

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(21) 202090817 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2020.09.08(51) Int. Cl. *A61K 31/7088* (2006.01)
A61K 35/12 (2015.01)
A61K 35/76 (2015.01)
A61K 38/10 (2006.01)
A61K 39/395 (2006.01)(22) Дата подачи заявки
2018.10.12

(54) ТРИСПЕЦИФИЧЕСКИЕ БЕЛКИ И СПОСОБЫ ИХ ПРИМЕНЕНИЯ

(31) 62/572,381

(72) Изобретатель:

(32) 2017.10.13

Веше Хольгер, Лемон Брайан Д.,
Остин Ричард Дж. (US)

(33) US

(86) PCT/US2018/055659

(74) Представитель:

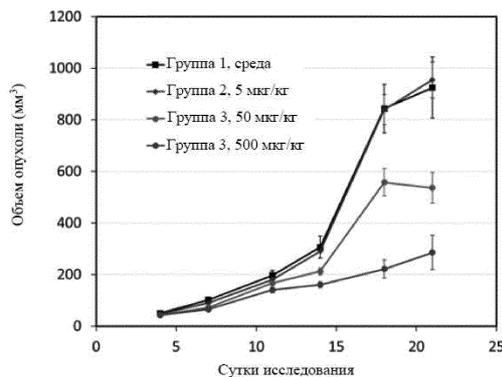
(87) WO 2019/075359 2019.04.18

Строкова О.В., Угрюмов В.М.,
Гизатуллин Ш.Ф., Гизатуллина
Е.М., Лебедев В.В., Джермакян Р.В.,
Парамонова К.В., Христофоров А.А.,
Костюшенкова М.Ю., Глухарёва А.О.,
Лыу Т.Н. (RU)

(71) Заявитель:

ХАРПУН ТЕРАПЬЮТИКС, ИНК.
(US)

(57) Настоящее изобретение относится к нацеленным на фактор созревания В-клеток (BCMA) триспецифическим белкам, содержащим домен связывания с CD3, увеличивающий период полувыведения домен и связывающий BCMA домен. Также настоящее изобретение относится к содержащим их фармацевтическим композициям, а также их нуклеиновым кислотам, рекомбинантным векторам экспрессии и клеткам-хозяевам для получения таких нацеленных на BCMA триспецифических белков. Также настоящее изобретение относится к способам применения раскрываемых нацеленных на BCMA триспецифических белков для предупреждения и/или лечения заболеваний, патологических состояний и нарушений.

Средний объем опухоли \pm SEM

A1

202090817

202090817

A1

ТРИСПЕЦИФИЧЕСКИЕ БЕЛКИ И СПОСОБЫ ИХ ПРИМЕНЕНИЯ

ОПИСАНИЕ

Ссылка на родственную заявку

[0001] Согласно настоящей заявке испрашивается приоритет в соответствии с предварительной заявкой на выдачу патента США № 62/572381, поданной 13 октября 2017 года, содержание которой включено в настоящий документ посредством ссылки во всей его полноте.

Перечень последовательностей

[0002] Настоящая заявка содержит Перечень последовательностей, который был подан по электронной системе в формате ASCII и настоящим включен посредством ссылки во всей его полноте. Указанная копия ASCII, созданная 11 октября 2018 года, имеет имя 47517-723_601_SL.txt и имеет размер 752020 байт.

Предшествующий уровень техники настоящего изобретения

[0003] Рак является второй по значимости причиной смерти человека после ишемической болезни. Каждый год во всем мире от рака умирают миллионы людей. Только в Соединенных Штатах от рака ежегодно умирает более полумиллиона человек, и ежегодно диагностируют около 1,4 миллиона новых случаев. В то время как смертность от болезней сердца значительно снижается, число случаев смерти от рака, в целом, возрастает. В начале следующего столетия, по прогнозам, рак станет основной причиной смерти.

[0004] Более того, даже у тех онкологических больных, которые первоначально пережили первичные раковые заболевания, как показал общий опыт, их жизнь претерпела значительные изменения. Многие онкологические больные испытывают сильные тревоги, вызванные осознанием возможности рецидива или неэффективного лечения. Многие онкологические больные после лечения испытывают существенное физическое истощение.

[0005] По большому счету, фундаментальная проблема в контроле наиболее смертоносных раковых заболеваний заключается в отсутствии эффективных и нетоксичных системных терапий. Рак является сложным заболеванием, характеризующимся генетическими мутациями, которые приводят к неконтролируемому росту клеток. Раковые клетки присутствуют во всех организмах, и при нормальных обстоятельствах их чрезмерный рост жестко регулируется различными физиологическими факторами.

Сущность настоящего изобретения

[0006] В различных клинических ситуациях зачастую необходимо избирательное разрушение индивидуальной клетки или клеток определенного типа. Например, основной целью противораковой терапии является специфическое разрушение опухолевых клеток, в то же время оставляя здоровые клетки и ткани нетронутыми и неповрежденными. Одним из таких способов является индукция иммунного ответа против опухоли, заставляя иммунные эффекторные клетки, такие как натуральные киллеры (NK) или цитотоксические Т-лимфоциты (CTL), атаковать и разрушать опухолевые клетки.

[0007] Настоящее изобретение относится к связывающему фактору созревания В-клеток (BCMA) триспецифическому белку, который содержит: (а) первый домен (А), который специфически связывается с человеческим CD3; (b) второй домен (В), который является увеличивающим период полувыведения доменом; и (с) третий домен (С), который специфически связывается с BCMA, причем домены связаны в следующем порядке: H2N-(А)-(С)-(В)-COOH, H2N-(В)-(А)-(С)-COOH, H2N-(С)-(В)-(А)-COOH, H2N-(С)-(А)-(В)-COOH, H2N-(А)-(В)-(С)-COOH или H2N-(В)-(С)-(А)-COOH, причем данные домены связаны линкерами L1 и L2.

[0008] В некоторых случаях первый домен может содержать варибельный домен легкой цепи и варибельный домен тяжелой цепи, каждый из которых способен специфически связываться с человеческим CD3. Первый домен может быть гуманизированным или человеческим.

[0009] В некоторых случаях второй домен связывает альбумин. Второй домен может содержать одноцепочечный варибельный фрагмент (scFv), варибельный домен тяжелой цепи (VH), варибельный домен легкой цепи (VL), связывающий домен одноцепочечного антитела без легкой цепи (домен VHH), пептид, лиганд или малую молекулу.

[0010] Третий домен представляет собой, в некоторых случаях, связывающий домен одноцепочечного антитела без легкой цепи (домен VHH), scFv, домен VH, домен VL, отличный от Ig домен, лиганд, ноттинс или низкомолекулярную структурную единицу, который(ая) специфически связывается с BCMA. В некоторых неограничивающих примерах третий домен содержит домен VHH.

[0011] Настоящее изобретение относится к связывающему BCMA триспецифическому белку, причем домен VHH содержит определяющие комплементарность участки CDR1, CDR2 и CDR3, причем (а) аминокислотная последовательность CDR1 представлена следующей формулой: $X_1X_2X_3X_4X_5X_6X_7PX_8G$ (SEQ ID NO: 1), где X_1 представляет собой T или S; X_2 представляет собой N, D или S; X_3

представляет собой I, D, Q, H, V или E; X₄ представляет собой F, S, E, A, T, M, V, I, D, Q, P, R или G; X₅ представляет собой S, M, R или N; X₆ представляет собой I, K, S, T, R, E, D, N, V, H, L, A, Q или G; X₇ представляет собой S, T, Y, R или N; и X₈ представляет собой M, G или Y; (b) аминокислотная последовательность CDR2 представлена следующей формулой: AIX₉GX₁₀X₁₁TX₁₂YADSVK (SEQ ID NO: 2), где X₉ представляет собой H, N или S; X₁₀ представляет собой F, G, K, R, P, D, Q, H, E, N, T, S, A, I, L или V; X₁₁ представляет собой S, Q, E, T, K или D; и X₁₂ представляет собой L, V, I, F, Y или W; и (c) аминокислотная последовательность CDR3 представлена следующей формулой: VPWGX₁₃YHPX₁₄X₁₅VX₁₆ (SEQ ID NO: 3), где X₁₃ представляет собой D, I, T, K, R, A, E, S или Y; X₁₄ представляет собой R, G, L, K, T, Q, S или N; X₁₅ представляет собой N, K, E, V, R, M или D; и X₁₆ представляет собой Y, A, V, K, H, L, M, T, R, Q, C, S или N.

[0012] В соответствии с одним вариантом осуществления, CDR1 не содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 599. В соответствии с одним вариантом осуществления, CDR2 не содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 600. В соответствии с одним вариантом осуществления, CDR3 не содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 601. В соответствии с одним вариантом осуществления, CDR1 и CDR2 не содержат аминокислотные последовательности под SEQ ID NO: 599 и 600 соответственно. В соответствии с одним вариантом осуществления, CDR1 и CDR3 не содержат аминокислотные последовательности под SEQ ID NO: 599 и 601 соответственно. В соответствии с одним вариантом осуществления, CDR2 и CDR3 не содержат аминокислотные последовательности под SEQ ID NO: 600 и 601 соответственно. В соответствии с одним вариантом осуществления, CDR1, CDR2 и CDR3 не содержат аминокислотные последовательности под SEQ ID NO: 599, 600 и 601 соответственно.

[0013] Настоящее изобретение относится к связывающему ВСМА триспецифическому белку, у которого домен VHH содержит следующую формулу: f1-r1-f2-r2-f3-r3-f4; где r1 представляет собой последовательность под SEQ ID NO: 1; r2 представляет собой последовательность под SEQ ID NO: 2; и r3 представляет собой последовательность под SEQ ID NO: 3; и причем f₁, f₂, f₃ и f₄ являются каркасными остатками, выбранными так, чтобы указанный белок был от около восьмидесяти процентов (80%) до около 99% идентичен с аминокислотной последовательностью, изложенной под SEQ ID NO: 598 или 346. Настоящее изобретение относится к связывающему ВСМА триспецифическому белку, у которого домен VHH содержит следующую формулу: f1-r1-f2-r2-f3-r3-f4; где r1 представляет собой последовательность под SEQ ID NO: 1; r2 представляет собой последовательность под SEQ ID NO: 2; и r3 представляет собой

последовательность под SEQ ID NO: 3; и причем f_1 , f_2 , f_3 и f_4 являются каркасными остатками, выбранными так, чтобы указанный белок был от около 80% до около 90% идентичен с аминокислотной последовательностью, изложенной под SEQ ID NO: 598 или 346. В соответствии с одним вариантом осуществления, аминокислотная последовательность однодоменного связывающего ВСМА белка не содержит последовательность под SEQ ID NO: 598.

[0014] В некоторых неограничивающих примерах r1 содержит аминокислотную последовательность, изложенную в любой из SEQ ID NO: 4-117.

[0015] В некоторых неограничивающих примерах r2 содержит аминокислотную последовательность, изложенную в любой из SEQ ID NO: 118-231.

[0016] В некоторых неограничивающих примерах r3 содержит аминокислотную последовательность, изложенную в любой из SEQ ID NO: 232-345.

[0017] В других неограничивающих примерах белок содержит аминокислотную последовательность, изложенную под любым из SEQ ID NO: 346-460.

[0018] В однодоменном связывающем ВСМА белке f1 содержит, в некоторых случаях, последовательность под SEQ ID NO: 461 или 462.

[0019] В однодоменном связывающем ВСМА белке f2 содержит, в некоторых случаях, последовательность под SEQ ID NO: 463.

[0020] В однодоменном связывающем ВСМА белке f3 содержит, в некоторых случаях, последовательность под SEQ ID NO: 464 или 465.

[0021] В однодоменном связывающем ВСМА белке f4 содержит, в некоторых случаях, последовательность под SEQ ID NO: 466 или 467.

[0022] В одном неограничивающем примере r1 содержит SEQ ID NO: 76, 114, 115, 116 или 117. В одном неограничивающем примере r1 содержит SEQ ID NO: 76.

[0023] В одном неограничивающем примере r1 содержит SEQ ID NO: 76, r2 представляет собой последовательность под SEQ ID NO: 190, а r3 представляет собой последовательность под SEQ ID NO: 304.

[0024] В одном неограничивающем примере r1 содержит SEQ ID NO: 114, r2 содержит SEQ ID NO: 228, и r3 содержит SEQ ID NO: 342.

[0025] В одном неограничивающем примере r1 содержит SEQ ID NO: 115, r2 содержит SEQ ID NO: 229, и r3 содержит SEQ ID NO: 343.

[0026] В одном неограничивающем примере r1 содержит SEQ ID NO: 117, r2 содержит SEQ ID NO: 231, и r3 содержит SEQ ID NO: 345.

[0027] В одном неограничивающем примере r1 содержит SEQ ID NO: 116, r2 содержит SEQ ID NO: 230, и r3 содержит SEQ ID NO: 344.

[0028] Третий домен, в некоторых случаях, представляет собой человеческий домен VHH, гуманизированный домен VHH, домен VHH с созревшей аффинностью или их комбинацию.

[0029] Связывающий ВСМА триспецифический белок, в некоторых случаях, имеет период полувыведения по меньшей мере 12 часов, по меньшей мере 20 часов, по меньшей мере 25 часов, по меньшей мере 30 часов, по меньшей мере 35 часов, по меньшей мере 40 часов, по меньшей мере 45 часов, по меньшей мере 50 часов или по меньшей мере 100 часов.

[0030] Настоящее изобретение относится к связывающему ВСМА триспецифическому белку, который является доменом VHH, причем домен VHH содержит CDR1, CDR2 и CDR3, и причем белок содержит последовательность, изложенную под SEQ ID NO: 346 или 598, причем заменены один или более аминокислотных остатков, которые выбраны из аминокислотных положений 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32 и/или 34 в CDR1; положений 52, 54, 55 и/или 57 в CDR2; и положений 101, 105, 106 и/или 108 в CDR3, причем в аминокислотном положении 26, если имеет место замена, то замена на S; в аминокислотном положении 27, если имеет место замена, то замена на D или S; в аминокислотном положении 28, если имеет место замена, то замена на D, Q, H, V или E; в аминокислотном положении 29, если имеет место замена, то замена на S, E, A, T, M, V, I, D, Q, P, R или G; в аминокислотном положении 30, если имеет место замена, то замена на M, R или N; в аминокислотном положении 31, если имеет место замена, то замена на K, S, T, R, E, D, N, V, H, L, A, Q или G; в аминокислотном положении 32, если имеет место замена, то замена на T, Y, R или N; в аминокислотном положении 34, если имеет место замена, то замена на G или Y; в аминокислотном положении 52, если имеет место замена, то замена на N или S; в аминокислотном положении 54, если имеет место замена, то замена на G, K, R, P, D, Q, H, E, N, T, S, A, I, L или V; в аминокислотном положении 55, если имеет место замена, то замена на Q, E, T, K или D; в аминокислотном положении 57, если имеет место замена, то замена на V, I, F, Y или W; в аминокислотном положении 101, если имеет место замена, то замена на I, T, K, R, A, E, S или Y; в аминокислотном положении 105, если имеет место замена, то замена на G, L, K, T, Q, S или N; в аминокислотном положении 106, если имеет место замена, то замена на K, E, V, R, M или D; и в аминокислотном положении 108, если имеет место замена, то замена на A, V, K, H, L, M, T, R, Q, C, S или N. В одном неограничивающем примере домен VHH является человеческим, гуманизированным, с созревшей аффинностью или их комбинацией.

[0031] Настоящее изобретение относится к связывающему ВСМА триспецифическому белку, причем третий домен связывается с человеческим белком ВСМА, который содержит последовательность, изложенную под SEQ ID NO: 468. В

некоторых случаях третий домен связывается с эпитопом ВСМА, причем указанный эпитоп представляет собой внеклеточный домен ВСМА. В некоторых случаях третий домен связывается с эпитопом ВСМА, причем указанный эпитоп содержит аминокислотные остатки 5-51 из SEQ ID NO: 468.

[0032] В таких связывающих ВСМА триспецифических белках каждый из линкеров L1 и L2 независимо выбран из $(GS)_n$ (SEQ ID NO: 472), $(GGS)_n$ (SEQ ID NO: 473), $(GGGS)_n$ (SEQ ID NO: 474), $(GGSG)_n$ (SEQ ID NO: 475), $(GGSGG)_n$ (SEQ ID NO: 476), $(GGGGS)_n$ (SEQ ID NO: 477), $(GGGGG)_n$ (SEQ ID NO: 478) или $(GGG)_n$ (SEQ ID NO: 479), где n равно 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 или 10.

[0033] В одном неограничивающем примере в таких связывающих ВСМА триспецифических белках каждый из линкеров L1 и L2 независимо представляет собой $(GGGGS)_4$ (SEQ ID NO: 480) или $(GGGGS)_3$ (SEQ ID NO: 481).

[0034] Домены связывающего ВСМА триспецифического белка могут быть соединены в следующем порядке: $H_2N-(C)-(B)-(A)-COOH$.

[0035] В некоторых случаях связывающий ВСМА триспецифический белок имеет массу менее около 80 кДа. В других случаях связывающий ВСМА триспецифический белок может иметь массу от около 50 до около 75 кДа. В других случаях связывающий ВСМА триспецифический белок имеет массу менее около 60 кДа.

[0036] Описываемый в настоящем документе связывающий ВСМА триспецифический белок, в некоторых случаях, имеет период полувыведения по меньшей мере около 50 часов, около 100 часов или более.

[0037] Связывающий ВСМА триспецифический белок, в некоторых случаях, характеризуется повышенной способностью проникновения в ткани по сравнению с IgG к тому же ВСМА.

[0038] Связывающий ВСМА триспецифический белок, в некоторых случаях, содержит аминокислотную последовательность, выбранную из группы, состоящей из последовательностей под SEQ ID NO: 483-597. Связывающий ВСМА триспецифический белок, в некоторых случаях, содержит аминокислотную последовательность, которая изложена под SEQ ID NO: 520.

[0039] В соответствии с одним вариантом осуществления, настоящее изобретение относится к связывающему фактору созревания В-клеток (ВСМА) триспецифическому белку, содержащему: (a) первый домен (A), который специфически связывается с человеческим CD3; (b) второй домен (B), который представляет собой увеличивающий период полувыведения домен; и (c) третий домен (C), который специфически связывается

с ВСМА, причем третий домен содержит аминокислотную последовательность, изложенную под любым из SEQ ID NO: 346-460.

[0040] В соответствии с одним вариантом осуществления, настоящее изобретение относится к связывающему фактор созревания В-клеток (ВСМА) триспецифическому белку, содержащему: (а) первый домен (А), который специфически связывается с человеческим CD3; (b) второй домен (В), который представляет собой увеличивающий период полувыведения домен; и (с) третий домен (С), который специфически связывается с ВСМА, причем третий домен содержит определяющие комплементарность участки CDR1, CDR2 и CDR3, причем CDR1 содержит аминокислотную последовательность, изложенную под любым из SEQ ID NO: 4-117, CDR2 содержит аминокислотную последовательность, изложенную под любым из SEQ ID NO: 118-231, и CDR3 содержит аминокислотную последовательность, изложенную под любым из SEQ ID NO: 232-345.

[0041] Настоящее изобретение относится к фармацевтической композиции, содержащей связывающий ВСМА триспецифический белок, который описан в настоящем документе, и фармацевтически приемлемый носитель.

[0042] Также настоящее изобретение относится к способу получения описываемого в настоящем документе связывающего ВСМА триспецифического белка, причем указанный способ включает культивирование хозяина, трансформированного или трансфицированного с помощью вектора, содержащего последовательность нуклеиновой кислоты, кодирующую связывающий ВСМА триспецифический белок, в условиях, позволяющих проходить экспрессии связывающего ВСМА триспецифического белка, и выделение и очистку полученного белка из культуры.

[0043] Один вариант осуществления относится к способу лечения или облегчения опухолевого заболевания, аутоиммунного заболевания или инфекционного заболевания, связанного с ВСМА, у нуждающегося в том субъекта, включающему введение субъекту фармацевтической композиции, содержащей связывающий ВСМА триспецифический белок, причем связывающий ВСМА белок содержит

- (а) первый домен (А), который специфически связывается с человеческим CD3;
- (b) второй домен (В), который представляет собой увеличивающий период полувыведения домен; и
- (с) третий домен (С), который специфически связывается с ВСМА, причем домены связаны в следующем порядке: H2N-(А)-(С)-(В)-COOH, H2N-(В)-(А)-(С)-COOH, H2N-(С)-(В)-(А)-COOH, H2N-(С)-(А)-(В)-COOH, H2N-(А)-(В)-(С)-COOH или H2N-(В)-(С)-(А)-COOH, причем данные домены связаны линкерами L1 и L2.

[0044] Один вариант осуществления относится к способу лечения или облегчения опухолевого заболевания, аутоиммунного заболевания или инфекционного заболевания, связанного с ВСМА, у нуждающегося в том субъекта, включающему введение субъекту описываемой в настоящем документе фармацевтической композиции.

[0045] Подлежащим лечению субъектом, в некоторых случаях, является человек.

[0046] В некоторых случаях способ дополнительно включает введение в комбинации со связывающим ВСМА триспецифическим белком одного или более дополнительных средств.

[0047] Описываемые в настоящем документе способы подходят для лечения или облегчения опухолевого заболевания, причем связывающий ВСМА триспецифический белок избирательно связывается с опухолевыми клетками, экспрессирующими ВСМА.

[0048] Опухолевое заболевание, подлежащее лечению с помощью описываемых способов, включает первичный рак или его метастазы. В одном случае к опухолевому заболеванию относится рак, имеющий В-клеточное происхождение.

[0049] Рак, имеющий В-клеточное происхождение и подлежащий лечению с помощью указанных способов, включает множественная миелома, лейкоз, лимфома или их метастазы, но не ограничивается указанными.

Включение посредством ссылки

[0050] Все публикации, патенты и заявки на патенты, упомянутые в настоящем описании, включены в настоящий документ посредством ссылки в той же степени, как если бы каждая отдельная публикация, каждый отдельный патент или каждая отдельная заявка на патент были специально и индивидуально включены посредством ссылки.

Краткое описание чертежей

[0051] Новые признаки настоящего изобретения подробно изложены в прилагаемой формуле изобретения. Лучшее понимание признаков и преимуществ настоящего изобретения будет достижимо с учетом приведенного далее подробного описания, в котором приведены иллюстративные варианты осуществления, в которых используют идеи настоящего изобретения, и прилагаемых чертежей.

[0052] Фиг. 1 представляет собой схематическое изображение иллюстративного нацеленного на ВСМА триспецифического антигенсвязывающего белка, причем данный белок имеет константный основной элемент, содержащий одноцепочечный переменный фрагмент (scFv) к CD3ε и переменный участок тяжелой цепи к ALB; и связывающий

BCMA элемент, который может представлять собой V_{HH}, V_H, scFv, отличный от Ig связывающий элемент или лиганд.

[0053] На **фиг. 2** проиллюстрировано влияние иллюстративных нацеленных на BCMA молекул (01H08, 01F07, 02F02 и BH253), содержащих связывающий белок к BCMA согласно настоящему изобретению, на цитолиз очищенных человеческих Т-клеток, которые экспрессируют BCMA, по сравнению с отрицательным контролем.

[0054] **Фиг. 3** представляет собой изображение результатов SDS-PAGE типичных очищенных триспецифических к BCMA молекул. Дорожка 1: 01F07-M34Y TriTAC, невосстановленный; дорожка 2: 01F07-M34G-TriTAC, невосстановленный; дорожка 3: 02B05 TriTAC, невосстановленный; дорожка 4: 02G02-M34Y TriTAC, невосстановленный; дорожка 5: 02G02 M34G TriTAC, невосстановленный; дорожка 6: стандарт для SDS-PAGE широкого спектра (Bio-Rad № 1610317); дорожка 7: 01F07-M34Y TriTAC, невосстановленный; дорожка 8: 01F07-M34G-TriTAC, невосстановленный; дорожка 9: 02B05 TriTAC, невосстановленный; дорожка 10: 02G02-M34Y TriTAC, невосстановленный; дорожка 11: 02G02 M34G TriTAC, невосстановленный; дорожка 12: стандарт для SDS-PAGE широкого спектра (Bio-Rad № 1610317).

[0055] На **фиг. 4A-4I** проиллюстрировано влияние иллюстративных нацеленных на BCMA триспецифических молекул, содержащих связывающий белок к BCMA согласно настоящему раскрытию, на цитолиз клеток Jeko1, MOLP-8 или OPM-2, которые экспрессируют BCMA, по сравнению с отрицательным контролем.

[0056] На **фиг. 5A-5D** проиллюстрировано связывание иллюстративного нацеленного на BCMA триспецифического белка (02B05) с очищенными Т-клетками от четырех различных доноров-людей: донора 02 (**фиг. 5A**), донора 35 (**фиг. 5B**), донора 81 (**фиг. 5C**), донора 86 (**фиг. 5D**).

[0057] На **фиг. 6A-6F** проиллюстрировано связывание иллюстративного нацеленного на BCMA триспецифического белка (02B05) с экспрессирующими BCMA клетками: NCI-H929 (**фиг. 6A**), EJM (**фиг. 6B**), OPM2 (**фиг. 6D**), RPMI8226 (**фиг. 6E**); или клеточными линиями без экспрессии BCMA: NCI-H510A (**фиг. 6C**) и DMS-153 (**фиг. 6F**).

[0058] На **фиг. 7** проиллюстрированы результаты анализа TDCC с применением иллюстративного нацеленного на BCMA триспецифического белка (02B05) и клеток EJM, экспрессирующих BCMA, в условиях присутствия или отсутствия человеческого сывороточного альбумина (HSA).

[0059] На **фиг. 8** проиллюстрированы результаты анализа TDCC с применением иллюстративного нацеленного на BCMA триспецифического белка (02B05) и клеток EJM,

экспрессирующих ВСМА, с использованием различного соотношения эффекторных клеток и целевых клеток.

[0060] На **фиг. 9** проиллюстрированы результаты анализа TDCC с применением иллюстративного нацеленного на ВСМА триспецифического белка (02B05) и клеток OPM2, экспрессирующих ВСМА, с использованием различного соотношения эффекторных клеток и целевых клеток.

[0061] На **фиг. 10** проиллюстрированы результаты анализа TDCC с применением иллюстративного нацеленного на ВСМА триспецифического белка (02B05) и клеток NCI-H929, экспрессирующих ВСМА, с использованием различных моментов времени и соотношения эффекторных клеток и целевых клеток 1:1.

[0062] На **фиг. 11** проиллюстрированы результаты анализа TDCC с применением иллюстративного нацеленного на ВСМА триспецифического белка (02B05), клеток EJM, экспрессирующих ВСМА, и Т-клеток от четырех различных доноров в присутствии человеческого сывороточного альбумина (HSA).

[0063] На **фиг. 12** проиллюстрированы результаты анализа TDCC с применением иллюстративного нацеленного на ВСМА триспецифического белка (02B05), клеток NCI-H929, экспрессирующих ВСМА, и Т-клеток от четырех различных доноров в присутствии человеческого сывороточного альбумина (HSA).

[0064] На **фиг. 13** проиллюстрированы результаты анализа TDCC с применением иллюстративного нацеленного на ВСМА триспецифического белка (02B05), клеток OPM2, экспрессирующих ВСМА, и Т-клеток от четырех различных доноров в присутствии человеческого сывороточного альбумина (HSA).

[0065] На **фиг. 14** проиллюстрированы результаты анализа TDCC с применением иллюстративного нацеленного на ВСМА триспецифического белка (02B05), клеток RPMI8226, экспрессирующих ВСМА, и Т-клеток от четырех различных доноров в присутствии человеческого сывороточного альбумина (HSA).

[0066] На **фиг. 15** проиллюстрированы результаты анализа TDCC с применением иллюстративного нацеленного на ВСМА триспецифического белка (02B05), клеток OVCAR8, не экспрессирующих ВСМА, и Т-клеток от четырех различных доноров в присутствии человеческого сывороточного альбумина (HSA).

[0067] На **фиг. 16** проиллюстрированы результаты анализа TDCC с применением иллюстративного нацеленного на ВСМА триспецифического белка (02B05), клеток NCI-H510A, не экспрессирующих ВСМА, и Т-клеток от четырех различных доноров в присутствии человеческого сывороточного альбумина (HSA).

[0068] На **фиг. 17** проиллюстрированы результаты анализа TDCC с применением иллюстративного нацеленного на ВСМА триспецифического белка (02B05), клеток NCI-H929, экспрессирующих ВСМА, и мононуклеаров периферической крови (PBMC) от двух различных яванских макаков-доноров в присутствии человеческого сывороточного альбумина (HSA).

[0069] На **фиг. 18** проиллюстрированы результаты анализа TDCC с применением иллюстративного нацеленного на ВСМА триспецифического белка (02B05), клеток RPMI8226, экспрессирующих ВСМА, и мононуклеаров периферической крови (PBMC) от двух различных яванских макаков-доноров в присутствии человеческого сывороточного альбумина (HSA).

[0070] На **фиг. 19** проиллюстрирован уровень экспрессии биомаркера CD69 активации Т-клеток после анализа TDCC с применением иллюстративного нацеленного на ВСМА триспецифического белка (02B05) и экспрессирующих ВСМА клеток EJM.

[0071] На **фиг. 20** проиллюстрирован уровень экспрессии биомаркера CD25 активации Т-клеток после анализа TDCC с применением иллюстративного нацеленного на ВСМА триспецифического белка (02B05) и экспрессирующих ВСМА клеток EJM.

[0072] На **фиг. 21** проиллюстрирован уровень экспрессии биомаркера CD69 активации Т-клеток после анализа TDCC с применением иллюстративного нацеленного на ВСМА триспецифического белка (02B05) и экспрессирующих ВСМА клеток OPM2.

[0073] На **фиг. 22** проиллюстрирован уровень экспрессии биомаркера CD25 активации Т-клеток после анализа TDCC с применением иллюстративного нацеленного на ВСМА триспецифического белка (02B05) и экспрессирующих ВСМА клеток OPM2.

