTAGAGCCTGAAGATTTTGAGTTTATTACTGTCA GCAGTCCGCCGATTTCCCTTTCACTTTTGGCGGAGGGA CCAAGGTTGAGATCAAA
335	Аминокислотная последовательность ВІІВ-9-1271_VL	EIVMTQSPATLSVSPGERATLSCRASQSVSSNLAWYQQ KPGQAPRLLIYGASTRATGIPARFSGSGSGTDFTLTIS SLQPEDFATYYCQQGFSFPFTFGGGTKVEIK
336	Последовательность нуклеиновой кислоты ВІІВ-9- 1271_VL	GAAATAGTGATGACGCAGTCTCCAGCCACCCTGTCTGT GTCTCCAGGGGAAAGAGCCACCCTCTCCTGCAGGGCCA GTCAGAGTGTTAGCAGCAACTTAGCCTGGTACCAGCAG AAACCTGGCCAGGCTCCCAGGCTCCTCATCTATGGTGC ATCCACCAGGGCCACTGGTATCCCAGCCAGGTTCAAGTG GCAGTGGGTCTGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGC AGCCTGCAGCCTGAAGATTTTGCAACTTATTACTGTCA

		GCAGGGATTTCAGTTTCCCTTTTCACTTTTGGCGGAGGGA CCAAGGTTGAGATCAAA
337	Аминокислотная последовательность BIIB-9-1272_VL	DIQMTQSPSSVSASVGDRVITICRASQGISSWLAWYQQ KPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTIS SLQPEDFATYYCQQASSFPFTFGGGTKVEIK
338	Последовательность нуклеиновой кислоты BIIB-9- 1272_VL	GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCTTCCGTGTCTGC ATCTGTAGGAGACAGAGTCACCATCACTTGTCGGGCGA GTCAGGGTATTAGCAGCTGGTTAGCCTGGTATCAGCAG AAACCAGGGAAAGCCCCTAAGCTCCTGATCTATGCTGC ATCCAGTTTGCAAAGTGGGGTCCCATCAAGGTTCAAGCG GCAGTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGC AGCCTGCAGCCTGAAGATTTTGCAACTTATTACTGTCA GCAGGCATCCAGTTTCCCTTTTCACTTTTGGCGGAGGGA CCAAGGTTGAGATCAAA
339	Аминокислотная последовательность BIIB-9-1273_VL	EIVLTQYPATLSLSLSPGERATLSCRASQSVSSYLAWYQQ KPGQAPRLLIYDASN RATGIPARFSGSGSGTDFTLTIS SLEPEDFAVYYCQQSANFPFTFGGGTKVEIK
340	Последовательность нуклеиновой кислоты BIIB-9- 1273_VL	GAAATTGTGTTGACACAGTATCCAGCCACCCTGTCTTT GTCTCCAGGGGAAAGAGCCACCCTCTCCTGCAGGGCCA GTCAGAGTGTTAGCAGCTACTTAGCCTGGTACCAACAG AAACCTGGCCAGGCTCCCAGGCTCCTCATCTATGATGC ATCCAACAGGGCCACTGGCATCCCAGCCAGGTTCAAGTG GCAGTGGGTCTGGGACAGACTTCACTCTCACCATCAGC AGCCTAGAGCCTGAAGATTTTGAGTTTATTACTGTCA GCAGTCCGCCAATTTCCCTTTTCACTTTTGGCGGAGGGA CCAAGGTTGAGATCAAA
341	Аминокислотная последовательность BIIB-9-1274_VL	DIQMTQSPSSVSASVGDRVITICRASQGISSWLAWYQQ KPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTIS SLQPEDFATYYCQQANSFPFTFGGGTKVEIK
342	Последовательность нуклеиновой кислоты BIIB-9- 1274_VL	GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCTTCCGTGTCTGC ATCTGTAGGAGACAGAGTCACCATCACTTGTCGGGCGA GTCAGGGTATTAGCAGCTGGTTAGCCTGGTATCAGCAG AAACCAGGGAAAGCCCCTAAGCTCCTGATCTATGCTGC ATCCAGTTTGCAAAGTGGGGTCCCATCAAGGTTCAAGCG GCAGTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGC

		AGCCTGCAGCCTGAAGATTTTGCAACTTATTACTGTCA GCAGGCAAATTCCTTCCCTTTCACTTTTGGCGGAGGGA CCAAGGTTGAGATCAAA
343	Аминокислотная последовательность ВІІВ-9-1275_VL	DIQMTQSPSSVSASVGDRVTITCRASQGISGLAWYQQ KPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTIS SLQPEDFATYYCQQANSLPITFGGGTKVEIK
344	Последовательность нуклеиновой кислоты ВІІВ-9- 1275_VL	GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCTTCCGTGTCTGC ATCTGTAGGAGACAGAGTCACCATCACTTGTCGGGCGA GTCAGGGTATTAGCGGCTGGTTAGCCTGGTATCAGCAG AAACCAGGGAAAGCCCCTAAGCTCCTGATCTATGCTGC ATCCAGTTTGCAAAGTGGGGTCCCATCAAGGTTCAAGCG GCAGTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGC AGCCTGCAGCCTGAAGATTTTGCAACTTATTACTGTCA GCAGGCAAATTCCTTCCCTATCACTTTTGGCGGAGGGA CCAAGGTTGAGATCAAA
345	Аминокислотная последовательность ВІІВ-9-1276_VL	DIQMTQSPSSVSASVGDRVTITCRASQGISSWLAWYQQ KPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTIS SLQPEDFATYYCQQGNSFPITFGGGTKVEIK
346	Последовательность нуклеиновой кислоты ВІІВ-9- 1276_VL	GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCTTCCGTGTCTGC ATCTGTAGGAGACAGAGTCACCATCACTTGTCGGGCGA GTCAGGGTATTAGCAGCTGGTTAGCCTGGTATCAGCAG AAACCAGGGAAAGCCCCTAAGCTCCTGATCTATGCTGC ATCCAGTTTGCAAAGTGGGGTCCCATCAAGGTTCAAGCG GCAGTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGC AGCCTGCAGCCTGAAGATTTTGCAACTTATTACTGTCA GCAGGGAAATAGTTTCCCTATCACTTTTGGCGGAGGGA CCAAGGTTGAGATCAAA
347	Аминокислотная последовательность ВІІВ-9-1277_VL	EIVMTQSPATLSVSPGERATLSCRASQSVSSYLAWYQQ KPGQAPRLLIYDASNRATGIPARFSGSGSGTDFTLTIS SLEPEDLAVYYCQQSANWPPTFGGGTKVEIK
348	Последовательность нуклеиновой кислоты ВІІВ-9- 1277_VL	GAAATAGTGATGACGCAGTCTCCAGCCACCCTGTCTGT GTCTCCAGGGGAAAGAGCCACCCTCTCCTGCAGGGCCA GTCAGAGTGTTAGCAGCTACTTAGCCTGGTACCAACAG AAACCTGGCCAGGCTCCCAGGCTCCTCATCTATGATGC ATCCAACAGGGCCACTGGCATCCCAGCCAGGTTCAAGTG

		GCAGTGGGTCTGGGACAGACTTCACTCTCACCATCAGC AGCCTAGAGCCTGAAGATCTTGCAGTTTATTACTGTCA GCAGTCCGCCAATTGGCCTCCTACTTTTGGCGGAGGGA CCAAGGTTGAGATCAAA
349	Аминокислотная последовательность BIIB-9-1278_VL	EIVMTQSPATLSVSPGERATLSCRASQSVSSNLAWYQQ KPGQAPRLLIYGASTRATGIPARFSGSGSGTEFTLTIS SLQSEDFAVYYCQQHANFPPTFGGGTKVEIK
350	Последовательность нуклеиновой кислоты BIIB-9- 1278_VL	GAAATAGTGATGACGCAGTCTCCAGCCACCCTGTCTGT GTCTCCAGGGGAAAGAGCCACCCTCTCCTGCAGGGCCA GTCAGAGTGTTAGCAGCAACTTAGCCTGGTACCAGCAG AAACCTGGCCAGGCTCCCAGGCTCCTCATCTATGGTGC ATCCACCAGGGCCACTGGTATCCCAGCCAGGTTCAAGTG GCAGTGGGTCTGGGACAGAGTTCACTCTCACCATCAGC AGCCTGCAGTCTGAAGATTTTGCAGTTTATTACTGTCA GCAGCACGCCAATTTTCCTCCTACTTTTGGCGGAGGGA CCAAGGTTGAGATCAAA
351	Аминокислотная последовательность BIIB-9-1279_VL	DIQMTQSPSSVSASVGDRTITCRASQGISSWLAWYQQ KPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTIS SLQPEDFATYYCQQASSFPPTFGGGTKVEIK
352	Последовательность нуклеиновой кислоты BIIB-9- 1279_VL	GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCTTCCGTGTCTGC ATCTGTAGGAGACAGAGTCACCATCACTTGTCGGGCGA GTCAGGGTATTAGCAGCTGGTTAGCCTGGTATCAGCAG AAACCAGGGAAAGCCCCTAAGCTCCTGATCTATGCTGC ATCCAGTTTGCAAAGTGGGGTCCCATCAAGGTTCAAGCG GCAGTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGC AGCCTGCAGCCTGAAGATTTTGCAACTTATTACTGTCA GCAGGCATCCAGTTTCCCTCCTACTTTTGGCGGAGGGA CCAAGGTTGAGATCAAA
353	Аминокислотная последовательность BIIB-9-1280_VL	DIQMTQSPSSLSASVGDRTITCRASQSISSYLNWYQQ KPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTIS SLQPEDFATYYCQQAYSLPITFGGGTKVEIK
354	Последовательность нуклеиновой кислоты BIIB-9- 1280_VL	GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGC ATCTGTAGGAGACAGAGTCACCATCACTTGCCGGGCAA GTCAGAGCATTAGCAGCTATTTAAATTGGTATCAGCAG AAACCAGGGAAAGCCCCTAAGCTCCTGATCTATGCTGC

		ATCCAGTTTGCAAAGTGGGGTCCCATCAAGGTTCAGTG GCAGTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGC AGTCTGCAACCTGAAGATTTTGCAACTTACTACTGTCA GCAAGCATAACAGTCTCCCTATCACTTTTGGCGGAGGGA CCAAGGTTGAGATCAAA
355	Аминокислотная последовательность BIIB-9-1281_VL	DIQMTQSPSTLSASVGDRVITITCRASQSISSWLAWYQQ KPGKAPKLLIYKASSLESQVPSRFSGSGSGTDFTLTIS SLQPEDFATYYCQQAISLPITFGGGTKVEIK
356	Последовательность нуклеиновой кислоты BIIB-9- 1281_VL	GACATCCAGATGACCCAGTCTCCTTCCACCCTGTCTGC ATCTGTAGGAGACAGAGTCACCATCACTTGCCGGGCCA GTCAGAGTATTAGTAGCTGGTTGGCCTGGTATCAGCAG AAACCAGGGAAAGCCCCTAAGCTCCTGATCTATAAAGC CTCCAGTTTGGAAGTGGGGTCCCATCAAGGTTCAGCG GCAGTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGC AGCCTGCAGCCTGAAGATTTTGCAACTTATTACTGTCA GCAGGCAATCAGTCTCCCTATCACTTTTGGCGGAGGGA CCAAGGTTGAGATCAAA
357	Аминокислотная последовательность BIIB-9-1282_VL	EIVMTQSPATLSVSPGERATLSCRASQSVSSNLAWYQQ KPGQAPRLLIYGASTRATGIPARFSGSGSGTEFTLTIS SLQSEDFAVYYCQQHNHLPITFGGGTKVEIK
358	Последовательность нуклеиновой кислоты BIIB-9- 1282_VL	GAAATAGTGATGACGCAGTCTCCAGCCACCCTGTCTGT GTCTCCAGGGGAAAGAGCCACCCTCTCCTGCAGGGCCA GTCAGAGTGTTAGCAGCAACTTAGCCTGGTACCAGCAG AAACCTGGCCAGGCTCCCAGGCTCCTCATCTATGGTGC ATCCACCAGGGCCACTGGTATCCCAGCCAGGTTCAAGTG GCAGTGGGTCTGGGACAGAGTTCACTCTCACCATCAGC AGCCTGCAGTCTGAAGATTTTGAGTTTATTACTGTCA GCAGCACAATCACCTCCCTATCACTTTTGGCGGAGGGA CCAAGGTTGAGATCAAA
359	Аминокислотная последовательность BIIB-9-1283_VL	DIQMTQSPSSVSASVGDRVITITCRASQGISSWLAWYQQ KPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTIS SLQPEDFATYYCQQAASSFPPTFGGGTKVEIK
360	Последовательность нуклеиновой кислоты BIIB-9-	GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCTTCCGTGTCTGC ATCTGTAGGAGACAGAGTCACCATCACTTGTCGGGCGA GTCAGGGTATTAGCAGCTGGTTAGCCTGGTATCAGCAG

	1283_VL	AAACCAGGGAAAGCCCCTAAGCTCCTGATCTATGCTGC ATCCAGTTTGCAAAGTGGGGTCCCATCAAGGTTAGCG GCAGTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGC AGCCTGCAGCCTGAAGATTTTGCAACTTATTACTGTCA GCAGGCATCCAGTTTCCCTCCTACTTTTGGCGGAGGGA CCAAGGTTGAGATCAAA
361	Аминокислотная последовательность ВІІВ-9-1284_VL	EIVLTQSPATLSVSPGERATLSCRASQSVGSNLAWYQQ KPGQAPRLLIYGASTRATGIPARFSGSGSGTEFTLTIS SLQSEDFAVYYCQQHNHLPITFGGGTKVEIK
362	Последовательность нуклеиновой кислоты ВІІВ-9- 1284_VL	GAAATAGTGTTGACGCAGTCTCCAGCCACCCTGTCTGT GTCTCCAGGGGAAAGAGCCACCCTCTCCTGCAGGGCCA GTCAGAGTGTTGGCAGCAACTTAGCCTGGTACCAGCAG AAACCTGGCCAGGCTCCCAGGCTCCTCATCTATGGTGC ATCCACCAGGGCCACTGGTATCCCAGCCAGGTTAGTG GCAGTGGGTCTGGGACAGAGTTCACTCTCACTATCAGC AGCCTGCAGTCTGAAGATTTTGAGTTTATTACTGTCA GCAGCACAATCACCTCCCTATCACTTTTGGCGGAGGGA CCAAGGTTGAGATCAAA
363	Аминокислотная последовательность ВІІВ-9-1285_VL	EIVMTQSPATLSVSPGERATLSCRASQSVSSNLAWYQQ KPGQAPRLLIYGASTRATGIPARFSGSGSGTEFTLTIS SLQSEDFAVYYCQQASNFPPTFGGGTKVEIK
364	Последовательность нуклеиновой кислоты ВІІВ-9- 1285_VL	GAAATAGTGATGACGCAGTCTCCAGCCACCCTGTCTGT GTCTCCAGGGGAAAGAGCCACCCTCTCCTGCAGGGCCA GTCAGAGTGTTAGCAGCAACTTAGCCTGGTACCAGCAG AAACCTGGCCAGGCTCCCAGGCTCCTCATCTATGGTGC ATCCACCAGGGCCACTGGTATCCCAGCCAGGTTAGTG GCAGTGGGTCTGGGACAGAGTTCACTCTCACCATCAGC AGCCTGCAGTCTGAAGATTTTGAGTTTATTACTGTCA GCAGGCCTCCAATTTCCCTCCTACTTTTGGCGGAGGGA CCAAGGTTGAGATCAAA
365	Аминокислотная последовательность ВІІВ-9-1286_VL	DIQMTQSPSSVSASVGDRVTITCRASQGISSWLAWYQQ KPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTIS SLQPEDFVITYYCQQASSFPPTFGGGTKVEIK
366	Последовательность нуклеиновой	GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCTTCCGTGTCTGC ATCTGTAGGAGACAGAGTCACCATCACTTGTCGGGCGA

	кислоты ВІІВ-9-1286_VL	GTCAGGGTATTAGCAGCTGGTTAGCCTGGTATCAGCAG AAACCAGGGAAAGCCCCTAAGCTCCTGATCTATGCTGC ATCCAGTTTGCAAAGTGGGGTCCCATCAAGGTTGAGCG GCAGTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGC AGCCTGCAGCCTGAAGATTTTGTAACCTATTACTGTCA GCAGGCATCCAGTTTCCCTCCTACTTTTGCGGAGGGGA CCAAGGTTGAGATCAAA
367	Аминокислотная последовательность ВІІВ-9-1287_VL	EIVLTQSPGTLISLSPGERATLSCRASQSVSSSYLAWYQ QKPGQAPRLLIYGASSRATGIPDRFSGSGSGTDFTLTIS SRLEPEDFAVYYCQQYHLHPTFGGGTKVEIK
368	Последовательность нуклеиновой кислоты ВІІВ-9-1287_VL	GAAATTGTGTTGACGCAGTCTCCAGGCACCCTGTCTTT GTCTCCAGGGGAAAGAGCCACCCTCTCCTGCAGGGCCA GTCAGAGTGTTAGCAGCAGCTACTTAGCCTGGTACCAG CAGAAACCTGGCCAGGCTCCCAGGCTCCTCATCTATGG TGCATCCAGCAGGGCCACTGGCATCCCAGACAGGTTCA GTGGCAGTGGGTCTGGGACAGACTTCACTCTCACCATC AGCAGACTGGAGCCTGAAGATTTTGAGTGTATTACTG TCAGCAGTACCACCTCCACCCTACTTTTGCGGAGGGGA CCAAGGTTGAGATCAAA
Антитела класса IV – последовательности VL		
369	Аминокислотная последовательность ВІІВ-9-397_VL	DIQMTQSPSSLSASVGDRTITCQASQDISNYLNWYQQ KPGKAPKLLIYDASNLETGVPSRFSGSGSGTDFTFTIS SLQPEDIATYYCQQSDDHPPTFGGGTKVEIK
370	Последовательность нуклеиновой кислоты ВІІВ-9-397_VL	GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGC ATCTGTAGGAGACAGAGTCACCATCACTTGCCAGGCGA GTCAGGACATTAGCAACTATTTAAATTGGTATCAGCAG AAACCAGGGAAAGCCCCTAAGCTCCTGATCTACGATGC ATCCAATTTGGAAACAGGGGTCCCATCAAGGTTGAGTG GAAGTGGATCTGGGACAGATTTTACTTTTACCATCAGC AGCCTGCAGCCTGAAGATATTGCAACATATTACTGTCA GCAGTCCGATGACCACCCTCCTACTTTTGCGGAGGGGA CCAAGGTTGAGATCAAA
371	Аминокислотная последовательность ВІІВ-9-578_VL	DIQMTQSPSSVSASVGDRTITCRASQGIDSWLAWYQQ KPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTIS SLQPEDFATYYCQQANFLPPTFGGGTKVEIK

372	Последовательность нуклеиновой кислоты ВІІВ-9- 578_VL	GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCTTCCGTGTCTGC ATCTGTAGGAGACAGAGTCACCATCACTTGTCTGGGCGA GTCAGGGTATTGACAGCTGGTTAGCCTGGTATCAGCAG AAACCAGGGAAAGCCCCCTAAGCTCCTGATCTATGCTGC ATCCAGTTTGCAAAGTGGGGTCCCATCAAGGTTAGCG GCAGTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGC AGCCTGCAGCCTGAAGATTTTGCAACTTATTACTGTCA GCAGGCAAATTTCCCTCCCTTTCACTTTTGGCGGAGGGA CCAAGGTTGAGATCAAA
373	Аминокислотная последовательность ВІІВ-9-631_VL	DIQMTQSPSSVSASVGDRTITCRASQGISRWLAWYQQ KPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTIS SLQPEDFATYYCQQRSTFPLTFGGGTKVEIK
374	Последовательность нуклеиновой кислоты ВІІВ-9- 631_VL	GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCTTCCGTGTCTGC ATCTGTAGGAGACAGAGTCACCATCACTTGTCTGGGCGA GTCAGGGTATTAGCAGGTGGTTAGCCTGGTATCAGCAG AAACCAGGGAAAGCCCCCTAAGCTCCTGATCTATGCTGC ATCCAGTTTGCAAAGTGGGGTCCCATCAAGGTTAGCG GCAGTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGC AGCCTGCAGCCTGAAGATTTTGCAACTTATTACTGTCA GCAGAGAACCAGTTTCCCTCTCACTTTTGGCGGAGGGA CCAAGGTTGAGATCAAA
375	Аминокислотная последовательность ВІІВ-9-612_VL	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSRYLAWYQQ KPGQAPRLLIYDASNRATGIPARFSGSGSGTDFTLTIS SLEPEDFAVYYCQSSLFPLTFGGGTKVEIK
376	Последовательность нуклеиновой кислоты ВІІВ-9- 612_VL	GAAATTGTGTTGACACAGTCTCCAGCCACCCTGTCTTT GTCTCCAGGGGAAAGAGCCACCCTCTCCTGCAGGGCCA GTCAGAGTGTTAGCAGGTACTTAGCCTGGTACCAACAG AAACCTGGCCAGGCTCCCAGGCTCCTCATCTATGATGC ATCCAACAGGGCCACTGGCATCCCAGCCAGGTTAGTG GCAGTGGGTCTGGGACAGACTTCACTCTCACCATCAGC AGCCTAGAGCCTGAAGATTTTGCACTTTATTACTGTCA GCAGTCCAGTCTCTTCCCTCTCACTTTTGGCGGAGGGA CCAAGGTTGAGATCAAA
Антитело класса V- последовательности VL		
377	Аминокислотная	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFSTSYIHWVR

	последовательность BIIB-12-891_VH	QAPGQGLEWMGIINPSGGSTSYAQKFQGRVTMTRDTST STVYMELSSLRSEDTAVYYCARASIYRGLGAFDIWGQG TMVTVSS
378	Последовательность нуклеиновой кислоты BIIB-12- 891_VH	CAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGGGCTGAGGTGAAGAA GCCTGGGGCCTCAGTGAAGGTTTCCTGCAAGGCATCTG GATACACCTTCACCAGCTACTATATCCACTGGGTGCGA CAGGCCCCCTGGACAAGGGCTTGAGTGGATGGGAATAAT CAACCCTAGTGGTGGTAGCACAAGCTACGCACAGAAGT TCCAGGGCAGAGTCACCATGACCAGGGACACGTCCACG AGCACAGTCTACATGGAGCTGAGCAGCCTGAGATCTGA GGACACGGCGGTGTACTACTGCGCTAGGGCATCTATAT ACCGAGGTCTCGGAGCCTTCGACATATGGGGTCAGGGT ACAATGGTCACCGTCTCCTCA
379	Аминокислотная последовательность BIIB-12-892_VH	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYMHVVR QAPGQGLEWMGIINPSGGSTSYAQKFQGRVTMTRDTST STVYMELSSLRSEDTAVYYCARGLGRRTPTAFDIWGQG TMVTVSS
380	Последовательность нуклеиновой кислоты BIIB-12- 892_VH	CAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGGGCTGAGGTGAAGAA GCCTGGGGCCTCAGTGAAGGTTTCCTGCAAGGCATCTG GATACACCTTCACCAGCTACTATATGCACTGGGTGCGA CAGGCCCCCTGGACAAGGGCTTGAGTGGATGGGAATAAT CAACCCTAGTGGTGGTAGCACAAGCTACGCACAGAAGT TCCAGGGCAGAGTCACCATGACCAGGGACACGTCCACG AGCACAGTCTACATGGAGCTGAGCAGCCTGAGATCTGA GGACACGGCGGTGTACTACTGCGCCAGAGGACTAGGAA GAAGAACTCCAACCGCCTTTGATATTTGGGGTCAGGGT ACAATGGTCACCGTCTCCTCA
381	Аминокислотная последовательность BIIB-12-893_VH	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYMVVVR QAPGQGLEWMGIINPSGGSTSYAQKFQGRVTMTRDTST STVYMELSSLRSEDTAVYYCARDPGRRQYSFYGMDVWG QGTTVTVSS
382	Последовательность нуклеиновой кислоты BIIB-12- 893_VH	CAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGGGCTGAGGTGAAGAA GCCTGGGGCCTCAGTGAAGGTTTCCTGCAAGGCATCTG GATACACCTTCACCAGCTACTATATGGTCTGGGTGCGA CAGGCCCCCTGGACAAGGGCTTGAGTGGATGGGAATAAT

		CAACCCTAGTGGTGGTAGCACAAGCTACGCACAGAAGT TCCAGGGCAGAGTCACCATGACCAGGGACACGTCCACG AGCACAGTCTACATGGAGCTGAGCAGCCTGAGATCTGA GGACACGGCGGTGTACTACTGCGCCAGAGATCCAGGAA GAAGGCAATACTCTTTCTACGGTATGGATGTCTGGGGC CAGGGAACAACCTGTCACCGTCTCCTCA
383	Аминокислотная последовательность BIIB-12-895_VH	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYYMHWVR QAPGQGLEWMGIINPSGGSTSYAQKFQGRVTMTRDTST STVYMELSSLRSEDTAVYYCARGGGYKSRGIDYWQOGT LVTVSS
384	Последовательность нуклеиновой кислоты BIIB-12- 895_VH	CAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGGGCTGAGGTGAAGAA GCCTGGGGCCTCAGTGAAGGTTTCCTGCAAGGCATCTG GATACACCTTCACCAGCTACTATATGCACTGGGTGCGA CAGGCCCCCTGGACAAGGGCTTGAGTGGATGGGAATAAT CAACCCTAGTGGTGGTAGCACAAGCTACGCACAGAAGT TCCAGGGCAGAGTCACCATGACCAGGGACACGTCCACG AGCACAGTCTACATGGAGCTGAGCAGCCTGAGATCTGA GGACACGGCGGTGTACTACTGCGCCAGAGGTGGAGGAT ACAAATCTAGAGGCATTGACTACTGGGGACAGGGTACA TTGGTCACCGTCTCCTCA
385	Аминокислотная последовательность BIIB-12-896_VH	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYYMHWVR QAPGQGLEWMGIINPSGGSTSYAQKFQGRVTMTRDTST STVYMELSSLRSEDTAVYYCARGLGQQRGFIDIWQOGT LVTVSS
386	Последовательность нуклеиновой кислоты BIIB-12- 896_VH	CAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGGGCTGAGGTGAAGAA GCCTGGGGCCTCAGTGAAGGTTTCCTGCAAGGCATCTG GATACACCTTCACCAGCTACTATATGCACTGGGTGCGA CAGGCCCCCTGGACAAGGGCTTGAGTGGATGGGAATAAT CAACCCTAGTGGTGGTAGCACAAGCTACGCACAGAAGT TCCAGGGCAGAGTCACCATGACCAGGGACACGTCCACG AGCACAGTCTACATGGAGCTGAGCAGCCTGAGATCTGA GGACACGGCGGTGTACTACTGCGCCAGAGGACTAGGAC AGCAGCGGCGTGGCTTCGACATATGGGGTCAGGGTACA TTGGTCACCGTCTCCTCA
387	Аминокислотная	QLQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSISSSSYYWGW

	последовательность BIIB-12-897_VH	IRQPPGKGLEWIGSIYYSGSTYYNPSLKSRTVISVDTS KNQFSLKLSSVTAADTAVYYCAREGRYYGGWFDPWGQ GTLVTVSS
388	Последовательность нуклеиновой кислоты BIIB-12- 897_VH	CAGCTGCAGCTGCAGGAGTCGGGCCCAGGACTGGTGAA GCCTTCGGAGACCCTGTCCCTCACCTGCACTGTCTCTG GTGGCTCCATCAGCAGTAGTAGTTACTACTGGGGCTGG ATCCGCCAGCCCCAGGGAAGGGGCTGGAGTGGATTGG GAGTATCTATTATAGTGGGAGCACCTACTACAACCCGT CCCTCAAGAGTCGAGTCACCATATCCGTAGACACGTCC AAGAACCAGTTCTCCCTGAAGCTGAGTTCTGTGACCGC CGCAGACACGGCGGTGTACTACTGCGCCAGAGAAGGGA GAACATACTACGGCGGTTGGTTCGATCCCTGGGGACAG GGTACATTGGTCAACCGTCTCCTCA
389	Аминокислотная последовательность BIIB-12-898_VH	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYMHWVR QAPGQGLEWMGIINPSGGSTTYAQKFQGRVTMTRDTST STVYMELSSLRSEDTAVYYCARGDRMLRAFDPWGQGTL VTVSS
390	Последовательность нуклеиновой кислоты BIIB-12- 898_VH	CAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGGGCTGAGGTGAAGAA GCCTGGGGCCTCAGTGAAGGTTTCCTGCAAGGCATCTG GATACACCTTCACCAGCTACTATATGCACTGGGTGCGA CAGGCCCCCTGGACAAGGGCTTGAGTGGATGGGAATAAT CAACCCTAGTGGTGGTAGCACAACTACGCACAGAAGT TCCAGGGCAGAGTCACCATGACCAGGGACACGTCCACG AGCACAGTCTACATGGAGCTGAGCAGCCTGAGATCTGA GGACACGGCGGTGTACTACTGCGCCAGAGGGGACAGGA TGTTAAGAGCATTCGACCCATGGGGACAGGGTACATTG GTCACCGTCTCCTCA
391	Аминокислотная последовательность BIIB-12-899_VH	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYMHWVR QAPGQGLEWMGIINPSGGSTSYAQKFQGRVTMTRDTST STVYMELSSLRSEDTAVYYCARGPRTSSPLYFDLWGRG TLVTVSS
392	Последовательность нуклеиновой кислоты BIIB-12- 899_VH	CAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGGGCTGAGGTGAAGAA GCCTGGGGCCTCAGTGAAGGTTTCCTGCAAGGCATCTG GATACACCTTCACCAGCTACTATATGCACTGGGTGCGA CAGGCCCCCTGGACAAGGGCTTGAGTGGATGGGAATAAT

		CAACCCTAGTGGTGGTAGCACAAGCTACGCACAGAAGT TCCAGGGCAGAGTCACCATGACCAGGGACACGTCCACG AGCACAGTCTACATGGAGCTGAGCAGCCTGAGATCTGA GGACACGGCGGTGTACTACTGCGCCAGAGGGCCTAGAA CATCATCACCTCTATACTTCGACCTATGGGGGAGAGGT ACCTTGGTCACCGTCTCCTCA
393	Аминокислотная последовательность BIIB-12-900_VH	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSKASGYTFTSYMHWVR QAPGQGLEWMGIINPGGGSTSYAQKFQGRVTMTRDTST STVYMELSSLRSEDTAVYYCARSGGMYDRELGMVWGQ GTTVTVSS
394	Последовательность нуклеиновой кислоты BIIB-12- 900_VH	CAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGGGCTGAGGTGAAGAA GCCTGGGGCCTCAGTGAAGGTTTCCTGCAAGGCATCTG GATACACCTTCACCAGCTACTATATGCACTGGGTGCGA CAGGCCCCCTGGACAAGGGCTTGAGTGGATGGGAATAAT CAACCCTGGTGGTGGTAGCACAAGCTACGCACAGAAGT TCCAGGGCAGAGTCACCATGACCAGGGACACGTCCACG AGCACAGTCTACATGGAGCTGAGCAGCCTGAGATCTGA GGACACGGCGGTGTACTACTGCGCCAGATCAGGCGGAA TGTACGACCGAGAGCTCGGAATGGACGTATGGGGCCAG GGAACAACGTGTACCGTCTCCTCA
395	Аминокислотная последовательность BIIB-12-901_VH	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSKASGYTFTSYMSWVR QAPGQGLEWMGIINPSGGSTSYAQKFQGRVTMTRDTST STVYMELSSLRSEDTAVYYCARSRPRRSPYGMVWGQ GTTVTVSS
396	Последовательность нуклеиновой кислоты BIIB-12- 901_VH	CAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGGGCTGAGGTGAAGAA GCCTGGGGCCTCAGTGAAGGTTTCCTGCAAGGCATCTG GATACACCTTCACCAGCTACTATATGTCATGGGTGCGA CAGGCCCCCTGGACAAGGGCTTGAGTGGATGGGAATAAT CAACCCTAGTGGTGGTAGCACAAGCTACGCACAGAAGT TCCAGGGCAGAGTCACCATGACCAGGGACACGTCCACG AGCACAGTCTACATGGAGCTGAGCAGCCTGAGATCTGA GGACACGGCGGTGTACTACTGCGCTAGATCAAGACCAA GACGACCAAGCCCATACGGAATGGACGTATGGGGCCAG GGAACAACGTGTACCGTCTCCTCA
397	Аминокислотная	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSKASGYTFTSYMHWVR

	последовательность BIIB-12-902_VH	QAPGQGLEWMGI INPGGGSTSYAQKFQGRVTMTRDTST STVYMELSSLRSEDTAVYYCARGGPRRAYSWYFDYWGO GTLVTVSS
398	Последовательность нуклеиновой кислоты BIIB-12- 902_VH	CAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGGGCTGAGGTGAAGAA GCCTGGGGCCTCAGTGAAGGTTTCCTGCAAGGCATCTG GATACACCTTCACCAGCTACTATATGCACTGGGTGCGA CAGGCCCCCTGGACAAGGGCTTGAGTGGATGGGAATAAT CAACCCTGGTGGTGGTAGCACAAGCTACGCACAGAAGT TCCAGGGCAGAGTCACCATGACCAGGGACACGTCCACG AGCACAGTCTACATGGAGCTGAGCAGCCTGAGATCTGA GGACACGGCGGTGTACTACTGCGCCAGAGGTGGGCCTA GAAGGGCCTACAGCTGGTACTTTGACTACTGGGGACAG GGTACATTGGTCAACCGTCTCCTCA
399	Аминокислотная последовательность BIIB-12-903_VH	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYMHWVR QAPGQGLEWMGI INPSGGSTSYAQKFQGRVTMTRDTST STVYMELSSLRSEDTAVYYCARDLGITAGAFGYWGQGT LTVSS
400	Последовательность нуклеиновой кислоты BIIB-12- 903_VH	CAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGGGCTGAGGTGAAGAA GCCTGGGGCCTCAGTGAAGGTTTCCTGCAAGGCATCTG GATACACCTTCACCAGCTACTATATGCACTGGGTGCGA CAGGCCCCCTGGACAAGGGCTTGAGTGGATGGGAATAAT CAACCCTAGTGGTGGTAGCACAAGCTACGCACAGAAGT TCCAGGGCAGAGTCACCATGACCAGGGACACGTCCACG AGCACAGTCTACATGGAGCTGAGCAGCCTGAGATCTGA GGACACGGCGGTGTACTACTGCGCCAGAGACCTGGGAT ACACCGCAGGGGCTTTTGGCTACTGGGGACAGGGTACA TTGGTCAACCGTCTCCTCA
401	Аминокислотная последовательность BIIB-12-904_VH	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSSYGMHWVR QAPGKGLEWVAVISYDGSNKYYADSVKGRFTISRDNK NTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARGSGRSGYHYWGQGLV TVSS
402	Последовательность нуклеиновой кислоты BIIB-12- 904_VH	CAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCGTGGTCCA GCCTGGGAGGTCCCTGAGACTCTCCTGTGCAGCGTCTG GATTCACCTTCAGTAGCTATGGCATGCACTGGGTCCGC CAGGCTCCAGGCAAGGGGCTGGAGTGGGTGGCAGTTAT

		ATCGTATGATGGAAGTAATAAATACTATGCAGACTCCG TGAAGGGCCGATTACCATCTCCAGAGACAATTCCAAG AACACGCTGTATCTGCAAATGAACAGCCTGAGAGCCGA GGACACGGCGGTGTACTACTGCGCCAGAGGCTCTGGAA GATCCGGGTACCATTACTGGGGACAGGGTACATTGGTC ACCGTCTCCTCA
403	Аминокислотная последовательность BIIB-12-905_VH	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSSYGMHWVR QAPGKGLEWVAVISYDGSNKYYADSVKGRFTISRDNK NTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKGGTYLDTWGQGLVTV SS
404	Последовательность нуклеиновой кислоты BIIB-12- 905_VH	CAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCGTGGTCCA GCCTGGGAGGTCCCTGAGACTCTCCTGTGCAGCGTCTG GATTCACCTTCAGTAGCTATGGCATGCACTGGGTCCGC CAGGCTCCAGGCAAGGGGCTGGAGTGGGTGGCAGTTAT ATCGTATGATGGAAGTAATAAATACTATGCAGACTCCG TGAAGGGCCGATTACCATCTCCAGAGACAATTCCAAG AACACGCTGTATCTGCAAATGAACAGCCTGAGAGCCGA GGACACGGCGGTGTACTACTGCGCCAAGGGCGGAACAT ACTTAGACACTTGGGGACAGGGTACATTGGTCACCGTC TCCTCA
405	Аминокислотная последовательность BIIB-12-906_VH	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSSYGMHWVR QAPGKGLEWVAVISYDGSNKYYADSVKGRFTISRDNK NTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKSSRHFDYWGRGLVTV SS
406	Последовательность нуклеиновой кислоты BIIB-12- 906_VH	CAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCGTGGTCCA GCCTGGGAGGTCCCTGAGACTCTCCTGTGCAGCGTCTG GATTCACCTTCAGTAGCTATGGCATGCACTGGGTCCGC CAGGCTCCAGGCAAGGGGCTGGAGTGGGTGGCAGTTAT ATCGTATGATGGAAGTAATAAATACTATGCAGACTCCG TGAAGGGCCGATTACCATCTCCAGAGACAATTCCAAG AACACGCTGTATCTGCAAATGAACAGCCTGAGAGCCGA GGACACGGCGGTGTACTACTGCGCCAAGTCTAGTAGAC ATTTGATTACTGGGGACGGGGTACATTGGTCACCGTC TCCTCA
407	Аминокислотная	QVQLQESGPGLVKPSSETLSLTCAVSGYSISSGYWAWI

	последовательность BIIB-12-907_VH	RQPPGKGLEWIGSIYHSGSTYYNPSLKSRTISVDTSK NQFSLKLSSVTAADTAVYYCARESGMSGAAAYWGQGLTV TVSS
408	Последовательность нуклеиновой кислоты BIIB-12- 907_VH	CAGGTGCAGCTGCAGGAGTCGGGCCCAGGACTGGTGAA GCCTTCGAGACCCTGTCCCTCACCTGCGCTGTCTCTG GTTACTCCATCAGCAGTGGTTACTACTGGGCTTGGATC CGGCAGCCCCCAGGGAAGGGGCTGGAGTGGATTGGGAG TATCTATCATAGTGGGAGCACCTACTACAACCCGTCCC TCAAGAGTCGAGTCACCATATCAGTAGACACGTCCAAG AACCAGTTCTCCCTGAAGCTGAGTTCTGTGACCGCCGC AGACACGGCGGTGTACTACTGCGCCAGAGAGTCTGGAA TGAGCGGAGCGGCTTACTGGGGACAGGGTACATTGGTC ACCGTCTCCTCA
409	Аминокислотная последовательность BIIB-12-908_VH	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSSYGMHWVR QAPGKGLEWVAVISYDGSNKYYADSVKGRFTISRDNK NTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKGPRGMDVWGQTTVT SS
410	Последовательность нуклеиновой кислоты BIIB-12- 908_VH	CAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCGTGGTCCA GCCTGGGAGGTCCCTGAGACTCTCCTGTGCAGCGTCTG GATTCACCTTCAGTAGCTATGGCATGCACTGGGTCCGC CAGGCTCCAGGCAAGGGGCTGGAGTGGGTGGCAGTTAT ATCGTATGATGGAAGTAATAAATACTATGCAGACTCCG TGAAGGGCCGATTCACCATCTCCAGAGACAATTCCAAG AACACGCTGTATCTGCAAATGAACAGCCTGAGAGCCGA GGACACGGCGGTGTACTACTGCGCCAAGGGCCCCAGAG GAATGGACGTATGGGGCCAGGGAACAACGTGCACCGTC TCCTCA
411	Аминокислотная последовательность BIIB-12-909_VH	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSSYGMHWVR QAPGKGLEWVAVISYDGSNKYYADSVKGRFTISRDNK NTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKGKRRRSFDIWGQGT MTVTVSS
412	Последовательность нуклеиновой кислоты BIIB-12- 909_VH	CAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCGTGGTCCA GCCTGGGAGGTCCCTGAGACTCTCCTGTGCAGCGTCTG GATTCACCTTCAGTAGCTATGGCATGCACTGGGTCCGC CAGGCTCCAGGCAAGGGGCTGGAGTGGGTGGCAGTTAT

		ATCGTATGATGGAAGTAATAAATACTATGCAGACTCCG TGAAGGGCCGATTACCATCTCCAGAGACAATTCCAAG AACACGCTGTATCTGCAAATGAACAGCCTGAGAGCCGA GGACACGGCGGTGTACTACTGCGCAAAGGGCAAGCACA GAAGGAGGTCATTGACATATGGGGTCAGGGTACAATG GTCACCGTCTCCTCA
413	Аминокислотная последовательность BIIB-12-910_VH	QVQLQESGPGLVKPSQTLSTCTVSGGSISSGGYYWSW IRQHPGKGLEWIGSIYYSGSTYYNPSLKSRVTISVDTS KNQFSLKLSSVTAADTAVYYCARGPLQRQVRYFDLWGR GTLVTVSS
414	Последовательность нуклеиновой кислоты BIIB-12- 910_VH	CAGGTGCAGCTGCAGGAGTCGGGCCCAGGACTGGTGAA GCCTTCACAGACCCTGTCCCTCACCTGTACTGTCTCTG GTGGCTCCATCAGCAGTGGTGGTTACTACTGGAGCTGG ATCCGCCAGCACCCAGGGAAGGGCCTGGAGTGGATTGG GTCAATCTATTACAGTGGGAGCACCTACTACAACCCGT CCCTCAAGAGTCGAGTTACCATATCAGTAGACACGTCT AAGAACCAGTTCTCCCTGAAGCTGAGTTCTGTGACCGC CGCAGACACGGCGGTGTACTACTGCGCCAGAGGTCCCT TGCAAAGACAAGTGAGATACTTCGACCTATGGGGGAGA GGTACCTTGGTCACCGTCTCCTCA
415	Аминокислотная последовательность BIIB-12-911_VH	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSSYGMHWVR QAPGKGLEWVAVISYDGSNKYYADSVKGRFTISRDNK NTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARGRGMDVWGQGTTVTVS S
416	Последовательность нуклеиновой кислоты BIIB-12- 911_VH	CAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCGTGGTCCA GCCTGGGAGGTCCCTGAGACTCTCCTGTGCAGCGTCTG GATTCACCTTCAGTAGCTATGGCATGCACTGGGTCCGC CAGGCTCCAGGCAAGGGGCTGGAGTGGGTGGCAGTTAT ATCGTATGATGGAAGTAATAAATACTATGCAGACTCCG TGAAGGGCCGATTACCATCTCCAGAGACAATTCCAAG AACACGCTGTATCTGCAAATGAACAGCCTGAGAGCCGA GGACACGGCGGTGTACTACTGCGCCAGAGGCAGGGGAA TGGATGTATGGGGCCAGGGAACAACCTGTCACCGTCTCC TCA
417	Аминокислотная	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSSYGMHWVR

	последовательность BIIB-12-912_VH	QAPGKGLEWVAVISYDGSNKYYADSVKGRFTISRDNK NTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKSGGRYGYDIWGQGT TVSS
418	Последовательность нуклеиновой кислоты BIIB-12- 912_VH	CAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCGTGGTCCA GCCTGGGAGGTCCCTGAGACTCTCCTGTGCAGCGTCTG GATTCACCTTCAGTAGCTATGGCATGCACTGGGTCCGC CAGGCTCCAGGCAAGGGGCTGGAGTGGGTGGCAGTTAT ATCGTATGATGGAAGTAATAAATACTATGCAGACTCCG TGAAGGGCCGATTACCATCTCCAGAGACAATTCCAAG AACACGCTGTATCTGCAAATGAACAGCCTGAGAGCCGA GGACACGGCGGTGTACTACTGCGCCAAGTCCGGTGGAA GATACGGGTACGACATATGGGGTCAGGGTACAATGGTC ACCGTCTCCTCA
419	Аминокислотная последовательность BIIB-12-913_VH	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYGISWVR QAPGQGLEWMGWISAYNGNTNYAQKLQGRVTMTTDTST STAYMELRSLRSDDTAVYYCARGGVSRFWGQGLTVTS S
420	Последовательность нуклеиновой кислоты BIIB-12- 913_VH	CAGGTTTCAGCTGGTGCAGTCTGGAGCTGAGGTGAAGAA GCCTGGGGCCTCAGTGAAGGTCTCCTGCAAGGCTTCTG GTTACACCTTTACCAGCTATGGTATCAGCTGGGTGCGA CAGGCCCCCTGGACAAGGGCTTGAGTGGATGGGATGGAT CAGCGCTTACAATGGTAACACAACTATGCACAGAAGC TCCAGGGCAGAGTCACCATGACCACAGACACATCCACG AGCACAGCCTACATGGAGCTGAGGAGCCTGAGATCTGA CGACACGGCGGTGTACTACTGCGCCAGAGGTGGCGTGA GTAGATTCTGGGGACAGGGTACATTGGTCACCGTCTCC TCA
421	Аминокислотная последовательность BIB-12-914_VH	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYMHWVR QAPGQGLEWMGIINPSGGSTSYAQKFQGRVTMTRDTST STVYMELSSLRSED TAVYYCARAPRYRGTM DVWGQGT VTVSS
422	Последовательность нуклеиновой кислоты BIIB-12- 914_VH	CAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGGGCTGAGGTGAAGAA GCCTGGGGCCTCAGTGAAGGTTTCCTGCAAGGCATCTG GATACACCTTCACCAGCTACTATATGCACTGGGTGCGA CAGGCCCCCTGGACAAGGGCTTGAGTGGATGGGAATAAT

		CAACCCTAGTGGTGGTAGCACAAGCTACGCACAGAAGT TCCAGGGCAGAGTCACCATGACCAGGGACACGTCCACG AGCACAGTCTACATGGAGCTGAGCAGCCTGAGATCTGA GGACACGGCGGTGTACTACTGCGCCAGAGCCCCTAGAT ACCGAGGTACCATGGATGTGTGGGGCCAGGGAACAACCT GTCACCGTCTCCTCA
423	Аминокислотная последовательность BIIB-12-915_VH	QLQLQESGPGLVKPSSETLSLTCTVSGGSISSSRYYWGW IRQPPGKGLEWIGSIYYSGSTYYNPSLKSRVTISVDTS KNQFSLKLSSVTAADTAVYYCARVGGGYANPWGQGTLLV TVSS
424	Последовательность нуклеиновой кислоты BIIB-12- 915_VH	CAGCTGCAGCTGCAGGAGTCGGGCCCAGGACTGGTGAA GCCTTCGGAGACCCTGTCCCTCACCTGCACTGTCTCTG GTGGCTCCATCAGCAGTAGTCGCTACTACTGGGGCTGG ATCCGCCAGCCCCCAGGGAAGGGGCTGGAGTGGATTGG GAGTATCTATTATAGTGGGAGCACCTACTACAACCCGT CCCTCAAGAGTCGAGTCACCATATCCGTAGACACGTCC AAGAACCAGTTCTCCCTGAAGCTGAGTTCTGTGACCGC CGCAGACACGGCGGTGTACTACTGCGCCAGAGTTGGAG GAGGATACGCCAACCCATGGGGACAGGGTACATTGGTC ACCGTCTCCTCA
425	Аминокислотная последовательность BIIB-12-916_VH	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYMHWVR QAPGQGLEWMGIINPSGGSTSYAQKFQGRVTMTRDTST STVYMEISSLRSEDTAVYYCARGGRQKATRRVDVWGQG TVVTVSS
426	Последовательность нуклеиновой кислоты BIIB-12- 916_VH	CAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGGGCTGAGGTGAAGAA GCCTGGGGCCTCAGTGAAGGTTTCCTGCAAGGCATCTG GATACACCTTCACCAGCTACTATATGCACTGGGTGCGA CAGGCCCCCTGGACAAGGGCTTGAGTGGATGGGAATAAT CAACCCTAGTGGTGGTAGCACAAGCTACGCACAGAAGT TCCAGGGCAGAGTCACCATGACCAGGGACACGTCCACG AGCACAGTCTACATGGAGCTGAGCAGCCTGAGATCTGA GGACACGGCGGTGTACTACTGCGCCAGAGGAGGTAGAC AAAAGGCAACAAGGAGGGTAGACGTATGGGGTCAGGGT ACAGTGGTCACCGTCTCCTCA
427	Аминокислотная	EVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKGSGYSFTTYWIGWVR

	последовательность BIIB-12-917_VH	QMPGKGLEWMGIIYPGDS DTRYSPSFQGGQVTISADKSI STAYLQWSSSLKASDTAMY YCARGRFRPRGRFDYWGQGT LVTVSS
428	Последовательность нуклеиновой кислоты BIIB-12- 917_VH	GAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGAGCAGAGGTGAAAAA GCCCCGGGAGTCTCTGAAGATCTCCTGTAAGGGTTCTG GATACAGCTTTACCACCTACTGGATCGGCTGGGTGCGC CAGATGCCCCGGGAAAGGCCTGGAGTGGATGGGGATCAT CTATCCTGGTGACTCTGATAACCAGATACAGCCCGTCCT TCCAAGGCCAGGTCACCATCTCAGCCGACAAGTCCATC AGCACCGCCTACCTGCAGTGGAGCAGCCTGAAGGCCTC GGACACGGCGATGTACTACTGCGCCAGAGGCAGATTCA GACCTAGAGGCAGATTGACTACTGGGGACAGGGTACA TTGGTCACCGTCTCCTCA
429	Аминокислотная последовательность BIIB-12-918_VH	QVQLVESGGGVVQPG RSLRLSCAASGFTFSSYGMHWVR QAPGKGLEWVAVISYDGSNKYYADSVKGRFTISRDN SK NTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKSLGGRSFDIWGQGT MV TVSS
430	Последовательность нуклеиновой кислоты BIIB-12- 918_VH	CAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCGTGGTCCA GCCTGGGAGGTCCCTGAGACTCTCCTGTGCAGCGTCTG GATTCACCTTCAGTAGCTATGGCATGCACTGGGTCCGC CAGGCTCCAGGCAAGGGGCTGGAGTGGGTGGCAGTTAT ATCGTATGATGGAAGTAATAAATACTATGCAGACTCCG TGAAGGGCCGATTACCATCTCCAGAGACAATTCCAAG AACACGCTGTATCTGCAAATGAACAGCCTGAGAGCCGA GGACACGGCGGTGTACTACTGCGCAAAGAGCTTGGGAG GTAGATCATTCGACATATGGGGTCAGGGTACAATGGTC ACCGTCTCCTCA
431	Аминокислотная последовательность BIIB-12-919_VH	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYMHWVR QAPGQGLEWMGVINPSGGSTSYAQKFQGRVTMTRDTST STVYMELSSLRSEDTAVYYCARGANIAVGRRYADYWGQ GTLVTVSS
432	Последовательность нуклеиновой кислоты BIIB-12- 919_VH	CAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGGGCTGAGGTGAAGAA GCCTGGGGCCTCAGTGAAGGTTTCCTGCAAGGCATCTG GATACACCTTCACCAGCTACTATATGCACTGGGTGCGA CAGGCCCCCTGGACAAGGGCTTGAGTGGATGGGAGTCAT

		CAACCCTAGTGGTGGTAGCACAAAGCTACGCACAGAAGT TCCAGGGCAGAGTCACCATGACCAGGGACACGTCCACG AGCACAGTCTACATGGAGCTGAGCAGCCTGAGATCTGA GGACACGGCGGTGTACTACTGCGCCAGAGGTGCTAACA TAGCAGTCGGCAGACGCTACGCAGACTACTGGGGACAG GGTACATTGGTCAACCGTCTCCTCA
433	Аминокислотная последовательность BIIB-12-920_VH	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYGISWVR QAPGQGLEWMGWISPYNGNTNYAQKLQGRVTMTTDTST STAYMELRSLRSDDTAVYYCARGSGHTTMFWGQGT LVT VSS
434	Последовательность нуклеиновой кислоты BIIB-12- 920_VH	CAGGTTTCAGCTGGTGCAGTCTGGAGCTGAGGTGAAGAA GCCTGGGGCCTCAGTGAAGGTCTCCTGCAAGGCTTCTG GTTACACCTTTACCAGCTATGGTATCAGCTGGGTGCGA CAGGCCCTGGACAAGGGCTTGAGTGGATGGGATGGAT CAGCCCTTACAATGGTAACACAACTATGCACAGAAGC TCCAGGGCAGAGTCACCATGACCACAGACACATCCACG AGCACAGCCTACATGGAGCTGAGGAGCCTGAGATCTGA CGACACGGCGGTGTACTACTGCGCCAGAGGGTCTGGAC ACACAACCATGTTCTGGGGACAGGGTACATTGGTCACC GTCTCCTCA
435	Аминокислотная последовательность BIIB-12-921_VH	QVQLVESGGGVVQPGRLRLSCAASGFTFSSYGMHWVR QAPGKGLEWVAVISYDGSNKYYADSVKGRFTISRDNK NTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKVGDRGTRAFDPWGQGT LVT VSS
436	Последовательность нуклеиновой кислоты BIIB-12- 921_VH	CAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCGTGGTCCA GCCTGGGAGGTCCCTGAGACTCTCCTGTGCAGCGTCTG GATTCACCTTCAGTAGCTATGGCATGCACTGGGTCCGC CAGGCTCCAGGCAAGGGGCTGGAGTGGGTGGCAGTTAT ATCGTATGATGGAAGTAATAAATACTATGCAGACTCCG TGAAGGGCCGATTACCATCTCCAGAGACAATTCCAAG AACACGCTGTATCTGCAAATGAACAGCCTGAGAGCCGA GGACACGGCGGTGTACTACTGCGCCAAGGTAGGAGACA GAGGTACCCGTGCATTCGACCCATGGGGACAGGGTACA TTGGTCACCGTCTCCTCA
437	Аминокислотная	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYMHWVR

	последовательность BIIB-12-922_VH	QAPGQGLEWMGIINPSGGSTSYAQKFQGRVTMTRDTST STVYMELSSLRSEDTAVYYCARRGRIAGMWGQGTTVTV SS
438	Последовательность нуклеиновой кислоты BIIB-12- 922_VH	CAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGGGCTGAGGTGAAGAA GCCTGGGGCCTCAGTGAAGGTTTCCTGCAAGGCATCTG GATACACCTTCACCAGCTACTATATGCACTGGGTGCGA CAGGCCCCCTGGACAAGGGCTTGAGTGGATGGGAATAAT CAACCCTAGTGGTGGTAGCACAAGCTACGCACAGAAGT TCCAGGGCAGAGTCACCATGACCAGGGACACGTCCACG AGCACAGTCTACATGGAGCTGAGCAGCCTGAGATCTGA GGACACGGCGGTGTACTACTGCGCCAGAAGAGGACGCA TAGCAGGCATGTGGGGCCAGGGAACAACGTGCACCGTC TCCTCA
439	Аминокислотная последовательность BIIB-12-923_VH	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYMHWVR QAPGQGLEWMGIINPSGGSTSYAQKFQGRVTMTRDTST STVYMELSSLRSEDTAVYYCARGAGYLQRAFDIWGQGT MVTVSS
440	Последовательность нуклеиновой кислоты BIIB-12- 923_VH	CAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGGGCTGAGGTGAAGAA GCCTGGGGCCTCAGTGAAGGTTTCCTGCAAGGCATCTG GATACACCTTCACCAGCTACTATATGCACTGGGTGCGA CAGGCCCCCTGGACAAGGGCTTGAGTGGATGGGAATAAT CAACCCTAGTGGTGGTAGCACAAGCTACGCACAGAAGT TCCAGGGCAGAGTCACCATGACCAGGGACACGTCCACG AGCACAGTCTACATGGAGCTGAGCAGCCTGAGATCTGA GGACACGGCGGTGTACTACTGCGCCAGAGGTGCCGGAT ATCTACAGAGAGCCTTCGATATATGGGGTCAGGGTACA ATGGTCACCGTCTCCTCA
441	Аминокислотная последовательность BIIB-12-924_VH	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSSYGMHWVR QAPGKGLEWVAVISYDGSNKYYADSVKGRFTISRDNK NTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKGKSSERGLNPWGQGT LTVTVSS
442	Последовательность нуклеиновой кислоты BIIB-12- 924_VH	CAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCGTGGTCCA GCCTGGGAGGTCCCTGAGACTCTCCTGTGCAGCGTCTG GATTCACCTTCAGTAGCTATGGCATGCACTGGGTCCGC CAGGCTCCAGGCAAGGGGCTGGAGTGGGTGGCAGTTAT

		ATCGTATGATGGAAGTAATAAATACTATGCAGACTCCG TGAAGGGCCGATTACCATCTCCAGAGACAATTCCAAG AACACGCTGTATCTGCAAATGAACAGCCTGAGAGCCGA GGACACGGCGGTGTACTACTGCGCAAAGGGCAAGAGCT CGGAACGAGGTCTCAACCCATGGGGACAGGGTACATTG GTCACCGTCTCCTCA
443	Аминокислотная последовательность BIIB-12-926_VH	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYMHWVR QAPGQGLEWMGIINPSGGSTSYAQKFQGRVTMTRDTST STVYMELSSLRSEDTAVYYCARDGRMARGASPDYWGQG TLVTVSS
444	Последовательность нуклеиновой кислоты BIIB-12- 926_VH	CAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGGGCTGAGGTGAAGAA GCCTGGGGCCTCAGTGAAGGTTTCCTGCAAGGCATCTG GATACACCTTCACCAGCTACTATATGCACTGGGTGCGA CAGGCCCTGGACAAGGGCTTGAGTGGATGGGAATAAT CAACCCTAGTGGTGGTAGCACAAGCTACGCACAGAAGT TCCAGGGCAGAGTCACCATGACCAGGGACACGTCCACG AGCACAGTCTACATGGAGCTGAGCAGCCTGAGATCTGA GGACACGGCGGTGTACTACTGCGCCAGAGACGGCAGAA TGGCAAGAGGTGCTAGCCCAGATTACTGGGGACAGGGT ACATTGGTCACCGTCTCCTCA
445	Аминокислотная последовательность BIIB-12-927_VH	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYMSWVR QAPGQGLEWMGIINPSGGSTSYAQKFQGRVTMTRDTST STVYMELSSLRSEDTAVYYCARDSGRKRYYYMDVWGKG TTVTVSS
446	Последовательность нуклеиновой кислоты BIIB-12- 927_VH	CAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGGGCTGAGGTGAAGAA GCCTGGGGCCTCAGTGAAGGTTTCCTGCAAGGCATCTG GATACACCTTCACCAGCTACTATATGTCATGGGTGCGA CAGGCCCTGGACAAGGGCTTGAGTGGATGGGAATAAT CAACCCTAGTGGTGGTAGCACAAGCTACGCACAGAAGT TCCAGGGCAGAGTCACCATGACCAGGGACACGTCCACG AGCACAGTCTACATGGAGCTGAGCAGCCTGAGATCTGA GGACACGGCGGTGTACTACTGCGCCAGAGACTCAGGAA GGAAAAGATACTACTACATGGACGTATGGGGCAAGGGT ACAACTGTCACCGTCTCCTCA
447	Аминокислотная	QVQLVEFGVGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSSYGMHWVR

	последовательность BIIB-12-928_VH	QAPGKGLEWVAVISYDGSNKYYADSVKGRFTISRDNK NTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKGGTYLDTWGQGLVTV SS
448	Последовательность нуклеиновой кислоты BIIB-12- 928_VH	CAGGTGCAGCTGGTGGAGTTTGGGGTAGGCGTGGTCCA GCCTGGGAGGTCCCTGAGACTCTCCTGTGCAGCGTCTG GATTCACCTTCAGTAGCTATGGCATGCACTGGGTCCGC CAGGCTCCAGGCAAGGGGCTGGAGTGGGTGGCAGTTAT ATCGTATGATGGAAGTAATAAATACTATGCAGACTCCG TGAAGGGCCGATTACCATCTCCAGAGACAATTCCAAG AACACGCTGTATCTGCAAATGAACAGCCTGAGAGCCGA GGACACGGCGGTGTACTACTGCGCCAAGGGCGGAACAT ACTTAGACACTTGGGGACAGGGTACATTGGTCACCGTC TCCTCA (
449	Аминокислотная последовательность BIIB-12-929_VH	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYMHWVR QAPGQGLEWMGIINPSGGSTSYAQKFQGRVTMTRDTST STVYMELSSLRSEDTAVYYCARDQGYSRSFDIWGQGT MTVTVSS
450	Последовательность нуклеиновой кислоты BIIB-12- 929_VH	CAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGGGCTGAGGTGAAGAA GCCTGGGGCCTCAGTGAAGGTTTCCTGCAAGGCATCTG GATACACCTTCACCAGCTACTATATGCACTGGGTGCGA CAGGCCCCCTGGACAAGGGCTTGAGTGGATGGGAATAAT CAACCCTAGTGGTGGTAGCACAAGCTACGCACAGAAGT TCCAGGGCAGAGTCACCATGACCAGGGACACGTCCACG AGCACAGTCTACATGGAGCTGAGCAGCCTGAGATCTGA GGACACGGCGGTGTACTACTGCGCCAGGGACCAGGGAT ACTCAAGGTCATTGACATATGGGGTCAGGGTACAATG GTCACCGTCTCCTCA
451	Аминокислотная последовательность BIIB-12-930_VH	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYMHWVR QAPGQGLEWMGIINPSGGSTSYAQKFQGRVTMTRDTST STVYMELSSLRSEDTAVYYCARVRQKATLLFQHWGQGT LVTVSS
452	Последовательность нуклеиновой кислоты BIIB-12- 930_VH	CAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGGGCTGAGGTGAAGAA GCCTGGGGCCTCAGTGAAGGTTTCCTGCAAGGCATCTG GATACACCTTCACCAGCTACTATATGCACTGGGTGCGA CAGGCCCCCTGGACAAGGGCTTGAGTGGATGGGAATAAT

		CAACCCTAGTGGTGGTAGCACAAAGCTACGCACAGAAGT TCCAGGGCAGAGTCACCATGACCAGGGACACGTCCACG AGCACAGTCTACATGGAGCTGAGCAGCCTGAGATCTGA GGACACGGCGGTGTACTACTGCGCCAGGGTCAGACAAA AGGCAACATTGTTGTTCCAACACTGGGGACAGGGTACA TTGGTCACCGTCTCCTCA
453	Аминокислотная последовательность ВІІВ-12-931_VH	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYMSWVR QAPGQGLEWMGIINPSGGSTSYAQKFQGRVTMTRDTST STVYMELSSLRSEDTAVYYCARDPVQEYGPYYYMDVW GKGTTVTVSS
454	Последовательность нуклеиновой кислоты ВІІВ-12- 931_VH	CAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGGGCTGAGGTGAAGAA GCCTGGGGCCTCAGTGAAGGTTTCCTGCAAGGCATCTG GATACACCTTCACCAGCTACTATATGTCATGGGTGCGA CAGGCCCCCTGGACAAGGGCTTGAGTGGATGGGAATAAT CAACCCTAGTGGTGGTAGCACAAAGCTACGCACAGAAGT TCCAGGGCAGAGTCACCATGACCAGGGACACGTCCACG AGCACAGTCTACATGGAGCTGAGCAGCCTGAGATCTGA GGACACGGCGGTGTACTACTGCGCCAGAGATCCGGTGC AGGAGTACGGCCCCCTACTACTACTACATGGACGTATGG GGCAAGGGTACAACCTGTCACCGTCTCCTCA
455	Аминокислотная последовательность ВІІВ-12-932_VH	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSSYGMHWVR QAPGKGLEWVAVISYDGSNKYYADSVKGRFTISRDNK NTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARLGYRGASAFDIWGQGT MVTVSS
456	Аминокислотная последовательность ВІІВ-12-932_VH	CAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCGTGGTCCA GCCTGGGAGGTCCCTGAGACTCTCCTGTGCAGCGTCTG GATTCACCTTCAGTAGCTATGGCATGCACTGGGTCCGC CAGGCTCCAGGCAAGGGGCTGGAGTGGGTGGCAGTTAT ATCGTATGATGGAAGTAATAAATACTATGCAGACTCCG TGAAGGGCCGATTACCATCTCCAGAGACAATTCCAAG AACACGCTGTATCTGCAAATGAACAGCCTGAGAGCCGA GGACACGGCGGTGTACTACTGCGCCAGATTGGGATACA GAGGGGCCCTCAGCTTTCGACATATGGGGTCAGGGTACA ATGGTCACCGTCTCCTCA
457	Аминокислотная	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSSYGMHWVR

	последовательность BIIB-12-933_VH	QAPGKGLEWVAVISYDGSNKYYADSVKGRFTISRDNK NTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARLPRFTGTAYWGQGLV TVSS
458	Последовательность нуклеиновой кислоты BIIB-12- 933_VH	CAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCGTGGTCCA GCCTGGGAGGTCCCTGAGACTCTCCTGTGCAGCGTCTG GATTCACCTTCAGTAGCTATGGCATGCACTGGGTCCGC CAGGCTCCAGGCAAGGGGCTGGAGTGGGTGGCAGTTAT ATCGTATGATGGAAGTAATAAATACTATGCAGACTCCG TGAAGGGCCGATTCACCATCTCCAGAGACAATTCCAAG AACACGCTGTATCTGCAAATGAACAGCCTGAGAGCCGA GGACACGGCGGTGTACTACTGCGCCAGACTTCCTAGAT TCACTGGTACCGCTTACTGGGGACAGGGTACATTGGTC ACCGTCTCCTCA
459	Аминокислотная последовательность BIIB-12-934_VH	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSSYGMHWVR QAPGKGLEWVAVISYDGSNKYYADSVKGRFTISRDNK NTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARESGGHSYGMDVWGQGT TVTVSS
460	Последовательность нуклеиновой кислоты BIIB-12- 934_VH	CAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCGTGGTCCA GCCTGGGAGGTCCCTGAGACTCTCCTGTGCAGCGTCTG GATTCACCTTCAGTAGCTATGGCATGCACTGGGTCCGC CAGGCTCCAGGCAAGGGGCTGGAGTGGGTGGCAGTTAT ATCGTATGATGGAAGTAATAAATACTATGCAGACTCCG TGAAGGGCCGATTCACCATCTCCAGAGACAATTCCAAG AACACGCTGTATCTGCAAATGAACAGCCTGAGAGCCGA GGACACGGCGGTGTACTACTGCGCCAGAGAGTCTGGAG GTCACAGCTACGGAATGGACGTATGGGGCCAGGGAACA ACTGTCACCGTCTCCTCA
461	Аминокислотная последовательность BIIB-12-935_VH	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSSYGMHWVR QAPGKGLEWVAVISYDGSNKYYADSVKGRFTISRDNK NTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARELEYGHYGMVDVWGQGT TVTVSS
462	Последовательность нуклеиновой кислоты BIIB-12- 935_VH	CAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCGTGGTCCA GCCTGGGAGGTCCCTGAGACTCTCCTGTGCAGCGTCTG GATTCACCTTCAGTAGCTATGGCATGCACTGGGTCCGC CAGGCTCCAGGCAAGGGGCTGGAGTGGGTGGCAGTTAT