[0074] На **фиг. 23** проиллюстрирован уровень экспрессии биомаркера CD69 активации Т-клеток после анализа TDCC с применением иллюстративного нацеленного на ВСМА триспецифического белка (02B05) и экспрессирующих ВСМА клеток RPMI8226.

[0075] На **фиг. 24** проиллюстрирован уровень экспрессии биомаркера CD25 активации Т-клеток после анализа TDCC с применением иллюстративного нацеленного на ВСМА триспецифического белка (02B05) и экспрессирующих ВСМА клеток RPMI8226.

[0076] На **фиг. 25** проиллюстрирован уровень экспрессии биомаркера CD69 активации Т-клеток после анализа TDCC с применением иллюстративного нацеленного на ВСМА триспецифического белка (02B05) и не экспрессирующих ВСМА клеток OVCAR8.

[0077] На **фиг. 26** проиллюстрирован уровень экспрессии биомаркера CD25 активации Т-клеток после анализа TDCC с применением иллюстративного нацеленного на ВСМА триспецифического белка (02B05) и не экспрессирующих ВСМА клеток OVCAR8.

[0078] На **фиг. 27** проиллюстрирован уровень экспрессии биомаркера CD69 активации Т-клеток после анализа TDCC с применением иллюстративного нацеленного на ВСМА триспецифического белка (02B05) и не экспрессирующих ВСМА клеток NCI-H510A.

[0079] На **фиг. 28** проиллюстрирован уровень экспрессии биомаркера CD25 активации Т-клеток после анализа TDCC с применением иллюстративного нацеленного на ВСМА триспецифического белка (02B05) и не экспрессирующих ВСМА клеток NCI-H510A.

[0080] На **фиг. 29** проиллюстрирован уровень экспрессии цитокина TNF- α в совместных культурах Т-клеток и целевых клеток, экспрессирующих ВСМА (клеток EJM), обработанных увеличивающимися концентрациями иллюстративного нацеленного на ВСМА триспецифического белка (02B05) или триспецифическим к GFP белком, представляющим собой отрицательный контроль.

[0081] На **фиг. 30** проиллюстрировано снижение роста опухоли на модели ксенотрансплантата RPMI8226, обработанного иллюстративным нацеленным на ВСМА триспецифическим (02B05) белком в различных концентрациях или контрольной средой.

[0082] На **фиг. 31** проиллюстрировано снижение роста опухоли на модели ксенотрансплантата Jeko1, обработанного иллюстративным нацеленным на ВСМА триспецифическим (02B05) белком в различных концентрациях или контрольной средой.

[0083] На **фиг. 32** проиллюстрирована концентрация нацеленного на ВСМА триспецифического белка в образцах сыворотки от яванских макаков, которым были введены различные концентрации иллюстративного нацеленного на ВСМА триспецифического (02B05) белка.

[0084] На **фиг. 33** представлены результаты анализа TDCC с применением нацеленного на ВСМА триспецифического белка, полученного из образцов сыворотки яванских макаков, собранных через 168 часов после введения различных концентраций иллюстративного нацеленного на ВСМА триспецифического белка (02B05), экспрессирующих ВСМА клеток EJM и очищенных человеческих Т-клеток в присутствии сыворотки от яванских макаков, которые не подвергались воздействию нацеленного на ВСМА триспецифического белка.

Подробное раскрытие настоящего изобретения

[0085] Несмотря на то, что в настоящем документе были показаны и описаны предпочтительные варианты осуществления настоящего изобретения, специалистам в настоящей области техники будет очевидно, что такие варианты осуществления

представлены лишь в качестве примера. Специалистам в настоящей области техники теперь будут понятны многочисленные вариации, изменения и замены без отступления от настоящего изобретения. Следует понимать, что при реализации на практике настоящего изобретения можно использовать различные альтернативы описанным в настоящем документе вариантам осуществления настоящего изобретения. Подразумевается, что приведенная ниже формула изобретения определяет объем настоящего изобретения и что таким образом в объеме настоящей формулы изобретения охватываются способы и структуры и их эквиваленты.

[0086] В настоящем документе описаны триспецифические белки, которые нацелены на антиген созревания В-клеток (BCMA), содержащие их фармацевтические композиции (называемые в настоящем документе связывающим BCMA триспецифическим белком, нацеленным на BCMA триспецифическим белком или триспецифическим к BCMA антигенсвязывающим белком), а также нуклеиновые кислоты, рекомбинантные векторы экспрессии и клетки-хозяева для получения таких белков. Также настоящее изобретение относится к способам применения раскрываемых нацеленных на BCMA триспецифических белков для предупреждения и/или лечения заболеваний, патологических состояний и нарушений. Описываемые в настоящем документе нацеленные на BCMA триспецифические белки способны специфически связываться с BCMA, а также с CD3 и имеют увеличивающий период полувыведения домен, такой как домен связывания с человеческим альбумином (ALB). На **фиг. 1** изображен неограничивающий пример триспецифического связывающего BCMA белка.

[0087] Термин «антитело» обычно относится к Y-образному тетрамерному белку, содержащему две тяжелые (H) и две легкие (L) полипептидные цепи, удерживаемые вместе при помощи ковалентных дисульфидных связей и нековалентных взаимодействий. Человеческие легкие цепи содержат переменный домен (VL) и константный домен (CL), причем константный домен может быть легко классифицирован на каппа или лямбда, исходя из аминокислотной последовательности и генных локусов. Каждая тяжелая цепь содержит один переменный домен (VH) и константный участок, который в случае IgG, IgA и IgD содержит три домена, называемые CH1, CH2 и CH3 (IgM и IgE имеют четвертый домен CH4). В классах IgG, IgA и IgD домены CH1 и CH2 разделены гибким шарнирным участком, который представляет собой богатый пролином и цистеином сегмент с переменной длиной (обычно от около 10 до около 60 аминокислот в IgG). Переменные домены как в легкой, так и в тяжелой цепях соединены с константными доменами участком «J» из около 12 или более аминокислот, а тяжелая цепь также имеет участок «D» из около 10 дополнительных аминокислот. Каждый класс антител дополнительно содержит

межцепевые и внутрицепевые дисульфидные связи, образованные парными остатками цистеина. Существует два типа природных дисульфидных мостиков или связей в молекулах иммуноглобулина: межцепевые и внутрицепевые дисульфидные связи. Расположение и количество межцепевых дисульфидных связей варьирует в зависимости от класса и вида иммуноглобулина. Межцепевые дисульфидные связи расположены на поверхности иммуноглобулина, доступны для растворителя и обычно относительно легко восстанавливаются. У изотипа человеческого IgG1 присутствуют четыре межцепевые дисульфидные связи — по одной от каждой тяжелой цепи к легкой цепи и две между тяжелыми цепями. Межцепевые дисульфидные связи не нужны для сборки цепи. Как хорошо известно, в целом считается, что богатый цистеином шарнирный участок IgG1 состоит из трех частей: верхнего шарнира, центрального шарнира и нижнего шарнира. Специалистам в настоящей области техники будет известно, что шарнирный участок IgG1 содержит цистеины в тяжелой цепи, которые содержат межцепевые дисульфидные связи (две между тяжелыми цепями, две между тяжелой и легкой цепями), обеспечивающие структурную гибкость, которая облегчает перемещения Fab. Межцепевая дисульфидная связь между легкой и тяжелой цепью IgG1 образуется между C214 легкой каппа-цепи или лямбда-цепи и C220 в верхнем шарнирном участке тяжелой цепи. Межцепевые дисульфидные связи между тяжелыми цепями находятся в положениях C226 и C229 (все они пронумерованы по индексу ЕС согласно Kabat, *et al.*, ссылка на которую приведена ниже).

[0088] Применяемый в контексте настоящего документа термин «антитело» включает поликлональные антитела, мультиклональные антитела, моноклональные антитела, химерные антитела, гуманизированные и приматизированные антитела, CDR-привитые антитела, человеческие антитела, рекомбинантно полученные антитела, интратела, мультиспецифические антитела, биспецифичные антитела, моновалентные антитела, мультивалентные антитела, антиидиотипические антитела, синтетические антитела, включая мутеины и их варианты, иммуноспецифические фрагменты антител, такие как Fd-, Fab-, F(ab')₂-, F(ab')-фрагменты, одноцепочечные фрагменты (например, ScFv и ScFvFc), связанные дисульфидными связями Fv-фрагменты (sdFv), Fd-фрагмент, состоящий из доменов VH и CH1, линейные антитела, однодоменные антитела, такие как sdAb (домены VH, VL или VHH); и их производные, включая слитые Fc и другие модификации, и любую другую иммунореактивную молекулу, если она содержит домен, имеющий сайт связывания для преимущественной ассоциации или связывания с белком ВСМА. Кроме того, если контекстными ограничениями не продиктовано иное, термин дополнительно включает все классы антител (т. е. IgA, IgD, IgE, IgG и IgM) и все подклассы

(т. е. IgG1, IgG2, IgG3, IgG4, IgA1 и IgA2). Константные домены тяжелой цепи, которые соответствуют различным классам антител, обычно обозначают соответствующими строчными буквами греческого алфавита: дельта, эпсилон, гамма и мю соответственно. Легкие цепи антител от любых видов позвоночных можно отнести к одному из двух четко различимых типов, называемых каппа (κ) и лямбда (λ), исходя из аминокислотных последовательностей их константных доменов.

[0089] В соответствии с некоторыми вариантами осуществления, связывающий ВСМА домен нацеленных на ВСМА триспецифических белков по настоящему раскрытию представляет собой антитело только с тяжелыми цепями, такое как домен VH или VHH. В некоторых случаях связывающие ВСМА белки содержат антитело только с тяжелыми цепями, которое представляет собой измененный методами инженерии человеческий домен VH. В некоторых примерах измененный методами инженерии человеческий домен VH получают с помощью пэннинга библиотек фагового дисплея. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления, связывающий ВСМА домен нацеленных на ВСМА триспецифических белков по настоящему раскрытию представляет собой VHH. Применяемый в контексте настоящего документа термин «VHH» относится к связывающему домену одноцепочечного антитела, который не имеет легкой цепи. В некоторых случаях VHH получен из антител того типа, который можно найти у верблюжьих или хрящевых рыб, которые естественным образом лишены легких цепей, или он относится к синтетическому и неиммунизированному VHH, который может быть сконструирован соответствующим образом. Каждая тяжелая цепь содержит переменный участок, кодируемый V-, D- и J-экзонами. В некоторых случаях VHH представляет собой природный VHH, такой как верблюжий VHH, или рекомбинантный белок, содержащий переменный домен тяжелой цепи. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления, VHH получен от вида, выбранного из группы, состоящей из верблюдов, лам, викуней, гуанако и хрящевых рыб (таких как без ограничения акулы). В соответствии с другим вариантом осуществления, VHH получен от альпака (такого как без ограничения альпака Уакайа или альпака Сури).

[0090] Применяемый в контексте настоящего документа термин «переменный участок» или «переменный домен» относится к тому факту, что определенные части переменных доменов сильно различаются по последовательности среди антител и задействованы в связывании и специфичности каждого конкретного антитела к его конкретному антигену. Тем не менее, переменность неравномерно распределена по переменным доменам антител. Она сконцентрирована в трех сегментах, называемых определяющими комплементарность участками (CDR) или гиперпеременными участками

в переменных доменах как легкой цепи (VL), так и тяжелой цепи (VH). Более высококонсервативные части переменных доменов называют каркасными (FR). Каждый из переменных доменов нативных тяжелых и легких цепей содержит четыре FR участка, в значительной степени принимающих конфигурацию β -листа, соединенных тремя CDR, которые образуют петли, соединяющие структуру β -листа, а в некоторых случаях и являющиеся ее частью. CDR в каждой цепи удерживаются вместе в непосредственной близости с помощью FR участков и вместе с CDR из другой цепи способствуют образованию антигенсвязывающего сайта антител (см. Kabat *et al.*, Sequences of Proteins of Immunological Interest, Fifth Edition, National Institute of Health, Bethesda, Md. (1991)). Константные домены не участвуют непосредственно в связывании антитела с антигеном, но проявляют различные эффекторные функции, такие как участие антитела в антителозависимой клеточной токсичности. ScFv-фрагменты (или переменные одноцепочечные фрагменты), которые в некоторых случаях получают с помощью генной инженерии, связаны в виде единой полипептидной цепи, т. е. участка VH и VL антитела, и разделены пептидным линкером.

[0091] В соответствии с некоторыми вариантами осуществления по настоящему раскрытию, связывающий ВСМА домен нацеленных на ВСМА триспецифических белков представляет собой антитело только с тяжелыми цепями, такие как домены VH или VHH, и содержат три CDR. Такие антитела только с тяжелыми цепями, в соответствии с некоторыми вариантами осуществления, для оптимальной аффинности связывания связывают ВСМА в форме мономера без зависимости от димеризации с участком VL (переменным участком легкой цепи). В соответствии с некоторыми вариантами осуществления по настоящему раскрытию, связывающий CD3 домен нацеленных на ВСМА триспецифических белков представляет собой scFv. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления по настоящему раскрытию, связывающий альбумин домен нацеленных на ВСМА триспецифических белков представляет собой антитело только с тяжелыми цепями, такое как однодоменное антитело, содержащее домен VH или домен VHH.

[0092] Отнесение аминокислот к каждому домену, каркасному участку и CDR, в соответствии с некоторыми вариантами осуществления, соответствует одной из схем нумерации, предоставленных Kabat *et al.* (1991) Sequences of Proteins of Immunological Interest (5th Ed.), US Dept. of Health and Human Services, PHS, NIH, NIH Publication no. 91-3242; Chothia *et al.*, 1987, PMID: 3681981; Chothia *et al.*, 1989, PMID: 2687698; MacCallum *et al.*, 1996, PMID: 8876650; или Dubel, Ed. (2007) Handbook of Therapeutic Antibodies, 3rd Ed., Wiley-VCH Verlag GmbH and Co or AbM (Oxford Molecular/MSI Pharmacopia), если не

указано иное. Не предполагается, что CDR по настоящему раскрытию обязательно соответствуют системе нумерации по Kabat.

[0093] Термин «каркасные» или «FR» остатки (или участки) относится к остаткам переменного домена, отличным от остатков CDR или гиперпеременного участка, определение которым дано в настоящем документе. «Человеческая консенсусная каркасная последовательность» представляет собой каркасную последовательность, в которой представлены наиболее часто встречающиеся аминокислотные остатки в ряде каркасных последовательностей VL или VH человеческого иммуноглобулина.

[0094] Применяемый в контексте настоящего документа термин «процент (%) идентичности аминокислотной последовательности» по отношению к последовательности обозначает процент аминокислотных остатков в последовательности-кандидате, которые идентичны аминокислотным остаткам в конкретной последовательности после выравнивания последовательности и введения гэпов, если это необходимо, для достижения максимального процента идентичности последовательностей и без учета каких-либо консервативных замен в качестве части идентичности последовательности. Выравнивание с целью определения процента идентичности аминокислотных последовательностей можно осуществить различными способами, которые известны специалисту в настоящей области техники, например, с помощью общедоступного программного обеспечения, такого как EMBOSS MATCHER, EMBOSS WATER, EMBOSS STRETCHER, EMBOSS NEEDLE, EMBOSS LALIGN, BLAST, BLAST-2, ALIGN или Megalign (DNASTAR). Специалисты в настоящей области техники смогут определить соответствующие параметры для измерения выравнивания, включая любые алгоритмы, необходимые для осуществления максимального выравнивания по всей длине сравниваемых последовательностей.

[0095] Применяемый в контексте настоящего документа термин «период полувыведения» применяют в его обычном смысле, как описано в Goodman and Gilman's The Pharmaceutical Basis of Therapeutics 21-25 (Alfred Goodman Gilman, Louis S. Goodman, and Alfred Gilman, eds., 6th ed. 1980). Если кратко, настоящий термин понимают, как охватывающий количественный параметр времени выведения лекарственного средства. Выведение большинства лекарственных средств является экспоненциальным (т. е. соответствует кинетике первого порядка), поскольку концентрации лекарственных средств обычно не достигают концентраций, которые необходимы для насыщения процесса выведения. Скорость экспоненциального процесса может быть выражена его константой скорости, k , которая выражает дробное изменение за единицу времени, или его половинным временем, $t_{1/2}$, т. е. временем, необходимым для завершения процесса на 50%. Единицами этих двух констант соответственно являются время⁻¹ и время. Константа скорости первого

порядка и полупериод реакции имеют простую связь ($k \times t_{1/2} = 0,693$), и соответственно их можно взаимозаменять. Поскольку кинетикой выведения первого порядка продиктовано, что за единицу времени теряется постоянная доля лекарственного средства, график зависимости концентрации лекарственного средства от времени является линейным во все моменты времени после начальной фазы распределения (т. е. после завершения поглощения и распределения лекарственного средства). По такому графику можно точно определить полупериод выведения лекарственного средства.

[0096] Применяемый в контексте настоящего документа термин «аффинность связывания» относится к аффинности описываемых в настоящем раскрытии белков, к их мишеням связывания, и ее численно выражают с помощью значений «Kd». Если указано, что два или более белков имеют сравнимые аффинности связывания с их мишенями связывания, то значения Kd для связывания соответствующих белков с их мишенями связывания находятся в пределах ± 2 -кратности друг от друга. Если указано, что два или более белков имеют сравнимые аффинности связывания с отдельной мишенью связывания, то значения Kd для связывания соответствующих белков с указанной отдельной мишенью связывания находятся в пределах ± 2 -кратности друг от друга. Если показано, что белок связывает две или более мишеней со сравнимыми значениями аффинности связывания, то значения Kd для связывания указанного белка с двумя или более мишенями находятся в пределах ± 2 -кратности друг от друга. В целом, более высокое значение Kd соответствует более слабому связыванию. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления, «Kd» измеряют с помощью анализа с применением меченного радиоактивным изотопом антигена (RIA) или анализа с помощью поверхностного плазмонного резонанса с применением VIAcore™-2000 или VIAcore™-3000 (VIAcore, Inc., Пискатауэй, Нью-Джерси). В соответствии с определенными вариантами осуществления, «скорость прямой реакции», или «скорость ассоциации», или «скорость образования комплекса», или «kon» и «скорость обратной реакции, или «скорость диссоциации», или «скорость распада комплекса», или «koff» также определяют с помощью методики поверхностного плазмонного резонанса с применением VIAcore™-2000 или VIAcore™-3000 (VIAcore, Inc., Пискатауэй, Нью-Джерси). В соответствии с дополнительными вариантами осуществления, «Kd», «kon» и «koff» измеряют с применением систем ОСТЕТ® (Pall Life Sciences). Согласно иллюстративному способу измерения аффинности связывания с применением систем ОСТЕТ®, лиганд, например, биотинилированный ВСМА человека или яванского макака, иммобилизуют на поверхности стрептавидинового наконечника капиллярного датчика ОСТЕТ®, затем эти стрептавидиновые наконечники активируют в соответствии с инструкциями производителя, применяя около 20-50 мкг/мл белка ВСМА

человека или яванского макака. Также вводят раствор PBS/казеин в качестве блокирующего средства. Для измерений кинетики ассоциации варианты связывающего ВСМА белка вводят в концентрации, варьирующей от около 10 нг/мл до около 100 мкг/мл, от около 50 нг/мл до около 5 мкг/мл или от около 2 нг/мл до около 20 мкг/мл. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления, связывающие ВСМА однодоменные белки применяют в концентрации от около 2 нг/мл до около 20 мкг/мл. В случае отрицательного контроля, т. е. аналитического буфера без связывающих белков, наблюдают полную диссоциацию. Затем с помощью соответствующего инструмента, например программного обеспечения ForteBio, определяют кинетические параметры реакций связывания.

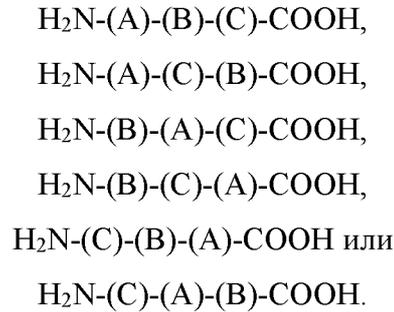
[0097] Термин «около» или «приблизительно» означает в пределах допустимого диапазона ошибок для конкретного значения, определенного специалистом в настоящей области техники, который будет частично зависеть от того, как измеряют или определяют значение, например, от ограничений измерительной системы. Например, «около» может означать в пределах 1 или более 1 стандартного отклонения на полученное опытным путем данное значение. Если в настоящей заявке и в формуле изобретения описаны конкретные значения, если не указано иное, следует считать, что термин «около» означает приемлемый диапазон ошибок для конкретного значения.

[0098] Термины «индивидуум», «пациент» или «субъект» применяют взаимозаменяемо. Ни для одного из данных терминов не является обязательным и нет ограничений до ситуаций, характеризуемых наблюдением (например, постоянным или периодическим) работником здравоохранения (например, врачом, дипломированной медсестрой, практикующей медсестрой, помощником врача, санитаром или работником хосписа).

[0099] Применяемая в контексте настоящего документа терминология предназначена только для описания конкретных случаев и не предназначена для ограничения. Применяемые в контексте настоящего документа формы единственного числа понимают также как включающие формы множественного числа, если контекст явно не указывает на иное. Кроме того, в тех случаях, когда в подробном описании и/или формуле изобретения применяют термины «включая», «включает», «имеющий», «имеет», «с» или их варианты, такие термины понимают как включающие, аналогично термину «содержащий».

[00100] Согласно одному аспекту, нацеленные на ВСМА триспецифические белки содержат домен (А), который специфически связывается с CD3, домен (В), который специфически связывается с человеческим альбумином (ALB), и домен (С), который специфически связывается с ВСМА. Три домена в нацеленных на ВСМА

триспецифических белках расположены в любом порядке. Таким образом, предполагают, что порядок доменов в нацеленных на ВСМА триспецифических белках является следующим:



[00101] В соответствии с некоторыми вариантами осуществления, описываемые в настоящем документе нацеленные на ВСМА триспецифические белки имеют порядок доменов $\text{H}_2\text{N}-(\text{A})-(\text{B})-(\text{C})-\text{COOH}$. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления, описываемые в настоящем документе нацеленные на ВСМА триспецифические белки имеют порядок доменов $\text{H}_2\text{N}-(\text{A})-(\text{C})-(\text{B})-\text{COOH}$. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления, описываемые в настоящем документе нацеленные на ВСМА триспецифические белки имеют порядок доменов $\text{H}_2\text{N}-(\text{B})-(\text{A})-(\text{C})-\text{COOH}$. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления, описываемые в настоящем документе нацеленные на ВСМА триспецифические белки имеют порядок доменов $\text{H}_2\text{N}-(\text{B})-(\text{C})-(\text{A})-\text{COOH}$. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления, описываемые в настоящем документе нацеленные на ВСМА триспецифические белки имеют порядок доменов $\text{H}_2\text{N}-(\text{C})-(\text{B})-(\text{A})-\text{COOH}$. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления, описываемые в настоящем документе нацеленные на ВСМА триспецифические белки имеют порядок доменов $\text{H}_2\text{N}-(\text{C})-(\text{A})-(\text{B})-\text{COOH}$. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления, домен к ВСМА (домен к мишени, Т), домен к CD3 (С) и домен к ALB (А) находятся в ориентации домен к CD3: домен к ALB: домен к ВСМА (САТ). В соответствии с некоторыми вариантами осуществления, домен к ВСМА (домен к мишени, Т), домен к CD3 (С) и домен к ALB (А) находятся в ориентации домен к ВСМА: домен к ALB: домен к CD3 (ТАС).

[00102] В соответствии с некоторыми вариантами осуществления, описываемые в настоящем документе нацеленные на ВСМА триспецифические белки имеют связывающий HSA домен в качестве среднего домена, так чтобы порядок доменов был $\text{H}_2\text{N}-(\text{A})-(\text{B})-(\text{C})-\text{COOH}$ или $\text{H}_2\text{N}-(\text{C})-(\text{B})-(\text{A})-\text{COOH}$. Предполагают, что в таких вариантах осуществления, где связывающий ALB домен выступает в качестве среднего домена, связывающие CD3 и ВСМА домены имеют дополнительную гибкость для связывания с их соответствующими мишенями.

[00103] В соответствии с некоторыми вариантами осуществления, описываемые в настоящем документе нацеленные на ВСМА триспецифические белки содержат полипептид, имеющий последовательность, описанную в таблице последовательностей (SEQ ID NO: 483-597), и ее подпоследовательности. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления, триспецифический антигенсвязывающий белок содержит полипептид, имеющий по меньшей мере 70-95% или более гомологии с последовательностью, описанной в таблице последовательностей (SEQ ID NO: 483-597). В соответствии с некоторыми вариантами осуществления, триспецифический антигенсвязывающий белок содержит полипептид, имеющий по меньшей мере 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95% или более гомологии с последовательностью, описанной в таблице последовательностей 1 (SEQ ID NO: 483-597).

[00104] Описываемые в настоящем документе нацеленные на ВСМА триспецифические белки предназначены для обеспечения специфического целенаправленного воздействия на клетки, экспрессирующие ВСМА, путем рекрутирования цитотоксических Т-клеток. Это повышает эффективность по сравнению с ADCC (антителозависимой клеточноопосредованной цитотоксичностью), при которой используются полноразмерные, направленные на единственный антиген антитела, и которая не способна напрямую рекрутировать цитотоксические Т-клетки. В отличие от этого, путем вовлечения молекул CD3, специфично экспрессируемых на этих клетках, нацеленные на ВСМА триспецифические белки могут с высокой специфичностью сшивать цитотоксические Т-клетки с экспрессирующими ВСМА клетками, таким образом направляя цитотоксический потенциал Т-клетки на целевую клетку. Описываемые в настоящем документе нацеленные на ВСМА триспецифические белки вовлекают цитотоксические Т-клетки посредством связывания с экспрессируемыми на поверхности белками CD3, которые образуют часть TCR. Одновременное связывание нескольких триспецифических к ВСМА антигенсвязывающих белков с CD3 и с ВСМА, экспрессируемыми на поверхности отдельных клеток, вызывает активацию Т-клеток и опосредует последующий лизис конкретной клетки, экспрессирующей ВСМА. Таким образом, предусмотрено, что нацеленные на ВСМА триспецифические белки проявляют сильный, специфический и эффективный цитолиз целевых клеток. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления, описываемые в настоящем документе нацеленные на ВСМА триспецифические белки стимулируют цитолиз целевых клеток цитотоксическими Т-клетками для уничтожения патогенных клеток (например, экспрессирующих ВСМА опухолевых клеток). В соответствии с некоторыми из таких

вариантов осуществления, клетки уничтожаются избирательно, тем самым снижая вероятность токсических побочных эффектов.

[00105] Описываемые в настоящем документе нацеленные на ВСМА триспецифические белки обеспечивают дополнительные терапевтические преимущества по сравнению с традиционными моноклональными антителами и другими более мелкими биспецифическими молекулами. Как правило, эффективность фармацевтических препаратов с рекомбинантными белками в значительной степени зависит от фармакокинетики собственно самого белка. Одно из таких преимуществ заключается в том, что описываемые в настоящем документе нацеленные на ВСМА триспецифические белки имеют увеличенный период фармакокинетического выведения благодаря наличию увеличивающего период полувыведения домена, такого как специфический к HSA домен. В этом отношении описываемые в настоящем документе нацеленные на ВСМА триспецифические белки, в соответствии с некоторыми вариантами осуществления, имеют увеличенный период полувыведения из сыворотки, составляющий около двух, трех, около пяти, около семи, около 10, около 12 или около 14 суток. Это контрастирует с другими связывающими белками, такими как молекулы BiTE или DART, которые имеют относительно намного более короткий период полувыведения. Например, в случае биспецифической слитой молекулы BiTE CD19×CD3 scFv-scFv необходима доставка лекарственного средства путем непрерывной внутривенной (iv) инфузии из-за ее короткого периода полувыведения. Более длительный присущий период полувыведения нацеленных на ВСМА триспецифических белков решает эту проблему, тем самым обеспечивая повышенный терапевтический потенциал, такой как низкие дозы фармацевтических составов, уменьшенное периодическое введение и/или новые фармацевтические композиции.

[00106] Описываемые в настоящем документе нацеленные на ВСМА триспецифические белки также имеют оптимальный размер для улучшенного проникновения в ткань и распределения в ткани. Большие размеры ограничивают или предотвращают проникновение в целевые ткани или распределение в них белка. Описываемые в настоящем документе нацеленные на ВСМА триспецифические белки позволяют избежать этого благодаря небольшому размеру, который обеспечивает улучшенное проникновение в ткани и распределение в них. Соответственно, описываемые в настоящем документе нацеленные на ВСМА триспецифические белки, в соответствии с некоторыми вариантами осуществления, имеют размер, составляющий от около 50 кДа до около 80 кДа, от около 50 кДа до около 75 кДа, от около 50 кДа до около 70 кДа или от около 50 кДа до около 65 кДа. Таким образом, размер нацеленных на ВСМА

триспецифических белков является преимущественным по сравнению с антителами IgG, которые имеют размер около 150 кДа, и молекулами диател BiTE и DART, которые имеют размер около 55 кДа, но не имеют увеличенного периода полувыведения и, следовательно, быстро выводятся почкой.