		ATCGTATGATGGAAGTAATAAATACTATGCAGACTCCG TGAAGGGCCGATTACCATCTCCAGAGACAATTCCAAG AACACGCTGTATCTGCAAATGAACAGCCTGAGAGCCGA GGACACGGCGGTGTACTACTGCGCCAGAGAGTTGGAAT ATGGGCATTACGGAATGGACGTATGGGGCCAGGGAACA ACTGTCACCGTCTCCTCA
463	Аминокислотная последовательность BIIB-12-936_VH	EVQLLESGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVR QAPGKGLEWVSAISGSGGSTYYADSVKGRFTISRDNK NTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKDGGWYEAYGMDVWGQG TIVTVSS
464	Последовательность нуклеиновой кислоты BIIB-12- 936_VH	GAGGTGCAGCTGTTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTACA GCCTGGGGGGTCCCTGAGACTCTCCTGTGCAGCCTCTG GATTCACCTTTAGCAGCTATGCCATGAGCTGGGTCCGC CAGGCTCCAGGGAAGGGGCTGGAGTGGGTCTCAGCTAT TAGTGGTAGTGGTGGTAGCACATACTACGCAGACTCCG TGAAGGGCCGGTTCACCATCTCCAGAGACAATTCCAAG AACACGCTGTATCTGCAAATGAACAGCCTGAGAGCCGA GGACACGGCGGTGTACTACTGCGCCAAGGACGGTGGAT GGTACGAGGCATACGGAATGGACGTATGGGGCCAGGGA ACAACTGTCACCGTCTCCTCA
465	Аминокислотная последовательность BIIB-12-937_VH	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFSSYMHVVR QAPGQGLEWMGIINPSGGSTSYAQKFQGRVTMTRDTST STVYMEISSLRSEDVAVYYCARPTRMLRSYGMDVWGQG TIVTVSS
466	Последовательность нуклеиновой кислоты BIIB-12- 937_VH	CAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGGGCTGAGGTGAAGAA GCCTGGGGCCTCAGTGAAGGTTTCCTGCAAGGCATCTG GATACACCTTCACCAGCTACTATATGCACTGGGTGCGA CAGGCCCCCTGGACAAGGGCTTGAGTGGATGGGAATAAT CAACCCTAGTGGTGGTAGCACAAGCTACGCACAGAAGT TCCAGGGCAGAGTCACCATGACCAGGGACACGTCCACG AGCACAGTCTACATGGAGCTGAGCAGCCTGAGATCTGA GGACACGGCGGTGTACTACTGCGCCAGACCTACTAGGA TGTTAAGGAGCTACGGAATGGACGTATGGGGCCAGGGA ACAACTGTCACCGTCTCCTCA
467	Аминокислотная	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFSSYMHVVR

	последовательность BIIB-12-1288_VH	QAPGQGLEWMGI INPSGGSTSYAQKFQGRVTMTRDTST STVYMELSSLRSEDTAVYYCARGGANDYGSSSRWWYFD LWGRGTLVTVSS
468	Последовательность нуклеиновой кислоты BIIB-12- 1288_VH	CAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGGGCTGAGGTGAAGAA GCCTGGGGCCTCAGTGAAGGTTTCCTGCAAGGCATCTG GATACACCTTCACCAGCTACTATATGCACTGGGTGCGA CAGGCCCCCTGGACAAGGGCTTGAGTGGATGGGAATAAT CAACCCTAGTGGTGGTAGCACAAGCTACGCACAGAAGT TCCAGGGCAGAGTCACCATGACCAGGGACACGTCCACG AGCACAGTCTACATGGAGCTGAGCAGCCTGAGATCTGA GGACACGGCGGTGTACTACTGCGCCAGAGGAGGTGCTA ACGACTACGGCAGCAGCAGCCGATGGTGGTACTTCGAC TTATGGGGGAGAGGTACCTTGGTCACCGTCTCCTCA
469	Аминокислотная последовательность BIIB-12-1289_VH	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYMHWVR QAPGQGLEWMGI INPGGGSTSYAQKFQGRVTMTRDTST STVYMELSSLRSEDTAVYYCARGPPRTYATGSHNWFDP WGQGTTLVTVSS
470	Последовательность нуклеиновой кислоты BIIB-12- 1289_VH	CAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGGGCTGAGGTGAAGAA GCCTGGGGCCTCAGTGAAGGTTTCCTGCAAGGCATCTG GATACACCTTCACCAGCTACTATATGCACTGGGTGCGA CAGGCCCCCTGGACAAGGGCTTGAGTGGATGGGAATAAT CAACCCTGGTGGTGGTAGCACAAGCTACGCACAGAAGT TCCAGGGCAGAGTCACCATGACCAGGGACACGTCCACG AGCACAGTCTACATGGAGCTGAGCAGCCTGAGATCTGA GGACACGGCGGTGTACTACTGCGCCAGAGGACCGCCTA GAACCTACGCAACCGGAAGCCACAATTGGTTCGACCCC TGGGGACAGGGTACATTGGTCACCGTCTCCTCA
471	Аминокислотная последовательность BIIB-12-1290_VH	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYMHWVR QAPGQGLEWMGI INPGGGSTSYAQKFQGRVTMTRDTST STVYMELSSLRSEDTAVYYCAREGGRYVRGMDVWGQGT TVTVSS
472	Последовательность нуклеиновой кислоты BIIB-12- 1290_VH	CAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGGGCTGAGGTGAAGAA GCCTGGGGCCTCAGTGAAGGTTTCCTGCAAGGCATCTG GATACACCTTCACCAGCTACTATATGCACTGGGTGCGA CAGGCCCCCTGGACAAGGGCTTGAGTGGATGGGAATAAT

		CAACCCTGGTGGTGGTAGCACAAGCTACGCACAGAAGT TCCAGGGCAGAGTCACCATGACCAGGGACACGTCCACG AGCACAGTCTACATGGAGCTGAGCAGCCTGAGATCTGA GGACACGGCGGTGTACTACTGCGCCAGAGAGGGAGGAA GATACGTGAGAGGAATGGACGTATGGGGCCAGGGAACA ACTGTCACCGTCTCCTCA
473	Аминокислотная последовательность BIIB-12-1291_VH	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYMHWVR QAPGQGLEWMGIIINPSGGSTSYAQKFQGRVTMTRDTST STVYMELSSLRSEDYAVYYCARSRRMWVGYFDLWGRGT LVTVSS
474	Последовательность нуклеиновой кислоты BIIB-12- 1291_VH	CAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGGGCTGAGGTGAAGAA GCCTGGGGCCTCAGTGAAGGTTTCCTGCAAGGCATCTG GATACACCTTCACCAGCTACTATATGCACTGGGTGCGA CAGGCCCCCTGGACAAGGGCTTGAGTGGATGGGAATAAT CAACCCTAGTGGTGGTAGCACAAGCTACGCACAGAAGT TCCAGGGCAGAGTCACCATGACCAGGGACACGTCCACG AGCACAGTCTACATGGAGCTGAGCAGCCTGAGATCTGA GGACACGGCGGTGTACTACTGCGCTAGATCAAGAAGGA TGTGGGTAGGCTACTTCGACCTATGGGGGAGAGGTACC TTGGTCACCGTCTCCTCA
475	Аминокислотная последовательность BIIB-12-1292_VH	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYIHWVR QAPGQGLEWMGIIINPSGGSTSYAQKFQGRVTMTRDTST STVYMELSSLRSEDYAVYYCARDPGRRQSSGFDYWGQG TLVTVSS
476	Последовательность нуклеиновой кислоты BIIB-12- 1292_VH	CAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGGGCTGAGGTGAAGAA GCCTGGGGCCTCAGTGAAGGTTTCCTGCAAGGCATCTG GATACACCTTCACCAGCTACTATATCCACTGGGTGCGA CAGGCCCCCTGGACAAGGGCTTGAGTGGATGGGAATAAT CAACCCTAGTGGTGGTAGCACAAGCTACGCACAGAAGT TCCAGGGCAGAGTCACCATGACCAGGGACACGTCCACG AGCACAGTCTACATGGAGCTGAGCAGCCTGAGATCTGA GGACACGGCGGTGTACTACTGCGCCAGAGATCCAGGAA GAAGGCAAAGTTCTGGATTCTGATTACTGGGGACAGGGT ACATTGGTCACCGTCTCCTCA
477	Аминокислотная	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYMHWVR

	последовательность BIIB-12-1293_VH	QAPGQGLEWMGIINPSGGSTSYAQKFQGRVTMTRDTST STVYMELSSLRSEDTAVYYCARGSGGKHRGLDVWGQGT MVTVSS
478	Последовательность нуклеиновой кислоты BIIB-12- 1293_VH	CAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGGGCTGAGGTGAAGAA GCCTGGGGCCTCAGTGAAGGTTTCCTGCAAGGCATCTG GATACACCTTCACCAGCTACTATATGCACTGGGTGCGA CAGGCCCCCTGGACAAGGGCTTGAGTGGATGGGAATAAT CAACCCTAGTGGTGGTAGCACAAGCTACGCACAGAAGT TCCAGGGCAGAGTCACCATGACCAGGGACACGTCCACG AGCACAGTCTACATGGAGCTGAGCAGCCTGAGATCTGA GGACACGGCGGTGTACTACTGCGCCAGAGGCTCTGGAG GCAAACACAGAGGTCTAGACGTATGGGGTCAGGGTACA ATGGTCACCGTCTCCTCA
479	Аминокислотная последовательность BIIB-12-1294_VH	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYMHVVR QAPGQGLEWMGIINPSGGSTSYAQKFQGRVTMTRDTST STVYMELSSLRSEDTAVYYCARGTRSSRDMDVWGQGT TVTVSS
480	Последовательность нуклеиновой кислоты BIIB-12- 1294_VH	CAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGGGCTGAGGTGAAGAA GCCTGGGGCCTCAGTGAAGGTTTCCTGCAAGGCATCTG GATACACCTTCACCAGCTACTATATGCACTGGGTGCGA CAGGCCCCCTGGACAAGGGCTTGAGTGGATGGGAATAAT CAACCCTAGTGGTGGTAGCACAAGCTACGCACAGAAGT TCCAGGGCAGAGTCACCATGACCAGGGACACGTCCACG AGCACAGTCTACATGGAGCTGAGCAGCCTGAGATCTGA GGACACGGCGGTGTACTACTGCGCCAGAGGCACTAGAT CCAGCAGAGACATGGATGTGTGGGGCCAGGGAACAAC GTCACCGTCTCCTCA
481	Аминокислотная последовательность BIIB-12-1295_VH	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYMVVVR QAPGQGLEWMGIINPSGGSTSYAQKFQGRVTMTRDTST STVYMELSSLRSEDTAVYYCARVGGATTGKIGYGMVDVW GQGT TVTVSS
482	Последовательность нуклеиновой кислоты BIIB-12- 1295_VH	CAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGGGCTGAGGTGAAGAA GCCTGGGGCCTCAGTGAAGGTTTCCTGCAAGGCATCTG GATACACCTTCACCAGCTACTATATGGTCTGGGTGCGA CAGGCCCCCTGGACAAGGGCTTGAGTGGATGGGAATAAT

		CAACCCTAGTGGTGGTAGCACAAAGCTACGCACAGAAGT TCCAGGGCAGAGTCACCATGACCAGGGACACGTCCACG AGCACAGTCTACATGGAGCTGAGCAGCCTGAGATCTGA GGACACGGCGGTGTACTACTGCGCCAGAGTTGGAGGAG CCACCACAGGGAAAATCGGATACGGAATGGACGTATGG GGCCAGGGAACAACCTGTCACCGTCTCCTCA
483	Аминокислотная последовательность BIIB-12-1296_VH	EVQLLESGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSTYAMSWVR QAPGKGLEWVSAISGSGGSTYYADSVKGRFTISRDNK NTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKGPPHYLWYFDLWGR GTLVTVSS
484	Последовательность нуклеиновой кислоты BIIB-12- 1296_VH	GAGGTGCAGCTGTTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTACA GCCTGGGGGGTCCCTGAGACTCTCCTGTGCAGCCTCTG GATTCACCTTTAGCACCTATGCCATGAGCTGGGTCCGC CAGGCTCCAGGGAAGGGGCTGGAGTGGGTCTCAGCTAT TAGTGGTAGTGGTGGTAGCACATACTACGCAGACTCCG TGAAGGGCCGGTTCACCATCTCCAGAGACAATTCCAAG AACACGCTGTATCTGCAAATGAACAGCCTGAGAGCCGA GGACACGGCGGTGTACTACTGCGCCAAGGGCCCTCCTC ACTACTACTATCTCTGGTACTTCGACCTATGGGGGAGA GGTACCTTGGTCACCGTCTCCTCA
485	Аминокислотная последовательность BIIB-12-1297_VH	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSSYGMHWVR QAPGKGLEWVAVISYDGSNKYYADSVKGRFTISRDNK NTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARSGGQTHRRSMDVWGQG TITVTSS
486	Последовательность нуклеиновой кислоты BIIB-12- 1297_VH	CAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCGTGGTCCA GCCTGGGAGGTCCCTGAGACTCTCCTGTGCAGCGTCTG GATTCACCTTCAGTAGCTATGGCATGCACTGGGTCCGC CAGGCTCCAGGCAAGGGGCTGGAGTGGGTGGCAGTTAT ATCGTATGATGGAAGTAATAAATACTATGCAGACTCCG TGAAGGGCCGATTACCATCTCCAGAGACAATTCCAAG AACACGCTGTATCTGCAAATGAACAGCCTGAGAGCCGA GGACACGGCGGTGTACTACTGCGCCAGATCAGGCGGAC AAACACACAGGAGGTCAATGGACGTATGGGGCCAGGGA ACAACGTGTCACCGTCTCCTCA
487	Аминокислотная	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSSYGMHWVR

	последовательность BIIB-12-1298_VH	QAPGKGLEWVAVISYDGSNKYYADSVKGRFTISRDNK NTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKGGSDRRVGSWGQGLTV TVSS
488	Последовательность нуклеиновой кислоты BIIB-12- 1298_VH	CAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCGTGGTCCA GCCTGGGAGGTCCCTGAGACTCTCCTGTGCAGCGTCTG GATTCACCTTCAGTAGCTATGGCATGCACTGGGTCCGC CAGGCTCCAGGCAAGGGGCTGGAGTGGGTGGCAGTTAT ATCGTATGATGGAAGTAATAAATACTATGCAGACTCCG TGAAGGGCCGATTACCATCTCCAGAGACAATTCCAAG AACACGCTGTATCTGCAAATGAACAGCCTGAGAGCCGA GGACACGGCGGTGTACTACTGCGCCAAGGGAGGTTCTG ACCGCAGAGTGGGCAGTTGGGGACAGGGTACATTGGTC ACCGTCTCCTCA
489	Аминокислотная последовательность BIIB-12-1299_VH	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSSYGMHWVR QAPGKGLEWVAVISYDGSNKYYADSVKGRFTISRDNK NTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARGGSRRAYVYWGQGLTV TVSS
490	Последовательность нуклеиновой кислоты BIIB-12- 1299_VH	CAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCGTGGTCCA GCCTGGGAGGTCCCTGAGACTCTCCTGTGCAGCGTCTG GATTCACCTTCAGTAGCTATGGCATGCACTGGGTCCGC CAGGCTCCAGGCAAGGGGCTGGAGTGGGTGGCAGTTAT ATCGTATGATGGAAGTAATAAATACTATGCAGACTCCG TGAAGGGCCGATTACCATCTCCAGAGACAATTCCAAG AACACGCTGTATCTGCAAATGAACAGCCTGAGAGCCGA GGACACGGCGGTGTACTACTGCGCCAGAGGCGGTTCTA GAAGGGCCTACGTTTATTGGGGACAGGGTACATTGGTC ACCGTCTCCTCA
491	Аминокислотная последовательность BIIB-12-1300_VH	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSSYGMHWVR QAPGKGLEWVAVISYDGSNKYYADSVKGRFTISRDNK NTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARGSKYLHAWGQGLTVTV SS
492	Последовательность нуклеиновой кислоты BIIB-12- 1300_VH	AGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCGTGGTCCAG CCTGGGAGGTCCCTGAGACTCTCCTGTGCAGCGTCTGG ATTCACCTTCAGTAGCTATGGCATGCACTGGGTCCGCC AGGCTCCAGGCAAGGGGCTGGAGTGGGTGGCAGTTATA

		TCGTATGATGGAAGTAATAAATACTATGCAGACTCCGT GAAGGGCCGATTACCATCTCCAGAGACAATTCCAAGA ACACGCTGTATCTGCAAATGAACAGCCTGAGAGCCGAG GACACGGCGGTGTACTACTGCGCCAGAGGTTCTAAATA CCTCCACGCATGGGGACAGGGTACATTGGTCACCGTCT CCTCA
493	Аминокислотная последовательность BIIB-12-1301_VH	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSSYGMHWVR QAPGKGLEWVAVISYDGSNKYYADSVKGRFTISRDNK NTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARTGNYGRGMPYWGQGL VTVSS
494	Последовательность нуклеиновой кислоты BIIB-12- 1301_VH	CAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCGTGGTCCA GCCTGGGAGGTCCCTGAGACTCTCCTGTGCAGCGTCTG GATTCACCTTCAGTAGCTATGGCATGCACTGGGTCCGC CAGGCTCCAGGCAAGGGGCTGGAGTGGGTGGCAGTTAT ATCGTATGATGGAAGTAATAAATACTATGCAGACTCCG TGAAGGGCCGATTACCATCTCCAGAGACAATTCCAAG AACACGCTGTATCTGCAAATGAACAGCCTGAGAGCCGA GGACACGGCGGTGTACTACTGCGCCAGAAGTGGAACT ACGGAAGGGGAATGCCATACTGGGGACAGGGTACATTG GTCACCGTCTCCTCA
495	Аминокислотная последовательность BIIB-12-1302_VH	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTNYGISWVR QAPGQGLEWMGWISAYNGNTNYAQKLQGRVTMTTDTST STAYMELRSLRSDDTAVYYCARARSDWRAFDIWGQGM VTVSS
496	Последовательность нуклеиновой кислоты BIIB-12- 1302_VH	CAGGTTCACTGGTGCAGTCTGGAGCTGAGGTGAAGAA GCCTGGGGCCTCAGTGAAGGTCTCCTGCAAGGCTTCTG GTTACACCTTTACCAACTATGGTATCAGCTGGGTGCGA CAGGCCCCCTGGACAAGGGCTTGAGTGGATGGGATGGAT CAGCGCTTACAATGGTAACACAACTATGCACAGAAGC TCCAGGGCAGAGTCACCATGACCACAGACACATCCACG AGCACAGCCTACATGGAGCTGAGGAGCCTGAGATCTGA CGACACGGCGGTGTACTACTGCGCAAGGGCTAGAAGTG ACTGGAGAGCCTTCGATATATGGGGTCAGGGTACAATG GTCACCGTCTCCTCA
497	Аминокислотная	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSSYGMHWVR

	последовательность BIIB-12-1303_VH	QAPGKGLEWVAVISYDGSNKYYADSVKGRFTISRDN SK NTLYLQMN SLRAEDTAVYYCARGPTSRLFQHWGQGT L V TVS
498	Последовательность нуклеиновой кислоты BIIB-12- 1303_VH	CAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCGTGGTCCA GCCTGGGAGGTCCCTGAGACTCTCCTGTGCAGCGTCTG GATTCACCTTCAGTAGCTATGGCATGCACTGGGTCCGC CAGGCTCCAGGCAAGGGGCTGGAGTGGGTGGCAGTTAT ATCGTATGATGGAAGTAATAAATACTATGCAGACTCCG TGAAGGGCCGATTCACCATCTCCAGAGACAATTCCAAG AACACGCTGTATCTGCAAATGAACAGCCTGAGAGCCGA GGACACGGCGGTGTACTACTGCGCCAGAGGACCCACTA GTAGGTTATTCCAACACTGGGGACAGGGTACATTGGTC ACCGTCTCCTCA
499	Аминокислотная последовательность BIIB-12-1304_VH	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSSYGMHWVR QAPGKGLEWVAVISYDGSNKYYADSVKGRFTISRDN SK NTLYLQMN SLRAEDTAVYYCAKPGSRRFDIWGQGT M V TVSS
500	Последовательность нуклеиновой кислоты BIIB-12- 1304_VH	CAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCGTGGTCCA GCCTGGGAGGTCCCTGAGACTCTCCTGTGCAGCGTCTG GATTCACCTTCAGTAGCTATGGCATGCACTGGGTCCGC CAGGCTCCAGGCAAGGGGCTGGAGTGGGTGGCAGTTAT ATCGTATGATGGAAGTAATAAATACTATGCAGACTCCG TGAAGGGCCGATTCACCATCTCCAGAGACAATTCCAAG AACACGCTGTATCTGCAAATGAACAGCCTGAGAGCCGA GGACACGGCGGTGTACTACTGCGCCAAGGGGCCTGGAA GTAGGAGGTTTCGACATATGGGGTCAGGGTACAATGGTC ACCGTCTCCTCA
501	Аминокислотная последовательность BIIB-12-1305_VH	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSSYGMHWVR QAPGKGLEWVAVISYDGSNKYYADSVKGRFTISRDN SK NTLYLQMN SLRAEDTAVYYCAKLGGRWSSDFQHWGQGT LVTVSS
502	Последовательность нуклеиновой кислоты BIIB-12- 1305_VH	CAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCGTGGTCCA GCCTGGGAGGTCCCTGAGACTCTCCTGTGCAGCGTCTG GATTCACCTTCAGTAGCTATGGCATGCACTGGGTCCGC CAGGCTCCAGGCAAGGGGCTGGAGTGGGTGGCAGTTAT

		ATCGTATGATGGAAGTAATAAATACTATGCAGACTCCG TGAAGGGCCGATTACCATCTCCAGAGACAATTCCAAG AACACGCTGTATCTGCAAATGAACAGCCTGAGAGCCGA GGACACGGCGGTGTACTACTGCGCCAAGCTAGGCGGAA GATGGAGTTCTGACTTCCAACACTGGGGACAGGGTACA TTGGTCACCGTCTCCTCA
503	Аминокислотная последовательность BIIB-12-1306_VH	QVQLQESGPGLVKPSQTLSTCTVSGGSISSGGYYWSW IRQHPGKGLEWIGSIYYSGSTYYNPSLKSRVTISVDTS KNQFSLKLSSVTAADTAVYYCARGAGGSAPWGQGLVT VSS
504	Последовательность нуклеиновой кислоты BIIB-12- 1306_VH	CAGGTGCAGCTGCAGGAGTCGGGCCCAGGACTGGTGAA GCCTTCACAGACCCTGTCCCTCACCTGTACTGTCTCTG GTGGCTCCATCAGCAGTGGTGGTTACTACTGGAGCTGG ATCCGCCAGCACCCAGGGAAGGGCCTGGAGTGGATTGG GTCAATCTATTACAGTGGGAGCACCTACTACAACCCGT CCCTCAAGAGTCGAGTTACCATATCAGTAGACACGTCT AAGAACCAGTTCTCCCTGAAGCTGAGTTCTGTGACCGC CGCAGACACGGCGGTGTACTACTGCGCCAGAGGTGCCG GAGGATCTGCCCCATGGGGACAGGGTACATTGGTCACC GTCTCCTCA
505	Аминокислотная последовательность BIIB-12-1307_VH	QVQLQESGPGLVKPSETLSLTCAVSGYSISSGGYYWAWI RQPPGKGLEWIGSIYHSGSTYYNPSLKSRVTISVDTSK NQFSLKLSSVTAADTAVYYCARGPLPRSRGLAFDIWGQ GTMVTVSS
506	Последовательность нуклеиновой кислоты BIIB-12- 1307_VH	CAGGTGCAGCTGCAGGAGTCGGGCCCAGGACTGGTGAA GCCTTCGGAGACCCTGTCCCTCACCTGCGCTGTCTCTG GTTACTCCATCAGCAGTGGTTACTACTGGGCTTGATC CGGCAGCCCCCAGGGAAGGGGCTGGAGTGGATTGGGAG TATCTATCATAGTGGGAGCACCTACTACAACCCGTCCC TCAAGAGTCGAGTCACCATATCAGTAGACACGTCCAAG AACCAGTTCTCCCTGAAGCTGAGTTCTGTGACCGCCGC AGACACGGCGGTGTACTACTGCGCCAGAGGTCCCTTGC CAAGATCTAGAGGCTTAGCCTTCGATATCTGGGGTCAG GGTACAATGGTCACCGTCTCCTCA
507	Аминокислотная	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSRAASGFTFSSYGMHWVR

	последовательность BIIB-12-1308_VH	QAPGKGLEWVAVISYDGSNKYYADSVKGRFTISRDNK NTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARGPRALGTAFDIWGQGT MVTVSS
508	Последовательность нуклеиновой кислоты BIIB-12- 1308_VH	CAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCGTGGTCCA GCCTGGGAGGTCCCTGAGACTATCCAGAGCAGCGTCTG GATTCACCTTCAGTAGCTATGGCATGCACTGGGTCCGC CAGGCTCCAGGCAAGGGGCTGGAGTGGGTGGCAGTTAT ATCGTATGATGGAAGTAATAAATACTATGCAGACTCCG TGAAGGGCCGATTACCATCTCCAGAGACAATTCCAAG AACACGCTGTATCTGCAAATGAACAGCCTGAGAGCCGA GGACACGGCGGTGTACTACTGCGCCAGAGGACCAAGAG CATTGGGAACCGCATTCGACATATGGGGTCAGGGTACA ATGGTCACCGTCTCCTCA
509	Аминокислотная последовательность BIIB-12-1309_VH	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSSYGMHWVR QAPGKGLEWVAVISYDGSNKYYADSVKGRFTISRDNK NTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARGRYTSRYFQHWGQGT LVTVSS
510	Последовательность нуклеиновой кислоты BIIB-12- 1309_VH	CAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCGTGGTCCA GCCTGGGAGGTCCCTGAGACTCTCCTGTGCAGCGTCTG GATTCACCTTCAGTAGCTATGGCATGCACTGGGTCCGC CAGGCTCCAGGCAAGGGGCTGGAGTGGGTGGCAGTTAT ATCGTATGATGGAAGTAATAAATACTATGCAGACTCCG TGAAGGGCCGATTACCATCTCCAGAGACAATTCCAAG AACACGCTGTATCTGCAAATGAACAGCCTGAGAGCCGA GGACACGGCGGTGTACTACTGCGCCAGAGGCAGATACA CAAGCAGATACTTCCAACACTGGGGACAGGGTACATTG GTCACCGTCTCCTCA
511	Аминокислотная последовательность BIIB-12-1310_VH	EVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFSSYSMNWVR QAPGKGLEWVSSISSSSSYIYYADSVKGRFTISRDNK NSLYLQMNSLRAEDTAVYYCARLG GYGSSQRYFDLWGR GTLVTVSS
512	Последовательность нуклеиновой кислоты BIIB-12- 1310_VH	GAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCGTGGTCAA GCCTGGGGGGTCCCTGAGACTCTCCTGTGCAGCCTCTG GATTCACCTTCAGTAGCTATAGCATGAACTGGGTCCGC CAGGCTCCAGGGAAGGGGCTGGAGTGGGTCTCATCCAT

		TAGTAGTAGTAGTAGTTACATATACTACGCAGACTCAG TGAAGGGCCGATTACCATCTCCAGAGACAACGCCAAG AACTCACTGTATCTGCAAATGAACAGCCTGAGAGCCGA GGACACGGCGGTGTACTACTGCGCCAGATTGGGCGGAT ACGGAAGCTCGCAGCGATACTTCGACCTATGGGGGAGA GGTACCTTGGTCACCGTCTCCTCA
513	Аминокислотная последовательность BIIB-12-1311_VH	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSSYGMHWVR QAPGKGLEWVAVISYDGSNKYYADSVKGRFTISRDNK NTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKGRHYWAVWGQGLVTV SS
514	Последовательность нуклеиновой кислоты BIIB-12- 1311_VH	CAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCGTGGTCCA GCCTGGGAGGTCCCTGAGACTCTCCTGTGCAGCGTCTG GATTCACCTTCAGTAGCTATGGCATGCACTGGGTCCGC CAGGCTCCAGGCAAGGGGCTGGAGTGGGTGGCAGTTAT ATCGTATGATGGAAGTAATAAATACTATGCAGACTCCG TGAAGGGCCGATTACCATCTCCAGAGACAATTCCAAG AACACGCTGTATCTGCAAATGAACAGCCTGAGAGCCGA GGACACGGCGGTGTACTACTGCGCCAAGGGCAGACACT ACTGGGCCGTCTGGGGACAGGGTACATTGGTCACCGTC TCCTCA
515	Аминокислотная последовательность BIIB-12-1312_VH	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSSYGMHWVR QAPGKGLEWVAVISYDGSNKYYADSVKGRFTISRDNK NTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKGMGHWIDYWGQGLVTV VSS
516	Последовательность нуклеиновой кислоты BIIB-12- 1312_VH	CAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCGTGGTCCA GCCTGGGAGGTCCCTGAGACTCTCCTGTGCAGCGTCTG GATTCACCTTCAGTAGCTATGGCATGCACTGGGTCCGC CAGGCTCCAGGCAAGGGGCTGGAGTGGGTGGCAGTTAT ATCGTATGATGGAAGTAATAAATACTATGCAGACTCCG TGAAGGGCCGATTACCATCTCCAGAGACAATTCCAAG AACACGCTGTATCTGCAAATGAACAGCCTGAGAGCCGA GGACACGGCGGTGTACTACTGCGCCAAGGGAATGGGAC ACTGGATTGACTACTGGGGACAGGGTACATTGGTCACC GTCTCCTCA
517	Аминокислотная	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSSYGMHWVR

	последовательность BIIB-12-1313_VH	QAPGKGLEWVAVISYDGSNKYYADSVKGRFTISRDNK NTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKGTGWWRYWGQGLVTV SS
518	Последовательность нуклеиновой кислоты BIIB-12- 1313_VH	CAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCGTGGTCCA GCCTGGGAGGTCCCTGAGACTCTCCTGTGCAGCGTCTG GATTCACCTTCAGTAGCTATGGCATGCACTGGGTCCGC CAGGCTCCAGGCAAGGGGCTGGAGTGGGTGGCAGTTAT ATCGTATGATGGAAGTAATAAATACTATGCAGACTCCG TGAAGGGCCGATTCACCATCTCCAGAGACAATTCCAAG AACACGCTGTATCTGCAAATGAACAGCCTGAGAGCCGA GGACACGGCGGTGTACTACTGCGCCAAGGGAACCGGCT GGTGGCGATACTGGGGACAGGGTACATTGGTCACCGTC TCCTCA
519	Аминокислотная последовательность BIIB-12-1314_VH	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSSYGMHWVR QAPGKGLEWVAVISYDGSNKYYADSVKGRFTISRDNK NTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKGTRWAGNKGQGLVTV SS
520	Последовательность нуклеиновой кислоты BIIB-12- 1314_VH	CAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCGTGGTCCA GCCTGGGAGGTCCCTGAGACTCTCCTGTGCAGCGTCTG GATTCACCTTCAGTAGCTATGGCATGCACTGGGTCCGC CAGGCTCCAGGCAAGGGGCTGGAGTGGGTGGCAGTTAT ATCGTATGATGGAAGTAATAAATACTATGCAGACTCCG TGAAGGGCCGATTCACCATCTCCAGAGACAATTCCAAG AACACGCTGTATCTGCAAATGAACAGCCTGAGAGCCGA GGACACGGCGGTGTACTACTGCGCCAAGGGAAGTAGAT GGGCAGGGAATTGGGGACAGGGTACATTGGTCACCGTC TCCTCA
521	Аминокислотная последовательность BIIB-12-1315_VH	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYVMVWVR QAPGQGLEWMGIINPSGGSTSYAQKFQGRVTMTRDTST STVYMELSSLRSEDTAVYYCARGRPSSSKRVITYFDYWGQ GTLVTVSS
522	Последовательность нуклеиновой кислоты BIIB-12- 1315_VH	CAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGGGCTGAGGTGAAGAA GCCTGGGGCCTCAGTGAAGGTTTCCTGCAAGGCATCTG GATACACCTTCACCAGCTACTATATGGTCTGGGTGCGA CAGGCCCCCTGGACAAGGGCTTGAGTGGATGGGAATAAT

		CAACCCTAGTGGTGGTAGCACAAAGCTACGCACAGAAGT TCCAGGGCAGAGTCACCATGACCAGGGACACGTCCACG AGCACAGTCTACATGGAGCTGAGCAGCCTGAGATCTGA GGACACGGCGGTGTACTACTGCGCCAGAGGAAGGCCCTA GCAGCAAAAGGGTTACATACTTCGACTACTGGGGACAG GGTACATTGGTCAACCGTCTCCTCA
523	Аминокислотная последовательность BIIB-12-1316_VH	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSSYGMHWVR QAPGKGLEWVAVISYDGSNKYYADSVKGRFTISRDNK NTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKSGQYRAFDIWQGTMV TVSS
524	Последовательность нуклеиновой кислоты BIIB-12- 1316_VH	CAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCGTGGTCCA GCCTGGGAGGTCCCTGAGACTCTCCTGTGCAGCGTCTG GATTCACCTTCAGTAGCTATGGCATGCACTGGGTCCGC CAGGCTCCAGGCAAGGGGCTGGAGTGGGTGGCAGTTAT ATCGTATGATGGAAGTAATAAATACTATGCAGACTCCG TGAAGGGCCGATTCACCATCTCCAGAGACAATTCCAAG AACACGCTGTATCTGCAAATGAACAGCCTGAGAGCCGA GGACACGGCGGTGTACTACTGCGCCAAGTCTGGACAGT ATAGAGCCTTTGATATTTGGGGTCAGGGTACAATGGTC ACCGTCTCCTCA
525	Аминокислотная последовательность BIIB-12-1317_VH	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSSYGMHWVR QAPGKGLEWVAVISYDGSNKYYADSVKGRFTISRDNK NTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARGVGGHDTRWGQGTTLVT VSS
526	Последовательность нуклеиновой кислоты BIIB-12- 1317_VH	CAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCGTGGTCCA GCCTGGGAGGTCCCTGAGACTCTCCTGTGCAGCGTCTG GATTCACCTTCAGTAGCTATGGCATGCACTGGGTCCGC CAGGCTCCAGGCAAGGGGCTGGAGTGGGTGGCAGTTAT ATCGTATGATGGAAGTAATAAATACTATGCAGACTCCG TGAAGGGCCGATTCACCATCTCCAGAGACAATTCCAAG AACACGCTGTATCTGCAAATGAACAGCCTGAGAGCCGA GGACACGGCGGTGTACTACTGCGCCAGAGGCGTAGGAG GACACGACACGAGATGGGGACAGGGTACATTGGTCACC GTCTCCTCA
527	Аминокислотная	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSSYGMHWVR

	последовательность BIIB-12-1318_VH	QAPGKGLEWVAVISYDGSNKYYADSVKGRFTISRDNK NTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARKGDYRSGSYSGRAFGI WGQGTMTVSS
528	Последовательность нуклеиновой кислоты BIIB-12- 1318_VH	CAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCGTGGTCCA GCCTGGGAGGTCCCTGAGACTCTCCTGTGCAGCGTCTG GATTCACCTTCAGTAGCTATGGCATGCACTGGGTCCGC CAGGCTCCAGGCAAGGGGCTGGAGTGGGTGGCAGTTAT ATCGTATGATGGAAGTAATAAATACTATGCAGACTCCG TGAAGGGCCGATTCACCATCTCCAGAGACAATTCCAAG AACACGCTGTATCTGCAAATGAACAGCCTGAGAGCCGA GGACACGGCGGTGTACTACTGCGCCAGAAAGGGAGACT ACAGGAGCGGAAGCTACTCCGGAAGAGCCTTCGGTATA TGGGGTCAGGGTACAATGGTCACCGTCTCCTCA
529	Аминокислотная последовательность BIIB-12-1319_VH	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSSYGMHWVR QAPGKGLEWVAVISYDGSNKYYADSVKGRFTISRDNK NTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARTGYHRSVYYWGQGTILV TVSS
530	Последовательность нуклеиновой кислоты BIIB-12- 1319_VH	CAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCGTGGTCCA GCCTGGGAGGTCCCTGAGACTCTCCTGTGCAGCGTCTG GATTCACCTTCAGTAGCTATGGCATGCACTGGGTCCGC CAGGCTCCAGGCAAGGGGCTGGAGTGGGTGGCAGTTAT ATCGTATGATGGAAGTAATAAATACTATGCAGACTCCG TGAAGGGCCGATTCACCATCTCCAGAGACAATTCCAAG AACACGCTGTATCTGCAAATGAACAGCCTGAGAGCCGA GGACACGGCGGTGTACTACTGCGCCAGAACTGGATACC ACAGAAGTGTATACTATTGGGGACAGGGTACATTGGTC ACCGTCTCCTCA
531	Аминокислотная последовательность BIIB-12-1322_VH	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYIHWVR QAPGQGLEWMGIINPSGGSTSYAQKFQGRVTMTRDTST STVYMELSSLRSEDTAVYYCARSQRHRGDWYFDLWGR GTLVTVSS
532	Последовательность нуклеиновой кислоты BIIB-12- 1322_VH	CAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGGGCTGAGGTGAAGAA GCCTGGGGCCTCAGTGAAGGTTTCCTGCAAGGCATCTG GATACACCTTCACCAGCTACTATATCCACTGGGTGCGA CAGGCCCCCTGGACAAGGGCTTGAGTGGATGGGAATAAT

		CAACCCTAGTGGTGGTAGCACAAGCTACGCACAGAAGT TCCAGGGCAGAGTCACCATGACCAGGGACACGTCCACG AGCACAGTCTACATGGAGCTGAGCAGCCTGAGATCTGA GGACACGGCGGTGTACTACTGCGCTAGATCAAGACAAA GACACAGAGGTGATTGGTACTTCGATTTATGGGGGAGA GGTACCTTGGTCACCGTCTCCTCA
533	Аминокислотная последовательность BIIB-12-1323_VH	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYIHWVR QAPGQGLEWMGIINPSGGSTSYAQKFQGRVTMTRDTST STVYMELSSLRSEDTAVYYCARGRRFPRGLDYWGQGT LVTSS
534	Последовательность нуклеиновой кислоты BIIB-12- 1323_VH	CAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGGGCTGAGGTGAAGAA GCCTGGGGCCTCAGTGAAGGTTTCCTGCAAGGCATCTG GATACACCTTCACCAGCTACTATATCCACTGGGTGCGA CAGGCCCCCTGGACAAGGGCTTGAGTGGATGGGAATAAT CAACCCTAGTGGTGGTAGCACAAGCTACGCACAGAAGT TCCAGGGCAGAGTCACCATGACCAGGGACACGTCCACG AGCACAGTCTACATGGAGCTGAGCAGCCTGAGATCTGA GGACACGGCGGTGTACTACTGCGCCAGAGGCAGAAGAT TCCCTAGAGGCTTAGATTACTGGGGACAGGGTACATTG GTCACCGTCTCCTCA
535	Аминокислотная последовательность BIIB-12-1324_VH	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYIMVWVR QAPGQGLEWMGIINPSGGSTSYAQKFQGRVTMTRDTST STVYMELSSLRSEDTAVYYCARLPRYSKRGLDVWGQGT MVTSS
536	Последовательность нуклеиновой кислоты BIIB-12- 1324_VH	CAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGGGCTGAGGTGAAGAA GCCTGGGGCCTCAGTGAAGGTTTCCTGCAAGGCATCTG GATACACCTTCACCAGCTACTATATGGTCTGGGTGCGA CAGGCCCCCTGGACAAGGGCTTGAGTGGATGGGAATAAT CAACCCTAGTGGTGGTAGCACAAGCTACGCACAGAAGT TCCAGGGCAGAGTCACCATGACCAGGGACACGTCCACG AGCACAGTCTACATGGAGCTGAGCAGCCTGAGATCTGA GGACACGGCGGTGTACTACTGCGCCAGACTTCCTAGAT ACAGCAAAAGAGGTCTAGACGTATGGGGTCAGGGTACA ATGGTCACCGTCTCCTCA
537	Аминокислотная	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYIMVWVR

	последовательность BIIB-12-1325_VH	QAPGQGLEWMGIINPSGGSTSYAQKFQGRVTMTRDTST STVYMELSSLRSEDTAVYYCARGGRYMLDPWGQGTTLVT VSS
538	Последовательность нуклеиновой кислоты BIIB-12- 1325_VH	CAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGGGCTGAGGTGAAGAA GCCTGGGGCCTCAGTGAAGGTTTCCTGCAAGGCATCTG GATACACCTTCACCAGCTACTATATGGTCTGGGTGCGA CAGGCCCTGGACAAGGGCTTGAGTGGATGGGAATAAT CAACCCTAGTGGTGGTAGCACAAGCTACGCACAGAAGT TCCAGGGCAGAGTCACCATGACCAGGGACACGTCCACG AGCACAGTCTACATGGAGCTGAGCAGCCTGAGATCTGA GGACACGGCGGTGTACTACTGCGCCAGAGGAGGTAGAT ATATGTTAGACCCATGGGGACAGGGTACATTGGTCACC GTCTCCTCA
539	Аминокислотная последовательность BIIB-12-1326_VH	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVR QAPGKGLEWVSTISGSGGSTYYADSVKGRFTISRDNK NTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKGPLYRRYGYGMDVWGQ GTTVTVSS
540	Последовательность нуклеиновой кислоты BIIB-12- 1326_VH	GAGGTGCAGCTGTTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTACA GCCTGGGGGGTCCCTGAGACTCTCCTGTGCAGCCTCTG GATTCACCTTTAGCAGCTATGCCATGAGCTGGGTCCGC CAGGCTCCAGGGAAGGGGCTGGAGTGGGTCTCAACCAT TAGTGGTAGTGGTGGTAGCACATACTACGCAGACTCCG TGAAGGGCCGGTTCACCATCTCCAGAGACAATTCCAAG AACACGCTGTATCTGCAAATGAACAGCCTGAGAGCCGA GGACACGGCGGTGTACTACTGCGCCAAGGGGCCGTTGT ACCGCAGATACGGCTACGGTATGGACGTTTGGGGCCAG GGAACAACGTGCACCGTCTCCTCA
541	Аминокислотная последовательность BIIB-12-1327_VH	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSSYGMHWVR QAPGKGLEWVAVISYDGSNKYYADSVKGRFTISRDNK NTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKLGLARGGGYGMVWGQ GTTVTVSS
542	Последовательность нуклеиновой кислоты BIIB-12- 1327_VH	CAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCGTGGTCCA GCCTGGGAGGTCCCTGAGACTCTCCTGTGCAGCGTCTG GATTCACCTTCAGTAGCTATGGCATGCACTGGGTCCGC CAGGCTCCAGGCAAGGGGCTGGAGTGGGTGGCAGTTAT

		ATCGTATGATGGAAGTAATAAATACTATGCAGACTCCG TGAAGGGCCGATTACCATCTCCAGAGACAATTCCAAG AACACGCTGTATCTGCAAATGAACAGCCTGAGAGCCGA GGACACGGCGGTGTACTACTGCGCCAAGTTAGGATTGG CAAGAGGAGGTGGATACGGAATGGACGTATGGGGCCAG GGAACAACCTGTCACCGTCTCCTCA
543	Аминокислотная последовательность BIIB-12-1328_VH	QLQLQESGPGLVKPSSETLSLTCTVSGGSISSSSYWGW IRQPPGKGLEWIGSIYYSGSTYYNPSLKSRVTISVDTS KNQFSLKLSSVTAADTAVYYCARDPAYYS GHDY YYYGMD VWVGQGT TVTVSS
544	Последовательность нуклеиновой кислоты BIIB-12- 1328_VH	CAGCTGCAGCTGCAGGAGTCGGGCCCAGGACTGGTGAA GCCTTCGGAGACCCTGTCCCTCACCTGCACTGTCTCTG GTGGCTCCATCAGCAGTAGTAGTTACTACTGGGGCTGG ATCCGCCAGCCCCCAGGGAAGGGGCTGGAGTGGATTGG GAGTATCTATTATAGTGGGAGCACCTACTACAACCCGT CCCTCAAGAGTCGAGTCACCATATCCGTAGACACGTCC AAGAACCAGTTCTCCCTGAAGCTGAGTTCTGTGACCGC CGCAGACACGGCGGTGTACTACTGCGCCAGAGATCCCG CTTACTACTCAGGTCACGACTATTACTATTATGGAATG GATGTATGGGGCCAGGGAACAACCTGTCACCGTCTCCTC A
545	Аминокислотная последовательность BIIB-12-1329_VH	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSSYGMHWVR QAPGKGLEWVAVISYDGSNKYYADSVKGRFTISRDNK NTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARGGAGSRYFQHWGQGL VTVSS
546	Последовательность нуклеиновой кислоты BIIB-12- 1329_VH	CAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCGTGGTCCA GCCTGGGAGGTCCCTGAGACTCTCCTGTGCAGCGTCTG GATTCACCTTCAGTAGCTATGGCATGCACTGGGTCCGC CAGGCTCCAGGCAAGGGGCTGGAGTGGGTGGCAGTTAT ATCGTATGATGGAAGTAATAAATACTATGCAGACTCCG TGAAGGGCCGATTACCATCTCCAGAGACAATTCCAAG AACACGCTGTATCTGCAAATGAACAGCCTGAGAGCCGA GGACACGGCGGTGTACTACTGCGCCAGAGGAGGTGCTG GATCAAGGTACTTCCAACACTGGGGACAGGGTACATTG GTCACCGTCTCCTCA

547	Аминокислотная последовательность BIIB-12-1330_VH	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSSYGMHWVR QAPGKGLEWVAVISYDGSNKYYADSVKGRFTISRDN SK NTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKGG SARWINIWGQGT TV TVSS
548	Последовательность нуклеиновой кислоты BIIB-12- 1330_VH	CAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCGTGGTCCA GCCTGGGAGGTCCCTGAGACTCTCCTGTGCAGCGTCTG GATTCACCTTCAGTAGCTATGGCATGCACTGGGTCCGC CAGGCTCCAGGCAAGGGGCTGGAGTGGGTGGCAGTTAT ATCGTATGATGGAAGTAATAAATACTATGCAGACTCCG TGAAGGGCCGATTACCATCTCCAGAGACAATTCCAAG AACACGCTGTATCTGCAAATGAACAGCCTGAGAGCCGA GGACACGGCGGTGTACTACTGCGCCAAGGGAGGTTCTG CAAGATGGATCAACATATGGGGTCAGGGAACAAC TGTC ACCGTCTCCTCA
549	Аминокислотная последовательность BIIB-12-1331_VH	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSSYGMHWVR QAPGKGLEWVAVISYDGSNKYYADSVKGRFTISRDN SK NTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKVP HHRGH DYWGQGT LV TVSS
550	Последовательность нуклеиновой кислоты BIIB-12- 1331_VH	CAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCGTGGTCCA GCCTGGGAGGTCCCTGAGACTCTCCTGTGCAGCGTCTG GATTCACCTTCAGTAGCTATGGCATGCACTGGGTCCGC CAGGCTCCAGGCAAGGGGCTGGAGTGGGTGGCAGTTAT ATCGTATGATGGAAGTAATAAATACTATGCAGACTCCG TGAAGGGCCGATTACCATCTCCAGAGACAATTCCAAG AACACGCTGTATCTGCAAATGAACAGCCTGAGAGCCGA GGACACGGCGGTGTACTACTGCGCCAAGGTACCTCACC ACAGAGGTCACGATTACTGGGGACAGGGTACATTGGTC ACCGTCTCCTCA
551	Аминокислотная последовательность BIIB-12-1332 VH	QVQLVQSGAEVKKPGASVKV SCKASGYTF TSY YMSWVR QAPGQGLEWMGIINPSGGSTSYAQKFQGRVTMTRDTST STVYMELSSLRSEDTAVYYCARLGRKSRVFDIWGQGT M VTVSS
552	Последовательность нуклеиновой кислоты BIIB-12-	CAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGGGCTGAGGTGAAGAA GCCTGGGGCCTCAGTGAAGGTTTCCTGCAAGGCATCTG GATACACCTTCACCAGCTACTATATGTCATGGGTGCGA

	1332_VH	CAGGCCCCCTGGACAAGGGCTTGAGTGGATGGGAATAAT CAACCCTAGTGGTGGTAGCACAAGCTACGCACAGAAGT TCCAGGGCAGAGTCACCATGACCAGGGACACGTCCACG AGCACAGTCTACATGGAGCTGAGCAGCCTGAGATCTGA GGACACGGCGGTGTACTACTGCGCCAGATTGGGAAGGA AATCAAGGGTATTTCGACATATGGGGTCAGGGTACAATG GTCACCGTCTCCTCA
553	Аминокислотная последовательность BIIB-12-1333_VH	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYVMVWVR QAPGQGLEWMGIINPSGGSTSYAQKFQGRVTMTRDTST STVYMELSSLRSEDTAVYYCARVSRRDYPLAFDIWGQG TMVTVSS
554	Последовательность нуклеиновой кислоты BIIB-12- 1333_VH	CAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGGGCTGAGGTGAAGAA GCCTGGGGCCTCAGTGAAGGTTTCCTGCAAGGCATCTG GATACACCTTCACCAGCTACTATATGGTCTGGGTGCGA CAGGCCCCCTGGACAAGGGCTTGAGTGGATGGGAATAAT CAACCCTAGTGGTGGTAGCACAAGCTACGCACAGAAGT TCCAGGGCAGAGTCACCATGACCAGGGACACGTCCACG AGCACAGTCTACATGGAGCTGAGCAGCCTGAGATCTGA GGACACGGCGGTGTACTACTGCGCTAGAGTATCTAGAA GGGACTACCCATTAGCCTTCGATATCTGGGGTCAGGGT ACAATGGTCACCGTCTCCTCA
555	Аминокислотная последовательность BIIB-12-1334_VH	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSSYGMHWVR QAPGKGLEWVAVISYDGSNKYYADSVKGRFTISRDNK NTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARVPRKQTHVVDYWGQGT LVTVSS
556	Последовательность нуклеиновой кислоты BIIB-12- 1334_VH	CAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCGTGGTCCA GCCTGGGAGGTCCCTGAGACTCTCCTGTGCAGCGTCTG GATTCACCTTCAGTAGCTATGGCATGCACTGGGTCCGC CAGGCTCCAGGCAAGGGGCTGGAGTGGGTGGCAGTTAT ATCGTATGATGGAAGTAATAAATACTATGCAGACTCCG TGAAGGGCCGATTACCATCTCCAGAGACAATTCCAAG AACACGCTGTATCTGCAAATGAACAGCCTGAGAGCCGA GGACACGGCGGTGTACTACTGCGCCAGAGTCCCTAGAA AGCAAACCTGGTCACGTGGACTACTGGGGACAGGGTACA TTGGTCACCGTCTCCTCA

Антитела класса VI – последовательности VH		
557	Аминокислотная последовательность BIIB-12-894_VH	QLQLQESGPGLVKPSSETLSLTCTVSGGSISSSSYYWGW IRQPPGKGLEWIGSIYYSGSTYYNPSLKSRVTISVDTS KNQFSLKLSSVTAADTAVYYCAREGAHSSMAGLDVWGQ GTMVTVSS
558	Последовательность нуклеиновой кислоты BIIB-12-894_VH	CAGCTGCAGCTGCAGGAGTCGGGCCCAGGACTGGTGAA GCCTTCGGAGACCCTGTCCCTCACCTGCACTGTCTCTG GTGGCTCCATCAGCAGTAGTAGTTACTACTGGGGCTGG ATCCGCCAGCCCCAGGGAAGGGGCTGGAGTGGATTGG GAGTATCTATTATAGTGGGAGCACCTACTACAACCCGT CCCTCAAGAGTCGAGTCACCATATCCGTAGACACGTCC AAGAACCAGTTCTCCCTGAAGCTGAGTTCTGTGACCGC CGCAGACACGGCGGTGTACTACTGCGCCAGAGAAGGAG CTCACAGCAGCATGGCAGGGCTAGACGTATGGGGTCAG GGTACAATGGTCACCGTCTCCTCA
559	Аминокислотная последовательность BIIB-12-925_VH	EVQLLES GGGLVQP GGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVR QAPGKGLEWVSAISGSGGSTYYADSVKGRFTISRDN SK NTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKGPRIYYWYSWYFDLWGR GTLVTVSS
560	Последовательность нуклеиновой кислоты BIIB-12-925_VH	GAGGTGCAGCTGTTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTACA GCCTGGGGGGTCCCTGAGACTCTCCTGTGCAGCCTCTG GATTCACCTTTAGCAGCTATGCCATGAGCTGGGTCCGC CAGGCTCCAGGGAAGGGGCTGGAGTGGGTCTCAGCTAT TAGTGGTAGTGGTGGTAGCACATACTACGCAGACTCCG TGAAGGGCCGGTTCACCATCTCCAGAGACAATTCCAAG AACACGCTGTATCTGCAAATGAACAGCCTGAGAGCCGA GGACACGGCGGTGTACTACTGCGCCAAGGGCCCCAGAT ACTACTGGTACAGCTGGTACTTCGACCTATGGGGGAGA GGTACCTTGGTCACCGTCTCCTCA
561	Аминокислотная последовательность BIIB-12-1320_VH	QLQLQESGPGLVKPSSETLSLTCTVSGGSISSSSYYWGW IRQPPGKGLEWIGSIYYSGSTYYNPSLKSRVTISVDTS KNQFSLKLSSVTAADTAVYYCARGSGLLVREHYYYMD VWGKGTTVTVS
562	Последовательность нуклеиновой	CAGCTGCAGCTGCAGGAGTCGGGCCCAGGACTGGTGAA GCCTTCGGAGACCCTGTCCCTCACCTGCACTGTCTCTG

	кислоты ВІІВ-12-1320_VH	GTGGCTCCATCAGCAGTAGTAGTTACTACTGGGGCTGG ATCCGCCAGCCCCAGGGAAGGGGCTGGAGTGGATTGG GAGTATCTATTATAGTGGGAGCACCTACTACAACCCGT CCCTCAAGAGTCGAGTCACCATATCCGTAGACACGTCC AAGAACCAGTTCTCCCTGAAGCTGAGTTCTGTGACCGC CGCAGACACGGCGGTGTACTACTGCGCCAGAGGCTCTG GATTGCTAGTCCGAGAGCACTACTACTACTACATGGAC GTATGGGGCAAGGGTACAACCTGTCACCGTCTCCTCA
563	Аминокислотная последовательность ВІІВ-12-1321_VH	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSKASGGTFSSYAISWVR QAPGQGLEWMGGIIPIFGTANYAQKFQGRVTITADEST STAYMELSSLRSEDTAVYYCARTPDTSSATDWGQGTLV TVSS
564	Последовательность нуклеиновой кислоты ВІІВ-12-1321_VH	CAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGGGCTGAGGTGAAGAA GCCTGGGTCTCTCGGTGAAGGTCTCCTGCAAGGCTTCTG GAGGCACCTTCAGCAGCTATGCTATCAGCTGGGTGCGA CAGGCCCCCTGGACAAGGGCTTGAGTGGATGGGAGGGAT CATCCCTATCTTTGGTACAGCAAACCTACGCACAGAAGT TCCAGGGCAGAGTCACGATTACCGCGGACGAATCCACG AGCACAGCCTACATGGAGCTGAGCAGCCTGAGATCTGA GGACACGGCGGTGTACTACTGCGCCAGAACTCCTGACA CAAGCTCTGCTACCGATTGGGGACAGGGTACATTGGTC ACCGTCTCCTCA
Антитела класса V – последовательности VL		
565	Аминокислотная последовательность ВІІВ-12-891_VL	DIVMTQSPDSLAVSLGERATINCKSSQSVLYSSNNKNY LAWYQQKPGQPPLLIYWASTRESGVPDRFSGSGSGTD FTLTISSLQAEDVAVYYCQQYFNPPFTFGGGTKVEIK
566	Последовательность нуклеиновой кислоты ВІІВ-12-891_VL	GACATCGTGATGACCCAGTCTCCAGACTCCCTGGCTGT GTCTCTGGGCGAGAGGGCCACCATCAACTGCAAGTCCA GCCAGAGTGTTTTATACAGCTCCAACAATAAGAACTAC TTAGCTTGGTACCAGCAGAAACCAGGACAGCCTCCTAA GCTGCTCATTTACTGGGCATCTACCCGGGAATCCGGGG TCCCTGACCGATTCAGTGGCAGCGGGTCTGGGACAGAT TTCACCTCTACCATCAGCAGCCTGCAGGCTGAAGATGT GGCAGTTTATTACTGTCAGCAGTACTTCAACCCCCCTT TCACTTTTGGCGGAGGGACCAAGGTTGAGATCAAA

567	Аминокислотная последовательность BIIB-12-892_VL	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSSYLAWYQQ KPGQAPRLLIYDASNRATGIPARFSGSGSGTDFTLTIS SLEPEDFAVYYCQQRLNLPLTFGGGGTKVEIK
568	Последовательность нуклеиновой кислоты BIIB-12- 892_VL	GAAATTGTGTTGACACAGTCTCCAGCCACCCTGTCTTT GTCTCCAGGGGAAAGAGCCACCCTCTCCTGCAGGGCCA GTCAGAGTGTTAGCAGCTACTTAGCCTGGTACCAACAG AAACCTGGCCAGGCTCCCAGGCTCCTCATTTATGATGC ATCCAACAGGGCCACTGGCATCCCAGCCAGGTTCAAGTG GCAGTGGGTCTGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGC AGCCTAGAGCCTGAAGATTTTGAGTTTATTACTGTCA GCAGAGACTCAACCTCCCTCTCACTTTTGCGGAGGGGA CCAAGGTTGAGATCAAA
569	Аминокислотная последовательность BIIB-12-893_VL	DIQLTQSPSSVSASVGDRVITICRASQGISSWLAWYQQ KPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTIS SLQPEDFATYYCQQAAPFTFGGGGTKVEIK
570	Последовательность нуклеиновой кислоты BIIB-12- 893_VL	GACATCCAGTTGACCCAGTCTCCATCTTCCGTGTCTGC ATCTGTAGGAGACAGAGTCACCATCACTTGTCGGGCGA GTCAGGGTATTAGCAGCTGGTTAGCCTGGTATCAGCAG AAACCAGGGAAAGCCCCTAAGCTCCTGATCTATGCTGC ATCCAGTTTGCAAAGTGGGGTCCCATCAAGGTTCAAGCG GCAGTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGC AGCCTGCAGCCTGAAGATTTTGCAACTTATTACTGTCA GCAGGCAGCCGCCTTCCCTTTCACTTTTGCGGAGGGGA CCAAGGTTGAGATCAAA
571	Аминокислотная последовательность BIIB-12-895_VL	DIQMTQSPSSVSASVGDRVITICRASQGISSWLAWYQQ KPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTIS SLQPEDFATYYCQQASSFPFTFGGGGTKVEI
572	Последовательность нуклеиновой кислоты BIIB-12- 895_VL	GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCTTCCGTGTCTGC ATCTGTAGGAGACAGAGTCACCATCACTTGTCGGGCGA GTCAGGGTATTAGCAGCTGGTTAGCCTGGTATCAGCAG AAACCAGGGAAAGCCCCTAAGCTCCTGATCTATGCTGC ATCCAGTTTGCAAAGTGGGGTCCCATCAAGGTTCAAGCG GCAGTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGC AGCCTGCAGCCTGAAGATTTTGCAACTTATTACTGTCA GCAGGCATCCAGTTTCCCTTTCACTTTTGCGGAGGGGA

		CCAAGGTTGAGATCAAA
573	Аминокислотная последовательность ВІІВ-12-896_VL	DIQMTQSPSSVSASVGDRVITITCRASQGISSWLAWYQQ KPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTIS SLQPEDFATYYCQQANSFPFTFGGGTKVEIK
574	Последовательность нуклеиновой кислоты ВІІВ-12- 896_VL	GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCTTCCGTGTCTGC ATCTGTAGGAGACAGAGTCACCATCACTTGTCGGGCGA GTCAGGGTATTAGCAGCTGGTTAGCCTGGTATCAGCAG AAACCAGGGAAAGCCCCTAAGCTCCTGATCTATGCTGC ATCCAGTTTGCAAAGTGGGGTCCCATCAAGGTTCAAGCG GCAGTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGC AGCCTGCAGCCTGAAGATTTTGCAACTTATTACTGTCA GCAGGCAAATTCCTTCCCTTTCACTTTTGCGGAGGGA CCAAGGTTGAGATCAAA
575	Аминокислотная последовательность ВІІВ-12-897_VL	EIVLTQSPGTLISLSPGERATLSCRASQSVSSSYLAWYQ QKPGQAPRLLIYGASSRATGIPDRFSGSGSGTDFTLTIS SRLEPEDFAVYYCQQDGNYPYTFGGGKVEIK
576	Последовательность нуклеиновой кислоты ВІІВ-12- 897_VL	GAAATTGTGTTGACGCAGTCTCCAGGCACCCTGTCTTT GTCTCCAGGGGAAAGAGCCACCCTCTCCTGCAGGGCCA GTCAGAGTGTTAGCAGCAGCTACTTAGCCTGGTACCAG CAGAAACCTGGCCAGGCTCCCAGGCTCCTCATCTATGG TGCATCCAGCAGGGCCACTGGCATCCCAGACAGGTTCA GTGGCAGTGGGTCTGGGACAGACTTCACTCTCACCATC AGCAGACTGGAGCCTGAAGATTTTGCAAGTGTATTACTG TCAGCAGGACGGAAACTACCCTTACACTTTTGCGGAG GGACCAAGGTTGAGATCAAA
577	Аминокислотная последовательность ВІІВ-12-898_VL	DIQLTQSPSTLSASVGDRVITITCRASQAISWLAWYQQ KPGKAPKLLIYDASSLESQSGVPSRFSGSGSGTEFTLTIS SLQPDDEFATYYCQQVNRFPFTFGGGTKVEIK
578	Последовательность нуклеиновой кислоты ВІІВ-12- 898_VL	GACATCCAGTTGACCCAGTCTCCTTCCACCCTGTCTGC ATCTGTAGGAGACAGAGTCACCATCACTTGCCGGGCGCA GTCAGGCTATTAGTAGCTGGTTGGCCTGGTATCAGCAG AAACCAGGGAAAGCCCCTAAGCTCCTGATCTATGATGC CTCCAGTTTGGAAGTGGGGTCCCATCAAGGTTCAAGCG GCAGTGGATCTGGGACAGAATTCCTCTCACCATCAGC AGCCTGCAGCCTGATGATTTTGCAACTTATTACTGCCA

		GCAGGTCAATCGCTTCCCTTTCACTTTTGGCGGAGGGA CCAAGGTTGAGATCAAA
579	Аминокислотная последовательность BIIB-12-899_VL	DIVMTQSPDSLAVSLGERATINCKSSQSVLYSSNNKNY LAWYQQKPGQPPKLLIYWASTRESGVPDFRSGSGSGSTD FTLTISLQAEDVAVYYCQQSYTLPTFGGGTKVEIK
580	Последовательность нуклеиновой кислоты BIIB-12- 899_VL	GACATCGTGATGACCCAGTCTCCAGACTCCCTGGCTGT GTCTCTGGGCGAGAGGGCCACCATCAACTGCAAGTCCA GCCAGAGTGTTTTATACAGCTCCAACAATAAGAACTAC TTAGCTTGGTACCAGCAGAAACCAGGACAGCCTCCTAA GCTGCTCATTTACTGGGCATCTACCCGGGAATCCGGGG TCCCTGACCGATTTCAGTGGCAGCGGGTCTGGGACAGAT TTCCTCTCACCATCAGCAGCCTGCAGGCTGAAGATGT GGCAGTTTATTACTGTCAGCAGTCCTACACCCTCCCTC CTACTTTTGGCGGAGGGACCAAGGTTGAGATCAAA
581	Аминокислотная последовательность BIIB-12-900_VL	DIQMTQSPSTLSASVGDRVITITCRASQSISSWLAWYQQ KPGKAPKLLIYKASSLESQVPSRFSGSGSGTEFTLTIS SLQPDDEFATYYCQQYRSYPTFGGGTKVEIK
582	Последовательность нуклеиновой кислоты BIIB-12- 900_VL	GACATCCAGATGACCCAGTCTCCTTCCACCCTGTCTGC ATCTGTAGGAGACAGAGTCACCATCACTTGCCGGGCCA GTCAGAGTATTAGTAGCTGGTTGGCCTGGTATCAGCAG AAACCAGGGAAAGCCCCTAAGCTCCTGATCTATAAAGC CTCCAGTTTGGAAAGTGGGGTCCCATCAAGGTTTCAGCG GCAGTGGATCTGGGACAGAATTCACTCTCACCATCAGC AGCCTGCAGCCTGATGATTTTGCAACTTATTACTGCCA GCAGTACCGAAGCTACCCTACTTTTGGCGGAGGGACCA AGGTTGAGATCAAA
583	Аминокислотная последовательность BIIB-12-901_VL	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSSYLAWYQQ KPGQAPRLLIYDASNRATGIPARFSGSGSGTDFTLTIS SLEPEDFAVYYCQQSANFPFTFGGGTKVEIK
584	Последовательность нуклеиновой кислоты BIIB-12- 901_VL	GAAATTGTGTTGACACAGTCTCCAGCCACCCTGTCTTT GTCTCCAGGGGAAAGAGCCACCCTCTCCTGCAGGGCCA GTCAGAGTGTTAGCAGCTACTTAGCCTGGTACCAACAG AAACCTGGCCAGGCTCCCAGGCTCCTCATCTATGATGC ATCCAACAGGGCCACTGGCATCCCAGCCAGGTTTCAGTG GCAGTGGGTCTGGGACAGACTTCACTCTCACCATCAGC

		AGCCTAGAGCCTGAAGATTTTGCAGTTTATTACTGTCA GCAGTCCGCCAATTTCCCTTTCACTTTTGGCGGAGGGA CCAAGGTTGAGATCAAA
585	Аминокислотная последовательность BIIB-12-902_VL	DIVMTQSPDSLAVSLGERATINCKSSQSVLYSSNNKNY LAWYQQKPGQPPKLLISWASTRESGVPDRFSGSGSGTD FTLTISSLQAEDVAVYYCQQSFSTPFTFGGGTKVEIK
586	Последовательность нуклеиновой кислоты BIIB-12- 902_VL	GACATCGTGATGACCCAGTCTCCAGACTCCCTGGCTGT GTCTCTGGGCGAGAGGGCCACCATCAACTGCAAGTCCA GCCAGAGTGTTTTATACAGCTCCAACAATAAGAACTAC TTAGCTTGGTACCAGCAGAAACCAGGACAGCCTCCTAA GCTGCTCATTTCTCTGGGCATCTACCCGGAATCCGGGG TCCCTGACCGATTCAAGTGGCAGCGGGTCTGGGACAGAT TTCACCTCTACCATCAGCAGCCTGCAGGCTGAAGATGT GGCAGTTTATTACTGTCAGCAGTCCTTCTCCACTCCTT TCACTTTTGGCGGAGGGACCAAGGTTGAGATCAAA
587	Аминокислотная последовательность BIIB-12-903_VL	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSSYLAWYQQ KPGQAPRLLIYDASNRATGIPARFSGSGSGTDFTLTIS SLEPEDFAVYYCQQRANWPPTFGGGTKVEIK
588	Последовательность нуклеиновой кислоты BIIB-12- 903_VL	GAAATTGTGTTGACACAGTCTCCAGCCACCCTGTCTTT GTCTCCAGGGGAAAGAGCCACCCTCTCCTGCAGGGCCA GTCAGAGTGTTAGCAGCTACTTAGCCTGGTACCAACAG AAACCTGGCCAGGCTCCCAGGCTCCTCATCTATGATGC ATCCAACAGGGCCACTGGCATCCCAGCCAGGTTCAAGTG GCAGTGGGTCTGGGACAGACTTCACTCTACCATCAGC AGCCTAGAGCCTGAAGATTTTGCAGTTTATTACTGTCA GCAGAGAGCCAACTGGCCTCCTACTTTTGGCGGAGGGA CCAAGGTTGAGATCAAA
589	Аминокислотная последовательность BIIB-12-904_VL	EIVMTQSPATLSVSPGERATLSCRASQSVSSNLAWYQQ KPGQAPRLLIYGASTRATGIPARFSGSGSGTEFTLTIS SLQSEDFAVYYCQQAFNWPPTFGGGTKVEIK
590	Последовательность нуклеиновой кислоты BIIB-12- 904_VL	GAAATAGTGATGACGCAGTCTCCAGCCACCCTGTCTGT GTCTCCAGGGGAAAGAGCCACCCTCTCCTGCAGGGCCA GTCAGAGTGTTAGCAGCAACTTAGCCTGGTACCAGCAG AAACCTGGCCAGGCTCCCAGGCTCCTCATCTATGGTGC ATCCACCAGGGCCACTGGTATCCCAGCCAGGTTCAAGTG