[00107] В соответствии со следующими вариантами осуществления, описываемые в настоящем документе нацеленные на ВСМА триспецифические белки имеют оптимальный размер для улучшенного проникновения в ткань и распределения в ней. В соответствии с такими вариантами осуществления, нацеленные на ВСМА триспецифические белки сконструированы так, чтобы они имели как можно меньшие размеры, сохраняя при этом специфичность по отношению к своим мишеням. Соответственно, в соответствии такими вариантами осуществления, описываемые в настоящем документе нацеленные на ВСМА триспецифические белки имеют размер, составляющий от около 20 кДа до около 40 кДа или от около 25 кДа до около 35 кДа, до около 40 кДа, до около 45 кДа, до около 50 кДа, до около 55 кДа, до около 60 кДа, до около 65 кДа. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления, описываемые в настоящем документе нацеленные на ВСМА триспецифические белки имеют размер, составляющий около 50 кДа, 49, кДа, 48 кДа, 47 кДа, 46 кДа, 45 кДа, 44 кДа, 43 кДа, 42 кДа, 41 кДа, 40 кДа, около 39 кДа, около 38 кДа, около 37 кДа, около 36 кДа, около 35 кДа, около 34 кДа, около 33 кДа, около 32 кДа, около 31 кДа, около 30 кДа, около 29 кДа, около 28 кДа, около 27 кДа, около 26 кДа, около 25 кДа, около 24 кДа, около 23 кДа, около 22 кДа, около 21 кДа или около 20 кДа. Иллюстративный подход к малому размеру заключается в применении фрагментов однодоменных антител (sdAb) в случае каждого из доменов. Например, конкретный триспецифический к ВСМА антигенсвязывающий белок имеет sdAb к CD3, sdAb к ALB и sdAb к ВСМА. Это уменьшает размер иллюстративного триспецифического к ВСМА антигенсвязывающего белка до 40 кДа. Таким образом, в соответствии с некоторыми вариантами осуществления, все домены нацеливающих на ВСМА триспецифических белков представляют собой фрагменты однодоменных антител (sdAb). В соответствии с другими вариантами осуществления, описываемые в настоящем документе нацеленные на ВСМА триспецифические белки содержат низкомолекулярную связывающую структурную единицу (SME) к ALB и/или ВСМА. Связывающие структурные единицы SME представляют собой малые молекулы со средним размером около от 500 до 2000 Да и присоединены к нацеленным на ВСМА триспецифическим белкам известными способами, такими как лигирование или конъюгирование с использованием сортазы. В таких случаях одним из доменов триспецифического к ВСМА антигенсвязывающего белка является последовательность распознавания сортазой, например, LPETG (SEQ ID NO: 482). Для присоединения

связывающей структурной единицы SME к триспецифическому к ВСМА антигенсвязывающему белку с последовательностью распознавания сортазой белок инкубируют с сортазой и связывающей структурной единицей SME, в результате чего сортаза присоединяет связывающую структурную единицу SME к последовательности распознавания. К известным связывающим структурным единицам SME относятся MIP-1072 и MIP-1095, которые связываются с ВСМА.

[00108] В соответствии с еще одними вариантами осуществления, связывающийся с ВСМА домен у описываемых в настоящем документе нацеленных на ВСМА триспецифических белков представляет собой ноттин-пептид для связывания ВСМА. Ноттины представляют собой стабилизированные дисульфидными связями пептиды с цистеиновым узелковым каркасом и имеют средний размер около 3,5 кДа. Предполагалось, что ноттины связываются с определенными опухолевыми молекулами, такими как ВСМА. В соответствии с дополнительными вариантами осуществления, связывающийся с ВСМА домен у описываемых в настоящем документе нацеленных на ВСМА триспецифических белков представляет собой природный лиганд ВСМА.

[00109] Другой признак описываемых в настоящем документе нацеленных на ВСМА триспецифических белков заключается в том, что они имеют конструкцию единого полипептида с гибкой связью их доменов. Это позволяет легко получать и изготавливать нацеленные на ВСМА триспецифические белки, так как они могут кодироваться единой молекулой кДНК, а ее легко встраивать в вектор. Кроме того, поскольку описываемые в настоящем документе нацеленные на ВСМА триспецифические белки представляют собой мономерную единую полипептидную цепь, то нет проблем со спариванием цепей или нет необходимости в димеризации. Предполагается, что описываемые в настоящем документе нацеленные на ВСМА триспецифические белки имеют пониженную склонность к агрегации в отличие от других известных молекул, таких как биспецифические белки с Fc-гамма доменами иммуноглобулина.

[00110] В описываемых в настоящем документе нацеленных на ВСМА триспецифических белках домены связаны внутренними линкерами L1 и L2, причем L1 связывает первый и второй домены нацеленных на ВСМА триспецифических белков, а L2 связывает второй и третий домены нацеленных на ВСМА триспецифических белков. Линкеры L1 и L2 имеют оптимизированную длину и/или оптимизированный аминокислотный состав. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления, линкеры L1 и L2 имеют одинаковую длину и аминокислотный состав. В соответствии с другими вариантами осуществления, L1 и L2 различаются. В соответствии с определенными вариантами осуществления, внутренние линкеры L1 и/или L2 являются

«короткими», т. е. состоят из 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11 или 12 аминокислотных остатков. Таким образом, в определенных случаях внутренние линкеры состоят из около 12 или менее аминокислотных остатков. В случае 0 аминокислотных остатков внутренний линкер представляет собой пептидную связь. В соответствии с определенными вариантами осуществления, внутренние линкеры L1 и/или L2 являются «длинными», т. е. «состоят из» 15, 20 или 25 аминокислотных остатков. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления, такие внутренние линкеры состоят из около 3 - около 15, например, 8, 9 или 10 смежных аминокислотных остатков. Что касается аминокислотного состава внутренних линкеров L1 и L2, выбирают пептиды со свойствами, которые придают гибкость нацеленным на ВСМА триспецифическим белкам, не оказывают влияния на связывающие домены, а также устойчивы к расщеплению, производимому протеазами. Например, устойчивость к действию протеаз обычно обеспечивают остатки глицина и серина. Примеры внутренних линкеров, подходящих для связывания доменов в нацеленных на ВСМА триспецифических белках, включают без ограничения (GS)_n (SEQ ID NO: 472), (GGS)_n (SEQ ID NO: 473), (GGGS)_n (SEQ ID NO: 474), (GGSG)_n (SEQ ID NO: 475), (GGSGG)_n (SEQ ID NO: 476), (GGGGS)_n (SEQ ID NO: 477), (GGGGG)_n (SEQ ID NO: 478) или (GGG)_n (SEQ ID NO: 479), где n равно 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 или 10. В соответствии с одним вариантом осуществления, внутренний линкер L1 и/или L2 представляет собой (GGGGS)₄ (SEQ ID NO: 480) или (GGGGS)₃ (SEQ ID NO: 481).

Связывающий CD3 домен

[00111] Специфичность ответа Т-клеток опосредуется распознаванием антигена (экспонированного в контексте главного комплекса гистосовместимости, МНС) посредством TCR. В качестве части TCR CD3 представляет собой белковый комплекс, который включает цепь CD3 γ (гамма), цепь CD3 δ (дельта) и две цепи CD3 ϵ (эпсилон), которые присутствуют на поверхности клетки. CD3 ассоциирован с α (альфа) и β (бета) цепями TCR, а также с CD3 ζ (зетта), совместно образуя полный TCR. Кластеризация CD3 на Т-клетках, например, с помощью иммобилизованных антител к CD3, приводит к активации Т-клеток, сходной с задействованием Т-клеточного рецептора, но не зависящей от его клонотипичной специфичности.

[00112] Согласно одному аспекту, описываемые в настоящем документе нацеленные на ВСМА триспецифические белки содержат домен, который специфически связывается с CD3. Согласно одному аспекту, описываемые в настоящем документе нацеленные на ВСМА триспецифические белки содержат домен, который специфически связывается с человеческим CD3. В соответствии с некоторыми вариантами

осуществления, описываемые в настоящем документе нацеленные на ВСМА триспецифические белки содержат домен, который специфически связывается с CD3 γ . В соответствии с некоторыми вариантами осуществления, описываемые в настоящем документе нацеленные на ВСМА триспецифические белки содержат домен, который специфически связывается с CD3 δ . В соответствии с некоторыми вариантами осуществления, описываемые в настоящем документе нацеленные на ВСМА триспецифические белки содержат домен, который специфически связывается с CD3 ϵ .

[00113] В соответствии с дополнительными вариантами осуществления, описываемые в настоящем документе нацеленные на ВСМА триспецифические белки содержат домен, который специфически связывается с TCR. В определенных случаях описываемые в настоящем документе нацеленные на ВСМА триспецифические белки содержат домен, который специфически связывает α -цепь TCR. В определенных случаях описываемые в настоящем документе нацеленные на ВСМА триспецифические белки содержат домен, который специфически связывает β -цепь TCR.

[00114] В соответствии с некоторыми вариантами осуществления, связывающий CD3 домен триспецифического к ВСМА антигенсвязывающего белка может представлять собой любой домен, который связывается с CD3, включая без ограничения домены из моноклонального антитела, поликлонального антитела, рекомбинантного антитела, человеческого антитела, гуманизированного антитела. В некоторых случаях полезно, чтобы связывающий CD3 домен происходил от того же вида, на котором в конечном итоге будут применять триспецифический к ВСМА антигенсвязывающий белок. Например, для применения на людях может быть полезно, чтобы связывающий CD3 домен триспецифического к ВСМА антигенсвязывающего белка содержал человеческие или гуманизированные остатки из антигенсвязывающего домена антитела или фрагмента антитела.

[00115] Таким образом, согласно одному аспекту, антигенсвязывающий домен представляет собой гуманизированное или человеческое антитело или фрагмент антитела либо мышинное антитело или фрагмент антитела. В соответствии с одним вариантом осуществления, гуманизированный или человеческий связывающий домен к CD3 содержит один или более (например, все три) из определяющего комплементарность участка 1 легкой цепи (LC CDR1), определяющего комплементарность участка 2 легкой цепи (LC CDR2) и определяющего комплементарность участка 3 легкой цепи (LC CDR3) гуманизированного или человеческого связывающего домена к CD3, описываемого в настоящем документе, и/или один или более (например, все три) из определяющего комплементарность участка 1 тяжелой цепи (HC CDR1), определяющего комплементарность участка 2 тяжелой цепи (HC

CDR2) и определяющий комплементарность участок тяжелой цепи 3 (НС CDR3) гуманизированного или человеческого связывающего домена к CD3, описываемого в настоящем документе, например, гуманизированный или человеческий связывающий домен к CD3, содержащий один или более, например, все три LC-CDR и один или более, например, все три CDR НС.

[00116] В соответствии с некоторыми вариантами осуществления, гуманизированный или человеческий связывающий домен к CD3 содержит гуманизированный или человеческий переменный участок легкой цепи, специфический к CD3, причем переменный участок легкой цепи, специфический к CD3, содержит человеческие или отличные от человеческих CDR легкой цепи в человеческом каркасном участке легкой цепи. В определенных случаях каркасный участок легкой цепи представляет собой каркасный участок легкой цепи λ (лямбда). В других случаях каркасный участок легкой цепи представляет собой каркасный участок легкой цепи κ (каппа).

[00117] В соответствии с некоторыми вариантами осуществления, гуманизированный или человеческий связывающий домен к CD3 содержит гуманизированный или человеческий переменный участок тяжелой цепи, специфический к CD3, причем переменный участок тяжелой цепи, специфический к CD3, содержит человеческие или отличные от человеческих CDR тяжелой цепи в человеческом каркасном участке тяжелой цепи.

[00118] В определенных случаях определяющие комплементарность участки тяжелой цепи и/или легкой цепи получены от известных антител к CD3, таких как, например, муромонаб-CD3 (ОКТ3), отеликсизумаб (TRX4), теплизумаб (MGA031), визилизумаб (Nuvion), SP34, TR-66 или X35-3, VIT3, BMA030 (BW264/56), CLB-T3/3, CRIS7, YTH12.5, F111-409, CLB-T3.4.2, TR-66, WT32, SPv-T3b, 11D8, XIII-141, XIII-46, XIII-87, 12F6, T3/RW2-8C8, T3/RW2-4B6, ОКТ3D, M-T301, SMC2, F101.01, UCNT-1 и WT-31.

[00119] В соответствии с одним вариантом осуществления, связывающий домен к CD3 представляет собой одноцепочечный переменный фрагмент (scFv), содержащий легкую цепь и тяжелую цепь представленной в настоящем документе аминокислотной последовательности. Применяемый в контексте настоящего документа термин «одноцепочечный переменный фрагмент» или «scFv» относится к фрагменту антитела, представляющему собой переменный участок легкой цепи, и по меньшей мере одному фрагменту антитела, представляющему собой переменный участок тяжелой цепи, причем переменные участки легкой и тяжелой цепи смежно связаны с помощью короткого гибкого полипептидного линкера и способны экспрессироваться в виде единой

полипептидной цепи, и причем scFv сохраняет специфичность интактного антитела, от которого он получен. В соответствии с одним вариантом осуществления, связывающий домен к CD3 содержит переменный участок легкой цепи, содержащий аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере одну, две или три модификации (например, замены), но не более 30, 20 или 10 модификаций (например, замен) представленной в настоящем документе аминокислотной последовательности переменного участка легкой цепи, или последовательность с 95-99% идентичности с представленной в настоящем документе аминокислотной последовательностью; и/или переменный участок тяжелой цепи, содержащий аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере одну, две или три модификации (например, замены), но не более 30, 20 или 10 модификаций (например, замен) представленной в настоящем документе аминокислотной последовательности переменного участка тяжелой цепи, или последовательность с 95-99% идентичности с представленной в настоящем документе аминокислотной последовательностью. В соответствии с одним вариантом осуществления, гуманизированный или человеческий связывающий домен к CD3 представляет собой scFv, а переменный участок легкой цепи, содержащий описанную в настоящем документе аминокислотную последовательность, присоединен к переменному участку тяжелой цепи, содержащей описанную в настоящем документе аминокислотную последовательность, через линкер scFv. Переменный участок легкой цепи и переменный участок тяжелой цепи у scFv могут находиться, например, в любой из следующих ориентаций: переменный участок легкой цепи - линкер scFv - переменный участок тяжелой цепи или переменный участок тяжелой цепи - линкер scFv - переменный участок легкой цепи.

[00120] В некоторых случаях scFv, которые связываются с CD3, получают в соответствии с известными способами. Например, молекулы scFv можно получить путем связывания совместно участков VH и VL с помощью гибких полипептидных линкеров. Молекулы scFv содержат линкер scFv (например, линкер Ser-Gly) с оптимизированной длиной и/или аминокислотным составом. Следовательно, в соответствии с некоторыми вариантами осуществления, длина линкера scFv такова, что домен VH или VL может быть межмолекулярно ассоциирован с другим переменным доменом, образуя сайт связывания CD3. В соответствии с определенными вариантами осуществления, такие линкеры scFv являются «короткими», т. е. состоят из 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11 или 12 аминокислотных остатков. Таким образом, в некоторых случаях линкеры scFv состоят из около 12 или менее аминокислотных остатков. В случае 0 аминокислотных остатков линкер scFv представляет собой пептидную связь. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления, такие

линкеры scFv состоят из около 3 - около 15, например, 8, 9 или 10 смежных аминокислотных остатков. Что касается аминокислотного состава линкеров scFv, выбирают пептиды, которые придают гибкость, не оказывают влияния на переменные домены, а также делают возможной межцепочечную упаковку, соединяя два переменных домена с образованием функционального сайта связывания CD3. Например, устойчивость к действию протеаз обычно обеспечивают линкеры scFv, содержащие остатки глицина и серина. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления, линкеры в scFv содержат остатки глицина и серина. Аминокислотную последовательность линкеров scFv можно оптимизировать, например, способами фагового дисплея для улучшения связывания CD3 и выхода готового scFv. Примеры пептидных линкеров scFv, подходящих для связывания переменного легкого домена и переменного тяжелого домена в scFv, включают без ограничения $(GS)_n$ (SEQ ID NO: 472), $(GGS)_n$ (SEQ ID NO: 473), $(GGGS)_n$ (SEQ ID NO: 474), $(GGSG)_n$ (SEQ ID NO: 475), $(GGSGG)_n$ (SEQ ID NO: 476), $(GGGGS)_n$ (SEQ ID NO: 477), $(GGGGG)_n$ (SEQ ID NO: 478) или $(GGG)_n$ (SEQ ID NO: 479), где n равно 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 или 10. В соответствии с одним вариантом осуществления, внутренний линкер L1 и/или L2 представляет собой $(GGGGS)_4$ (SEQ ID NO: 480) или $(GGGGS)_3$ (SEQ ID NO: 481). Варьирование по длине линкера может сохранять или усиливать активность, что дает превосходную эффективность в исследованиях активности.

[00121] В соответствии с некоторыми вариантами осуществления, связывающий CD3 домен триспецифического к ВСМА антигенсвязывающего белка имеет аффинность к CD3 на экспрессирующих CD3 клетках с K_D , составляющей 1000 нМ или менее, 500 нМ или менее, 200 нМ или менее, 100 нМ или менее, 80 нМ или менее, 50 нМ или менее, 20 нМ или менее, 10 нМ или менее, 5 нМ или менее, 1 нМ или менее или 0,5 нМ или менее. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления, связывающий CD3 домен триспецифического к ВСМА антигенсвязывающего белка имеет аффинность к CD3 ϵ , γ или δ с K_D , составляющей 1000 нМ или менее, 500 нМ или менее, 200 нМ или менее, 100 нМ или менее, 80 нМ или менее, 50 нМ или менее, 20 нМ или менее, 10 нМ или менее, 5 нМ или менее, 1 нМ или менее или 0,5 нМ или менее. В соответствии с дополнительными вариантами осуществления, связывающий CD3 домен триспецифического к ВСМА антигенсвязывающего белка имеет низкую аффинность к CD3, т. е. около 100 нМ или более.

[00122] Аффинность связывания с CD3 можно определить, например, по способности самого триспецифического к ВСМА антигенсвязывающего белка или его связывающего CD3 домена связываться с CD3, нанесенным на аналитический планшет, экспонированным на поверхности клетки микроорганизма, в растворе и т. д. Активность связывания самого триспецифического к ВСМА антигенсвязывающего белка или его

связывающего CD3 домена по настоящему раскрытию с CD3 можно проанализировать путем иммобилизации лиганда (например, CD3), или самого триспецифического к ВСМА антигенсвязывающего белка, или его связывающего CD3 домена на грануле, на субстрате, на клетке и т. д. Средства можно добавить в соответствующем буфере и инкубировать партнеров по связыванию в течение некоторого времени при заданной температуре. После промывки для удаления несвязанного материала связанный белок можно высвободить, например, с помощью SDS, буферов с высоким pH и т. п. и проанализировать, например, с помощью поверхностного плазмонного резонанса (SPR).

Увеличивающий период полувыведения домен

[00123] В настоящем документе предусмотрены домены, которые увеличивают период полувыведения антигенсвязывающего домена. Предусмотрено, что к таким доменам относятся альбумин-связывающие домены, Fc-домены, малые молекулы и другие увеличивающий период полувыведения домены, известные в настоящей области техники.

[00124] Человеческий альбумин (ALB) (молекулярная масса около 67 кДа) является наиболее распространенным белком в плазме крови, присутствует в концентрации около 50 мг/мл (600 мкМ) и имеет период полувыведения у людей около 20 суток. ALB служит для поддержания pH в плазме крови, способствует коллоидному кровяному давлению, выполняет функции переносчика многих метаболитов и жирных кислот и служит основным транспортным белком для лекарственных средств в плазме крови.

[00125] Нековалентная ассоциация с альбумином увеличивает период полувыведения маложивущих белков. Например, рекомбинантное слияние альбумин-связывающего домена с Fab-фрагментом приводило к 25- и 58-кратному клиренсу *in vivo* и 26- и 37-кратному увеличению периода полувыведения при внутривенном введении соответственно мышам и кроликам в сравнении с введением одного только Fab-фрагмента. В другом примере, когда инсулин ацилирован жирными кислотами для стимуляции ассоциации с альбумином, длительный эффект наблюдали при подкожной инъекции кроликам или свиньям. Все вместе результаты этих исследования свидетельствуют о связи между связыванием альбумина и пролонгированным действием.

[00126] Согласно одному аспекту, описываемые в настоящем документе нацеленные на ВСМА триспецифические белки содержат увеличивающий период полувыведения домен, например, домен, который специфически связывается с ALB. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления, связывающий ALB домен триспецифического к ВСМА антигенсвязывающего белка может представлять собой любой

домен, который связывается с ALB, включая без ограничения домены из моноклонального антитела, поликлонального антитела, рекомбинантного антитела, человеческого антитела, гуманизированного антитела. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления, связывающий ALB домен представляет собой одноцепочечные переменные фрагменты (scFv), однодоменное антитело, такое как переменный домен тяжелой цепи (VH), переменный домен легкой цепи (VL) и переменный домен (VHH) верблюжьего однодоменного антитела, пептид, лиганд или низкомолекулярную специфическую к HSA структурную единицу. В соответствии с определенными вариантами осуществления, связывающий ALB домен представляет собой однодоменное антитело. В соответствии с другими вариантами осуществления, связывающий HSA домен представляет собой пептид. В соответствии с дополнительными вариантами осуществления, связывающий HSA домен представляет собой малую молекулу. Предусмотрено, что связывающий HSA домен триспецифического к ВСМА антигенсвязывающего белка является довольно небольшим и, в соответствии с некоторыми вариантами осуществления, имеет массу не более 25 кДа, не более 20 кДа, не более 15 кДа или не более 10 кДа. В определенных случаях связывающий ALB домен имеет массу 5 кДа или менее, если он представляет собой пептид или низкомолекулярную структурную единицу.

[00127] Увеличивающий период полувыведения домен триспецифического к ВСМА антигенсвязывающего белка обеспечивает измененную фармакодинамику и фармакокинетику самого триспецифического к ВСМА антигенсвязывающего белка. Как указано выше, увеличивающий период полувыведения домен увеличивает период полувыведения. Увеличивающий период полувыведения домен также изменяет фармакодинамические свойства, включая изменение распределения в ткани, способности проникновения в ткань и диффузии в ткани триспецифического антигенсвязывающего белка. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления, увеличивающий период полувыведения домен обеспечивает улучшенное нацеливание на ткань (в том числе опухоль), распределение в ткани, способность проникновения в ткань, диффузию в ткани и повышенную эффективность по сравнению с белком без увеличивающего период полувыведения домена. В соответствии с одним вариантом осуществления, в терапевтических способах эффективно и производительно используют уменьшенное количество триспецифического антигенсвязывающего белка, что приводит к уменьшенным побочным эффектам, таким как пониженная цитотоксичность к неопухолевым клеткам.

[00128] Кроме того, у увеличивающего период полувыведения домена можно подобрать такую аффинность связывания, чтобы у конкретного триспецифического антигенсвязывающего белка достигался конкретный период полувыведения. Таким

образом, в соответствии с некоторыми вариантами осуществления, увеличивающий период полувыведения домен обладает высокой аффинностью связывания. В соответствии с другими вариантами осуществления, увеличивающий период полувыведения домен обладает средней аффинностью связывания. В соответствии с еще одними вариантами осуществления, увеличивающий период полувыведения домен имеет низкую или незначительную аффинность связывания. К иллюстративным аффинностям связывания относятся KD концентрации на уровне 10 нМ или менее (высокая), от 10 нМ до 100 нМ (средняя) и более 100 нМ (низкая). Как указано выше, аффинность связывания с ALB определяют с помощью известных способов, таких как поверхностный плазмонный резонанс (SPR).

[00129] В соответствии с некоторыми вариантами осуществления, описываемые в настоящем документе связывающие ALB домены представляют собой однодоменное антитело.

Домен, связывающий антиген созревания В-клеток (BCMA)

[00130] Антиген созревания В-клеток (BCMA, TNFRSF17, CD269) представляет собой трансмембранный белок, принадлежащий к суперсемейству рецепторов факторов некроза опухоли (TNFR), который преимущественно экспрессируется на окончательно дифференцировавшихся В-клетках. Экспрессия BCMA ограничена В-клеточной линией дифференцировки, и в основном он присутствует на плазматических клетках и плазмабластах и до некоторой степени на В-клетках памяти, но практически отсутствует на периферических и наивных В-клетках. BCMA также экспрессируется на клетках множественной миеломы (ММ), на лейкозных клетках и на лимфомных клетках.

[00131] BCMA был выявлен путем молекулярного анализа транслокации t(4;6)(q26;p13), встречающейся при Т-клеточной лимфоме человека, а последовательность рамки считывания была картирована на уровне сегмента хромосомы 16p13.1.

[00132] КДНК человеческого BCMA имеет открытую рамку считывания длиной 552 п. о., которая кодирует полипептид из 184 аминокислот. Ген BCMA организован в три экзона, которые разделены двумя интронами, каждый из которых фланкирован донорными GT и акцепторными AG сайтами сплайсинга консенсусной последовательности, и кодирует транскрипт длиной 1,2 т. н. Структура белка BCMA включает цельный трансмембранный белок, основанный на центральном 24-аминокислотном гидрофобном участке в структуре альфа-спирали.

[00133] Ген мышинового BCMA расположен в 16-й хромосоме, что является синтеническим относительно участка 16p13 у человека, и также включает три экзона,

которые разделены двумя интронами. Ген кодирует белок из 185 аминокислот. мРНК мышинового ВСМА имеет наиболее высокие уровни транскрипции в виде транскрипта длиной 404 п. о. в плазматомных клетках (J558) и незначительные уровни транскрипции у линии клеток В-клеточной лимфомы A20. Низкие уровни мРНК-транскриптов мышинового ВСМА также были обнаружены у линий клеток Т-клеточной лимфомы (EL4, BW5147) и дендритных клеток (CB1D6, D2SC1) в противоположность линиям человеческих клеток Т-клеточного и дендритного происхождения. Последовательность кДНК мышинового ВСМА имеет 69,3% нуклеотидной идентичности с последовательностью кДНК человеческого ВСМА и немного более высокую идентичность (73,7%) при сравнении кодирующих участков у этих двух последовательностей кДНК. Мышиный белок ВСМА на 62% идентичен человеческому белку ВСМА и, подобно человеческому ВСМА, содержит один гидрофобный участок, который может представлять собой внутренний трансмембранный сегмент. N-концевой 40-аминокислотный домен как мышинового, так и человеческого белка ВСМА имеет шесть консервативных остатков цистеина, что согласуется с образованием мотива цистеиновых повторов, обнаруженного во внеклеточном домене TNFR. Подобно представителям суперсемейства TNFR, белок ВСМА содержит консервативный ароматический остаток, который находится на расстоянии четырех-шести остатков в сторону С-конца относительно первого цистеина.

[00134] ВСМА не экспрессируется на поверхности клетки, а находится на аппарате Гольджи. Степень экспрессии ВСМА пропорциональна стадии клеточной дифференцировки (наиболее высокая у плазматических клеток).

[00135] Он участвует в развитии и гомеостазе В-клеток благодаря взаимодействию со своими лигандами BAFF (фактором активации В-клеток, также обозначаемым как TALL-1 или TNFSF13B) и APRIL (индуцирующим пролиферацию лигандом).

[00136] ВСМА регулирует различные аспекты гуморального иммунитета, развития и гомеостаза В-клеток вместе с представителями его семейства TACI (трансмембранным активатором и партнером кальциевого модулятора и лиганда циклофилина) и BAFF-R (рецептором фактора активации В-клеток, также известным как представитель 13С суперсемейства рецепторов фактора некроза опухоли). Экспрессия ВСМА проявляется довольно поздно при дифференцировке В-клеток и способствует долгосрочному выживанию плазмобластов и плазматических клеток в костном мозге. ВСМА также поддерживает рост и выживание клеток множественной миеломы (ММ).

[00137] ВСМА в основном известен своей функциональной активностью в обеспечении выживания плазматических клеток, которые поддерживают длительный гуморальный иммунитет.

[00138] Существует потребность в вариантах лечения заболеваний, характеризующихся наличием солидных опухолей, связанных со сверхэкспрессией ВСМА, таких как множественная миелома, различные формы лейкоза и лимфомы. Настоящее изобретение, в соответствии с определенными вариантами осуществления, относится к однодоменным белкам, которые специфически связываются с ВСМА на поверхности целевых опухолевых клеток.

[00139] Конструкция описанных в настоящем документе нацеленных на ВСМА триспецифических белков позволяет домену связывания с ВСМА быть гибким в том, что домен связывания с ВСМА может быть связывающим доменом любого типа, включая без ограничения домены из моноклонального антитела, поликлонального антитела, рекомбинантного антитела, человеческого антитела, гуманизированного антитела. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления, домен связывания с ВСМА представляет собой одноцепочечные переменные фрагменты (scFv), однодоменное антитело, такое как переменный домен тяжелой цепи (VH), переменный домен легкой цепи (VL) и переменный домен (VHH) верблюжьего однодоменного антитела. В соответствии с другими вариантами осуществления, домен связывания с ВСМА представляет собой отличный от Ig связывающий домен, т. е. миметик антитела, такой как антикарины, аффилины, молекулы аффител, аффимеры, аффитины, альфатела, авимеры, дарпины (DARPin), финомеры, пептиды домена Куница и монотела. В соответствии с дополнительными вариантами осуществления, домен связывания с ВСМА представляет собой лиганд или пептид, который связывается с ВСМА или ассоциируется с ним. В соответствии с еще одними вариантами осуществления, домен связывания с ВСМА представляет собой ноттин. В соответствии с еще одними вариантами осуществления, домен связывания с ВСМА представляет собой низкомолекулярную структурную единицу.

[00140] В соответствии с некоторыми вариантами осуществления, связывающий ВСМА домен связывается с белком, содержащим последовательность под SEQ ID NO: 469, 470 или 471. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления, связывающий ВСМА домен связывается с белком, содержащим последовательность, укороченную в сравнении с последовательностью под SEQ ID NO: 469, 470 или 471.

[00141] В соответствии с некоторыми вариантами осуществления, связывающий ВСМА домен представляет собой антитело к ВСМА или вариант антитела к ВСМА. Применяемый в контексте настоящего документа термин «вариант антитела»

относится к вариантам и производным описываемого в настоящем документе антитела. В соответствии с определенными вариантами осуществления, предусмотрены варианты аминокислотной последовательности описываемых в настоящем документе антител к ВСМА. Например, в соответствии с конкретными вариантами осуществления, предусмотрены варианты аминокислотной последовательности описываемых в настоящем документе антител к ВСМА для улучшения аффинности связывания и/или других биологических свойств антител. Иллюстративный способ получения аминокислотных вариантов включает без ограничения введение соответствующих модификаций в кодирующую антитело нуклеотидную последовательность или их создание путем пептидного синтеза. Такие модификации включают, например, делеции, и/или вставки, и/или замены остатков в аминокислотных последовательностях антитела.

[00142] Для создания конечной конструкции можно произвести любую комбинацию делеции, вставки и замены, при условии, что конечная конструкция обладает требуемыми характеристиками, например, связывает антиген. В соответствии с определенными вариантами осуществления, настоящее изобретение относится к вариантам антител, имеющим одну или более аминокислотных замен. К представляющим интерес сайтам для вносящего замены мутагенеза относятся CDR и каркасные участки. Примеры таких замен описаны ниже. Аминокислотные замены можно ввести в представляющее интерес антитело, а продукты подвергнуть скринингу в отношении требуемой активности, например, сохраненного/улучшенного связывания антигена, сниженной иммуногенности или улучшенной опосредованной Т-клетками цитотоксичности (TDCC). Для получения вариантов антител предусмотрены как консервативные, так и неконсервативные аминокислотные замены.

[00143] В соответствии с другим примером замены для создания варианта антитела к ВСМА, заменяют один или более остатков гипервариабельного участка исходного антитела. Затем обычно варианты отбирают по улучшениям требуемых свойств в сравнении с исходным антителом, например, по повышенной аффинности, пониженной аффинности, пониженной иммуногенности, повышенной зависимости связывания от pH.

[00144] В соответствии с некоторыми вариантами осуществления, связывающий ВСМА домен нацеленного на ВСМА триспецифического белка представляет собой однодоменное антитело, такое как вариабельный домен тяжелой цепи (VH), вариабельный домен (VHH) sdAb ламы, пептид, лиганд или специфическую к ВСМА низкомолекулярную структурную единицу. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления, связывающий ВСМА домен описываемого в настоящем документе нацеленного на ВСМА триспецифического белка является любым доменом, который

связывается с ВСМА, включая без ограничения домены из моноклонального антитела, поликлонального антитела, рекомбинантного антитела, человеческого антитела, гуманизированного антитела. В соответствии с определенными вариантами осуществления, связывающий ВСМА домен представляет собой однодоменное антитело. В соответствии с другими вариантами осуществления, связывающий ВСМА домен представляет собой пептид. В соответствии с дополнительными вариантами осуществления, связывающий ВСМА домен представляет собой малую молекулу.

[00145] В целом, следует отметить, что термин «однодоменное антитело», применяемый в контексте настоящего документа в своем наиболее широком смысле, не ограничен конкретным биологическим источником или конкретным способом получения. Однодоменные антитела представляют собой антитела, чьи определяющие комплементарность участки являются частью однодоменного полипептида. Примеры включают без ограничения антитела с тяжелыми цепями, естественно лишенные легких цепей антитела, однодоменные антитела, полученные из обычных 4-цепочечных антител, модифицированные методами инженерии антитела и однодоменные каркасные последовательности, отличные от таких последовательностей, полученных из антител. Однодоменные антитела могут быть любыми известными из уровня техники или любыми раскрытыми в будущем однодоменными антителами. Однодоменные антитела могут быть получены из любых видов, включая без ограничения мышь, человека, верблюда, ламу, козу, кролика, быка. Например, в соответствии с некоторыми вариантами осуществления, однодоменные антитела по настоящему раскрытию получают: (1) путем выделения домена V_HH из встречающегося в природе антитела с тяжелыми цепями; (2) путем экспрессии нуклеотидной последовательности, кодирующей встречающийся в природе домен V_HH; (3) путем «гуманизации» встречающегося в природе домена V_HH или путем экспрессии нуклеиновой кислоты, кодирующей такой гуманизированный домен V_HH; (4) путем «камелизации» встречающегося в природе домена V_H из любых видов животных и, в частности, из вида млекопитающего, такого как человек, или путем экспрессии нуклеиновой кислоты, кодирующей такой камелизированный домен V_H; (5) путем «камелизации» «доменного антитела» или «Dab» или путем экспрессии нуклеиновой кислоты, кодирующей такой камелизированный домен V_H; (6) с помощью синтетических или полусинтетических методик получения белков, полипептидов или других аминокислотных последовательностей; (7) путем получения нуклеиновой кислоты, кодирующей однодоменное антитело, с помощью известных из уровня техники методик синтеза нуклеиновой кислоты с последующей экспрессией полученной таким образом

нуклеиновой кислоты; и/или (8) любой комбинацией одного или более из вышеперечисленных.

[00146] В соответствии с одним вариантом осуществления, однодоменное антитело соответствует доменам V_HN встречающихся в природе антител с тяжелыми цепями, направленных против ВСМА. Как дополнительно описано в настоящем документе, такие последовательности V_HN можно, в целом, создать или получить путем соответствующей иммунизации с помощью ВСМА вида ламы (т. е. с целью индукции иммунного ответа и/или выработки направленных против ВСМА антител с тяжелыми цепями), путем получения подходящего биологического образца от указанной ламы (такого как образец крови, образец сыворотки крови или образец В-клеток) и путем создания последовательностей V_HN, направленных против ВСМА, исходя из указанного образца, с помощью любой подходящей методики, известной в настоящей области техники.

[00147] В соответствии с другим вариантом осуществления, такие встречающиеся в природе домены V_HN против ВСМА получают из наивных библиотек камелизированных последовательностей V_HN, например, путем скрининга такой библиотеки с применением ВСМА или по меньшей мере одного/одной его части, фрагмента, антигенной детерминанты или эпитопа с помощью одной или более известных в настоящей области техники методик скрининга. Такие библиотеки и методики описаны, например, в WO 99/37681, WO 01/90190, WO 03/025020 и WO 03/035694. В альтернативном варианте применяют улучшенные синтетические или полусинтетические библиотеки, полученные из наивных библиотек V_HN, такие как библиотеки V_HN, полученные из наивных библиотек V_HN такими методиками, как случайный мутагенез и/или перестановка CDR, как, например, описано в WO 00/43507.

[00148] В соответствии с дополнительным вариантом осуществления, еще одна методика получения последовательностей V_HN, направленных против ВСМА, предусматривает соответствующую иммунизацию трансгенного млекопитающего, которое способно экспрессировать антитела с тяжелыми цепями (т. е. с целью индукции иммунного ответа и/или выработки направленных против ВСМА антител с тяжелыми цепями), получение подходящего биологического образца от указанного трансгенного млекопитающего (такого как образец крови, образец сыворотки крови или образец В-клеток), а затем создание последовательностей V_HN, направленных против ВСМА, исходя из указанного образца, с помощью любой подходящей методики, известной в настоящей области техники. Например, для этого можно использовать крыс или мышей, экспрессирующих антитела с тяжелыми цепями, и дополнительные способы и методики, описанные в WO 02/085945 и в WO 04/049794.

[00149] В соответствии с некоторыми вариантами осуществления, однодоменное антитело к ВСМА в нацеленном на ВСМА триспецифическом белке представляет собой однодоменное антитело с аминокислотной последовательностью, которая соответствует аминокислотной последовательности встречающегося в природе домена VHH, но которая была «гуманизирована», т. е. путем замены одного или более аминокислотных остатков в аминокислотной последовательности указанной встречающейся в природе последовательности VHH (и, в частности, в каркасных последовательностях) на один или более аминокислотных остатков, которые находятся в соответствующем(-их) положении(-ях) в домене VH из обычного 4-цепочечного антитела, полученного от человека (например, как указано выше). Это можно выполнить известным из уровня техники способом, который будет понятен специалисту в настоящей области техники, например, исходя из приведенного в настоящем документе дальнейшего описания. Опять же, следует отметить, что такие гуманизированные однодоменные антитела к ВСМА по настоящему раскрытию получают любым подходящим способом, известным *per se* (т. е. как указано выше в разделах (1)-(8)), и, следовательно, они не ограничены строго до полипептидов, которые были получены с применением в качестве исходного материала полипептида, который содержит встречающийся в природе домен VHH. В соответствии с дополнительными вариантами осуществления, однодоменное антитело к ВСМА, которое описано в настоящем документе, представляет собой однодоменное антитело с аминокислотной последовательностью, которая соответствует аминокислотной последовательности встречающегося в природе домена VH, но которая была «камелизирована», т. е. путем замены одного или более аминокислотных остатков в аминокислотной последовательности встречающегося в природе домена VH из обычного 4-цепочечного антитела на один или более аминокислотных остатков, которые находятся в соответствующем(-их) положении(-ях) в домене VHH антитела с тяжелыми цепями. Такие «камелизирующие» замены предпочтительно вставляют в аминокислотные положения, которые образуют и/или присутствуют на границе VH-VL, и/или в так называемые верблюжьи маркерные остатки (см., например, публикацию WO 94/04678 и публикации за авторством Davies и Riechmann (1994 и 1996)). Предпочтительно, последовательность VH, которую применяют в качестве исходного материала или отправной точки для создания или конструирования камелизированного одиночного домена, предпочтительно представляет собой последовательность VH от млекопитающего, более предпочтительно последовательность VH человека, такую как последовательность VH3. Однако следует отметить, что такие камелизированные однодоменные антитела к ВСМА по настоящему раскрытию, в соответствии с определенными вариантами осуществления, получают любым

подходящим способом, известным в настоящей области техники (т. е. как указано выше в разделах (1)-(8)), и, следовательно, они не ограничены строго до полипептидов, которые были получены с применением в качестве исходного материала полипептида, который содержит встречающийся в природе домен VH. Например, как дополнительно описано в настоящем документе, как «гуманизацию», так и «камелизацию» выполняют путем получения нуклеотидной последовательности, которая кодирует встречающийся в природе соответственно домен VHH или домен VH, а затем путем изменения одного или более кодонов в указанной нуклеотидной последовательности таким образом, чтобы новая нуклеотидная последовательность кодировала соответственно «гуманизованное» или «камелизованное» однодоменное антитело. Затем эту нуклеиновую кислоту можно экспрессировать с целью получения требуемого однодоменного антитела к ВСМА по настоящему изобретению. Альтернативно, в соответствии с другими вариантами осуществления, исходя из аминокислотной последовательности встречающегося в природе соответственно домена VHH или домена VH, конструируют аминокислотную последовательность требуемого соответственно гуманизованного или камелизованного однодоменного антитела к ВСМА по настоящему раскрытию, а затем синтезируют его de novo с помощью известных методик синтеза пептидов. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления, исходя из аминокислотной последовательности или нуклеотидной последовательности встречающегося в природе соответственно домена VHH или домена VH, конструируют нуклеотидную последовательность, кодирующую требуемое соответственно гуманизованное или камелизованное однодоменное антитело к ВСМА по настоящему раскрытию, а затем синтезируют его de novo с помощью известных методик синтеза нуклеиновых кислот, после чего полученную таким образом нуклеиновую кислоту экспрессируют с помощью известных методик экспрессии с получением требуемого однодоменного антитела к ВСМА по настоящему раскрытию.

[00150] Другие подходящие способы и методики получения однодоменного антитела к ВСМА по настоящему раскрытию и/или кодирующих его нуклеиновых кислот, например, исходя из встречающихся в природе последовательностей VH или последовательностей VHH, например, предусматривают объединение удобным способом одной или более частей одной или более встречающихся в природе последовательностей VH (таких как одна или более каркасных (FR) последовательностей и/или последовательностей определяющих комплементарность участков (CDR)), одной или более частей одной или более встречающихся в природе последовательностей VHH (таких как одна или более FR последовательностей или последовательностей CDR) и/или одной или более синтетических или полусинтетических последовательностей с получением

однодоменного антитела к ВСМА по настоящему раскрытию или кодирующей его нуклеотидной последовательности или нуклеиновой кислоты.

[00151] В соответствии с некоторыми вариантами осуществления, связывающий ВСМА домен представляет собой специфическое к ВСМА антитело, содержащее вариабельный определяющий комплементарность участок CDR1 тяжелой цепи, вариабельный CDR2 тяжелой цепи, вариабельный CDR3 тяжелой цепи, вариабельный CDR1 легкой цепи, вариабельный CDR2 легкой цепи и вариабельный CDR3 легкой цепи. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления, связывающий ВСМА домен представляет собой любой домен, который связывается с ВСМА, включая без ограничения домены из моноклонального антитела, поликлонального антитела, рекомбинантного антитела, человеческого антитела, гуманизированного антитела или антигенсвязывающих фрагментов, такие как однодоменные антитела (sdAb), Fab-, Fab'-, F(ab)2- и Fv-фрагменты, состоящие из одного или более CDR, одноцепочечные антитела (например, одноцепочечные Fv-фрагменты (scFv)), стабилизированные дисульфидными связями (dsFv) Fv-фрагменты, гетероконъюгатные антитела (например, биспецифические антитела), pFv-фрагменты, мономеры или димеры тяжелых цепей, мономеры или димеры легких цепей и димеры, состоящие из одной тяжелой цепи и одной легкой цепи. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления, связывающий ВСМА домен представляет собой однодоменное антитело. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления, однодоменное антитело к ВСМА содержит вариабельные определяющие комплементарность участки (CDR), CDR1, CDR2 и CDR3 тяжелой цепи.

[00152] В соответствии с некоторыми вариантами осуществления, связывающий ВСМА белок по настоящему раскрытию представляет собой полипептид, содержащий аминокислотную последовательность, которая состоит из четырех каркасных участков/последовательностей (f1-f4), прерываемых тремя определяющими комплементарность участками/последовательностями, что представлено формулой f1-r1-f2-r2-f3-r3-f4, где r1, r2 и r3 соответственно являются определяющими комплементарность участками CDR1, CDR2 и CDR3, а f1, f2, f3 и f4 являются каркасными остатками. К остаткам r1 у связывающего ВСМА белка по настоящему раскрытию относятся, например, аминокислотные остатки 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33 и 34; к остаткам r2 у связывающего ВСМА белка по настоящему раскрытию относятся, например, аминокислотные остатки, например, 50, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59, 60, 61, 62 и 63; и к остаткам r3 у связывающего ВСМА белка по настоящему раскрытию относятся, например, аминокислотные остатки, например, 97, 98, 99, 100, 101, 102, 103, 104, 105, 106, 107 и 108. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления, связывающий ВСМА белок содержит

аминокислотную последовательность, выбранную из последовательностей под SEQ ID NO: 346-460.

[00153] В соответствии с одним вариантом осуществления, CDR1 не содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 599. В соответствии с одним вариантом осуществления, CDR2 не содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 600. В соответствии с одним вариантом осуществления, CDR3 не содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 601.

[00154] В соответствии с некоторыми вариантами осуществления, CDR1 содержит аминокислотную последовательность, которая изложена под SEQ ID NO: 1, или ее вариант с одной, двумя, тремя, четырьмя, пятью, шестью, семью, восемью, девятью или десятью аминокислотными заменами. Один иллюстративный CDR1 содержит аминокислотную последовательность, которая изложена под SEQ ID NO: 4. Другой иллюстративный CDR1 содержит аминокислотную последовательность, которая изложена под SEQ ID NO: 5. Другой иллюстративный CDR1 содержит аминокислотную последовательность, которая изложена под SEQ ID NO: 6. Другой иллюстративный CDR1 содержит аминокислотную последовательность, которая изложена под SEQ ID NO: 7. Другой иллюстративный CDR1 содержит аминокислотную последовательность, которая изложена под SEQ ID NO: 8. Другой иллюстративный CDR1 содержит аминокислотную последовательность, которая изложена под SEQ ID NO: 9. Другой иллюстративный CDR1 содержит аминокислотную последовательность, которая изложена под SEQ ID NO: 10. Другой иллюстративный CDR1 содержит аминокислотную последовательность, которая изложена под SEQ ID NO: 11. Другой иллюстративный CDR1 содержит аминокислотную последовательность, которая изложена под SEQ ID NO: 12. Другой иллюстративный CDR1 содержит аминокислотную последовательность, которая изложена под SEQ ID NO: 13. Другой иллюстративный CDR1 содержит аминокислотную последовательность, которая изложена под SEQ ID NO: 14. Другой иллюстративный CDR1 содержит аминокислотную последовательность, которая изложена под SEQ ID NO: 15. Другой иллюстративный CDR1 содержит аминокислотную последовательность, которая изложена под SEQ ID NO: 16. Другой иллюстративный CDR1 содержит аминокислотную последовательность, которая изложена под SEQ ID NO: 17. Другой иллюстративный CDR1 содержит аминокислотную последовательность, которая изложена под SEQ ID NO: 18. Другой иллюстративный CDR1 содержит аминокислотную последовательность, которая изложена под SEQ ID NO: 19. Другой иллюстративный CDR1 содержит аминокислотную последовательность, которая изложена под SEQ ID NO: 20. Другой иллюстративный CDR1 содержит аминокислотную последовательность, которая изложена под SEQ ID NO: 21. Другой иллюстративный CDR1

344. Другой иллюстративный CDR3 содержит аминокислотную последовательность, которая изложена под SEQ ID NO: 345.

[00157] В соответствии с различными вариантами осуществления, связывающий ВСМА белок по настоящему раскрытию содержит CDR1, который имеет аминокислотную последовательность, которая по меньшей мере на около 75%, на около 76%, на около 77%, на около 78%, на около 79%, на около 80%, на около 81%, на около 82%, на около 83%, на около 84%, на около 85%, на около 86%, на около 87%, на около 88%, на около 89%, на около 90%, на около 91%, на около 92%, на около 93%, на около 94%, на около 95%, на около 96%, на около 97%, на около 98%, на около 99% или на около 100% идентична аминокислотной последовательности, выбранной из последовательностей под SEQ ID NO: 4-117.

[00158] В соответствии с различными вариантами осуществления, связывающий ВСМА белок по настоящему раскрытию содержит CDR2, который имеет аминокислотную последовательность, которая по меньшей мере на около 75%, на около 76%, на около 77%, на около 78%, на около 79%, на около 80%, на около 81%, на около 82%, на около 83%, на около 84%, на около 85%, на около 86%, на около 87%, на около 88%, на около 89%, на около 90%, на около 91%, на около 92%, на около 93%, на около 94%, на около 95%, на около 96%, на около 97%, на около 98%, на около 99% или на около 100% идентична аминокислотной последовательности, выбранной из последовательностей под SEQ ID NO: 118-231.

[00159] В соответствии с различными вариантами осуществления, определяющий комплементарность участок связывающего ВСМА белка по настоящему раскрытию содержит CDR3, который имеет аминокислотную последовательность, которая по меньшей мере на около 10%, на около 20% на около 30%, на около 40%, на около 50%, на около 60%, на около 70%, на около 80%, на около 81%, на около 82%, на около 83%, на около 84%, на около 85%, на около 86%, на около 87%, на около 88%, на около 89%, на около 90%, на около 91%, на около 92%, на около 93%, на около 94%, на около 95%, на около 96%, на около 97%, на около 98%, на около 99% или на около 100% идентична аминокислотной последовательности, выбранной из последовательностей под SEQ ID NO: 232-345.

[00160] В соответствии с различными вариантами осуществления, связывающий ВСМА белок по настоящему раскрытию имеет аминокислотную последовательность, которая по меньшей мере на около 10%, на около 20% на около 30%, на около 40%, на около 50%, на около 60%, на около 70%, на около 80%, на около 81%, на около 82%, на около 83%, на около 84%, на около 85%, на около 86%, на около 87%, на

около 88%, на около 89%, на около 90%, на около 91%, на около 92%, на около 93%, на около 94%, на около 95%, на около 96%, на около 97%, на около 98%, на около 99% или на около 100% идентична аминокислотной последовательности, выбранной из последовательностей под SEQ ID NO: 346-460.

[00161] В соответствии с различными вариантами осуществления, связывающий ВСМА белок по настоящему раскрытию содержит каркасный участок 1 (f1), который имеет аминокислотную последовательность, которая по меньшей мере на около 10%, на около 20% на около 30%, на около 40%, на около 50%, на около 60%, на около 70%, на около 80%, на около 81%, на около 82%, на около 83%, на около 84%, на около 85%, на около 86%, на около 87%, на около 88%, на около 89%, на около 90%, на около 91%, на около 92%, на около 93%, на около 94%, на около 95%, на около 96%, на около 97%, на около 98%, на около 99% или на около 100% идентична аминокислотной последовательности, представленной под SEQ ID NO: 461 или SEQ ID NO: 462.

[00162] В соответствии с различными вариантами осуществления, связывающий ВСМА белок по настоящему раскрытию содержит каркасный участок 2 (f2), который имеет аминокислотную последовательность, которая по меньшей мере на около 10%, на около 20% на около 30%, на около 40%, на около 50%, на около 60%, на около 70%, на около 80%, на около 81%, на около 82%, на около 83%, на около 84%, на около 85%, на около 86%, на около 87%, на около 88%, на около 89%, на около 90%, на около 91%, на около 92%, на около 93%, на около 94%, на около 95%, на около 96%, на около 97%, на около 98%, на около 99% или на около 100% идентична аминокислотной последовательности, представленной под SEQ ID NO: 463.

[00163] В соответствии с различными вариантами осуществления, связывающий ВСМА белок по настоящему раскрытию содержит каркасный участок 3 (f3), который имеет аминокислотную последовательность, которая по меньшей мере на около 10%, на около 20% на около 30%, на около 40%, на около 50%, на около 60%, на около 70%, на около 80%, на около 81%, на около 82%, на около 83%, на около 84%, на около 85%, на около 86%, на около 87%, на около 88%, на около 89%, на около 90%, на около 91%, на около 92%, на около 93%, на около 94%, на около 95%, на около 96%, на около 97%, на около 98%, на около 99% или на около 100% идентична аминокислотной последовательности, представленной под SEQ ID NO: 464 или SEQ ID NO: 465.

[00164] В соответствии с различными вариантами осуществления, связывающий ВСМА белок по настоящему раскрытию содержит каркасный участок 4 (f4), который имеет аминокислотную последовательность, которая по меньшей мере на около 10%, на около 20% на около 30%, на около 40%, на около 50%, на около 60%, на около 70%,

соответствии с некоторыми вариантами осуществления, hKd варьирует в диапазоне от около 0,7 нМ до около 8 нМ. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления, hKd варьирует в диапазоне от около 0,8 нМ до около 6 нМ. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления, hKd варьирует в диапазоне от около 0,9 нМ до около 4 нМ. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления, hKd варьирует в диапазоне от около 1 нМ до около 2 нМ.

[00177] В соответствии с некоторыми вариантами осуществления, любой из описываемых ранее связывающих ВСМА доменов представляет собой аффинный пептид с меткой для облегчения очистки. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления, метка аффинного пептида представляет собой шесть последовательных остатков гистидина, также называемых His-меткой или 6×His (His-His-His-His-His-His; SEQ ID NO: 471).

[00178] В соответствии с определенными вариантами осуществления, связывающие ВСМА домены по настоящему раскрытию предпочтительно больше связывают мембраносвязанный ВСМА, чем растворимый ВСМА. Мембраносвязанный ВСМА обозначает наличие ВСМА в клеточной мембране или на поверхности клеточной мембраны клетки, которая экспрессирует ВСМА. Растворимый ВСМА относится к ВСМА, который более не находится в клеточной мембране или на поверхности клеточной мембраны клетки, которая экспрессирует или экспрессировала ВСМА. В определенных случаях растворимый ВСМА присутствует в кровеносной и/или в лимфатической системе у субъекта. В соответствии с одним вариантом осуществления, связывающие ВСМА домены связывают мембраносвязанный ВСМА по меньшей мере в 5 раз, 10 раз, 15 раз, 20 раз, 25 раз, 30 раз, 40 раз, 50 раз, 100 раз, 500 раз или 1000 раз больше, чем растворимый ВСМА. В соответствии с одним вариантом осуществления, нацеленный на ВСМА триспецифический антигенсвязывающий белок по настоящему раскрытию предпочтительно связывает мембраносвязанный ВСМА в 30 раз больше, чем растворимый ВСМА. Определение преимущественного связывания антигенсвязывающего белка с мембраносвязанным ВСМА над растворимым ВСМА можно легко произвести с помощью анализов, хорошо известных в настоящей области техники.

Триспецифические белки

[00179] Связывающий ВСМА триспецифический белок содержит аминокислотную последовательность, выбранную из группы, состоящей из последовательностей под SEQ ID NO: 483-597.

примером, связывающий ВСМА триспецифический белок содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 597.

Полинуклеотиды, кодирующие нацеленные на ВСМА триспецифические белки

[00191] В соответствии с некоторыми вариантами осуществления, настоящее изобретение также относится к полинуклеотидным молекулам, кодирующим описываемый в настоящем документе триспецифический связывающий белок к ВСМА. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления, полинуклеотидные молекулы представлены в виде конструкций ДНК. В соответствии с другими вариантами осуществления, полинуклеотидные молекулы представлены в виде матричного РНК-транскрипта.

[00192] Полинуклеотидные молекулы конструируют известными способами, такими как объединение генов, кодирующих три связывающих домена, либо разделенных пептидными линкерами, либо, в соответствии с другими вариантами осуществления, непосредственно связанных пептидной связью, в единую генетическую конструкцию, функционально связанную с подходящим промотором, и, необязательно, подходящим терминатором транскрипции, и их экспрессию в бактериях или другой подходящей системе экспрессии, такой как, например, клетки CHO. В соответствии с вариантами осуществления, где связывающий ВСМА домен представляет собой малую молекулу, полинуклеотиды содержат гены, кодирующие связывающий CD3 домен и увеличивающий период полувыведения домен. В соответствии с вариантами осуществления, где увеличивающий период полувыведения домен представляет собой малую молекулу, полинуклеотиды содержат гены, кодирующие домены, которые связываются с CD3 и ВСМА. В зависимости от используемой векторной системы и хозяина можно применять любое количество подходящих элементов транскрипции и трансляции, в том числе конститутивные и индуцируемые промоторы. Промотор выбирают такой, чтобы он управлял экспрессией полинуклеотида в соответствующей клетке-хозяине.

[00193] В соответствии с некоторыми вариантами осуществления, полинуклеотид вставляют в вектор, предпочтительно в вектор экспрессии, который представляет собой дополнительный вариант осуществления. Такой рекомбинантный вектор можно сконструировать в соответствии с известными способами. К представляющим особый интерес векторам относятся плазмиды, фагмиды, производные фагов, вирусы (например, ретровирусы, аденовирусы, аденоассоциированные вирусы, вирусы герпеса, лентивирусы и др.) и космиды.

[00194] Для содержания и экспрессии полинуклеотида, кодирующего полипептид описанного триспецифического антигенсвязывающего белка, можно использовать ряд

систем «вектор экспрессии/хозяин». Примерами векторов экспрессии для экспрессии в *E.coli* являются pSKK (Le Gall *et al.*, *J Immunol Methods*. (2004) 285(1):111-27) или pcDNA5 (Invitrogen) для экспрессии в клетках млекопитающих.

[00195] Таким образом, описываемые в настоящем документе нацеленные на ВСМА триспецифические белки, в соответствии с некоторыми вариантами осуществления, получают путем введения вектора, кодирующего описываемый выше белок, в клетку-хозяина и культивирования указанной клетки-хозяина в условиях, при которых белковые домены экспрессируются, могут быть выделены и, необязательно, дополнительно очищены.

Встраивание в химерные антигенные рецепторы (CAR)

[00196] Нацеленные на ВСМА триспецифические антигенсвязывающие белки по настоящему раскрытию, в соответствии с определенными примерами, можно включить в химерный антигенный рецептор (CAR). Модифицированную методами инженерии иммунную эффекторную клетку, например, Т-клетку или НК-клетку, можно применять для экспрессии CAR, который включает нацеленный против ВСМА триспецифический белок, содержащий однодоменное антитело к ВСМА, которое описано в настоящем документе. В соответствии с одним вариантом осуществления, CAR, включающий описываемый в настоящем документе нацеленный против ВСМА триспецифический белок, соединен с трансмембранным доменом через шарнирный участок и далее с костимуляторным доменом, например, функциональным сигнальным доменом, полученным из OX40, CD27, CD28, CD5, ICAM-1, LFA-1 (CD11a/CD18), ICOS (CD278) или 4-1BB. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления, CAR дополнительно содержит последовательность, кодирующую внутриклеточный сигнальный домен, такой как 4-1BB и/или CD3-дзета.

Модификации триспецифического к ВСМА белка

[00197] Описываемые в настоящем документе нацеленные на ВСМА триспецифические белки охватывают производные или аналоги, в которых (i) аминокислота заменена аминокислотным остатком, который не кодируется генетическим кодом, (ii) зрелый полипептид слит с другим соединением, таким как полиэтиленгликоль, или (iii) с белком слиты дополнительные аминокислоты, такие как лидерная или секреторная последовательность или последовательность для очистки белка.

[00198] К типичным модификациям относятся без ограничения ацетилирование, ацилирование, АДФ-рибозилирование, амидирование, ковалентное присоединение

флавина, ковалентное присоединение гемового фрагмента, ковалентное присоединение нуклеотида или нуклеотидного производного, ковалентное присоединение липида или липидного производного, ковалентное присоединение фосфатидилинозитола, сшивание, циклизация, образование дисульфидной связи, деметилирование, образование ковалентных сшивок, образование цистина, образование пироглутамата, формилирование, гамма-карбоксилирование, гликозилирование, образование GPI-якоря, гидроксилирование, йодирование, метилирование, миристоилирование, окисление, протеолитический процессинг, фосфорилирование, пренилирование, рацемизация, селеноилирование, сульфатирование, опосредованное переносом РНК добавление аминокислот к белкам, такое как аргинилирование, и убиквитинирование.

[00199] Модификации осуществляются в любом месте у описываемых в настоящем документе нацеленных на ВСМА триспецифических белков, в том числе в пептидном остове, аминокислотных боковых цепях и в амино- или карбоксильном конце. Некоторые обычные модификации пептидов, которые могут быть полезны для модификации нацеленных на ВСМА триспецифических белков, включают гликозилирование, липидное присоединение, сульфатирование, гамма-карбоксилирование остатков глутаминовой кислоты, гидроксилирование, блокирование амино- или карбоксильной группы в полипептиде или как первой, так и второй путем ковалентной модификации и АДФ-рибозилирование.