		GCAGTGGGTCTGGGACAGAGTTCACTCTCACCATCAGC AGCCTGCAGTCTGAAGATTTTGCAGTTTATTACTGTCA GCAGGCCTTCAACTGGCCTCCTACTTTTGGCGGAGGGA CCAAGGTTGAGATCAAA
591	Аминокислотная последовательность BIIB-12-905_VL	EIVLTQSPGTLISLSPGERATLSCRASQSVRSSYLAWYQ QKPGQAPRLLIYGASSRATGIPDRFSGSGSGTDFTLTIS SRLEPEDFAVYYCQQYGRFPPTFGGGTKVEIK
592	Последовательность нуклеиновой кислоты BIIB-12- 905_VL	GAAATTGTGTTGACGCAGTCTCCAGGCACCCTGTCTTT GTCTCCAGGGGAAAGAGCCACCCTCTCCTGCAGGGCCA GTCAGAGTGTTAGGAGCAGCTACTTAGCCTGGTACCAG CAGAAACCTGGCCAGGCTCCCAGGCTCCTCATCTATGG TGCATCCAGCAGGGCCACTGGCATCCCAGACAGGTTCA GTGGCAGTGGGTCTGGGACAGACTTCACTCTCACCATC AGCAGACTGGAGCCTGAAGATTTTGCAGTGTATTACTG TCAGCAGTACGGACGCTTCCCTCCTACTTTTGGCGGAG GGACCAAGGTTGAGATCAAA
593	Аминокислотная последовательность BIIB-12-906_VL	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSSYLAWYQQ KPGQAPRLLIYDASNRATGIPARFSGSGSGTDFTLTIS SLEPEDFAVYYCQQSSDWPPTFGGGTKVEIK
594	Последовательность нуклеиновой кислоты BIIB-12- 906_VL	GAAATTGTGTTGACACAGTCTCCAGCCACCCTGTCTTT GTCTCCAGGGGAAAGAGCCACCCTCTCCTGCAGGGCCA GTCAGAGTGTTAGCAGCTACTTAGCCTGGTACCAACAG AAACCTGGCCAGGCTCCCAGGCTCCTCATCTATGATGC ATCCAACAGGGCCACTGGCATCCCAGCCAGGTTCAAGTG GCAGTGGGTCTGGGACAGACTTCACTCTCACCATCAGC AGCCTAGAGCCTGAAGATTTTGCAGTTTATTACTGTCA GCAGTCCTCCGACTGGCCTCCTACTTTTGGCGGAGGGA CCAAGGTTGAGATCAAA
595	Аминокислотная последовательность BIIB-12-907_VL	DIVMTQSPLSLPVTPGEPASISCRSSQSLLYSNGYNYL DWYLQKPGQSPQLLIYLGSNRASGVDPDRFSGSGSGTDFT TLKISRVEAEDVGVYYCMQRLGLPPTFGGGTKVEIK
596	Последовательность нуклеиновой кислоты BIIB-12- 907_VL	GATATTGTGATGACTCAGTCTCCACTCTCCCTGCCCCGT CACCCCTGGAGAGCCGGCCTCCATCTCCTGCAGGTCTA GTCAGAGCCTCCTGTATAGTAATGGATACTAATAATTTG GATTGGTACCTGCAGAAGCCAGGGCAGTCTCCACAGCT

		CCTGATCTATTTGGGTTCTAATCGGGCCTCCGGGGTCC CTGACAGGTTTCAAGTGGCAGTGGATCAGGCACAGATTTT ACACTGAAAATCAGCAGAGTGGAGGCTGAGGATGTTGG GGTTTATTACTGCATGCAGAGACTCGGCCTCCCTCCTA CTTTTGGCGGAGGGACCAAGGTTGAGATCAAA
597	Аминокислотная последовательность BIIB-12-908_VL	DIQLTQSPSSVSASVGDRVTITCRASQGISSWLAWYQQ KPGKAPKLLIYGASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTIS SLQPEDFATYYCQQGSSLPITFGGGTKVEIK
598	Последовательность нуклеиновой кислоты BIIB-12- 908_VL	GACATCCAGTTGACCCAGTCTCCATCTTCCGTGTCTGC ATCTGTAGGAGACAGAGTCACCATCACTTGTCGGGCGA GTCAGGGTATTAGCAGCTGGTTAGCCTGGTATCAGCAG AAACCAGGGAAAGCCCCTAAGCTCCTGATCTATGGTGC ATCCAGTTTGCAAAGTGGGGTCCCATCAAGGTTCAAGC GCAGTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGC AGCCTGCAGCCTGAAGATTTTGCAACTTATTACTGTCA GCAGGGATCCAGTCTCCCTATCACTTTTGGCGGAGGGA CCAAGGTTGAGATCAAA
599	Аминокислотная последовательность BIIB-12-909_VL	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSSYLAWYQQ KPGQAPRLLIYDASNRTGIPARFSGSGSGTDFTLTIS SLEPEDFAVYYCQQLSDWPPTFGGGTKVEIK
600	Последовательность нуклеиновой кислоты BIIB-12- 909_VL	GAAATTGTGTTGACACAGTCTCCAGCCACCCTGTCTTT GTCTCCAGGGGAAAGAGCCACCCTCTCCTGCAGGGCCA GTCAGAGTGTTAGCAGCTACTTAGCCTGGTACCAACAG AAACCTGGCCAGGCTCCCAGGCTCCTCATCTATGATGC ATCCAACAGGGCCACTGGCATCCCAGCCAGGTTCAAGT GCAGTGGGTCTGGGACAGACTTCACTCTCACCATCAGC AGCCTAGAGCCTGAAGATTTTGAGTTTATTACTGTCA GCAGCTCAGTGAAGTGGCCTCCTACTTTTGGCGGAGGGA CCAAGGTTGAGATCAAA
601	Аминокислотная последовательность BIIB-12-910_VL	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSISSYLNWYQQ KPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTIS SLQPEDFATYYCQQLSHTPFTFGGGTKVEIK
602	Последовательность нуклеиновой кислоты BIIB-12-	GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGC ATCTGTAGGAGACAGAGTCACCATCACTTGCCGGGCAA GTCAGAGCATTAGCAGCTATTTAAATTGGTATCAGCAG

	910_VL	AAACCAGGGAAAGCCCCTAAGCTCCTGATCTATGCTGC ATCCAGTTTGCAAAGTGGGGTCCCATCAAGGTTCAAGTG GCAGTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGC AGTCTGCAACCTGAAGATTTTGCAACTTACTACTGTCA GCAACTATCCCACACTCCTTTCACTTTTGGCGGAGGGA CCAAGGTTGAGATCAAA
603	Аминокислотная последовательность ВІІВ-12-911_VL	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSSYLAWYQQ KPGQAPRLLIYDASNRATGIPARFSGSGSGTDFTLTIS SLEPEDFAVYYCQQRSNFPITFGGGTKVEIK
604	Последовательность нуклеиновой кислоты ВІІВ-12- 911_VL	GAAATTGTGTTGACACAGTCTCCAGCCACCCTGTCTTT GTCTCCAGGGGAAAGAGCCACCCTCTCCTGCAGGGCCA GTCAGAGTGTTAGCAGCTACTTAGCCTGGTACCAACAG AAACCTGGCCAGGCTCCCAGGCTCCTCATCTATGATGC ATCCAACAGGGCCACTGGCATCCCAGCCAGGTTCAAGTG GCAGTGGGTCTGGGACAGACTTCACTCTCACCATCAGC AGCCTAGAGCCTGAAGATTTTGAGTTTATTACTGTCA GCAGAGAAGTAACTTCCCTATCACTTTTGGCGGAGGGA CCAAGGTTGAGATCAAA
605	Аминокислотная последовательность ВІІВ-12-912_VL	EIVMTQSPATLSVSPGERATLSCRASQSVSSNLAWYQQ KPGQAPRLLIYGASTRATGIPARFSGSGSGTEFTLTIS SLQSEDFAVYYCQQFHNFPPTFGGGTKVEIK
606	Последовательность нуклеиновой кислоты ВІІВ-12- 912_VL	GAAATAGTGATGACGCAGTCTCCAGCCACCCTGTCTGT GTCTCCAGGGGAAAGAGCCACCCTCTCCTGCAGGGCCA GTCAGAGTGTTAGCAGCAACTTAGCCTGGTACCAGCAG AAACCTGGCCAGGCTCCCAGGCTCCTCATCTATGGTGC ATCCACCAGGGCCACTGGTATCCCAGCCAGGTTCAAGTG GCAGTGGGTCTGGGACAGAGTTCACTCTCACCATCAGC AGCCTGCAGTCTGAAGATTTTGAGTTTATTACTGTCA GCAGTTCCACAATTTCCCTCCTACTTTTGGCGGAGGGA CCAAGGTTGAGATCAA
607	Аминокислотная последовательность ВІІВ-12-913_VL	EIVMTQSPATLSVSPGERATLSCRASQSVSSNLAWYQQ KPGQAPRLLIYGASTRATGIPARFSGSGSGTEFTLTIS SLQSEDFAVYYCQQYAPYPPLTFGGGTKVEIK
608	Последовательность нуклеиновой	GAAATAGTGATGACGCAGTCTCCAGCCACCCTGTCTGT GTCTCCAGGGGAAAGAGCCACCCTCTCCTGCAGGGCCA

	кислоты ВІІВ-12-913_VL	GTCAGAGTGTTAGCAGCAACTTAGCCTGGTACCAGCAG AAACCTGGCCAGGCTCCCAGGCTCCTCATCTATGGTGC ATCCACCAGGGCCACTGGTATCCCAGCCAGGTTCAAGT GCAGTGGGTCTGGGACAGAGTTCACTCTCACCATCAGC AGCCTGCAGTCTGAAGATTTTGCAGTTTATTACTGTCA GCAGTACGCCCCCTACCCTCCTCTCACTTTTGGCGGAG GGACCAAGGTTGAGATCAAA
609	Аминокислотная последовательность ВІІВ-12-914_VL	DIQMTQSPSSLSASVGDRVITITCRASQSISSYLNWYQQ KPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTIS SLQPEDFATYYCQQGYNTPLTFGGGTKVEIK
610	Последовательность нуклеиновой кислоты ВІІВ-12-914_VL	GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGC ATCTGTAGGAGACAGAGTCACCATCACTTGCCGGGCAA GTCAGAGCATTAGCAGCTATTTAAATTGGTATCAGCAG AAACCAGGGAAAGCCCCCTAAGCTCCTGATCTATGCTGC ATCCAGTTTGCAAAGTGGGGTCCCATCAAGGTTCAAGT GCAGTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGC AGTCTGCAACCTGAAGATTTTGCAACTTACTACTGTCA GCAAGGATACAACACTCCTCTCACTTTTGGCGGAGGGA CCAAGGTTGAGATCAAA
611	Аминокислотная последовательность ВІІВ-12-915_VL	DIVMTQSPPLSLPVTPGEPASISCRSSQSLHNSNGYNIL DWYLQKPGQSPQLLIYLASNRASGVDPDRFSGSGSGTDFT TLKISRVEAEDVGVYYCMQARQRPWTFGGGTKVEIK
612	Последовательность нуклеиновой кислоты ВІІВ-12-915_VL	GATATTGTGATGACTCAGTCTCCACTCTCCCTGCCCCGT CACCCCTGGAGAGCCGGCCTCCATCTCCTGCAGGTCTA GTCAGAGCCTCCTGCATAGTAATGGATACAACCTATTTG GATTGGTACCTGCAGAAGCCAGGGCAGTCTCCACAGCT CCTGATCTATTTGGCTTCTAATCGGGCCTCCGGGGTCC CTGACAGGTTCAAGTGGCAGTGGATCAGGCACAGATTTT ACACTGAAAATCAGCAGAGTGGAGGCTGAGGATGTTGG GGTTTATTACTGCATGCAGGCAAGACAGCGCCCTTGGA CTTTTGGCGGAGGGACCAAGGTTGAGATCAAA
613	Аминокислотная последовательность ВІІВ-12-916_VL	DIQMTQSPSSLSASVGDRVITITCRASQSISSYLNWYQQ KPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTIS SLQPEDFATYYCQQLAITPFTFGGGTKVEIK
614	Последовательность	GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGC

	нуклеиновой кислоты ВІІВ-12- 916_VL	ATCTGTAGGAGACAGAGTCACCATCACTTGCCGGGCAA GTCAGAGCATTAGCAGCTATTTAAATTGGTATCAGCAG AAACCAGGGAAAGCCCCTAAGCTCCTGATCTATGCTGC ATCCAGTTTGCAAAGTGGGGTCCCATCAAGGTTCAAGTG GCAGTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGC AGTCTGCAACCTGAAGATTTTGCAACTTACTACTGTCA GCAACTAGCCATCACTCCTTTCACTTTTGCGGAGGGA CCAAGGTTGAGATCAAA
615	Аминокислотная последовательность ВІІВ-12-917_VL	EIVMTQSPATLSVSPGERATLSCRASQSVSSNLAWYQQ KPGQAPRLLIYGASTRATGIPARFSGSGSGTEFTLTIS SLQSEDFAVYYCQQLFNHPPTFGGGTKVEIK
616	Последовательность нуклеиновой кислоты ВІІВ-12- 917_VL	GAAATAGTGATGACGCAGTCTCCAGCCACCCTGTCTGT GTCTCCAGGGGAAAGAGCCACCCTCTCCTGCAGGGCCA GTCAGAGTGTTAGCAGCAACTTAGCCTGGTACCAGCAG AAACCTGGCCAGGCTCCCAGGCTCCTCATCTATGGTGC ATCCACCAGGGCCACTGGTATCCCAGCCAGGTTCAAGTG GCAGTGGGTCTGGGACAGAGTTCACTCTCACCATCAGC AGCCTGCAGTCTGAAGATTTTGCAAGTTTATTACTGTCA GCAGCTCTTCAATCACCTCCTACTTTTGCGGAGGGA CCAAGGTTGAGATCAAA
617	Аминокислотная последовательность ВІІВ-12-918_VL	DIQMTQSPSSLSASVGRVTITCRASQSI SRYLNWYQQ KPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTIS SLQPEDFATYYCQQIFSLPITFGGGTKVEIK
618	Последовательность нуклеиновой кислоты ВІІВ-12- 918_VL	GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGC ATCTGTAGGAGACAGAGTCACCATCACTTGCCGGGCAA GTCAGAGCATTAGCAGATATTTAAATTGGTATCAGCAG AAACCAGGGAAAGCCCCTAAGCTCCTGATCTATGCTGC ATCCAGTTTGCAAAGTGGGGTCCCATCAAGGTTCAAGTG GCAGTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGC AGTCTGCAACCTGAAGATTTTGCAACTTACTACTGTCA GCAAATATTCAAGTCTCCCTATCACTTTTGCGGAGGGA CCAAGGTTGAGATCAAA
619	Аминокислотная последовательность ВІІВ-12-919_VL	DIQMTQSPSTLSASVGRVTITCRASQSISSWLAWYQQ KPGKAPKLLIYKASSLESQVPSRFSGSGSGTEFTLTIS SLQPDDEFATYYCQVSSYPTFGGGTKVEIK

620	Последовательность нуклеиновой кислоты ВІІВ-12- 919_VL	GACATCCAGATGACCCAGTCTCCTTCCACCCTGTCTGC ATCTGTAGGAGACAGAGTCACCATCACTTGCCGGGCCA GTCAGAGTATTAGTAGCTGGTTGGCCTGGTATCAGCAG AAACCAGGGAAAGCCCCTAAGCTCCTGATCTATAAAGC CTCCAGTTTGGAAAGTGGGGTCCCATCAAGGTTCAGCG GCAGTGGATCTGGGACAGAATTCACTCTCACCATCAGC AGCCTGCAGCCTGATGATTTTGCAACTTATTACTGCCA GCAGGTCAGCAGTTACCCTACTTTTGGCGGAGGGACCA AGGTTGAGATCAAA
621	Аминокислотная последовательность ВІІВ-12-920_VL	EIVMTQSPATLSVSPGERATLSCRASQSVSSNLAWYQQ KPGQAPRLLIYSASTRATGIPARFSGSGSGTEFTLTIS SLQSEDFAVYYCQQANAYPPTFGGGTKVEI
622	Последовательность нуклеиновой кислоты ВІІВ-12- 920_VL	GAAATAGTGATGACGCAGTCTCCAGCCACCCTGTCTGT GTCTCCAGGGGAAAGAGCCACCCTCTCCTGCAGGGCCA GTCAGAGTGTTAGCAGCAACTTAGCCTGGTACCAGCAG AAACCTGGCCAGGCTCCCAGGCTCCTCATCTATAGCGC ATCCACCAGGGCCACTGGTATCCCAGCCAGGTTCAAGTG GCAGTGGGTCTGGGACAGAGTTCACTCTCACCATCAGC AGCCTGCAGTCTGAAGATTTTGCAAGTTTATTACTGTCA GCAGGCCAATGCCTACCCTCCTACTTTTGGCGGAGGGGA CCAAGGTTGAGATCAAA
623	Аминокислотная последовательность ВІІВ-12-921_VL	DIQMTQSPSSVSASVGDRTITCRASQGISRWLAWYQQ KPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTIS SLQPEDFATYYCQQGNVFPLTFGGGTKVEIK
624	Последовательность нуклеиновой кислоты ВІІВ-12- 921_VL	GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCTTCCGTGTCTGC ATCTGTAGGAGACAGAGTCACCATCACTTGTCGGGCGA GTCAGGGTATTAGCAGGTGGTTAGCCTGGTATCAGCAG AAACCAGGGAAAGCCCCTAAGCTCCTGATCTATGCTGC ATCCAGTTTGCAAAGTGGGGTCCCATCAAGGTTCAGCG GCAGTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGC AGCCTGCAGCCTGAAGATTTTGCAACTTACTACTGTCA GCAGGGAAATGTCTTCCCTCTCACTTTTGGCGGAGGGGA CCAAGGTTGAGATCAAA
625	Аминокислотная последовательность	DIVMTQSPLSLPVTPGEPASISCRSSQSLLSNGYNYL DWYLQKPGQSPQLLIYLGSNRASGVDPDRFSGSGSGTDF

	BIIB-12-922_VL	TLKISRVEAEDVGVYYCMQALQTPITFGGGTKVEIK
626	Последовательность нуклеиновой кислоты BIIB-12- 922_VL	GATATTGTGATGACTCAGTCTCCACTCTCCCTGCCCCGT CACCCTGGAGAGCCGGCCTCCATCTCCTGCAGGTCTA GTCAGAGCCTCCTGCATAGTAATGGATACTAATTTG GATTGGTACCTGCAGAAGCCAGGGCAGTCTCCACAGCT CCTGATCTATTTGGGTTCTAATCGGGCCTCCGGGGTCC CTGACAGGTTCAAGTGGCAGTGGATCAGGCACAGATTTT ACACTGAAAATCAGCAGAGTGGAGGCTGAGGATGTTGG GGTTTATTACTGCATGCAGGCACTACAGACTCCTATCA CTTTTGGCGGAGGGACCAAGGTTGAGATCAAA
627	Аминокислотная последовательность BIIB-12-923_VL	DIQMTQSPSTLSASVGRVTITCRASQSISSWLAWYQQ KPGKAPKLLIYKASSLESQVPSRFSGSGSGTEFTLTIS SLQPDDEFATYYCQQFKSLSFTEGGGTTKVEIK
628	Последовательность нуклеиновой кислоты BIIB-12- 923_VL	GACATCCAGATGACCCAGTCTCCTTCCACCCTGTCTGC ATCTGTAGGAGACAGAGTCACCATCACTTGCCGGGGCCA GTCAGAGTATTAGTAGCTGGTTGGCCTGGTATCAGCAG AAACCAGGGAAAGCCCCTAAGCTCCTGATCTATAAAGC CTCCAGTTTGGAAAGTGGGGTCCCATCAAGGTTCAAGC GCAGTGGATCTGGGACAGAATTCATCTCACCATCAGC AGCCTGCAGCCTGATGATTTTGCAACTTATTACTGCCA GCAGTTCAAAAGTCTCTCTTTCACTTTTGGCGGAGGGA CCAAGGTTGAGATCAAA
629	Аминокислотная последовательность BIIB-12-924_VL	DIQMTQSPSSVSASVGRVTITCRASQGISSWLAWYQQ KPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTIS SLQPEDDEFATYYCQQGNSFPLTEGGGTTKVEIK
630	Последовательность нуклеиновой кислоты BIIB-12- 924_VL	GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCTTCCGTGTCTGC ATCTGTAGGAGACAGAGTCACCATCACTTGTCGGGGCGA GTCAGGGTATTAGCAGCTGGTTAGCCTGGTATCAGCAG AAACCAGGGAAAGCCCCTAAGCTCCTGATCTATGCTGC ATCCAGTTTGCAAAGTGGGGTCCCATCAAGGTTCAAGC GCAGTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGC AGCCTGCAGCCTGAAGATTTTGCAACTTATTACTGTCA GCAGGGAAATTCCTTCCCTCTCACTTTTGGCGGAGGGA CCAAGGTTGAGATCAAA
631	Аминокислотная	EIVMTQSPATLSVSPGERATLSCRASQSVSSNLAWYQQ

	последовательность BIIB-12-926_VL	KPGQAPRLLIYGASTRATGIPARFSGSGSGTEFTLTIS SLQSEDFAVYYCQQHSFWPPTFGGGTKVEIK
632	Последовательность нуклеиновой кислоты BIIB-12- 926_VL	GAAATAGTGATGACGCAGTCTCCAGCCACCCTGTCTGT GTCTCCAGGGGAAAGAGCCACCCTCTCCTGCAGGGCCA GTCAGAGTGTTAGCAGCAACTTAGCCTGGTACCAGCAG AAACCTGGCCAGGCTCCCAGGCTCCTCATCTATGGTGC ATCCACCAGGGCCACTGGTATCCCAGCCAGGTTCAAGTG GCAGTGGGTCTGGGACAGAGTTCACTCTCACCATCAGC AGCCTGCAGTCTGAAGATTTTGCAGTTTATTACTGTCA GCAGCACTCCTTCTGGCCTCCTACTTTTGGCGGAGGGA CCAAGGTTGAGATCAAA
633	Аминокислотная последовательность BIIB-12-927_VL	EIVMTQSPATLSVSPGERATLSCRASQSVSSNLAWYQQ KPGQAPRLLIYGASTRATGIPARFSGSGSGTEFTLTIS SLQSEDFAVYYCQQFNLWPPTFGGGTKVEIK
634	Последовательность нуклеиновой кислоты BIIB-12- 927_VL	GAAATAGTGATGACGCAGTCTCCAGCCACCCTGTCTGT GTCTCCAGGGGAAAGAGCCACCCTCTCCTGCAGGGCCA GTCAGAGTGTTAGCAGCAACTTAGCCTGGTACCAGCAG AAACCTGGCCAGGCTCCCAGGCTCCTCATCTATGGTGC ATCCACCAGGGCCACTGGTATCCCAGCCAGGTTCAAGTG GCAGTGGGTCTGGGACAGAGTTCACTCTCACCATCAGC AGCCTGCAGTCTGAAGATTTTGCAGTTTATTACTGTCA GCAGTTCAATCTCTGGCCTTTCACTTTTGGCGGAGGGA CCAAGGTTGAGATCAAA
635	Аминокислотная последовательность BIIB-12-928_VL	EIVLTQSPGTLISLSPGERATLSCRASQSVRSSYLAWYQ QKPGQAPRLLIYGASSRATGIPDRFSGSGSGTDFTLTIT SRLEPEDFAVYYCQQYVRFPLTFGGGTKVEIK
636	Последовательность нуклеиновой кислоты BIIB-12- 928_VL	GAAATTGTGTTGACGCAGTCTCCAGGCACCCTGTCTTT GTCTCCAGGGGAAAGAGCCACCCTCTCCTGCAGGGCCA GTCAGAGTGTTAGGAGCAGCTACTTAGCCTGGTACCAG CAGAAACCTGGCCAGGCTCCCAGGCTCCTCATCTATGG TGCATCCAGCAGGGCCACTGGCATCCCAGACAGGTTCA GTGGCAGTGGGTCTGGGACAGACTTCACTCTCACCATC AGCAGACTGGAGCCTGAAGATTTTGCAGTGTATTACTG TCAGCAGTACGTACGTTTCCCTCTCACTTTTGGCGGAG GGACCAAGGTTGAGATCAAA

637	Аминокислотная последовательность BIIB-12-929_VL	DIVMTQSPDSLAVSLGERATINCKSSQSVLYSSNNKNY LAWYQQKPGQPPKLLISWASTRESGVPDRFSGSGSGTD FTLTISLQAEDVAVYYCQQYFSLPFTFGGGTKVEIK
638	Последовательность нуклеиновой кислоты BIIB-12- 929_VL	GACATCGTGATGACCCAGTCTCCAGACTCCCTGGCTGT GTCTCTGGGCGAGAGGGCCACCATCAACTGCAAGTCCA GCCAGAGTGTTTTATACAGCTCCAACAATAAGAACTAC TTAGCTTGGTACCAGCAGAAACCAGGACAGCCTCCTAA GCTGCTCATTTCTCTGGGCATCTACCCGGAATCCGGGG TCCCTGACCGATTTCAGTGGCAGCGGGTCTGGGACAGAT TTCACCTCTACCATCAGCAGCCTGCAGGCTGAAGATGT GGCAGTTTATTACTGTCAGCAGTACTTCAGTCTCCCTT TCACTTTTGGCGGAGGGACCAAGGTTGAGATCAAA
639	Аминокислотная последовательность BIIB-12-930_VL	DIVMTQSPDSLAVSLGERATINCKSSQSVLFSSNNKNY LAWYQQKPGQPPKLLIYWASTRESGVPDRFSGSGSGTD FTLTISLQAEDVAVYYCQQYFLSPFTFGGGTKVEIK
640	Последовательность нуклеиновой кислоты BIIB-12- 930_VL	GACATCGTGATGACCCAGTCTCCAGACTCCCTGGCTGT GTCTCTGGGCGAGAGGGCCACCATCAACTGCAAGTCCA GCCAGAGTGTTTTATTTCAGCTCCAACAATAAGAACTAC TTAGCTTGGTACCAGCAGAAACCAGGACAGCCTCCTAA GCTGCTCATTTACTGGGCATCTACCCGGAATCCGGGG TCCCTGACCGATTTCAGTGGCAGCGGGTCTGGGACAGAT TTCACCTCTACCATCAGCAGCCTGCAGGCTGAAGATGT GGCAGTTTATTACTGTCAGCAGTACTTCCTCTCCCTT TCACTTTTGGCGGAGGGACCAAGGTTGAGATCAAA
641	Аминокислотная последовательность BIIB-12-931_VL	EIVMTQSPATLSVSPGERATLSCRASQSVSSNLAWYQQ KPGQAPRLLIYGASTRATGIPARFSGSGSGTEFTLTIS SLQSEDFAVYYCQQAAYWPWTFGGGTKVEIK
642	Последовательность нуклеиновой кислоты BIIB-12- 931_VL	GAAATAGTGATGACGCAGTCTCCAGCCACCCTGTCTGT GTCTCCAGGGGAAAGAGCCACCCTCTCCTGCAGGGCCA GTCAGAGTGTTAGCAGCAACTTAGCCTGGTACCAGCAG AAACCTGGCCAGGCTCCCAGGCTCCTCATCTATGGTGC ATCCACCAGGGCCACTGGTATCCCAGCCAGGTTTCAGTG GCAGTGGGTCTGGGACAGAGTTCACTCTCACCATCAGC AGCCTGCAGTCTGAAGATTTTGCAGTTTATTACTGTCA GCAGGCCGCCTACTGGCCTTGGAATTTTGGCGGAGGGA

		CCAAGGTTGAGATCAAA
643	Аминокислотная последовательность ВІІВ-12-932_VL	DIQMTQSPSSLSASVGDRVITITCRASQSISSYLNWYQQ KPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTIS SLQPEDFATYYCQQSHSAPTFGGGTKVEIK
644	Аминокислотная последовательность ВІІВ-12-932_VL	GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGC ATCTGTAGGAGACAGAGTCACCATCACTTGCCGGGCAA GTCAGAGCATTAGCAGCTATTTAAATTGGTATCAGCAG AAACCAGGGAAAGCCCCTAAGCTCCTGATCTATGCTGC ATCCAGTTTGCAAAGTGGGGTCCCATCAAGGTTCAAGTG GCAGTGATCTGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGC AGTCTGCAACCTGAAGATTTTGCACTTACTACTGTCA GCAAAGCCACAGTGCCCCTACTTTTGGCGGAGGGACCA AGGTTGAGATCAAA
645	Аминокислотная последовательность ВІІВ-12-933_VL	EIVLTQSPGTLISLSPGERATLSCRASQSVSSSYLAWYQ QKPGQAPRLLIYGASSRATGIPDRFSGSGSGTDFTLTIS SRLEPEDFAVYYCQQYSRSPITFGGGTKVEIK
646	Последовательность нуклеиновой кислоты ВІІВ-12- 933_VL	GAAATTGTGTTGACGCAGTCTCCAGGCACCCTGTCTTT GTCTCCAGGGGAAAGAGCCACCCTCTCCTGCAGGGCCA GTCAGAGTGTTAGCAGCAGCTACTTAGCCTGGTACCAG CAGAAACCTGGCCAGGCTCCCAGGCTCCTCATCTATGG TGCATCCAGCAGGGCCACTGGCATCCCAGACAGGTTCA GTGGCAGTGGGTCTGGGACAGACTTCACTCTCACCATC AGCAGACTGGAGCCTGAAGATTTTGCAAGTGTATTACTG TCAGCAGTACTCCCGCTCCCCTATCACTTTTGGCGGAG GGACCAAGGTTGAGATCAAA
647	Аминокислотная последовательность ВІІВ-12-934_VL	EIVLTQSPATLSVSPGERATLSCRASQSVSSNLAWYQQ KPGQAPRLLIYGASTRATGIPARFSGSGSGTEFTLTIS SLQSEDFAVYYCQQFNDHPITFGGGTKVEI
648	Последовательность нуклеиновой кислоты ВІІВ-12- 934_VL	GAAATAGTGTTGACGCAGTCTCCAGCCACCCTGTCTGT GTCTCCAGGGGAAAGAGCCACCCTCTCCTGCAGGGCCA GTCAGAGTGTTAGCAGCAACTTAGCCTGGTACCAGCAG AAACCTGGCCAGGCTCCCAGGCTCCTCATCTATGGTGC ATCCACCAGGGCCACTGGTATCCCAGCCAGGTTCAAGTG GCAGTGGGTCTGGGACAGAGTTCACTCTCACCATCAGC AGCCTGCAGTCTGAAGATTTTGCAAGTTTATTACTGTCA

		GCAGTTCAATGACCACCCTATCACTTTTGGCGGAGGGA CCAAGGTTGAGATCAAA
649	Аминокислотная последовательность BIIB-12-935_VL	EIVLTQSPGTLSSLSPGERATLSCRASQSVSSSFLAWYQ QKPGQAPRLLIYGASSRATGIPDRFSGSGSGTDFTLTI SRLEPEDFAVYYCQQYSSSPITFGGGTKVEIK
650	Последовательность нуклеиновой кислоты BIIB-12- 935_VL	GAAATTGTGTTGACGCAGTCTCCAGGCACCCTGTCTTT GTCTCCAGGGGAAAGAGCCACCCTCTCCTGCAGGGCCA GTCAGAGTGTTAGCAGCAGCTTCTTAGCCTGGTACCAG CAGAAACCTGGCCAGGCTCCCAGGCTCCTCATCTATGG TGCATCCAGCAGGGCCACTGGCATCCCAGACAGGTTCA GTGGCAGTGGGTCTGGGACAGACTTCACTCTCACCATC AGCAGACTGGAGCCTGAAGATTTTGCAGTGTATTACTG TCAGCAGTACTCCAGTTCCCCTATCACTTTTGGCGGAG GGACCAAGGTTGAGATCAAA
651	Аминокислотная последовательность BIIB-12-936_VL	EIVMTQSPATLSVSPGERATLSCRASQSVSSNLAWYQQ KPGQAPRLLIYGASTRATGIPARFSGSGSGTEFTLTIS SLQSEDFAVYYCQQSHNLPPTFGGGTKVEIK
652	Последовательность нуклеиновой кислоты BIIB-12- 936_VL	GAAATAGTGATGACGCAGTCTCCAGCCACCCTGTCTGT GTCTCCAGGGGAAAGAGCCACCCTCTCCTGCAGGGCCA GTCAGAGTGTTAGCAGCAACTTAGCCTGGTACCAGCAG AAACCTGGCCAGGCTCCCAGGCTCCTCATCTATGGTGC ATCCACCAGGGCCACTGGTATCCCAGCCAGGTTCAGTG GCAGTGGGTCTGGGACAGAGTTCACTCTCACCATCAGC AGCCTGCAGTCTGAAGATTTTGCAGTTTATTACTGTCA GCAGTCCCACAATCTCCCTCCTACTTTTGGCGGAGGGA CCAAGGTTGAGATCAAA
653	Аминокислотная последовательность BIIB-12-937_VL	DIVMTQSPLSLPVTPGEPASISCRSSQSLHNSNGYNL DWYLQKPGQSPQLLIYLGSNRASGVDPDRFSGSGSGTDF TLKISRVEAEDVGVYYCMQERQTPLTFGGGTKVEIK
654	Последовательность нуклеиновой кислоты BIIB-12- 937_VL	GATATTGTGATGACTCAGTCTCCACTCTCCCTGCCCGT CACCCCTGGAGAGCCGGCCTCCATCTCCTGCAGGTCTA GTCAGAGCCTCCTGCATAGTAATGGATACAACCTATTTG GATTGGTACCTGCAGAAGCCAGGGCAGTCTCCACAGCT CCTGATCTATTTGGGTTCTAATCGGGCCTCCGGGGTCC CTGACAGGTTCAGTGGCAGTGGATCAGGCACAGATTTT

		ACACTGAAAATCAGCAGAGTGGAGGCTGAGGATGTTGG GGTTTATTACTGCATGCAGGAAAGACAAACTCCTCTCA CTTTTGGCGGAGGGACCAAGGTTGAGATCAAA
655	Аминокислотная последовательность BIIB-12-1288_VL	DIVMTQSPDSLAVSLGERATINCKSSQSVLYSSNNKNY LAWYQQKPGQPPKLLIYWASTRESGVPDRFSGSGSGTD FTLTISLQAEDVAVYYCQQSFNTPTFTGGGKVEIK
656	Последовательность нуклеиновой кислоты BIIB-12- 1288_VL	GACATCGTGATGACCCAGTCTCCAGACTCCCTGGCTGT GTCTCTGGGCGAGAGGGCCACCATCAACTGCAAGTCCA GCCAGAGTGTTTTATACAGCTCCAACAATAAGAACTAC TTAGCTTGGTACCAGCAGAAACCAGGACAGCCTCCTAA GCTGCTCATTTACTGGGCATCTACCCGGAATCCGGGG TCCCTGACCGATTAGTGGCAGCGGGTCTGGGACAGAT TTCACCTCTACCATCAGCAGCCTGCAGGCTGAAGATGT GGCAGTTTATTACTGTCAGCAGTCCTTCAACACTCCTT TCACTTTTGGCGGAGGGACCAAGGTTGAGATCAAA
657	Аминокислотная последовательность BIIB-12-1289_VL	DIVMTQSPDSLAVSLGERATINCKSSQSVLYSSNNKNY LAWYQQKPGQPPKLLIYWASTRESGVPDRFSGSGSGTD FTLTISLQAEDVAVYYCQQYYASPFTFTGGGKVEIK
658	Последовательность нуклеиновой кислоты BIIB-12- 1289_VL	GACATCGTGATGACCCAGTCTCCAGACTCCCTGGCTGT GTCTCTGGGCGAGAGGGCCACCATCAACTGCAAGTCCA GCCAGAGTGTTTTATACAGCTCCAACAATAAGAACTAC TTAGCTTGGTACCAGCAGAAACCAGGACAGCCTCCTAA GCTGCTCATTTACTGGGCATCTACCCGGAATCCGGGG TCCCTGACCGATTAGTGGCAGCGGGTCTGGGACAGAT TTCACCTCTACCATCAGCAGCCTGCAGGCTGAAGATGT GGCAGTTTATTACTGTCAGCAGTACTACGCCTCCCCTT TCACTTTTGGCGGAGGGACCAAGGTTGAGATCAAA
659	Аминокислотная последовательность BIIB-12-1290_VL	DIQMTQSPSSVSASVGDRVITITCRASQGISSWLAWYQQ KPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTIS SLQPEDFATYYCQQGFSFPFTFTGGGKVEIK
660	Последовательность нуклеиновой кислоты BIIB-12- 1290_VL	GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCTTCCGTGTCTGC ATCTGTAGGAGACAGAGTCACCATCACTTGTCGGGCGA GTCAGGGTATTAGCAGCTGGTTAGCCTGGTATCAGCAG AAACCAGGGAAAGCCCCTAAGCTCCTGATCTATGCTGC ATCCAGTTTGCAAAGTGGGGTCCCATCAAGGTTAGCG

		GCAGTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGC AGCCTGCAGCCTGAAGATTTTGCAACTTATTACTGTCA GCAGGGATTAGTTTCCCTTTCACTTTTGGCGGAGGGA CCAAGGTTGAGATCAAA
661	Аминокислотная последовательность BIIB-12-1291_VL	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSSYLAWYQQ KPGQAPRLLIYDASNRTGIPARFSGSGSGTDFTLTIS SLEPEDFAVYYCQQRNLNPLTFGGGTKVEIK
662	Последовательность нуклеиновой кислоты BIIB-12- 1291_VL	GAAATTGTGTTGACACAGTCTCCAGCCACCCTGTCTTT GTCTCCAGGGGAAAGAGCCACCCTCTCCTGCAGGGCCA GTCAGAGTGTTAGCAGCTACTTAGCCTGGTACCAACAG AAACCTGGCCAGGCTCCCAGGCTCCTCATCTATGATGC ATCCAACAGGGCCACTGGCATCCCAGCCAGGTTCAAGTG GCAGTGGGTCTGGGACAGACTTCACTCTCACCATCAGC AGCCTAGAGCCTGAAGATTTTGAGTTTATTACTGTCA GCAGAGACTCAATCTCCCTCTCACTTTTGGCGGAGGGA CCAAGGTTGAGATCAA
663	Аминокислотная последовательность BIIB-12-1292_VL	EIVMTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSSYLAWYQQ KPGQAPRLLIYDSSNRATGIPARFSGSGSGTDFTLTIS SLEPEDFAVYYCQQRNLNFPFTFGGGTKVEIK
664	Последовательность нуклеиновой кислоты BIIB-12- 1292_VL	GAAATTGTGATGACACAGTCTCCAGCCACCCTGTCTTT GTCTCCAGGGGAAAGAGCCACCCTCTCCTGCAGGGCCA GTCAGAGTGTTAGCAGCTACTTAGCCTGGTACCAACAG AAACCTGGCCAGGCTCCCAGGCTCCTCATCTATGATTC ATCCAACAGGGCCACTGGCATCCCAGCCAGGTTCAAGTG GCAGTGGGTCTGGGACAGACTTCACTCTCACCATCAGC AGCCTAGAGCCTGAAGATTTTGAGTTTATTACTGTCA GCAGAGACTCAATTTCCCTTTCACTTTTGGCGGAGGGA CCAAGGTTGAGATCAAA
665	Аминокислотная последовательность BIIB-12-1293_VL	DIQMTQSPSSVSASVGDRVITICRASQGISSWLAWYQQ KPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTIS SLQPEDFATYYCQQANIFPFTFGGGTKVEIK
666	Последовательность нуклеиновой кислоты BIIB-12- 1293_VL	GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCTTCCGTGTCTGC ATCTGTAGGAGACAGAGTCACCATCACTTGTCGGGCGA GTCAGGGTATTAGCAGCTGGTTAGCCTGGTATCAGCAG AAACCAGGGAAAGCCCCTAAGCTCCTGATCTATGCTGC

		ATCCAGTTTGCAAAGTGGGGTCCCATCAAGGTTCAGCG GCAGTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGC AGCCTGCAGCCTGAAGATTTTGCAACTTATTACTGTCA GCAGGCAAATATCTTCCCTTTCACTTTTGGCGGAGGGA CCAAGGTTGAGATCAAA
667	Аминокислотная последовательность BIIB-12-1294_VL	DIQMTQSPSTLSASVGDRVITITCRASQSISSWLAWYQQ KPGKAPKLLIYKASSLESQVPSRFSGSGSGTEFTLTIS SLQPDDFATYYCQQVNTFPFTFGGGTKVEIK
668	Последовательность нуклеиновой кислоты BIIB-12- 1294_VL	GACATCCAGATGACCCAGTCTCCTTCCACCCTGTCTGC ATCTGTAGGAGACAGAGTCACCATCACTTGCCGGGCCA GTCAGAGTATTAGTAGCTGGTTGGCCTGGTATCAGCAG AAACCAGGGAAAGCCCCTAAGCTCCTGATCTATAAAGC CTCCAGTTTGGAAAGTGGGGTCCCATCAAGGTTCAGCG GCAGTGGATCTGGGACAGAATTCCTCTCACCATCAGC AGCCTGCAGCCTGATGATTTTGCAACTTATTACTGCCA GCAGGTCAATACCTTCCCTTTCACTTTTGGCGGAGGGA CCAAGGTTGAGATCAAA
669	Аминокислотная последовательность BIIB-12-1295_VL	DIQMTQSPSSVSASVGDRVITITCRASQGISSWLAWYQQ KPGKAPKLLIYAASNLSQGVPSRFSGSGSGTDFTLTIS SLQPEDFATYYCQQAISLPITFGGGTKVEIK
670	Последовательность нуклеиновой кислоты BIIB-12- 1295_VL	GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCTTCCGTGTCTGC ATCTGTAGGAGACAGAGTCACCATCACTTGTCGGGCGA GTCAGGGTATTAGCAGCTGGTTAGCCTGGTATCAGCAG AAACCAGGGAAAGCCCCTAAGCTCCTGATCTATGCTGC ATCCAATTTGCAAAGTGGGGTCCCATCAAGGTTCAGCG GCAGTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGC AGCCTGCAGCCTGAAGATTTTGCAACTTATTACTGTCA GCAGGCAATCAGTCTCCCTATCACTTTTGGCGGAGGGA CCAAGGTTGAGATCAAA
671	Аминокислотная последовательность BIIB-12-1296_VL	EIVLTQSPGTLSSLSPGERATLSCRASQSVSSSYLAWYQ QKPGQAPRLLIYGASSRATGIPDRFSGSGSGTDFTLT SRLEPEDFAVYYCQQYADSPLTFGGGTKVEIK
672	Последовательность нуклеиновой кислоты BIIB-12-	GAAATTGTGTTGACGCAGTCTCCAGGCACCCTGTCTTT GTCTCCAGGGGAAAGAGCCACCCTCTCCTGCAGGGCCA GTCAGAGTGTTAGCAGCAGCTACTTAGCCTGGTACCAG

	1296_VL	CAGAAACCTGGCCAGGCTCCCAGGCTCCTCATCTATGG TGCATCCAGCAGGGCCACTGGCATCCCAGACAGGTTCA GTGGCAGTGGGTCTGGGACAGACTTCACTCTCACCATC AGCAGACTGGAGCCTGAAGATTTTGCAGTGTATTACTG TCAGCAGTACGCCGACAGTCCTCTCACTTTTGGCGGAG GGACCAAGGTTGAGATCAAA
673	Аминокислотная последовательность ВІІВ-12-1297_VL	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSRYLAWYQQ KPGQAPRLLIYDASNRATGIPARFSGSGSGTDFTLTIS SLEPEDFAVYYCQQGNNWPPTFGGGTKVEIK
674	Последовательность нуклеиновой кислоты ВІІВ-12- 1297_VL	GAAATTGTGTTGACACAGTCTCCAGCCACCCTGTCTTT GTCTCCAGGGGAAAGAGCCACCCTCTCCTGCAGGGCCA GTCAGAGTGTTAGCAGGTACTTAGCCTGGTACCAACAG AAACCTGGCCAGGCTCCCAGGCTCCTCATCTATGATGC ATCCAACAGGGCCACTGGCATCCCAGCCAGGTTCAAGTG GCAGTGGGTCTGGGACAGACTTCACTCTCACCATCAGC AGCCTAGAGCCTGAAGATTTTGCAGTTTATTACTGTCA GCAGGGCAACAATTGGCCTCCTACTTTTGGCGGAGGGA CCAAGGTTGAGATCAAA
675	Аминокислотная последовательность ВІІВ-12-1298_VL	DIQMTQSPSSVSASVGDRTITCRASQGISSWLAWYQQ KPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTIS SLQPEDFATYYCQQTNLPITFGGGTKVEIK
676	Последовательность нуклеиновой кислоты ВІІВ-12- 1298_VL	GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCTTCCGTGTCTGC ATCTGTAGGAGACAGAGTCACCATCACTTGTCTGGGCGA GTCAGGGTATTAGCAGCTGGTTAGCCTGGTATCAGCAG AAACCAGGGAAAGCCCCTAAGCTCCTGATCTATGCTGC ATCCAGTTTGCAAAGTGGGGTCCCATCAAGGTTCAAGCG GCAGTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGC AGCCTGCAGCCTGAAGATTTTGCAACTTATTACTGTCA GCAGACAAATAGTCTCCCTATCACTTTTGGCGGAGGGA CCAAGGTTGAGATCAAA
677	Аминокислотная последовательность ВІІВ-12-1299_VL	EIVMTQSPATLSVSPGERATLSCRASQSVSSNLAWYQQ KPGQAPRLLIYGASTRATGIPARFSGSGSGTEFTLTIS SLQSEDFAVYYCQQLNNFPITFGGGTKVEIK
678	Последовательность нуклеиновой	GAAATAGTGATGACGCAGTCTCCAGCCACCCTGTCTGT GTCTCCAGGGGAAAGAGCCACCCTCTCCTGCAGGGCCA

	кислоты ВІІВ-12-1299_VL	GTCAGAGTGTTAGCAGCAACTTAGCCTGGTACCAGCAG AAACCTGGCCAGGCTCCCAGGCTCCTCATCTATGGTGC ATCCACCAGGGCCACTGGTATCCCAGCCAGGTTCAAGTG GCAGTGGGTCTGGGACAGAGTTCACTCTCACCATCAGC AGCCTGCAGTCTGAAGATTTTGCAGTTTATTACTGTCA GCAGCTCAATAATTTCCCTATCACTTTTGGCGGAGGGA CCAAGGTTGAGATCAAA
679	Аминокислотная последовательность ВІІВ-12-1300_VL	DIQMTQSPSSVSASVGDRTITCRASQGISSWLAWYQQ KPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTIS SLQPEDFATYYCQQASSFPPTFGGGTKVEIK
680	Последовательность нуклеиновой кислоты ВІІВ-12-1300_VL	GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCTTCCGTGTCTGC ATCTGTAGGAGACAGAGTCACCATCACTTGTCTGGGCGA GTCAGGGTATTAGCAGCTGGTTAGCCTGGTATCAGCAG AAACCAGGGAAAGCCCCTAAGCTCCTGATCTATGCTGC ATCCAGTTTGCAAAGTGGGGTCCCATCAAGGTTCAAGCG GCAGTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGC AGCCTGCAGCCTGAAGATTTTGCAACTTATTACTGTCA GCAGGCATCCAGTTTCCCTCCTACTTTTGGCGGAGGGA CCAAGGTTGAGATCAAA
681	Аминокислотная последовательность ВІІВ-12-1301_VL	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSSYLAWYQQ KPGQAPRLLIYDASKRATGIPARFSGSGSGTDFTLTIS SLEPEDFAVYYCQQSSSWPPTFGGGTKVEIK
682	Последовательность нуклеиновой кислоты ВІІВ-12-1301_VL	GAAATTGTGTTGACACAGTCTCCAGCCACCCTGTCTTT GTCTCCAGGGGAAAGAGCCACCCTCTCCTGCAGGGCCA GTCAGAGTGTTAGCAGCTACTTAGCCTGGTACCAACAG AAACCTGGCCAGGCTCCCAGGCTCCTCATCTATGATGC ATCCAAAAGGGCCACTGGCATCCCAGCCAGGTTCAAGTG GCAGTGGGTCTGGGACAGACTTCACTCTCACCATCAGC AGCCTAGAGCCTGAAGATTTTGCAGTTTATTACTGTCA GCAGTCCAGTTCTGGCCTCCTACTTTTGGCGGAGGGA CCAAGGTTGAGATCAAA
683	Аминокислотная последовательность ВІІВ-12-1302_VL	EIVMTQSPATLSVSPGERATLSCRASQSVSSNLAWYQQ KPGQAPRLLIYGASTRATGIPARFSGSGSGTEFTLTIS SLQSEDFAVYYCQQVNNLPLTFGGGTKVEIK
684	Последовательность	GAAATAGTGATGACGCAGTCTCCAGCCACCCTGTCTGT

	нуклеиновой кислоты ВІІВ-12- 1302_VL	GTCTCCAGGGGAAAGAGCCACCCTCTCCTGCAGGGCCA GTCAGAGTGTTAGCAGCAACTTAGCCTGGTACCAGCAG AAACCTGGCCAGGCTCCCAGGCTCCTCATCTATGGTGC ATCCACCAGGGGCACTGGTATCCCAGCCAGGTTCACTG GCAGTGGGTCTGGGACAGAGTTCACTCTCACCATCAGC AGCCTGCAGTCTGAAGATTTTGCAGTTTATTACTGTCA GCAGGTCAATAATCTCCCTCTCACTTTTGGCGGAGGGA CCAAGGTTGAGATCAAA
685	Аминокислотная последовательность ВІІВ-12-1303_VL	DIQMTQSPSSLSASVGDRTITCRASQSISSYLNWYQQ KPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTIS SLQPEDFAVYYCQQAYSPLITFGGGTKVEIK
686	Последовательность нуклеиновой кислоты ВІІВ-12- 1303_VL	GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGC ATCTGTAGGAGACAGAGTCACCATCACTTGCCGGGCAA GTCAGAGCATTAGCAGCTATTTAAATTGGTATCAGCAG AAACCAGGGAAAGCCCCTAAGCTCCTGATCTATGCTGC ATCCAGTTTGCAAAGTGGGGTCCCATCAAGGTTCACTG GCAGTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGC AGTCTGCAACCTGAAGATTTTGCAACTTACTACTGTCA GCAAGCATAAGTCTCCCTATCACTTTTGGCGGAGGGA CCAAGGTTGAGATCAAA
687	Аминокислотная последовательность ВІІВ-12-1304_VL	EIVMTQSPATLSVSPGERATLSCRASQSVSSNLAWYQQ KPGQAPRLLIYGASTRATGIPARFSGSGSGTEFTLTIS SLQSEDFAVYYCQQANVLPLTFGGGTKVEIK
688	Последовательность нуклеиновой кислоты ВІІВ-12- 1304_VL	GAAATAGTGATGACGCAGTCTCCAGCCACCCTGTCTGT GTCTCCAGGGGAAAGAGCCACCCTCTCCTGCAGGGCCA GTCAGAGTGTTAGCAGCAACTTAGCCTGGTACCAGCAG AAACCTGGCCAGGCTCCCAGGCTCCTCATCTATGGTGC ATCCACCAGGGGCACTGGTATCCCAGCCAGGTTCACTG GCAGTGGGTCTGGGACAGAGTTCACTCTCACCATCAGC AGCCTGCAGTCTGAAGATTTTGCAGTTTATTACTGTCA GCAGGCCAATGTCCTTCCTCTCACTTTTGGCGGAGGGA CCAAGGTTGAGATCAAA
689	Аминокислотная последовательность ВІІВ-12-1305_VL	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSSYLAWYQQ KPGQAPRLLIYDASNRATGIPARFSGSGSGTDFTLTIS SLEPEDFAVYYCQQSANWPPTFGGGTKVEIK

690	Последовательность нуклеиновой кислоты ВІІВ-12- 1305_VL	GAAATTGTGTTGACACAGTCTCCAGCCACCCTGTCTTT GTCTCCAGGGGAAAGAGCCACCCTCTCCTGCAGGGCCA GTCAGAGTGTTAGCAGCTACTTAGCCTGGTACCAACAG AAACCTGGCCAGGCTCCCAGGCTCCTCATCTATGATGC ATCCAACAGGGCCACTGGCATCCCAGCCAGGTTCAAGTG GCAGTGGGTCTGGGACAGACTTCACTCTCACCATCAGC AGCCTAGAGCCTGAAGATTTTGCAGTTTATTACTGTCA GCAGTCCGCCAATTGGCCTCCTACTTTTGGCGGAGGGA CCAAGGTTGAGATCAAA
691	Аминокислотная последовательность ВІІВ-12-1306_VL	DIVMTQSPDSLAVSLGERATINCKSSQSVLYSSNNKNY LAWYQQKPGQPPKLLIYWASTRESGVPRFSGSGSGTD FTLTISSLQAEDVAVYYCQQSVNTPLTFGGGTKVEIK
692	Последовательность нуклеиновой кислоты ВІІВ-12- 1306_VL	GACATCGTGATGACCCAGTCTCCAGACTCCCTGGCTGT GTCTCTGGGCGAGAGGGCCACCATCAACTGCAAGTCCA GCCAGAGTGTTTTATACAGCTCCAACAATAAGAACTAC TTAGCTTGGTACCAGCAGAAACCAGGACAGCCTCCTAA GCTGCTCATTTACTGGGCATCTACCCGGAATCCGGGG TCCCTGACCGATTCAAGTGGCAGCGGGTCTGGGACAGAT TCACTCTCACCATCAGCAGCCTGCAGGCTGAAGATGT GGCAGTTTATTACTGTGAGCAGTCCGTCAACACTCCTC TCACTTTTGGCGGAGGGACCAAGGTTGAGATCAAA
693	Аминокислотная последовательность ВІІВ-12-1307_VL	DIQLTQSPSSLSASVGDRVITITCRASQSISSFLNWKYQQ KPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTIS SLQPEDFATYYCQQTYSTPLTFGGGTKVEIK
694	Последовательность нуклеиновой кислоты ВІІВ-12- 1307_VL	GACATCCAGTTGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGC ATCTGTAGGAGACAGAGTCACCATCACTTGCCGGGCAA GTCAGAGCATTAGCAGCTTTTTAAATTGGTATCAGCAG AAACCAGGGAAAGCCCCTAAGCTCCTGATCTATGCTGC ATCCAGTTTGCAAAGTGGGGTCCCATCAAGGTTCAAGTG GCAGTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGC AGTCTGCAACCTGAAGATTTTGCAACTTACTACTGTCA GCAAACATACAGTACTCCTCTCACTTTTGGCGGAGGGA CCAAGGTTGAGATCAAA
695	Аминокислотная последовательность	EIVLTQSPGTLISLSPGERATLSCRASQSVSSDYLAHWYQ QKPGQAPRLLIYGASSRATGIPDRFSGSGSGTDFTLTIS

	BIIB-12-1308_VL	SRLEPEDFAVYYCQQAGSFPPTFGGGTKVEIK
696	Последовательность нуклеиновой кислоты BIIB-12- 1308_VL	GAAATTGTGTTGACGCAGTCTCCAGGCACCCTGTCTTT GTCTCCAGGGGAAAGAGCCACCCTCTCCTGCAGGGCCA GTCAGAGTGTTAGCAGCGACTACTTAGCCTGGTACCAG CAGAAACCTGGCCAGGCTCCCAGGCTCCTCATCTATGG TGCATCCAGCAGGGCCACTGGCATCCCAGACAGGTTCA GTGGCAGTGGGTCTGGGACAGACTTCACTCTCACCATC AGCAGACTGGAGCCTGAAGATTTTGCAGTGTATTACTG TCAGCAGGCCGGAAGTTTCCCTCCTACTTTTGGCGGAG GGACCAAGGTTGAGATCAAA
697	Аминокислотная последовательность BIIB-12-1309_VL	DIQMTQSPSSVSASVGDRVITICRASQGISSWLAWYQQ KPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTIS SLQPEDFATYYCQQANSLPITFGGGTKVEIK
698	Последовательность нуклеиновой кислоты BIIB-12- 1309_VL	GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCTTCCGTGTCTGC ATCTGTAGGAGACAGAGTCACCATCACTTGTCGGGCGA GTCAGGGTATTAGCAGCTGGTTAGCCTGGTATCAGCAG AAACCAGGGAAAGCCCCTAAGCTCCTGATCTATGCTGC ATCCAGTTTGCAAAGTGGGGTCCCATCAAGGTTCAAGC GCAGTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGC AGCCTGCAGCCTGAAGATTTTGCAACTTATTACTGTCA GCAGGCAAATTCCTCCCTATCACTTTTGGCGGAGGGA CCAAGGTTGAGATCAAA
699	Аминокислотная последовательность BIIB-12-1310_VL	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSRYLAWYQQ KPGQAPRLLIYDASNRATGIPARFSGSGSGTDFTLTIS SLEPEDFAVYYCEQASNWPPTFGGGTKVEIK
700	Последовательность нуклеиновой кислоты BIIB-12- 1310_VL	GAAATTGTGTTGACACAGTCTCCAGCCACCCTGTCTTT GTCTCCAGGGGAAAGAGCCACCCTCTCCTGCAGGGCCA GTCAGAGTGTTAGCAGGTACTTAGCCTGGTACCAACAG AAACCTGGCCAGGCTCCCAGGCTCCTCATCTATGATGC ATCCAACAGGGCCACTGGCATCCCAGCCAGGTTCAAGT GCAGTGGGTCTGGGACAGACTTCACTCTCACCATCAGC AGCCTAGAGCCTGAAGATTTTGCAGTTTATTACTGTGA ACAGGCCAGTAATTGGCCTCCTACTTTTGGCGGAGGGA CCAAGGTTGAGATCAAA
701	Аминокислотная	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSSYLAWYQQ

	последовательность BIIB-12-1311_VL	KPGQAPRLLIYDASNRATGIPARFSGSGSGTDFTLTIS SLEPEDFAVYYCQQASNLPPTFGGGTKVEIK
702	Последовательность нуклеиновой кислоты BIIB-12- 1311_VL	GAAATTGTGTTGACACAGTCTCCAGCCACCCTGTCTTT GTCTCCAGGGGAAAGAGCCACCCTCTCCTGCAGGGCCA GTCAGAGTGTTAGCAGCTACTTAGCCTGGTACCAACAG AAACCTGGCCAGGCTCCCAGGCTCCTCATCTATGATGC ATCCAACAGGGCCACTGGCATCCCAGCCAGGTTCAAGTG GCAGTGGGTCTGGGACAGACTTCACTCTCACCATCAGC AGCCTAGAGCCTGAAGATTTTGCAGTTTATTACTGTCA GCAGGCCTCCAATCTCCCTCCTACTTTTGGCGGAGGGA CCAAGGTTGAGATCAA
703	Аминокислотная последовательность BIIB-12-1312_VL	DIQMTQSPSSVSASVGDRVITITCRASQGISSWLAWYQQ KPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTIS SLQPEDFATYYCQQASSFPPTFGGGTKVEIK
704	Последовательность нуклеиновой кислоты BIIB-12- 1312_VL	GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCTTCCGTGTCTGC ATCTGTAGGAGACAGAGTCACCATCACTTGTCTGGGCGA GTCAGGGTATTAGCAGCTGGTTAGCCTGGTATCAGCAG AAACCAGGGAAAGCCCCTAAGCTCCTGATCTATGCTGC ATCCAGTTTGCAAAGTGGGGTCCCATCAAGGTTCAAGCG GCAGTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGC AGCCTGCAGCCTGAAGATTTTGCAACTTATTACTGTCA GCAGGCATCCAGTTTCCCTCCTACTTTTGGCGGAGGGA CCAAGGTTGAGATCAAA
705	Аминокислотная последовательность BIIB-12-1313_VL	EIVMTQSPATLSVSPGERATLSCRASQSVSSNLAWYQQ KPGQAPRLLIYGASTRATGIPARFSGSGSGTEFTLTIS SLQSEDFAVYYCQQHNHLPITFGGGTKVEIK
706	Последовательность нуклеиновой кислоты BIIB-12- 1313_VL	GAAATAGTGATGACGCAGTCTCCAGCCACCCTGTCTGT GTCTCCAGGGGAAAGAGCCACCCTCTCCTGCAGGGCCA GTCAGAGTGTTAGCAGCAACTTAGCCTGGTACCAGCAG AAACCTGGCCAGGCTCCCAGGCTCCTCATCTATGGTGC ATCCACCAGGGCCACTGGTATCCCAGCCAGGTTCAAGTG GCAGTGGGTCTGGGACAGAGTTCACTCTCACCATCAGC AGCCTGCAGTCTGAAGATTTTGCAGTTTATTACTGTCA GCAGCACAATCACCTCCCTATCACTTTTGGCGGAGGGA CCAAGGTTGAGATCAAA

707	Аминокислотная последовательность BIIB-12-1314_VL	DIQMTQSPSSVSASVGDRVITITCRASQGISSWLAWYQQ KPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTIS SLQPEDFATYYCQQANFFPITFGGGTKVEIK
708	Последовательность нуклеиновой кислоты BIIB-12- 1314_VL	GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCTTCCGTGTCTGC ATCTGTAGGAGACAGAGTCACCATCACTTGTCGGGCGA GTCAGGGTATTAGCAGCTGGTTAGCCTGGTATCAGCAG AAACCAGGGAAAGCCCCTAAGCTCCTGATCTATGCTGC ATCCAGTTTGCAAAGTGGGGTCCCATCAAGGTTCAAGCG GCAGTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGC AGCCTGCAGCCTGAAGATTTTGCAACTTATTACTGTCA GCAGGCAAATTTCTTCCCTATCACTTTTGCGGAGGGGA CCAAGGTTGAGATCAAA
709	Аминокислотная последовательность BIIB-12-1315_VL	EIVMTQSPATLSVSPGERATLSCRASQSVSSNLAWYQQ KPGQAPRLLIYGASTRATGIPARFSGSGSGTEFTLTIS SLQSEDFAVYYCQQVFNWPPWTFGGGTKVEIK
710	Последовательность нуклеиновой кислоты BIIB-12- 1315_VL	GAAATAGTGATGACGCAGTCTCCAGCCACCCTGTCTGT GTCTCCAGGGGAAAGAGCCACCCTCTCCTGCAGGGCCA GTCAGAGTGTTAGCAGCAACTTAGCCTGGTACCAGCAG AAACCTGGCCAGGCTCCCAGGCTCCTCATCTATGGTGC ATCCACCAGGGCCACTGGTATCCCAGCCAGGTTCAAGTG GCAGTGGGTCTGGGACAGAGTTCACTCTCACCATCAGC AGCCTGCAGTCTGAAGATTTTGCAAGTTTATTACTGTCA GCAGGTCTTCAATTGGCCTCCTTGGACTTTTGCGGAG GGACCAAGGTTGAGATCAAA
711	Аминокислотная последовательность BIIB-12-1316_VL	DIQMTQSPSSVSASVGDRVITITCRASQGISSWLAWYQQ KPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTIS SLQPEDFATYYCQQINNFPPTFGGGTKVEIK
712	Последовательность нуклеиновой кислоты BIIB-12- 1316_VL	GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCTTCCGTGTCTGC ATCTGTAGGAGACAGAGTCACCATCACTTGTCGGGCGA GTCAGGGTATTAGCAGCTGGTTAGCCTGGTATCAGCAG AAACCAGGGAAAGCCCCTAAGCTCCTGATCTATGCTGC ATCCAGTTTGCAAAGTGGGGTCCCATCAAGGTTCAAGCG GCAGTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGC AGCCTGCAGCCTGAAGATTTTGCAACTTATTACTGTCA GCAGATAAATAACTTCCCTCCTACTTTTGCGGAGGGGA

		CCAAGGTTGAGATCAAA
713	Аминокислотная последовательность BIIB-12-1317_VL	DIQMTQSPSSVSASVGDRVITITCRASQGISSWLAWYQQ KPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTIS SLQPEDFATYYCQQRHSLPPTFGGGTKVEIK
714	Последовательность нуклеиновой кислоты BIIB-12- 1317_VL	GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCTTCCGTGTCTGC ATCTGTAGGAGACAGAGTCACCATCACTTGTCGGGCGA GTCAGGGTATTAGCAGCTGGTTAGCCTGGTATCAGCAG AAACCAGGGAAAGCCCCTAAGCTCCTGATCTATGCTGC ATCCAGTTTGCAAAGTGGGGTCCCATCAAGGTTCAAGCG GCAGTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGC AGCCTGCAGCCTGAAGATTTTGCACTTATTACTGTCA GCAGAGACACAGTCTCCCTCCTACTTTTGCGGAGGGGA CCAAGGTTGAGATCAAA
715	Аминокислотная последовательность BIIB-12-1318_VL	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSSYLAWYQQ KPGQAPRLLIYDASNRTGIPARFSGSGSGTDFTLTIS SLEPEDFAVYYCQQLNWPPTFGGGTKVEIK
716	Последовательность нуклеиновой кислоты BIIB-12- 1318_VL	GAAATTGTGTTGACACAGTCTCCAGCCACCCTGTCTTT GTCTCCAGGGGAAAGAGCCACCCTCTCCTGCAGGGCCA GTCAGAGTGTTAGCAGCTACTTAGCCTGGTACCAACAG AAACCTGGCCAGGCTCCCAGGCTCCTCATCTATGATGC ATCCAACAGGGCCACTGGCATCCCAGCCAGGTTCAAGTG GCAGTGGGTCTGGGACAGACTTCACTCTCACCATCAGC AGCCTAGAGCCTGAAGATTTTGAGTTTATTACTGTCA GCAGCTCAACAATTGGCCTCCTACTTTTGCGGAGGGGA CCAAGGTTGAGATCAAA
717	Аминокислотная последовательность BIIB-12-1319_VL	EIVMTQSPATLSVSPGERATLSCRASQSVSSNLAWYQQ KPGQAPRLLIYGASTRATGIPARFSGSGSGTEFTLTIS SLQSEDFAVYYCQQASNFPPTFGGGTKVEI
718	Последовательность нуклеиновой кислоты BIIB-12- 1319_VL	GAAATAGTGATGACGCAGTCTCCAGCCACCCTGTCTGT GTCTCCAGGGGAAAGAGCCACCCTCTCCTGCAGGGCCA GTCAGAGTGTTAGCAGCACTTAGCCTGGTACCAGCAG AAACCTGGCCAGGCTCCCAGGCTCCTCATCTATGGTGC ATCCACCAGGGCCACTGGTATCCCAGCCAGGTTCAAGTG GCAGTGGGTCTGGGACAGAGTTCACTCTCACCATCAGC AGCCTGCAGTCTGAAGATTTTGAGTTTATTACTGTCA

		GCAGGCCTCCAATTTCCCTCCTACTTTTGGCGGAGGGA CCAAGGTTGAGATCAAA
719	Аминокислотная последовательность BIIB-12-1322_VL	DIVMTQSPDSLAVSLGERATINCKSSQSVLYSSNNKNY LAWYQQKPGQPPLKLLISWASTRESGVPDRFSGSGSGTD FTLTISLQAEDVAVYYCQQSYFTPFTFGGGTKVEIK
720	Последовательность нуклеиновой кислоты BIIB-12- 1322_VL	ACATCGTGATGACCCAGTCTCCAGACTCCCTGGCTGTG TCTCTGGGCGAGAGGGCCACCATCAACTGCAAGTCCAG CCAGAGTGTTTTATACAGCTCCAACAATAAGAACTACT TAGCTTGGTACCAGCAGAAACCAGGACAGCCTCCTAAG CTGCTCATTTCTGGGCATCTACCCGGGAATCCGGGGT CCCTGACCGATTCAAGTGGCAGCGGGTCTGGGACAGATT TCACTCTCACCATCAGCAGCCTGCAGGCTGAAGATGTG GCAGTTTATTACTGTCAGCAGTCCTACTTCACTCCTTT CACTTTTGGCGGAGGGACCAAGGTTGAGATCAAA
721	Аминокислотная последовательность BIIB-12-1323_VL	DIQMTQSPSSVSASVGDRVITITCRASQGISSWLAWYQQ KPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTIS SLQPEDFATYYCQQANIFPFTFGGGTKVEIK
722	Последовательность нуклеиновой кислоты BIIB-12- 1323_VL	GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCTTCCGTGTCTGC ATCTGTAGGAGACAGAGTCACCATCACTTGTCTGGGCGA GTCAGGGTATTAGCAGCTGGTTAGCCTGGTATCAGCAG AAACCAGGGAAAGCCCCCTAAGCTCCTGATCTATGCTGC ATCCAGTTTGCAAAGTGGGGTCCCATCAAGGTTCAAGC GCAGTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGC AGCCTGCAGCCTGAAGATTTTGCAACTTATTACTGTCA GCAGGCAAATATCTTCCCTTTCACTTTTGGCGGAGGGA CCAAGGTTGAGATCAAA
723	Аминокислотная последовательность BIIB-12-1324_VL	EIVMTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSSYLAWYQQ KPGQAPRLLIYDSSNRATGIPARFSGSGSGTDFTLTIS SLEPEDFAVYYCQQLVSWPTFGGGTKVEIK
724	Последовательность нуклеиновой кислоты BIIB-12- 1324_VL	GAAATTGTGATGACACAGTCTCCAGCCACCCTGTCTTT GTCTCCAGGGGAAAGAGCCACCCTCTCCTGCAGGGCCA GTCAGAGTGTTAGCAGCTACTTAGCCTGGTACCAACAG AAACCTGGCCAGGCTCCCAGGCTCCTCATCTATGATTC ATCCAACAGGGCCACTGGCATCCCAGCCAGGTTCAAGT GCAGTGGGTCTGGGACAGACTTCACTCTCACCATCAGC

		AGCCTAGAGCCTGAAGATTTTGCAGTTTATTACTGTCA GCAGCTCGTCTCCTGGCCTACTTTTGGCGGAGGGACCA AGGTTGAGATCAAA
725	Аминокислотная последовательность ВІІВ-12-1325_VL	DIQMTQSPSTLSASVGDRVTITCRASQSISSWLAWYQQ KPGKAPKLLIYKASSLESQVPSRFSGSGSGTEFTLTIS SLQPDDFATYYCQQSNRYPRTFGGGTKVEIK
726	Последовательность нуклеиновой кислоты ВІІВ-12- 1325_VL	GACATCCAGATGACCCAGTCTCCTTCCACCCTGTCTGC ATCTGTAGGAGACAGAGTCACCATCACTTGCCGGGCCA GTCAGAGTATTAGTAGCTGGTTGGCCTGGTATCAGCAG AAACCAGGGAAAGCCCCTAAGCTCCTGATCTATAAAGC CTCCAGTTTGGAAAGTGGGGTCCCATCAAGGTTCAAGC GCAGTGGATCTGGGACAGAATTCACTCTCACCATCAGC AGCCTGCAGCCTGATGATTTTGCACCTTATTACTGCCA GCAGTCCAATCGCTACCCTAGGACTTTTGGCGGAGGGA CCAAGGTTGAGATCAAA
727	Аминокислотная последовательность ВІІВ-12-1326_VL	EIVLTQSPGTLSSLSPGERATLSCRASQSVRSSYLAWYQ QKPGQAPRLLIYGASSRATGIPDRFSGSGSGTDFTLTI SRLEPEDFAVYYCQQAYSSPLTFGGGTKVEIK
728	Последовательность нуклеиновой кислоты ВІІВ-12- 1326_VL	GAAATTGTGTTGACGCAGTCTCCAGGCACCCTGTCTTT GTCTCCAGGGGAAAGAGCCACCCTCTCCTGCAGGGCCA GTCAGAGTGTTAGGAGCAGCTACTTAGCCTGGTACCAG CAGAAACCTGGCCAGGCTCCCAGGCTCCTCATCTATGG TGCATCCAGCAGGGCCACTGGCATCCCAGACAGGTTCA GTGGCAGTGGGTCTGGGACAGACTTCACTCTCACCATC AGCAGACTGGAGCCTGAAGATTTTGCAGTGTATTACTG TCAGCAGGCCTACAGTTCCCCTTTGACTTTTGGCGGAG GGACCAAGGTTGAGATCAAA
729	Аминокислотная последовательность ВІІВ-12-1327_VL	EIVMTQSPATQYVSPGERATLSCRASQSVSSNLAWYQQ KPGQAPRLLIYGASTRATGIPARFSGSGSGTEFTLTIS SLQSEDFAVYYCQQYHNFPPTFGGGTKVEIK
730	Последовательность нуклеиновой кислоты 737 ВІІВ- 12-1327_VL	GAAATAGTGATGACGCAGTCTCCAGCCACCAGTATGT GTCTCCAGGGGAAAGAGCCACCCTCTCCTGCAGGGCCA GTCAGAGTGTTAGCAGCAACTTAGCCTGGTACCAGCAG AAACCTGGCCAGGCTCCCAGGCTCCTCATCTATGGTGC ATCCACCAGGGCCACTGGTATCCCAGCCAGGTTCAAGT

		GCAGTGGGTCTGGGACAGAGTTCACTCTCACCATCAGC AGCCTGCAGTCTGAAGATTTTGCAGTTTATTACTGTCA GCAGTACCACAATTTCCCTCCTACTTTTGGCGGAGGGA CCAAGGTTGAGATCAAA
731	Аминокислотная последовательность BIIB-12-1328_VL	EIVMTQSPATLSVSPGERATLSCRASQSVSSNLAWYQQ KPGQAPRLLIYGASTRATGIPARFSGSGSGTEFTLTIS SLQSEDFAVYYCQQPN SYPLTFGGGTKEIK
732	Последовательность нуклеиновой кислоты BIIB-12- 1328_VL	GAAATAGTGATGACGCAGTCTCCAGCCACCCTGTCTGT GTCTCCAGGGGAAAGAGCCACCCTCTCCTGCAGGGCCA GTCAGAGTGTTAGCAGCAACTTAGCCTGGTACCAGCAG AAACCTGGCCAGGCTCCCAGGCTCCTCATCTATGGTGC ATCCACCAGGGCCACTGGTATCCCAGCCAGGTTCAAGTG GCAGTGGGTCTGGGACAGAGTTCACTCTCACCATCAGC AGCCTGCAGTCTGAAGATTTTGCAGTTTATTACTGTCA GCAGCCCAATTCTACCTCCTCACTTTTGGCGGAGGGA CCAAGGTTGAGATCAAA
733	Аминокислотная последовательность BIIB-12-1329_VL	EIVMTQSPATKSVSPGERATLSCRASQSVSSNLAWYQQ KPGQAPRLLIYSASTRATGIPARFSGSGSGTEFTLTIS SLQSEDFAVYYCQQVFNWPPTFGGGTKVKIK
734	Последовательность нуклеиновой кислоты BIIB-12- 1329_VL	GAAATAGTGATGACGCAGTCTCCAGCCACCAAGTCTGT GTCTCCAGGGGAAAGAGCCACCCTCTCCTGCAGGGCCA GTCAGAGTGTTAGCAGCAACTTAGCCTGGTACCAGCAG AAACCTGGCCAGGCTCCCAGGCTCCTCATCTATAGCGC ATCCACCAGGGCCACTGGTATCCCAGCCAGGTTCAAGTG GCAGTGGGTCTGGGACAGAGTTCACTCTCACCATCAGC AGCCTGCAGTCTGAAGATTTTGCAGTTTATTACTGTCA GCAGGTCTTCAATTGGCCTCCTACTTTTGGCGGAGGGA CCAAGGTTAAGATCAAA
735	Аминокислотная последовательность BIIB-12-1330_VL	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSISSYLNWYQQ KPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTIS SLQPEDFATYYCQQAYSVPITFGGGTKVEI
736	Последовательность нуклеиновой кислоты BIIB-12- 1330_VL	GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGC ATCTGTAGGAGACAGAGTCACCATCACTTGCCGGGCAA GTCAGAGCATTAGCAGCTATTTAAATTGGTATCAGCAG AAACCAGGGAAAGCCCCTAAGCTCCTGATCTATGCTGC

		ATCCAGTTTGCAAAGTGGGGTCCCATCAAGGTTCAGTG GCAGTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGC AGTCTGCAACCTGAAGATTTTGCAACTTACTACTGTCA GCAAGCATAACAGTGTCCCTATCACTTTTGGCGGAGGGA CCAAGGTTGAGATCAAA
737	Аминокислотная последовательность BIIB-12-1331_VL	EIVLTQSPAKKSLSPGERATLSCRASQSVSSYLAWYQQ KPGQAPRLLIYDASNRATGIPARFSGSGSGTDFTLTIS SLEPEDFAVYYCQQRVNLPIITFGGGTKVVFVK
738	Последовательность нуклеиновой кислоты BIIB-12- 1331_VL	GAAATTGTGTTGACACAGTCTCCAGCCAAAAGTCTTT GTCTCCAGGGGAAAGAGCCACCCTCTCCTGCAGGGCCA GTCAGAGTGTTAGCAGCTACTTAGCCTGGTACCAACAG AAACCTGGCCAGGCTCCCAGGCTCCTCATCTATGATGC ATCCAACAGGGCCACTGGCATCCCAGCCAGGTTCAGTG GCAGTGGGTCTGGGACAGACTTCACTCTCACCATCAGC AGCCTAGAGCCTGAAGATTTTGAGTTTATTACTGTCA GCAGAGAGTCAATCTCCCTATCACTTTTGGCGGAGGGA CCAAGGTTGTGTTCAAA
739	Аминокислотная последовательность BIIB-12-1332_VL	DIQMTQSPSSVSASVGDRTITCRASQGISSWLAWYQQ KPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTIS SLQPEDFATYYCQQVNSFPLTFGGGTKVEFK
740	Последовательность нуклеиновой кислоты BIIB-12- 1332_VL	GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCTTCCGTATCAGC ATCTGTAGGAGACAGAGTCACCATCACTTGTCGGGCGA GTCAGGGTATTAGCAGCTGGTTAGCCTGGTATCAGCAG AAACCAGGGAAAGCCCCTAAGCTCCTGATCTATGCTGC ATCCAGTTTGCAAAGTGGGGTCCCATCAAGGTTCAGCG GCAGTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGC AGCCTGCAGCCTGAAGATTTTGCAACTTATTACTGTCA GCAGGTAAACAGTTTCCCTCTCACTTTTGGCGGAGGGA CCAAGGTTGAGTTCAAA
741	Аминокислотная последовательность BIIB-12-1333_VL	EIVMTQSPATLSVSPGERATLSCRASQSVSSNLAWYQQ KPGQAPRLLIYGASTRATGIPARFSGSGSGTEFTLTIS SLQSEDFAVYYCQQVNTWPTFGGGTKVEIK
742	Последовательность нуклеиновой кислоты BIIB-12-	GAAATAGTGATGACGCAGTCTCCAGCCACCCTGTCTGT GTCTCCAGGGGAAAGAGCCACCCTCTCCTGCAGGGCCA GTCAGAGTGTTAGCAGCAACTTAGCCTGGTACCAGCAG

	1333_VL	AAACCTGGCCAGGCTCCCAGGCTCCTCATCTATGGTGC ATCCACCAGGGCCACTGGTATCCCAGCCAGGTTCAAGTG GCAGTGGGTCTGGGACAGAGTTCACTCTCACCATCAGC AGCCTGCAGTCTGAAGATTTTGCAGTTTATTACTGTCA GCAGGTCAATACTGGCCTACTTTTGGCGGAGGGACCA AGGTTGAGATCAAA
743	Аминокислотная последовательность ВІІВ-12-1334_VL	DIVMTQSPLSLPVTPGEPASISCRSSQSLHNSNGYNL DWYLQKPGQSPQLLIYLASNRAAGVDPDRFSGSGSGTD TLKISRVEAEDVGVYYCMQRIGTPWTFGGGTKVEIK
744	Последовательность нуклеиновой кислоты ВІІВ-12- 1334_VL	GATATTGTGATGACTCAGTCTCCACTCTCCCTGCCCGT CACCCCTGGAGAGCCGGCCTCCATCTCCTGCAGGTCTA GTCAGAGCCTCCTGCATAGTAATGGATACTAATTTG GATTGGTACCTGCAGAAGCCAGGGCAGTCTCCACAGCT CCTGATCTATTTGGCTTCTAATCGGGCCTCCGGGGTCC CTGACAGGTTCAAGTGGCAGTGGATCAGGCACAGATTTT ACACTGAAAATCAGCAGAGTGGAGGCTGAGGATGTTGG GGTTTATTACTGCATGCAGAGAATAGGCACTCCTTGA CTTTTGGCGGAGGGACCAAGGTTGAGATCAAA
Антитела класса VI – последовательности VL		
745	Аминокислотная последовательность ВІІВ-12-894_VL	DIQMTQSPSSLSASVGRVTITCQASQDISNYLNWYQQ KPGKAPKLLIYDASNLETGVPSRFSGSGSGTDFTFTIS SLQPEDIAITYYCQQDDALPFTFGGGTKVEI
746	Последовательность нуклеиновой кислоты ВІІВ-12- 894_VL	GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGC ATCTGTAGGAGACAGAGTCAACATCACTTGCCAGGCGA GTCAGGACATTAGCAACTATTTAAATTGGTATCAGCAG AAACCAGGGAAAGCCCCTAAGCTCCTGATCTACGATGC ATCCAATTTGGAAACAGGGGTCCCATCAAGGTTCAAGT GAAGTGGATCTGGGACAGATTTTACTTTCAACATCAGC AGCCTGCAGCCTGAAGATATTGCAACATATTACTGTCA GCAGGACGATGCCCTCCCTTTCACTTTTGGCGGAGGGA CCAAGGTTGAGATCAA
747	Аминокислотная последовательность ВІІВ-12-925_VL	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQSVSSSYLAWYQ QKPGQAPRLLIYGASSRATGIPDRFSGSGSGTDFTLT SRLEPEDFAVYYCQQSGGSPLTFGGGTKVEIK
748	Последовательность	GAAATTGTGTTGACGCAGTCTCCAGGCACCCTGTCTTT

	нуклеиновой кислоты ВІІВ-12- 925_VL	GTCTCCAGGGGAAAGAGCCACCCTCTCCTGCAGGGCCA GTCAGAGTGTTAGCAGCAGCTACTTAGCCTGGTACCAG CAGAAACCTGGCCAGGCTCCCAGGCTCCTCATCTATGG TGCATCCAGCAGGGCCACTGGCATCCCAGACAGGTTCA GTGGCAGTGGGTCTGGGACAGACTTCACTCTCACCATC AGCAGACTGGAGCCTGAAGATTTTGCAGTGTATTACTG TCAGCAGTCCGGAGGCTCCCCTCTCACTTTTGGCGGAG GGACCAAGGTTGAGATCAAA
749	Аминокислотная последовательность ВІІВ-12-1320_VL	DIQMTQSPSSLSASVGDRVITICRASQSISSYLNWYQQ KPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTIS SLQPEDFATYYCQQADDTPWTFGGGGTKVEIK
750	Последовательность нуклеиновой кислоты ВІІВ-12- 1320_VL	GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGC ATCTGTAGGAGACAGAGTCACCATCACTTGCCGGGCAA GTCAGAGCATTAGCAGCTATTTAAATTGGTATCAGCAG AAACCAGGGAAAGCCCCTAAGCTCCTGATCTATGCTGC ATCCAGTTTGCAAAGTGGGGTCCCATCAAGGTTCAAGTG GCAGTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGC AGTCTGCAACCTGAAGATTTTGCAACTTACTACTGTCA GCAAGCAGACGACACTCCTTGGACTTTTGGCGGAGGGA CCAAGGTTGAGATCAAA
751	Аминокислотная последовательность ВІІВ-12-1321_VL	EIVMTQSPATLSLSLSPGERATLSCRASQSVSSYLAWYQQ KPGQAPRLLIYDSSNRATGIPARFSGSGSGTDFTLTIS SLEPEDFAVYYCQQFTNLPYTFGGGGTKVEIK
752	Последовательность нуклеиновой кислоты ВІІВ-12- 1321_VL	GAAATTGTGATGACACAGTCTCCAGCCACCCTGTCTTT GTCTCCAGGGGAAAGAGCCACCCTCTCCTGCAGGGCCA GTCAGAGTGTTAGCAGCTACTTAGCCTGGTACCAACAG AAACCTGGCCAGGCTCCCAGGCTCCTCATCTATGATTC ATCCAACAGGGCCACTGGCATCCCAGCCAGGTTCAAGTG GCAGTGGGTCTGGGACAGACTTCACTCTCACCATCAGC AGCCTAGAGCCTGAAGATTTTGCAGTTTATTACTGTCA GCAGTTCACCAATCTCCCTTACACTTTTGGCGGAGGGA CCAAGGTTGAGATCAAA
56	Аминокислотная последовательность ВІІВ-FIX-147a-LC	YNSGKLEEFVQGNLERECMEEEKCSFEEAREVFENTERT TEFWKQYVDGDQCESNPCLNGGSKDDINSYECWCPFG FEGKNCELDVTCNINKGRCEQFCKNSADNKVVCSTEG

	(легкая цепь активированного фактора IX)	YRLAENQKSCEPAVPFPCGRVSVSQTSKLTR
757	Последовательность нуклеиновой кислоты ВІІВ-FIX-147a-LC	TATAATTCAGGTAAATTGGAAGAGTTTGTTC AAGGGAA TCTAGAGAGAGAATGTATGGAAGAAAAGTGTAGTTTTG AAGAAGCACGAGAAGTTTTTGAAAACACTGAAAGAACA ACTGAATTTTGGAAGCAGTATGTTGATGGAGATCAGTG TGAGTCCAATCCATGTTTAAATGGCGGCAGTTGCAAGG ATGACATTAATTCCTATGAATGTTGGTGTCCCTTTGGA TTTGAAGGAAAGAACTGTGAATTAGATGTAACATGTAA CATTAAGAATGGCAGATGCGAGCAGTTTTGTAAAAATA GTGCTGATAACAAGGTGGTTTGCTCCTGTACTGAGGGA TATCGACTTGCAGAAAACCAGAAAGTCCTGTGAACCAGC AGTGCCATTTCCATGTGGAAGAGTTTCTGTTTCACAAA CTTCTAAGCTCACCCGT
758	Аминокислотная последовательность ВІІВ-FIX-147a-НС (тяжелая цепь активированного FIX) С-концевой (G ₃ S) ₂ линкер (подчеркнут) и BioTag (подчеркнут дважды)	VVGGEDAKPGQFPWQVVLNGKVDAFCGGSIVNEKWIVT AAHCVETGVKITVVAGEHNIEETEHEQKRN VIRI I PH HNYNAAINKYNHDIALLELDEPLVLNSYVTPIC IADKE YTNI FLKFGSGYVSGWGRVFHKGRSALVLQYLRVPLVD RATCLRSTKFTIYNMFCAGFHEGGRDSCQGD SGGPHV TEVEGTSFLTGIISWGEECAMKGKYGIYTKVSRVNW I KEKTKLT <u>GGGSGGGS</u> <u>LNDI</u> <u>FEAQKIEWH</u>
759	Последовательность нуклеиновой кислоты ВІІВ-FIX-147a-НС (тяжелая цепь активированного FIX) С-концевой (G ₃ S) ₂ линкер	GTTGTTGGTGGAGAAGATGCCAAACCAGGTCAATTCCC TTGGCAGGTGTGTTTTGAATGGTAAAGTTGATGCATTCT GTGGAGGCTCTATCGTTAATGAAAAATGGATTGTAAC T GCTGCCCCACTGTGTTGAAACTGGTGTTAAAATTACAGT TGTCGCAGGTGAACATAATATTGAGGAGACAGAACATA CAGAGCAAAAGCGAAATGTGATT CGAATTATTCCTCAC CACAAC TACAATGCAGCTATTAATAAGTACAACCATGA CATTGCCCTTCTGGAAC TGGACGAACCCTTAGTGCTAA ACAGCTACGTTACACCTATTTGCATTGCTGACAAGGAA

	(подчеркнут) и BioTag (подчеркнут дважды)	TACACGAACATCTTCCTCAAATTTGGATCTGGCTATGT AAGTGGCTGGGGAAGAGTCTTCCACAAAGGGAGATCAG CTTTAGTTCTTCAGTACCTTAGAGTTCCACTTGTGAC CGAGCCACATGTCTTCGATCTACAAAGTTCACCATCTA TAACAACATGTTCTGTGCTGGCTTCCATGAAGGAGGTA GAGATTCATGTCAAGGAGATAGTGGGGGACCCCATGTT ACTGAAGTGAAGGGACCAGTTTCTTAACTGGAATTAT TAGCTGGGGTGAAGAGTGTGCAATGAAAGGCAAATATG GAATATATACCAAGGTGTCCCGGTATGTCAACTGGATT AAGGAAAAAACAAAGCTCACTGGAGGAGGATCCGGAGG AGGATCCTTGAACGACATTTTTGAAGCGCAAAAAATTG AATGGCAT
760	Аминокислотная последовательность ВІІВ-FIX-148 Неактивируемая конструкция Фактора IX, содержащая мутацию Arg в Ala (в рамке) для предотвращения активации FIX и C-концевого (G ₃ S) ₂ линкера (подчеркнуто) и BioTag (подчеркнуто дважды)	MQRVNMIMAESPLITICLLGYLLSAECTVFLDHENAN KILNRPKRYNSGKLEEFVQGNLERECMEEEKCSFEEARE VFENTERTTEFWKQYVDGDQCESNPCLNGGSCCKDDINS YECWCPFGFEGKNCELDVTCNIKNRCEQFCKNSADNK VVCSCTEGYRLAENQKSCEPAVPFPCGRVSVSQTSKLT RAETVFPDVDYVNSTEAEITLDNITQSTQSFNDFTA ^{AVV} GGEDAKPGQFPWQVVLNGKVDAFCGGSIVNEKWIVTAA HCVETGVKITTVAGEHNIEETEHEQKRNVIRIIPHNN YNAAINKYNHDIALLELDEPLVLNSYVTPICIAKEYT NIFLKFGSGYVSGWGRVFKGRSALVLQYLRVPLVDRA TCLRSTKFTIYNMFCAGFHEGGRDSCQGDSSGPHVTE VEGTSFLTGIISWGEECAMKGKYGIYTKVSRYVNWIKE KTKLTGGGSGGSLNDIFEAKIEWH
761	Последовательность нуклеиновой кислоты ВІІВ-FIX-148 Неактивируемая конструкция	TATAATTCAGGTAAATTGGAAGAGTTTGTTCAGGGAA TCTAGAGAGAGAATGTATGGAAGAAAAGTGTAGTTTTG AAGAAGCACGAGAAGTTTTTGAAAACACTGAAAGAACA ACTGAATTTTGGAAGCAGTATGTTGATGGAGATCAGTG TGAGTCCAATCCATGTTTAAATGGCGGCAGTTGCAAGG ATGACATTAATTCCTATGAATGTTGGTGTCCCTTTGGA

	фактора X, содержащая мутацию Arg в Ala (в рамке) для предотвращения активации FX, и C-концевого (G₃S)₂ линкера (подчеркнуто), и BioTag (подчеркнуто дважды)	TTTGAAGGAAAGAACTGTGAATTAGATGTAACATGTAA CATTAAGAATGGCAGATGCGAGCAGTTTTGTAAAAATA GTGCTGATAACAAGGTGGTTTTGCTCCTGTACTGAGGGA TATCGACTTGCAGAAAACCAGAAGTCCTGTGAACCAGC AGTGCCATTTCCATGTGGAAGAGTTTCTGTTTCACAAA CTTCTAAGCTCACCCGTGCTGAGACTGTTTTTCCTGAT GTGGACTATGTAAATTCTACTGAAGCTGAAACCATTTT GGATAACATCACTCAAAGCACCCAATCATTTAATGACT TCACTGCA GTTGTGGTGGAGAAGATGCCAAACCAGGT CAATTCCTTGGCAGGTTGTTTTGAATGGTAAAGTTGA TGCATTCTGTGGAGGCTCTATCGTTAATGAAAAATGGA TTGTAACTGCTGCCCCACTGTGTTGAAACTGGTGTTAAA ATTACAGTTGTTCGAGGTGAACATAATATTGAGGAGAC AGAACATACAGAGCAAAAGCGAAATGTGATTCTGAATTA TTCCTCACCACAAC TACAATGCAGCTATTAATAAGTAC AACCATGACATTGCCCTTCTGGAAGTGGACGAACCCCTT AGTGCTAAACAGCTACGTTACACCTATTTGCATTGCTG ACAAGGAATACACGAACATCTTCCTCAAATTTGGATCT GGCTATGTAAGTGGCTGGGGAAGAGTCTTCCACAAAGG GAGATCAGCTTTAGTTCTTCAGTACCTTAGAGTTCCAC TTGTTGACCGAGCCACATGTCTTCGATCTACAAAGTTC ACCATCTATAACAACATGTTCTGTGCTGGCTTCCATGA AGGAGGTAGAGATTCATGTCAAGGAGATAGTGGGGGAC CCCATGTTACTGAAGTGAAGGGACCAGTTTCTTAACT GGAATTATTAGCTGGGGTGAAGAGTGTGCAATGAAAGG CAAATATGGAATATATACCAAGGTGTCCCGGTATGTCA ACTGGATTAAAGGAAAAACAAAGCTCACTGGAGGAGGA <u>TCCGGAGGAGGATCCTTGAACGACATTTTTGAAGCGCA</u> <u>AAAAATTGAATGGCAT</u>
762	Аминокислотная последовательность BIIB-FX-015	ANSFLEEMKKGHLERECMEETCSYEEAREVFEDSDKTN EFWNKYKDGDQCETSPCQNQGKCKDGLGEYTCLEGF EGKNCELFTRKLCSLDNGDCDQFCHEEQNSVVCSCARG YTLADNGKACIPTGPYPGKQTLERRKRSVAQATSSSG EAPDSITWKPYDAADLDPTENPFDLLDFNQTPERGDN NLTAIVGGQECKDGECPWQALLINEENEGFCGGTILSE

		FYILTAANHCLYQAKRFKVRVGDRNTEQEEGGEAVHEVE VVIKHNRFETKETYDFDIAVLRLKTPITFRMNVAPACLP ERDWAESTLMTQKTGIVSGFGRTHEKGRQSTRCLKMLEV PYVDRNSCKLSSSFIIITQNMFCAGYDTKQEDACQGDGSG GPHVTRFKDITYFVTGIVSWGEGCARKGKYGIYTKVTAF LKWIDRSMKTRGLPKAKSHAPEVITSSPLK<u>GGGSGGGS</u> <u>LNDIFEAKIEWH</u> Неактивируемая конструкция фактора X, содержащая мутацию Arg в Ala (в рамке) для предотвращения активации FX, и С- концевого (G₃S)₂ линкера (подчеркнуто), и BioTag (подчеркнуто дважды)
763	Последовательность нуклеиновой кислоты BIIB-FX- 015 Неактивируемая конструкция фактора X, содержащая мутацию Arg в Ala (в рамке) для предотвращения активации FX, и С- концевого (G₃S)₂ линкера (подчеркнуто), и BioTag (подчеркнуто дважды)	GCCAAATTCCTTTCTTGAAGAGATGAAGAAAGGACACCT CGAAAGAGAGTGCATGGAAGAGACCTGCTCATACGAAG AGGCCCGCGAGGTCTTTGAGGACAGCGACAAGACGAAT GAATTCTGGAATAAATACAAAGATGGCGACCAGTGTGA GACCAGTCCTTGCCAGAACCAGGGCAAATGTAAAGACG GCCTCGGGGAATACACCTGCACCTGTTTAGAAGGATTC GAAGGCAAAACTGTGAATTATTCACACGGAAGCTCTG CAGCCTGGACAACGGGGACTGTGACCAGTTCTGCCACG AGGAACAGAACTCTGTGGTGTGCTCCTGCGCCCGCGGG TACACCCTGGCTGACAACGGCAAGGCCTGCATTCCCAC AGGGCCCTACCCCTGTGGGAAACAGACCCTGGAACGCA GGAAGAGGTCAGTGGCCCAGGCCACCAGCAGCAGCGGG GAGGCCCTGACAGCATCACATGGAAGCCATATGATGC AGCCGACCTGGACCCCAACGAGAACCCCTTCGACCTGC TTGACTTCAACCAGACGCAGCCTGAGAGGGGCGACAAC AACCTCACCG<u>GCG</u>ATCGTGGGAGGCCAGGAATGCAAGGA CGGGGAGTGTCCCTGGCAGGCCCTGCTCATCAATGAGG AAAACGAGGGTTTCTGTGGTGAACCATTCCTGAGCGAG TTCTACATCCTAACGGCAGCCCACTGTCTCTACCAAGC CAAGAGATTCAAGGTGAGGGTAGGGGACCGGAACACGG AGCAGGAGGAGGGCGGTGAGGCGGTGCACGAGGTGGAG GTGGTCATCAAGCACAACCGGTTCAAAAGGAGACCTA TGACTTCGACATCGCCGTGCTCCGGCTCAAGACCCCCA

		TCACCTTCCGCATGAACGTGGCGCCTGCCTGCCTCCCC GAGCGTGA CTGGGCCGAGTCCACGCTGATGACGCAGAA GACGGGGATTGTGAGCGGCTTCGGGGCGCACCCACGAGA AGGGCCGGCAGTCCACCAGGCTCAAGATGCTGGAGGTG CCCTACGTGGACCGCAACAGCTGCAAGCTGTCCAGCAG CTTCATCATCACCCAGAACATGTTCTGTGCCGGCTACG ACACCAAGCAGGAGGATGCCTGCCAGGGGGACAGCGGG GGCCCGCACGTCAACCGCTTCAAGGACACCTACTTCGT GACAGGCATCGTCAGCTGGGGAGAGGGCTGTGCCCCGTA AGGGGAAGTACGGGATCTACACCAAGGTCACCGCCTTC CTCAAGTGGATCGACAGGTCCATGAAAACCAGGGGCTT GCCCAAGGCCAAGAGCCATGCCCCGGAGGTCATAACGT CCTCTCCATTAAAGGGAGGAGGATCCGGAGGAGGATCC <u>TTGAACGACATTTTTGAAGCGCAAAAAATTGAATGGCA</u> <u>T</u>
764	пре-про-FIX зимоген	MQRVNMIMAESPLITICLLGYLLSAECTVFLDHENAN KILNRPKRYNSGKLEEFVQGNLERECMEEKCSFEEARE VFENTERTEFWKQYVDGDQCESNPCLNGGSCKDDINS YECWCPFGFEGKNCELDVTCNIKNRCEQFCKNSADNK VVCSCTEGYRLAENQKSCEPAVPFPCGRVSVSQTSKLT RAETVFPDVDYVNSTEAEITLDNITQSTQSFNDFTRVV GGEDAKPGQFPWQVVLNGKVDAFCGGSIVNEKWIVTAA HCVETGVKITTVVAGEHNIEETEHEQKRNVIRIIPHNN YNAAINKYNHDIALLELDEPLVLNSYVTPICIAKEYT NIFLKFGSGYVSGWGRV FHKGRSALVLQYLRVPLVDRA TCLRSTKFTIYNMFCAGFHEGGRDSCQGD SGGPHVTE VEGTSFLTGIISWGEECAMKGKYGIYTKVSRYVNIKE KTKLT

ТАБЛИЦА 5. Обозначение SEQ ID NO для CDR.

Антитело	VH-CDR1	VH-CDR2	VH-CDR3	VL-CDR1	VL-CDR2	VL-CDR3
Антитела класса I						
BIIB-9-605	800	845	890	935	980	1025
BIIB-9-475	801	846	891	936	981	1026
BIIB-9-477	802	847	892	937	982	1027
BIIB-9-479	803	848	893	938	983	1028
BIIB-9-480	804	849	894	939	984	1029
BIIB-9-558	805	850	895	940	985	1030
BIIB-9-414	806	851	896	941	986	1031
BIIB-9-415	807	852	897	942	987	1032

BIIB-9-425	808	853	898	943	988	1033
BIIB-9-440	809	854	899	944	989	1034
BIIB-9-452	810	855	900	945	990	1035
BIIB-9-460	811	856	901	946	991	1036
BIIB-9-461	812	857	902	947	992	1037
BIIB-9-465	813	858	903	948	993	1038
BIIB-9-564	814	859	904	949	994	1039
BIIB-9-484	815	860	905	950	995	1040
BIIB-9-469	816	861	906	951	996	1041
BIIB-9-566	817	862	907	952	997	1042
BIIB-9-567	818	863	908	953	998	1043
BIIB-9-569	819	864	909	954	999	1044
BIIB-9-588	820	865	910	955	1000	1045
BIIB-9-611	821	866	911	956	1001	1046
BIIB-9-619	822	867	912	957	1002	1047
BIIB-9-626	823	868	913	958	1003	1048
BIIB-9-883	824	869	914	959	1004	1049
BIIB-9-419	825	870	915	960	1005	1050
BIIB-9-451	826	871	916	961	1006	1051
BIIB-9-473	827	872	917	962	1007	1052
BIIB-9-565	828	873	918	963	1008	1053
BIIB-9-573	829	874	919	964	1009	1054
BIIB-9-579	830	875	920	965	1010	1055
BIIB-9-581	831	876	921	966	1011	1056
BIIB-9-582	832	877	922	967	1012	1057
BIIB-9-585	833	878	923	968	1013	1058
BIIB-9-587	834	879	924	969	1014	1059
BIIB-9-590	835	880	925	970	1015	1060
BIIB-9-592	836	881	926	971	1016	1061
BIIB-9-606	837	882	927	972	1017	1062
BIIB-9-608	838	883	928	973	1018	1063
BIIB-9-616	839	884	929	974	1019	1064
BIIB-9-621	840	885	930	975	1020	1065
BIIB-9-622	841	886	931	976	1021	1066

BIIB-9-627	842	887	932	977	1022	1067
BIIB-9-1335	843	888	933	978	1023	1068
BIIB-9-1336	844	889	934	979	1024	1069
Антитела класса II						
BIIB-9-408	1070	1074	1078	1082	1086	1090
BIIB-9-416	1071	1075	1079	1083	1087	1091
BIIB-9-629	1072	1076	1080	1084	1088	1092
BIIB-9-885	1073	1077	1081	1085	1089	1093
Антитела класса III						
BIIB-9-607	1094	1136	1178	1220	1262	1304
BIIB-9-471	1095	1137	1179	1221	1263	1305
BIIB-9-472	1096	1138	1180	1222	1264	1306
BIIB-9-439	1097	1139	1181	1223	1265	1307
BIIB-9-446	1098	1140	1182	1224	1266	1308
BIIB-9-568	1099	1141	1183	1225	1267	1309
BIIB-9-615	1100	1142	1184	1226	1268	1310
BIIB-9-628	1101	1143	1185	1227	1269	1311
BIIB-9-882	1102	1144	1186	1228	1270	1312
BIIB-9-884	1103	1145	1187	1229	1271	1313
BIIB-9-886	1104	1146	1188	1230	1272	1314
BIIB-9-887	1105	1147	1189	1231	1273	1315
BIIB-9-888	1106	1148	1190	1232	1274	1316
BIIB-9-889	1107	1149	1191	1233	1275	1317
BIIB-9-433	1108	1150	1192	1234	1276	1318
BIIB-9-445	1109	1151	1193	1235	1277	1319
BIIB-9-470	1110	1152	1194	1236	1278	1320
BIIB-9-625	1111	1153	1195	1237	1279	1321
BIIB-9-1264	1112	1154	1196	1238	1280	1322
BIIB-9-1265	1113	1155	1197	1239	1281	1323
BIIB-9-	1114	1156	1198	1240	1282	1324

1266						
BIIB-9- 1267	1115	1157	1199	1241	1283	1325
BIIB-9- 1268	1116	1158	1200	1242	1284	1326
BIIB-9- 1269	1117	1159	1201	1243	1285	1327
BIIB-9- 1270	1118	1160	1202	1244	1286	1328
BIIB-9- 1271	1119	1161	1203	1245	1287	1329
BIIB-9- 1272	1120	1162	1204	1246	1288	1330
BIIB-9- 1273	1121	1163	1205	1247	1289	1331
BIIB-9- 1274	1122	1164	1206	1248	1290	1332
BIIB-9- 1275	1123	1165	1207	1249	1291	1333
BIIB-9- 1276	1124	1166	1208	1250	1292	1334
BIIB-9- 1277	1125	1167	1209	1251	1293	1335
BIIB-9- 1278	1126	1168	1210	1252	1294	1336
BIIB-9- 1279	1127	1169	1211	1253	1295	1337
BIIB-9- 1280	1128	1170	1212	1254	1296	1338
BIIB-9- 1281	1129	1171	1213	1255	1297	1339
BIIB-9- 1282	1130	1172	1214	1256	1298	1340
BIIB-9- 1283	1131	1173	1215	1257	1299	1341

BIIB-9-1284	1132	1174	1216	1258	1300	1342
BIIB-9-1285	1133	1175	1217	1259	1301	1343
BIIB-9-1286	1134	1176	1218	1260	1302	1344
BIIB-9-1287	1135	1177	1219	1261	1303	1345
Антителя класса IV						
BIIB-9-397	1346	1350	1354	1358	1362	1366
BIIB-9-578	1347	1351	1355	1359	1363	1367
BIIB-9-631	1348	1352	1356	1360	1364	1368
BIIB-9-612	1349	1353	1357	1361	1365	1369
Антителя класса V						
BIIB-12-891	1370	1460	1550	1640	1730	1820
BIIB-12-892	1371	1461	1551	1641	1731	1821
BIIB-12-893	1372	1462	1552	1642	1732	1822
BIIB-12-895	1373	1463	1553	1643	1733	1823
BIIB-12-896	1374	1464	1554	1644	1734	1824
BIIB-12-897	1375	1465	1555	1645	1735	1825
BIIB-12-898	1376	1466	1556	1646	1736	1826
BIIB-12-899	1377	1467	1557	1647	1737	1827
BIIB-12-900	1378	1468	1558	1648	1738	1828
BIIB-12-901	1379	1469	1559	1649	1739	1829
BIIB-12-	1380	1470	1560	1650	1740	1830

902						
BIIB-12-903	1381	1471	1561	1651	1741	1831
BIIB-12-904	1382	1472	1562	1652	1742	1832
BIIB-12-905	1383	1473	1563	1653	1743	1833
BIIB-12-906	1384	1474	1564	1654	1744	1834
BIIB-12-907	1385	1475	1565	1655	1745	1835
BIIB-12-908	1386	1476	1566	1656	1746	1836
BIIB-12-909	1387	1477	1567	1657	1747	1837
BIIB-12-910	1388	1478	1568	1658	1748	1838
BIIB-12-911	1389	1479	1569	1659	1749	1839
BIIB-12-912	1390	1480	1570	1660	1750	1840
BIIB-12-913	1391	1481	1571	1661	1751	1841
BIIB-12-914	1392	1482	1572	1662	1752	1842
BIIB-12-915	1393	1483	1573	1663	1753	1843
BIIB-12-916	1394	1484	1574	1664	1754	1844
BIIB-12-917	1395	1485	1575	1665	1755	1845
BIIB-12-918	1396	1486	1576	1666	1756	1846
BIIB-12-919	1397	1487	1577	1667	1757	1847

BIIB-12-920	1398	1488	1578	1668	1758	1848
BIIB-12-921	1399	1489	1579	1669	1759	1849
BIIB-12-922	1400	1490	1580	1670	1760	1850
BIIB-12-923	1401	1491	1581	1671	1761	1851
BIIB-12-924	1402	1492	1582	1672	1762	1852
BIIB-12-926	1403	1493	1583	1673	1763	1853
BIIB-12-927	1404	1494	1584	1674	1764	1854
BIIB-12-928	1405	1495	1585	1675	1765	1855
BIIB-12-929	1406	1496	1586	1676	1766	1856
BIIB-12-930	1407	1497	1587	1677	1767	1857
BIIB-12-931	1408	1498	1588	1678	1768	1858
BIIB-12-932	1409	1499	1589	1679	1769	1859
BIIB-12-933	1410	1500	1590	1680	1770	1860
BIIB-12-934	1411	1501	1591	1681	1771	1861
BIIB-12-935	1412	1502	1592	1682	1772	1862
BIIB-12-936	1413	1503	1593	1683	1773	1863
BIIB-12-937	1414	1504	1594	1684	1774	1864
BIIB-12-	1415	1505	1595	1685	1775	1865

1288						
BIIB-12- 1289	1416	1506	1596	1686	1776	1866
BIIB-12- 1290	1417	1507	1597	1687	1777	1867
BIIB-12- 1291	1418	1508	1598	1688	1778	1868
BIIB-12- 1292	1419	1509	1599	1689	1779	1869
BIIB-12- 1293	1420	1510	1600	1690	1780	1870
BIIB-12- 1294	1421	1511	1601	1691	1781	1871
BIIB-12- 1295	1422	1512	1602	1692	1782	1872
BIIB-12- 1296	1423	1513	1603	1693	1783	1873
BIIB-12- 1297	1424	1514	1604	1694	1784	1874
BIIB-12- 1298	1425	1515	1605	1695	1785	1875
BIIB-12- 1299	1426	1516	1606	1696	1786	1876
BIIB-12- 1300	1427	1517	1607	1697	1787	1877
BIIB-12- 1301	1428	1518	1608	1698	1788	1878
BIIB-12- 1302	1429	1519	1609	1699	1789	1879
BIIB-12- 1303	1430	1520	1610	1700	1790	1880
BIIB-12- 1304	1431	1521	1611	1701	1791	1881
BIIB-12- 1305	1432	1522	1612	1702	1792	1882

BIIB-12-1306	1433	1523	1613	1703	1793	1883
BIIB-12-1307	1434	1524	1614	1704	1794	1884
BIIB-12-1308	1435	1525	1615	1705	1795	1885
BIIB-12-1309	1436	1526	1616	1706	1796	1886
BIIB-12-1310	1437	1527	1617	1707	1797	1887
BIIB-12-1311	1438	1528	1618	1708	1798	1888
BIIB-12-1312	1439	1529	1619	1709	1799	1889
BIIB-12-1313	1440	1530	1620	1710	1800	1890
BIIB-12-1314	1441	1531	1621	1711	1801	1891
BIIB-12-1315	1442	1532	1622	1712	1802	1892
BIIB-12-1316	1443	1533	1623	1713	1803	1893
BIIB-12-1317	1444	1534	1624	1714	1804	1894
BIIB-12-1318	1445	1535	1625	1715	1805	1895
BIIB-12-1319	1446	1536	1626	1716	1806	1896
BIIB-12-1322	1447	1537	1627	1717	1807	1897
BIIB-12-1323	1448	1538	1628	1718	1808	1898
BIIB-12-1324	1449	1539	1629	1719	1809	1899
BIIB-12-	1450	1540	1630	1720	1810	1900

1325						
BIIB-12- 1326	1451	1541	1631	1721	1811	1901
BIIB-12- 1327	1452	1542	1632	1722	1812	1902
BIIB-12- 1328	1453	1543	1633	1723	1813	1903
BIIB-12- 1329	1454	1544	1634	1724	1814	1904
BIIB-12- 1330	1455	1545	1635	1725	1815	1905
BIIB-12- 1331	1456	1546	1636	1726	1816	1906
BIIB-12- 1332	1457	1547	1637	1727	1817	1907
BIIB-12- 1333	1458	1548	1638	1728	1818	1908
BIIB-12- 1334	1459	1549	1639	1729	1819	1909
Антитела класса VI						
BIIB-12- 894	1910	1914	1918	1922	1926	1930
BIIB-12- 925	1911	1915	1919	1923	1927	1931
BIIB-12- 1320	1912	1916	1920	1924	1928	1932
BIIB-12- 1321	1913	1917	1921	1925	1929	1933

ТАБЛИЦА 6. Последовательности дочерних антител из примера

14

SEQ ID NO	Описание (антитело, домен, тип последовательности)	Последовательность
--------------	---	--------------------

Исходное антитело: ВІІВ-9-484		
1934	ВІІВ-9-3595 VH (нукл. кислота)	GAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCCTGGTCAAGCCTG GGGGGTCCCTGAGACTCTCCTGTGCAGCCTCTGGATTACCTT CAGTAGCTATAGCATGAACTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAG GGGCTGGAGTGGGTCTCATCCATTAGTAGTAGTAGTTACA TATACTACGCAGACTCAGTGAAAGGCCGATTACCATCTCCAG AGACAACGCCAAGAACTCACTGTATCTGCAAATGAACAGCCTG AGAGCCGAGGACACGGCGGTGTACTACTGCGCCAGAGATTTGG GTGGATACGCAGGGTACTACGGCATGGATGTATGGGGGCAAGG GACCACGGTCACCGTCTCCTCA
1935	ВІІВ-9-3595 VH (aa)	EVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFSSYSMNWVRQAPGK GLEWVSSISSSSSYIYYADSVKGRFTISRDNKNSLYLQMNSL RAEDTAVYYCARDLGGYAGYYGMDVWGQGTTVTVSS
1936	ВІІВ-9-3595 VL (нукл. кислота)	GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTG TAGGAGACAGAGTCACCATCACTTGCCAGGCGAGTCAGGACAT TGCCAACTATTTAAATTGGTATCAGCAGAAACCAGGGAAAGCC CCTAAGCTCCTGATCTACGATGCATCCAATTTGGAAACAGGGG TCCCATCAAGGTTTCAGTGGAAGTGGATCTGGGACAGATTTTAC TTTCACCATCAGCAGCCTGCAGCCTGAAGATATTGCAACATAT TACTGTCAGCAGTACGCCAACTTCCCTTACACTTTTGGCGGAG GGACCAAGGTTGAGATCAAA
1937	ВІІВ-9-3595 VL (aa)	DIQMTQSPSSLSASVGDRVITTCQASQDIANYLNWYQQKPGKA PKLLIYDASNLETGVPSRFSGSGSGTDFTFTISSLPEDIATY YCQQYANFPYTFGGGTKVEIK
1938	ВІІВ-9-3601 VH (нукл. кислота)	GAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCCTGGTCAAGCCTG GGGGGTCCCTGAGACTCTCCTGTGCAGCCTCTGGATTACCTT CAGTAGCTTCAGCATGAACTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAG GGGCTGGAGTGGGTCTCATCCATTAGTAGTGTGGGAGTTACA TATACTACGCAGACTCAGTGAAGGGCCGATTACCATCTCCAG AGACAACGCCAAGAACTCACTGTATCTGCAAATGAACAGCCTG AGAGCCGAGGACACGGCGGTGTACTACTGCGCCAGAGATGTAG GAGGATACGCAGGGTACTACGGCATGGATGTATGGGGCCAGGG AACAACGTGTCACCGTCTCCTCA
1939	ВІІВ-9-3601 VH (aa)	EVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFSSFSMNWVRQAPGK GLEWVSSISSAGSYIYYADSVKGRFTISRDNKNSLYLQMNSL

		RAEDTAVYYCARDVGGYAGYYGMDVWGQGTTVTVSS
1940	BIIB-9-3601 VL (нукл. кислота)	GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTG TAGGAGACAGAGTCACCATCACTTGCCAGGCGAGTCAGGACAT TGCCAACTATTTAAATTGGTATCAGCAGAAACCAGGGAAAGCC CCTAAGCTCCTGATCTACGATGCATCCAATTTGGAAACAGGGG TCCCATCAAGGTTTCAAGTGAAGTGGATCTGGGACAGATTTTAC TTTCACCATCAGCAGCCTGCAGCCTGAAGATATTGCAACATAT TACTGTCAGCAGTACGCCAACTTCCCTTACACTTTTGGCGGAG GGACCAAGGTTGAGATCAAA
1941	BIIB-9-3601 VL (aa)	DIQMTQSPSSLSASVGDRVITTCQASQDIANYLNWYQQKPGKA PKLLIYDASNLETGVPSRFSGSGSGTDFTFTISSLPEDIATY YCQQYANFPYTFGGGTKVEIK
1942	BIIB-9-3604 VH (нукл. кислота)	GAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCCTGGTCAAGCCTG GGGGGTCCCTGAGACTCTCCTGTGCAGCCTCTGGATTCACCTT CAGTAGCTATGATATGGTGTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAG GGGCTGGAGTGGGTCTCATCCATTAGTAGTGGGGATAGTTACA TATACTACGCAGACTCAGTGAAGGGCCGATTACCATCTCCAG AGACAACGCCAAGAAGTCACTGTATCTGCAAATGAACAGCCTG AGAGCCGAGGACACGGCGGTGTACTACTGCGCCAGAGATGTAG GAGGATACGCAGGGTACTACGGCATGGATGTATGGGGCCAGGG AACAACTGTCACCGTCTCCTCA
1943	BIIB-9-3604 VH (aa)	EVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFSSYDMVWRQAPGK GLEWVSSISSGDSYIYYADSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSL RAEDTAVYYCARDVGGYAGYYGMDVWGQGTTVTVSS
1944	BIIB-9-3604 VL (нукл. кислота)	GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTG TAGGAGACAGAGTCACCATCACTTGCCAGGCGAGTCAGGACAT TGCCAACTATTTAAATTGGTATCAGCAGAAACCAGGGAAAGCC CCTAAGCTCCTGATCTACGATGCATCCAATTTGGAAACAGGGG TCCCATCAAGGTTTCAAGTGAAGTGGATCTGGGACAGATTTTAC TTTCACCATCAGCAGCCTGCAGCCTGAAGATATTGCAACATAT TACTGTCAGCAGTACGCCAACTTCCCTTACACTTTTGGCGGAG GGACCAAGGTTGAGATCAAA
1945	BIIB-9-3604 VL (aa)	DIQMTQSPSSLSASVGDRVITTCQASQDIANYLNWYQQKPGKA PKLLIYDASNLETGVPSRFSGSGSGTDFTFTISSLPEDIATY YCQQYANFPYTFGGGTKVEIK

1946	BIIB-9-3617 VH (нукл. кислота)	GAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCCTGGTCAAGCCTG GGGGGTCCCTGAGACTCTCCTGTGCAGCCTCTGGATTACCTT CAGTAGCTATTCTATGACTTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAG GGGCTGGAGTGGGTCTCATCCATTAGTAGTAGTGGTACGTACA TATACTACGCAGACTCAGTGAAGGGCCGATTACCATCTCCAG AGACAACGCCAAGAACTCACTGTATCTGCAAATGAACAGCCTG AGAGCCGAGGACACGGCGGTGTACTACTGCGCCAGAGATGTAG GAGGATACGCAGGGTACTACGGCATGGATGTATGGGGCCAGGG AACAACTGTCACCGTCTCCTCA
1947	BIIB-9-3617 VH (aa)	EVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFSSYSMTWVRQAPGK GLEWVSSISSSGTYIYYADSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSL RAEDTAVYYCARDVGGYAGYYGMDVWGQGTITVTVSS
1948	BIIB-9-3617 VL (нукл. кислота)	GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTG TAGGAGACAGAGTCACCATCACTTGCCAGGCGAGTCAGGACAT TGCCAACTATTTAAATTGGTATCAGCAGAAACCAGGGAAAGCC CCTAAGCTCCTGATCTACGATGCATCCAATTTGGAAACAGGGG TCCCATCAAGGTTTCAGTGGAAAGTGGATCTGGGACAGATTTTAC TTTCACCATCAGCAGCCTGCAGCCTGAAGATATTGCAACATAT TACTGTCAGCAGTACGCCAACTTCCCTTACACTTTTGGCGGAG GGACCAAGGTTGAGATCAAA
1949	BIIB-9-3617 VL (aa)	DIQMTQSPSSLSASVGDRVITITCQASQDIANYLNWYQQKPGKA PKLLIYDASNLETGVPSRFSGSGSGTDFTFTISSLQPEDIATY YCQQYANFPYTFGGGTKVEIK
1950	BIIB-9-3618 VH (нукл. кислота)	GAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCCTGGTCAAGCCTG GGGGGTCCATGAGACTCTCCTGTGCAGCCTCTGGATTACCTT CAGTAGCTATGAGATGGTTTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAG GGGCTGGAGTGGGTCTCATATATTAGTAGTGGTAGTAGTTACA TATACTACGCAGACTCAGTGAAGGGCCGATTACCATCTCCAG AGACAACGCCAAGAACTCACTGTATCTGCAAATGAACAGCCTG AGAGCCGAGGACACGGCGGTGTACTACTGCGCCAGAGATGTAG GAGGATACGCAGGGTACTACGGCATGGATGTATGGGGCCAGGG AACAACTGTCACCGTCTCCTCA
1951	BIIB-9-3618 VH (aa)	EVQLVESGGGLVKPGGSMRLSCAASGFTFSSYEMVWVRQAPGK GLEWVSYISSGSSYIYYADSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSL RAEDTAVYYCARDVGGYAGYYGMDVWGQGTITVTVSS

1952	BIIB-9-3618 VL (нукл. кислота)	GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTG TAGGAGACAGAGTCACCATCACTTGCCAGGCGAGTCAGGACAT TGCCAACTATTTAAATTGGTATCAGCAGAAACCAGGGAAAGCC CCTAAGCTCCTGATCTACGATGCATCCAATTTGGAAACAGGGG TCCCATCAAGGTTTCAGTGGAAGTGGATCTGGGACAGATTTTAC TTTCACCATCAGCAGCCTGCAGCCTGAAGATATTGCAACATAT TACTGTCAGCAGTACGCCAACTTCCCTTACACTTTTGGCGGAG GGACCAAGGTTGAGATCAAA
1953	BIIB-9-3618 VL (aa)	DIQMTQSPSSLSASVGDRVITTCQASQDIANYLNWYQQKPGKA PKLLIYDASNLETGVPSRFSGSGSGTDFTFTISSLPEDIATY YCQQYANFPYTFGGGTKVEIK
1954	BIIB-9-3621 VH (нукл. кислота)	GAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCCTGGTCAAGCCTG GGGGGTCCCTGAGACTCTCCTGTGCAGCCTCTGGATTACCTT CGGGAGCTATAGCATGGCTTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAG GGGCTGGAGTGGGTCTCAGGTATTAGTAGTAGTAGTGGTTACA TATACTACGCAGACTCAGTGAAGGGCCGATTACCATCTCCAG AGACAACGCCAAGAACTCACTGTATCTGCAAATGAACAGCCTG AGAGCCGAGGACACGGCGGTGTACTACTGCGCCAGAGATGTAG GAGGATACGCAGGGTACTACGGCATGGATGTATGGGGCCAGGG AACAACGTGTACCGTCTCCTCA
1955	BIIB-9-3621 VH (aa)	EVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFGSYSMAWVRQAPGK GLEWVSGISSSSGYIYYADSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSL RAEDTAVYYCARDVGGYAGYYGMDVWGQGTITVTVSS
1956	BIIB-9-3621 VL (нукл. кислота)	GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTG TAGGAGACAGAGTCACCATCACTTGCCAGGCGAGTCAGGACAT TGCCAACTATTTAAATTGGTATCAGCAGAAACCAGGGAAAGCC CCTAAGCTCCTGATCTACGATGCATCCAATTTGGAAACAGGGG TCCCATCAAGGTTTCAGTGGAAGTGGATCTGGGACAGATTTTAC TTTCACCATCAGCAGCCTGCAGCCTGAAGATATTGCAACATAT TACTGTCAGCAGTACGCCAACTTCCCTTACACTTTTGGCGGAG GGACCAAGGTTGAGATCAAA
1957	BIIB-9-3621 VL (aa)	DIQMTQSPSSLSASVGDRVITTCQASQDIANYLNWYQQKPGKA PKLLIYDASNLETGVPSRFSGSGSGTDFTFTISSLPEDIATY YCQQYANFPYTFGGGTKVEIK
1958	BIIB-9-3647	GAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCCTGGTCAAGCCTG

	VH (нукл. кислота)	GGGGGTCCCTGAGACTCTCCTGTGCAGCCTCTGGATTACCTT CAGTAGCTATGGTATGGTGTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAG GGGCTGGAGTGGGTCTCATCCATTAGTAGTGCAGTAGTTACA TATACTACGCAGACTCAGTGAAGGGCCGATTACCATCTCCAG AGACAACGCCAAGAACTCACTGTATCTGCAAATGAACAGCCTG AGAGCCGAGGACACGGCGGTGTACTACTGCGCCAGAGATGTAG GAGGATACGCAGGGTACTACGGCATGGATGTATGGGGCCAGGG AACAACTGTCACCGTCTCCTCA
1959	BIIB-9-3647 VH (aa)	EVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFSSYGMVWRQAPGK GLEWVSSISSASSYIYYADSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSL RAEDTAVYYCARDVGGYAGYYGMDVWGQGTITVTVSS
1960	BIIB-9-3647 VL (нукл. кислота)	GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTG TAGGAGACAGAGTCACCATCACTTGCCAGGCGAGTCAGGACAT TGCCAACTATTTAAATTGGTATCAGCAGAAACCAGGGAAAGCC CCTAAGCTCCTGATCTACGATGCATCCAATTTGGAAACAGGGG TCCCATCAAGGTTCACTGGAAGTGGATCTGGGACAGATTTTAC TTTCACCATCAGCAGCCTGCAGCCTGAAGATATTGCAACATAT TACTGTCAGCAGTACGCCAACTTCCCTTACACTTTTGGCGGAG GGACCAAGGTTGAGATCAAA
1961	BIIB-9-3647 VL (aa)	DIQMTQSPSSLSASVGRVTITCQASQDIANYLNWYQQKPGKA PKLLIYDASNLETGVPSRFSGSGSGTDFTFTISSLPEDIATY YCQQYANFPYTFGGGTKVEIK
1962	BIIB-9-3649 VH (нукл. кислота)	GAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCCTGGTCAAGCCTG GGGGGTCCCTGAGACTCTCCTGTGCAGCCTCTGGATTACCTT CAGTAGCTATGGTATGGCTTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAG GGGCTGGAGTGGGTCTCAGGTATTAGTAGTAGTTCGAGTTACA TATACTACGCAGACTCAGTGAAGGGCCGATTACCATCTCCAG AGACAACGCCAAGAACTCACTGTATCTGCAAATGAACAGCCTG AGAGCCGAGGACACGGCGGTGTACTACTGCGCCAGAGATGTAG GAGGATACGCAGGGTACTACGGCATGGATGTATGGGGCCAGGG AACAACTGTCACCGTCTCCTCA
1963	BIIB-9-3649 VH (aa)	EVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFSSYGMVWRQAPGK GLEWVSGISSSSSYIYYADSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSL RAEDTAVYYCARDVGGYAGYYGMDVWGQGTITVTVSS
1964	BIIB-9-3649	GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTG

	VL (нукл. кислота)	TAGGAGACAGAGTCACCATCACTTGCCAGGCGAGTCAGGACAT TGCCAACTATTTAAATTGGTATCAGCAGAAACCAGGGAAAGCC CCTAAGCTCCTGATCTACGATGCATCCAATTTGGAAACAGGGG TCCCATCAAGGTTTCAGTGGAAGTGGATCTGGGACAGATTTTAC TTTCACCATCAGCAGCCTGCAGCCTGAAGATATTGCAACATAT TACTGTCAGCAGTACGCCAACTTCCCTTACACTTTTGGCGGAG GGACCAAGGTTGAGATCAAA
1965	BIIB-9-3649 VL (aa)	DIQMTQSPSSLSASVGDRVITTCQASQDIANYLNWYQQKPGKA PKLLIYDASNLETGVPSRFSGSGSGTDFTFTISSLQPEDATY YCQQYANFPYTFGGGTKVEIK
1966	BIIB-9-3650 VH (нукл. кислота)	GAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTACAGCCTG GGGGGTCCCTGAGACTCTCCTGTGCAGCCTCTGGATTACCTT CGGGAGCTATGAGATGAACTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAG GGGCTGGAGTGGGTTTCAGCGATTAGTGCTAGTAGTAGTACCA TATACTACGCAGACTCTGTGAAGGGCCGATTACCATCTCCAG AGACAATGCCAAGAACTCACTGTATCTGCAAATGAACAGCCTG AGAGCTGAGGACACGGCGGTGTACTACTGCGCCAGAGATGTAG GAGGATACGCAGGGTACTACGGCATGGATGTATGGGGCCAGGG AACAACGTGCACCGTCTCCTCA
1967	BIIB-9-3650 VH (aa)	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFGSYEMNWVRQAPGK GLEWVSAISASSSTIYYADSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSL RAEDTAVYYCARDVGGYAGYYGMDVWGQGTITVTVSS
1968	BIIB-9-3650 VL (нукл. кислота)	GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTG TAGGAGACAGAGTCACCATCACTTGCCAGGCGAGTCAGGACAT TGCCAACTATTTAAATTGGTATCAGCAGAAACCAGGGAAAGCC CCTAAGCTCCTGATCTACGATGCATCCAATTTGGAAACAGGGG TCCCATCAAGGTTTCAGTGGAAGTGGATCTGGGACAGATTTTAC TTTCACCATCAGCAGCCTGCAGCCTGAAGATATTGCAACATAT TACTGTCAGCAGTACGCCAACTTCCCTTACACTTTTGGCGGAG GGACCAAGGTTGAGATCAAA
1969	BIIB-9-3650 VL (aa)	DIQMTQSPSSLSASVGDRVITTCQASQDIANYLNWYQQKPGKA PKLLIYDASNLETGVPSRFSGSGSGTDFTFTISSLQPEDATY YCQQYANFPYTFGGGTKVEIK
1970	BIIB-9-3654 VH (нукл. кислота)	GAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCCTGGTCAAGCCTG GGGGGTCCCTGAGACTCTCCTGTGCAGCCTCTGGATTACCTT

	кислота)	CGAGAGCTATAGCATGAACTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAG GGGCTGGAGTGGGTCTCAGGGATTAGTAGTGCTAGTAGTTACA TATACTACGCAGACTCAGTGAAGGGCCGATTACCATCTCCAG AGACAACGCCAAGAACTCACTGTATCTGCAAATGAACAGCCTG AGAGCCGAGGACACGGCGGTGTACTACTGCGCCAGAGATGTAG GAGGATACGCAGGGTACTACGGCATGGATGTATGGGGCCAGGG AACAACTGTCACCGTCTCCTCA
1971	BIIB-9-3654 VH (aa)	EVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFESYSMNWVRQAPGK GLEWVSGISSASSYIYYADSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSL RAEDTAVYYCARDVGGYAGYYGMDVWGQGTITVTVSS
1972	BIIB-9-3654 VL (нукл. кислота)	GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTG TAGGAGACAGAGTCACCATCACTTGCCAGGCGAGTCAGGACAT TGCCAACTATTTAAATTGGTATCAGCAGAAACCAGGGAAAGCC CCTAAGCTCCTGATCTACGATGCATCCAATTTGGAACAGGGG TCCCATCAAGGTTCACTGGAAGTGGATCTGGGACAGATTTTAC TTTCACCATCAGCAGCCTGCAGCCTGAAGATATTGCAACATAT TACTGTCAGCAGTACGCCAACTTCCCTTACACTTTTGGCGGAG GGACCAAGGTTGAGATCAAA
1973	BIIB-9-3654 VL (aa)	DIQMTQSPSSLSASVGRVTITCQASQDIANYLNWYQQKPGKA PKLLIYDASNLETGVPSRFSGSGSGTDFTFTISSLPEDIATY YCQQYANFPYTFGGGTKVEIK
Исходное антитело: BIIB-9-1336		
1974	BIIB-9-3753 VH (нукл. кислота)	GAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCCTGGTCAAGCCTG GGGGGTCCCTGAGACTCTCCTGTGCAGCCTCTGGATTCACCTT CGGGAGCTATGATATGAACTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAG GGGCTGGAGTGGGTCTCATCCATTAGTGACAGTGCAAGTTACA TAGCCTACGCAGACTCAGTGAAGGGCCGATTACCATCTCCAG AGACAACGCCAAGAACTCACTGTATCTGCAAATGAACAGCCTG AGAGCCGAGGACACGGCGGTGTACTACTGCGCCAGAGATGTTT CGGGATACGCAGGGTACTACGGCATGGATGTATGGGGGCAAGG GACCACGGTCACCGTCTCCTCA
1975	BIIB-9-3753 VH (aa)	EVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFGSYDMNWVRQAPGK GLEWVSSISDSASYIAYADSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSL RAEDTAVYYCARDVSGYAGYYGMDVWGQGTITVTVSS
1976	BIIB-9-3753	GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTG

	VL (нукл. кислота)	TAGGAGACAGAGTCACCATCACTTGCCAGGCGAGTCAGGACAT TGCCAACTATTTAAATTGGTATCAGCAGAAACCAGGGAAAGCC CCTAAGCTCCTGATCTACGATGCATCCAATTTGGAAACAGGGG TCCCATCAAGGTTTCAGTGGAAGTGGATCTGGGACAGATTTTAC TTTCACCATCAGCAGCCTGCAGCCTGAAGATATTGCAACATAT TACTGTCAGCAGTACGCCAACTTCCCTTACACTTTTGGCGGAG GGACCAAGGTTGAGATCAAA
1977	BIIB-9-3753 VL (aa)	DIQMTQSPSSLSASVGDRVITTCQASQDIANYLNWYQQKPGKA PKLLIYDASNLETGVPSRFSGSGSGTDFTFTISSLQPEDATY YCQQYANFPYTFGGGTKVEIK
1978	BIIB-9-3754 VH (нукл. кислота)	GAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCCTGGTCAAGCCTG GGGGGTCCCTGAGACTCTCCTGTGCAGCCTCTGGATTCACCTT CGGGAGCTATGATATGAACTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAG GGGCTGGAGTGGGTCTCATCCATTAGTAGTGGTGAGAGTTACA TATACTACGCAGAGTCAGTGAAGGGCCGATTACCATCTCCAG AGACAACGCCAAGAACTCACTGTATCTGCAAATGAACAGCCTG AGAGCCGAGGACACGGCGGTGTACTACTGCGCCAGAGATGTAG GAGGATACGCAGGGTTTTATGGCATGGATGTATGGGGGCAAGG GACCACGGTCACCGTCTCCTCA
1979	BIIB-9-3754 VH (aa)	EVQLVESGGGLVKGPGSLRLSCAASGFTFGSYDMNWVRQAPGK GLEWVSSISSGESYIYYAESVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSL RAEDTAVYYCARDVGGYAGFYGMDVWGQGTITVTVSS
1980	BIIB-9-3754 VL (нукл. кислота)	GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTG TAGGAGACAGAGTCACCATCACTTGCCAGGCGAGTCAGGACAT TGCCAACTATTTAAATTGGTATCAGCAGAAACCAGGGAAAGCC CCTAAGCTCCTGATCTACGATGCATCCAATTTGGAAACAGGGG TCCCATCAAGGTTTCAGTGGAAGTGGATCTGGGACAGATTTTAC TTTCACCATCAGCAGCCTGCAGCCTGAAGATATTGCAACATAT TACTGTCAGCAGTACGCCAACTTCCCTTACACTTTTGGCGGAG GGACCAAGGTTGAGATCAAA
1981	BIIB-9-3754 VL (aa)	DIQMTQSPSSLSASVGDRVITTCQASQDIANYLNWYQQKPGKA PKLLIYDASNLETGVPSRFSGSGSGTDFTFTISSLQPEDATY YCQQYANFPYTFGGGTKVEIK
1982	BIIB-9-3756 VH (нукл. кислота)	GAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCCTGGTCAAGCCTG GGGGGTCCCTGAGACTCTCCTGTGCAGCCTCTGGATTCACCTT