Фармацевтические композиции

[00200] В соответствии с некоторыми вариантами осуществления, настоящее изобретение также относится к фармацевтическим композициям, содержащим описываемый в настоящем документе триспецифический связывающий белок против ВСМА, вектор, содержащий полинуклеотид, кодирующий полипептид нацеленных на ВСМА триспецифических белков, или клетку-хозяина, трансформированную этим вектором, и по меньшей мере один фармацевтически приемлемый носитель. Термин «фармацевтически приемлемый носитель» включает без ограничения любой носитель, который не влияет на эффективность биологической активности ингредиентов и который не токсичен для пациента, которому его вводят. Примеры подходящих фармацевтических носителей хорошо известны в настоящей области техники и включают фосфатно-солевые буферные растворы, воду, эмульсии, такие как эмульсии типа «масло/вода», различные типы смачивающих средств, стерильные растворы и т. д. Такие носители можно составлять в составы обычными способами и можно вводить субъекту в подходящей дозе. Предпочтительно, чтобы композиции были стерильными. Эти композиции могут также

содержать вспомогательные средства, такие как консерванты, эмульгирующие средства и диспергирующие средства. Предупредить эффект от микроорганизмов можно путем включения различных противобактериальных и противогрибковых средств. В соответствии с дополнительным вариантом осуществления, представлен один или более из описанных выше нацеленных на ВСМА триспецифических белков, упакованных в лиофилизированной форме или упакованных в водной среде.

[00201] В соответствии с некоторыми вариантами осуществления фармацевтических композиций, описываемые в настоящем документе нацеленные на ВСМА триспецифические белки инкапсулированы в наночастицы. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления, наночастицы представляют собой фуллерены, жидкие кристаллы, липосомы, квантовые точки, суперпарамагнитные наночастицы, дендримеры или наностержни. В соответствии с другими вариантами осуществления фармацевтических композиций, триспецифический к ВСМА антигенсвязывающий белок присоединен к липосомам. В некоторых случаях триспецифические к ВСМА антигенсвязывающие белки конъюгированы с поверхностью липосом. В некоторых случаях триспецифические к ВСМА антигенсвязывающие белки инкапсулированы в оболочку липосомы. В некоторых случаях липосома представляет собой катионную липосому.

[00202] Описываемые в настоящем документе нацеленные на ВСМА триспецифические белки предусмотрены для применения в качестве лекарственного препарата. Введение осуществляют различными путями, например, внутривенным, внутривнутрибрюшинным, подкожным, внутримышечным, местным или внутрикожным введением. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления, путь введения зависит от вида терапии и вида соединения, содержащегося в фармацевтической композиции. Схема приема будет определяться лечащим врачом и с учетом других клинических факторов. Дозировки для любого пациента зависят от многих факторов, включая рост пациента, площадь поверхности тела, возраст, пол, конкретное подлежащее введению соединение, время и способ введения, тип терапии, общее состояние здоровья и другие параллельно вводимые лекарственные средства. «Эффективная доза» относится к количествам активного ингредиента, которые являются достаточными для оказания влияния на протекание и тяжесть заболевания, приводя к ослаблению или ремиссии такой патологии, и их можно определить с помощью известных способов.

[00203] В соответствии с некоторыми вариантами осуществления, нацеленные на ВСМА триспецифические белки вводят дозировкой до 10 мг/кг с частотой один раз в неделю. В некоторых случаях дозировка составляет от около 1 нг/кг до около 10 мг/кг. В

соответствии с некоторыми вариантами осуществления, доза составляет от около 1 нг/кг до около 10 нг/кг, от около 5 нг/кг до около 15 нг/кг, от около 12 нг/кг до около 20 нг/кг, от около 18 нг/кг до около 30 нг/кг, от около 25 нг/кг до около 50 нг/кг, от около 35 нг/кг до около 60 нг/кг, от около 45 нг/кг до около 70 нг/кг, от около 65 нг/кг до около 85 нг/кг, от около 80 нг/кг до около 1 мкг/кг, от около 0,5 мкг/кг до около 5 мкг/кг, от около 2 мкг/кг до около 10 мкг/кг, от около 7 мкг/кг до около 15 мкг/кг, от около 12 мкг/кг до около 25 мкг/кг, от около 20 мкг/кг до около 50 мкг/кг, от около 35 мкг/кг до около 70 мкг/кг, от около 45 мкг/кг до около 80 мкг/кг, от около 65 мкг/кг до около 90 мкг/кг, от около 85 мкг/кг до около 0,1 мг/кг, от около 0,095 мг/кг до около 10 мг/кг. В некоторых случаях дозировка составляет около от 0,1 мг/кг до около 0,2 мг/кг; от около 0,25 мг/кг до около 0,5 мг/кг, от около 0,45 мг/кг до около 1 мг/кг, от около 0,75 мг/кг до около 3 мг/кг, от около 2,5 мг/кг до около 4 мг/кг, от около 3,5 мг/кг до около 5 мг/кг, от около 4,5 мг/кг до около 6 мг/кг, от около 5,5 мг/кг до около 7 мг/кг, от около 6,5 мг/кг до около 8 мг/кг, от около 7,5 мг/кг до около 9 мг/кг или от около 8,5 мг/кг до около 10 мг/кг. Частота введения, в соответствии с некоторыми вариантами осуществления, составляет около реже чем ежедневно, раз в двое суток, реже одного раза в сутки, два раза в неделю, один раз в неделю, один раз в 7 дней, один раз в две недели, один раз в три недели, один раз в четыре недели или один раз в месяц. В некоторых случаях частота введения составляет один раз в неделю. В некоторых случаях частота введения составляет один раз в неделю, а дозировка составляет до 10 мг/кг. В некоторых случаях продолжительность введения составляет от около 1 суток до около 4 недель или дольше.

Способы лечения

[00204] В соответствии с определенными вариантами осуществления, нацеленные на ВСМА триспецифические белки по настоящему раскрытию уменьшают рост опухолевых клеток *in vivo* при введении субъекту, у которого есть опухолевые клетки, экспрессирующие ВСМА. Показатель уменьшения роста опухолевых клеток можно определить с помощью множества различных методик, хорошо известных в настоящей области техники. Неограничивающие примеры включают прямое измерение размера опухоли, измерение массы иссеченной опухоли и сравнение с контрольными субъектами, измерение с помощью методов визуализации (например, СТ или MRI), при которых можно использовать или не использовать изотопы или люминесцентные молекулы (например, люциферазу) для повышения качества результатов анализа, и тому подобное. В соответствии с конкретными вариантами осуществления, введение триспецифических белков по настоящему раскрытию приводит к снижению роста опухолевых клеток *in vivo* в

сравнении с контрольным антигенсвязывающим средством по меньшей мере на около 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90% или 100%, при этом снижение роста на около 100% опухоли свидетельствует о полном ответе и исчезновении опухоли. В соответствии с другими вариантами осуществления, введение триспецифических белков по настоящему раскрытию приводит к уменьшению роста опухолевых клеток *in vivo* в сравнении с контрольным антигенсвязывающим средством на около 50-100%, на около 75-100% или на около 90-100%. В соответствии с другими вариантами осуществления, введение триспецифических белков по настоящему раскрытию приводит к уменьшению роста опухолевых клеток *in vivo* в сравнении с контрольным антигенсвязывающим средством на около 50-60%, на около 60-70%, на около 70-80%, на около 80-90% или на около 90-100%.

[00205] Также, в соответствии с некоторыми вариантами осуществления, настоящее изобретение относится к способам и применениям для стимуляции иммунной системы нуждающегося в том индивидуума, включающим введение нацеленного против ВСМА триспецифического белка, описываемого в настоящем документе. В некоторых случаях введение нацеленного против ВСМА триспецифического белка, описываемого в настоящем документе, индуцирует и/или поддерживает цитотоксичность по отношению к клетке, экспрессирующей целевой антиген.

[00206] Также, в соответствии с некоторыми вариантами осуществления, настоящее изобретение относится к способам и применениям для стимуляции иммунной системы нуждающегося в том индивидуума, включающим введение связывающего ВСМА белка, описываемого в настоящем документе. В некоторых случаях введение связывающего ВСМА белка, описываемого в настоящем документе, индуцирует и/или поддерживает цитотоксичность по отношению к клетке, экспрессирующей целевой антиген. В некоторых случаях клетка, экспрессирующая целевой антиген, представляет собой окончательно дифференцировавшуюся В-клетку, которая является раковой или опухолевой клеткой либо метастатической раковой или опухолевой клеткой.

[00207] В настоящем документе также представлены способы и применения для лечения заболевания, нарушения или патологического состояния, связанного с ВСМА, включающие введение нуждающемуся в том индивидууму связывающего ВСМА белка или мультиспецифического связывающего белка, содержащего связывающий ВСМА белок, которые описаны в настоящем документе.

[00208] К заболеваниям, нарушениям или патологическим состояниям, связанным с ВСМА, относятся без ограничения рак или метастазы, имеющие В-клеточное происхождение.

[00209] Формы рака, которые можно лечить, предупреждать или контролировать с помощью связывающих ВСМА белков по настоящему раскрытию, и способы их применения включают без ограничения первичный рак или метастатический рак.

[00210] Примеры таких лейкозов включают без ограничения следующие: острый лимфобластный лейкоз (ALL), острый миелоидный лейкоз (AML), хронический лимфоцитарный лейкоз (CLL) и хронический миелоидный лейкоз (CML), а также ряд менее распространенных типов, таких как, например, волосато-клеточный лейкоз (HCL), Т-клеточный пролимфоцитарный лейкоз (Т-PLL), лейкоз больших гранулярных лимфоцитов и Т-клеточный лейкоз взрослых и т. д. Подлежащие лечению подтипы острого лимфобластного лейкоза (ALL) включают без ограничения острый лимфобластный лейкоз предшественников В-клеток, острый лимфобластный лейкоз предшественников Т-клеток, лейкоз Беркита и острый бифенотипический лейкоз. Подлежащие лечению подтипы хронического лимфоцитарного лейкоза (CLL) включают без ограничения В-клеточный пролимфоцитарный лейкоз. Подлежащие лечению подтипы острого миелоидного лейкоза (AML) включают без ограничения острый промиелоцитарный лейкоз, острый миелобластный лейкоз и острый мегакариобластный лейкоз. Подлежащие лечению подтипы хронического миелоидного лейкоза (CML) включают без ограничения хронический миеломоноцитарный лейкоз.

[00211] Примеры лимфомы, подлежащей лечению согласно рассматриваемым способам, включают без ограничения болезнь Ходжкина, неходжкинскую болезнь или любой подтип лимфомы.

[00212] Примеры таких множественных миелом включают без ограничения множественную миелому кости или других тканей, включая, например, вялотекущую множественную миелому, несекреторную миелому, остеосклеротическую миелому и т. д.

[00213] Обзор таких нарушений см. в Fishman *et al.*, 1985, *Medicine*, 2d *Ed.*, J.B. Lippincott Co., Philadelphia and Murphy *et al.*, 1997, *Informed Decisions: The Complete Book of Cancer Diagnosis, Treatment, and Recovery*, Viking Penguin, Penguin Books U.S.A., Inc., United States of America).

[00214] В контексте настоящего документа, в соответствии с некоторыми вариантами осуществления, термины «лечение», или «проведение лечения», или «подвергаемый лечению» относятся к терапевтическому лечению, при котором целью является замедление (облегчение) нежелательного физиологического состояния, нарушения или заболевания или получение полезных или требуемых клинических результатов. В контексте настоящего описания полезные или требуемые клинические результаты включают без ограничения ослабление симптомов; уменьшение степени

тяжести патологического состояния, нарушения или заболевания; стабилизация (т. е. отсутствие ухудшения) патологического состояния, нарушения или заболевания; задержку начала или замедление прогрессирования патологического состояния, нарушения или заболевания; смягчение патологического состояния, нарушения или болезненного состояния; и ремиссию (частичную или полную), поддающуюся или не поддающуюся обнаружению, или уменьшение или улучшение патологического состояния, нарушения или заболевания. Лечение предусматривает индукцию клинически значимого ответа без чрезмерных уровней побочных эффектов. Лечение также предусматривает продление дожития по сравнению с ожидаемым дожитием без проведения лечения. В соответствии с другими вариантами осуществления, термины «лечение», или «проведение лечения», или «подвергаемый лечению» относятся к профилактическим мерам, причем цель состоит в том, чтобы отсрочить начало или уменьшить степень тяжести нежелательного физиологического состояния, нарушения или заболевания, так, например, у человека, который предрасположен к заболеванию (например, у индивидуума, который несет генетический маркер такого заболевания, как рак молочной железы).

[00215] В соответствии с некоторыми вариантами осуществления описываемых в настоящем документе способов, нацеленные на ВСМА триспецифические белки, которые описаны в настоящем документе, вводят в комбинации со средством для лечения конкретного заболевания, нарушения или патологического состояния. К средствам относятся без ограничения терапевтические средства, включая антитела, малые молекулы (например, химиотерапевтические средства), гормоны (стероидные, пептидные и др.), средства лучевой терапии (γ -облучение, рентгеновские лучи и/или направленная доставка радиоизотопов, микроволны, УФ-излучение и др.), средства генной терапии (например, антисмысловая, ретровирусная терапия и др.) и другие иммунотерапевтические средства. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления, нацеленный против ВСМА триспецифический белок, описываемый в настоящем документе, вводят в комбинации с противодиарейными средствами, противорвотными средствами, анальгетиками, опиоидами и/или нестероидными противовоспалительными средствами. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления, нацеленный против ВСМА триспецифический белок, описываемый в настоящем документе, вводят в комбинации с противораковыми средствами.

[00216] Неограничивающие примеры противораковых средств, которые можно применять в различных вариантах осуществления настоящего раскрытия, включая фармацевтические композиции и лекарственные формы, а также наборы по настоящему раскрытию, включают ацивирин, акларубирин, акодазола гидрохлорид, акронин,

адозелезин, алдеслейкин, альтретамин, амбомицин, аметантрона ацетат, аминоклутетимид, амсакрин, анастрозол, антрамицин, аспарагиназу, асперлин, азацитидин, азетепу, азотомицин, батимагат, бензодепу, бикалутаамид, бисантрена гидрохлорид, биснафида димезилат, бизелезин, блеомицина сульфат, брекинар натрия, бропириимин, бусульфан, кактиномицин, калустерон, карацемид, карбетимер, карбоплатин, кармустин, карубицина гидрохлорид, карзелезин, цедефингол, хлорамбуцил, циролемицин, цисплатин, кладрибином, криснатола мезилат, циклофосфамид, цитарабин, дакарбазин, дактиномицин, даунорубицина гидрохлорид, децитабин, дексормаплатин, дезагуанин, дезагуанина мезилат, диазиквон, доцетаксел, доксорубицин, доксорубицина гидрохлорид, дролоксифен, дролоксифена цитрат, дромостанолон пропионат, дуазомицин, эдатрексат, эфлорнитина гидрохлорид, элсамитруцин, энлоплатин, энпромат, эипропидин, эпирубицина гидрохлорид, эрбулозол, эсорубицина гидрохлорид, эстрамустин, эстрамустина натрия фосфат, этанидазол, этопозид, этопозиды фосфат, этоприн, фадрозола гидрохлорид, фазарабин, фенретинид, флоксуридин, флударабина фосфат, фторурацил, флуороцитабин, фосквидон, фостриецин натрия, гемцитабин, гемцитабина гидрохлорид, гидроксимочевину, идарубицина гидрохлорид, ифосфамид, илмофозин, интерлейкин II (включая рекомбинантный интерлейкин II или rIL2), интерферон альфа-2а, интерферон альфа-2b, интерферон альфа-n1, интерферон альфа-n3, интерферон бета-I а, интерферон гамма-I b, ипроплатин, иринотекана гидрохлорид, ланреотида ацетат, летрозолу, лейпролида ацетат, лиарозола гидрохлорид, лометрексол натрия, ломустин, лосоксантрона гидрохлорид, мазопрокол, майтансин, мехлорэтамидина гидрохлорид, мегестрола ацетат, меленгестрола ацетат, мелфалан, меногарил, меркаптопурин, метотрексат, метотрексат натрия, метоприн, метуредепу, митиндомид, митокарцин, митокромин, митогиллин, митомалцин, митомицин, митоспер, митотан, митоксантрона гидрохлорид, микофеноловую кислоту, нокодазол, ногаламицин, ормаплатин, оксисуран, паклитаксел, пегаспаргазу, пелиомицин, пентамустин, пепломицина сульфат, перфосфамид, пипоброман, пипосульфат, пироксантрона гидрохлорид, пликамицин, пломестан, порфимер натрия, порфирамицин, преднимустин, прокарбазина гидрохлорид, пурамицин, пурамицина гидрохлорид, пиразофуридин, риборпин, роглетимид, сафингл, сафингола гидрохлорид, семустин, симтразен, спарфосат натрия, спарсомидин, спирогермания гидрохлорид, спирумустин, спироплатин, стрептонигрин, стрептозоцин, сулофенур, талисомицин, текогалан натрия, тегафур, телоксантрона гидрохлорид, темопорфин, тенипозид, тероксирон, тестолактон, тиамиприн, тиогуанин, тиотепу, тиазофуридин, тирапазамин, торемифена цитрат, трестолона ацетат, трицирибина фосфат, триметрексол, триметрексолата глюкуронат, трипторелин, тубулозола гидрохлорид, урамустин, уредепу,

вапреотид, вертепорфин, винбластина сульфат, винкристина сульфат, виндезин, виндезина сульфат, винепидина сульфат, винглицината сульфат, винлейрозина сульфат, винорелбина тартрат, винзолидина сульфат, винзолидина сульфат, ворозол, зениплатин, зиностатин, зорубицина гидрохлорид. Другие примеры противораковых лекарственных средств включают без ограничения следующие: 20-эпи-1,25-дигидроксивитамин D₃, 5-этинилурацил, абиратерон, акларубицин, ацилфульвен, адеципенол, адозелезин, алдеслейкин, антагонисты ALL-ТК, алтретамин, амбамустин, амидокс, амифостин, аминоклевулиновую кислоту, амрубицин, амсакрин, анагрелид, анастрозол, андрографолид, ингибиторы ангиогенеза, антагонист D, антагонист G, антареликс, анти-дорсализующий морфогенетический белок-1, антиандроген, являющийся фактором рака предстательной железы, антиэстроген, антинеопластон, антисмысловые олигонуклеотиды, афидиколина глицинат, генные модуляторы апоптоза, регуляторы апоптоза, апуриновую кислоту, ара-CDP-DL-РТВА, аргининдеаминазу, асулакрин, атаместан, атримустин, аксинастатин 1, аксинастатин 2, аксинастатин 3, азасетрон, азатоксин, азатирозин, производные баккатина III, баланол, батимастат, антагонисты BCR/ABL, бензохлорины, бензоилстауроспорин, производные бета-лактама, бета-алетин, бетакламицин В, бетулиновую кислоту, ингибитор bFGF, бикалутаамид, бизантрен, бисазиридинилспермин, биснафид, бистратен А, бизелезин, брефлат, бропиримин, будотитан, бутионина сульфоксимин, кальципотриол, кальфостин С, производные камптотецина, канарипокс IL-2, капецитабин, карбоксамидаминотриазол, карбоксамиidotриазол, CaRest M3, CARN 700, хрящевой ингибитор, карзелезин, ингибиторы казеинкиназы (ICOS), кастаноспермин, цекропин В, цетрореликс, хлорины, хлорохиноксалина сульфонамид, цикапрост, цис-порфирин, кладрибин, аналоги кломифена, клотримазол, коллисмидин А, коллисмидин В, комбретастатин А4, аналог комбретастатина, конагенин, крамбесцидин 816, криснатол, криптофицин 8, производные криптофицина А, курацин А, циклопентантрахиноны, циклоплатам, ципемидин, цитарабина оксифосфат, цитолитический фактор, цитостатин, дакликсимаб, децитабин, дегидродидемнин В, деслорелин, дексаметазон, дексифосфамид, дексразоксан, дексверапамил, диазиквон, дидемнин В, дидокс, диэтилнорспермин, дигидро-5-азациитидин, 9-дигидротаксол, диоксамицин, дифенилспиромустин, доцетаксел, доконазол, доласетрон, доксифлуридин, дролоксифен, дронабинол, дуокармицин SA, эбселен, экомустин, эделфозин, эдреколомаб, элфорнитин, элемен, эмитефур, эпирубицин, эпистерид, аналог эстрамустина, агонисты эстрогена, антагонисты эстрогена, этанидазол, этопозид фосфат, экземестан, фадрозол, фазарабин, фенретинид, филграстим, финастерид, флавопиридол, флезеластин, флуастерон, флударабин, фтордауноруницина гидрохлорид, форфенимекс, форместан, фостриецин, фотемустин, гадолиния тексафирин, нитрат галлия,

галоцитабин, ганиреликс, ингибиторы желатиназы, гемцитабин, ингибиторы глутатиона, гепсульфам, херегулин, гексаметилен бисацетамид, гиперидин, ибандроновую кислоту, идаруцибин, идоксифен, идрамантон, илмофосин, иломастат, имидазоакридоны, имиквимод, иммуностимулирующие пептиды, ингибитор рецептора инсулиноподобного фактора роста I, агонисты интерферона, интерфероны, интерлейкины, йобенгуан, йододоксорубин, 4-ипомеанол, ироплакт, ирсогладин, изобенгазол, изогомогаликондрин В, итазетрон, ясплакинолид, кахалалид F, ламелларин-N-триацетат, ланреотид, лейнамицин, ленограстим, лентинана сульфат, лептолстатин, летрозол, фактор, ингибирующий лейкоз, лейкоцитарный альфа-интерферон, лейпролид+эстроген+прогестерон, лейпрорелин, левамизол, лиарозол, линейный аналог полиамина, липофильный, содержащий дисахариды пептид, липофильные соединения платины, лиссоклинамид 7, лобоплатин, ломбрицин, лометрексол, лонидамин, лозоксантрон, ингибитор HMG-CoA-редуктазы (такой как без ограничения ловастатин, правастатин, флувастатин, статин, симвастатин и аторвастатин), локсорибин, луртотекан, лютеция тексафирин, лизофиллин, литические пептиды, майтансин, манностатин А, маримастат, мазопрокол, маспин, ингибиторы матрилизина, ингибиторы матричных металлопротеиназ, меногарил, мербарон, метерелин, метиониразу, метоклопрамид, ингибитор MIF, мифепристон, мильтефозин, миримостим, двухцепочечную РНК с ошибочно спаренными основаниями, митогуазон, митолактол, аналоги митомицина, митонафид, митотоксиновый фактор роста фибробластов - сапорин, митоксантрон, мофаротен, молграмостим, моноклональное антитело, хорионический гонадотропин человека, монофосфориллипид А+клеточная стенка микобактерий sk, мопидамол, ингибитор гена множественной лекарственной устойчивости, терапевтическое средство на основе супрессора 1 множественных опухолей, ипритное противораковое средство, микапероксид В, экстракт клеточной стенок микобактерий, мирапорон, N-ацетилдиналин, N-замещенные бензамиды, нафарелин, нагрестип, налоксон+пентазоцин, напавин, нафтерпин, нартограстим, недаплатин, неморубин, неридроновую кислоту, нейтральную эндопептидазу, нилутамид, низамицин, модуляторы оксида азота, нитроксидный антиоксидант, нитруллин, Об-бензилгуанин, октреотид, окиценон, олигонуклеотиды, онапристон, ондансетрон, орацин, пероральный индуктор цитокинов, ормаплатин, осатерон, оксалиплатин, оксауномицин, паклитаксел, аналоги паклитаксела, производные паклитаксела, палауамин, палмитоилризоксин, памидроновую кислоту, панакситриол, паномифен, парабактин, пазеллиптин, пегаспаргазу, пелдезин, пентозан полисульфат натрия, пентостатин, пентрозол, перфлуброн, перфосфамид, периллиловый спирт, феназиномицин, фенилацетат, ингибиторы фосфатаз, пицибанил, пилокарпина

гидрохлорид, пирарубицин, пиритрексим, плацетин А, плацетин В, ингибитор активатора плазминогена, комплекс с платиной, соединения платины, комплекс с триамином платины, порфирин натрия, порфирамицин, преднизолон, пропил-бис-акридон, простагландин J2, ингибиторы протеасом, иммуномодулятор на основе белка А, ингибитор протеинкиназы С, микроводородные ингибиторы протеинкиназы С, ингибиторы протеинтирозинфосфатаз, ингибиторы фосфорилазы пуриновых нуклеозидов, пурпурины, пиразолоакридин, конъюгат пиридоксильированного гемоглобина и полиоксиэтилена, антагонисты raf, ралтитрексед, рамосетрон, ингибиторы фарнезилпротеинтрансферазы ras, ингибиторы ras, ингибитор ras-GAP, деметилированный ретеллиптин, рений Re 186, этидронат, ризоксин, рибозимы, ретинамид RII, роглетимид, рогитукин, ромуртид, рохинимекс, рубигинон B1, рубоксил, сафингол, саинтопин, SarCNU, саркофитол А, сарграмостим, миметики Sdi 1, семустин, производный от сенесцена ингибитор 1, смысловые олигонуклеотиды, ингибиторы сигнальной трансдукции, модуляторы сигнальной трансдукции, одноцепочечный антигенсвязывающий белок, сизофиран, собузоксан, борокапнат натрия, фенилацетат натрия, солверол, соматомедин-связывающий белок, сонермин, спарфозиновую кислоту, спикамицин D, спиромустин, спленопентин, спонгистатин 1, скваламин, ингибитор стволовых клеток, ингибиторы деления стволовых клеток, стипиамид, ингибиторы стромелизина, сульфинозин, суперактивный антагонист вазоактивного пептида кишечника, сурадисту, сурамин, свайнсонин, синтетические гликозаминогликаны, таллимустин, тамоксифена метиодид, тауромустин, тазаротен, текогалан натрия, тегафур, теллурапирилий, ингибиторы теломераз, темпорфин, темозоломид, тенипозид, тетрахлордекаоксид, тетразомин, талибластин, тиокоралин, тромбopoэтин, миметик тромбopoэтина, тималфазин, агонист тимопоэтиновых рецепторов, тимотринан, тиреостимулирующий гормон, этилэтиопурпурин олова, тирапазамин, титаноцена бихлорид, топсентин, торемифен, фактор тотипотентных стволовых клеток, ингибиторы трансляции, третиноин, триацетилюридин, трицирибин, триметрексад, трипторелин, трописетрон, туростерид, ингибиторы тирозинкиназ, тирфостины, ингибиторы UBC, убенимекс, ингибирующий рост фактор мочеполовой пазухи, антагонисты урокиназных рецепторов, вапреотид, вариолин В, векторную систему для генной терапии эритроцитов, веларесол, верамин, вердинс, вертепорфин, винорелбин, винксалтин, VITAXIN®, ворозол, занотерон, зениплатин, зиласкорб и зиностатина стимуламер. Дополнительными противораковыми лекарственными средствами являются 5-фторурацил и лейковорин. Эти два средства особенно полезны при применении в способах, предусматривающих использование талидомида и ингибитора топоизомераз. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления, нацеленный против ВСМА

триспецифический белок по настоящему раскрытию применяют в комбинации с гемцитабином.

[00217] В соответствии с некоторыми вариантами осуществления, нацеленный против ВСМА триспецифический белок, описываемый в настоящем документе, вводят до, во время или после хирургической операции.

[00218] В соответствии с некоторыми вариантами осуществления, противораковое средство конъюгировано с триспецифическим белком с помощью любых подходящих средств.

Способы обнаружения экспрессии ВСМА и диагностики связанного с ВСМА рака

[00219] Согласно другому варианту осуществления настоящего раскрытия, настоящее изобретение относится к наборам для обнаружения экспрессии ВСМА *in vitro* и/или *in vivo*. Наборы включают вышеупомянутые нацеленные на ВСМА триспецифические белки (например, триспецифический белок, содержащий меченое однодоменное антитело к ВСМА или его антигенсвязывающие фрагменты) и одно или более соединений для обнаружения метки. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления, метка выбрана из группы, состоящей из флуоресцентной метки, ферментной метки, радиоактивной метки, метки, активной при ядерном магнитном резонансе, люминесцентной метки и хромофорной метки.

[00220] В некоторых случаях экспрессию ВСМА обнаруживают в биологическом образце. Образец может быть любым образцом, в том числе без ограничений тканью, полученной в результате биопсий, вскрытий, и образцами, полученными в ходе патологического исследования. Биологические образцы также включают срезы тканей, например, замороженные срезы, взятые для гистологических исследований. Биологические образцы дополнительно включают жидкости организма, такие как кровь, сыворотка крови, плазма крови, мокрота, спинномозговая жидкость или моча. Биологический образец обычно получают от млекопитающего, такого как человек или отличный от человека примат.

[00221] К образцам, которые должны быть получены для применения в описанном в настоящем документе анализе, относятся ткани и биологические жидкости, и их можно обработать с помощью традиционных в настоящей области техники средств (например, гомогенизацией, выделением сыворотки и т. д.). Соответственно, полученный от пациента образец преобразуют перед использованием в описываемом в настоящем документе анализе. ВСМА, если он присутствует в образце, дополнительно преобразуют

описываемыми в настоящем документе способами посредством связывания, например, с антителом.

[00222] В соответствии с одним вариантом осуществления, настоящее изобретение относится к способу определения того, есть ли у субъекта рак, путем приведения образца от субъекта в контакт с однодоменным антителом к ВСМА, которое раскрыто в настоящем документе; и обнаружения связывания однодоменного антитела с образцом. Увеличение связывания антитела с образцом по сравнению со связыванием антитела с контрольным образцом позволяет идентифицировать субъекта, у которого есть рак.