	кислота)	CGGGAGCTATGATATGAACTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAG GGGCTGGAGTGGGTCTCATCCATTAGTAGTGGTGAGAGTTACA TATACTACGCAGAGTCAGTGAAGGGCCGATTACCATCTCCAG AGACAACGCCAAGAACTCACTGTATCTGCAAATGAACAGCCTG AGAGCCGAGGACACGGCGGTGTACTACTGCGTCAGAGATGTAG GAGGATACGCAGGGTACTACGGCATGGATGTATGGGGGCAAGG GACCACGGTCACCGTCTCCTCA
1983	BIIB-9-3756 VH (aa)	EVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFGSYDMNWVRQAPGK GLEWVSSISSGESYIYYAESVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSL RAEDTAVYYCVRDVGGYAGYYGMDVWGQGTITVTVSS
1984	BIIB-9-3756 VL (нукл. кислота)	GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTG TAGGAGACAGAGTCACCATCACTTGCCAGGCGAGTCAGGACAT TGCCAACTATTTAAATTGGTATCAGCAGAAACCAGGGAAAGCC CCTAAGCTCCTGATCTACGATGCATCCAATTTGGAACAGGGG TCCCATCAAGGTTCACTGGAAGTGGATCTGGGACAGATTTTAC TTTCACCATCAGCAGCCTGCAGCCTGAAGATATTGCAACATAT TACTGTCAGCAGTACGCCAACTTCCCTTACACTTTTGGCGGAG GGACCAAGGTTGAGATCAAA
1985	BIIB-9-3756 VL (aa)	DIQMTQSPSSLSASVGRVTITCQASQDIANYLNWYQQKPGKA PKLLIYDASNLETGVPSRFSGSGSGTDFTFTISSLPEDIATY YCQQYANFPYTFGGGTKVEIK
1986	BIIB-9-3764 VH (нукл. кислота)	GAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCCTGGTCAAGCCTG GGGGGTCCCTGAGACTCTCCTGTGCAGCCTCTGGATTACCTT CGGGAGCTATGATATGAACTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAG GGGCTGGAGTGGGTCTCATCCATTAGTAGTGGTGAGAGTTACA TATACTACGCAGAGTCAGTGAAGGGCCGATTACCATCTCCAG AGACAACGCCAAGAACTCACTGTATCTGCAAATGAACAGCCTG AGAGCCGAGGACACGGCGGTGTACTACTGCGCCAGAGATGTAG GAGGATACGCAGGGTACTACGGCATGGATGTATGGGGCCAGGG AACAACGTGTCACCGTCTCCTCA
1987	BIIB-9-3764 VH (aa)	EVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFGSYDMNWVRQAPGK GLEWVSSISSGESYIYYAESVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSL RAEDTAVYYCARDVGGYAGYYGMDVWGQGTITVTVSS
1988	BIIB-9-3764 VL (нукл.	GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTG TAGGAGACAGAGTCACCATCACTTGCGGAGCGAATCAGTACAT

	кислота)	TAGCGACTATTTAAATTGGTATCAGCAGAAACCAGGGAAAGCC CCTAAGCTCCTGATCTACGATGCAGCCAATTTGCACACAGGGG TCCCATCAAGGTTTCAGTGAAGTGGATCTGGGACAGATTTTAC TTTCACCATCAGCAGCCTGCAGCCTGAAGATATTGCAACATAT TACTGTCAGCAGTACGCCAGGTTCCCTTACACTTTCGGCGGAG GGACCAAGGTTGAGATCAAA
1989	BIIB-9-3764 VL (aa)	DIQMTQSPSSLSASVGDRVITTCGANQYISDYLNWYQQKPGKA PKLLIYDAANLHTGVPSRFSGSGSGTDFTFTISSLPEDIATY YCQQYARFPYTFGGGTKVEIK
1990	BIIB-9-3766 VH (нукл. кислота)	GAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCCTGGTCAAGCCTG GGGGGTCCCTGAGACTCTCCTGTGCAGCCTCTGGATTACCTT CGGGAGCTATGATATGAACTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAG GGGCTGGAGTGGGTCTCATCCATTAGTAGTGGTGAGAGTTACA TATACTACGCAGAGTCAGTGAAGGGCCGATTACCATCTCCAG AGACAACGCCAAGAACTCACTGTATCTGCAAATGAACAGCCTG AGAGCCGAGGACACGGCGGTGTACTACTGCGCCAGAGATGTAG GAGGATACGCAGGGTACTACGGCATGGATGTATGGGGCCAGGG AACAACTGTCACCGTCTCCTCA
1991	BIIB-9-3766 VH (aa)	EVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFGSYDMNWVRQAPGK GLEWVSSISSGESYIYYAESVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSL RAEDTAVYYCARDVGGYAGYYGMDVWGQGTITVTVSS
1992	BIIB-9-3766 VL (нукл. кислота)	GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTG TAGGAGACAGAGTCACCATCACTTGCGAAGCGAGTGAAGACAT TAGCAACTATTTAAATTGGTATCAGCAGAAACCAGGGAAAGCC CCTAAGCTCCTGATCTACGATGCATCCAATTTGCAATACGGGG TCCCATCAAGGTTTCAGTGAAGTGGATCTGGGACAGATTTTAC TTTCACCATCAGCAGCCTGCAGCCTGAAGATATTGCAACATAT TACTGTAGTCAGTACGCCAACTTCCCTTACACTTTCGGCGGAG GGACCAAGGTTGAGATCAAA
1993	BIIB-9-3766 VL (aa)	DIQMTQSPSSLSASVGDRVITCEASEDISNYLNWYQQKPGKA PKLLIYDASNLQYGVPSRFSGSGSGTDFTFTISSLPEDIATY YCSQYANFPYTFGGGTKVEIK
Исходное антитело: BIIB-9-619		
1994	BIIB-9-3707 VH (нукл.	CAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGGGCTGAGGTGAGGAAGCCTG GGGCCTCAGTGAAGGTTTCCTGCAAGGCATCTGGATACACCTT

	кислота)	CACCAGCTACTATATGCACTGGGTGCGACAGGCCCTGGACAA GGGCTTGAGTGGATGGGAATAATCAACCCTAGTGGTGGTAGCA CAAGCTACGCACAGAAGTTCCAGGGCAGAGTCACCATGACCAG GGACACGTCCACGAGCACAGTCTACATGGAGCTGAGCAGCCTG AGATCTGAGGACACGGCGGTGTACTACTGCGCCAGAGACGGAC CAAGAGAGTCGGACTACTACATGGACGTATGGGGCAAAGGGAC CACGGTCACCGTCTCCTCA
1995	BIIB-9-3707 VH (aa)	QVQLVQSGAEVRKPGASVKVSKASGYTFTSYMHVVRQAPGQ GLEWMGIINPSGGSTSYAQKFQGRVTMTRDTSTSTVYMELSSL RSEDTAVYYCARDGPRESDYMDVWGKGTITVTVSS
1996	BIIB-9-3707 VL (нукл. кислота)	GAAATTGTGTTGACACAGTCTCCAGCCACCCTGTCTTTGTCTC CAGGGGAAAGAGCCACCCTCTCCTGCAGGGCCAGTCAGAGTGT TAGCAGCTACTTAGCCTGGTACCAACAGAAACCTGGCCAGGCT CCCAGGCTCCTCATCTATGATGCATCCAACAGGGCCACTGGCA TCCCAGCCAGGTTCACTGGCAGTGGGTCTGGGACAGACTTCAC TCTCACCATCAGCAGCCTAGAGCCTGAAGATTTTGCAGTTTAT TACTGTCAGCAGAGAGACAACCTGGCCTTTCACTTTTGGCGGAG GGACCAAGGTTGAGATCAAA
1997	BIIB-9-3707 VL (aa)	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSSYLAWYQQKPGQA PRLLIYDASNRATGIPARFSGSGSGTDFTLTISSLEPEDFAVY YCQQRDNPFTFGGGTKVEIK
1998	BIIB-9-3709 VH (нукл. кислота)	CAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGGGCTGAGGTGAGGAAGCCTG GGGCCTCAGTGAAGGTTTCCTGCAAGGCATCTGGATACACCTT CACCAGCTACTATATGCACTGGGTGCGACAGGCCCTGGACAA GGGCTTGAGTGGGTGGGAATAATCAACCCTAGTGGTGGTAGCA CAAGCTACGCACAGAAGTTCCAGGGCAGAGTCACCATGACCAG GGACACGTCCACGAGCACAGTCTACATGGAGCTGAGCAGCCTG AGATCTGAGGACACGGCGGTGTACTACTGCGCCAGAGACGGAC CAAGAGATGTGGACTACTACATGGACGTATGGGGCAAAGGGAC CACGGTCACCGTCTCCTCA
1999	BIIB-9-3709 VH (aa)	QVQLVQSGAEVRKPGASVKVSKASGYTFTSYMHVVRQAPGQ GLEWVGIINPSGGSTSYAQKFQGRVTMTRDTSTSTVYMELSSL RSEDTAVYYCARDGPRVDYMDVWGKGTITVTVSS
2000	BIIB-9-3709 VL (нукл.	GAAATTGTGTTGACACAGTCTCCAGCCACCCTGTCTTTGTCTC CAGGGGAAAGAGCCACCCTCTCCTGCAGGGCCAGTCAGAGTGT

	кислота)	TAGCAGCTACTTAGCCTGGTACCAACAGAAACCTGGCCAGGCT CCCAGGCTCCTCATCTATGATGCATCCAACAGGGCCACTGGCA TCCCAGCCAGGTTTCAGTGGCAGTGGGTCTGGGACAGACTTCAC TCTCACCATCAGCAGCCTAGAGCCTGAAGATTTTGCAGTTTAT TACTGTCAGCAGAGAGACAACCTGGCCTTTCACTTTGGCGGAG GGACCAAGGTTGAGATCAAA
2001	BIIB-9-3709 VL (aa)	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSSYLAWYQQKPGQA PRLLIYDASNRTGIPARFSGSGSGTDFTLTISSLEPEDFAVY YCQQRDNPFTFGGGTKVEIK
2002	BIIB-9-3720 VH (нукл. кислота)	CAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGGGCTGAGGTGAGGAAGCCTG GGGCCTCAGTGAAGGTTTCCTGCAAGGCATCTGGATACACCTT CACCAGCTACTATATGCACTGGGTGCGACAGGCCCTGGACAA GGGCTTGAGTGGATGGGAATAATCAACCCTAGTGGTGGTAGCA CAAGCTACGCACAGAAGTTCCAGGGCAGAGTCACCATGACCAG GGACACGTCCACGAGCACAGTCTACATGGAGCTGAGCAGCCTG AGATCTGAGGACACGGCGGTGTACTACTGCGCCAGAGACGGAC CACAGCTTAGTGACTACTACATGGACGTATGGGGCAAAGGGAC CACGGTCACCGTCTCCTCA
2003	BIIB-9-3720 VH (aa)	QVQLVQSGAEVRKPGASVKVSKASGYTFTSYMHWRQAPGQ GLEWMGIINPSGGSTSYAQKFQGRVTMTRDTSTSTVYMESSL RSEDTAVYYCARDGPQLSDYYMDVWGKGTITVTVSS
2004	BIIB-9-3720 VL (нукл. кислота)	GAAATTGTGTTGACACAGTCTCCAGCCACCCTGTCTTTGTCTC CAGGGGAAAGAGCCACCCTCTCCTGCAGGGCCAGTCAGAGTGT TAGCAGCTACTTAGCCTGGTACCAACAGAAACCTGGCCAGGCT CCCAGGCTCCTCATCTATGATGCATCCAACAGGGCCACTGGCA TCCCAGCCAGGTTTCAGTGGCAGTGGGTCTGGGACAGACTTCAC TCTCACCATCAGCAGCCTAGAGCCTGAAGATTTTGCAGTTTAT TACTGTCAGCAGAGAGACAACCTGGCCTTTCACTTTGGCGGAG GGACCAAGGTTGAGATCAAA
2005	BIIB-9-3720 VL (aa)	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSSYLAWYQQKPGQA PRLLIYDASNRTGIPARFSGSGSGTDFTLTISSLEPEDFAVY YCQQRDNPFTFGGGTKVEIK
2006	BIIB-9-3727 VH (нукл. кислота)	CAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGGGCTGAGGTGAAGAAGCCTG GGGCCTCAGTGAAGGTTTCCTGCAAGGCATCTGGATACACCTT CCATCATTACTATATGCACTGGGTGCGACAGGCCCTGGACAA

		GGGCTTGAGTGGATGGGAATAATCAACCCTAGTGGTGGTCGGA CAGAGTACGCACAGAAGTTCCAGGGCAGAGTCACCATGACCAG GGACACGTCCACGAGCACAGTCTACATGGAGCTGAGCAGCCTG AGATCTGAGGACACGGCGGTGTACTACTGCGCCAGAGACGGAC CAAGAGTCAGTGACTACTACATGGACGTATGGGGCAAGGGTAC AACTGTCACCGTCTCCTCA
2007	BIIB-9-3727 VH (aa)	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSKASGYTFHHYYMHWVRQAPGQ GLEWMGIINPSGGRTEYAQKFQGRVTMTRDTSTSTVYMESSL RSEDVAVYYCARDGPRVSDYYMDVWGKGTITVTVSS
2008	BIIB-9-3727 VL (нукл. кислота)	GAAATTGTGTTGACACAGTCTCCAGCCACCCTGTCTTTGTCTC CAGGGGAAAGAGCCACCCTCTCCTGCAGGGCCAGTCAGAGTGT TAGCAGCTACTTAGCCTGGTACCAACAGAAACCTGGCCAGGCT CCCAGGCTCCTCATCTATGATGCATCCAACAGGGCCACTGGCA TCCCAGCCAGGTTCAAGTGGCAGTGGGTCTGGGACAGACTTCAC TCTCACCATCAGCAGCCTAGAGCCTGAAGATTTTGCAGTTTAT TACTGTCAGCAGAGAGACAACCTGGCCTTTCACTTTTGGCGGAG GGACCAAGGTTGAGATCAAA
2009	BIIB-9-3727 VL (aa)	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSSYLAWYQQKPGQA PRLLIYDASNRATGIPARFSGSGSGTDFTLTISILEPEDFAVY YCQQRDNWPFITFGGGTKVEIK
2010	BIIB-9-3745 VH (нукл. кислота)	CAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGGGCTGAGGTGAAGAAGCCTG GGGCCTCAGTGAAGGTTTCCTGCAAGGCATCTGGATACACCTT CACCGGTTACCCTATGCACTGGGTGCGACAGGCCCTGGACAA GGGCTTGAGTGGATGGGATCGATCAACCCTAGTCGTGGTAGCA CAAGCTACGCACAGAAGTTCCAGGGCAGAGTCACCATGACCAG GGACACGTCCACGAGCACAGTCTACATGGAGCTGAGCAGCCTG AGATCTGAGGACACGGCGGTGTACTACTGCGCCAGAGACGGAC CAAGAGTCAGTGACTACTACATGGACGTATGGGGCAAGGGTAC AACTGTCACCGTCTCCTCA
2011	BIIB-9-3745 VH (aa)	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSKASGYTFTGYPMHWVRQAPGQ GLEWMGSINPSRGSTSYAQKFQGRVTMTRDTSTSTVYMESSL RSEDVAVYYCARDGPRVSDYYMDVWGKGTITVTVSS
2012	BIIB-9-3745 VL (нукл. кислота)	GAAATTGTGTTGACACAGTCTCCAGCCACCCTGTCTTTGTCTC CAGGGGAAAGAGCCACCCTCTCCTGCAGGGCCAGTCAGAGTGT TAGCAGCTACTTAGCCTGGTACCAACAGAAACCTGGCCAGGCT

		CCCAGGCTCCTCATCTATGATGCATCCAACAGGGCCACTGGCA TCCCAGCCAGGTTTCAGTGGCAGTGGGTCTGGGACAGACTTCAC TCTCACCATCAGCAGCCTAGAGCCTGAAGATTTTGCAGTTTAT TACTGTCAGCAGAGAGACAACCTGGCCTTTCACTTTTGGCGGAG GGACCAAGGTTGAGATCAAA
2013	BIIB-9-3745 VL (aa)	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSSYLAWYQQKPGQA PRLLIYDASNRAITGIPARFSGSGSGTDFTLTISISLEPEDFAVY YCQQQDNWPFITFGGGTKVEIK
Исходное антитело: BIIB-9-578		
2014	BIIB-9-3780 VH (нукл. кислота)	CAGCTGCAGCTGCAGGAGTCGGGCCCAGGACTGGTGAAGCCTT CGGAGACCCTGTCCCTCACCTGCACTGTCTCTGGTGGCTCCAT CAGCAGTAGTAGTTACTACTGGGGCTGGATCCGCCAGCCCCCA GGGAAGGGGCTGGAGTGGATTGGGAGTATCTCCTATAGTGGGA GCACCTACTACAACCCGTCCCTCAAGAGTCGAGTCACCATATC CGTAGACACGTCCAAGAACCAGTTCTCCCTGAAGCTGAGTTCT GTGACCGCCGCAGACACGGCGGTGTACTACTGCGCTAGAGATA AGTACCAAGACTATAGTGTGACATATGGGGCCAAGGGACAAT GGTCACCGTCTCCTCA
2015	BIIB-9-3780 VH (aa)	QLQLQESGPGLVKPSSETLSLTCTVSGGSISSSSYYGWIRQPP GKGLEWIGSISYSGSTYYNPSLKSRVTISVDTSKNQFSLKLSS VTAADTAVYYCARDKYQDYSVDIWGQGTMTVTVSS
2016	BIIB-9-3780 VL (нукл. кислота)	GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCTTCCGTGTCTGCATCTG TAGGAGACAGAGTCACCATCACTTGTGGGCGAGTCAGGGTAT TGACAGCTGGTTAGCCTGGTATCAGCAGAAACCAGGGAAAGCC CCTAAGCTCCTGATCTATGCTGCATCCAGTTTGCAAAGTGGGG TCCCATCAAGGTTTCAGCGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTAC TCTCACCATCAGCAGCCTGCAGCCTGAAGATTTTGCAACTTAT TACTGTCAGCAGGCAAATTTCTCCCTTTCACTTTTGGCGGAG GGACCAAGGTTGAGATCAAA
2017	BIIB-9-3780 VL (aa)	DIQMTQSPSSVSASVGDRTITCRASQGIDSWLAWYQQKPGKA PKLLIYAASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISLQPEDFATY YCQQANFLPFTFGGGTKVEIK
2018	BIIB-9-3675 VH (нукл. кислота)	CAGCTGCAGCTGCAGGAGTCGGGCCCAGGACTGGTGAAGCCTT CGGAGACCCTGTCCCTCACCTGCACTGTCTCTGGTGGCTCCAT CAGCAGTACGAGTTACTACTGGGTGTGGATCCGCCAGCCCCCA

		GGGAAGGGGCTGGAGTGGATTGGGAGTATCACTGCGAGTGGGA GCACCTACTACAACCCGTCCCTCAAGAGTCGAGTCACCATATC CGTAGACACGTCCAAGAACCAGTTCTCCCTGAAGCTGAGTTCT GTGACCGCCGCAGACACGGCGGTGTACTACTGCGCCAGAGATA AGTACCAAGACTATTCATTCGACATATGGGGTCAGGGTACAAT GGTCACCGTCTCCTCA
2019	BIIB-9-3675 VH (aa)	QLQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSISSTSYWVWIRQPP GKGLEWIGSITASGSTYYNPSLKSRTISVDTSKNQFSLKLSS VTAADTAVYYCARDKYQDYSFDIWGQGMVTVSS
2020	BIIB-9-3675 VL (нукл. кислота)	GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCTTCCGTGTCTGCATCTG TAGGAGACAGAGTCACCATCACTTGTGCGGCGAGTCAGGGTAT TGACAGCTGGTTAGCCTGGTATCAGCAGAAACCAGGGAAAGCC CCTAAGCTCCTGATCTATGCTGCATCCAGTTTGCAAAGTGGGG TCCCATCAAGGTTTCAAGCGGAGTGGATCTGGGACAGATTTTAC TCTCACCATCAGCAGCCTGCAGCCTGAAGATTTTGCAACTTAT TACTGTCAGCAGGCAAATTTCTCCCTTTCACTTTTGGCGGAG GGACCAAGGTTGAGATCAAA
2021	BIIB-9-3675 VL (aa)	DIQMTQSPSSVSASVGRVTITCRASQGIDSWLAWYQQKPKKA PKLLIYAASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATY YCQQANFLPFTFGGGTKVEIK
2022	BIIB-9-3681 VH (нукл. кислота)	CAGCTGCAGCTGCAGGAGTCGGGCCAGGACTGGTGAAGCCTT CGGAGACCCTGTCCCTCACCTGCACTGTCTCTGGTGGCTCCAT CAGCAGTGGGAGTTACTACTGGAATTGGATCCGCCAGCCCCCA GGGAAGGGGCTGGAGTGGATTGGGAGTATCCAGCCTAGTGGGA GCACCTACTACAACCCGTCCCTCAAGAGTCGAGTCACCATATC CGTAGACACGTCCAAGAACCAGTTCTCCCTGAAGCTGAGTTCT GTGACCGCCGCAGACACGGCGGTGTACTACTGCGCTAGAGATA AGTACCAAGACTATTCATTCGACATATGGGGTCAGGGTACAAT GGTCACCGTCTCCTCA
2023	BIIB-9-3681 VH (aa)	QLQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSISSGSYYWNWIRQPP GKGLEWIGSIQPSGSTYYNPSLKSRTISVDTSKNQFSLKLSS VTAADTAVYYCARDKYQDYSFDIWGQGMVTVSS
2024	BIIB-9-3681 VL (нукл. кислота)	GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCTTCCGTGTCTGCATCTG TAGGAGACAGAGTCACCATCACTTGTGCGGCGAGTCAGGGTAT TGACAGCTGGTTAGCCTGGTATCAGCAGAAACCAGGGAAAGCC

		CCTAAGCTCCTGATCTATGCTGCATCCAGTTTGCAAAGTGGGG TCCCATCAAGGTTT CAGCGGCAGTGGATCTGGGACAGATTT CAC TCTCACCATCAGCAGCCTGCAGCCTGAAGATTTTGCAACTTAT TACTGTCAGCAGGCAAATTTCTCCCTTTCACTTTTGGCGGAG GGACCAAGGTTGAGATCAAA
2025	BIIB-9-3681 VL (aa)	DIQMTQSPSSVSASVGDRVITICRASQGIDSWLAWYQQKPGKA PKLLIYAASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLPEDFATY YCQQANFLPFTFGGGTKVEIK
2026	BIIB-9-3684 VH (нукл. кислота)	CAGCTGCAGCTGCAGGAGTCGGGCCCAGGACTGGTGAAGCCTT CGGAGACCCTGTCCCTCACCTGCACTGTCTCTGGTGGCTCCAT CAGCAGTGTTAGTTACTACTGGAATTGGATCCGCCAGCCCCCA GGGAAGGGGCTGGAGTGGATTGGGAGTATCACTTATAGTGGGA GCACCCAGTACAACCCGTCCCTCAAGAGTCGAGTCACCATATC CGTAGACACGTCCAAGAACCAGTTCTCCCTGAAGCTGAGTTCT GTGACCGCCGCAGACACGGCGGTGTACTACTGCGCTAGAGATA AGTACCAAGACTATTCATTTCGACATATGGGGTCAGGGTACAAT GGTCACCGTCTCCTCA
2027	BIIB-9-3684 VH (aa)	QLQLQESGPGLVKPSSETLSLTCTVSGGSISSVSYYWNWIRQPP GKGLEWIGSITYSGSTQYNPSLKSRVTISVDTSKNQFSLKLSS VTAADTAVYYCARDKYQDYSFDIWGQGMVTVSS
2028	BIIB-9-3684 VL (нукл. кислота)	GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCTTCCGTGTCTGCATCTG TAGGAGACAGAGTCACCATCACTTGTCGGGCGAGTCAGGGTAT TGACAGCTGGTTAGCCTGGTATCAGCAGAAACCAGGGAAAGCC CCTAAGCTCCTGATCTATGCTGCATCCAGTTTGCAAAGTGGGG TCCCATCAAGGTTT CAGCGGCAGTGGATCTGGGACAGATTT CAC TCTCACCATCAGCAGCCTGCAGCCTGAAGATTTTGCAACTTAT TACTGTCAGCAGGCAAATTTCTCCCTTTCACTTTTGGCGGAG GGACCAAGGTTGAGATCAAA
2029	BIIB-9-3684 VL (aa)	DIQMTQSPSSVSASVGDRVITICRASQGIDSWLAWYQQKPGKA PKLLIYAASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLPEDFATY YCQQANFLPFTFGGGTKVEIK
2030	BIIB-9-3698 VH (нукл. кислота)	CAGCTGCAGCTGCAGGAGTCGGGCCCAGGACTGGTGAAGCCTT CGGAGACCCTGTCCCTCACCTGCACTGTCTCTGGTGGCTCCAT CGCTAGTAGTAGTTACTACTGGTCTGGATCCGCCAGCCCCCA GGGAAGGGGCTGGAGTGGATTGGGAGTATCCGGGGTAGTGGGA

		GCACCTACTACAACCCGTCCCTCAAGAGTCGAGTCACCATATC CGTAGACACGTCCAAGAACCAGTTCTCCCTGAAGCTGAGTTCT GTGACCGCCGCAGACACGGCGGTGTACTACTGCGCTAGAGATA AGTACCAAGACTATTCATTCGACATATGGGGTCAGGGTACAAT GGTCACCGTCTCCTCA
2031	BIIB-9-3698 VH (aa)	QLQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSIASSSYWSWIRQPP GKGLEWIGSIRGSGSTYYNPSLKSRVTISVDTSKNQFSLKLSS VTAADTAVYYCARDKYQDYSFDIWGQGTMTVTVSS
2032	BIIB-9-3698 VL (нукл. кислота)	GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCTTCCGTGTCTGCATCTG TAGGAGACAGAGTCACCATCACTTGTCTGGGCGAGTCAGGGTAT TGACAGCTGGTTAGCCTGGTATCAGCAGAAACCAGGGAAAGCC CCTAAGCTCCTGATCTATGCTGCATCCAGTTTGCAAAGTGGGG TCCCATCAAGGTTTCAGCGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTTCA TCTCACCATCAGCAGCCTGCAGCCTGAAGATTTTGCAACTTAT TACTGTCAGCAGGCAAATTTCTCCTTTCACTTTTGGCGGAG GGACCAAGGTTGAGATCAAA
2033	BIIB-9-3698 VL (aa)	DIQMTQSPSSVSASVGDRTITCRASQGIDSWLAWYQQKPGKA PKLLIYAASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATY YCQQANFLPFTFGGGTKVEIK
2034	BIIB-9-3704 VH (нукл. кислота)	CAGGTGCAGCTGCAGGAGTCGGGCCCAGGACTGGTGAAGCCTT CACAGACCCTGTCCCTCACCTGTACTGTCTCTGGTGGCTCCAT CAGCAGTGGTGCGTACGCGTGGAGCTGGATCCGCCAGCACCCA GGGAAGGGCCTGGAGTGGATTGGGTACATCTATTACCAGGGGA AGACCTACTACAACCCGTCCCTCAAGAGTCGAGTTACCATATC AGTAGACACGTCTAAGAACCAGTTCTCCCTGAAGCTGAGTTCT GTGACCGCCGCAGACACGGCGGTGTACTACTGCGCTAGAGATA AGTACCAAGACTATTCATTCGACATATGGGGTCAGGGTACAAT GGTCACCGTCTCCTCA
2035	BIIB-9-3704 VH (aa)	QVQLQESGPGLVKPSQTLTLCTVSGGSISSGAYAWSWIRQHP GKGLEWIGYIYYQGKTYYNPSLKSRVTISVDTSKNQFSLKLSS VTAADTAVYYCARDKYQDYSFDIWGQGTMTVTVSS
2036	BIIB-9-3704 VL (нукл. кислота)	GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCTTCCGTGTCTGCATCTG TAGGAGACAGAGTCACCATCACTTGTCTGGGCGAGTCAGGGTAT TGACAGCTGGTTAGCCTGGTATCAGCAGAAACCAGGGAAAGCC CCTAAGCTCCTGATCTATGCTGCATCCAGTTTGCAAAGTGGGG

		TCCCATCAAGGTTTCAGCGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTTCAC TCTCACCATCAGCAGCCTGCAGCCTGAAGATTTTGCAACTTAT TACTGTCAGCAGGCAAATTTCTCCCTTTCACTTTTGGCGGAG GGACCAAGGTTGAGATCAAA
2037	BIIB-9-3704 VL (aa)	DIQMTQSPSSVSASVGDRVITTCRASQGIDSWLAWYQQKPGKA PKLLIYAASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATY YCQQANFLPFTFGGGTKVEIK

(aa) = аминокислотная последовательность; (nt) = нуклеотидная последовательность

ТАБЛИЦА 7. CDR дочерних антител из примера 14

Антитело	VH-CDR1	VH-CDR2	VH-CDR3	VL-CDR1	VL-CDR2	VL-CDR3
Исходное антитело: BIIB-9-484						
BIIB-9-3595	2038	2064	2090	2116	2142	2168
BIIB-9-3601	2039	2065	2091	2117	2143	2169
BIIB-9-3604	2040	2066	2092	2118	2144	2170
BIIB-9-3617	2041	2067	2093	2119	2145	2171
BIIB-9-3618	2042	2068	2094	2120	2146	2172
BIIB-9-3621	2043	2069	2095	2121	2147	2173
BIIB-9-3647	2044	2070	2096	2122	2148	2174
BIIB-9-3649	2045	2071	2097	2123	2149	2175
BIIB-9-3650	2046	2072	2098	2124	2150	2176
BIIB-9-3654	2047	2073	2099	2125	2151	2177
Исходное антитело: BIIB-9-1336						
BIIB-9-3753	2048	2074	2100	2126	2152	2178

BIIB-9-3754	2049	2075	2101	2127	2153	2179
BIIB-9-3756	2050	2076	2102	2128	2154	2180
BIIB-9-3764	2051	2077	2103	2129	2155	2181
BIIB-9-3766	2052	2078	2104	2130	2156	2182
Исходное антитело: BIIB-9-619						
BIIB-9-3707	2053	2079	2105	2131	2157	2183
BIIB-9-3709	2054	2080	2106	2132	2158	2184
BIIB-9-3720	2055	2081	2107	2133	2159	2185
BIIB-9-3727	2056	2082	2108	2134	2160	2185
BIIB-9-3745	2057	2083	2109	2135	2161	2187
Исходное антитело: BIIB-9-578						
BIIB-9-3780	2058	2084	2110	2136	2162	2188
BIIB-9-3675	2059	2085	2111	2137	2163	2189
BIIB-9-3681	2060	2086	2112	2138	2164	2190
BIIB-9-3684	2061	2087	2113	2139	2164	2191
BIIB-9-3698	2062	2088	2114	2140	2166	2192
BIIB-9-3704	2063	2089	2115	2141	2167	2193

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Выделенное антитело или его антигенсвязывающая часть, которые специфически связываются с активированным фактором IX (FIXa) ("антитело к FIXa или его антигенсвязывающая часть"), где антитело к FIXa или его антигенсвязывающая часть предпочтительно связываются с FIXa в присутствии FIXa и зимогена фактора IX (FIXz), или где антитело к FIXa или его антигенсвязывающая часть связываются с FIXa с более высокой аффинностью связывания, чем аффинность связывания антитела к FIXa или его антигенсвязывающей части с FIXz.

2. Антитело к FIXa или его антигенсвязывающая часть по п. 1, которые перекрестно конкурируют или связываются с тем же эпитопом, что и эталонное антитело, выбранное из группы, состоящей из антител, представленных на фиг. 3А, фиг. 3В и фиг. 3С.

3. Антитело к FIXa или его антигенсвязывающая часть по п. 3, где эпитоп содержит аминокислотные остатки, приведенные в соответствии с нумерацией для химотрипсиногена, H91, H92, N93, H101, D125, K126, E127, Y128, R165, Y177, N178, N179, S232, R233, Y234, V235, N236, W237, E240 и K241 последовательности тяжелой цепи FIXa или их комбинацию.

4. Антитело к FIXa или его антигенсвязывающая часть по пп. 1-3, которые содержат CDR1 VH, CDR2 VH и CDR3 VH, где (i) CDR1 VH предусматривает CDR1 VH, выбранную из группы, состоящей из CDR1 VH, представленных на фиг. 3А, фиг. 3В и фиг. 3С, под SEQ ID NO: 2058-2063, или CDR1 VH с одной или двумя мутациями; и/или (ii) CDR2 VH предусматривает CDR2 VH, выбранную из группы, состоящей из CDR2 VH, представленных на фиг. 3А, фиг. 3В и фиг. 3С, под SEQ ID NO: 2084-2089, или CDR2 VH с одной или двумя мутациями; и/или (iii) CDR3 VH предусматривает CDR3 VH, выбранную из группы, состоящей из CDR3 VH, представленных на фиг. 3А, фиг. 3В и фиг. 3С, под SEQ ID NO: 2084-2089, или CDR3 VH с одной или двумя мутациями; и/или где (iv) CDR1 VL предусматривает CDR1 VL, выбранную из группы, состоящей из CDR1 VL, представленных на фиг. 3А, фиг. 3В и фиг. 3С, под SEQ ID NO: 2136-2141, или CDR1 VL с одной или двумя мутациями; и/или (v)

CDR2 VL предусматривает CDR2 VL, выбранную из группы, состоящей из CDR2 VL, представленных на фиг. 3А, фиг. 3В и фиг. 3С, под SEQ ID NO: 2162-2167, или CDR2 VL с одной или двумя мутациями; и/или (vi) CDR3 VL предусматривает CDR3 VL, выбранную из группы, состоящей из CDR3 VL, представленных на фиг. 3А, фиг. 3В и фиг. 3С, под SEQ ID NO: 2188-2193, или CDR3 VL с одной или двумя мутациями.

5. Антитело к FIXa или его антигенсвязывающая часть по пп. 1-4, содержащие VH и VL, где (a1) VH и VL содержат соответственно SEQ ID NO: 31 и 221 (BIIB-9-484); (a2) VH и VL содержат соответственно SEQ ID NO: 19 и 209 (BIIB-9-440); (a3) VH и VL содержат соответственно SEQ ID NO: 115 и 301 (BIIB-9-882); (a4) VH и VL содержат соответственно SEQ ID NO: 23 и 213 (BIIB-9-460); (a5) VH и VL содержат соответственно SEQ ID NO: 127 и 313 (BIIB-9-433); (a6) VH и VL содержат соответственно SEQ ID NO: 45 и 235 (BIIB-9-619); (a7) VH и VL содержат соответственно SEQ ID NO: 185 и 371 (BIIB-9-578); (a8) VH и VL содержат соответственно SEQ ID NO: 87 и 221 (BIIB-9-1335); или (a9) VH и VL содержат соответственно SEQ ID NO: 89 и 221 (BIIB-9-1336).

6. Выделенное антитело или его антигенсвязывающая часть, которые специфически связываются с зимогеном фактора X (FXz) ("антитело к FXz или его антигенсвязывающая часть"), где антитело к FXz или его антигенсвязывающая часть предпочтительно связываются с FXz в присутствии FXz и активированного фактора X (FXa).

7. Антитело к FXz или его антигенсвязывающая часть по п. 6, которые перекрестно конкурируют или связываются с тем же эпитопом, что и эталонное антитело, выбранное из группы, состоящей из антител, представленных на фиг. 12А и фиг. 12В.

8. Антитело к FXz или его антигенсвязывающая часть по п. 6 или п. 7, содержащие VH и VL, где (b1) VH и VL содержат соответственно SEQ ID NO: 423 и 611 (BIIB-12-915); (b2) VH и VL содержат соответственно SEQ ID NO: 427 и 615 (BIIB-12-917); или (b3) VH и VL содержат соответственно SEQ ID NO: 455 и 643 (BIIB-12-932).

9. Выделенное антитело или его антигенсвязывающая часть, которые специфически связываются с активированным фактором X (FXa) ("антитело к FXa или его антигенсвязывающая часть"), где антитело к FXa или его антигенсвязывающая часть предпочтительно связываются с FXa в присутствии FXz и FXa и/или связываются с FXa с более высокой аффинностью связывания, чем аффинность связывания антитела или его антигенсвязывающей части с FXz.

10. Антитело к FXa или его антигенсвязывающая часть по п. 9, которые перекрестно конкурируют с эталонным антителом, выбранным из группы, состоящей из антител, представленных на фиг. 12C, или связываются с тем же эпитопом, что и эталонное антитело, выбранное из группы, состоящей из антител, представленных на фиг. 12C.

11. Антитело к FXa или его антигенсвязывающая часть по п. 9 или п. 10, содержащие VH и VL, где VH и VL содержат соответственно SEQ ID NO: 559 и 747 (BIIB-12-925).

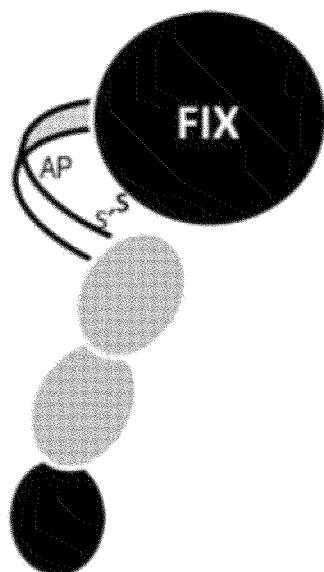
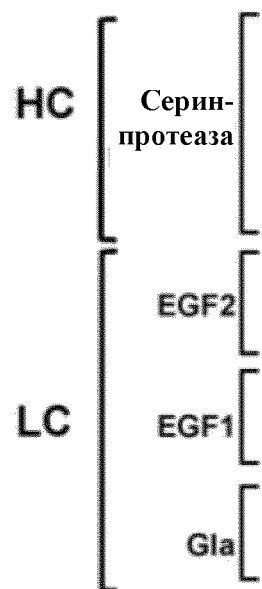
12. Биспецифическая молекула, содержащая антитело к FIX или его антигенсвязывающую часть по любому из пп. 1-5 и/или (ii) антитело к FX или его антигенсвязывающую часть по любому из пп. 6-11.

13. Нуклеиновая кислота, кодирующая антитело по любому из пп. 1-12.

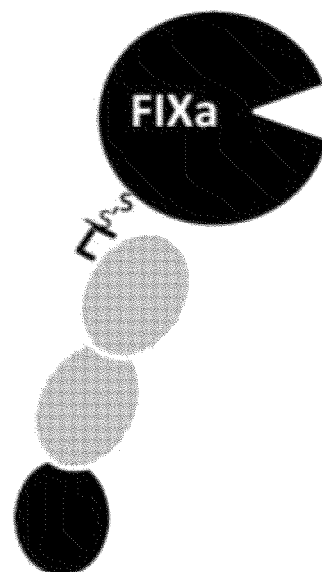
14. Фармацевтическая композиция, содержащая антитело по любому из пп. 1-12, и нуклеиновую кислоту по п. 13, и фармацевтически приемлемый носитель.

15. Антитело по любому из пп. 1-12, нуклеиновая кислота по п. 13 или фармацевтическая композиция по п. 14 для применения в терапии.

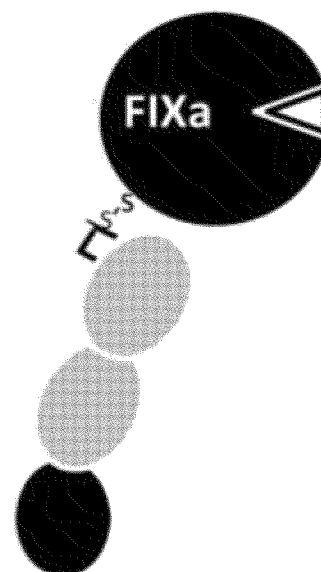
По доверенности



Фактор IX

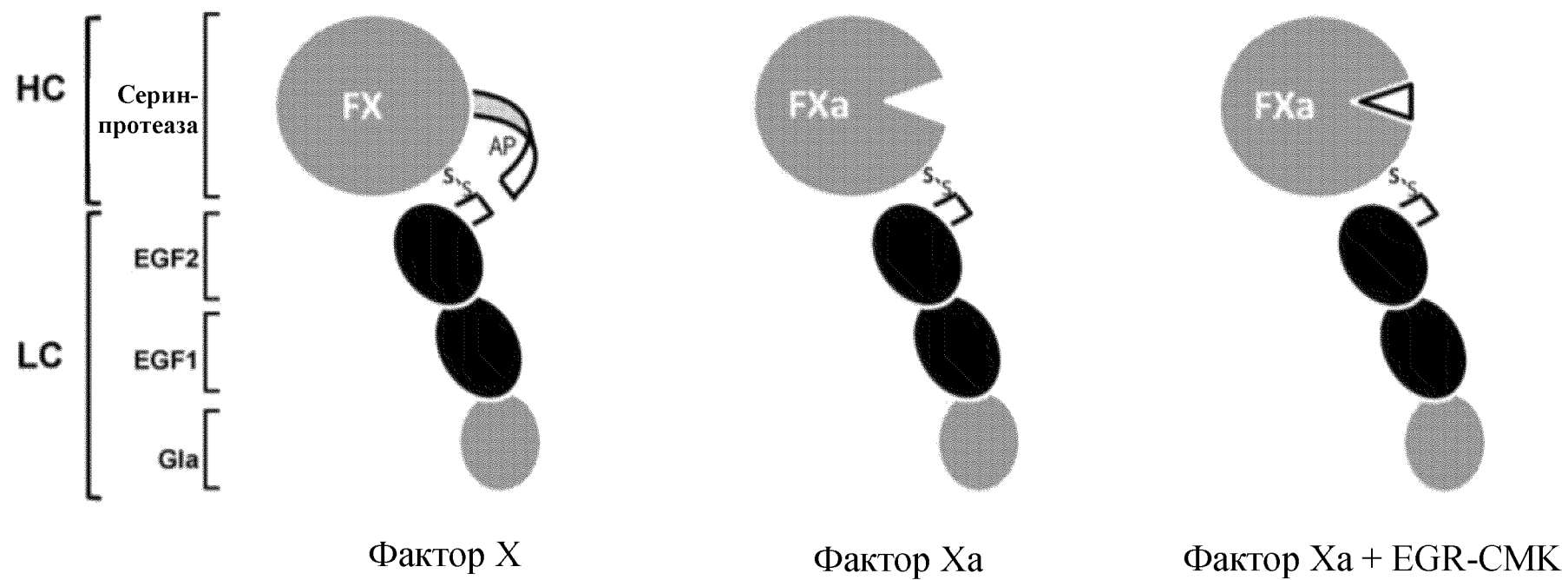


Фактор IXa



Фактор IXa + EGR-CMK

ФИГ. 1А



ФИГ. 1В

Получение антитела

Осуществление процедур направленного
отбора
Определение последовательностей
антител
Экспрессия и очистка IgG

Определение характеристик антитела

Оценка кинетических показателей и специфичности с
помощью BLI
Анализ биофизического состояния

Определение функциональных характеристик

Анализ биспецифических молекул в отношении образования FXa в
очищенной системе
Анализы свертывания плазмы крови с использованием биспецифических
молекул

ФИГ. 2

Антитело	НС зародышевого типа	Длина H-CDR3	H-CDR1	H-CDR2	H-CDR3	LC зародышево го типа	Длина L-CDR3	L-CDR1	L-CDR2	L-CDR3
BBB-9-405	VH3-23.0	12	FTFSSYAMS	AISSGGSTYYADSVKG	AKRKYYGSHNP	VK1-12.0	9	RASQGISWLA	AASSLQS	QCIADVFPFY
BBB-9-475	VH4-59.6	16	GSISSYYWS	SIYSGSTNVNPSLKS	ARDVGGYDVGGAFDI	VK1-33.1	9	QASQDITNYLN	DASNLEY	QCISSNFPFY
BBB-9-477	VH3-23.1	13	FTFSSYAMS	AISSGGSTYYADSVKG	ARGGVYSSWMRF	VK3-15.26	9	RASQSVSSSLA	GASTRAT	QIQDVNWPFY
BBB-9-479	VH4-59.6	13	GSISSYYWS	SIYSGSTNVNPSLKS	AREHYGDYPLFDI	VK1-05.6	9	RASQGISWLA	KASSLES	QIQYHLSPT
BBB-9-480	VH4-08.6	12	VSISGGYYWG	SIYSGSTYYNPSLKS	ARDQGDVGAFDI	VK2-28.1	9	RISQSLLYSNGVNYLD	LGSNRAS	MQARQPPWFY
BBB-9-558	VH3-21.0	13	FTFSSYAMN	SISSSSYYADSVKG	AKSYGYGYHDFDL	VK1-05.9	9	RASQGISWLA	KASSLES	QCIAGSVSFT
BBB-9-414	VH1-46.0	14	VTFTSYVMH	IINPSGGSTSYAQKFQG	ARDPYSYGMYYFDY	VK1-12.0	9	RASQGISWLA	AASSLQS	QGGGVFPFY
BBB-9-415	VH1-46.0	13	VTFTSYVMH	IINPSGGSTSYAQKFQG	ARDGLSGYYWON	VK1-12.3	9	RASQGDSWLA	AASSLQS	QGGGDAFPFY
BBB-9-425	VH1-46.0	12	VTFTSYVMH	IINPSGGSTSYAQKFQG	AREPTWGVAYDY	VK3-20.4	9	RASQSVSSDLA	GASSRAT	QIQYSHFPY
BBB-9-440	VH4-39.3	16	GSISSDYWWG	SIYSGSTYYNPSLKS	ARSPRKVRGPNWFDP	VK4-01.0	9	RSSQSVLYSSNNKNYLA	WASTRES	QIQYALDPFY
BBB-9-452	VH1-46.0	12	VTFTSYVMH	IINPSGGSTSYAQKFQG	ARDGRLSYTWDR	VK3-15.0	9	RASQSVSSSLA	GASTRAT	QIQANFPFY
BBB-9-460	VH1-46.0	18	VTFTSYVMH	IINPSGGSTSYAQKFQG	ARDISTDGESSLYYIMOV	VK3-15.0	9	RASQSVSSSLA	GASTRAT	QIQHONFPFY
BBB-9-461	VH1-46.0	15	VTFTSYVMH	IINPSGGSTSYAQKFQG	ARGPYDGSYGLDMOV	VK3-15.6	9	RASQSVSSSLA	GASTRAT	QIQHHWFPFY
BBB-9-485	VH1-46.5	12	VTFTSYVMV	IINPSGGSTSYAQKFQG	ARSPTDGYWFDL	VK1-05.21	9	RASQSVSSSLA	DASSLES	QIQYTFPFY
BBB-9-564	VH4-08.4	13	VSISGGYYWA	SIYSGSTYYNPSLKS	ARDPGYSWEYFDY	VK1-39.0	9	RASQSVSSYLN	AASSLQS	QGSVAVFPFY
BBB-9-484	VH3-21.0	15	FTFSSYAMN	SISSSSYYADSVKG	ARDVGGYAGYYGMDV	VK1-33.2	9	QASQDIANYLN	DASNLEY	QIQYANFPFY
BBB-9-489	VH1-46.0	14	VTFTSYVMH	IINPSGGSTSYAQKFQG	ARDLGGYSDYFDL	VK3-15.20	9	RASQSVSSSLA	GASTRAT	QIQSNFPFY
BBB-9-566	VH1-46.5	15	VTFTSYVMV	IINPSGGSTSYAQKFQG	ARVPTRYSYLAFDI	VK3-15.6	9	RASQSVSSSLA	GASTRAT	QIQHONWPFY
BBB-9-567	VH1-46.0	15	VTFTSYVMH	IINPSGGSTSYAQKFQG	ARLGARYAYDGMDOV	VK1-05.0	9	RASQSVSSSLA	DASSLES	QIQYHYSPT
BBB-9-569	VH1-46.0	14	VTFTSYVMH	IINPSGGSTSYAQKFQG	ARDGSGYSPYSFDY	VK1-33.8	9	QASQDISNYLN	DASNLEY	QIQADDFPFY
BBB-9-588	VH1-46.9	18	VTFTSYVMH	IINPSGGSTSYAQKFQG	ARDGGGSDYDWSGYWYDV	VK3-15.0	9	RASQSVSSSLA	GASTRAT	QIQAYNWPFY
BBB-9-611	VH1-46.0	13	VTFTSYVMH	IINPSGGSTSYAQKFQG	AREVISRVSYFDL	VK3-15.0	9	RASQSVSSSLA	GASTRAT	QIQDNHFPFY
BBB-9-619	VH1-46.0	14	VTFTSYVMH	IINPSGGSTSYAQKFQG	ARDGPRVSDYIMDOV	VK3-11.0	9	RASQSVSSSLA	DASNLEY	QIQHONWPFY
BBB-9-626	VH1-46.7	13	VTFTSYVMH	IINPSGGSTSYAQKFQG	ARDLQYSMTYFDY	VK1-05.6	10	RASQSVSSSLA	KASSLES	QIQGSPFPFY
BBB-9-883	VH1-46.0	12	VTFTSYVMH	IINPSGGSTSYAQKFQG	ARDGRLSYTWDR	VK1-33.1	9	QASQDITNYLN	DASNLEY	QIQAHFPFY
BBB-9-419	VH1-46.0	13	VTFTSYVMH	IINPSGGSTSYAQKFQG	AREPTFYASYFDL	VK3-11.14	9	RASQSVSSSLA	DASNLEY	QIQVSHFPY
BBB-9-451	VH4-39.8	14	GSISSSSYYWG	SIYSGSTYYNPSLKS	ARDSGGYVYQGFY	VK4-01.0	9	RSSQSVLYSSNNKNYLA	WASTRES	QIQYFPFPFY
BBB-9-473	VH3-23.0	16	FTFSSYAMS	AISSGGSTYYADSVKG	ARDRLYSRWYDGMDOV	VK3-11.0	9	RASQSVSSSLA	DASNLEY	QIQRFPLPY
BBB-9-565	VH4-39.0	15	GSISSSSYYWG	SIYSGSTYYNPSLKS	ARAGMYSSYANWFDP	VK3-11.0	9	RASQSVSSSLA	DASNLEY	QIQSNLFPFY
BBB-9-573	VH4-39.0	12	GSISSSSYYWG	SIYSGSTYYNPSLKS	ARESKYRGYLDL	VK3-20.5	9	RASQSVSSSLA	GASSRAT	QIQSHFPFY
BBB-9-579	VH1-46.5	13	VTFTSYVMV	IINPSGGSTSYAQKFQG	ARGPWYSYYIMDOV	VK1-39.6	9	RASQSVSSYLN	GASSLQS	QIQAFSFPFY
BBB-9-581	VH1-46.0	15	VTFTSYVMH	IINPSGGSTSYAQKFQG	ARDPLYRNGYVFDY	VK1-39.0	9	RASQSVSSYLN	AASSLQS	QIQSLFPFY
BBB-9-582	VH1-46.5	14	VTFTSYVMV	IINPSGGSTSYAQKFQG	ARAPTYFYSYIMDOV	VK1-33.0	9	QASQDISNYLN	DASNLEY	QIQADLFPFY
BBB-9-585	VH4-39.3	17	GSISSDYWWG	SIYSGSTYYNPSLKS	AREVGYTYVGLDFWDP	VK1-12.0	9	RASQGISWLA	AASSLQS	QIQANSFPFY
BBB-9-587	VH1-46.0	13	VTFTSYVMH	IINPSGGSTSYAQKFQG	ARGPPGYEYIMDOV	VK1-12.0	9	RASQGISWLA	AASSLQS	QIQADSFPTY
BBB-9-590	VH1-46.0	13	VTFTSYVMH	IINPSGGSTSYAQKFQG	ARDQEWAYYGMDOV	VK3-11.0	9	RASQSVSSSLA	DASNLEY	QIQVGNFPFY
BBB-9-592	VH4-39.2	20	GSISSNSYYWG	SIYSGSTYYNPSLKS	ARDSNYDSSGYALYYGMDV	VK1-39.0	9	RASQSVSSYLN	AASSLQS	QIQPYDPTFY
BBB-9-608	VH1-46.0	14	VTFTSYVMH	IINPSGGSTSYAQKFQG	ARTRWSSSPYGMDOV	VK1-33.0	9	QASQDISNYLN	DASNLEY	QIQSLFPFY
BBB-9-608	VH4-39.0	14	GSISSSSYYWG	SIYSGSTYYNPSLKS	ARDLETSEAGMDV	VK4-01.0	8	RSSQSVLYSSNNKNYLA	WASTRES	QIQLYTPT
BBB-9-616	VH1-46.0	11	VTFTSYVMH	IINPSGGSTSYAQKFQG	ARGGSKYFFDL	VK3-15.6	9	RASQSVSSSLA	GASTRAT	QIQADNFPFY
BBB-9-621	VH4-39.0	13	GSISSSSYYWG	SIYSGSTYYNPSLKS	ARDGSGSGRYFDY	VK4-01.0	9	RSSQSVLYSSNNKNYLA	WASTRES	QIQFLPFPFY
BBB-9-622	VH1-46.0	15	VTFTSYVMH	IINPSGGSTSYAQKFQG	ARDGATTYSYLSFDI	VK3-15.6	9	RASQSVSSSLA	GASTRAT	QIQHSTWPFY
BBB-9-627	VH1-46.0	18	VTFTSYVMH	IINPSGGSTSYAQKFQG	ARADYDYWSGYGGLGMDV	VK2-28.0	9	RISQSLLHSNGVNYLD	LGSNRAS	MQARERPWFY
BBB-9-1335	VH3-21.2	15	FTFSSYDMH	SISSGGSTYYADSVKG	ARDVGGYAGYYGMDV	VK1-33.2	9	QASQDIANYLN	DASNLEY	QIQYANFPFY
BBB-9-1336	VH3-21.2	15	FTFGSYDMN	SISSGGSTYYADSVKG	ARDVGGYAGYYGMDV	VK1-33.2	9	QASQDIANYLN	DASNLEY	QIQYANFPFY

ФИГ. 3А

Антитело	НС зародышевого типа	Длина H-CDR3	H-CDR1	H-CDR2	H-CDR3	LC зародышевого типа	Длина L-CDR3	L-CDR1	L-CDR2	L-CDR3
B1B-9-408	VH1-46.9	20	YTFTSYMH	IINPSGGSTTYAQKFQG	ARDPGAYDDWSGYDDYGMDV	VK3-11.0	10	RASQSVSSYLA	DASNRAT	QQAFVWPPT
B1B-9-416	VH1-46.0	18	YTFTSYMH	IINPSGGSTSYAQKFQG	AREGPMLDYPTYSNWFDP	VK3-11.14	9	RASQSVSSYLA	DSSNRAT	QQRVVPPT
B1B-9-629	VH1-46.7	17	YTFTSYMH	VINPSGGSTSYAQKFQG	ARDPSQDYATGTGWFD	VK1-33.10	9	QASQDISNYLN	DASNLET	QQLDSPPT
B1B-9-885	VH1-46.0	18	YTFTSYMH	IINPSGGSTSYAQKFQG	AREGPMLDYPTYSNWFDP	VK3-11.6	9	RASQSVSSYLA	DASKRAT	QQRVVPPT

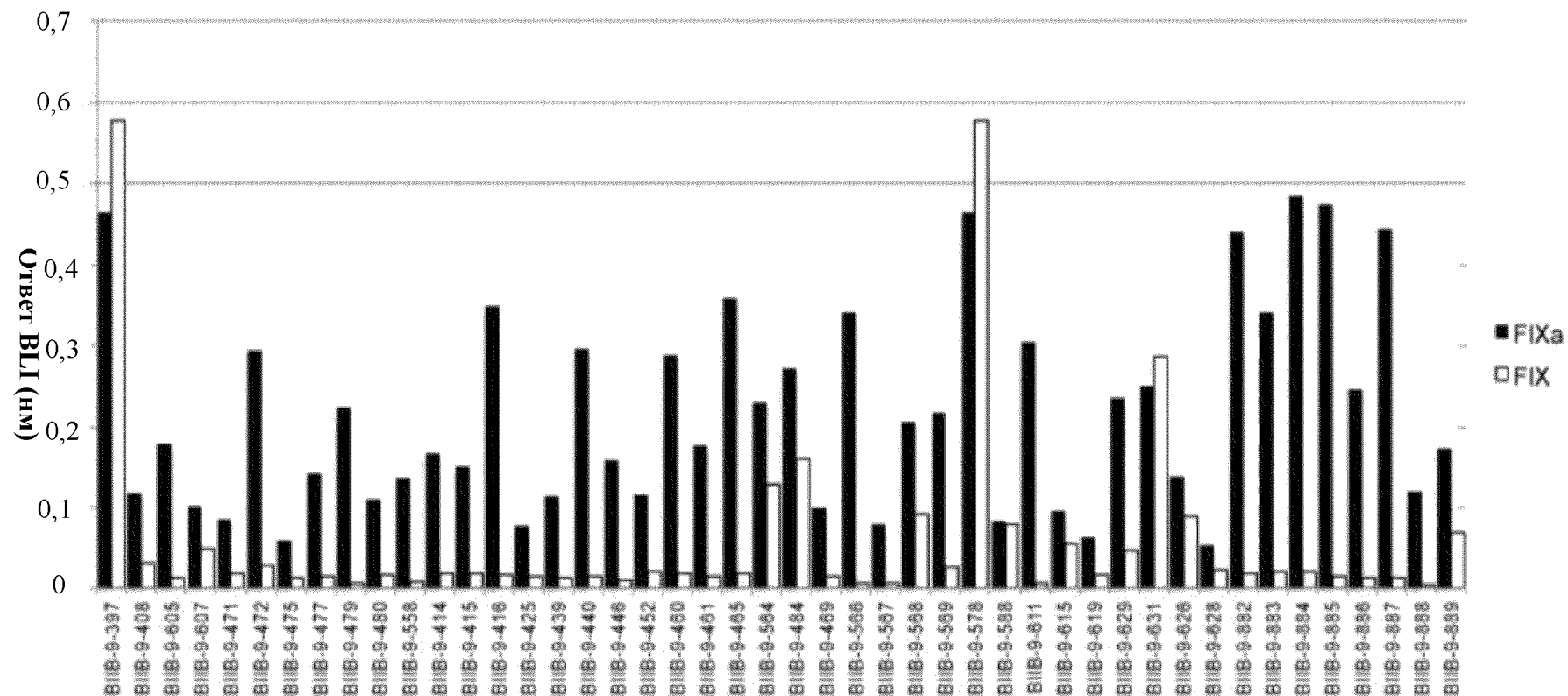
ФИГ. 3В

Антитело	НС зародышево го типа	Длина H-CDR3	H-CDR1	H-CDR2	H-CDR3	LC зародышевого типа	Длина L-CDR3	L-CDR1	L-CDR2	L-CDR3
B1B-9-607	VH4-39.8	13	GSISSSYYWG	SISYSGSTYYNPSLKS	ARDRGYSYEDFDL	VK1-05.6	9	RASQSISSWLA	KASSLES	QQAGRYPLT
B1B-9-471	VH4-31.0	16	GSISSGGYWWS	YIYYSGSTYYNPSLKS	ARSGVSGSGSDNWFDP	VK3-11.2	9	RASQSVSRYLA	DASNRAT	QQDYNYPFT
B1B-9-472	VH3-21.0	14	FTFSSYSMN	SISSSSYIYADSVKG	ARGGRYSGSWSWNI	VK3-11.0	8	RASQSVSSYLA	DASNRAT	QQRSOWPFT
B1B-9-439	VH1-46.9	13	YTFTSYMH	IINPSGGSTTYAQKFQG	AREATESYIYMDV	VK3-11.14	9	RASQSVSSYLA	DSSNRAT	QQRDNWPF
B1B-9-446	VH1-69.9	14	GTFTSYAIS	GIIPFGTASYAQKFQG	ARGLEVGYGYFDY	VK3-20.8	9	RASQSVSSYLA	GASRRAT	QQYGN SPLT
B1B-9-568	VH4-39.0	13	GSISSSYYWG	SIYYSGSTYYNPSLKS	ARDLGYAATYFDL	VK1-33.0	8	QASQDISNYLN	DASNLET	QQYDDYLT
B1B-9-615	VH1-46.0	15	YTFTSYMH	IINPSGGSTY AQKFQG	ARDSPSSSYWSDL	VK3-11.0	9	RASQSVSSYLA	DASNRAT	QQSCHWIPWT
B1B-9-628	VH1-46.0	13	YTFTSYMH	IINPSGGSTY AQKFQG	AREPIAYGATLDL	VK3-20.4	9	RASQSVSSDYLA	GASSRAT	QQYVVPFPT
B1B-9-882	VH1-46.0	15	YTFTSYMH	IINPSGGSTY AQKFQG	ARGPTDSSGYLDMDV	VK3-15.20	9	RASQSVSSNLA	GASTRAT	QQHDFPPT
B1B-9-884	VH4-39.3	16	GSISSSYYWG	SIYYSGSTYYNPSLKS	ARSPRHKVRGPNWFDP	VK3-20.0	9	RASQSVSSYLA	GASSRAT	QQYHLLPPT
B1B-9-886	VH1-46.0	14	YTFTSYMH	IINPSGGSTY AQKFQG	ARDPAHSYLDADF	VK1-12.0	9	RASQGISSWLA	AASSLQS	QQASSFPPT
B1B-9-887	VH1-46.5	14	YTFTSYMH	IINPSGGSTY AQKFQG	ARDAEAHWIPGMDV	VK1-12.0	9	RASQGISSWLA	AASSLQS	QQASSFPPT
B1B-9-888	VH1-46.0	15	YTFTSYMH	IINPSGGSTY AQKFQG	ARGPTDSSGYLDMDV	VK3-15.0	9	RASQSVSSNLA	GASTRAT	QQAFNWPPT
B1B-9-889	VH4-39.0	13	GSISSSYYWG	SIYYSGSTYYNPSLKS	ARDVGWYTYFDL	VK3-15.0	9	RASQSVSSNLA	GASTRAT	QQAFNWPPT
B1B-9-433	VH4-39.5	13	GSISSSYYWG	SIYYSGSTYYNPSLKS	ARDAGYSAELFDY	VK3-11.0	9	RASQSVSSYLA	DASNRAT	QQSSAYPPT
B1B-9-445	VH1-46.4	12	YTFTSYMH	IINPSGGSTY AQKFQG	ARDVGQDYWFDL	VK3-15.8	9	RASQSVSSNLA	SASTRAT	QQYDNFPPT
B1B-9-470	VH3-07.0	12	FTFSSYWM	NIKQDGSSEKYVDSVKG	ARDAGIAWALDY	VK1-05.6	7	RASQSISSWLA	KASSLES	QHPHSWT
B1B-9-625	VH4-39.6	13	GSISSSYAWG	SIYYSGSTYYNPSLKS	ARDRGWYTYEVLDI	VK1-39.0	9	RASQSISSYLN	AASSLQS	QQSDTDPPPT
B1B-9-1264	VH1-46.0	13	YTFTSYMH	IINPSGGSTY AQKFQG	ARDGDSYAFDY	VK1-33.1	9	QASQDITNYLN	DASNLET	QQVDDYPT
B1B-9-1265	VH4-39.0	13	GSISSSYYWG	SIYYSGSTYYNPSLKS	ARDGRHYELFDY	VK1-12.0	9	RASQGISSWLA	AASSLQS	QQGNSFPPT
B1B-9-1266	VH1-46.0	13	YTFTSYMH	IINPSGGSTY AQKFQG	ARDHGWAIYGM DV	VK3-11.14	9	RASQSVSSYLA	DSSNRAT	QQRLNFPPT
B1B-9-1267	VH1-46.0	13	YTFTSYMH	IINPSGGSTY AQKFQG	ARDHGWAIYGM DV	VK4-01.0	9	KSSQSVLYSSNNKNYLA	WASTRES	QQHYVPFPT
B1B-9-1268	VH1-46.0	12	YTFTSYMH	IINPSGGSTY AQKFQG	ARDPPSWYVFDI	VK3-11.10	9	RASQSVSSYLA	DASNRAT	QQATVWPPT
B1B-9-1269	VH1-46.0	12	YTFTSYMH	IINPSGGSTY AQKFQG	ARDRGQYHFDL	VK1-12.0	9	RASQGISSWLA	AASSLQS	QQASSFPPT
B1B-9-1270	VH1-46.0	11	YTFTSYMH	IINPSGGSTY AQKFQG	ARDTGGAFFDI	VK3-11.0	9	RASQSVSSYLA	DASNRAT	QQSADFPPT
B1B-9-1271	VH1-46.0	11	YTFTSYMH	IINPSGGSTY AQKFQG	ARDTGGAFFDI	VK3-15.0	9	RASQSVSSNLA	GASTRAT	QQGFSFPPT
B1B-9-1272	VH1-46.0	11	YTFTSYMH	IINPSGGSTY AQKFQG	ARDTGGAFFDI	VK1-12.0	9	RASQGISSWLA	AASSLQS	QQASSFPPT
B1B-9-1273	VH1-46.0	11	YTFTSYMH	IINPSGGSTY AQKFQG	ARDTGGAFFDI	VK3-11.0	9	RASQSVSSYLA	DASNRAT	QQSANFPPT
B1B-9-1274	VH1-46.0	11	YTFTSYMH	IINPSGGSTY AQKFQG	ARDTGGAFFDI	VK1-12.0	9	RASQGISSWLA	AASSLQS	QQANSFPPT
B1B-9-1275	VH4-39.0	13	GSISSSYYWG	SIYYSGSTYYNPSLKS	ARDVGRTYELFDI	VK1-12.0	9	RASQGISSWLA	AASSLQS	QQANSLPPT
B1B-9-1276	VH4-39.0	13	GSISSSYYWG	SIYYSGSTYYNPSLKS	ARDVGRTYELFDI	VK1-12.0	9	RASQGISSWLA	AASSLQS	QQGNSFPPT
B1B-9-1277	VH1-46.0	25	YTFTSYMH	IINPSGGSTY AQKFQG	ARGGTGYYSGSRDGYHYHYGM DV	VK3-11.10	9	RASQSVSSYLA	DASNRAT	QQSANWPPT
B1B-9-1278	VH1-46.5	15	YTFTSYMH	IINPSGGSTY AQKFQG	ARGPGELGYLAFDI	VK3-15.0	9	RASQSVSSNLA	GASTRAT	QQHANFPPT
B1B-9-1279	VH1-46.0	15	YTFTSYMH	IINPSGGSTY AQKFQG	ARGPTDSSGYLDM DV	VK1-12.0	9	RASQGISSWLA	AASSLQS	QQASSFPPT
B1B-9-1280	VH1-46.5	13	YTFTSYMH	IINPSGGSTY AQKFQG	ARGPWYSYIYMDV	VK1-39.0	9	RASQSISSYLN	AASSLQS	QQAYSLPPT
B1B-9-1281	VH4-34.0	13	GSFSGYWWS	EIDHSGSTNYNPSLKS	ARTTRSKYYGMDV	VK1-05.6	9	RASQSISSWLA	KASSLES	QQAISLPPT
B1B-9-1282	VH1-46.5	15	YTFTSYMH	IINPSGGSTY AQKFQG	ARVPTYRYSYLAFFDI	VK3-15.0	9	RASQSVSSNLA	GASTRAT	QQHNHLPPT
B1B-9-1283	VH1-46.5	15	YTFTSYMH	IINPSGGSTY AQKFQG	ARVPTYRYSYLAFFDI	VK1-12.0	9	RASQGISSWLA	AASSLQS	QQASSFPPT
B1B-9-1284	VH1-46.5	15	YTFTSYMH	IINPSGGSTY AQKFQG	ARVPTYRYSYLAFFDI	VK3-15.11	9	RASQSVSSNLA	GASTRAT	QQHNHLPPT
B1B-9-1285	VH1-46.5	15	YTFTSYMH	IINPSGGSTY AQKFQG	ARVPTYRYSYLAFFDI	VK3-15.0	9	RASQSVSSNLA	GASTRAT	QQASNFPPT
B1B-9-1286	VH1-46.5	15	YTFTSYMH	IINPSGGSTY AQKFQG	ARVPTYRYSYLAFFDI	VK1-12.0	9	RASQGISSWLA	AASSLQS	QQASSFPPT
B1B-9-1287	VH4-39.3	16	GSISSSYYWG	SIYYSGSTYYNPSLKS	ARSPRHKVRGPNWFDP	VK3-20.0	8	RASQSVSSYLA	GASSRAT	QQYHLLPPT

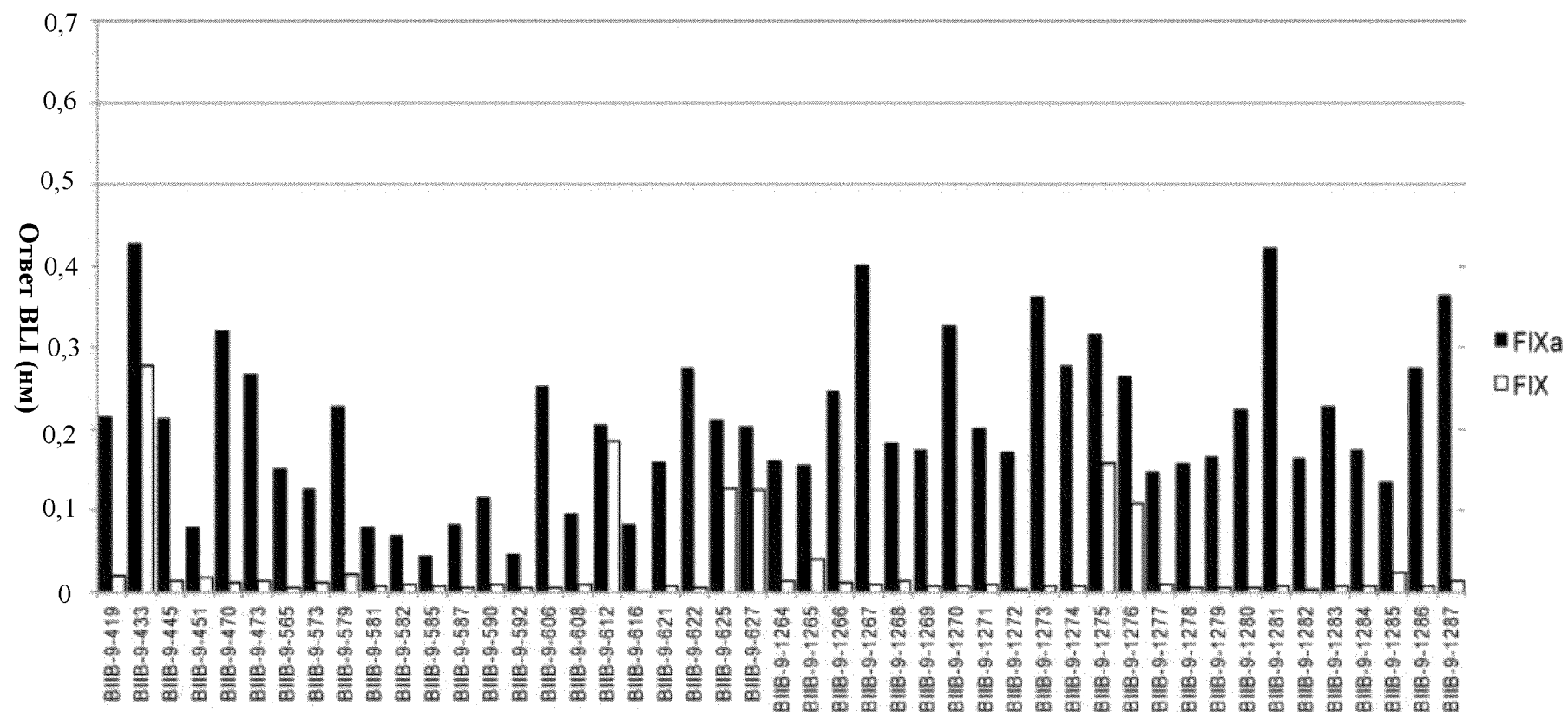
ФИГ. 3С

Антитело	НС зародышевого типа	Длина H-CDR3	H-CDR1	H-CDR2	H-CDR3	LC зародышевого типа	Длина L-CDR3	L-CDR1	L-CDR2	L-CDR3
B11B-9-397	VH4-0B.4	12	YSISSGYIWA	SIYHSGSTYYNPSLKS	ARDVWYVGGFDP	VK1-33.0	9	QASQDISNYLN	DASNLET	QQSDDHPPT
B11B-9-578	VH4-39.8	12	GSISSSYIWWG	SISYSGSTYYNPSLKS	ARDKYQDYSFDI	VK1-12.3	9	RASQGIDSWLA	AASSLQS	QQANFLPFT
B11B-9-631	VH1-46.0	11	YTFTSYYMH	IINPSGGSTSYAQKFQG	ARAENRGDYEA	VK1-12.4	9	RASQGISRWLA	AASSLQS	QQRTSFPLT
B11B-9-612	VH1-46.0	13	YTFTSYYMH	IINPSGGSTSYAQKFQG	ARDAGYHWYGM DV	VK3-11.2	9	RASQSVSRYLA	DASNRAT	QQSSLFPLT

ФИГ. 3D



ФИГ. 4А



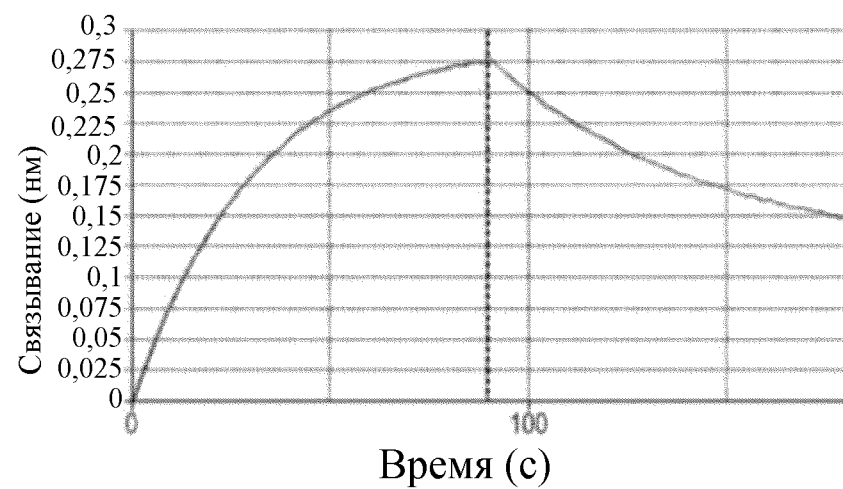
ФИГ. 4В

Антитело	KD для FIXa (M)	Антитело	KD для FIXa
ВІІВ-9-397	4,888E-09	ВІІВ-9-419	2,108E-08
ВІІВ-9-408	1,35962E-09	ВІІВ-9-433	1,641E-08
ВІІВ-9-602	2,56E-09	ВІІВ-9-445	2,02E-08
ВІІВ-9-605	8,63E-09	ВІІВ-9-451	8,76E-09
ВІІВ-9-607	6,57E-09	ВІІВ-9-470	1,964E-08
ВІІВ-9-471	9,114E-09	ВІІВ-9-473	1,725E-08
ВІІВ-9-472	8,99E-09	ВІІВ-9-565	1,58E-08
ВІІВ-9-475	5,927E-09	ВІІВ-9-573	8,58E-09
ВІІВ-9-477	8,635E-09	ВІІВ-9-579	1,13E-08
ВІІВ-9-479	5,83E-08	ВІІВ-9-581	1,29E-08
ВІІВ-9-480	7,508E-09	ВІІВ-9-582	1,42E-08
ВІІВ-9-558	1,10E-09	ВІІВ-9-585	1,24E-08
ВІІВ-9-414	1,665E-08	ВІІВ-9-587	1,18E-08
ВІІВ-9-415	1,44E-08	ВІІВ-9-590	1,13E-08
ВІІВ-9-416	2,985E-09	ВІІВ-9-592	2,17E-08
ВІІВ-9-425	5,458E-09	ВІІВ-9-606	1,60E-08
ВІІВ-9-439	1,557E-08	ВІІВ-9-608	1,14E-08
ВІІВ-9-440	3,986E-08	ВІІВ-9-612	1,40E-08
ВІІВ-9-446	1,751E-08	ВІІВ-9-616	1,68E-08
ВІІВ-9-452	1,168E-08	ВІІВ-9-621	1,67E-08
ВІІВ-9-460	2,015E-08	ВІІВ-9-622	1,80E-08
ВІІВ-9-461	4,306E-08	ВІІВ-9-625	1,13E-08
ВІІВ-9-465	1,978E-08	ВІІВ-9-627	2,33E-07
ВІІВ-9-564	1,74E-08	ВІІВ-9-1264	1,494E-08
ВІІВ-9-484	3,77E-08	ВІІВ-9-1265	5,977E-08
ВІІВ-9-469	1,328E-08	ВІІВ-9-1266	4,26E-08
ВІІВ-9-566	2,14E-08	ВІІВ-9-1267	1,155E-08
ВІІВ-9-567	2,06E-08	ВІІВ-9-1268	5,153E-08
ВІІВ-9-568	5,50E-09	ВІІВ-9-1269	4,508E-08
ВІІВ-9-569	7,05E-09	ВІІВ-9-1270	2,42E-08
ВІІВ-9-578	4,91E-09	ВІІВ-9-1271	4,448E-08
ВІІВ-9-588	1,65E-08	ВІІВ-9-1272	4,562E-08
ВІІВ-9-611	1,86E-08	ВІІВ-9-1273	2,087E-08
ВІІВ-9-615	2,32E-08	ВІІВ-9-1274	2,845E-08
ВІІВ-9-619	1,19E-08	ВІІВ-9-1275	2,22E-08
ВІІВ-9-629	2,56E-08	ВІІВ-9-1276	3,242E-08
ВІІВ-9-631	6,12E-08	ВІІВ-9-1277	5,881E-08
ВІІВ-9-626	1,66E-07	ВІІВ-9-1278	6,625E-08
ВІІВ-9-628	1,08E-07	ВІІВ-9-1279	4,088E-08
ВІІВ-9-882	2,312E-09	ВІІВ-9-1280	5,168E-08
ВІІВ-9-883	1,751E-08	ВІІВ-9-1281	1,679E-08
ВІІВ-9-884	1,789E-09	ВІІВ-9-1282	4,391E-08
ВІІВ-9-885	8,037E-10	ВІІВ-9-1283	3,705E-08
ВІІВ-9-886	3,076E-08	ВІІВ-9-1284	4,12E-08
ВІІВ-9-887	6,096E-09	ВІІВ-9-1285	6,017E-08
ВІІВ-9-888	6,558E-08	ВІІВ-9-1286	3,185E-08
ВІІВ-9-889	4,074E-08	ВІІВ-9-1287	6,687E-10

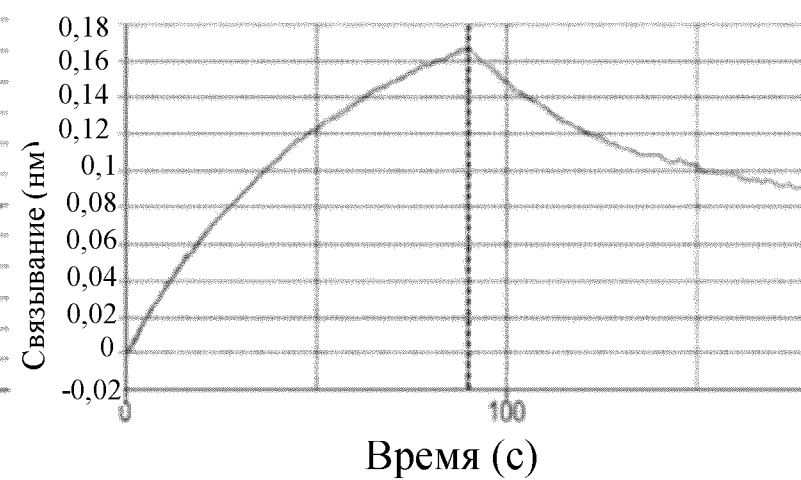
ФИГ. 5

ВІІВ-9-484

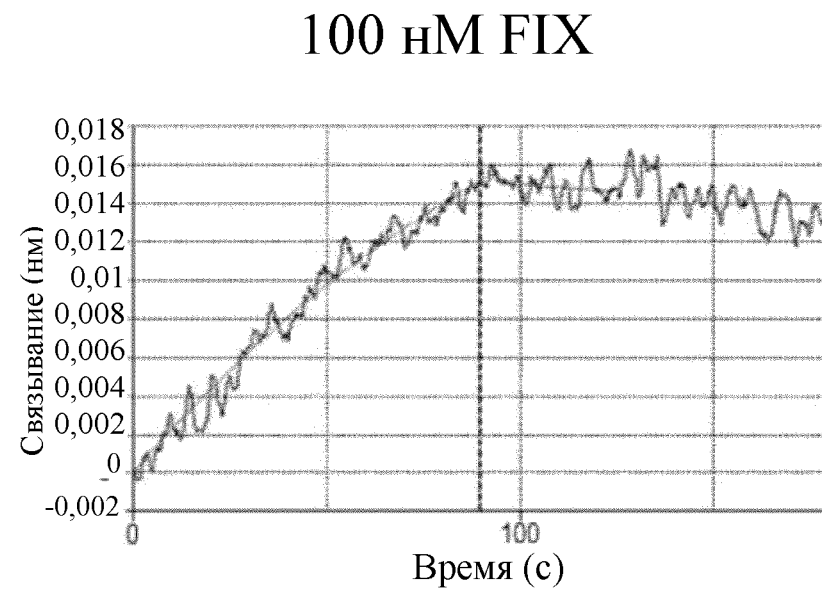
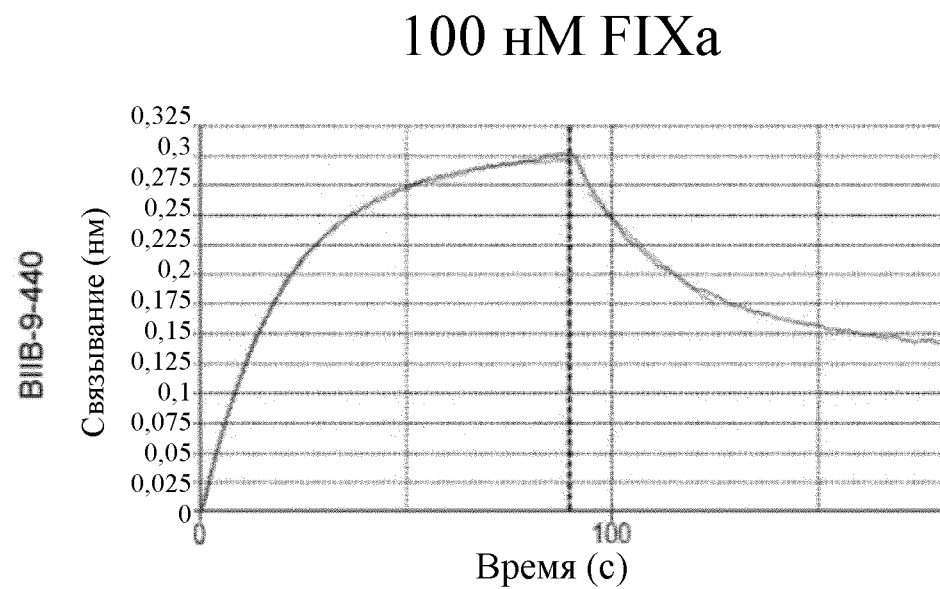
100 нМ FIXa



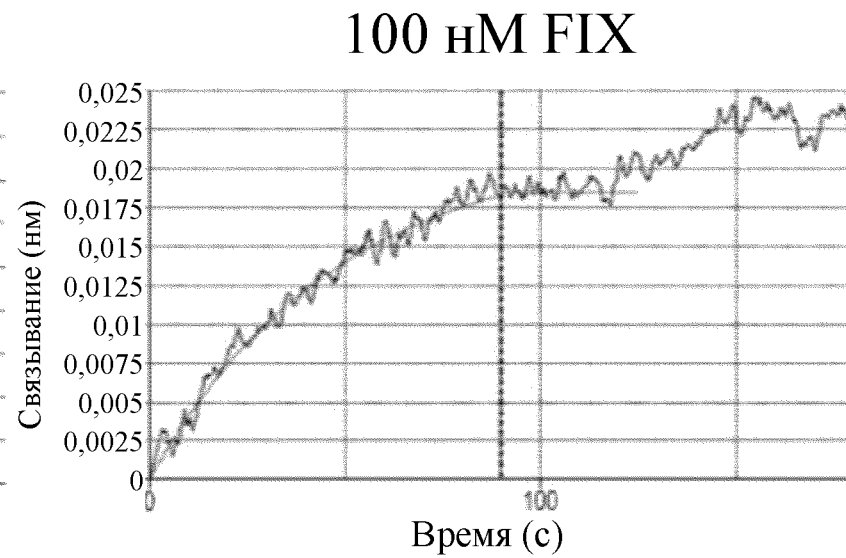
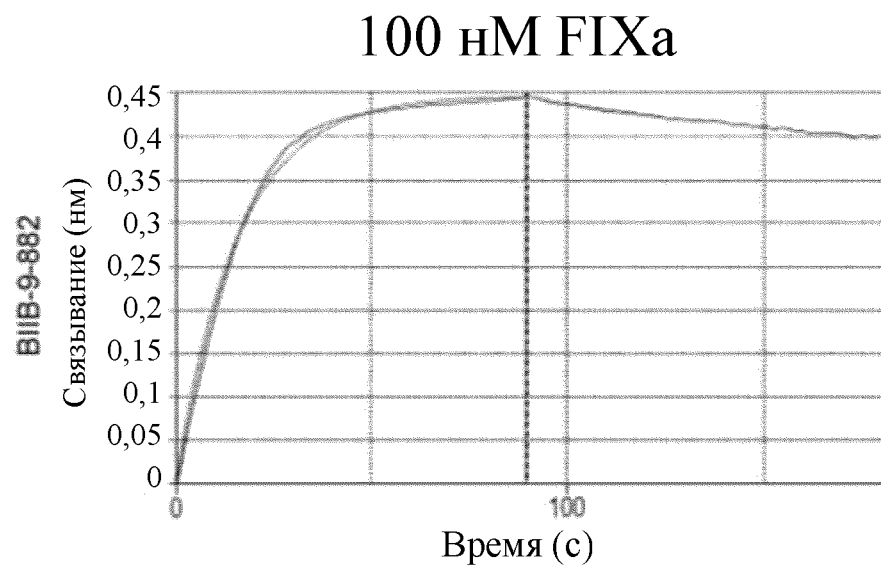
100 нМ FIX



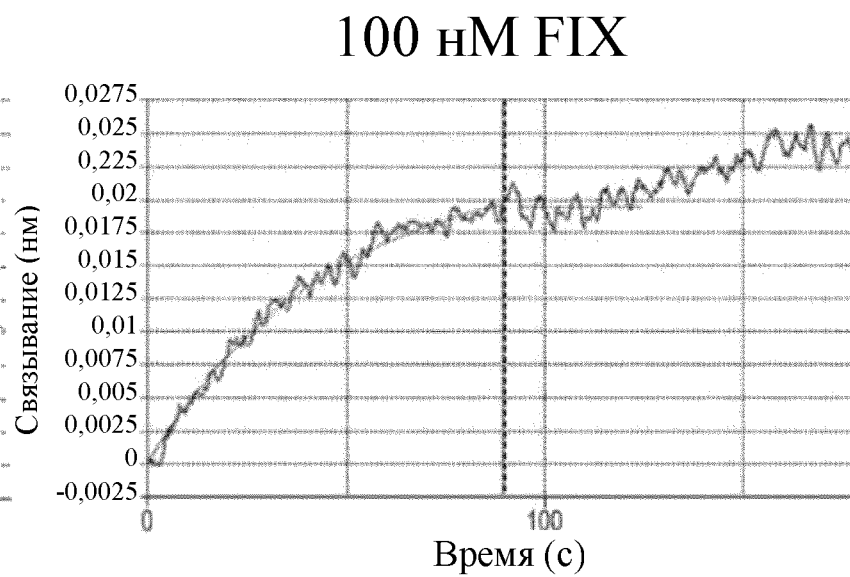
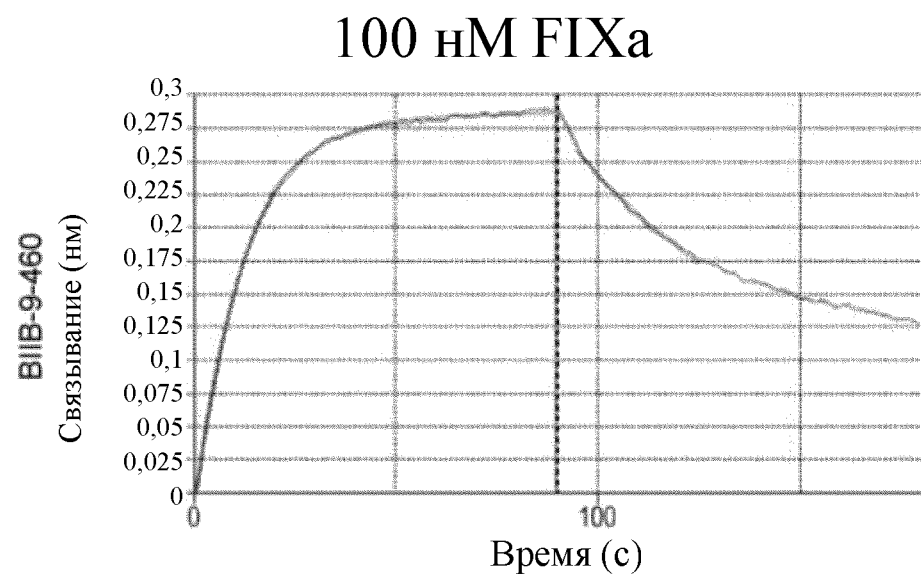
ФИГ. 6А



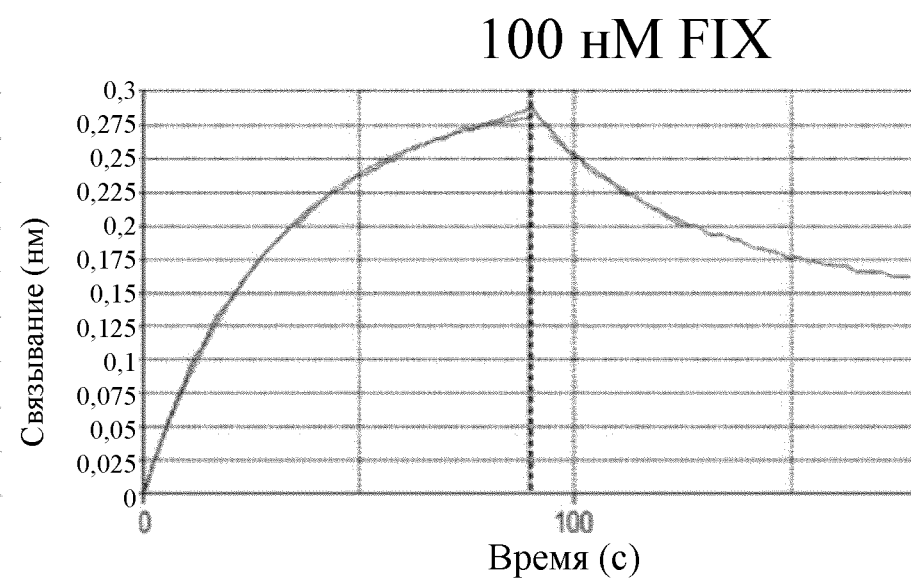
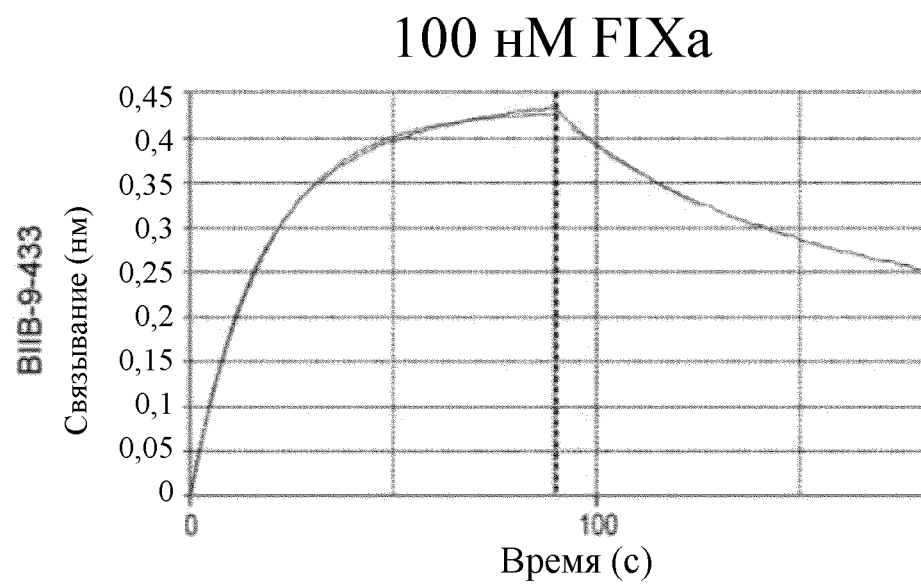
ФИГ. 6В



ФИГ. 6С



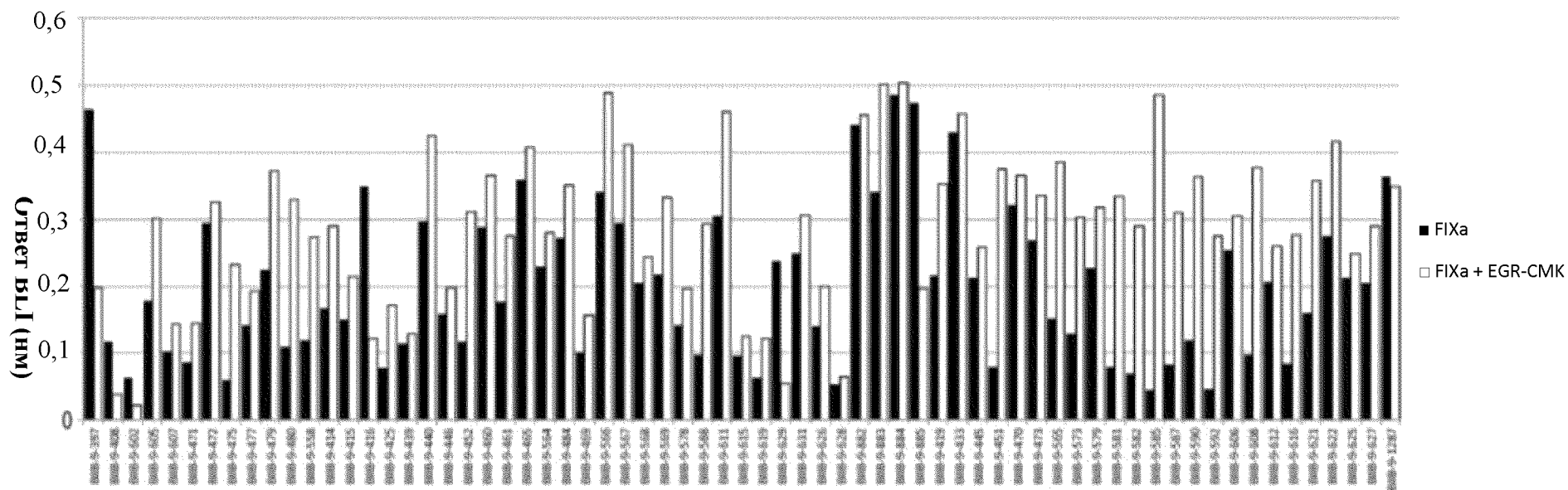
ФИГ. 6D



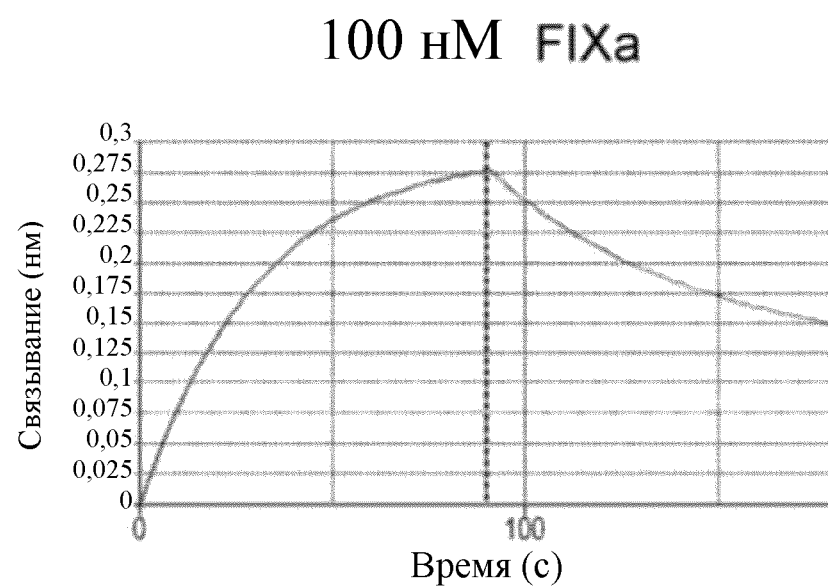
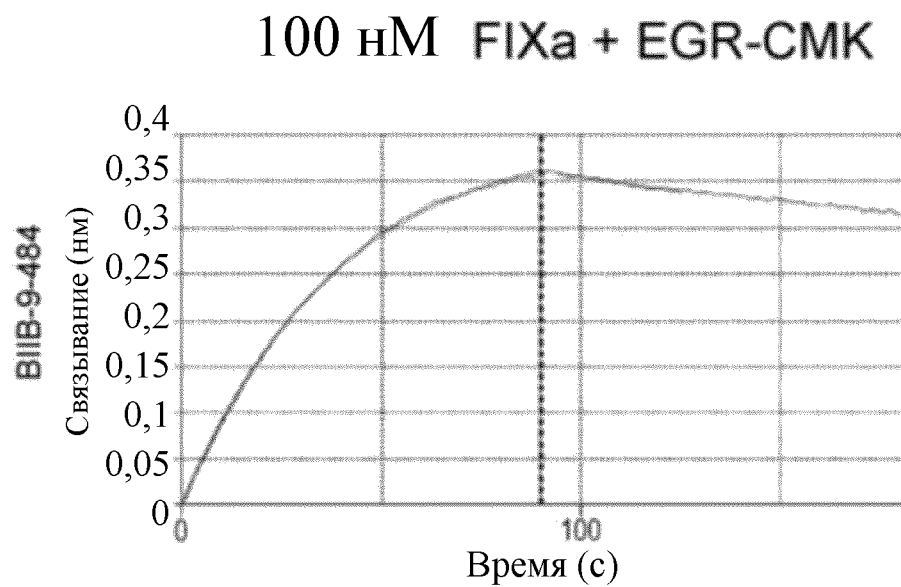
ФИГ. 6Е

Антитело	FIX	FIXa
ВІІВ-9-484	1,3E-07	3,8E-08
ВІІВ-9-440	н.о.	4,0E-08
ВІІВ-9-882	н.о.	2,3E-09
ВІІВ-9-460	н.о.	2,0E-08
ВІІВ-9-433	4,1E-08	1,6E-08

ФИГ. 6F

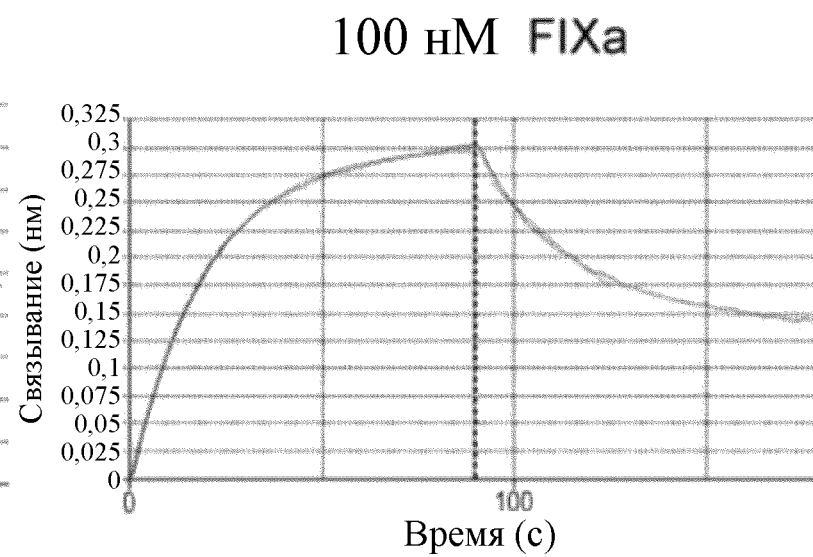
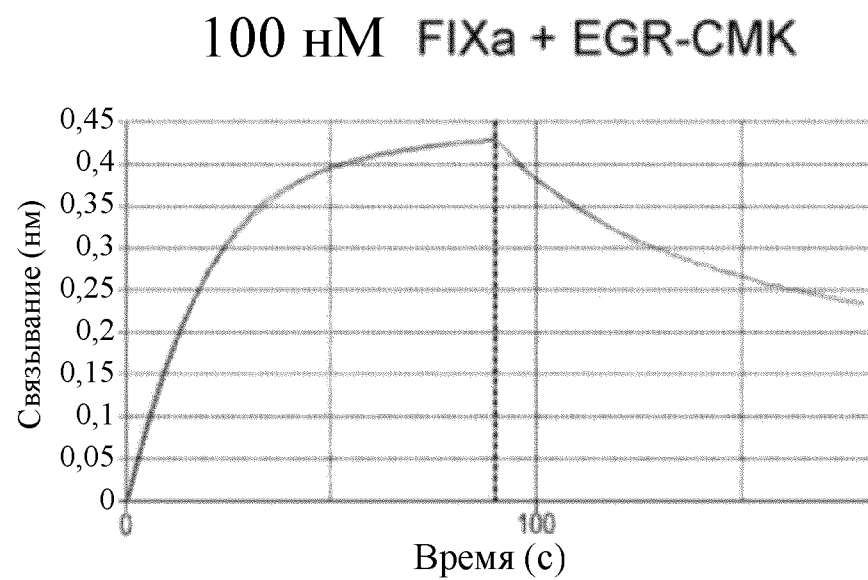


ФИГ. 7

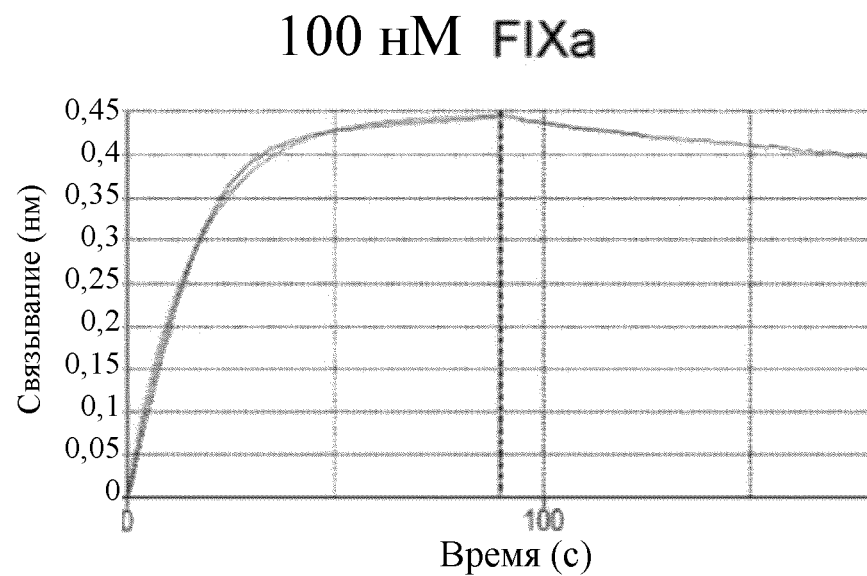
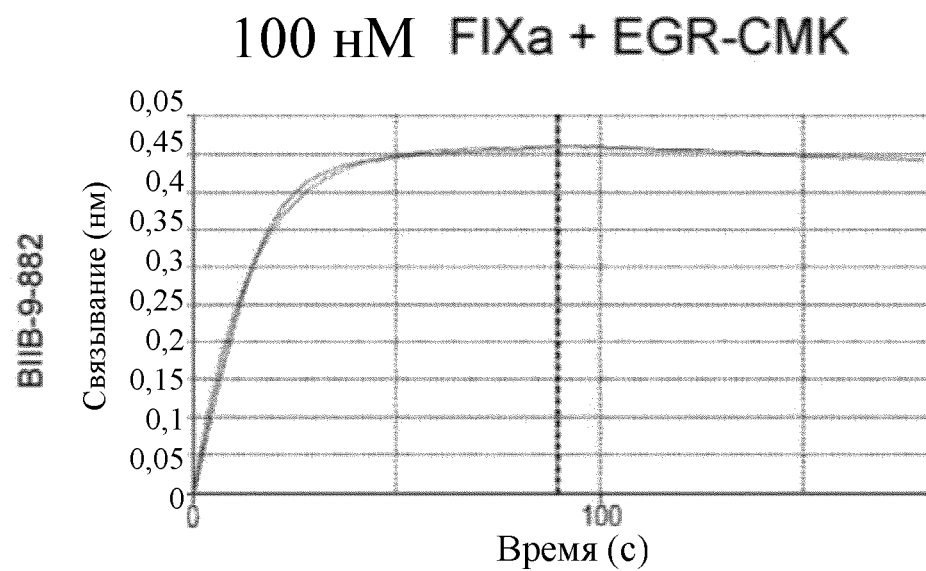


ФИГ. 8А

ВІІВ-9-440

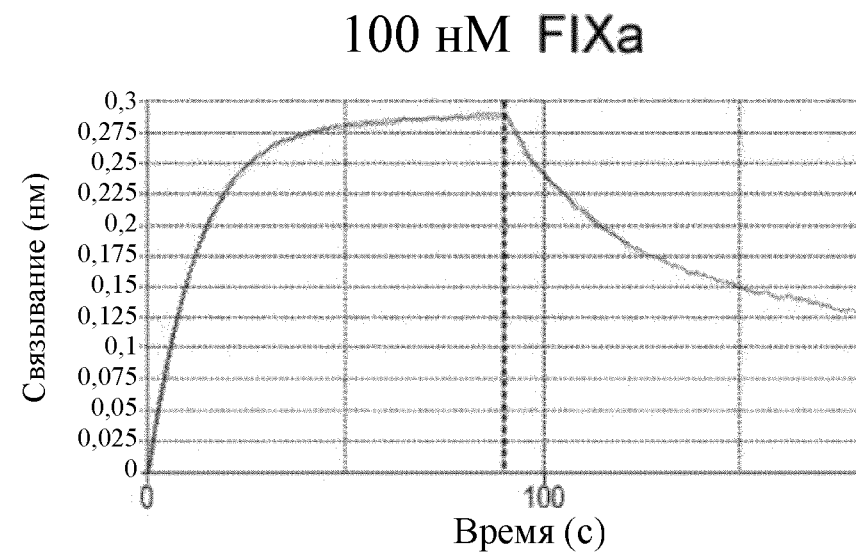
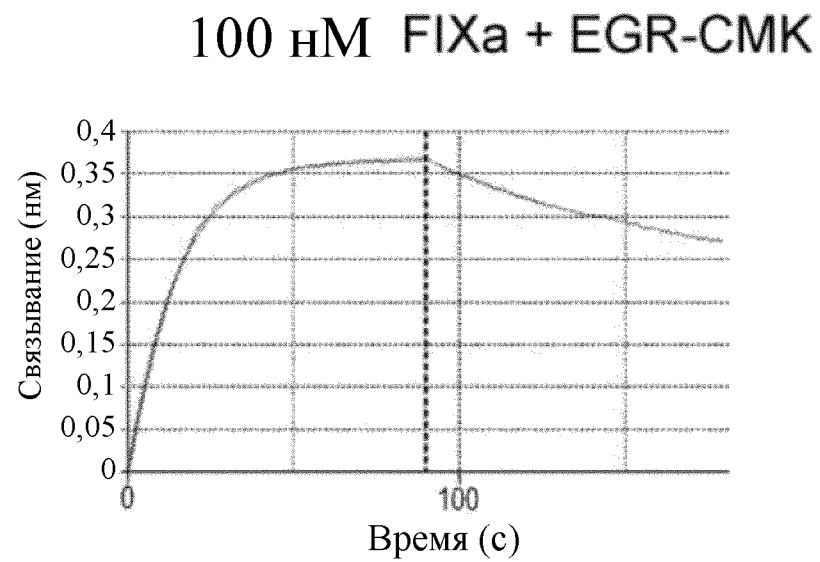


ФИГ. 8В

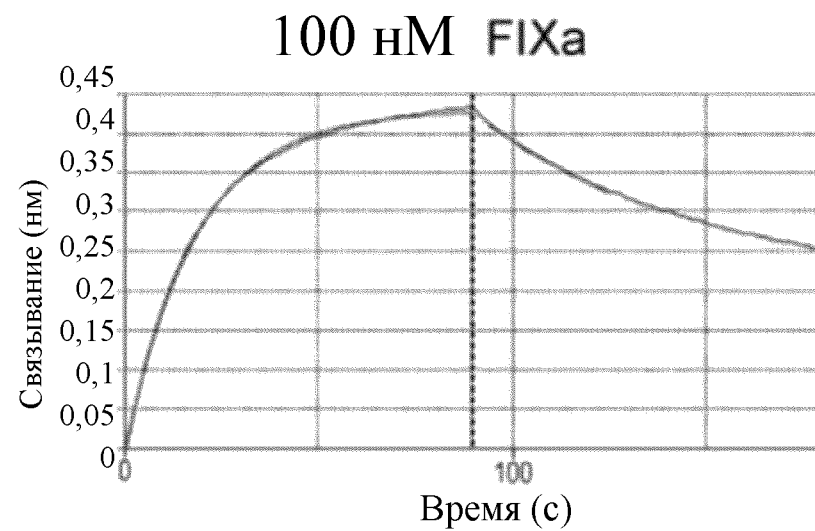
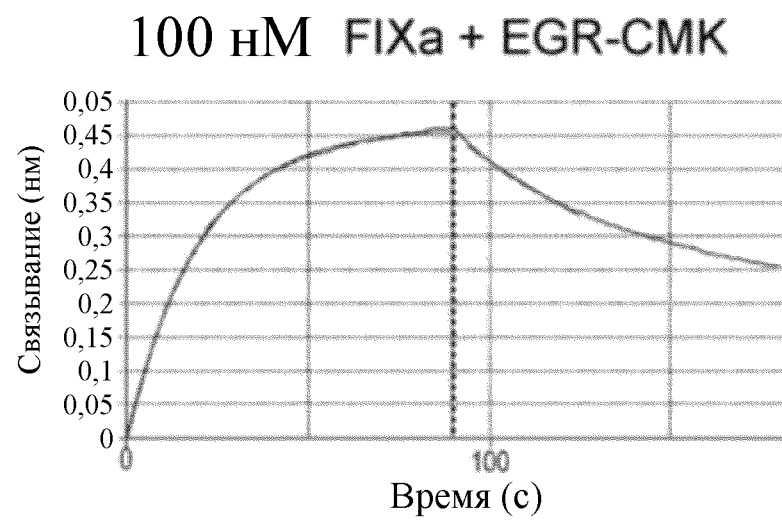


ФИГ. 8С

ВІІВ-9-460



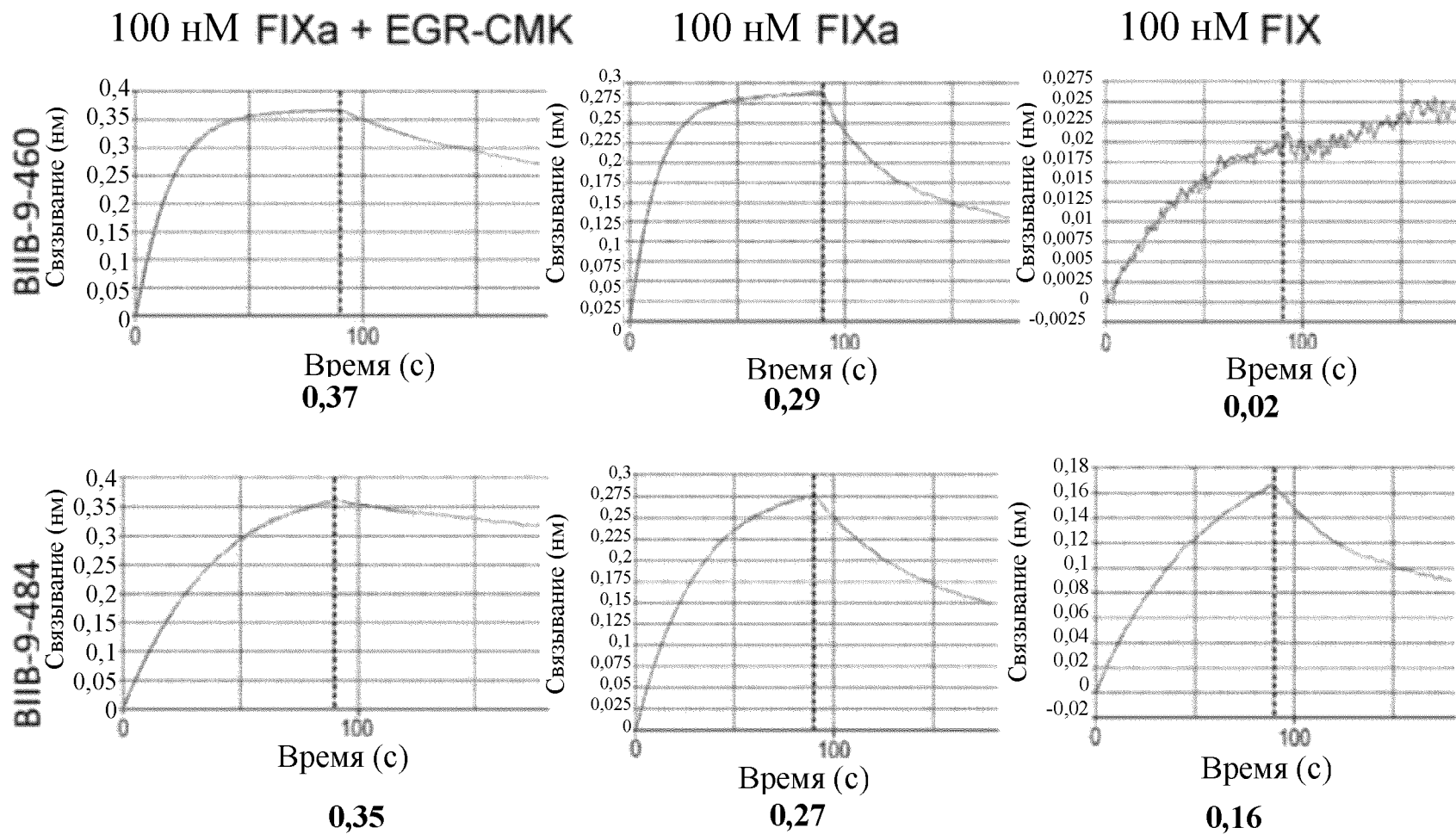
ФИГ. 8D



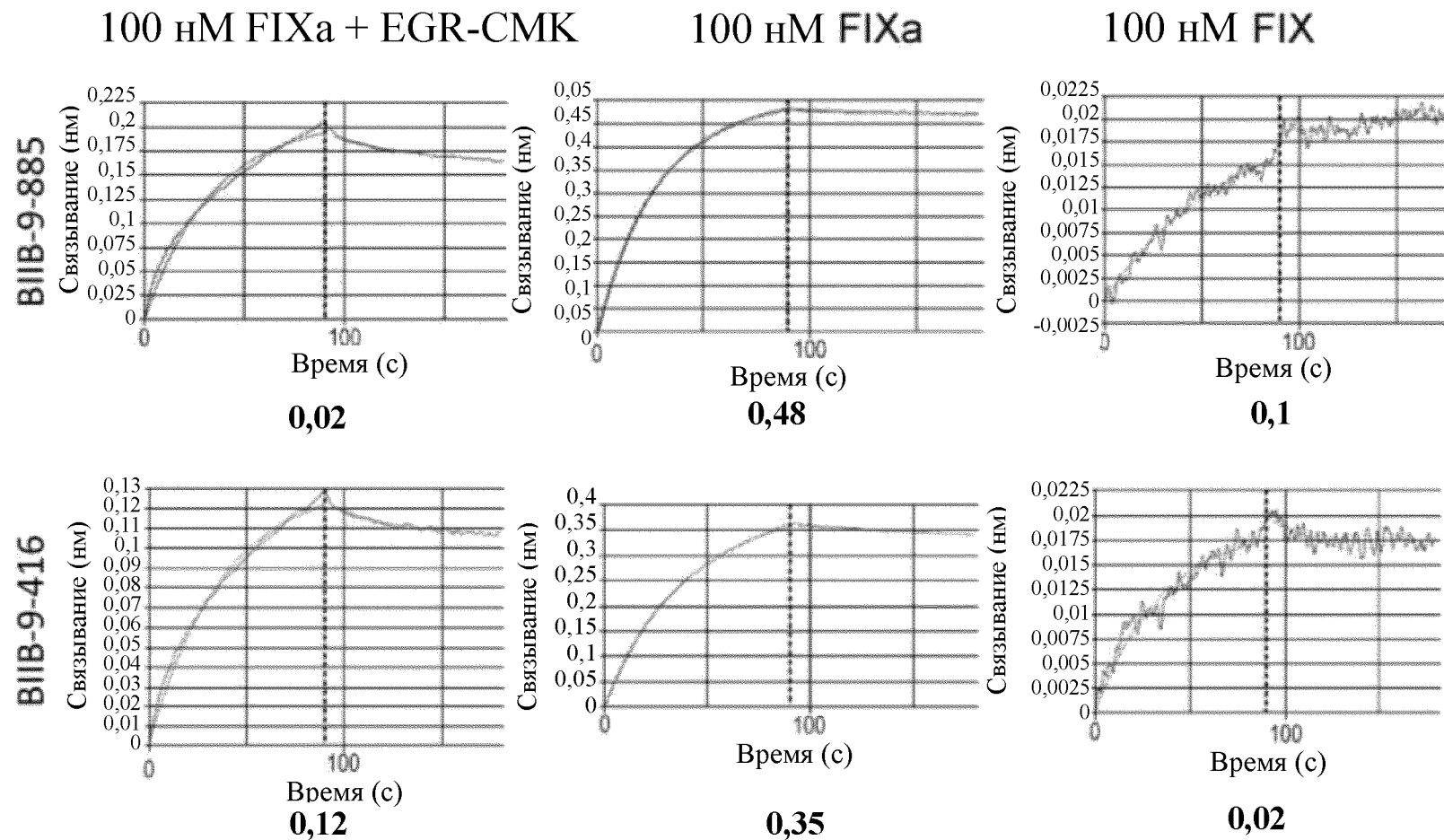
ФИГ. 8Е

Антитело	FIXa	FIXa+EGR-CMK
ВІІВ-9-484	3,8E-08	7,8E-09
ВІІВ-9-440	4,0E-08	2,3E-08
ВІІВ-9-882	2,3E-09	6,2E-10
ВІІВ-9-460	2,0E-08	6,8E-09
ВІІВ-9-433	1,64E-08	1,11E-08

ФИГ. 8F



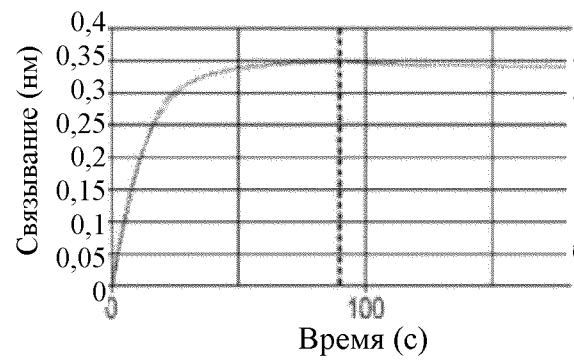
ФИГ. 9А



ФИГ. 9В

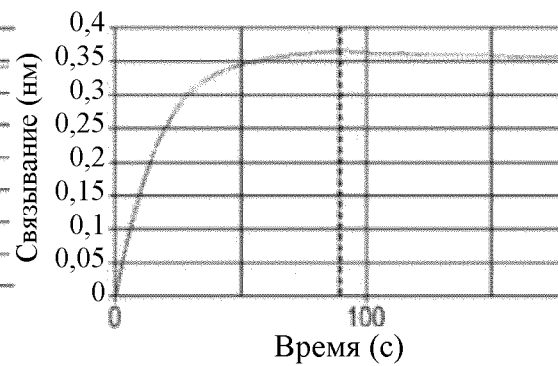
ВІІВ-9-1287

100 нМ FIXa + EGR-СМК



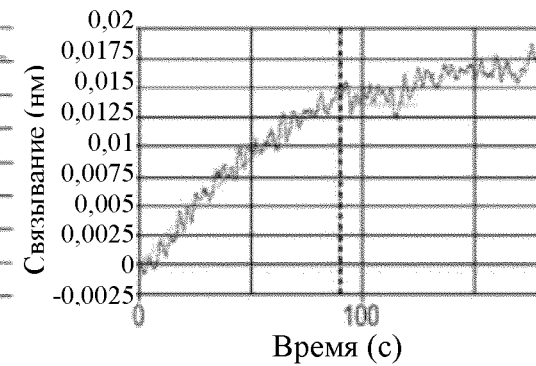
0,35

100 нМ FIXa



0,36

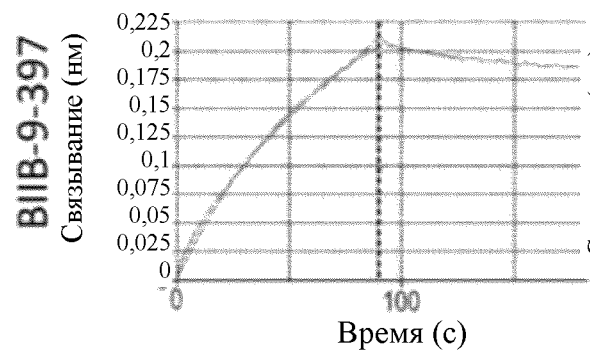
100 нМ FIX



0,01

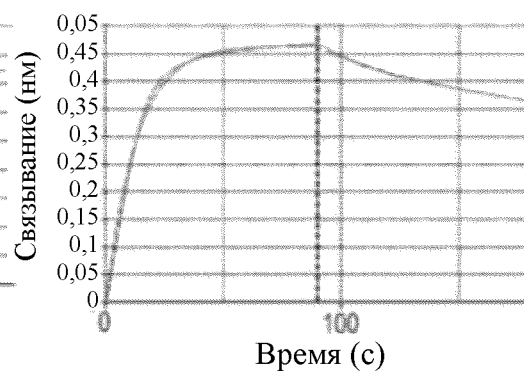
ФИГ. 9С

100 нМ FIXa + EGR-CMK



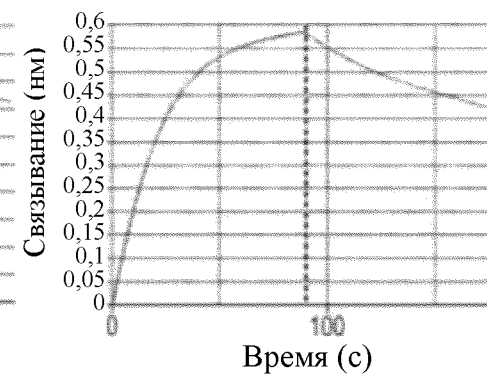
0,2

100 нМ FIXa



0,46

100 нМ FIX



0,58

ФИГ. 9D

КЛАСС I	КЛАСС II	КЛАСС III	КЛАСС IV
ВІІВ-9-605	ВІІВ-9-408	ВІІВ-9-607	ВІІВ-9-397
ВІІВ-9-475	ВІІВ-9-416	ВІІВ-9-471	ВІІВ-9-578
ВІІВ-9-477	ВІІВ-9-629	ВІІВ-9-472	ВІІВ-9-631
ВІІВ-9-479	ВІІВ-9-885	ВІІВ-9-439	ВІІВ-9-612
ВІІВ-9-480		ВІІВ-9-446	
ВІІВ-9-558		ВІІВ-9-568	
ВІІВ-9-414		ВІІВ-9-615	
ВІІВ-9-415		ВІІВ-9-628	
ВІІВ-9-425		ВІІВ-9-882	
ВІІВ-9-440		ВІІВ-9-884	
ВІІВ-9-452		ВІІВ-9-886	
ВІІВ-9-460		ВІІВ-9-887	
ВІІВ-9-461		ВІІВ-9-888	
ВІІВ-9-465		ВІІВ-9-889	
ВІІВ-9-564		ВІІВ-9-433	
ВІІВ-9-484		ВІІВ-9-445	
ВІІВ-9-469		ВІІВ-9-470	
ВІІВ-9-566		ВІІВ-9-625	
ВІІВ-9-567		ВІІВ-9-1264	
ВІІВ-9-569		ВІІВ-9-1265	
ВІІВ-9-588		ВІІВ-9-1266	
ВІІВ-9-611		ВІІВ-9-1267	
ВІІВ-9-619		ВІІВ-9-1268	
ВІІВ-9-626		ВІІВ-9-1269	
ВІІВ-9-883		ВІІВ-9-1270	
ВІІВ-9-419		ВІІВ-9-1271	
ВІІВ-9-451		ВІІВ-9-1272	
ВІІВ-9-473		ВІІВ-9-1273	
ВІІВ-9-565		ВІІВ-9-1274	
ВІІВ-9-573		ВІІВ-9-1275	
ВІІВ-9-579		ВІІВ-9-1276	
ВІІВ-9-581		ВІІВ-9-1277	
ВІІВ-9-582		ВІІВ-9-1278	
ВІІВ-9-585		ВІІВ-9-1279	
ВІІВ-9-587		ВІІВ-9-1280	
ВІІВ-9-590		ВІІВ-9-1281	
ВІІВ-9-592		ВІІВ-9-1282	
ВІІВ-9-606		ВІІВ-9-1283	
ВІІВ-9-608		ВІІВ-9-1284	
ВІІВ-9-616		ВІІВ-9-1285	
ВІІВ-9-621		ВІІВ-9-1286	
ВІІВ-9-622		ВІІВ-9-1287	
ВІІВ-9-627			
ВІІВ-9-1335			
ВІІВ-9-1336			

Антитело	Макс. дл. волны (нм)	Антитело	Макс. дл. волны
ВІІВ-9-397	535,35	ВІІВ-9-419	529,42
ВІІВ-9-408	529,98	ВІІВ-9-433	547,09
ВІІВ-9-605	530,23	ВІІВ-9-445	529,71
ВІІВ-9-607	527,53	ВІІВ-9-451	528,87
ВІІВ-9-471	528,56	ВІІВ-9-470	529,13
ВІІВ-9-472	527,22	ВІІВ-9-473	529,45
ВІІВ-9-475	529,98	ВІІВ-9-565	526,56
ВІІВ-9-477	529,54	ВІІВ-9-573	528,68
ВІІВ-9-479	527,16	ВІІВ-9-579	528,65
ВІІВ-9-480	528,55	ВІІВ-9-581	529,58
ВІІВ-9-558	530,68	ВІІВ-9-582	530,31
ВІІВ-9-414	529,34	ВІІВ-9-585	529,30
ВІІВ-9-415	528,47	ВІІВ-9-587	530,10
ВІІВ-9-416	528,61	ВІІВ-9-590	527,64
ВІІВ-9-425	529,81	ВІІВ-9-592	527,74
ВІІВ-9-439	530,13	ВІІВ-9-606	529,53
ВІІВ-9-440	529,96	ВІІВ-9-608	528,48
ВІІВ-9-446	528,74	ВІІВ-9-612	528,48
ВІІВ-9-452	527,77	ВІІВ-9-616	529,50
ВІІВ-9-460	529,05	ВІІВ-9-621	529,01
ВІІВ-9-461	529,90	ВІІВ-9-622	528,39
ВІІВ-9-465	530,09	ВІІВ-9-625	528,86
ВІІВ-9-564	529,70	ВІІВ-9-627	528,83
ВІІВ-9-484	529,29	ВІІВ-9-1264	528,16
ВІІВ-9-469	529,31	ВІІВ-9-1265	527,57
ВІІВ-9-566	536,21	ВІІВ-9-1266	530,96
ВІІВ-9-567	535,09	ВІІВ-9-1267	528,97
ВІІВ-9-568	527,97	ВІІВ-9-1268	528,52
ВІІВ-9-569	528,49	ВІІВ-9-1269	528,45
ВІІВ-9-578	529,38	ВІІВ-9-1270	529,30
ВІІВ-9-588	528,46	ВІІВ-9-1271	529,21
ВІІВ-9-611	530,05	ВІІВ-9-1272	529,29
ВІІВ-9-615	530,08	ВІІВ-9-1273	529,39
ВІІВ-9-619	528,84	ВІІВ-9-1274	528,93
ВІІВ-9-629	529,53	ВІІВ-9-1275	532,92
ВІІВ-9-631	529,97	ВІІВ-9-1276	528,25
ВІІВ-9-626	529,94	ВІІВ-9-1277	528,84
ВІІВ-9-628	529,24	ВІІВ-9-1278	516,04
ВІІВ-9-882	530,24	ВІІВ-9-1279	529,61
ВІІВ-9-883	529,37	ВІІВ-9-1280	528,38
ВІІВ-9-884	529,79	ВІІВ-9-1281	532,96
ВІІВ-9-885	528,66	ВІІВ-9-1282	529,96
ВІІВ-9-886	529,80	ВІІВ-9-1283	530,83
ВІІВ-9-887	529,42	ВІІВ-9-1284	529,95
ВІІВ-9-888	529,73	ВІІВ-9-1285	533,96
ВІІВ-9-889	527,79	ВІІВ-9-1286	530,97
		ВІІВ-9-1287	529,92

Антитело	НС зародышево го типа	Длина H-CDR3	H-CDR1	H-CDR2	H-CDR3	LC зародышево го типа	Длина L-CDR3	L-CDR1	L-CDR2	L-CDR3
BIB-12-891	VH1-46.4	14	YTFTSYYIH	IINPSGGSTSYAQKFQG	ARASITRGLGAFDI	VK4-01.0	9	RSSQSVLYSSNNKNYLA	WASTRES	QQYINPFPPT
BIB-12-892	VH1-46.0	14	YTFTSYYMH	IINPSGGSTSYAQKFQG	ARGLGRRTPTAFDI	VK3-11.0	9	RASQSVSSYLA	DASNRAT	QQRIINLPPT
BIB-12-893	VH1-46.5	16	YTFTSYYMV	IINPSGGSTSYAQKFQG	ARDPGRRQYSFYGMQV	VK1-12.10	9	RASQGISSWLA	AASSLOS	QQAAAFPPPT
BIB-12-895	VH1-46.0	13	YTFTSYYMH	IINPSGGSTSYAQKFQG	ARGGGYKSRGIDY	VK1-12.0	9	RASQGISSWLA	AASSLOS	QQASSFPPT
BIB-12-896	VH1-46.0	13	YTFTSYYMH	IINPSGGSTSYAQKFQG	ARGLGGRRGFDI	VK1-12.0	9	RASQGISSWLA	AASSLOS	QQANSFPPT
BIB-12-897	VH4-39.0	14	GSISSSYYWG	SYYSGSTYYNPSLKS	AREGRYYGGWFDP	VK3-20.0	9	RASQSVSSYLA	GASSRAT	QQDGNYPPT
BIB-12-898	VH1-46.9	12	YTFTSYYMH	IINPSGGSTSYAQKFQG	ARGDRMLRAFDI	VK1-05.12	9	RASQAISWLA	DASSLES	QQVNRFPPT
BIB-12-899	VH1-46.0	14	YTFTSYYMH	IINPSGGSTSYAQKFQG	ARGPRTSSPIYFDI	VK4-01.0	9	RSSQSVLYSSNNKNYLA	WASTRES	QQSYTLFPPT
BIB-12-900	VH1-46.8	15	YTFTSYYMH	IINPSGGSTSYAQKFQG	ARSGGMFDRELGMQV	VK1-05.6	8	RASQGISSWLA	KASSLES	QQYRSYPT
BIB-12-901	VH1-46.6	15	YTFTSYYMS	IINPSGGSTSYAQKFQG	ARSRRRPSFYGMQV	VK3-11.0	9	RASQSVSSYLA	DASNRAT	QQSANFPPT
BIB-12-902	VH1-46.8	15	YTFTSYYMH	IINPSGGSTSYAQKFQG	ARGGPRRAYSWYFDY	VK4-01.20	9	RSSQSVLYSSNNKNYLA	WASTRES	QQSFSTPPT
BIB-12-903	VH1-46.0	13	YTFTSYYMH	IINPSGGSTSYAQKFQG	ARDLGYTAGAFDY	VK3-11.0	9	RASQSVSSYLA	DASNRAT	QQRANWPPPT
BIB-12-904	VH3-30.0	11	FTFSSYGMH	VISYDGSNKYYADSVKG	ARGSGRSYHY	VK3-15.0	9	RASQSVSSNLA	GASTRAT	QQAFNWPPT
BIB-12-905	VH3-30.0	9	FTFSSYGMH	VISYDGSNKYYADSVKG	AKGGTYLDT	VK3-20.1	9	RASQSVSSYLA	GASSRAT	QQYGRFPPT
BIB-12-906	VH3-30.0	9	FTFSSYGMH	VISYDGSNKYYADSVKG	AKSSRHFDY	VK3-11.0	9	RASQSVSSYLA	DASNRAT	QQSSDWPPPT
BIB-12-907	VH4-08.4	11	YSISSGYTWA	SYHSGSTYYNPSLKS	ARESGMSGAY	VK2-28.1	9	RSSQSLLYSNGYNYLD	LGSNRAS	MQRLGLPPT
BIB-12-908	VH3-30.0	9	FTFSSYGMH	VISYDGSNKYYADSVKG	AKGPRGMQV	VK1-12.15	9	RASQGISSWLA	GASSLOS	QQGSSLPPT
BIB-12-909	VH3-30.0	12	FTFSSYGMH	VISYDGSNKYYADSVKG	AKGKHRRSFDI	VK3-11.0	9	RASQSVSSYLA	DASNRAT	QQLSQWPPPT
BIB-12-910	VH4-31.5	14	GSISGGYYWS	SYYSGSTYYNPSLKS	ARGPLQRQWYFDI	VK1-39.0	9	RASQSISSYLN	AASSLOS	QQLSHTPPT
BIB-12-911	VH3-30.0	8	FTFSSYGMH	VISYDGSNKYYADSVKG	ARGRGMQV	VK3-11.0	9	RASQSVSSYLA	DASNRAT	QQRSNFPPT
BIB-12-912	VH3-30.0	11	FTFSSYGMH	VISYDGSNKYYADSVKG	AKSGRGYDI	VK3-15.0	9	RASQSVSSNLA	GASTRAT	QQFHNFPPPT
BIB-12-913	VH1-18.0	8	YTFTSYGIS	WISAYNGNTNYAQKLQG	ARGGVSRF	VK3-15.0	10	RASQSVSSNLA	GASTRAT	QQYAPYPLT
BIB-12-914	VH1-46.0	12	YTFTSYYMH	IINPSGGSTSYAQKFQG	ARAPRYGTMDV	VK1-39.0	9	RASQSISSYLN	AASSLOS	QQGYNTPLT
BIB-12-915	VH4-39.5	10	GSISSSYYWG	SYYSGSTYYNPSLKS	ARYVGGYANP	VK2-28.5	9	RSSQSLLYSNGYNYLD	LASNRRAS	MQARQRPWT
BIB-12-916	VH1-46.0	14	YTFTSYYMH	IINPSGGSTSYAQKFQG	ARGGRQKATRYVDV	VK1-39.0	9	RASQSISSYLN	AASSLOS	QQLATPPT
BIB-12-917	VH5-51.1	13	YSFTYYWG	IYFGDSOTRYSPFQG	ARGRFPRGRFDY	VK3-15.0	9	RASQSVSSNLA	GASTRAT	QQFLNHPPT
BIB-12-918	VH3-30.0	11	FTFSSYGMH	VISYDGSNKYYADSVKG	AKSLGGRSFDI	VK1-39.3	9	RASQSISSYLN	AASSLOS	QQFSLPPT
BIB-12-919	VH1-46.7	15	YTFTSYYMH	IINPSGGSTSYAQKFQG	ARGANAYGRRYADY	VK1-05.6	8	RASQGISSWLA	KASSLES	QQVSSYPT
BIB-12-920	VH1-18.8	10	YTFTSYGIS	WISPYNGNTNYAQKLQG	ARGSGHTTMF	VK3-15.8	9	RASQSVSSNLA	SASTRAT	QQANAYPPT
BIB-12-921	VH3-30.0	13	FTFSSYGMH	VISYDGSNKYYADSVKG	AKVDRGTAFDP	VK1-12.4	9	RASQGISSWLA	AASSLOS	QQGNVFPPT
BIB-12-922	VH1-46.0	9	YTFTSYYMH	IINPSGGSTSYAQKFQG	ARRGRAGN	VK2-28.0	9	RSSQSLLYSNGYNYLD	LGSNRAS	MQALQTPPT
BIB-12-923	VH1-46.0	13	YTFTSYYMH	IINPSGGSTSYAQKFQG	ARGAELYQRAFDI	VK1-05.6	9	RASQGISSWLA	KASSLES	QQFKSLPPT
BIB-12-924	VH3-30.0	12	FTFSSYGMH	VISYDGSNKYYADSVKG	AKGKSSERGLNP	VK1-12.0	9	RASQGISSWLA	AASSLOS	QQGNFPPT
BIB-12-926	VH1-46.0	14	YTFTSYYMH	IINPSGGSTSYAQKFQG	ARDGRMARGASPDY	VK3-15.0	9	RASQSVSSNLA	GASTRAT	QQHSPWPPPT
BIB-12-927	VH1-46.6	14	YTFTSYYMS	IINPSGGSTSYAQKFQG	ARDSGRKRYYMDV	VK3-15.0	9	RASQSVSSNLA	GASTRAT	QQFNLWPPPT
BIB-12-928	VH3-30.0	9	FTFSSYGMH	VISYDGSNKYYADSVKG	AKGGTYLDT	VK3-20.1	9	RASQSVSSYLA	GASSRAT	QQYVFPPT
BIB-12-929	VH1-46.0	12	YTFTSYYMH	IINPSGGSTSYAQKFQG	ARDQGYRSFDI	VK4-01.20	9	RSSQSVLYSSNNKNYLA	WASTRES	QQYSLPPT
BIB-12-930	VH1-46.0	13	YTFTSYYMH	IINPSGGSTSYAQKFQG	ARVQKATLLFQH	VK4-01.4	9	RSSQSVLYSSNNKNYLA	WASTRES	QQYFLPPT
BIB-12-931	VH1-46.6	17	YTFTSYYMS	IINPSGGSTSYAQKFQG	ARDPYQIEGPPYYMDV	VK3-15.0	9	RASQSVSSNLA	GASTRAT	QQAAWPPWT
BIB-12-932	VH3-30.0	13	FTFSSYGMH	VISYDGSNKYYADSVKG	ARLGYRGASAFDI	VK1-39.0	8	RASQSISSYLN	AASSLOS	QQSHAPPT
BIB-12-933	VH3-30.0	11	FTFSSYGMH	VISYDGSNKYYADSVKG	ARLPRTGTAY	VK3-20.0	9	RASQSVSSYLA	GASSRAT	QQYRSPT
BIB-12-934	VH3-30.0	13	FTFSSYGMH	VISYDGSNKYYADSVKG	ARESGGHSYGMQV	VK3-15.10	9	RASQSVSSNLA	GASTRAT	QQFNQHPPT
BIB-12-935	VH3-30.0	13	FTFSSYGMH	VISYDGSNKYYADSVKG	ARELEYGHYGMQV	VK3-20.5	9	RASQSVSSYLA	GASSRAT	QQYSSPPT
BIB-12-936	VH3-23.0	14	FTFSSYAMS	AISGGGSTYYADSVKG	AKDGCWYAYGMQV	VK3-15.0	9	RASQSVSSNLA	GASTRAT	QQSHNLPPPT
BIB-12-937	VH1-46.0	14	YTFTSYYMH	IINPSGGSTSYAQKFQG	ARPTRMLRSYGMQV	VK2-28.0	9	RSSQSLLYSNGYNYLD	LGSNRAS	MQERQTPPT