[00223] В соответствии с другим вариантом осуществления, настоящее изобретение относится к способу подтверждения диагноза рака у субъекта путем приведения образца от субъекта, у которого диагностирован рак, в контакт с однодоменным антителом к ВСМА, которое описано в настоящем документе; и обнаружения связывания антитела с образцом. Увеличение связывания антитела с образцом по сравнению со связыванием антитела с контрольным образцом позволяет подтвердить диагноз рака у субъекта.

[00224] В некоторых примерах раскрытых способов метку имеет непосредственно однодоменное антитело к ВСМА триспецифического белка.

[00225] В некоторых примерах способы дополнительно включают приведение второго антитела, которое специфически связывает однодоменное антитело к ВСМА, в контакт с образцом; и обнаружение связывания второго антитела. Увеличение связывания второго антитела с образцом по сравнению со связыванием второго антитела с контрольным образцом позволяет обнаружить рак у субъекта или подтвердить диагноз рака у субъекта.

[00226] В некоторых случаях рак представляет собой лейкоз, лимфому, множественную миелому или рак любого другого типа, при котором экспрессируется ВСМА.

[00227] В некоторых примерах контрольный образец представляет собой образец от субъекта, у которого нет рака. В определенных примерах образец представляет собой образец крови или ткани.

[00228] В некоторых случаях антитело, которое связывает (например, специфически связывает) ВСМА, непосредственно помечено поддающейся обнаружению меткой. В соответствии с другим вариантом осуществления, антитело, которое связывает (например, специфически связывает) ВСМА (первое антитело), является немеченым, а меченым является второе антитело или другая молекула, которая может связывать антитело, которое специфически связывает ВСМА. Второе антитело выбрано таким, чтобы оно могло специфически связывать первое антитело конкретного вида и класса. Например,

если первое антитело представляет собой IgG ламы, тогда вторичное антитело может представлять собой антитело к IgG ламы. К другим молекулам, которые могут связываться с антителами, относятся без ограничения белок А и белок G, оба из которых доступны для приобретения на рынке. Подходящие метки для антитела или вторичного антитела описаны выше, и к ним относятся различные ферменты, простетические группы, флуоресцентные материалы, люминесцентные материалы, магнитные средства и радиоактивные материалы. Неограничивающие примеры подходящих ферментов включают пероксидазу хрена, щелочную фосфатазу, бета-галактозидазу или ацетилхолинэстеразу. Неограничивающие примеры подходящих комплексов простетических групп включают стрептавидин/биотин и авидин/биотин. Неограничивающие примеры подходящих флуоресцентных материалов включают умбеллиферон, флуоресцеин, изотиоцианат флуоресцеина, родамин, флуоресцеин дихлортриазиниламина, дансилхлорид или фикоэритрин. Неограничивающим иллюстративным люминесцентным материалом является люминол; неограничивающим иллюстративным магнитным средством является гадолиний, а к неограничивающим иллюстративным радиоактивным меткам относятся ^{125}I , ^{131}I , ^{35}S или ^3H .

[00229] В соответствии с альтернативным вариантом осуществления, ВСМА можно анализировать в биологическом образце с помощью конкурентного иммуноанализа с использованием стандартов ВСМА, меченных поддающимся обнаружению веществом, и немеченного антитела, которое специфически связывает ВСМА. В этом анализе объединяют биологический образец, меченные стандарты ВСМА и антитело, которое специфически связывает ВСМА, и определяют количество меченного стандарта ВСМА, связанного с немеченым антителом. Количество ВСМА в биологическом образце обратно пропорционально количеству меченного стандарта ВСМА, связанного с антителом, которое специфически связывает ВСМА.

[00230] Раскрываемые в настоящем документе иммуноанализы и способ можно применять для ряда целей. В соответствии с одним вариантом осуществления, антитело, которое специфически связывает ВСМА, можно применять для обнаружения продуцирования ВСМА в клетках клеточной культуры. В соответствии с другим вариантом осуществления, антитело можно применять для обнаружения определенного количества ВСМА в биологическом образце, таком как образец ткани или образец крови или сыворотки крови. В некоторых примерах ВСМА представляет собой ВСМА на поверхности клетки. В других примерах ВСМА представляет собой растворимый ВСМА (например, ВСМА в надосадочной жидкости клеточной культуры или растворимый ВСМА в образце жидкости организма, таком как образец крови или сыворотки крови).

[00231] В соответствии с одним вариантом осуществления, настоящее изобретение относится к набору для обнаружения ВСМА в биологическом образце, таком как образец крови или образец ткани. Например, для подтверждения диагноза рака у субъекта можно произвести биопсию для получения образца ткани для гистологического исследования. Альтернативно, можно взять образец крови для обнаружения наличия растворимого белка ВСМА или его фрагмента. Наборы для обнаружения полипептида обычно будут содержать однодоменное антитело по настоящему раскрытию, которое специфически связывает ВСМА. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления, в набор включен фрагмент антитела, такой как scFv-фрагмент, домен VH или Fab. В соответствии с дополнительным вариантом осуществления, антитело является меченым (например, флуоресцентной, радиоактивной или ферментной меткой).

[00232] В соответствии с одним вариантом осуществления, набор включает инструктивные материалы, в которых раскрыты способы применения антитела, связывающего ВСМА. Инструкционные материалы могут быть напечатаны, быть в электронной форме (такой как компьютерная дискета или компакт-диск), или могут быть визуальными (например, видеофайлы), или предоставлены через электронную сеть, например, через Интернет, всемирную сеть, интранет или другую сеть. Наборы также могут включать дополнительные компоненты для облегчения решения определенной задачи, для которой предназначен набор. Так, например, набор может дополнительно содержать средства обнаружения метки (например, ферментные субстраты для ферментных меток, наборы фильтров для обнаружения флуоресцентных меток, соответствующие вторичные метки, такие как вторичное антитело или тому подобное). Наборы могут дополнительно включать буферы и другие реагенты, обычно применяемые при осуществлении на практике конкретного способа. Такие наборы и соответствующее содержимое хорошо известны специалистам в настоящей области техники.

[00233] В соответствии с одним вариантом осуществления, набор включает компоненты для проведения иммуноанализа. Хотя детали иммуноанализа могут варьировать в зависимости от конкретного используемого формата, способ обнаружения ВСМА в биологическом образце обычно включает стадии приведения биологического образца в контакт с антителом, которое специфически реагирует в иммунологически реактивных условиях с полипептидом ВСМА. Антителу дают специфически связываться в иммунологически реактивных условиях с образованием иммунного комплекса, а наличие иммунного комплекса (связанного антитела) обнаруживают прямым или косвенным способом.

[00234] Способы определения наличия или отсутствия маркера клеточной поверхности хорошо известны в настоящей области техники. Например, антитела могут быть конъюгированы с другими соединениями, включая без ограничения ферменты, магнитные микроносители, коллоидные магнитные микроносители, гаптены, флуорохромы, соединения металлов, радиоактивные соединения или лекарственные средства. Антитела также можно использовать в таких иммуноанализах, как без ограничения радиоиммунологические анализы (RIA), ELISA или иммуногистохимические анализы. Антитела также можно применять для сортировки флуоресцентно-активированных клеток (FACS). FACS предусматривает использование множества цветовых каналов, каналов обнаружения рассеяния света с малым и тупым углом и каналов импеданса, среди других более сложных уровней обнаружения, для разделения или сортировки клеток (см. патент США № 5061620). В этих анализах можно использовать любое из описанных в настоящем документе однодоменных антител, которые связывают ВСМА. Таким образом, данные антитела можно применять в традиционном иммуноанализе, включая без ограничения ELISA, RIA, FACS, тканевую иммуногистохимию, вестерн-блоттинг или иммунопреципитацию.

Примеры

[00235] Настоящая заявка может быть лучше понята при рассмотрении следующих неограничивающих примеров, которые представлены в качестве иллюстративных вариантов осуществления настоящей заявки. Следующие примеры представлены для более полной иллюстрации вариантов осуществления и никоим образом не должны истолковываться как ограничивающие широкий объем настоящей заявки.

Пример 1

[00236] Получение белка

[00237] Последовательности нацеленных на ВСМА триспецифических молекул, содержащих связывающий ВСМА белок по настоящему раскрытию, клонировали в вектор экспрессии млекопитающих pcDNA 3.4 (Invitrogen), при этом перед ними шла лидерная последовательность, а после них шла бх гистидиновая метка (SEQ ID NO: 471). Клетки Expi293 (Life Technologies, A14527) поддерживали в суспензии в колбах марки Optimum Growth (Thomson) в количестве $0,2-8 \times 10^6$ клеток/мл в среде Expi293. Очищенную плазмидную ДНК переносили путем трансфекции в клетки Expi293 в соответствии с протоколами для набора Expi293 Expression System Kit (Life Technologies, A14635) и поддерживали в течение 4-6 суток после трансфекции. Количество тестируемых

иллюстративных триспецифических белков в кондиционированной среде от трансфицированных клеток Expi293 количественно оценивали с помощью прибора Octet с наконечниками для белка А и с использованием контрольного триспецифического белка для построения калибровочной кривой.

[00238] *Анализы Т-клеточной цитотоксичности*

[00239] Определенные титры кондиционированной среды вносили в пробы для анализа TDCC (пробы для анализа Т-клеточной цитотоксичности), чтобы оценить, способно ли однодомное антитело к ВСМА формировать синапс между Т-клетками и экспрессирующей ВСМА клеточной линией и направлять Т-клетки на уничтожение экспрессирующей ВСМА клеточной линии. В случае данного анализа (Nazarian *et al.*, 2015. *J. Biomol. Screen.*, 20:519-27) Т-клетки и целевые раковые клетки из клеточной линии смешивали вместе в соотношении 10:1 в 384-луночном планшете и добавляли различные количества тестируемых триспецифических белков. Линии опухолевых клеток были модифицированы методами инженерии так, чтобы они экспрессировали люциферазный белок. Спустя 48 часов для количественной оценки оставшихся жизнеспособных опухолевых клеток использовали люминесцентный анализ STEADY-GLO® (Promega).

[00240] В этом примере использовали клетки EJM, которые представляют собой клеточную линию, которая служит *in vitro* моделью множественной миеломы и плазмоклеточного лейкоза. Жизнеспособность клеток EJM измеряли спустя 48 часов. Наблюдали, что триспецифические белки опосредовали цитолиз Т-клетками. На **фиг. 2** показан пример анализа жизнеспособности клеток с тестируемыми белками 01H08, 01F07, 02F02 и ВН253 в сравнении с отрицательным контролем. В приведенной ниже **таблице 1** представлены значения EC_{50} в случае TDCC активности некоторых других тестируемых триспецифических белков.

[00241] *Аффинность связывания*

[00242] В настоящем исследовании определяли аффинность связывания с человеческим белком ВСМА у нацеленных на ВСМА триспецифических белков, содержащих связывающий ВСМА белок по настоящему раскрытию. Результаты измерения аффинности представлены в **таблице 1**.

[00243] Таблица 1. Аффинность связывания и TDCC активность нескольких нацеленных на ВСМА триспецифических белков

Название конструкции	KD человеческого BCMA (M)	TDCS EC50 (M)
253BH10	2,77E-08	5,29E-11
01H08	2,86E-09	3,41E-13
01F07	4,18E-09	7,02E-13
01H06	ND	1,00E-12
02G02	5,26E-09	1,08E-12
02B05	5,39E-09	1,22E-12
01C01	6,52E-09	1,33E-12
02F02	6,73E-09	1,36E-12
02E05	6,53E-09	1,37E-12
01E08	5,56E-09	1,50E-12
02C01	5,31E-09	1,55E-12
02E06	6,31E-09	1,57E-12
02B06	6,77E-09	1,65E-12
02F04	6,75E-09	1,72E-12
01G08	6,27E-09	1,91E-12
02C06	6,90E-09	1,95E-12
01H09	5,44E-09	2,21E-12
01F04	6,55E-09	2,21E-12
01D02	7,35E-09	2,25E-12
02D11	6,71E-09	2,35E-12
01A07	6,95E-09	2,49E-12
02C03	7,09E-09	2,52E-12
02F07	7,06E-09	2,59E-12
01E04	7,29E-09	2,67E-12
02H09	6,83E-09	2,88E-12
01E03	6,36E-09	2,98E-12
02F05	7,15E-09	3,00E-12
01B05	6,52E-09	3,01E-12
01C05	6,09E-09	3,07E-12
02F12	7,76E-09	3,14E-12
01H11	7,06E-09	3,17E-12

Название конструкции	KD человеческого BCMA (M)	TDCC EC50 (M)
02G06	7,50E-09	3,39E-12
01E06	8,91E-09	3,77E-12
01G11	9,70E-09	3,98E-12
02A05	7,06E-09	4,21E-12
01A08	1,17E-08	4,25E-12
02G05	7,12E-09	4,33E-12
01B09	1,12E-08	5,27E-12
01G01	1,46E-08	5,83E-12
01B06	9,10E-09	6,97E-12
01F10	1,44E-08	7,44E-12
01E05	1,17E-08	1,08E-11
02G01	1,63E-08	1,08E-11
01A06	1,58E-08	1,10E-11
02B04	1,52E-08	1,13E-11
01D06	1,49E-08	1,35E-11
02B07	1,58E-08	1,42E-11
02B11	1,33E-08	1,44E-11
01H04	1,74E-08	1,47E-11
01D03	2,09E-08	1,49E-11
01A05	1,70E-08	1,51E-11
02F11	2,00E-08	1,52E-11
01D04	1,89E-08	1,60E-11
01B04	1,86E-08	1,61E-11
02C05	1,56E-08	1,62E-11
02E03	1,68E-08	1,65E-11
01D05	1,78E-08	1,66E-11
01C04	2,16E-08	1,75E-11
01E07	1,99E-08	1,92E-11
01G06	1,70E-08	1,92E-11
02F06	2,19E-08	1,93E-11
01B01	1,99E-08	1,95E-11

Название конструкции	KD человеческого BCMA (M)	TDCS EC50 (M)
01D07	1,93E-08	1,96E-11
02A08	9,51E-09	2,01E-11
01A02	2,15E-08	2,18E-11
02G11	2,05E-08	2,38E-11
01G04	1,17E-08	2,41E-11
02F03	2,57E-08	2,45E-11
01C06	1,88E-08	2,51E-11
01A01	2,13E-08	2,64E-11
01B12	2,07E-08	2,73E-11
02A07	1,84E-08	2,79E-11
02G08	1,80E-08	2,86E-11
02E09	2,09E-08	3,11E-11
02H06	2,33E-08	3,19E-11
01H10	2,48E-08	3,52E-11
01F05	1,67E-08	3,72E-11
01C02	2,00E-08	3,73E-11
02A04	1,76E-08	3,82E-11
02H05	1,96E-08	3,89E-11
02G09	3,44E-08	3,96E-11
02D06	2,33E-08	4,28E-11
02G07	1,93E-08	4,46E-11
01H05	2,74E-08	4,54E-11
01C08	2,83E-08	4,57E-11
01A03	3,08E-08	4,61E-11
01A09	2,39E-08	4,84E-11
02B01	2,14E-08	5,18E-11
02H01	3,56E-08	5,42E-11
02H04	3,11E-08	5,99E-11
02A11	2,52E-08	6,06E-11
01E10	1,85E-08	6,23E-11
02D09	2,89E-08	6,73E-11

Название конструкции	KD человеческого ВСМА (M)	TDCC EC50 (M)
01F08	2,14E-08	7,12E-11
01F03	1,50E-08	7,64E-11
02H11	2,75E-08	7,75E-11
01C07	1,98E-08	8,33E-11
01B08	2,56E-08	8,76E-11
01B03	2,62E-08	9,64E-11
01H01	3,59E-08	1,18E-10
02B12	2,52E-08	1,24E-10
01G10	4,19E-08	1,43E-10
01A04	3,75E-08	1,59E-10
01B07	4,39E-08	1,74E-10
01C10	4,64E-08	2,08E-10
01F02	4,13E-08	2,25E-10
01B02	1,88E-08	3,59E-10
01F12	4,05E-08	3,92E-10
01G09	8,78E-08	4,41E-10
01D10	5,39E-08	4,53E-10
01F09	5,28E-08	9,45E-10

[00244] ND: не определено.

[00245] Молекулы 01H08, 01F07, 01H06, 02G02, 02B05, 01C01, 02F02, 02E05, 01E08, 02C01, 02E06, 02B06, 02F04, 01G08, 02C06, 01H09, 01F04, 01D02, 02D11, 01A07, 02C03, 02F07, 01E04, 02H09, 01E03, 02F05, 01B05, 01C05, 02F12, 01H11, 02G06, 01E06, 01G11, 02A05, 01A08, 02G05, 01B09, 01G01, 01B06, 01F10, 01E05, 02G01, 01A06, 02B04, 01D06, 02B07, 02B11, 01H04, 01D03, 01A05, 02F11, 01D04, 01B04, 02C05, 02E03, 01D05, 01C04, 01E07, 01G06, 02F06, 01B01, 01D07, 02A08, 01A02, 02G11, 01G04, 02F03, 01C06, 01A01 имели по меньшей мере двукратное увеличение TDCC активности, а также характеризовались увеличением аффинности по сравнению с молекулой 253BH10 с исходными CDR.

[00246] Молекулы 01H08, 01F07, 01H06, 02G02, 02B05, 01C01, 02F02, 02E05, 01E08, 02C01, 02E06, 02B06, 02F04, 01G08, 02C06, 01H09, 01F04, 01D02, 02D11, 01A07, 02C03, 02F07, 01E04, 02H09, 01E03, 02F05, 01B05, 01C05, 02F12, 01H11, 02G06, 01E06,

01G11, 02A05, 01A08, 02G05, 01B09 имели по меньшей мере десятикратное увеличение TDCC активности, а также характеризовались увеличением аффинности по сравнению с молекулой 253BH10 с исходными CDR.

[00247] Триспецифическая к GFP молекула, включенная в эти анализы в качестве отрицательного контроля, не обладала выявляемым связыванием с ВСМА и не оказывала влияния на жизнеспособность клеток в анализе TDCC (данные не показаны).

Пример 2

Способы оценки связывающей и цитотоксической активности иллюстративных нацеленных на ВСМА триспецифических белков по настоящему раскрытию в отношении клеток Jeko1, MOLP8 и OPM2

[00248] Получение белка

[00249] Последовательности нацеленных на ВСМА триспецифических молекул, содержащих связывающий ВСМА белок по настоящему раскрытию, при этом перед ними шла лидерная последовательность, а после них шла бх гистидиновая метка (SEQ ID NO: 471), экспрессировали с помощью описанных ранее векторов и способов (Running Deer and Allison, 2004. *Biotechnol Prog.* 20:880-9), за исключением того, что для трансфекции клеток использовали липидные реагенты и нелинеаризованную плазмидную ДНК. Рекомбинантные триспецифические белки очищали с помощью аффинной хроматографии, ионообменной и/или эксклюзионной хроматографии. Очищенный белок количественно оценивали с применением теоретических коэффициентов экстинкции и абсорбционной спектроскопии. На изображении результатов SDS-PAGE с окрашиванием посредством Кумасси видна степень чистоты белков (фиг. 3).

[00250] Анализ цитотоксичности

[00251] Анализ человеческой Т-клеточной цитотоксичности (TDCC) использовали для измерения способности привлекающих Т-клетки активаторов, в том числе триспецифических молекул, направлять Т-клетки на уничтожение опухолевых клеток (Nazarian *et al.*, 2015. *J. Biomol. Screen.*, 20:519-27). В этом анализе Т-клетки и целевые раковые клетки из клеточной линии смешивали вместе в соотношении 10:1 в 384-луночном планшете и добавляли различные количества тестируемых триспецифических белков. Линии опухолевых клеток были модифицированы методами инженерии так, чтобы они экспрессировали люциферазный белок. Спустя 48 часов для количественной оценки оставшихся жизнеспособных опухолевых клеток использовали люминесцентный анализ Steady-Glo® (Promega).

[00252] В данном исследовании определенные титры очищенного белка вносили в пробы для анализа TDCC (пробы для анализа Т-клеточной цитотоксичности), чтобы оценить, способно ли однодоменное антитело к ВСМА формировать синапс между Т-клетками и экспрессирующими ВСМА раковыми клетками линий Jeko1, MOLP8 и OPM2. Jeko1 представляет собой линию клеток В-клеточной лимфомы. MOLP-8 представляет собой линию миеломных клеток. OPM-2 представляет собой линию человеческих миеломных клеток.

[00253] Жизнеспособность клеток измеряли спустя 48 часов. Наблюдали, что триспецифические белки опосредовали цитолитическую активность Т-клетками. На **фиг. 4** показан пример анализа жизнеспособности клеток с тестируемыми белками в сравнении с отрицательным контролем. В приведенной ниже **таблице 2** представлены значения EC_{50} в случае TDCC активности некоторых других тестируемых триспецифических белков. Триспецифическая к GFP молекула, включенная в эти анализы в качестве отрицательного контроля, не оказывала влияния на жизнеспособность клеток (данные не показаны).

[00254] Таблица 2. Значения EC_{50} TDCC для 3 клеточных линий у выбранных нацеленных на ВСМА триспецифических белков в формате TriTAC (домены, связывающиеся с мишенью (ВСМА):альбумином:CD3)

Название конструкции	Jeko1 EC_{50} (M)	MOLP-8 EC_{50} (M)	OPM-2 EC_{50} (M)
BH2T TriTAC	3,2E-10	2,0E-10	1,6E-10
01F07 TriTAC	5,3E-12	1,5E-12	4,4E-12
01F07-M34Y TriTAC	5,6E-12	1,5E-12	3,6E-12
01F07-M34G TriTAC	9,0E-12	2,2E-12	5,6E-12
01G08 TriTAC	1,5E-11	2,5E-12	6,9E-12
01H08 TriTAC	4,0E-12	9,4E-13	3,1E-12
02B05 TriTAC	8,3E-12	2,5E-12	6,5E-12
02B06 TriTAC	1,1E-11	2,8E-12	9,7E-12
02E05 TriTAC	1,1E-11	3,3E-12	1,2E-11
02E06 TriTAC	9,1E-12	2,4E-12	7,4E-12
02F02 TriTAC	8,2E-12	3,5E-12	1,0E-11
02F04 TriTAC	1,0E-11	2,5E-12	7,3E-12
02G02 TriTAC	1,1E-11	2,8E-12	6,6E-12
02G02-M34Y TriTAC	1,1E-11	5,6E-12	6,2E-12

02G02-M34G TriTAC	1,2E-11	4,0E-12	7,1E-12
-------------------	---------	---------	---------

[00255] Аффинность связывания

[00256] В настоящем исследовании определяли аффинность связывания с человеческим белком ВСМА у нацеленных на ВСМА триспецифических белков, содержащих связывающий ВСМА белок по настоящему раскрытию.

[00257] Таблица 3. Аффинность связывания очищенных нацеленных триспецифических белков, содержащих связывающийся с ВСМА белок по настоящему раскрытию

Название конструкции	K _d человеческого ВСМА (M)
01F07-M34Y TriTAC	3,0E-09
01F07-M34G TriTAC	6,0E-09
02B05 TriTAC	6,0E-09
02G02-M34Y TriTAC	5,0E-09
02G02-M34G TriTAC	7,0E-09

[00258] Из данных, представленных на **фиг. 3, фиг. 4**, в таблице 2 и в таблице 3, видно, что нацеленные на ВСМА триспецифические белки можно было экспрессировать и очистить со степенью чистоты, превышающей 90%. Очищенные белки характеризовались приблизительно в 13-213 раз более сильной TDCC активностью по сравнению с триспецифическим белком с исходной нацеленной на ВСМА последовательностью. Очищенные триспецифические белки связывались с ВСМА с аффинностью, равной около 3-7 нМ.

Пример 3

Модель ксенотрансплантатной опухоли

[00259] Описываемый в настоящем документе иллюстративный нацеленный на ВСМА триспецифический белок оценивали на модели ксенотрансплантата.

[00260] На 0-е сутки мышам NCG подкожно инокулировали клетки RPMI-8226, а также внутрибрюшинно имплантировали нормальные мононуклеары периферической крови человека (PBMC). Обработку иллюстративным нацеленным на ВСМА триспецифическим белком (02B05) (SEQ ID NO: 520) также начинали на 0-е сутки (qdx10) (один раз в сутки в течение 10 суток). Доза введения составляла 5 мкг/кг, 50 мкг/кг или 500

мкг/кг нацеленного на ВСМА триспецифического белка 02B05 или среды в качестве контроля. Объемы опухолей определяли в течение 25 суток. Как видно на **фиг. 30**, средние объемы опухоли были значительно меньше у мышей, обработанных иллюстративным нацеленным на ВСМА триспецифическим белком (02B05) (в количестве 50 мкг/к или 500 мкг/кг), по сравнению с мышами, обработанными средой или более низкой дозой нацеленного на ВСМА триспецифического белка (02B05) (в количестве 5 мкг/кг).

[00261] На 0-е сутки мышам NCG подкожно инокулировали клетки Jeko 1, а также внутрибрюшинно имплантировали нормальные моноклеары периферической крови человека (РВМС). Обработку иллюстративным нацеленным на ВСМА триспецифическим белком (02B05) (SEQ ID NO: 520) начинали на 3-е сутки (qdx10) (один раз в сутки в течение 10 суток). Доза введения составляла 5 мкг/кг, 50 мкг/кг или 500 мкг/кг нацеленного на ВСМА триспецифического белка 02B05 или среды в качестве контроля. Объемы опухолей определяли в течение 25 суток. Как видно на **фиг. 31**, средние объемы опухоли были значительно меньше у мышей, обработанных иллюстративным нацеленным на ВСМА триспецифическим белком (02B05) (в количестве 500 мкг/кг), по сравнению с мышами, обработанными средой или более низкими дозами нацеленного на ВСМА триспецифического белка (02B05) (в количестве 5 мкг/кг или 50 мкг/кг).

Пример 4

Протокол клинического испытания для подтверждения концепции в случае введения триспецифического к ВСМА антигенсвязывающего белка по настоящему раскрытию пациентам с множественной миеломой

[00262] Данное испытание представляло собой клиническое испытание I/II фазы по изучению триспецифического к ВСМА антигенсвязывающего белка из примера 1 в качестве средства для лечения множественной миеломы.

[00263] Результаты исследования:

[00264] *Первичные*: максимальная переносимая доза нацеленных на ВСМА триспецифических белков из предыдущих примеров

[00265] *Вторичные*: определить, является ли *in vitro* ответ нацеленных на ВСМА триспецифических белков из предыдущих примеров связанным с клиническим ответом

[00266] Фаза I

[00267] В исследовании I фазы определяли максимальную переносимую дозу (MTD).

[00268] 1.1 В исследовании I фазы определяли максимальную переносимую дозу (MTD).

[00269] 1.2 В исследование нацеленных на ВСМА триспецифических белков из предыдущих примеров включали пациентов, которые удовлетворяли критериям приемлемости.

[00270] 1.3 Цель заключалась в определении наиболее высокой дозы нацеленных на ВСМА триспецифических белков из предыдущих примеров, которую можно безопасно вводить без серьезных или неконтролируемых побочных эффектов у участников. Назначаемая доза зависела от количества участников, которые были включены в указанное исследование, и от того, насколько хорошо переносилась доза. Не все участники получали одинаковую дозу.

[00271] Фаза II

[00272] 2.1 В последующем разделе II фазы проводили лечение с MTD с целью определения того, приводит ли терапия нацеленными на ВСМА триспецифическими белками из предыдущих примеров по меньшей мере к 20% ответа.

[00273] Первичный результат для II фазы — определить, позволяет ли терапия нацеленными на ВСМА триспецифическими белками из предыдущих примеров достичь по меньшей мере 20% пациентов, у которых развивался клинический ответ (сильный ответ, незначительный ответ, частичный ответ или полный ответ).

[00274] Приемлемость

[00275] Критерии приемлемости для включения в исследования были следующими:

[00276] Не подвергавшиеся ранее лечению пациенты с множественной миеломой и без серьезных или неизбежных осложнений (например, неизбежный патологический перелом, гиперкальциемия, почечная недостаточность). Подходили все бессимптомные пациенты с низкой или средней опухолевой массой.

[00277] Неприемлемыми были пациенты с высокой опухолевой массой, симптоматическими или неизбежными переломами, гиперкальциемией (скорректированный кальций $>11,5$ мг%), анемией (Hgb $<8,5$ г/дл), почечной недостаточностью (креатинин $>2,0$ мг/дл), высокой сывороточной лактатдегидрогеназой (>300 ед./л) или плазмоклеточным лейкозом (>1000 /мкл).

[00278] Открытые инфекции или необъяснимую лихорадку следовало устранить до начала лечения. Было необходимо надлежащее функционирование печени (в том числе SGPT, билирубин и LDH).

[00279] Пациенты должны были иметь общее состояние по Зуброду 1 или менее.

[00280] Пациенты должны были предоставить письменное информированное согласие, в котором указано, что они осведомлены о исследовательском характере этого исследования.

[00281] Вероятная продолжительность жизни должна была превышать 1 год.

[00282] Неприемлемыми были пациенты с идиопатической моноклональной гаммопатией и несекреторной множественной миеломой. Приемлемыми были пациенты, у которых единственной предшествующей терапией была местная лучевая терапия, альфа-IFN или ATRA. Неприемлемыми были пациенты, которых ранее лечили высокой дозой глюкокортикоида или алкилирующего средства.