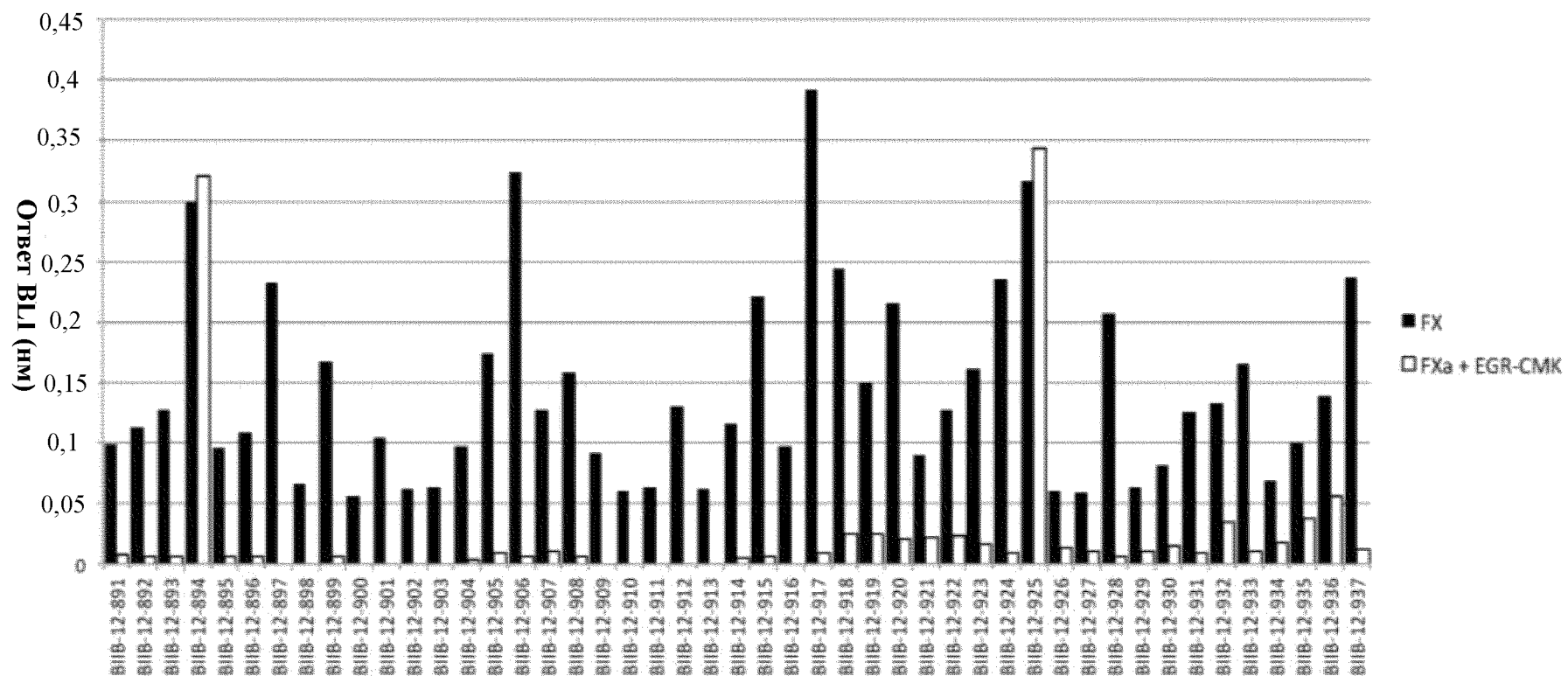
ФИГ. 12А

Антигено	НС зародышевого типа	Длина H-CDR3	H-CDR1	H-CDR2	H-CDR3	LC зародышево го типа	Длина L-CDR3	L-CDR1	L-CDR2	L-CDR3
BIB-12-1288	VH1-46.0	19	YFTFSYYMH	IINPSGGSTSYAQKFQG	ARGGANDYGSRRWWYFDL	VK4-01.0	9	KSSQSVLYSSNNKNYLA	WASTRES	QQSFNTPT
BIB-12-1289	VH1-46.8	18	YFTFSYYMH	IINPGGGSTSYAQKFQG	ARGPPRTYATGSHNWFD	VK4-01.0	9	KSSQSVLYSSNNKNYLA	WASTRES	QQYASPT
BIB-12-1290	VH1-46.8	13	YFTFSYYMH	IINPGGGSTSYAQKFQG	AREGGRYVRGMDV	VK1-12.0	9	RASQGISSWLA	AASSLOS	QQGFSPPT
BIB-12-1291	VH1-46.0	13	YFTFSYYMH	IINPSGGSTSYAQKFQG	ARSRRMVVGYFDL	VK3-11.0	9	RASQSVSSYLA	DASNRA	QQRLNPLT
BIB-12-1292	VH1-46.4	14	YFTFSYYH	IINPSGGSTSYAQKFQG	ARDPGRQSSGFQY	VK3-11.14	9	RASQSVSSYLA	DASNRA	QQRLNFPPT
BIB-12-1293	VH1-46.0	13	YFTFSYYMH	IINPSGGSTSYAQKFQG	ARGSGGKHRLDV	VK1-12.0	9	RASQGISSWLA	AASSLOS	QQANFPPT
BIB-12-1294	VH1-46.0	12	YFTFSYYMH	IINPSGGSTSYAQKFQG	ARGTRSSADMV	VK1-05.6	9	RASQGISSWLA	KASSLES	QQVNTFPPT
BIB-12-1295	VH1-46.5	17	YFTFSYYMV	IINPSGGSTSYAQKFQG	ARVGGATTGKGYGMDV	VK1-12.7	9	RASQGISSWLA	AASNLOS	QQAISLPT
BIB-12-1296	VH3-23.2	15	FTFSSYAM5	ASGSGGSTYYADSVKG	AKGPPHYIYLYFDL	VK3-20.0	9	RASQSVSSYLA	GASTRAT	QQYADSPPT
BIB-12-1297	VH3-30.0	14	FTFSSYGMH	VISYDGSNKYYADSVKG	ARGGGTHRRSMDV	VK3-11.2	9	RASQSVSSYLA	DASNRA	QQGNWPPPT
BIB-12-1298	VH3-30.0	11	FTFSSYGMH	VISYDGSNKYYADSVKG	AKGGSDRRVGS	VK1-12.0	9	RASQGISSWLA	AASSLOS	QQTNLPLT
BIB-12-1299	VH3-30.0	11	FTFSSYGMH	VISYDGSNKYYADSVKG	ARGGSRAYVY	VK3-15.0	9	RASQSVSSYLA	GASTRAT	QQNLNFPPT
BIB-12-1300	VH3-30.0	9	FTFSSYGMH	VISYDGSNKYYADSVKG	ARGSKYLA	VK1-12.0	9	RASQGISSWLA	AASSLOS	QQANFPPT
BIB-12-1301	VH3-30.0	12	FTFSSYGMH	VISYDGSNKYYADSVKG	ARTGNYGRGMPY	VK3-11.6	9	RASQSVSSYLA	DASKRAT	QQSSWPPPT
BIB-12-1302	VH1-18.1	12	YFTFNYS	WISAYNGNTNYAQKLG	ARARSOWRAFDI	VK3-15.0	9	RASQSVSSYLA	GASTRAT	QQVNNPLT
BIB-12-1303	VH3-30.0	11	FTFSSYGMH	VISYDGSNKYYADSVKG	ARGPSTRFQH	VK1-39.0	9	RASQSVSSYLA	AASSLOS	QQAYSLPT
BIB-12-1304	VH3-30.0	11	FTFSSYGMH	VISYDGSNKYYADSVKG	AKGPGSRFQI	VK3-15.0	9	RASQSVSSYLA	GASTRAT	QQANVPLT
BIB-12-1305	VH3-30.0	13	FTFSSYGMH	VISYDGSNKYYADSVKG	AKLGGWSSDFQH	VK3-11.0	9	RASQSVSSYLA	DASNRA	QQSANWPPPT
BIB-12-1306	VH4-31.5	9	GSISGGYYW5	SYYSGGSTYYNPSLKS	ARGAGGSAP	VK4-01.0	9	KSSQSVLYSSNNKNYLA	WASTRES	QQSVNTPLT
BIB-12-1307	VH4-08.4	15	YSISSGGYYWA	SYYSGGSTYYNPSLKS	ARGPLPRSGLAFDI	VK1-39.15	9	RASQSVSSYLA	AASSLOS	QQTYSTPLT
BIB-12-1308	VH3-30.0	13	FTFSSYGMH	VISYDGSNKYYADSVKG	ARGPRALGTAFDI	VK3-20.4	9	RASQSVSSYLA	GASTRAT	QQAGSFPT
BIB-12-1309	VH3-30.0	12	FTFSSYGMH	VISYDGSNKYYADSVKG	ARGRYTSRYFQH	VK1-12.0	9	RASQGISSWLA	AASSLOS	QQANLPLT
BIB-12-1310	VH3-21.0	15	FTFSSYAMN	SSSSSYYYADSVKG	ARLGGYSSQRYFDL	VK3-11.2	9	RASQSVSSYLA	DASNRA	EQASNWPPPT
BIB-12-1311	VH3-30.0	9	FTFSSYGMH	VISYDGSNKYYADSVKG	AKGRHYWAV	VK3-11.0	9	RASQSVSSYLA	DASNRA	QQASNLPT
BIB-12-1312	VH3-30.0	10	FTFSSYGMH	VISYDGSNKYYADSVKG	AKGMGHWDY	VK1-12.0	9	RASQGISSWLA	AASSLOS	QQAGSFPT
BIB-12-1313	VH3-30.0	9	FTFSSYGMH	VISYDGSNKYYADSVKG	AKGTGWWRVY	VK3-15.0	9	RASQSVSSYLA	GASTRAT	QQHNLPLT
BIB-12-1314	VH3-30.0	9	FTFSSYGMH	VISYDGSNKYYADSVKG	AKGTRWAGN	VK1-12.0	9	RASQGISSWLA	AASSLOS	QQANFPPT
BIB-12-1315	VH1-46.5	15	YFTFSYYMV	IINPSGGSTSYAQKFQG	ARGRPSSKRVTYFDY	VK3-15.0	10	RASQSVSSYLA	GASTRAT	QQYVNWPPPT
BIB-12-1316	VH3-30.0	11	FTFSSYGMH	VISYDGSNKYYADSVKG	AKSGQYRAFDI	VK1-12.0	9	RASQGISSWLA	AASSLOS	QQINFPPT
BIB-12-1317	VH3-30.0	10	FTFSSYGMH	VISYDGSNKYYADSVKG	ARGVGGHQTR	VK1-12.0	9	RASQGISSWLA	AASSLOS	QQRHSLPT
BIB-12-1318	VH3-30.0	18	FTFSSYGMH	VISYDGSNKYYADSVKG	ARKGDYRSGYSGRAFGI	VK3-11.0	9	RASQSVSSYLA	DASNRA	QQLNWPPPT
BIB-12-1319	VH3-30.0	11	FTFSSYGMH	VISYDGSNKYYADSVKG	ARTGYHRSVYV	VK3-15.0	9	RASQSVSSYLA	GASTRAT	QQASNFPPT
BIB-12-1322	VH1-46.4	15	YFTFSYYH	IINPSGGSTSYAQKFQG	ARSQRHRGQWYFDL	VK4-01.20	9	KSSQSVLYSSNNKNYLA	WASTRES	QQSYTFPT
BIB-12-1323	VH1-46.4	12	YFTFSYYH	IINPSGGSTSYAQKFQG	ARGRRFPRLDY	VK1-12.0	9	RASQGISSWLA	AASSLOS	QQANFPPT
BIB-12-1324	VH1-46.5	13	YFTFSYYMV	IINPSGGSTSYAQKFQG	ARLPYRSKRLDV	VK3-11.14	8	RASQSVSSYLA	DASNRA	QQVSWPT
BIB-12-1325	VH1-46.5	10	YFTFSYYMV	IINPSGGSTSYAQKFQG	ARGGRYMLDP	VK1-05.6	9	RASQGISSWLA	KASSLES	QQSNRPPT
BIB-12-1326	VH3-23.6	15	FTFSSYAM5	TSGSGGSTYYADSVKG	AKGPLYRRYGYGMDV	VK3-20.1	9	RASQSVSSYLA	GASTRAT	QQAYSLPT
BIB-12-1327	VH3-30.0	15	FTFSSYGMH	VISYDGSNKYYADSVKG	AKLGLARGGGYGMV	VK3-15.0	9	RASQSVSSYLA	GASTRAT	QQYHNFPT
BIB-12-1328	VH4-39.0	19	GSISSSYYWG	SYYSGGSTYYNPSLKS	ARDPAYSGHDYGYGMDV	VK3-15.0	9	RASQSVSSYLA	GASTRAT	QQPNVPLT
BIB-12-1329	VH3-30.0	12	FTFSSYGMH	VISYDGSNKYYADSVKG	ARGGAGSRVYFQH	VK3-15.8	9	RASQSVSSYLA	GASTRAT	QQVNWPPPT
BIB-12-1330	VH3-30.0	11	FTFSSYGMH	VISYDGSNKYYADSVKG	AKGGASRWNI	VK1-39.0	9	RASQSVSSYLA	AASSLOS	QQAYSPPT
BIB-12-1331	VH3-30.0	11	FTFSSYGMH	VISYDGSNKYYADSVKG	AKVPHHRRGHDY	VK3-11.0	9	RASQSVSSYLA	DASNRA	QQRVNPLT
BIB-12-1332	VH1-46.6	12	YFTFSYYMS	IINPSGGSTSYAQKFQG	ARLGRKSRVFDI	VK1-12.0	9	RASQGISSWLA	AASSLOS	QQVNSFPLT
BIB-12-1333	VH1-46.5	14	YFTFSYYMV	IINPSGGSTSYAQKFQG	ARVSRRDYPLAFDI	VK3-15.0	8	RASQSVSSYLA	GASTRAT	QQVNTWPT
BIB-12-1334	VH3-30.0	13	FTFSSYGMH	VISYDGSNKYYADSVKG	ARVPRKQTHGVQY	VK2-28.5	9	RSSQSLHSGNYFDL	LASNRA	MQRIPTWPT

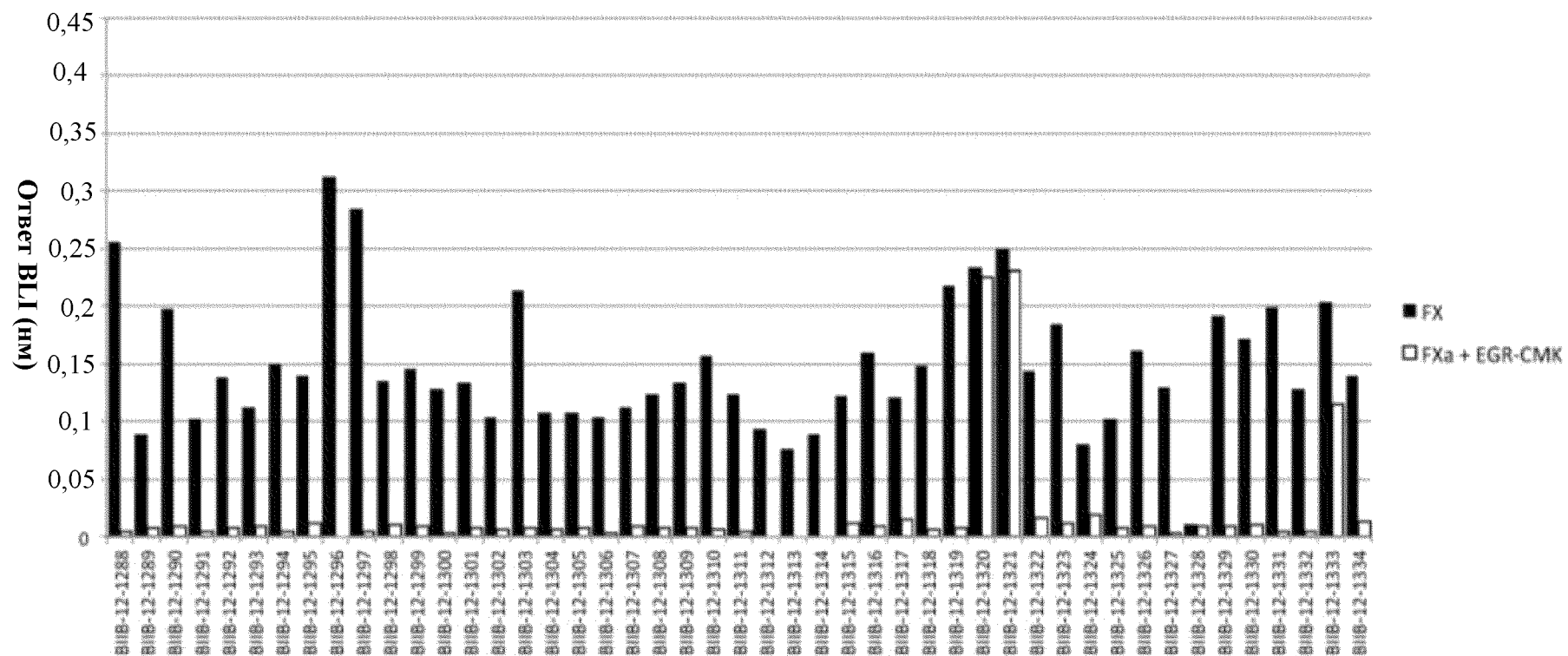
ФИГ. 12В

Антитело	НС зародышевого типа	Длина H-CDR3	H-CDR1	H-CDR2	H-CDR3	LC зародышевого типа	Длина L-CDR3	L-CDR1	L-CDR2	L-CDR3
ВНВ-12-894	VH4-39.0	14	GSISSSSYWG	SIYYSGSTYYNPSLKS	AREGAHSSMAGLDV	VK1-33.0	9	QASQDISNYLN	DASNLET	QQDDALPIT
ВНВ-12-925	VH3-23.0	15	FTFSSYAMS	AISGSGGSTYYADSVKG	AKGPRYYWYSWYFDL	VK3-20.0	9	RASQSVSSSYLA	GASSRAT	QQSGG5PLT
ВНВ-12-1320	VH4-39.0	18	GSISSSSYWG	SIYYSGSTYYNPSLKS	ARG5GLLVREHYYYMDV	VK1-39.0	9	RASQISSYLN	AASSLQS	QQADDTPWT
ВНВ-12-1321	VH1-69.0	11	GTFSSYAIS	GIPIFGTANYAQKFGG	ARTPDTSSATD	VK3-11.14	9	RASQSVSSSYLA	DSSNRAT	QQFTNLPLYT

ФИГ. 12С



ФИГ. 13А

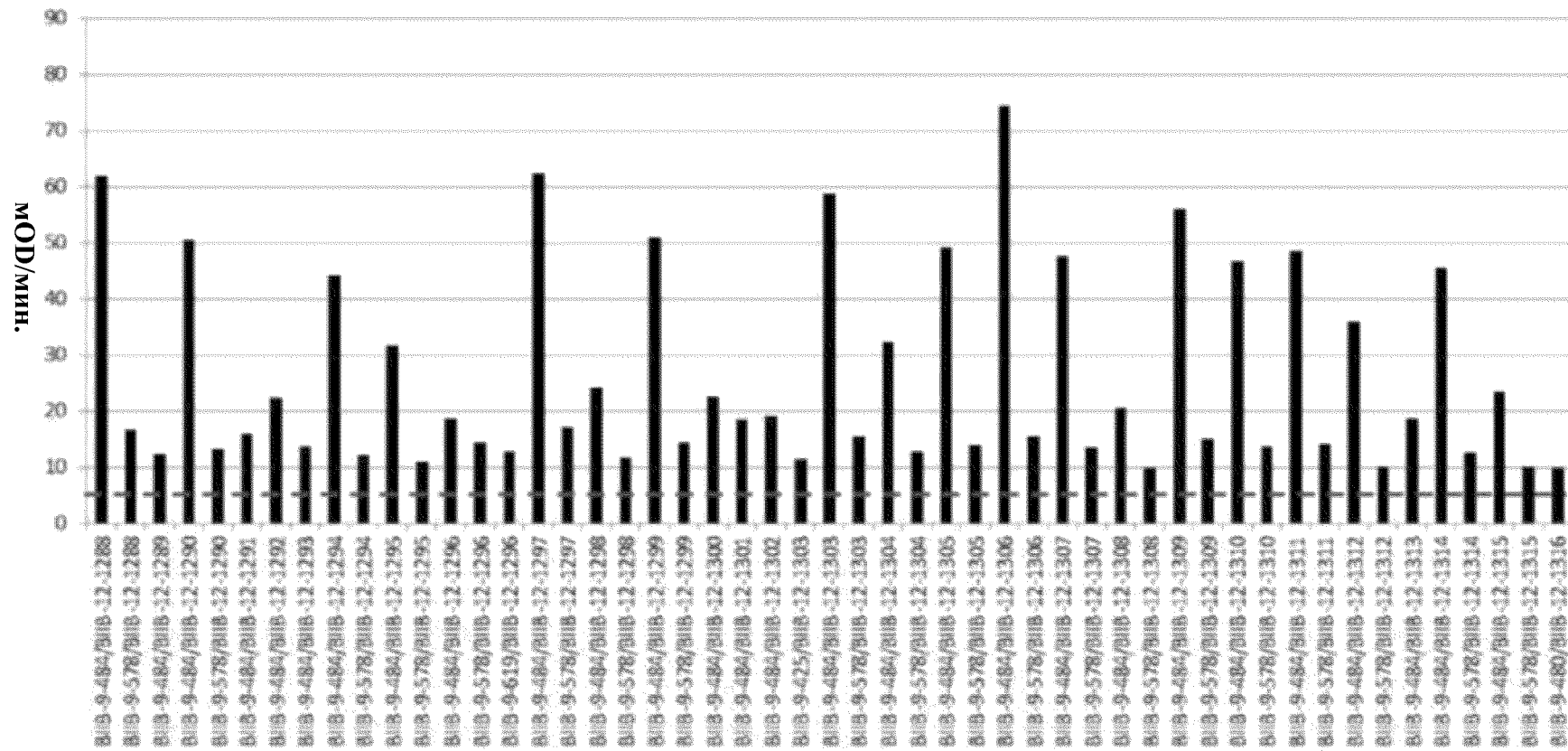


ФИГ. 13В

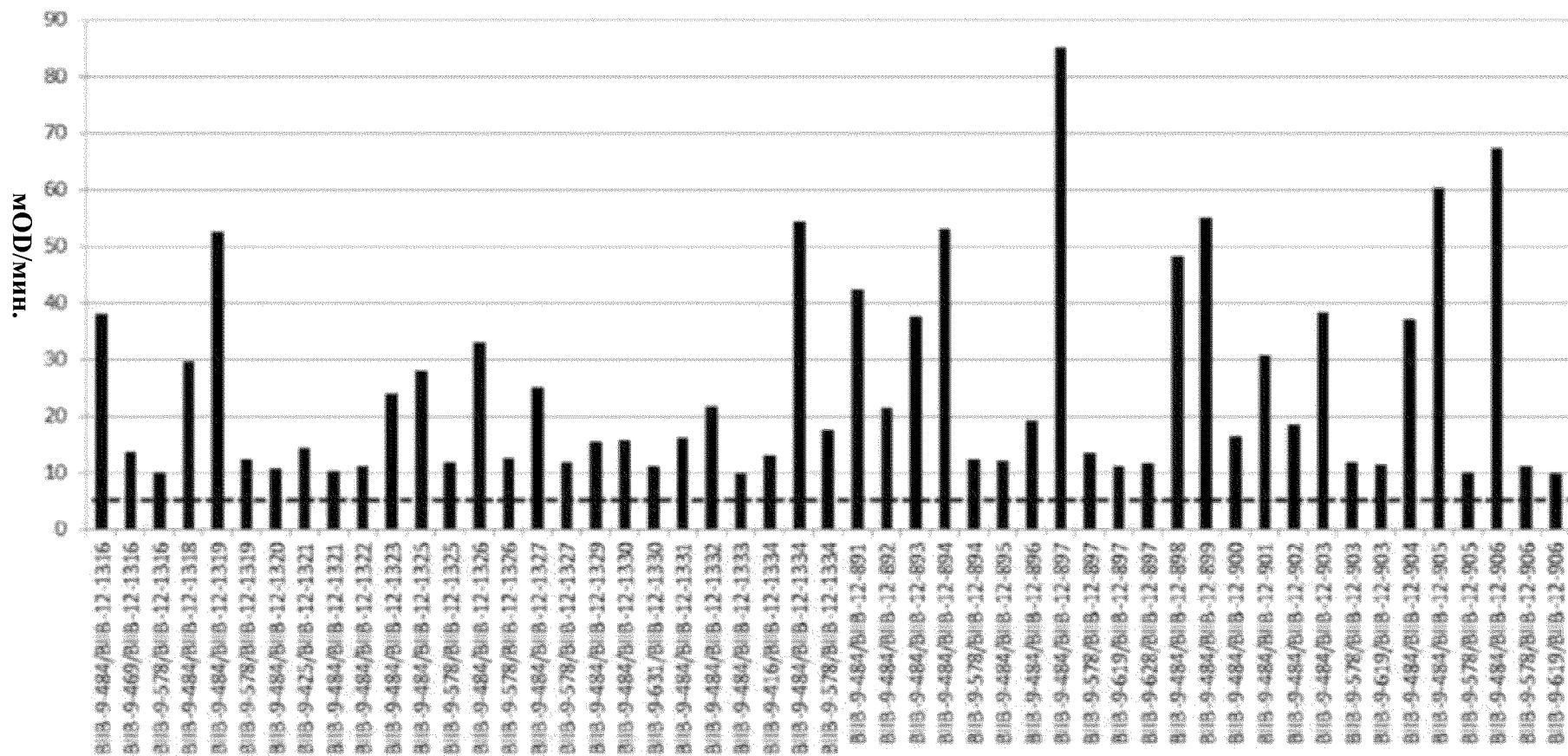
Антитело	KD для Fx (M)	Антитело	KD для Fx (M)
В11В-12-891	6,52E-08	В11В-12-1288	8,56E-08
В11В-12-892	3,32E-08	В11В-12-1289	4,80E-08
В11В-12-893	5,22E-08	В11В-12-1290	1,61E-08
В11В-12-894	3,80E-08	В11В-12-1291	4,26E-08
В11В-12-895	2,63E-08	В11В-12-1292	6,55E-08
В11В-12-896	6,34E-08	В11В-12-1293	2,60E-08
В11В-12-897	6,80E-08	В11В-12-1294	3,73E-08
В11В-12-898	1,85E-08	В11В-12-1295	4,26E-08
В11В-12-899	3,42E-08	В11В-12-1296	8,39E-09
В11В-12-900	2,58E-08	В11В-12-1297	2,68E-08
В11В-12-901	Н. О.	В11В-12-1298	3,35E-08
В11В-12-902	Н. О.	В11В-12-1299	5,08E-08
В11В-12-903	Н. О.	В11В-12-1300	4,86E-08
В11В-12-904	4,23E-08	В11В-12-1301	6,50E-08
В11В-12-905	4,84E-08	В11В-12-1302	6,41E-08
В11В-12-906	3,96E-08	В11В-12-1303	2,59E-08
В11В-12-907	5,20E-08	В11В-12-1304	5,05E-08
В11В-12-908	3,40E-08	В11В-12-1305	3,88E-08
В11В-12-909	6,97E-08	В11В-12-1306	4,70E-08
В11В-12-910	Н. О.	В11В-12-1307	1,98E-08
В11В-12-911	Н. О.	В11В-12-1308	4,15E-08
В11В-12-912	3,11E-08	В11В-12-1309	4,99E-08
В11В-12-913	7,85E-08	В11В-12-1310	4,61E-08
В11В-12-914	4,81E-08	В11В-12-1311	2,90E-08
В11В-12-915	3,44E-08	В11В-12-1312	1,47E-08
В11В-12-916	1,56E-08	В11В-12-1313	Н. О.
В11В-12-917	3,15E-08	В11В-12-1314	1,04E-08
В11В-12-918	2,77E-08	В11В-12-1315	5,32E-08
В11В-12-919	2,31E-08	В11В-12-1316	4,50E-08
В11В-12-920	2,77E-08	В11В-12-1317	2,71E-08
В11В-12-921	2,31E-08	В11В-12-1318	5,61E-08
В11В-12-922	3,86E-08	В11В-12-1319	3,10E-08
В11В-12-923	3,38E-08	В11В-12-1320	8,27E-09
В11В-12-924	2,23E-08	В11В-12-1321	1,06E-08
В11В-12-925	1,09E-08	В11В-12-1322	3,61E-08
В11В-12-926	2,40E-08	В11В-12-1323	3,86E-08
В11В-12-927	2,66E-08	В11В-12-1324	6,77E-08
В11В-12-928	2,31E-08	В11В-12-1325	1,78E-08
В11В-12-929	1,52E-08	В11В-12-1326	2,41E-08
В11В-12-930	5,60E-08	В11В-12-1327	3,83E-08
В11В-12-931	1,35E-08	В11В-12-1328	Н. О.
В11В-12-932	2,93E-08	В11В-12-1329	4,85E-08
В11В-12-933	5,03E-08	В11В-12-1330	5,68E-08
В11В-12-934	6,02E-08	В11В-12-1331	3,85E-08
В11В-12-935	3,88E-08	В11В-12-1332	5,35E-08
В11В-12-936	6,60E-08	В11В-12-1333	1,60E-08
В11В-12-937	2,37E-08	В11В-12-1334	1,88E-08

Антитело	Макс. дл. волны (нм)	Антитело	Макс. дл. волны (нм)
ВІІВ-12-891	528,88	ВІІВ-12-1288	529,68
ВІІВ-12-892	529,53	ВІІВ-12-1289	530,86
ВІІВ-12-893	530,40	ВІІВ-12-1290	531,49
ВІІВ-12-894	530,59	ВІІВ-12-1291	533,17
ВІІВ-12-895	529,99	ВІІВ-12-1292	528,68
ВІІВ-12-896	529,68	ВІІВ-12-1293	528,81
ВІІВ-12-897	529,14	ВІІВ-12-1294	530,51
ВІІВ-12-898	529,91	ВІІВ-12-1295	529,75
ВІІВ-12-899	533,54	ВІІВ-12-1296	529,47
ВІІВ-12-900	529,13	ВІІВ-12-1297	530,22
ВІІВ-12-901	535,43	ВІІВ-12-1298	530,52
ВІІВ-12-902	531,77	ВІІВ-12-1299	529,90
ВІІВ-12-903	528,73	ВІІВ-12-1300	530,07
ВІІВ-12-904	529,93	ВІІВ-12-1301	530,19
ВІІВ-12-905	530,62	ВІІВ-12-1302	528,21
ВІІВ-12-906	528,81	ВІІВ-12-1303	530,05
ВІІВ-12-907	541,42	ВІІВ-12-1304	529,72
ВІІВ-12-908	530,11	ВІІВ-12-1305	529,84
ВІІВ-12-909	529,40	ВІІВ-12-1306	529,48
ВІІВ-12-910	530,16	ВІІВ-12-1307	532,34
ВІІВ-12-911	530,50	ВІІВ-12-1308	529,67
ВІІВ-12-912	529,80	ВІІВ-12-1309	529,75
ВІІВ-12-913	540,29	ВІІВ-12-1310	528,99
ВІІВ-12-914	529,20	ВІІВ-12-1311	528,39
ВІІВ-12-915	529,96	ВІІВ-12-1312	529,90
ВІІВ-12-916	530,17	ВІІВ-12-1313	528,58
ВІІВ-12-917	529,80	ВІІВ-12-1314	530,47
ВІІВ-12-918	530,28	ВІІВ-12-1315	542,27
ВІІВ-12-919	530,18	ВІІВ-12-1316	529,49
ВІІВ-12-920	529,94	ВІІВ-12-1317	530,25
ВІІВ-12-921	529,94	ВІІВ-12-1318	528,88
ВІІВ-12-922	531,83	ВІІВ-12-1319	529,54
ВІІВ-12-923	529,89	ВІІВ-12-1320	527,06
ВІІВ-12-924	529,57	ВІІВ-12-1321	529,74
ВІІВ-12-925	531,20	ВІІВ-12-1322	530,38
ВІІВ-12-926	530,28	ВІІВ-12-1323	532,29
ВІІВ-12-927	531,04	ВІІВ-12-1324	532,29
ВІІВ-12-928	530,05	ВІІВ-12-1325	530,76
ВІІВ-12-929	530,19	ВІІВ-12-1326	539,37
ВІІВ-12-930	528,85	ВІІВ-12-1327	530,08
ВІІВ-12-931	532,72	ВІІВ-12-1328	526,12
ВІІВ-12-932	527,83	ВІІВ-12-1329	529,03
ВІІВ-12-933	529,39	ВІІВ-12-1330	529,03
ВІІВ-12-934	529,85	ВІІВ-12-1331	528,88
ВІІВ-12-935	529,67	ВІІВ-12-1332	531,90
ВІІВ-12-936	529,23	ВІІВ-12-1333	528,75
ВІІВ-12-937	533,24	ВІІВ-12-1334	529,60

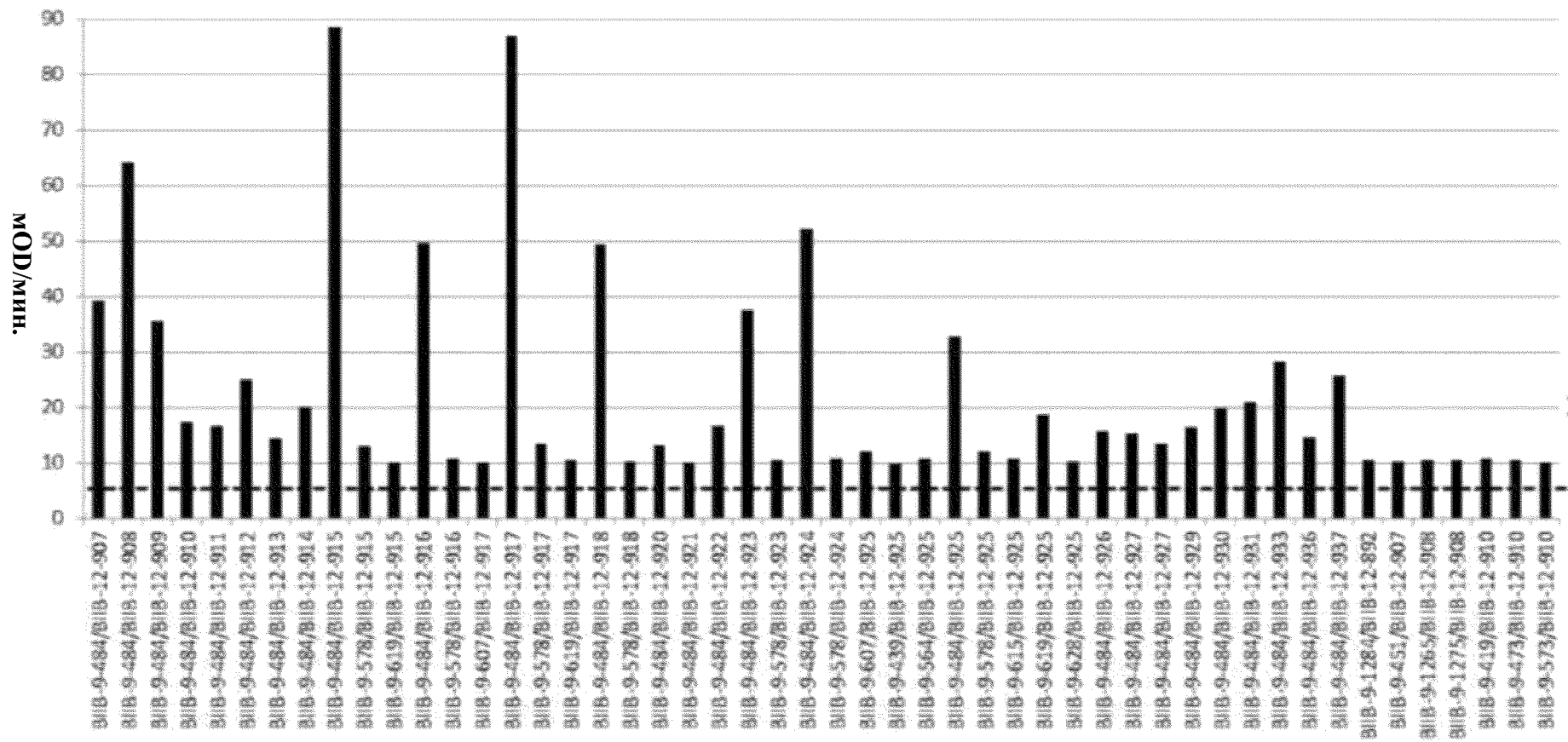
ФИГ. 15



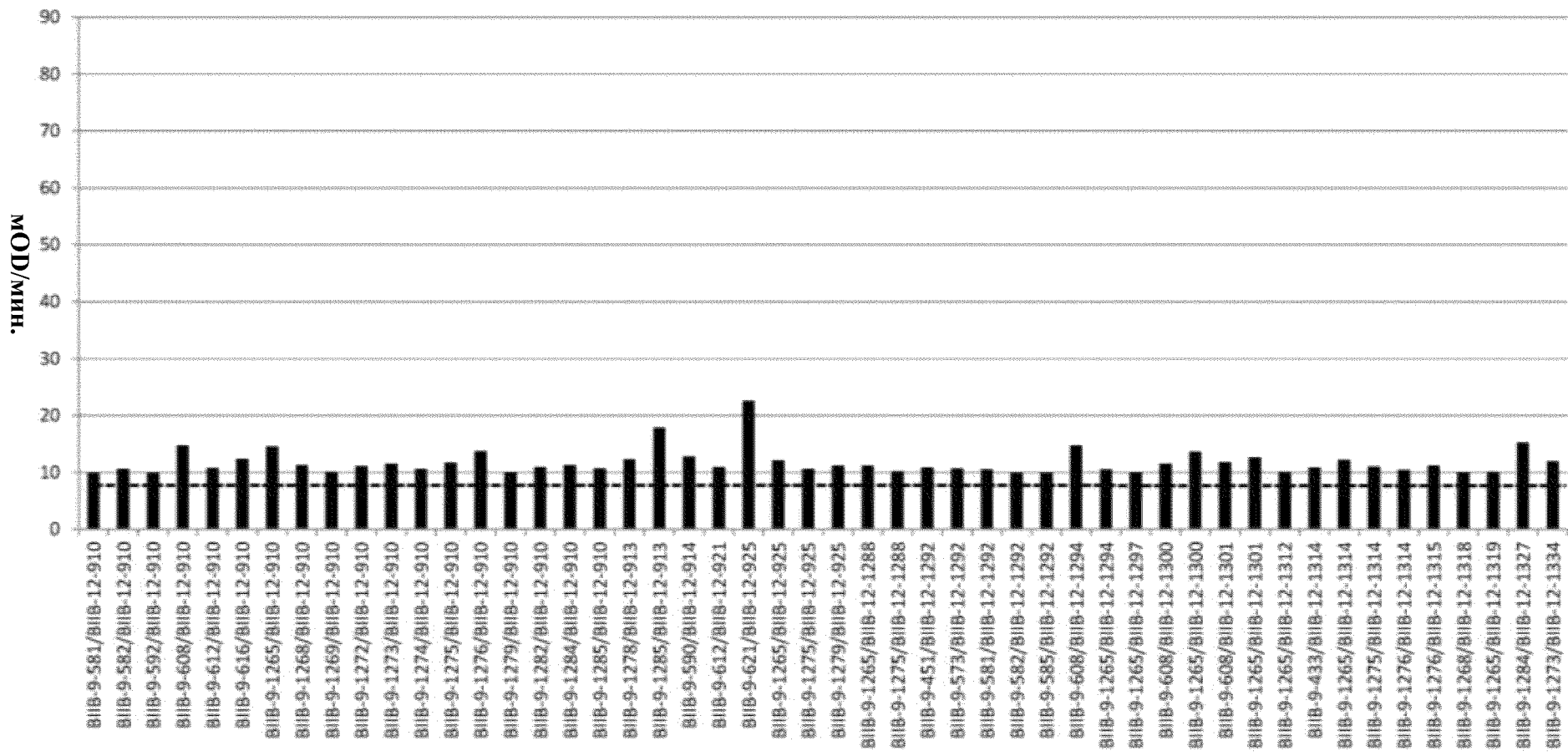
ФИГ. 16А



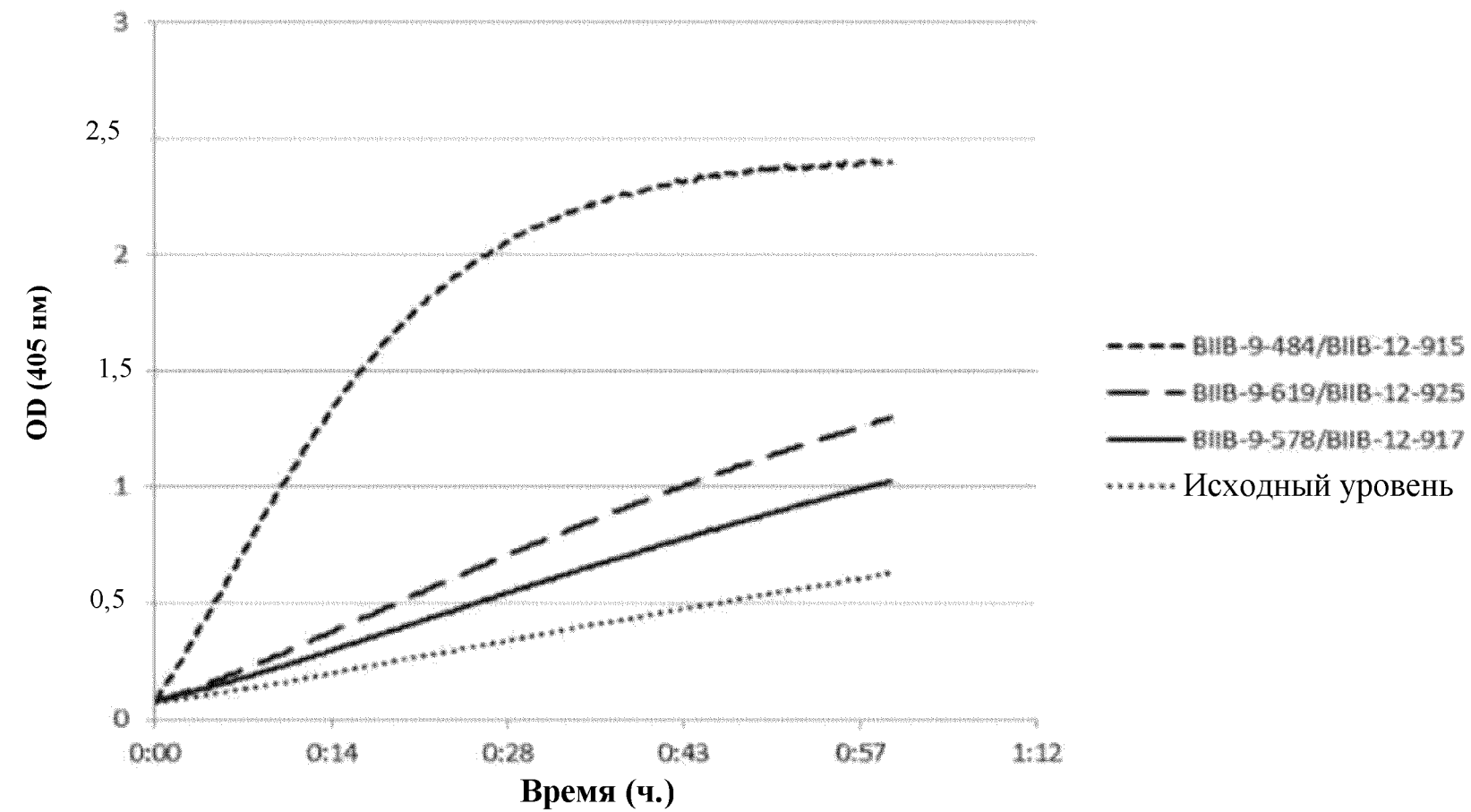
ФИГ. 16В



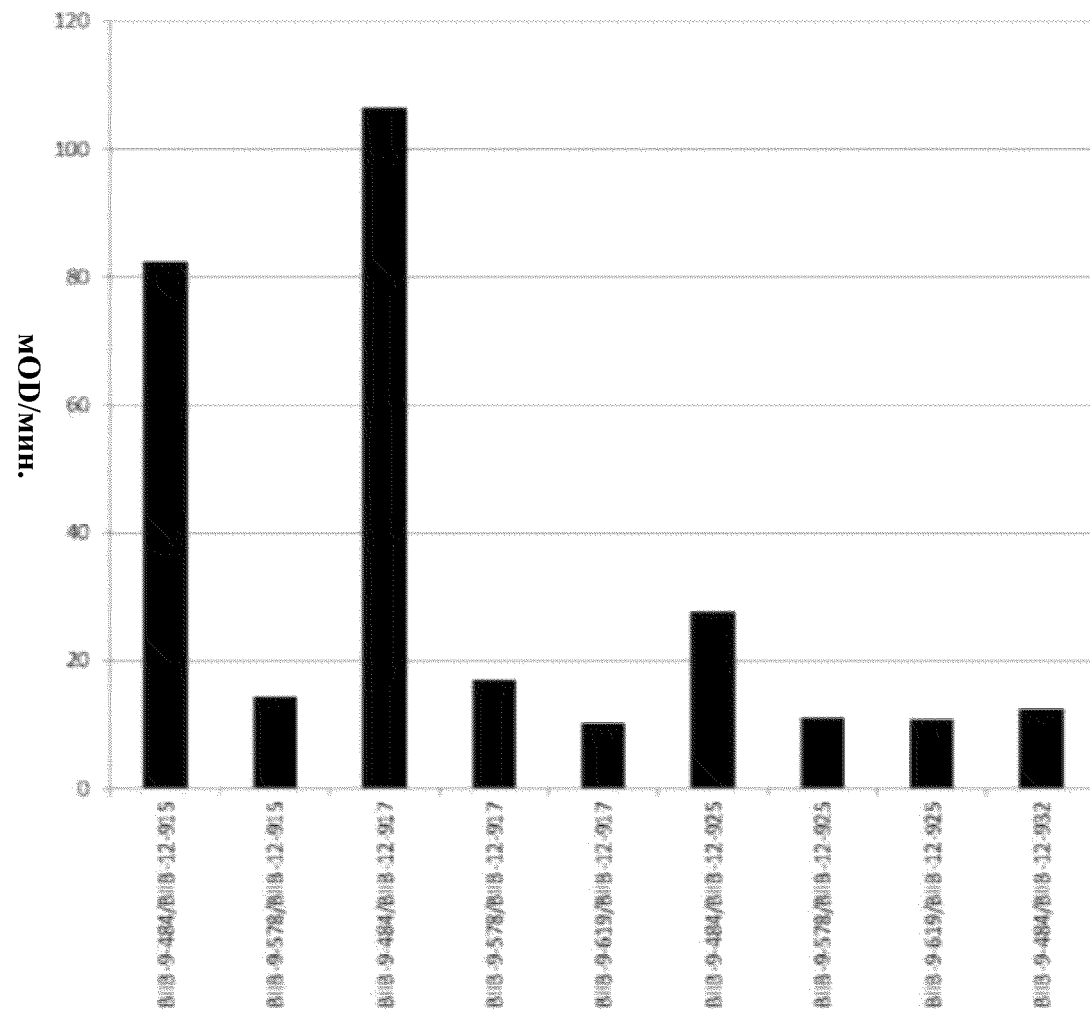
ФИГ. 16С



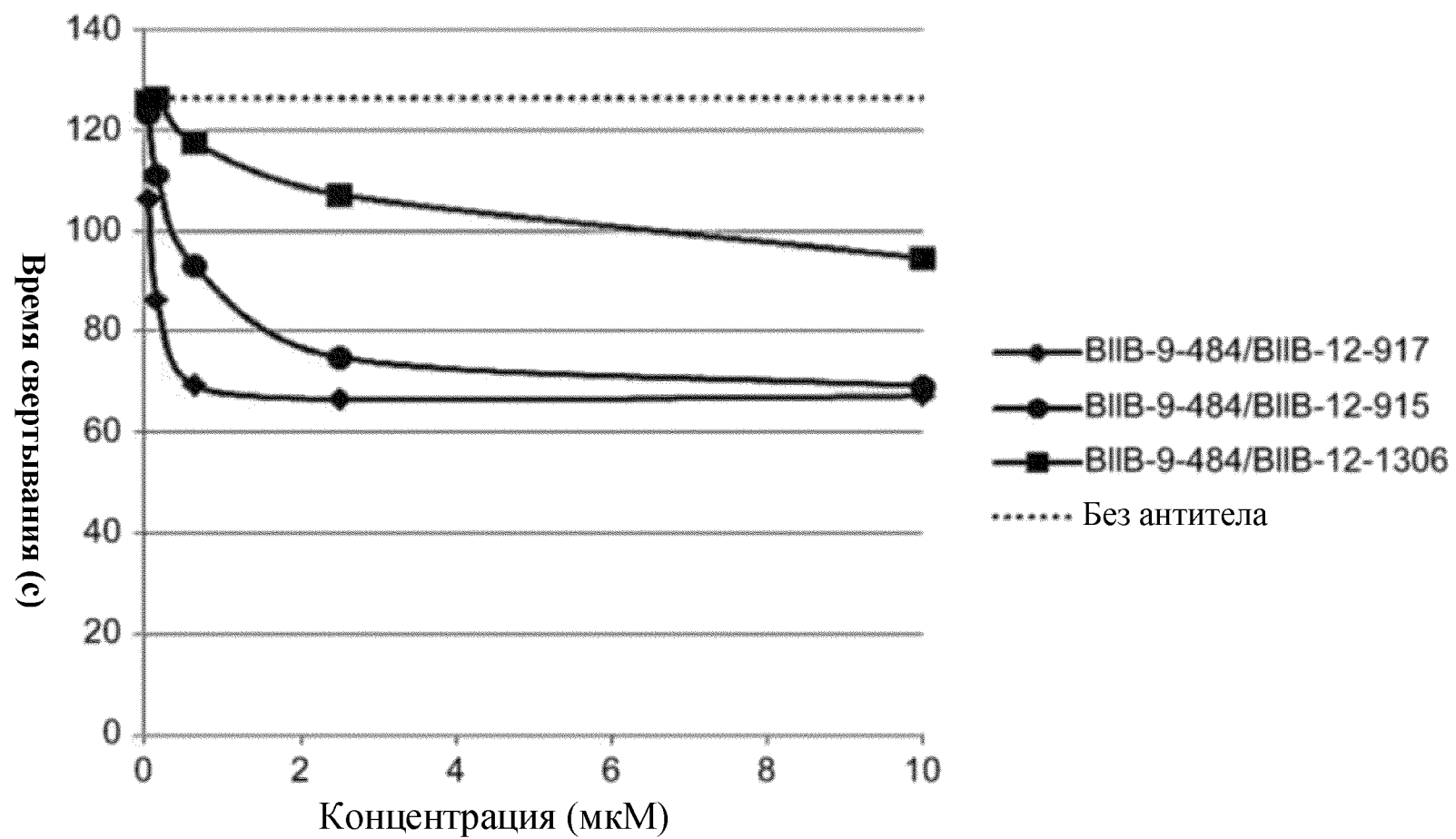
ФИГ. 16D



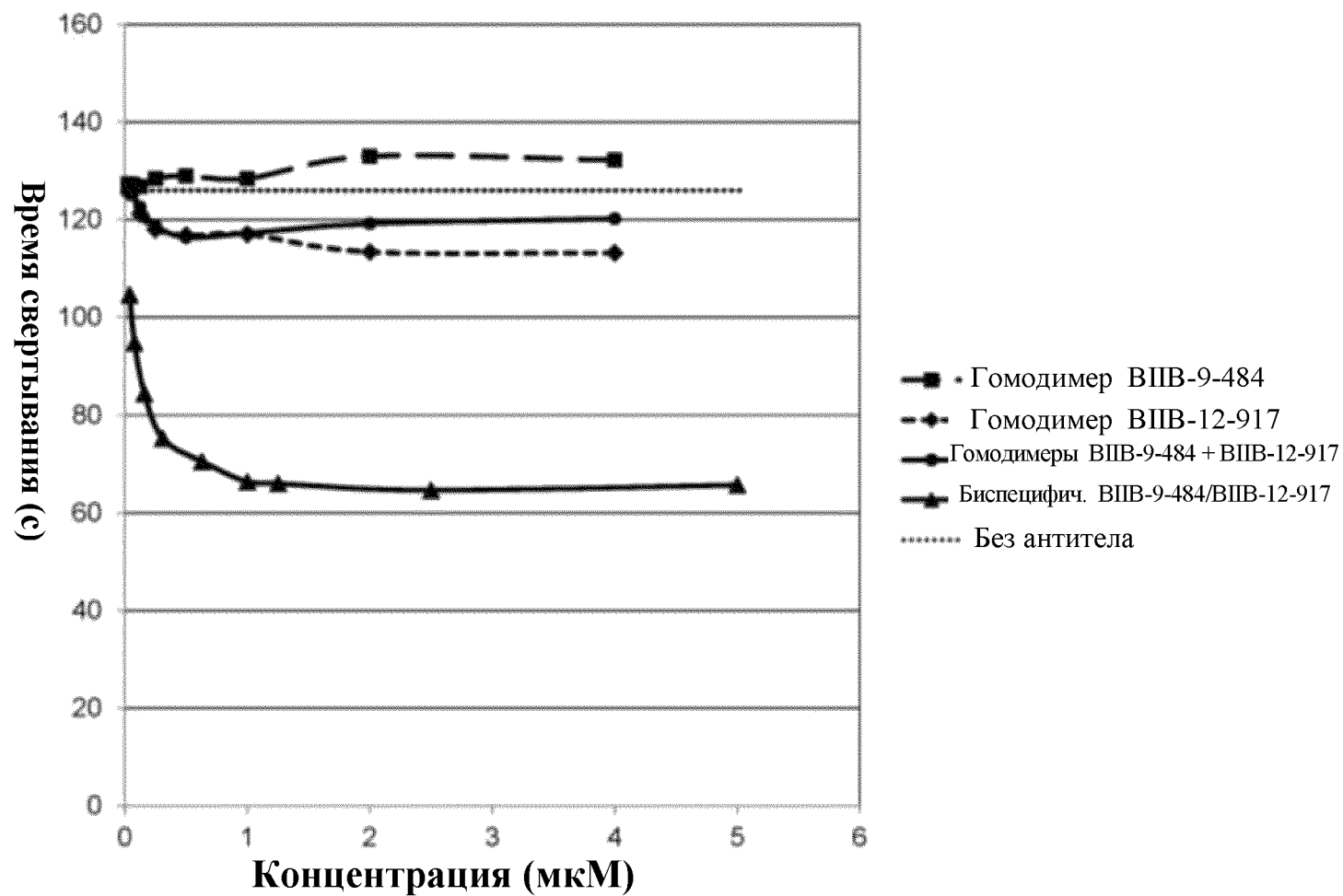
ФИГ. 17



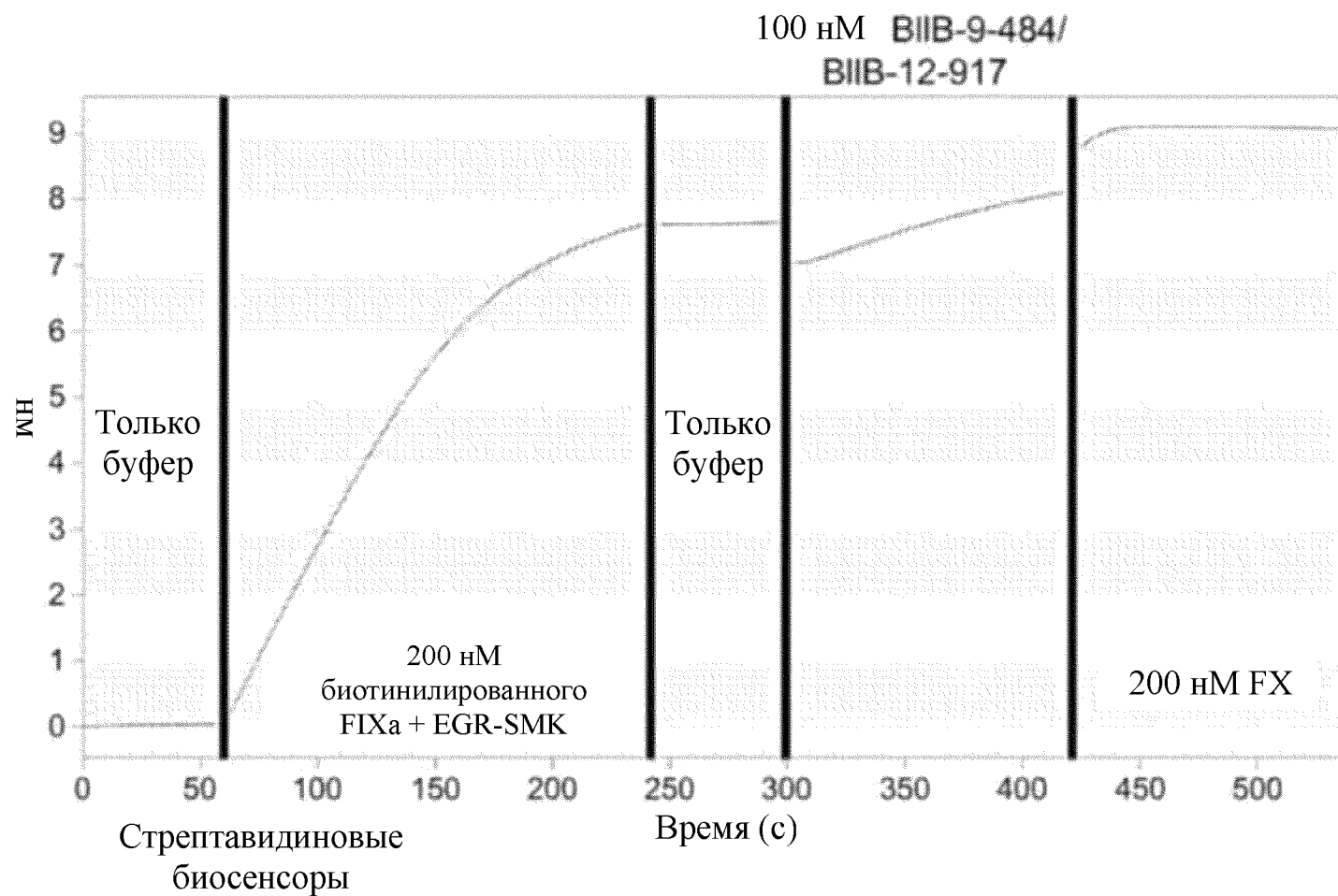
ФИГ. 18



ФИГ. 19



ФИГ. 20



ФИГ. 21

Антитело	НС зародышево го типа	Длина H-CDR3	H-CDR1	H-CDR2	H-CDR3	LC зародышевого типа	Длина L-CDR3	L-CDR1	L-CDR2	L-CDR3
BIIB-9-1335	VH3-21.2	15	FTFSSYDMH	SISSGSSYIYYADSVKG	ARDVGGYAGYYGMDV	VK1-33.2	9	QASQDIANYLN	DASNLET	QQYANFPYT
BIIB-9-1336	VH3-21.2	15	FTFGSYDMN	SISSGESYIYYAESVKG	ARDVGGYAGYYGMDV	VK1-33.2	9	QASQDIANYLN	DASNLET	QQYANFPYT
BIIB-9-484	VH3-21.0	15	FTFSSYSMN	SISSSSYIYYADSVKG	ARDVGGYAGYYGMDV	VK1-33.2	9	QASQDIANYLN	DASNLET	QQYANFPYT

VH-CDR1 **VH-CDR2**

BIIB-9-484 EVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFSSYSMNWVRQAPGKGLEWVSSISSSSSSYIYYA

BIIB-9-1335 EVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFSSYDMHWVRQAPGKGLEWVSSISSGSSYIYYA

BIIB-9-1336 EVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFGSYDMNWVRQAPGKGLEWVSSISSGESYIYYA

*****.*.*.*:*****.*.*.*

VH-CDR2 **VH-CDR3**

BIIB-9-484 DSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCARDVGGYAGYYGMDVWGQGTTVTVSS

BIIB-9-1335 DSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCARDVGGYAGYYGMDVWGQGTTVTVSS

BIIB-9-1336 ESVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCARDVGGYAGYYGMDVWGQGTTVTVSS