Пример 5

Измерения аффинности для ВСМА, CD3ε и альбумина человека и яванского макака с использованием иллюстративного нацеленного на ВСМА триспецифического белка по настоящему раскрытию

[00283] Цель данного исследования заключалась в оценке аффинности иллюстративного нацеленного на ВСМА триспецифического белка по настоящему раскрытию (02B05) (SEQ ID NO: 520) к человеческому ВСМА, ВСМА яванского макака, человеческому CD3ε, CD3ε яванского макака, человеческому альбумину, альбумину яванского макака и мышинному альбумину. Аффинность измеряли с помощью прибора Octet. Для этих измерений в наконечники со стрептавидином сначала загружали 2,5 нМ человеческого ВСМА-Fc, 2,5 нМ ВСМА-Fc яванского макака, 2,5 нМ человеческого CD3ε-Fc, 2,5 нМ CD3ε-Fc яванского макака, 50 нМ человеческого сывороточного альбумина (HSA), 50 нМ сывороточного альбумина яванского макака или 50 нМ мышинного сывороточного альбумина. Затем иллюстративный нацеленный на ВСМА триспецифический белок 02B05 инкубировали с наконечниками, а после периода ассоциации наконечники перемещали в буферный раствор, давая возможность нацеленному на ВСМА триспецифическому белку, (02B05) диссоциировать. Аффинность связывания с человеческими ВСМА и CD3ε и ВСМА и CD3ε яванского макака измеряли в присутствии 15 мг/мл человеческого сывороточного альбумина. Средние рассчитанные значения K_D по результатам этих исследований представлены в **таблице 4** (n обозначает количество независимых измерений, n/d указывает, что связывания в тестируемых условиях обнаружено не было). Связывание было обнаружено к человеческому ВСМА, человеческому CD3ε, CD3ε яванского макака, человеческому сывороточному альбумину,

сывороточному альбумину яванского макака и мышинному сывороточному альбумину. В тестируемых условиях не было обнаружено связывания с ВСМА яванского макака.

[00284] Таблица 4. Измеренные значения K_D к белковым лигандам у иллюстративного нацеленного на ВСМА триспецифического белка 02B05

Белковый лиганд	Вид	K_D (нМ)	n
ВСМА	человек	2,4±0,2	2
	яванский макак	n/d	2
CD3ε	человек	8±1	2
	яванский макак	7,8±0,4	2
Альбумин	человек	6±1	3
	яванский макак	7,5	1
	мышь	76	1

Пример 6

Способность связываться с человеческими Т-клетками у иллюстративного нацеленного на ВСМА триспецифического белка по настоящему раскрытию

[00285] Иллюстративный нацеленный на ВСМА триспецифический белок (02B05) (SEQ ID NO: 520) тестировали в отношении его способности связываться с очищенными Т-клетками. Вкратце: триспецифический к ВСМА белок или фосфатно-солевой буферный раствор (PBS) инкубировали с очищенными Т-клетками от 4 различных анонимных доноров-людей. После отмывки несвязавшегося белка Т-клетки затем инкубировали с антителом, конъюгированным с красителем Alexa Fluor 647, которое распознает домен антитела к альбумину в триспецифическом к ВСМА антигенсвязывающем белке 02B05. Затем Т-клетки анализировали с помощью проточной цитометрии. Наблюдали, что человеческие Т-клетки, инкубированные с триспецифическим к ВСМА антигенсвязывающим белком 02B05, имели заметные сдвиги, связанные с окрашиванием красителем Alexa Fluor 647, по сравнению с клетками, которые инкубировали с PBS.

Результаты показаны на **фиг. 5A, 5B, 5C и 5D**. В заключение необходимо отметить, это из результатов данного исследования видно, что иллюстративный нацеленный на ВСМА триспецифический белок был способен связывать человеческие Т-клетки.

Пример 7

Способность иллюстративного нацеленного на ВСМА триспецифического белка по настоящему раскрытию связывать экспрессирующие ВСМА клетки

[00286] Иллюстративный нацеленный на ВСМА триспецифический белок (02B05) (SEQ ID NO: 520) тестировали в отношении его способности связываться с экспрессирующими ВСМА клетками. Вкратце: триспецифический к ВСМА антигенсвязывающий белок 02B05 инкубировали с экспрессирующими ВСМА клеточными линиями (NCI-H929; EJM; RPMI-8226; OPM2) или без ВСМА (NCI-H510A; DMS-153). Экспрессию РНК ВСМА в этих клетках указывали по значениям FPKM (количеству фрагментов на миллиард оснований), которые приведены на **фиг. 6A-F**: значения РНК FPKM взяты из энциклопедии Cancer Cell Line Encyclopedia (Broad Institute, Кембридж, Массачусетс, США). После отмывки несвязавшегося белка клетки затем инкубировали с антителом, конъюгированным с красителем Alexa Fluor 647, которое распознает домен антитела к альбумину в триспецифическом к ВСМА антигенсвязывающем белке 02B05. Затем клетки анализировали с помощью проточной цитометрии. В качестве отрицательного контроля клетки инкубировали с нацеленным на GFP триспецифическим белком. Клетки, которые экспрессировали РНК ВСМА и были инкубированы с триспецифическим к ВСМА белком, имели заметные сдвиги, связанные с окрашиванием красителем Alexa Fluor 647, по сравнению с клетками, которые были инкубированы с триспецифическим к GFP белком (как на **фиг. 6A, 6B, 6D и 6E**). Тогда как клетки без РНК ВСМА давали эквивалентное окрашивание красителем Alexa Fluor 647 с триспецифическим к ВСМА белком и триспецифическим к GFP белком (как видно на **фиг. 6C и 6F**). Таким образом, из результатов данного исследования видно, что иллюстративный триспецифический к ВСМА антигенсвязывающий белок был способен избирательно связываться с экспрессирующими ВСМА клетками.

Пример 8

Способность иллюстративного нацеленного на ВСМА триспецифического белка опосредовать цитолиз Т-клетками раковых клеток, экспрессирующих ВСМА

[00287] Иллюстративный триспецифический к ВСМА белок (02B05) (SEQ ID NO: 520) тестировали в отношении его способности направлять Т-клетки на цитолиз клеток,

экспрессирующих ВСМА, в условиях присутствия и отсутствия человеческого сывороточного альбумина (HSA) с помощью стандартного анализа TDCC, который описан в **примере 1**. Поскольку иллюстративный триспецифический к ВСМА белок содержит домен антитела к альбумину, этот эксперимент проводили для подтверждения того, что связывание с альбумином не будет мешать триспецифическому к ВСМА антигенсвязывающему белку направлять Т-клетки на цитолиз клеток, экспрессирующих ВСМА. Тестировали пять клеточных линий, экспрессирующих ВСМА: EJM, Jeko, OPM2, MOLP8 и NCI-H929. Репрезентативные данные для эксперимента с клетками EJM показаны на **фиг. 7**. Наблюдали, что жизнеспособность клеток EJM снижалась с увеличением количества иллюстративного триспецифического к ВСМА антигенсвязывающего белка 02B05 в условиях присутствия или отсутствия человеческого сывороточного альбумина (HSA), тогда как контрольный нацеленный на GFP триспецифический белок не влиял на жизнеспособность клеток. В присутствии альбумина для снижения жизнеспособности клеток EJM были необходимы более высокие концентрации триспецифического к ВСМА белка. В **таблице 5** представлены значения EC_{50} для цитолиза клеток триспецифическим к ВСМА белком в случае клеток EJM, а также клеток Jeko, OPM2, MOL8 и NCI-H929 в условиях отсутствия или присутствия HSA. В случае всех пяти клеточных линий иллюстративный триспецифический к ВСМА антигенсвязывающий белок 02B05 направлял Т-клетки на цитолиз целевых клеток в присутствии HSA.

[00288] Таблица 5. Значения EC_{50} TDCC для иллюстративного нацеленного на ВСМА триспецифического белка в условиях присутствия или отсутствия человеческого сывороточного альбумина с пятью различными клеточными линиями, экспрессирующими ВСМА

Клеточная линия	EC_{50} без HSA (пМ)	EC_{50} с HSA (пМ)
EJM	1,0	53
Jeko	8,3	662
OPM2	6,5	328
MOLP8	2,5	388
NCI-H929	6,7	194

Пример 9

Способность иллюстративного нацеленного на ВСМА триспецифического белка опосредовать цитолиз Т-клетками раковых клеток, экспрессирующих ВСМА, с использованием меньшего соотношения целевых клеток к эффекторным клеткам

[00289] В стандартном анализе TDCC (который описан в **примере 1**) соотношение 1 целевая клетка (клетки EJM или клетки OPM2) на 10 эффекторных клеток (Т-клеток)

использовали в 48-часовом анализе. В этом эксперименте тестировали способность иллюстративного триспецифического к ВСМА белка 02B05 (SEQ ID NO: 520) направлять Т-клетки на цитолиз целевых клеток с меньшим соотношением целевых клеток к эффекторным. Ожидали, что при использовании меньшего количества эффекторных клеток будет наблюдаться меньший цитолиз. Тестировали две экспрессирующие ВСМА клеточные линии, EJM и OPM2, с использованием соотношений целевых клеток к эффекторным клеткам 1:1, 1:3 и 1:10, а сам эксперимент проводили в присутствии 15 мг/мл HSA. В качестве отрицательного контроля использовали нацеленный на GFP триспецифический белок. Данные этого эксперимента показаны на **фиг. 8** (анализ TDCC с клетками EJM) и на **фиг. 9** (анализ TDCC с клетками OPM2). Как и ожидали, почти полный цитолиз целевых клеток наблюдали с соотношением целевых к эффекторным клеткам 1:10. Величина цитолиза уменьшалась с уменьшением количества эффекторных клеток. Значения EC₅₀ для цитолиза клеток с каждым соотношением перечислены в **таблице 6** (n/d обозначает, что наблюдали недостаточный цитолиз для расчета значения EC₅₀). Значения EC₅₀ увеличивались при наличии меньшего количества эффекторных клеток. Таким образом, как и ожидали, уменьшение количества эффекторных клеток к целевым клеткам приводило к снижению TDCC активности триспецифического к ВСМА белка.

[00290] Таблица 6. Значения EC₅₀ TDCC для иллюстративного нацеленного на ВСМА триспецифического белка (02B05) с различным соотношением целевых клеток (клеток EJM) к эффекторным клеткам (Т-клеткам) (тестировали в присутствии 15 мг/мл HSA)

Соотношение целевые клетки:Т-клетки	EC ₅₀ EJM (нМ)	EC ₅₀ OPM2 (нМ)
1:10	154	371
1:3	523	1896
1:1	1147	n/d

Пример 10

Способность иллюстративного нацеленного на ВСМА триспецифического белка опосредовать цитолиз Т-клетками раковых клеток, экспрессирующих ВСМА, в исследовании динамики с использованием меньшего соотношения целевых клеток к эффекторным клеткам

[00291] В стандартном анализе TDCC (**пример 1**) соотношение 1 целевая клетка на 10 эффекторных клеток (Т-клеток) использовали в 48-часовом анализе. В данном

эксперименте динамику отслеживали с использованием соотношения 1 к 1 целевых клеток (клеток EJM) к эффекторным клеткам (Т-клеткам). Ожидали, что с течением времени соотношение 1 к 1 будет приводить к цитолизу целевых клеток. Эксперимент проводили в присутствии 15 мг/мл HSA. В качестве отрицательного контроля использовали нацеленный на GFP триспецифический белок. Жизнеспособность целевых клеток измеряли на 1-е, 2-е, 3-е и 4-е сутки после инкубации целевых клеток и эффекторных клеток в соотношении 1:1 в присутствии иллюстративного триспецифического к ВСМА антигенсвязывающего белка 02B05 и 15 мг/мл HSA или нацеленного на GFP триспецифического белка и 15 мг/мл HSA. Хотя на 1-е сутки и не наблюдали цитолиза целевых клеток цитолиз наблюдали во все остальные моменты времени в присутствии триспецифического к ВСМА антигенсвязывающего белка, причем степень цитолиза со временем увеличивалась (**фиг. 10**). Цитолиз не наблюдали в случае нацеленного на GFP триспецифического белка. Значения EC_{50} , рассчитанные для цитолиза клеток на каждые сутки, представлены в **таблице 7** (n/d обозначает недостаточный цитолиз для определения значения EC_{50}). Из результатов этого исследования делали вывод, что иллюстративный триспецифический к ВСМА белок 02B05 был способен запускать цитолиз Т-клетками с меньшим количеством эффекторных клеток, но для достижения более полного цитолиза требовалось больше времени.

[00292] Таблица 7. Значения EC_{50} TDCC для иллюстративного нацеленного на ВСМА триспецифического белка (02B05) с соотношением 1 к 1 целевых клеток (клеток EJM) к эффекторным клеткам (Т-клеткам) (тестировали в присутствии 15 мг/мл HSA) в различные моменты времени

	EC_{50} (пМ)
1-е сутки	n/d
2-е сутки	1859
3-е сутки	1420
4-е сутки	1012

Пример 11

Способность иллюстративного нацеленного на ВСМА триспецифического белка направлять человеческие Т-клетки на цитолиз экспрессирующих ВСМА клеток

[00293] Иллюстративный триспецифический к ВСМА белок (02B05) (SEQ ID NO: 520) тестировали в отношении его способности направлять Т-клетки, полученные от

четырёх различных анонимных доноров-людей, на цитолиз четырёх различных клеток, экспрессирующих ВСМА, в присутствии 15 мг/мл человеческого сывороточного альбумина (HSA) с помощью стандартного анализа TDCC, который описан в **примере 1**. Линиями экспрессирующих ВСМА клеток были EJM, NCI-H929, OPM2 и RPMI8226. В качестве отрицательных контролей в анализах TDCC также тестировали две клеточные линии, у которых отсутствовала экспрессия ВСМА, т. е. линии OVCAR8 и NCI-H510A. В качестве отрицательного контроля также использовали контрольный нацеленный на GFP триспецифический белок. С увеличением количеств триспецифического к ВСМА белка жизнеспособность клеток снижалась при использовании четырёх линий клеток, экспрессирующих ВСМА, и всех четырёх доноров Т-клеток, но не при использовании триспецифического белка GFP (**фиг. 11, 12, 13 и 14**). Значения EC_{50} по цитолизу клеток приведены в **таблице 8**. Иллюстративный триспецифический к ВСМА антигенсвязывающий белок 02B05 не запускал цитолиз клеточных линий, в которых отсутствовала экспрессия ВСМА (**фиг. 15 и 16**). Поэтому делали заключение, что иллюстративный триспецифический к ВСМА антигенсвязывающий белок 02B05 был способен направлять Т-клетки от нескольких доноров на цитолиз спектра линий клеток, экспрессирующих ВСМА.

[00294] Таблица 8. Значения EC_{50} иллюстративного триспецифического к ВСМА белка, полученные по результатам анализов TDCC с четырьмя линиями клеток, экспрессирующих ВСМА, и четырьмя донорами Т-клеток в присутствии 15 мг/мл HSA

	EC_{50} (пМ)			
	H929	OPM2	RPMI822 6	EJM
Донор 02	169	250	275	151
Донор 35	113	199	371	121
Донор 81	124	265	211	143
Донор 86	239	416	543	191

Пример 12

Способность иллюстративного нацеленного на ВСМА триспецифического белка направлять Т-клетки яванского макака на цитолиз экспрессирующих ВСМА клеток

[00295] Иллюстративный нацеленный на ВСМА триспецифический белок (02B05) (SEQ ID NO: 520) тестировали в отношении способности направлять Т-клетки, полученные от яванских макаков, на цитолиз экспрессирующих ВСМА клеток в присутствии 15 мг/мл человеческого сывороточного альбумина (HSA). Условия эксперимента были такими же, как описано в **примере 1**, за исключением того, что в качестве источника Т-клеток использовали мононуклеары периферической крови (PBMC), полученные от яванских макаков. Тестировали две линии экспрессирующих ВСМА клеток, RPMI8226 и NCI-H929. Как можно видеть на **фиг. 17** и **18**, триспецифический к ВСМА белок был способен направлять Т-клетки, присутствующие среди PBMC яванского макака, на цитолиз двух линий клеток, экспрессирующих ВСМА. Значения EC₅₀ по цитолизу клеток перечислены в **таблице 9**. Триспецифический к GFP белок не влиял на жизнеспособность экспрессирующих ВСМА клеток. Таким образом, триспецифический к ВСМА белок, который может связывать CD3ε яванского макака (как показано в **примере 5**), может направлять Т-клетки яванского макака на цитолиз клеток, экспрессирующих человеческий ВСМА.

[00296] **Таблица 9. Значения EC₅₀ триспецифического к ВСМА белка, полученные по результатам анализов TDCC с двумя клеточными линиями и двумя донорами PMBC яванского макака в присутствии 15 мг/мл HSA.**

	EC ₅₀ (пМ)	
	RPMI8226	NCI-H929
Донор G322	3654	1258
Донор GA33	1003	288

Пример 13

Иллюстративный триспецифический к ВСМА антигенсвязывающий белок и опосредуемая целевыми опухолевыми клетками индукция активации Т-клеток

[00297] Иллюстративный нацеленный на ВСМА триспецифический белок (02B05) (SEQ ID NO: 520) тестировали в отношении его способности активировать Т-клетки в присутствии экспрессирующих ВСМА клеток. Линиями экспрессирующих ВСМА клеток были EJM, OPM2 и RPMI8226. В качестве отрицательных контролей также включали две линии клеток OVCAR8 и NCI-H510A, у которых отсутствует экспрессия ВСМА. Т-клетки

получали от четырех различных анонимных человеческих доноров. Анализы проводили с использованием условий стандартного анализа TDCC, которые описаны в **примере 1**, за исключением того, что анализ был адаптирован к 96-луночному формату и анализ проводили в присутствии 15 мг/мл HSA. Спустя 48 часов анализа активацию Т-клеток оценивали с использованием проточной цитометрии для измерения экспрессии биомаркеров CD25 и CD69 активации Т-клеток на поверхности Т-клеток. С увеличением концентраций иллюстративного триспецифического к ВСМА антигенсвязывающего белка 02B05 наблюдали повышенную экспрессию CD69 и CD25 на Т-клетках при совместном культивировании с клетками, экспрессирующими ВСМА (как можно видеть на **фиг. 19-24**). Таким образом, наблюдаемая повышенная экспрессия зависела от взаимодействия последовательности связывания ВСМА в иллюстративном триспецифическом к ВСМА антигенсвязывающем белке 02B05 с ВСМА, тогда как наблюдали незначительную активацию или вообще не наблюдали активации с контрольным триспецифическим к GFP белком (как можно видеть на **фиг. 19-24**) или с целевыми клетками без экспрессии ВСМА (как можно видеть на **фиг. 25-28**). Таким образом, иллюстративный триспецифический к ВСМА антигенсвязывающий белок 02B05 активировал Т-клетки в совместных культурах, содержащих клетки, экспрессирующие ВСМА. Этот вывод подкреплялся дополнительными данными. Например, экспрессию цитокина, TNF α , измеряли в среде, собранной из совместной культуры Т-клеток и целевых клеток, экспрессирующих ВСМА, обработанных увеличивающимися концентрациями иллюстративного триспецифического к ВСМА антигенсвязывающего белка 02B05 или триспецифического к GFP белка, представляющего собой отрицательный контроль. Совместные культуры получали с использованием условий стандартного анализа TDCC (которые описаны в **примере 1**) с добавлением 15 мг/мл HSA. Уровень TNF α измеряли с помощью электрохемилюминесцентного анализа (Meso Scale Discovery). Устойчивую индукцию экспрессии TNF α наблюдали при использовании иллюстративного нацеленного на ВСМА триспецифического белка 02B05, но не при использовании триспецифического к GFP белка (**фиг. 29**). Этот результат также подтверждал, что иллюстративный нацеленный на ВСМА триспецифический белок 02B05 активировал Т-клетки в совместных культурах, содержащих клетки, экспрессирующие ВСМА.

Пример 14

Фармакокинетика иллюстративного нацеленного на ВСМА триспецифического белка по настоящему раскрытию

[00298] Яванским макакам вводили однократные внутривенные дозы иллюстративного нацеленного на ВСМА триспецифического белка (02B05) (SEQ ID NO: 520) в количестве 0,01 мг/кг, 0,1 мг/кг или 1 мг/кг. На группу с введением конкретной дозы включали по два животных. После введения собирали образцы сыворотки и анализировали их с помощью двух различных электрохемилюминесцентных анализов. В одном анализе в качестве реагента для захвата использовали биотинилированный CD3ε и детектировали его с помощью меченного сульфогруппами ВСМА (что называется анализом по функциональным группам). В другом анализе в качестве реагента для захвата использовали биотинилированное антитело, распознающее домен антитела к альбумину в иллюстративном нацеленном на ВСМА триспецифическом белке, а в качестве детектирующего реагента использовали меченное сульфогруппами антитело, распознающее связывающий домен антитела к CD3 в иллюстративном нацеленном на ВСМА триспецифическом белке (т. е. антиидиотипическое антитело). Результаты электрохемилюминесцентных анализов представлены в виде графиков на **фиг. 32**. Как видно на **фиг. 32**, иллюстративный нацеленный на ВСМА триспецифический белок детектировали в образцах сыворотки яванского макака даже спустя 504 часа после введения. Иллюстративный нацеленный на ВСМА триспецифический белок идентифицировали как с помощью меченного сульфогруппами ВСМА (линии, помеченные термином «функциональное антитело» на **фиг. 32**), так и с помощью антиидиотипического антитела (линии, помеченные термином «антиидиотипическое антитело» на **фиг. 32**).

[00299] Для подтверждения того, что иллюстративный нацеленный на ВСМА триспецифический белок сохранял способность направлять Т-клетки на цитолиз экспрессирующих ВСМА клеток EJM, после введения *in vivo* образцы сыворотки, взятые на моменте времени 168 часов, тестировали в анализе TDCC (который описан в **примере 1**) в присутствии 16,7% сыворотки, полученной от яванского макака, который не был подвергнут воздействию нацеленного на ВСМА триспецифического белка, титруя иллюстративный нацеленный на ВСМА триспецифический белок с использованием концентраций белка, определенных с помощью электрохемилюминесцентных анализов (показаны на **фиг. 33**). Свежий разведенный иллюстративный триспецифический к ВСМА белок 02B05 сравнивали с триспецифическим к ВСМА белком, собранным у тестируемых яванских макаков через 168 часов. В качестве отрицательного контроля включали триспецифический к GFP белок. По результатам данного исследования было продемонстрировано, что иллюстративный нацеленный на ВСМА триспецифический белок, собранный из сыворотки крови тестируемых яванских макаков, обладал идентичной активностью в форме свежеразведенного белка, и что белок в образцах сыворотки крови

сохранял способность направлять Т-клетки на цитолиз целевых клеток, экспрессирующих ВСМА.

[00300] Несмотря на то, что в настоящем документе были показаны и описаны предпочтительные варианты осуществления настоящего изобретения, специалистам в настоящей области техники будет очевидно, что такие варианты осуществления представлены лишь в качестве примера. Специалистам в настоящей области техники теперь будут понятны многочисленные вариации, изменения и замены без отступления от настоящего изобретения. Следует понимать, что при реализации на практике настоящего изобретения можно использовать различные альтернативы описанным в настоящем документе вариантам осуществления настоящего изобретения. Подразумевается, что приведенная ниже формула изобретения определяет объем настоящего изобретения и что таким образом в объеме настоящей формулы изобретения охватываются способы и структуры, а также их эквиваленты.

SEQ ID NO:	Описание	Последовательность
1.	Иллюстративный CDR1	X ₁ X ₂ X ₃ X ₄ X ₅ X ₆ X ₇ PX ₈ G, где X ₁ представляет собой T или S; X ₂ представляет собой N, D или S; X ₃ представляет собой I, D, Q, H, V или E; X ₄ представляет собой F, S, E, A, T, M, V, I, D, Q, P, R или G; X ₅ представляет собой S, M, R или N; X ₆ представляет собой I, K, S, T, R, E, D, N, V, H, L, A, Q или G; X ₇ представляет собой S, T, Y, R или N; и X ₈ представляет собой M, G или Y
2.	Иллюстративный CDR2	AIX ₉ GX ₁₀ X ₁₁ TX ₁₂ YADSVK, где X ₉ представляет собой H, N или S; X ₁₀ представляет собой F, G, K, R, P, D, Q, H, E, N, T, S, A, I, L или V; X ₁₁ представляет собой S, Q, E, T, K или D; и X ₁₂ представляет собой L, V, I, F, Y или W
3.	Иллюстративный CDR3	VPWGX ₁₃ YHPX ₁₄ X ₁₅ VX ₁₆ , где X ₁₃ представляет собой D, I, T, K, R, A, E, S или Y; X ₁₄ представляет собой R, G, L, K, T, Q, S или N; X ₁₅ представляет собой N, K, E, V, R, M или D; и X ₁₆ представляет собой Y, A, V, K, H, L, M, T, R, Q, C, S или N
SEQ ID NO:	Название	HCDR1
4.	01A01	TDIFSISPMG
5.	01A02	TNIFSSSPMG
6.	01A03	TNIFSISPGG
7.	01A04	TNIFMISPMG
8.	01A05	TNIFSSSPMG
9.	01A06	TNIFSIRPMG
10.	01A07	TNISSISPMG
11.	01A08	TNIFSSSPMG
12.	01A09	TNIFSITPMG
13.	01B01	TNIPSISPMG
14.	01B02	TNITSISPMG
15.	01B03	TNIFSKSPMG
16.	01B04	TNDFSISPMG
17.	01B05	TNITSISPMG
18.	01B06	TNIFSISPMG
19.	01B07	TNIFSRSPMG
20.	01B08	TNIESISPMG
21.	01B09	SNIFSISPMG

22.	01B12	TNIFSTSPMG
23.	01C01	TNIVSISPMG
24.	01C02	TNIESISPMG
25.	01C04	TNIPSISPMG
26.	01C05	TNIFSSSPMG
27.	01C06	TNIFSISPMG
28.	01C07	TNIFSIYPMG
29.	01C08	TNIFSNSPMG
30.	01C10	TNISSISPMG
31.	01D02	TNIVSISPMG
32.	01D03	TNIFSNSPMG
33.	01D04	TNITSISPMG
34.	01D05	TNIFSDSPMG
35.	01D06	TNIFSRSPMG
36.	01D07	TNIFSASPMG
37.	01D10	TNIFSASPMG
38.	01E03	TNITSISPMG
39.	01E04	TNIASISPMG
40.	01E05	TNIFSRSPMG
41.	01E06	TNIFSLSPMG
42.	01E07	TNIPSISPMG
43.	01E08	TNIFSQSPMG
44.	01E10	TNIESISPMG
45.	01F02	TNIFSHSPMG
46.	01F03	TNIFSESPMG
47.	01F04	TNIDSISPMG
48.	01F05	TNIFSSSPMG
49.	01F07	TNIFSTSPMG
50.	01F08	TNITSVSPMG
51.	01F09	TNISSISPMG
52.	01F10	SNIFSISPMG
53.	01F12	TNIFRISPMG
54.	01G01	TNIVSISPMG
55.	01G04	TNIDSISPMG

56.	01G06	TNIFSRSPMG
57.	01G08	TNIQSISPMG
58.	01G09	TNIFNISPMG
59.	01G10	TNEFSISPMG
60.	01G11	TNIPSISPMG
61.	01H01	TNIGSISPMG
62.	01H04	TNIFSKSPMG
63.	01H05	TNIFSITPMG
64.	01H06	TSDFSISPMG
65.	01H08	TNIMSISPMG
66.	01H09	TNIMSISPMG
67.	01H10	TNIPSISPMG
68.	01H11	TNIFSTSPMG
69.	02A04	TNIFSQSPMG
70.	02A05	TNIASISPMG
71.	02A07	TNIFSKSPMG
72.	02A08	TNIFSRSPMG
73.	02A11	TNHFSISPMG
74.	02B01	TNIFSNSPMG
75.	02B04	TNIFSTSPMG
76.	02B05	TNIFSISPYG
77.	02B06	TNIFSNSPMG
78.	02B07	TNIFSSSPMG
79.	02B11	TNIVSISPMG
80.	02B12	TNISSISPMG
81.	02C01	TNIISISPMG
82.	02C03	TNIASISPMG
83.	02C05	TNIFSESPMG
84.	02C06	TNIFSTSPMG
85.	02D06	TNISSISPMG
86.	02D09	TNVVSISPMG
87.	02D11	TNEFSISPMG
88.	02E03	TNIFSNSPMG
89.	02E05	TNIFSRSPMG

90.	02E06	TNIFSDSPMG
91.	02E09	TNDFSISPMG
92.	02F02	TNIFSKSPMG
93.	02F03	TNIFSIYPMG
94.	02F04	TNIFSSSPMG
95.	02F05	TNIFSVSPMG
96.	02F06	TNIFSITPMG
97.	02F07	TNIESISPMG
98.	02F11	TNIFSTSPMG
99.	02F12	TNIESISPMG
100.	02G01	TNIFSINPMG
101.	02G02	TNIFSITPMG
102.	02G05	TNITSISPMG
103.	02G06	TNIFSGSPMG
104.	02G07	TNIFSITPMG
105.	02G08	TNIDSISPMG
106.	02G09	TNIFSDSPMG
107.	02G11	TNIDSISPMG
108.	02H01	TNIFSKSPMG
109.	02H04	TNIFSVSPMG
110.	02H05	TNQFSISPMG
111.	02H06	TNIRSISPMG
112.	02H09	TNIFSRSPMG
113.	02H11	TNITSISPMG
114.	01F07-M34Y	TNIFSTSPYG
115.	01F01-M34G	TNIFSTSPGG
116.	02G02-M34Y	TNIFSITPYG
117.	02G02-M34G	TNIFSITPGG
	Название	CDR2
118.	01A01	AIHGGSTLYADSVK
119.	01A02	AINGFSTLYADSVK
120.	01A03	AIHGSSTLYADSVK
121.	01A04	AIHGDSTLYADSVK
122.	01A05	AIHGFSTLYADSVK