:*****

VL-CDR1 **VL-CDR2**

BIIB-9-484 DIQMTQSPSSLSASVGDRVITTCQASQDIANYLNWYQQKPGKAPKLLIYDASNLETGVPSR

BIIB-9-1335 DIQMTQSPSSLSASVGDRVITTCQASQDIANYLNWYQQKPGKAPKLLIYDASNLETGVPSR

BIIB-9-1336 DIQMTQSPSSLSASVGDRVITTCQASQDIANYLNWYQQKPGKAPKLLIYDASNLETGVPSR

VL-CDR3

BIIB-9-484 FSGSGSGTDFTFTISSLPEDIATYYCQQYANFPYTFGGGTKVEIK

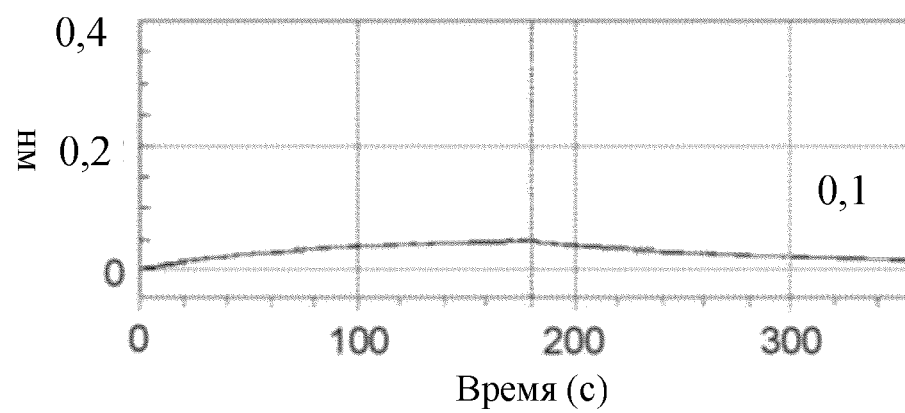
BIIB-9-1335 FSGSGSGTDFTFTISSLPEDIATYYCQQYANFPYTFGGGTKVEIK

BIIB-9-1336 FSGSGSGTDFTFTISSLPEDIATYYCQQYANFPYTFGGGTKVEIK

ФИГ. 22

ВІІВ-9-484

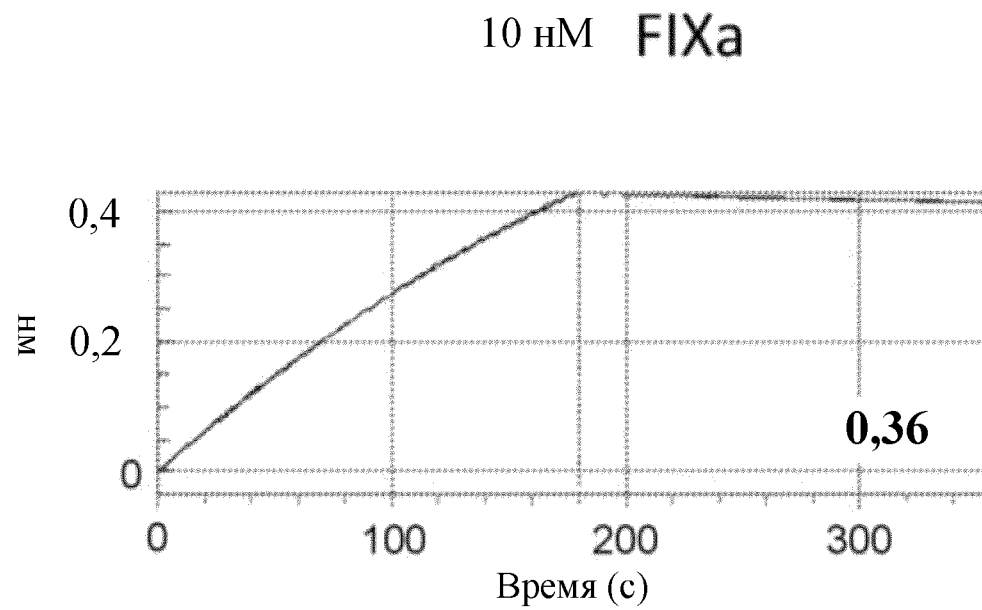
10 нМ FIXa



47/71

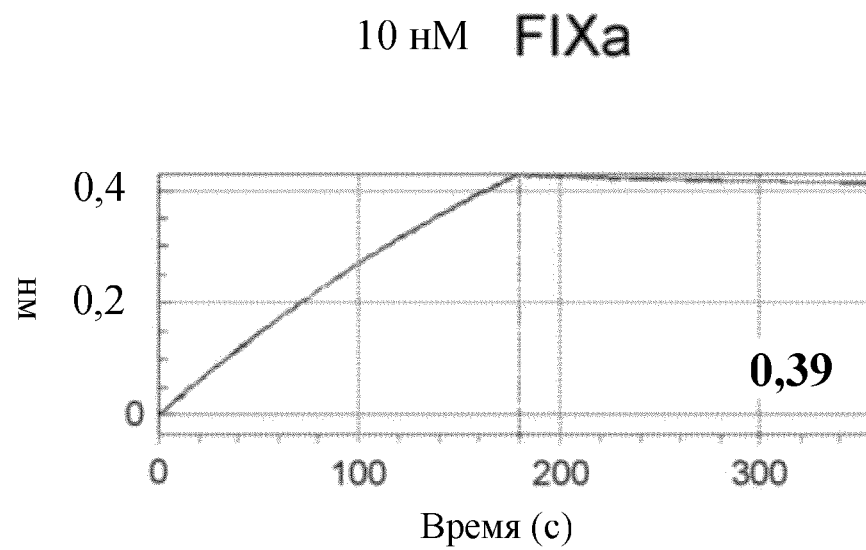
ФИГ. 22В

ВІІВ-9-1335

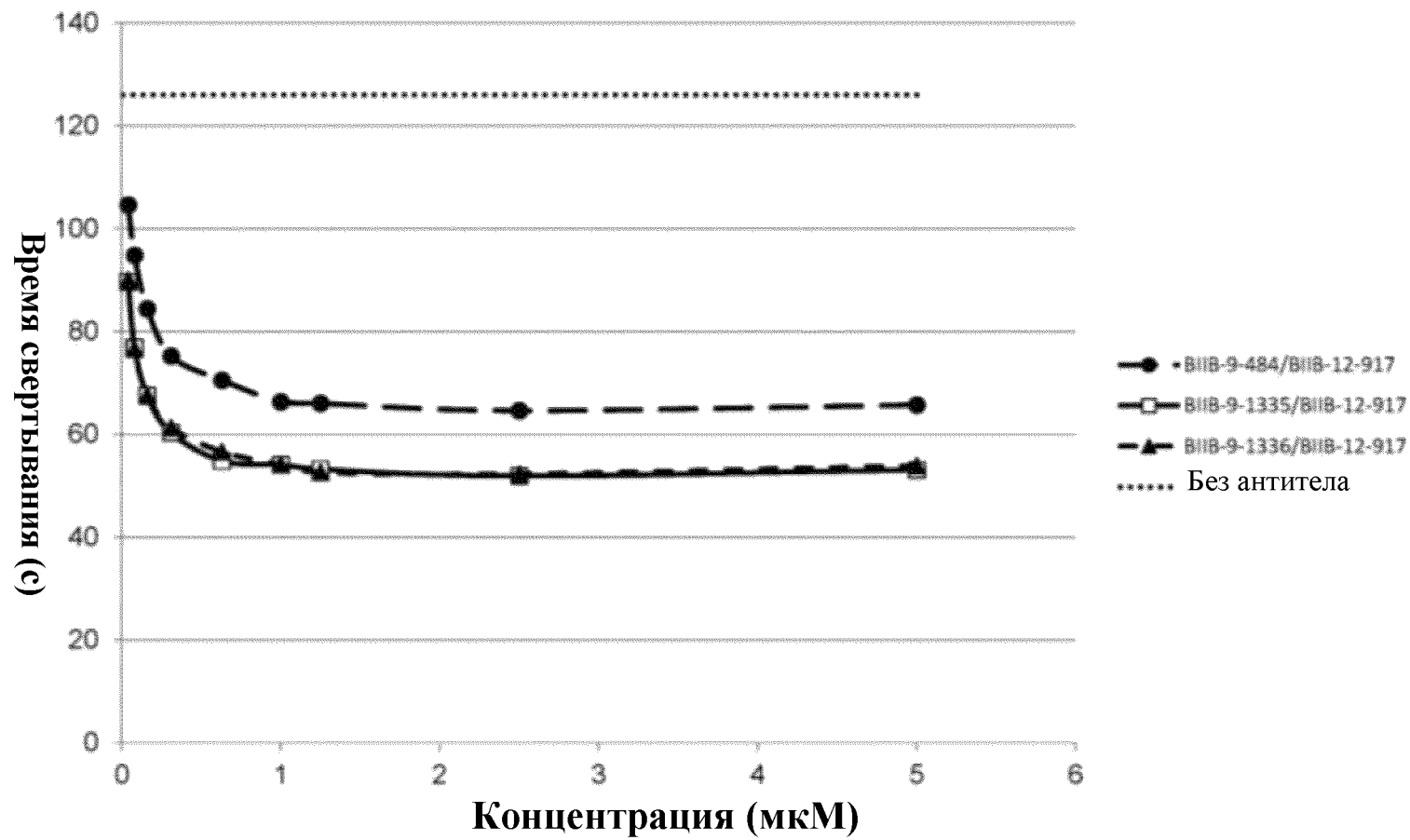


ФИГ. 22С

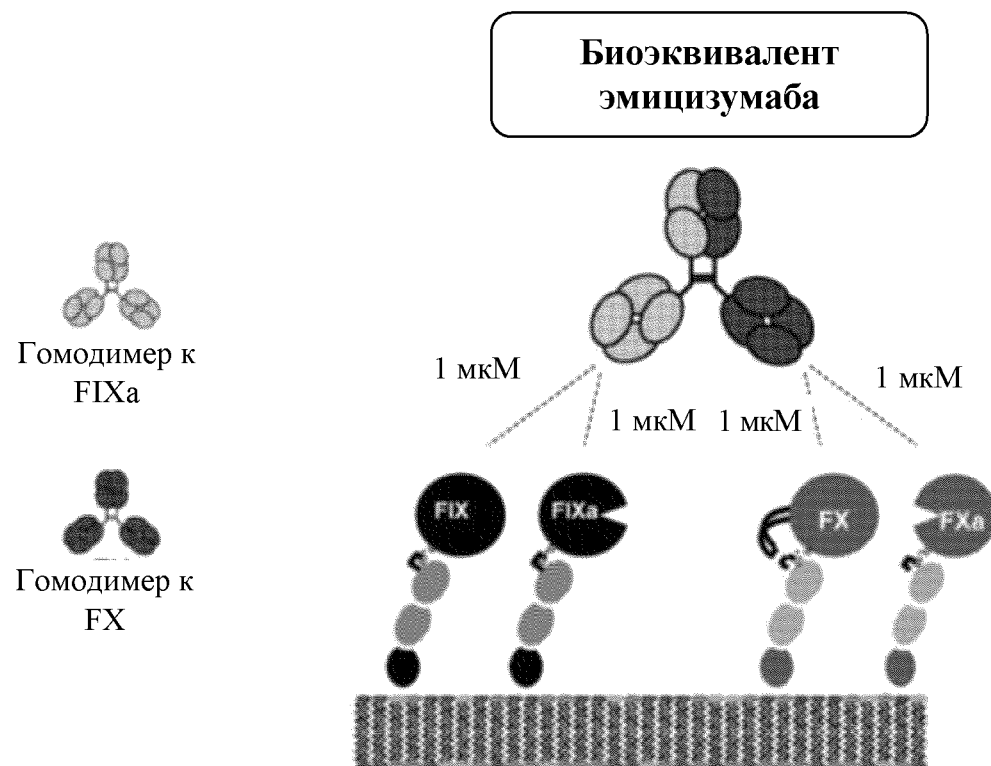
ВІІВ-9-1336



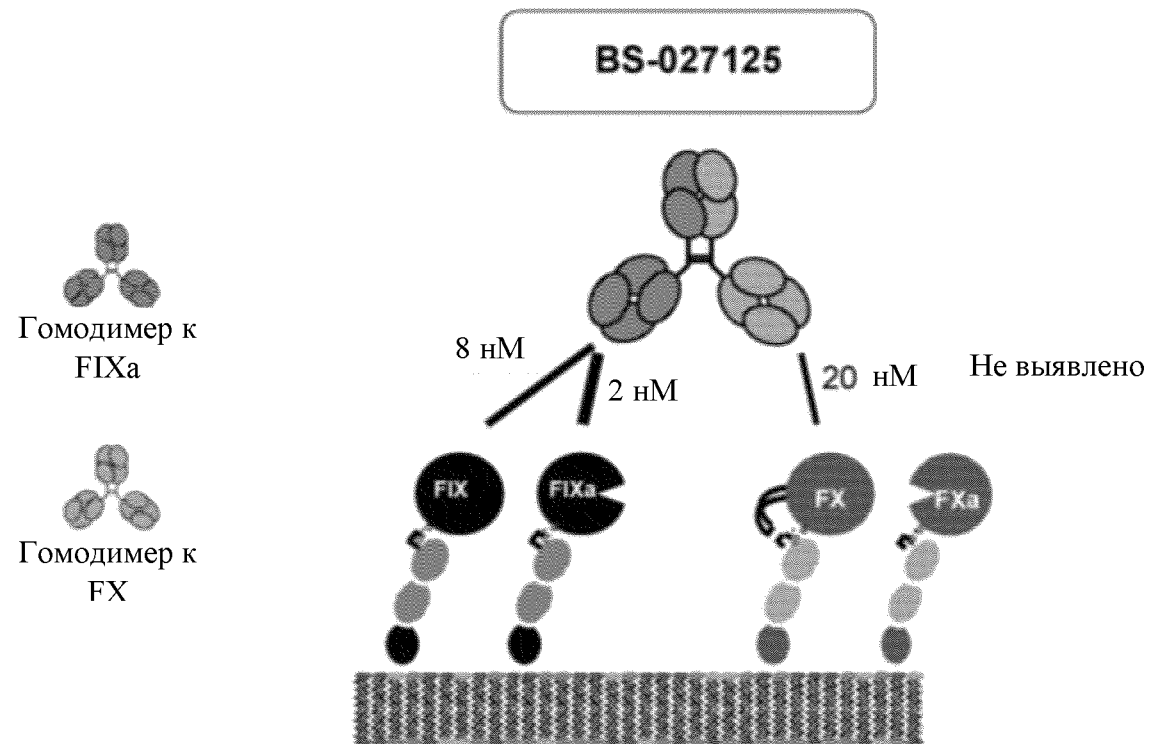
ФИГ. 22D



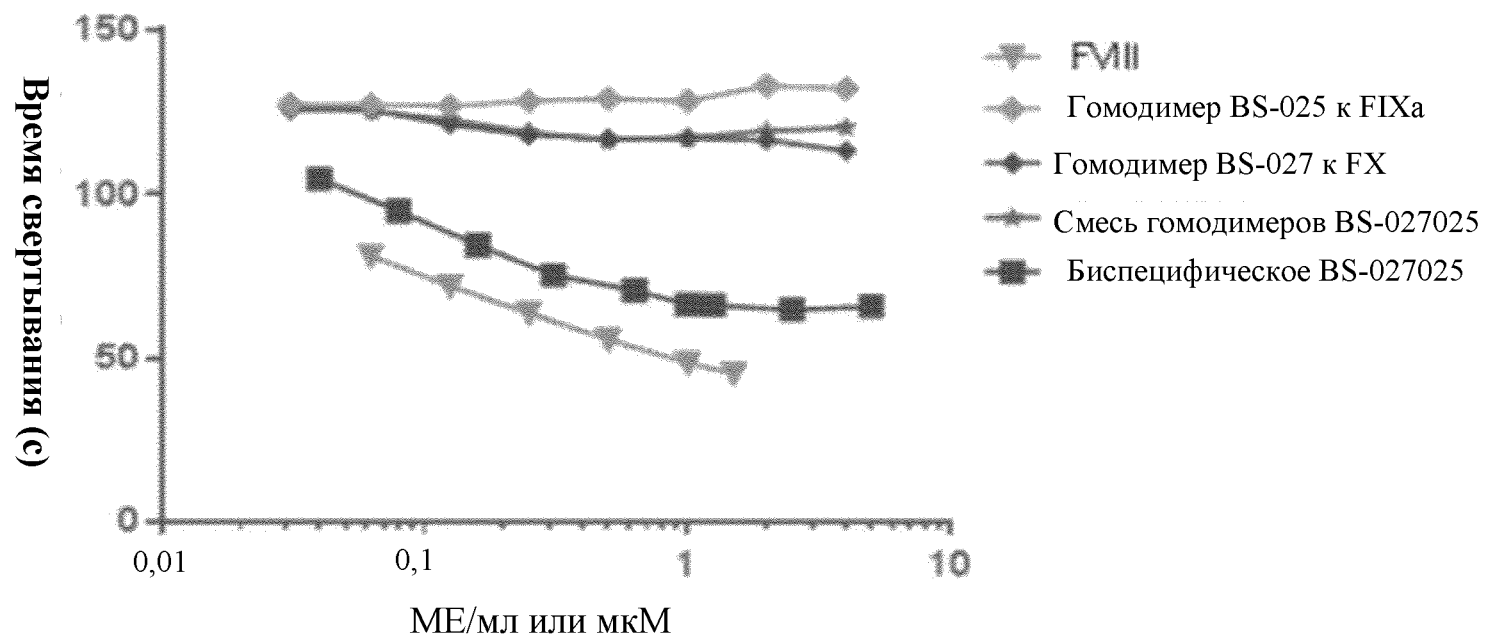
ФИГ. 23



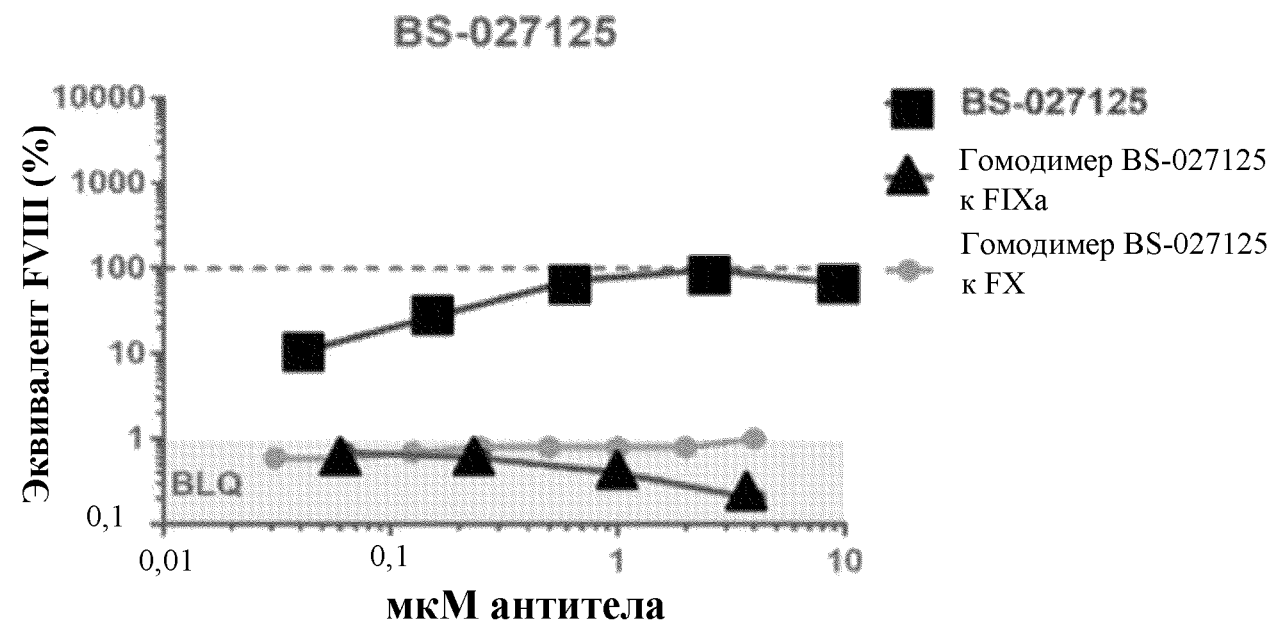
ФИГ. 24А



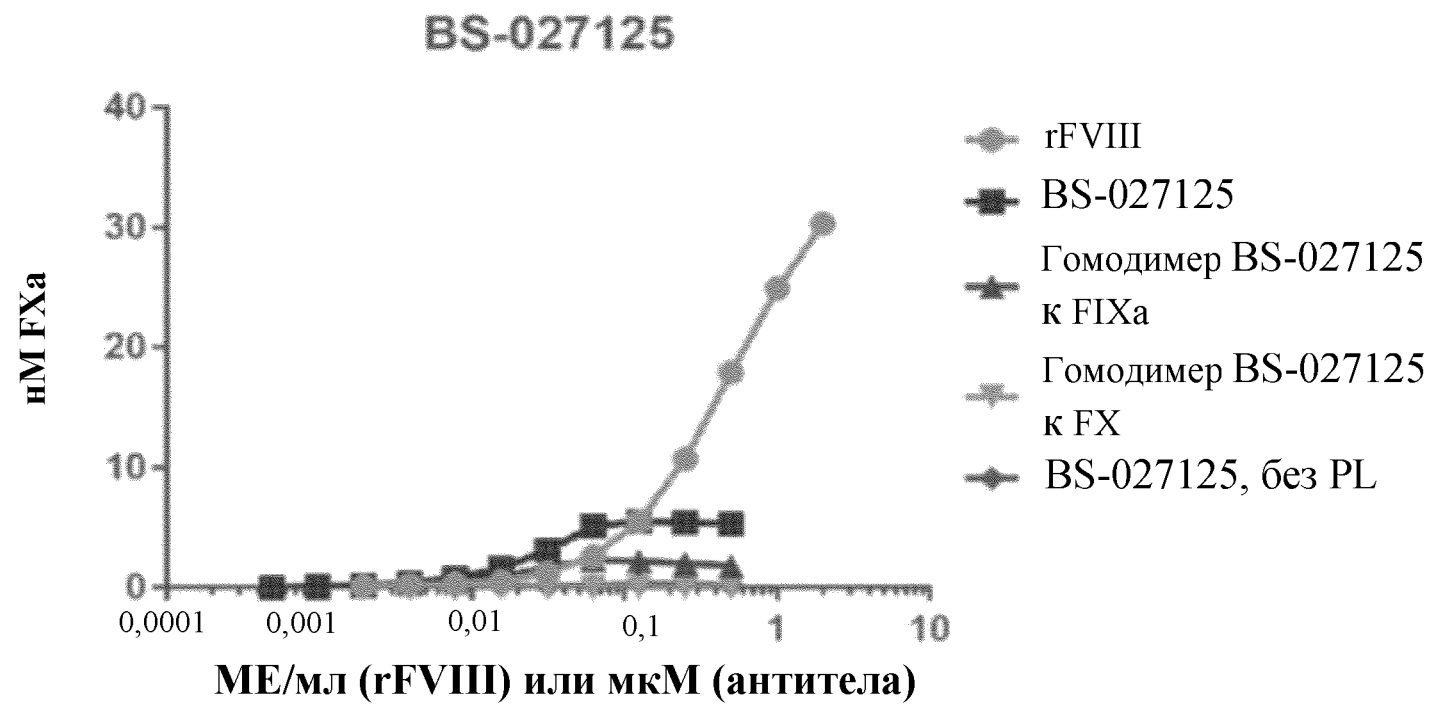
ФИГ. 24В



ФИГ. 25

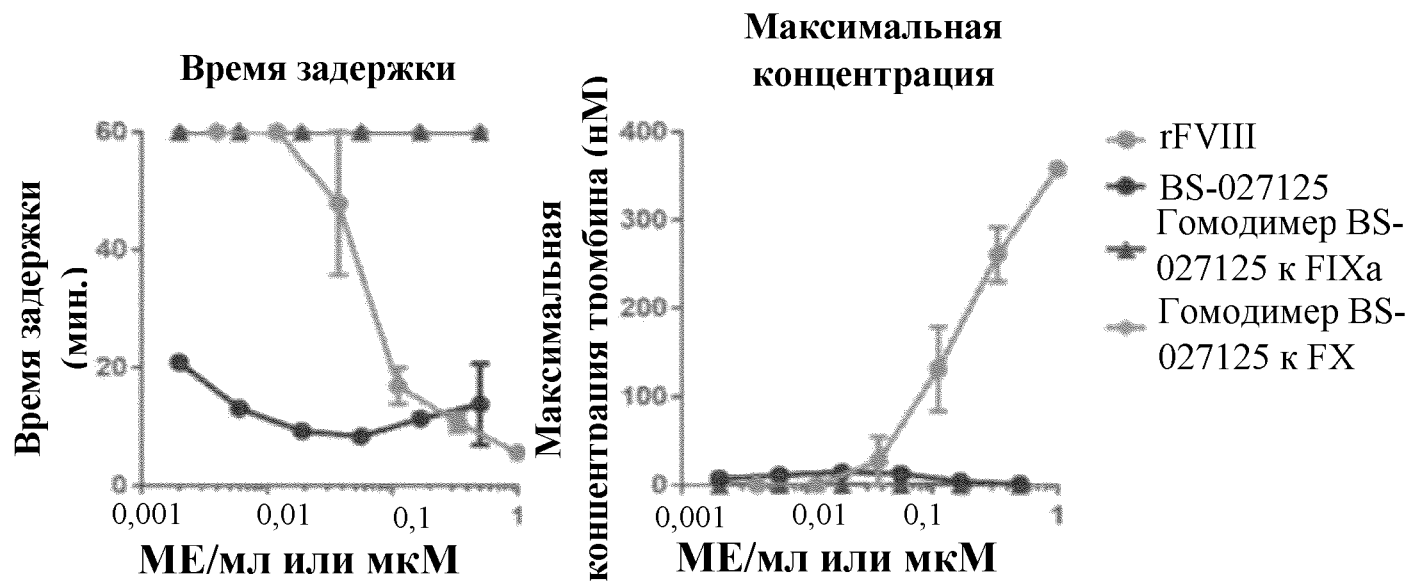


ФИГ. 26

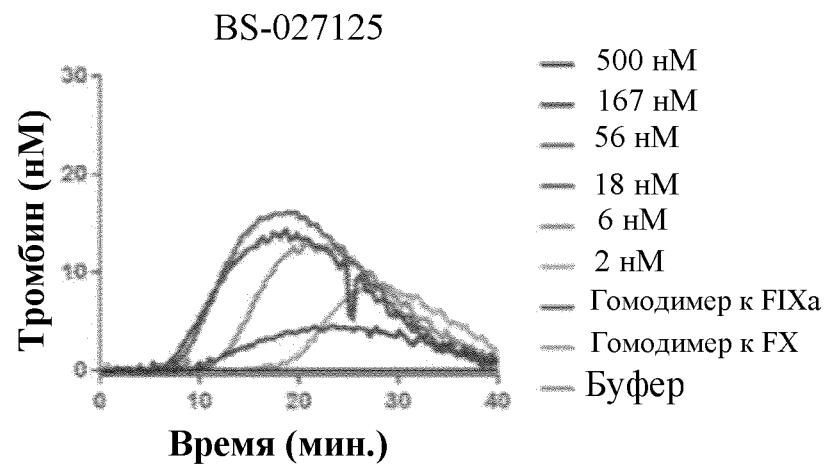
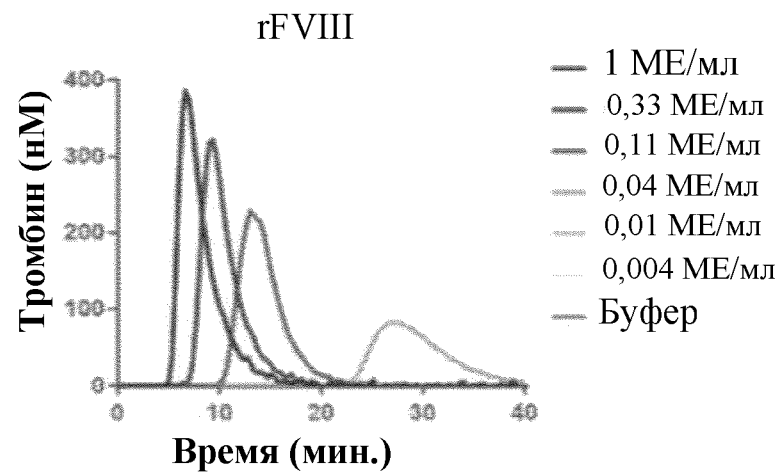


ФИГ. 27

BS-027125



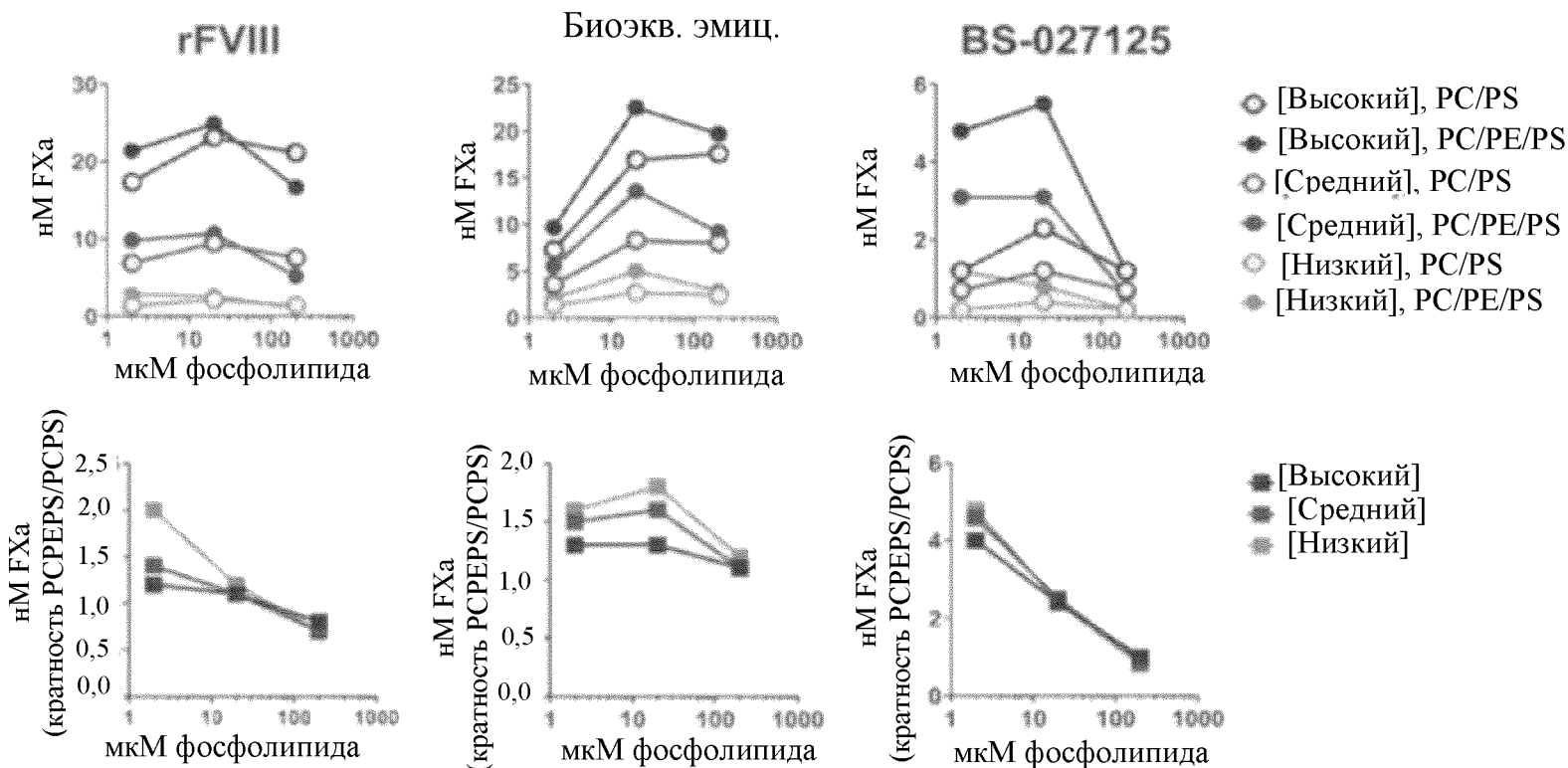
ФИГ. 28А



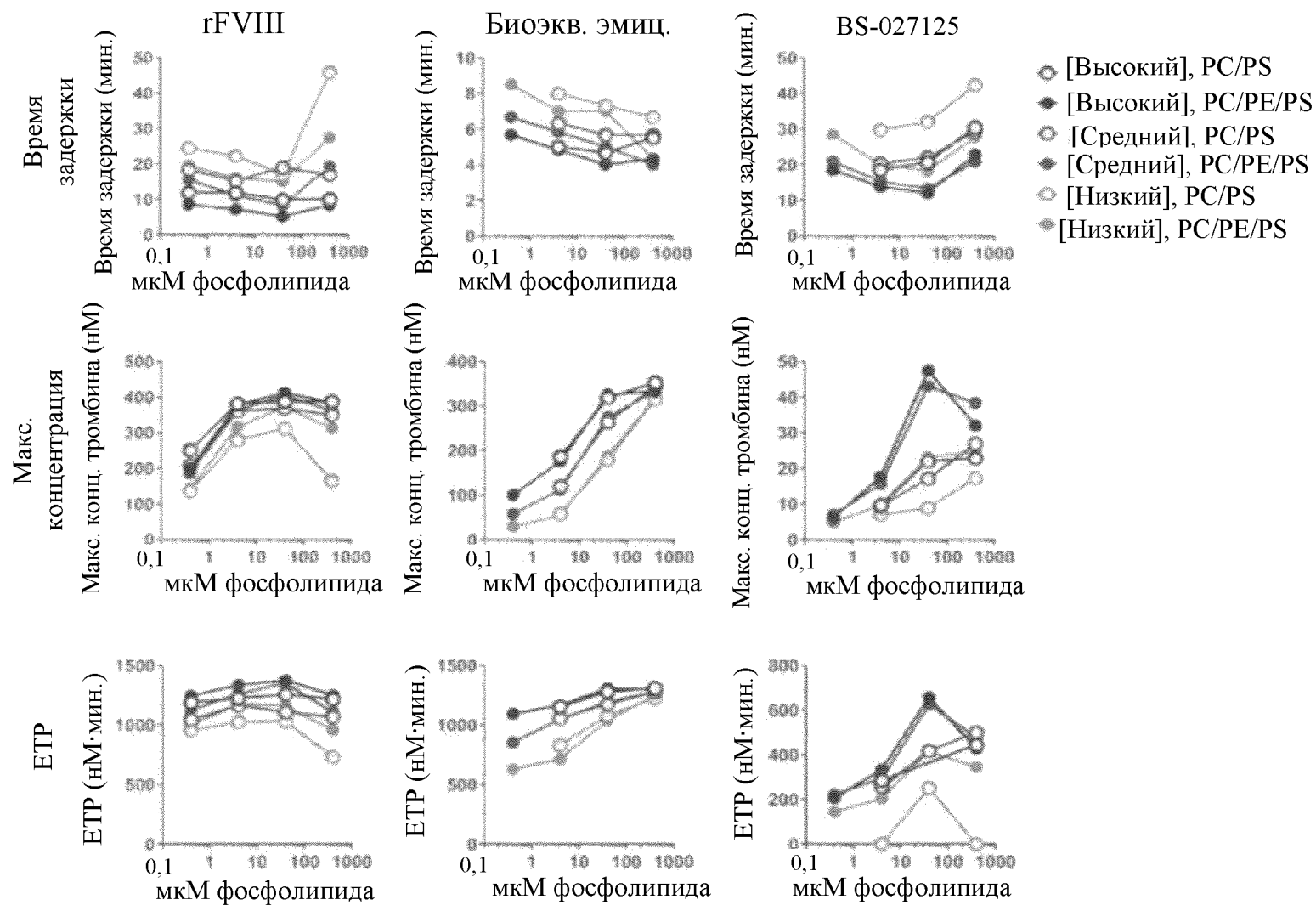
ФИГ. 28В

Образование FHa

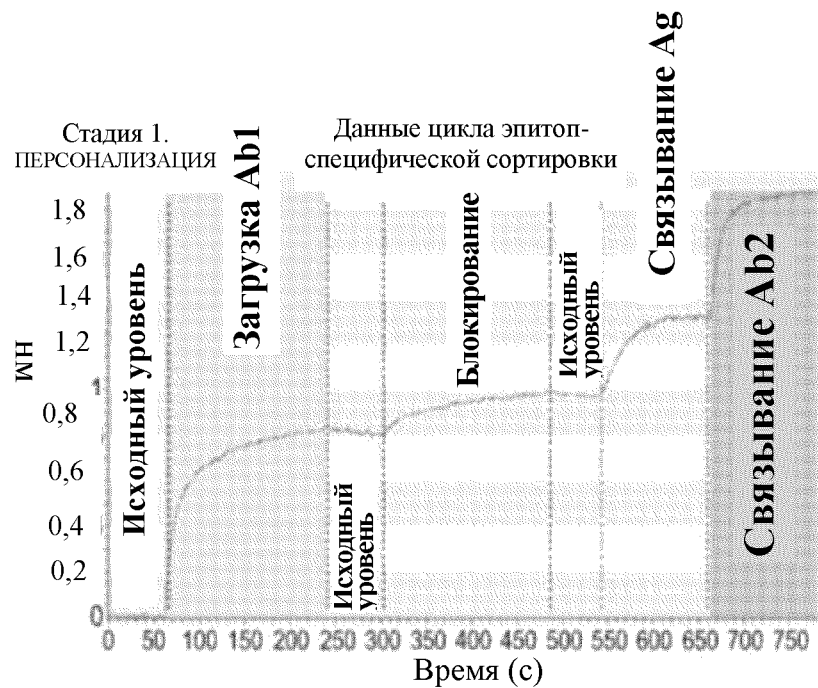
Кратность
изменения



ФИГ. 29

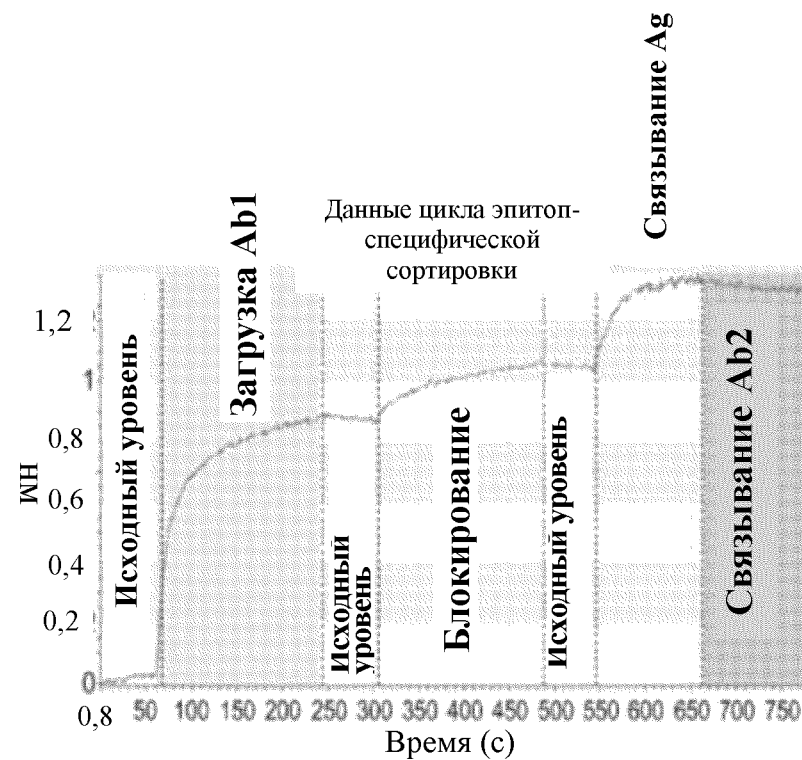


ФИГ. 30



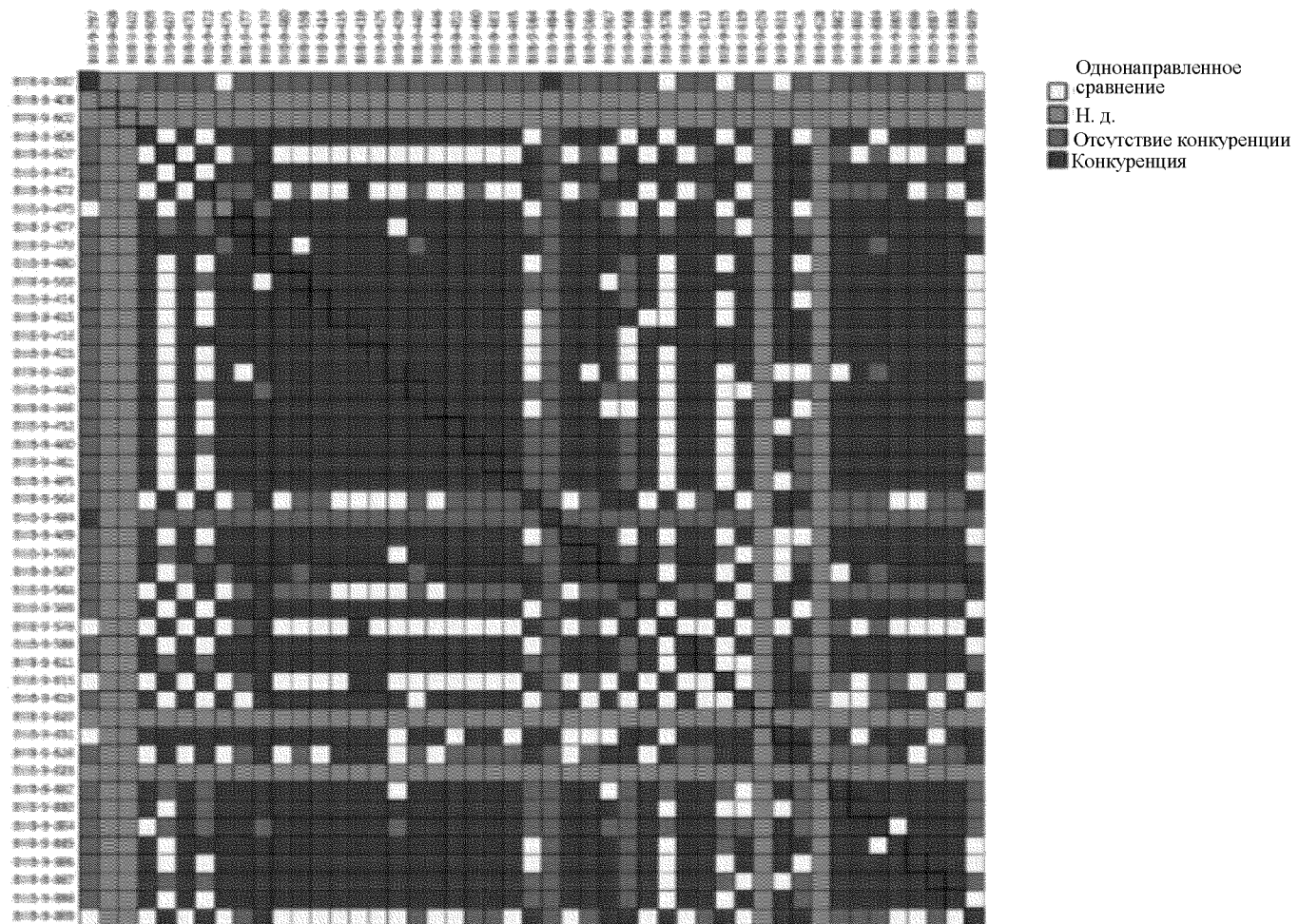
Неконкурентное

ФИГ. 31А

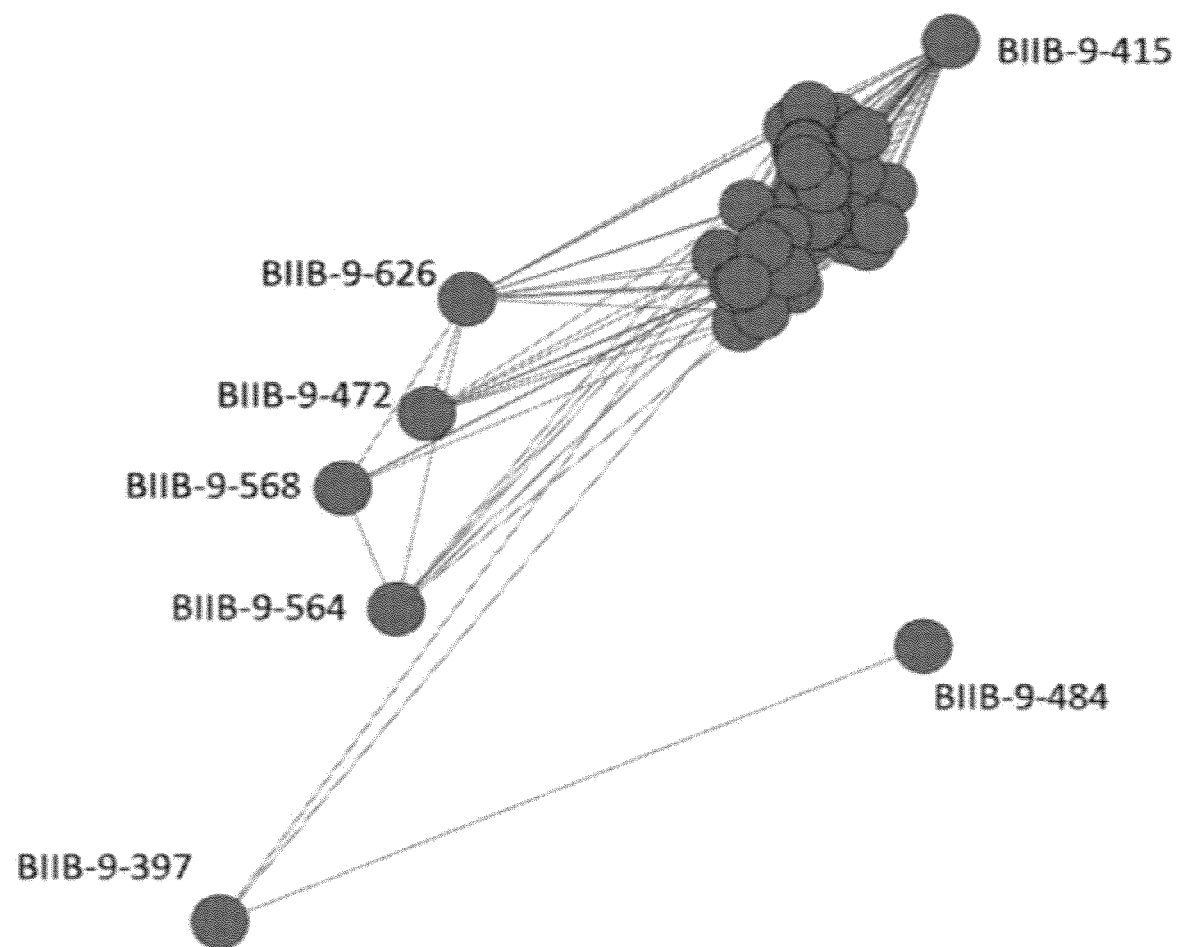


Конкурентное

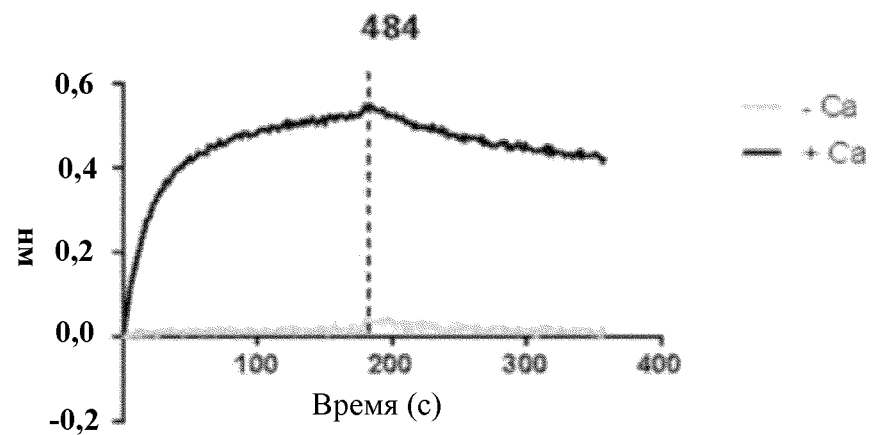
ФИГ. 31В



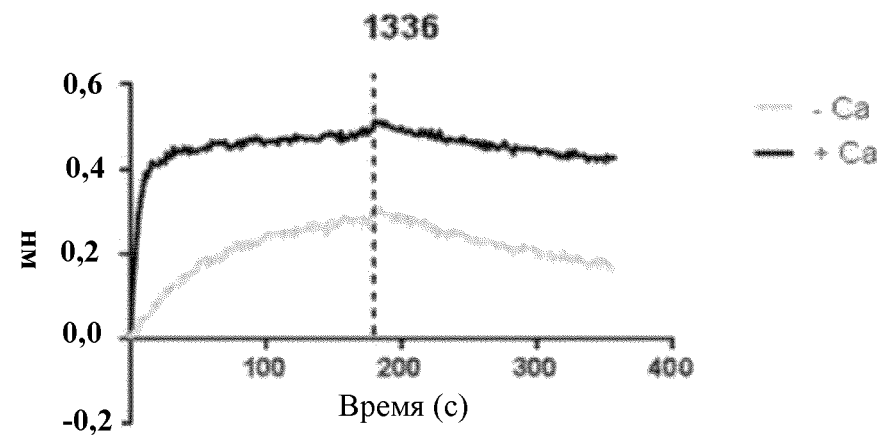
ФИГ. 31С



ФИГ. 31D

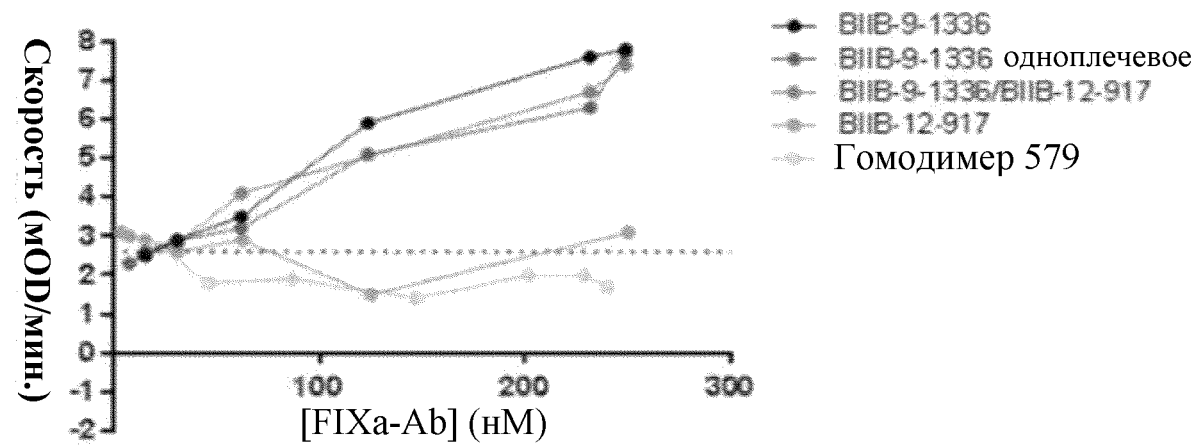


ФИГ. 32А

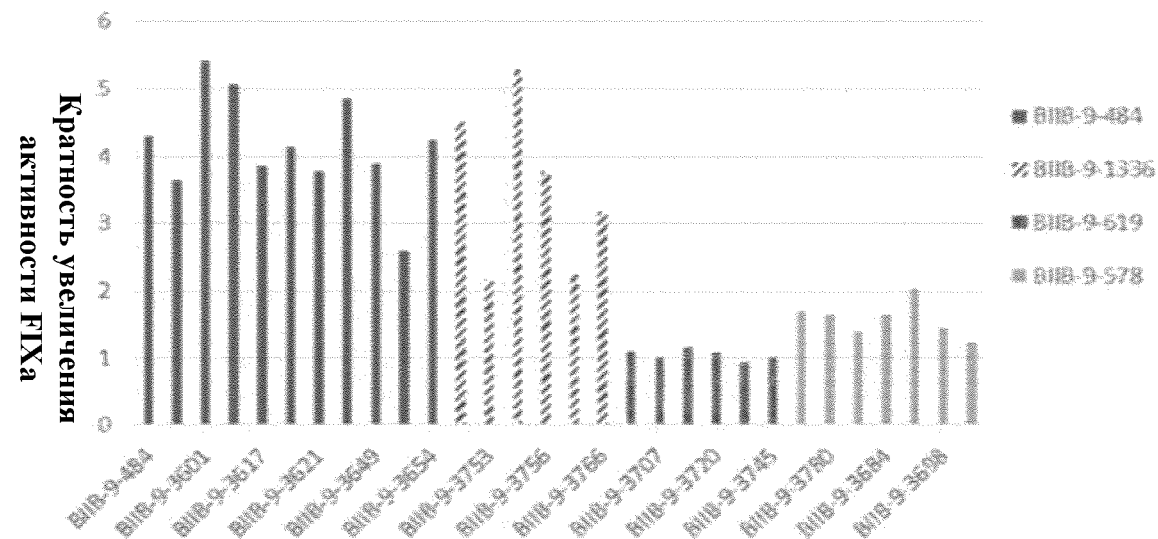


ФИГ. 32В

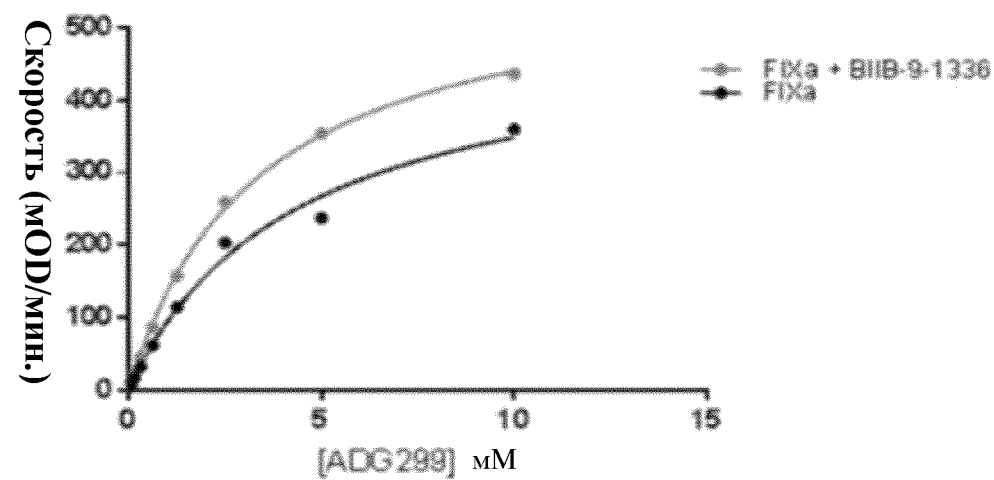
ФИГ. 33А



ФИГ. 33В



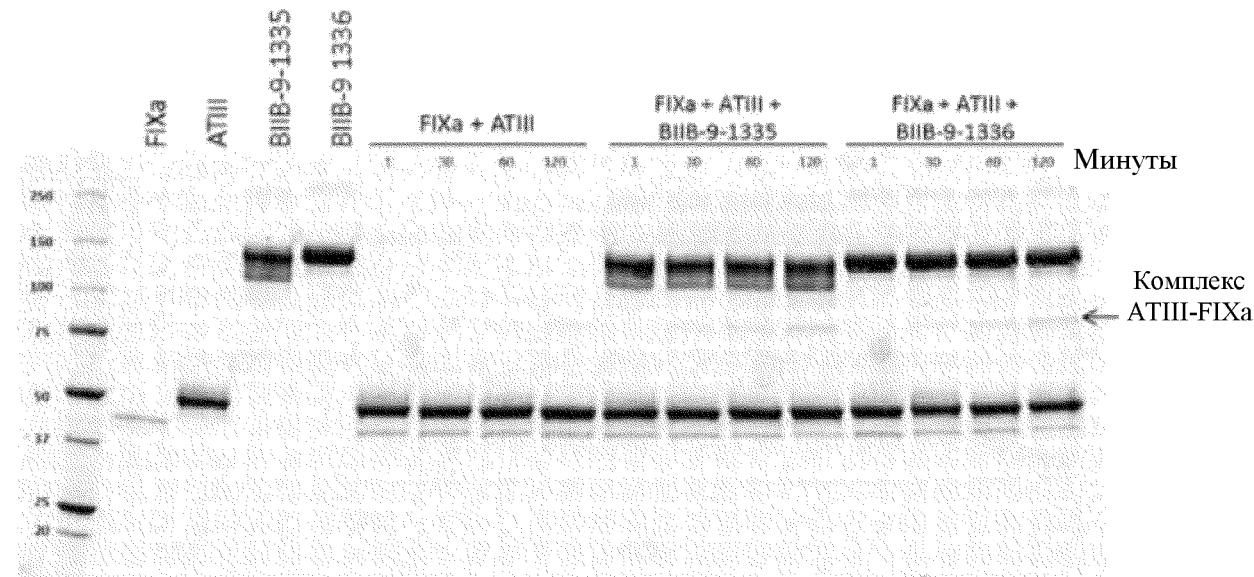
ФИГ. 33С



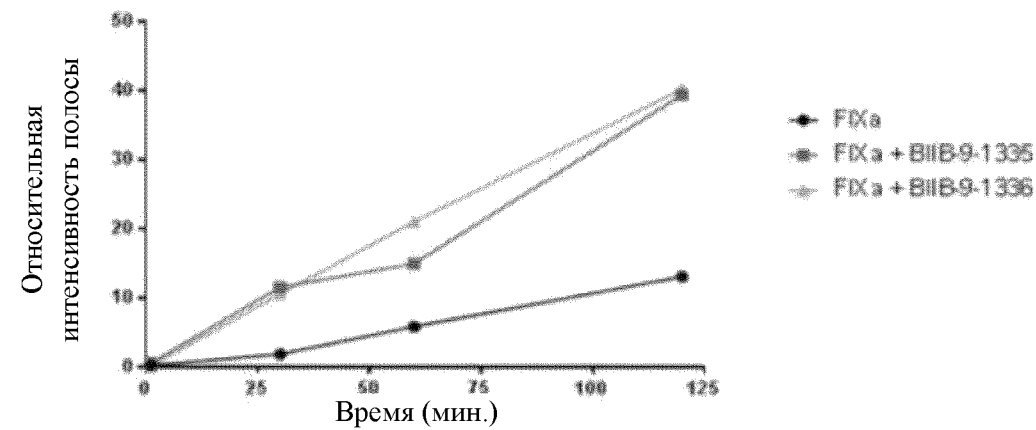
ФИГ. 33D

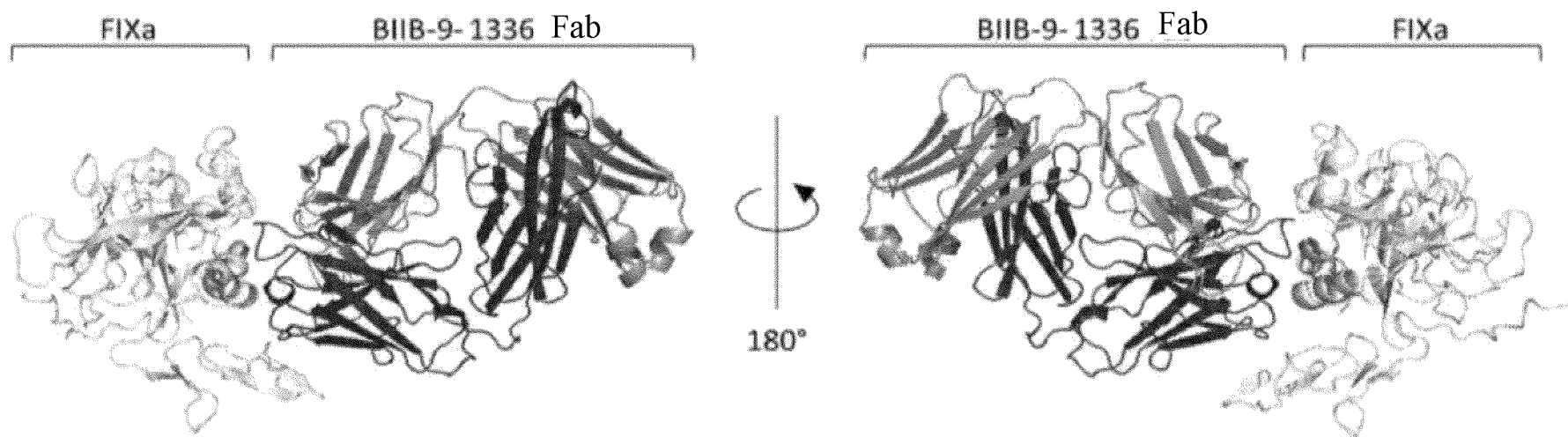
	K_M	V_{max}
FIXa	4,4 мМ	500 мОД/мин.
FIXa + BIIВ-9-1336	3,4 мМ	588 мОД/мин.

ФИГ. 34А

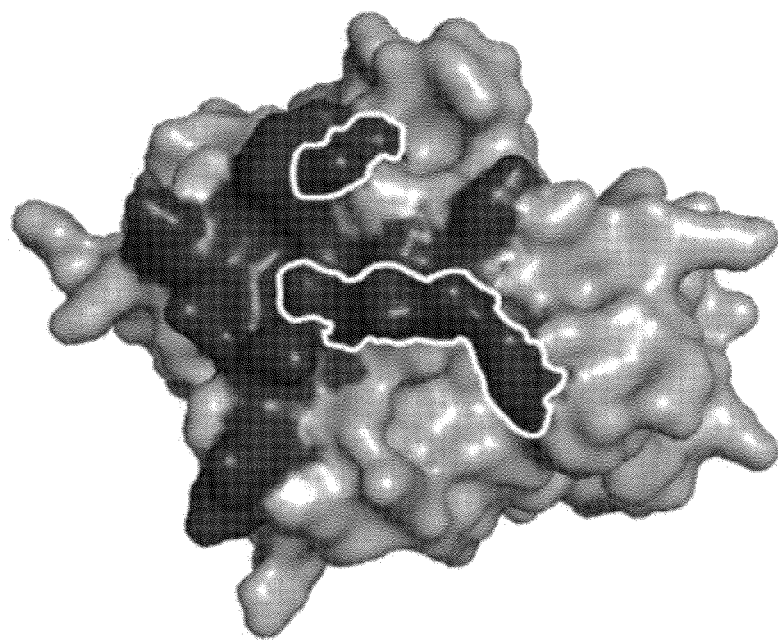


ФИГ. 34В

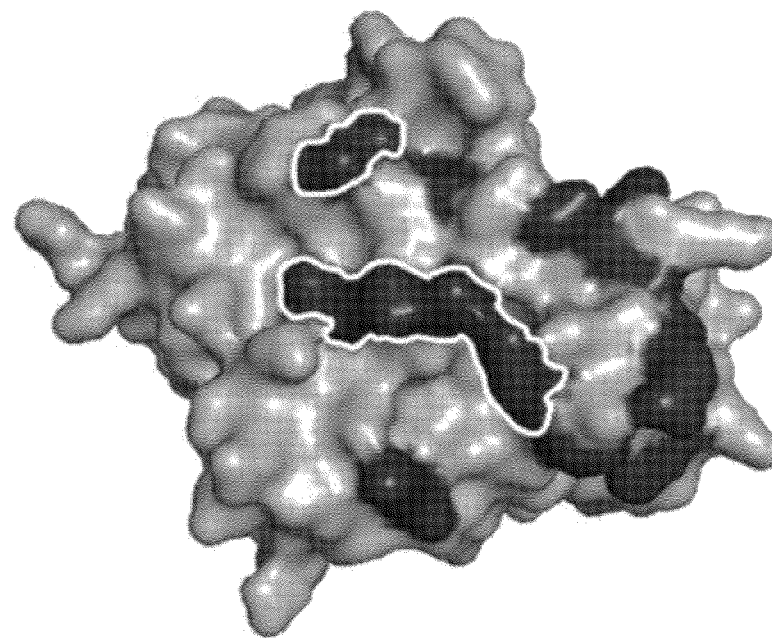




ФИГ. 35



Эпитоп для 1336



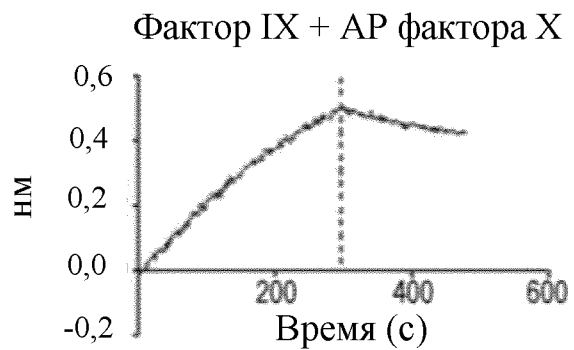
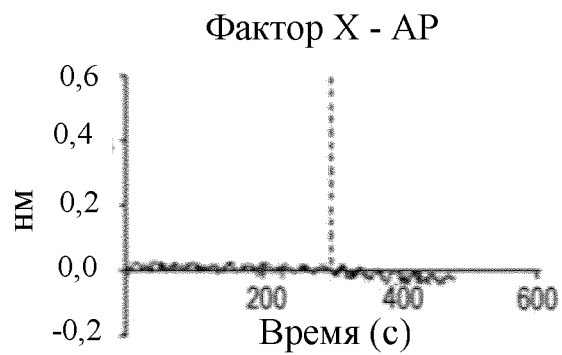
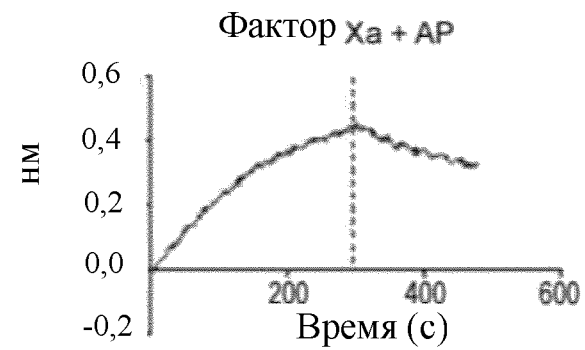
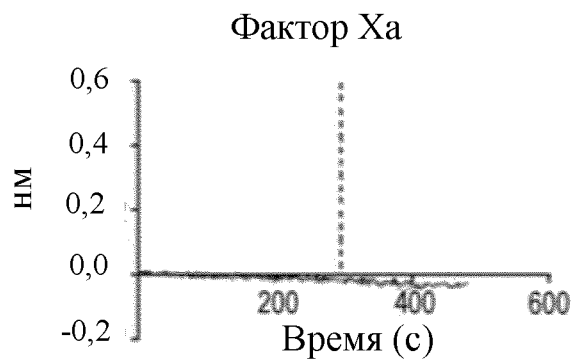
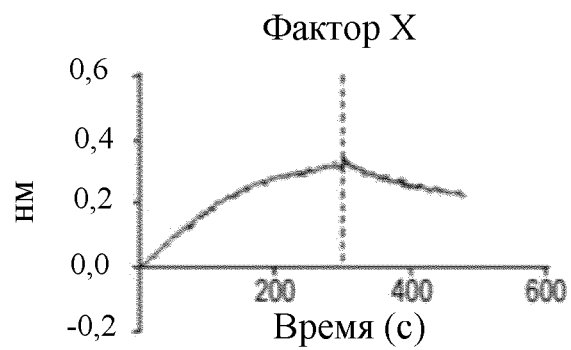
Эпитоп для FVIIIa

ФИГ. 36

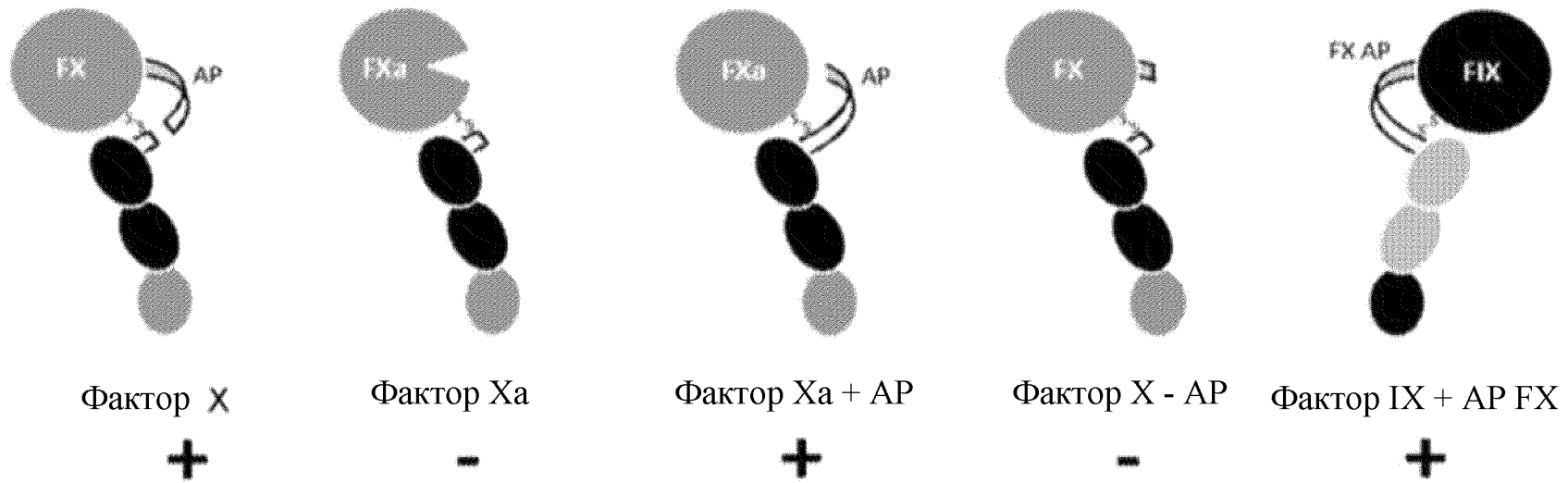
1336	FVIIIa
H91	<u>N93</u>
H92	N100
<u>N93</u>	K132
H101	<u>R165</u>
D125	R170
K126	F174
E127	T175
Y128	<u>N178</u>
<u>R165</u>	H185
Y177	<u>R233</u>
<u>N178</u>	(Y137)
N179	(T172)
S232	(E202)
<u>R233</u>	(G205)
Y234	
V235	
N236	
W237	
E240	
K241	
K100*	

ФИГ. 37

*легкая цепь F1Xa
в соответствии с нумерацией для химотрипсиногена



ФИГ. 38А



ФИГ. 38В