123.	01A06	AIHGFSTVYADSVK
124.	01A07	AIHGTSTLYADSVK
125.	01A08	AIHGESTLYADSVK
126.	01A09	AIHGRSTLYADSVK
127.	01B01	AIHGESTLYADSVK
128.	01B02	AISGFSTLYADSVK
129.	01B03	AIHGKSTLYADSVK
130.	01B04	AIHGKSTLYADSVK
131.	01B05	AIHGFETLYADSVK
132.	01B06	AIHGDSTLYADSVK
133.	01B07	AIHGNSTLYADSVK
134.	01B08	AIHGSSTLYADSVK
135.	01B09	AIHGSSTLYADSVK
136.	01B12	AIHGFQTLYADSVK
137.	01C01	AIHGHSTLYADSVK
138.	01C02	AIHGNSTLYADSVK
139.	01C04	AIHGDSTLYADSVK
140.	01C05	AIHGFKTLYADSVK
141.	01C06	AIHGDSTLYADSVK
142.	01C07	AIHGFSTYYADSVK
143.	01C08	AIHGGSTLYADSVK
144.	01C10	AIHGFSTLYADSVK
145.	01D02	AIHGKSTLYADSVK
146.	01D03	AIHGDSTLYADSVK
147.	01D04	AIHGVSTLYADSVK
148.	01D05	AIHGTSTLYADSVK
149.	01D06	AIHGDSTLYADSVK
150.	01D07	AIHGSSTLYADSVK
151.	01D10	AIHGSSTLYADSVK
152.	01E03	AIHGDSTLYADSVK
153.	01E04	AIHGTSTLYADSVK
154.	01E05	AIHGTSTLYADSVK
155.	01E06	AIHGDSTLYADSVK
156.	01E07	AIHGQSTLYADSVK

157.	01E08	AIHGDSTLYADSVK
158.	01E10	AIHGKSTLYADSVK
159.	01F02	AIHGTSTLYADSVK
160.	01F03	AIHGNSTLYADSVK
161.	01F04	AIHGFQTLYADSVK
162.	01F05	AIHGFSTWYADSVK
163.	01F07	AIHGFSTIYADSVK
164.	01F08	AIHGPSTLYADSVK
165.	01F09	AIHGHSTLYADSVK
166.	01F10	AIHGESTLYADSVK
167.	01F12	AIHGDSTLYADSVK
168.	01G01	AIHGDSTLYADSVK
169.	01G04	AIHGNSTLYADSVK
170.	01G06	AIHGFETLYADSVK
171.	01G08	AIHGFETLYADSVK
172.	01G09	AIHGFSTYYADSVK
173.	01G10	AIHGLSTLYADSVK
174.	01G11	AIHGASTLYADSVK
175.	01H01	AIHGQSTLYADSVK
176.	01H04	AIHGQSTLYADSVK
177.	01H05	AIHGTSTLYADSVK
178.	01H06	AIHGFETLYADSVK
179.	01H08	AIHGFSTVYADSVK
180.	01H09	AIHGNSTLYADSVK
181.	01H10	AIHGESTLYADSVK
182.	01H11	AIHGFSTLYADSVK
183.	02A04	AIHGKSTLYADSVK
184.	02A05	AIHGKSTLYADSVK
185.	02A07	AIHGNSTLYADSVK
186.	02A08	AIHGESTLYADSVK
187.	02A11	AIHGSSTLYADSVK
188.	02B01	AIHGRSTLYADSVK
189.	02B04	AIHGFSTIYADSVK
190.	02B05	AIHGTSTLYADSVK

191.	02B06	AIHGFSTLYADSVK
192.	02B07	AIHGHSTLYADSVK
193.	02B11	AIHGDSTLYADSVK
194.	02B12	AIHGFDTLYADSVK
195.	02C01	AIHGASTLYADSVK
196.	02C03	AIHGSSTLYADSVK
197.	02C05	AIHGFSTLYADSVK
198.	02C06	AIHGTSTLYADSVK
199.	02D06	AIHGFSTVYADSVK
200.	02D09	AIHGKSTLYADSVK
201.	02D11	AIHGESTLYADSVK
202.	02E03	AIHGPSTLYADSVK
203.	02E05	AIHGISTLYADSVK
204.	02E06	AIHGFSTFYADSVK
205.	02E09	AIHGGSTLYADSVK
206.	02F02	AIHGSSTLYADSVK
207.	02F03	AIHGSSTLYADSVK
208.	02F04	AIHGFSTLYADSVK
209.	02F05	AIHGNSTLYADSVK
210.	02F06	AIHGESTLYADSVK
211.	02F07	AIHGFSTLYADSVK
212.	02F11	AIHGTSTLYADSVK
213.	02F12	AIHGTSTLYADSVK
214.	02G01	AIHGFDTLYADSVK
215.	02G02	AIHGASTLYADSVK
216.	02G05	AIHGNSTLYADSVK
217.	02G06	AIHGNSTLYADSVK
218.	02G07	AIHGESTLYADSVK
219.	02G08	AIHGESTLYADSVK
220.	02G09	AIHGFSTLYADSVK
221.	02G11	AIHGSSTLYADSVK
222.	02H01	AIHGSSTLYADSVK
223.	02H04	AIHGNSTLYADSVK
224.	02H05	AIHGKSTLYADSVK

225.	02H06	AIHGSSTLYADSVK
226.	02H09	AIHGSSTLYADSVK
227.	02H11	AIHGESTLYADSVK
228.	01F07-M34Y	AIHGFSTIYADSVK
229.	01F01-M34G	AIHGFSTIYADSVK
230.	02G02-M34Y	AIHGASTLYADSVK
231.	02G02-M34G	AIHGASTLYADSVK
	Название	CDR3
232.	01A01	VPWGDYHPRNVA
233.	01A02	VPWGDYHPRNVH
234.	01A03	VPWGDYHPRNVY
235.	01A04	VPWGRYHPRNVY
236.	01A05	VPWGDYHPRNVY
237.	01A06	VPWGDYHPRNVY
238.	01A07	VPWGDYHPGNVY
239.	01A08	VPWGDYHPRKVY
240.	01A09	VPWGSYHPRNVY
241.	01B01	VPWGDYHPRNVA
242.	01B02	VPWGDYHPRNVY
243.	01B03	VPWGDYHPRNVV
244.	01B04	VPWGDYHPRNVK
245.	01B05	VPWGDYHPGNVY
246.	01B06	VPWGEYHPRNVY
247.	01B07	VPWGIYHPRNVY
248.	01B08	VPWGRYHPRNVY
249.	01B09	VPWGDYHPGNVY
250.	01B12	VPWGDYHPRNVV
251.	01C01	VPWGDYHPGNVY
252.	01C02	VPWGRYHPRNVY
253.	01C04	VPWGDYHPRNVY
254.	01C05	VPWGDYHPGNVY
255.	01C06	VPWGKYHPRNVY
256.	01C07	VPWGSYHPRNVY
257.	01C08	VPWGDYHPRNVH

258.	01C10	VPWGYHPRNVY
259.	01D02	VPWGDYHPGNVY
260.	01D03	VPWGDYHPRNVR
261.	01D04	VPWGDYHPRNVQ
262.	01D05	VPWGDYHPRNVY
263.	01D06	VPWGDYHPRNVT
264.	01D07	VPWGDYHPRNVN
265.	01D10	VPWGRYHPRNVY
266.	01E03	VPWGDYHPGNVY
267.	01E04	VPWGDYHPGNVY
268.	01E05	VPWGKYHPRNVY
269.	01E06	VPWGDYHPRNVY
270.	01E07	VPWGDYHPRNVQ
271.	01E08	VPWGDYHPGNVC
272.	01E10	VPWGDYHPRRVY
273.	01F02	VPWGRYHPRNVY
274.	01F03	VPWGTYHPRNVY
275.	01F04	VPWGDYHPGNVY
276.	01F05	VPWGRYHPRNVY
277.	01F07	VPWGDYHPGNVY
278.	01F08	VPWGDYHPTNVY
279.	01F09	VPWGRYHPRNVY
280.	01F10	VPWGDYHPRNVT
281.	01F12	VPWGRYHPRNVY
282.	01G01	VPWGDYHPRRVY
283.	01G04	VPWGDYHPRMVY
284.	01G06	VPWGDYHPRNVL
285.	01G08	VPWGDYHPGNVY
286.	01G09	VPWGRYHPRNVY
287.	01G10	VPWGAYHPRNVY
288.	01G11	VPWGDYHPRNVA
289.	01H01	VPWGDYHPQNVY
290.	01H04	VPWGDYHPRNVT
291.	01H05	VPWGRYHPRNVY

292.	01H06	VPWGDYHPGNVY
293.	01H08	VPWGDYHPGNVY
294.	01H09	VPWGDYHPGNVY
295.	01H10	VPWGDYHPRNVY
296.	01H11	VPWGDYHPGNVY
297.	02A04	VPWGDYHPSNVY
298.	02A05	VPWGDYHPGNVY
299.	02A07	VPWGDYHPREVY
300.	02A08	VPWGRYHPGNVY
301.	02A11	VPWGDYHPRVVY
302.	02B01	VPWGDYHPRNVM
303.	02B04	VPWGDYHPLNVY
304.	02B05	VPWGDYHPGNVY
305.	02B06	VPWGDYHPGNVY
306.	02B07	VPWGDYHPRNVT
307.	02B11	VPWGDYHPRNVS
308.	02B12	VPWGDYHPRNVY
309.	02C01	VPWGDYHPGNVY
310.	02C03	VPWGDYHPGNVY
311.	02C05	VPWGDYHPRNVT
312.	02C06	VPWGDYHPGNVY
313.	02D06	VPWGRYHPRNVY
314.	02D09	VPWGDYHPNNVY
315.	02D11	VPWGDYHPGNVY
316.	02E03	VPWGDYHPRNVT
317.	02E05	VPWGDYHPGNVY
318.	02E06	VPWGDYHPGNVY
319.	02E09	VPWGDYHPRNVA
320.	02F02	VPWGDYHPGNVY
321.	02F03	VPWGDYHPKNVY
322.	02F04	VPWGDYHPGNVY
323.	02F05	VPWGKYHPRNVY
324.	02F06	VPWGRYHPRNVY
325.	02F07	VPWGDYHPGNVY

326.	02F11	VPWGDYHPRNVQ
327.	02F12	VPWGDYHPGNVY
328.	02G01	VPWGDYHPRNVS
329.	02G02	VPWGDYHPGNVY
330.	02G05	VPWGDYHPGNVY
331.	02G06	VPWGDYHPGNVY
332.	02G07	VPWGDYHPRDVY
333.	02G08	VPWGDYHPRNVT
334.	02G09	VPWGDYHPRNVA
335.	02G11	VPWGDYHPRNVT
336.	02H01	VPWGDYHPRNVY
337.	02H04	VPWGDYHPRNVY
338.	02H05	VPWGDYHPRNVV
339.	02H06	VPWGDYHPRNVV
340.	02H09	VPWGDYHPGNVY
341.	02H11	VPWGDYHPRNVY
342.	01F07-M34Y	VPWGDYHPGNVY
343.	01F01-M34G	VPWGDYHPGNVY
344.	02G02-M34Y	VPWGDYHPGNVY
345.	02G02-M34G	VPWGDYHPGNVY

SEQ ID NO	Название конструкции	Последовательности VHH
346.	BH2T	EVQLVESGGGLVQPGRSLTLSCAASTNIFSISPMGWY RQAPGKQRELVAAIHGFSTLYADSVKGRFTISRDN AKNSIYLQMNSLRPEDTALYYCNKVPWGDYHPRNVY WGGGTQVTVSS
347.	01A01	EVQLVESGGGLVQPGRSLTLSCAASTDIFSISPMGWY RQAPGKQRELVAAIHGGSTLYADSVKGRFTISRDN AKNSIYLQMNSLRPEDTALYYCNKVPWGDYHPRNVA WGGGTQVTVSS
348.	02E09	EVQLVESGGGLVQPGRSLTLSCAASTNDFISISPMGWY RQAPGKQRELVAAIHGGSTLYADSVKGRFTISRDN AKNSIYLQMNSLRPEDTALYYCNKVPWGDYHPRNVA WGGGTQVTVSS
349.	01B03	EVQLVESGGGLVQPGRSLTLSCAASTNIFSKSPMGWY RQAPGKQRELVAAIHGKSTLYADSVKGRFTISRDN AKNSIYLQMNSLRPEDTALYYCNKVPWGDYHPRNVV WGGGTQVTVSS

350.	01B04	EVQLVESGGGLVQPGRSLTLSCAASTNDFISISPMGWY RQAPGKQRELVAAIHGKSTLYADSVKGRFTISRDNK NSIYLQMNSLRPEDTALYYCNKVPWGDYHPRNVKW GQGTQVTVSS
351.	02H05	EVQLVESGGGLVQPGRSLTLSCAASTNQFSISPMGWY RQAPGKQRELVAAIHGKSTLYADSVKGRFTISRDNK NSIYLQMNSLRPEDTALYYCNKVPWGDYHPRNVVW GQGTQVTVSS
352.	01A02	EVQLVESGGGLVQPGRSLTLSCAASTNIFSSSPMGWY RQAPGKQRELVAANGFSTLYADSVKGRFTISRDNK NSIYLQMNSLRPEDTALYYCNKVPWGDYHPRNVHW GQGTQVTVSS
353.	01A05	EVQLVESGGGLVQPGRSLTLSCAASTNIFSSSPMGWY RQAPGKQRELVAAIHGFSTLYADSVKGRFTISRDNK NSIYLQMNSLRPEDTALYYCNKVPWGDYHPRNVYW GQGTQVTVSS
354.	01B12	EVQLVESGGGLVQPGRSLTLSCAASTNIFSTSPMGWY RQAPGKQRELVAAIHGFQTLYADSVKGRFTISRDNK NSIYLQMNSLRPEDTALYYCNKVPWGDYHPRNVVW GQGTQVTVSS
355.	01G06	EVQLVESGGGLVQPGRSLTLSCAASTNIFSRSPMGWY RQAPGKQRELVAAIHGFETLYADSVKGRFTISRDNK NSIYLQMNSLRPEDTALYYCNKVPWGDYHPRNVLW GQGTQVTVSS
356.	02C05	EVQLVESGGGLVQPGRSLTLSCAASTNIFSESPMGWY RQAPGKQRELVAAIHGFSTLYADSVKGRFTISRDNK NSIYLQMNSLRPEDTALYYCNKVPWGDYHPRNVTW GQGTQVTVSS
357.	02G09	EVQLVESGGGLVQPGRSLTLSCAASTNIFSDSPMGWY RQAPGKQRELVAAIHGFSTLYADSVKGRFTISRDNK NSIYLQMNSLRPEDTALYYCNKVPWGDYHPRNVAW GQGTQVTVSS
358.	01C08	EVQLVESGGGLVQPGRSLTLSCAASTNIFSNSPMGWY RQAPGKQRELVAAIHGGSTLYADSVKGRFTISRDNK NSIYLQMNSLRPEDTALYYCNKVPWGDYHPRNVHW GQGTQVTVSS
359.	02B01	EVQLVESGGGLVQPGRSLTLSCAASTNIFSNSPMGWY RQAPGKQRELVAAIHGRSTLYADSVKGRFTISRDNK NSIYLQMNSLRPEDTALYYCNKVPWGDYHPRNVMW GQGTQVTVSS
360.	02E03	EVQLVESGGGLVQPGRSLTLSCAASTNIFSNSPMGWY RQAPGKQRELVAAIHGPSTLYADSVKGRFTISRDNK NSIYLQMNSLRPEDTALYYCNKVPWGDYHPRNVTW GQGTQVTVSS
361.	01D03	EVQLVESGGGLVQPGRSLTLSCAASTNIFSNSPMGWY RQAPGKQRELVAAIHGDSTLYADSVKGRFTISRDNK NSIYLQMNSLRPEDTALYYCNKVPWGDYHPRNVRW GQGTQVTVSS
362.	01D06	EVQLVESGGGLVQPGRSLTLSCAASTNIFSRSPMGWY RQAPGKQRELVAAIHGDSTLYADSVKGRFTISRDNK NSIYLQMNSLRPEDTALYYCNKVPWGDYHPRNVTW GQGTQVTVSS

363.	01H04	EVQLVESGGGLVQPGRSLTLSCAASTNIFSKSPMGWY RQAPGKQRELVAAIHGQSTLYADSVKGRFTISRDNK NSIYLQMNSLRPEDTALYYCNKVPWGDYHPRNVTW GQGTQVTVSS
364.	02B07	EVQLVESGGGLVQPGRSLTLSCAASTNIFSSSPMGWY RQAPGKQRELVAAIHGHSTLYADSVKGRFTISRDNK NSIYLQMNSLRPEDTALYYCNKVPWGDYHPRNVTW GQGTQVTVSS
365.	01A08	EVQLVESGGGLVQPGRSLTLSCAASTNIFSSSPMGWY RQAPGKQRELVAAIHGESTLYADSVKGRFTISRDNK NSIYLQMNSLRPEDTALYYCNKVPWGDYHPRKVYW GQGTQVTVSS
366.	01B07	EVQLVESGGGLVQPGRSLTLSCAASTNIFSRSPMGWY RQAPGKQRELVAAIHGNSTLYADSVKGRFTISRDNK NSIYLQMNSLRPEDTALYYCNKVPWGIYHPRNVYW QGTQVTVSS
367.	01F03	EVQLVESGGGLVQPGRSLTLSCAASTNIFSESPMGWY RQAPGKQRELVAAIHGNSTLYADSVKGRFTISRDNK NSIYLQMNSLRPEDTALYYCNKVPWGTYHPRNVYW GQGTQVTVSS
368.	02F05	EVQLVESGGGLVQPGRSLTLSCAASTNIFSVSPMGWY RQAPGKQRELVAAIHGNSTLYADSVKGRFTISRDNK NSIYLQMNSLRPEDTALYYCNKVPWGKYHPRNVYW GQGTQVTVSS
369.	02H04	EVQLVESGGGLVQPGRSLTLSCAASTNIFSVSPMGWY RQAPGKQRELVAAIHGNSTLYADSVKGRFTISRDNK NSIYLQMNSLRPEDTALYYCNKVPWGDYHPRNVYW GQGTQVTVSS
370.	02A07	EVQLVESGGGLVQPGRSLTLSCAASTNIFSKSPMGWY RQAPGKQRELVAAIHGNSTLYADSVKGRFTISRDNK NSIYLQMNSLRPEDTALYYCNKVPWGDYHPREVYW GQGTQVTVSS
371.	01D05	EVQLVESGGGLVQPGRSLTLSCAASTNIFSDSPMGWY RQAPGKQRELVAAIHGTSTLYADSVKGRFTISRDNK NSIYLQMNSLRPEDTALYYCNKVPWGDYHPRNVYW GQGTQVTVSS
372.	01E05	EVQLVESGGGLVQPGRSLTLSCAASTNIFSRSPMGWY RQAPGKQRELVAAIHGTSTLYADSVKGRFTISRDNK NSIYLQMNSLRPEDTALYYCNKVPWGKYHPRNVYW GQGTQVTVSS
373.	01F02	EVQLVESGGGLVQPGRSLTLSCAASTNIFSHSPMGWY RQAPGKQRELVAAIHGTSTLYADSVKGRFTISRDNK NSIYLQMNSLRPEDTALYYCNKVPWGRYHPRNVYW GQGTQVTVSS
374.	02C06	EVQLVESGGGLVQPGRSLTLSCAASTNIFSTSPMGWY RQAPGKQRELVAAIHGTSTLYADSVKGRFTISRDNK NSIYLQMNSLRPEDTALYYCNKVPWGDYHPGNVYW GQGTQVTVSS
375.	02F11	EVQLVESGGGLVQPGRSLTLSCAASTNIFSTSPMGWY RQAPGKQRELVAAIHGTSTLYADSVKGRFTISRDNK NSIYLQMNSLRPEDTALYYCNKVPWGDYHPRNVQW GQGTQVTVSS

376.	01E06	EVQLVESGGGLVQPGRSLTLSCAASTNIFSLSPMGWY RQAPGKQRELVAAIHGDSTLYADSVKGRFTISRDN AKNSIYLMNSLRPEDTALYYCNKVPWGDYHPRNVY WGQGTQVTVSS
377.	01A03	EVQLVESGGGLVQPGRSLTLSCAASTNIFSI SPGGWYRQAPGKQRELVAAIHGSSTLYADSVKGR FTISRDNKNNSIYLMNSLRPEDTALYYCNKVPW GDYHPRNVYWGQGTQVTVSS
378.	02A11	EVQLVESGGGLVQPGRSLTLSCAASTNHF SISPMGWYRQAPGKQRELVAAIHGSSTLYADSV KGRFTISRDNKNNSIYLMNSLRPEDTALYYCNK VPWGDYHPRVYWGQGTQVTVSS
379.	01D07	EVQLVESGGGLVQPGRSLTLSCAASTNIF SASPMGWYRQAPGKQRELVAAIHGSSTLYADSV KGRFTISRDNKNNSIYLMNSLRPEDTALYYCNK VPWGDYHPRNVNWGQGTQVTVSS
380.	01D10	EVQLVESGGGLVQPGRSLTLSCAASTNIF SASPMGWYRQAPGKQRELVAAIHGSSTLYADSV KGRFTISRDNKNNSIYLMNSLRPEDTALYYCNK VPWGRYHPRNVYWGQGTQVTVSS
381.	01A07	EVQLVESGGGLVQPGRSLTLSCAASTNI SSISPMGWYRQAPGKQRELVAAIHGTSTLYADSV KGRFTISRDNKNNSIYLMNSLRPEDTALYYCNK VPWGDYHPGNVYWGQGTQVTVSS
382.	02F12	EVQLVESGGGLVQPGRSLTLSCAASTNIE SISPMGWYRQAPGKQRELVAAIHGTSTLYADSV KGRFTISRDNKNNSIYLMNSLRPEDTALYYCNK VPWGDYHPGNVYWGQGTQVTVSS
383.	02B05	EVQLVESGGGLVQPGRSLTLSCAASTNIF SISPYGWYRQAPGKQRELVAAIHGTSTLYADSV KGRFTISRDNKNNSIYLMNSLRPEDTALYYCNK VPWGDYHPGNVYWGQGTQVTVSS
384.	01E04	EVQLVESGGGLVQPGRSLTLSCAASTNI ASISPMGWYRQAPGKQRELVAAIHGTSTLYADSV KGRFTISRDNKNNSIYLMNSLRPEDTALYYCNK VPWGDYHPGNVYWGQGTQVTVSS
385.	02A05	EVQLVESGGGLVQPGRSLTLSCAASTNI ASISPMGWYRQAPGKQRELVAAIHGKSTLYADSV KGRFTISRDNKNNSIYLMNSLRPEDTALYYCNK VPWGDYHPGNVYWGQGTQVTVSS
386.	02C03	EVQLVESGGGLVQPGRSLTLSCAASTNI ASISPMGWYRQAPGKQRELVAAIHGSSTLYADSV KGRFTISRDNKNNSIYLMNSLRPEDTALYYCNK VPWGDYHPGNVYWGQGTQVTVSS
387.	01E03	EVQLVESGGGLVQPGRSLTLSCAASTNI TISISPMGWYRQAPGKQRELVAAIHGDSTLYADSV KGRFTISRDNKNNSIYLMNSLRPEDTALYYCNK VPWGDYHPGNVYWGQGTQVTVSS
388.	01H09	EVQLVESGGGLVQPGRSLTLSCAASTNI MSISPMGWYRQAPGKQRELVAAIHGNSTLYADSV KGRFTISRDNKNNSIYLMNSLRPEDTALYYCNK VPWGDYHPGNVYWGQGTQVTVSS

389.	02G05	EVQLVESGGGLVQPGRSLTLSCAASTNITSISPMGWY RQAPGKQRELVAAIHGNSTLYADSVKGRFTISRDN NSIYLQMNSLRPEDTALYYCNKVPWGDYHPGNVYW GQGTQVTVSS
390.	01C01	EVQLVESGGGLVQPGRSLTLSCAASTNIVSISPMGWY RQAPGKQRELVAAIHGHSTLYADSVKGRFTISRDN NSIYLQMNSLRPEDTALYYCNKVPWGDYHPGNVYW GQGTQVTVSS
391.	01D02	EVQLVESGGGLVQPGRSLTLSCAASTNIVSISPMGWY RQAPGKQRELVAAIHGKSTLYADSVKGRFTISRDN NSIYLQMNSLRPEDTALYYCNKVPWGDYHPGNVYW GQGTQVTVSS
392.	02D09	EVQLVESGGGLVQPGRSLTLSCAASTNVVSISPMGWY RQAPGKQRELVAAIHGKSTLYADSVKGRFTISRDN NSIYLQMNSLRPEDTALYYCNKVPWGDYHPNNVYW GQGTQVTVSS
393.	02C01	EVQLVESGGGLVQPGRSLTLSCAASTNIISISPMGWY RQAPGKQRELVAAIHGASTLYADSVKGRFTISRDN NSIYLQMNSLRPEDTALYYCNKVPWGDYHPGNVYW GQGTQVTVSS
394.	02G02	EVQLVESGGGLVQPGRSLTLSCAASTNIF SITPMGWY RQAPGKQRELVAAIHGASTLYADSVKGRFTISRDN NSIYLQMNSLRPEDTALYYCNKVPWGDYHPGNVYW GQGTQVTVSS
395.	01B05	EVQLVESGGGLVQPGRSLTLSCAASTNITSISPMGWY RQAPGKQRELVAAIHGFETLYADSVKGRFTISRDN NSIYLQMNSLRPEDTALYYCNKVPWGDYHPGNVYW GQGTQVTVSS
396.	01G08	EVQLVESGGGLVQPGRSLTLSCAASTNIQSISPMGWY RQAPGKQRELVAAIHGFETLYADSVKGRFTISRDN NSIYLQMNSLRPEDTALYYCNKVPWGDYHPGNVYW GQGTQVTVSS
397.	01H06	EVQLVESGGGLVQPGRSLTLSCAASTSDFSISPMGWY RQAPGKQRELVAAIHGFETLYADSVKGRFTISRDN NSIYLQMNSLRPEDTALYYCNKVPWGDYHPGNVYW GQGTQVTVSS
398.	01F04	EVQLVESGGGLVQPGRSLTLSCAASTNIDSISPMGWY RQAPGKQRELVAAIHGFQTLYADSVKGRFTISRDN NSIYLQMNSLRPEDTALYYCNKVPWGDYHPGNVYW GQGTQVTVSS
399.	01H08	EVQLVESGGGLVQPGRSLTLSCAASTNIMSISPMGWY RQAPGKQRELVAAIHGFSTVYADSVKGRFTISRDN NSIYLQMNSLRPEDTALYYCNKVPWGDYHPGNVYW GQGTQVTVSS
400.	02F07	EVQLVESGGGLVQPGRSLTLSCAASTNIESISPMGWY RQAPGKQRELVAAIHGFSTLYADSVKGRFTISRDN NSIYLQMNSLRPEDTALYYCNKVPWGDYHPGNVYW GQGTQVTVSS
401.	01C05	EVQLVESGGGLVQPGRSLTLSCAASTNIFSSSPMGWY RQAPGKQRELVAAIHGFKTLYADSVKGRFTISRDN NSIYLQMNSLRPEDTARYYCNKVPWGDYHPGNVYW GQGTQVTVSS

402.	02F04	EVQLVESGGGLVQPGRSLTLSCAASTNIFSSSPMGWY RQAPGKQRELVAAIHGFSTLYADSVKGRFTISRDN NSIYLQMNSLRPEDTALYYCNKVPWGDYHPGNVYW GQGTQVTVSS
403.	02B06	EVQLVESGGGLVQPGRSLTLSCAASTNIFSNSPMGWY RQAPGKQRELVAAIHGFSTLYADSVKGRFTISRDN NSIYLQMNSLRPEDTALYYCNKVPWGDYHPGNVYW GQGTQVTVSS
404.	01F07	EVQLVESGGGLVQPGRSLTLSCAASTNIFSTSPMGWY RQAPGKQRELVAAIHGFSTIYADSVKGRFTISRDN NSIYLQMNSLRPEDTALYYCNKVPWGDYHPGNVYW GQGTQVTVSS
405.	02B04	EVQLVESGGGLVQPGRSLTLSCAASTNIFSTSPMGWY RQAPGKQRELVAAIHGFSTIYADSVKGRFTISRDN NSIYLQMNSLRPEDTALYYCNKVPWGDYHPLNVYW GQGTQVTVSS
406.	01H11	EVQLVESGGGLVQPGRSLTLSCVASTNIFSTSPMGWY RQAPGKQRELVAAIHGFSTLYADSVKGRFTISRDN NSIYLQMNSLRPEDTALYYCNKVPWGDYHPGNVYW GQGTQVTVSS
407.	02E06	EVQLVESGGGLVQPGRSLTLSCAASTNIFSDSPMGWY RQAPGKQRELVAAIHGFSTFYADSVKGRFTISRDN NSIYLQMNSLRPEDTALYYCNKVPWGDYHPGNVYW GQGTQVTVSS
408.	01E08	EVQLVESGGGLVQPGRSLTLSCAASTNIFSQSPMGWY RQAPGKQRELVAAIHGDSTLYADSVKGRFTISRDN NSIYLQMNSLRPEDTALYYCNKVPWGDYHPGNVCW GQGTQVTVSS
409.	02A04	EVQLVESGGGLVQPGRSLTLSCAASTNIFSQSPMGWY RQAPGKQRELVAAIHGKSTLYADSVKGRFTISRDN NSIYLQMNSLRPEDTALYYCNKVPWGDYHPSNVYW GKGTQVTVSS
410.	02A08	EVQLVESGGGLVQPGRSLTLSCAASTNIFSRSPMGWY RQAPGKQRELVAAIHGESTLYADSVKGRFTISRDN NSIYLQMNSLRPEDTALYYCNKVPWGRYHPGNVYW GQGTQVTVSS
411.	02E05	EVQLVESGGGLVQPGRSLTLSCAASTNIFSRSPMGWY RQAPGKQRELVAAIHGISTLYADSVKGRFTISRDN NSIYLQMNSLRPEDTALYYCNKVPWGDYHPGNVYW GQGTQVTVSS
412.	02H09	EVQLVESGGGLVQPGRSLTLSCAASTNIFSRSPMGWY RQAPGKQRELVAAIHGSSTLYADSVKGRFTISRDN NSIYLQMNSLRPEDTALYYCNKVPWGDYHPGNVYW GQGTQVTVSS
413.	02G06	EVQLVESGGGLVQPGRSLTLSCAASTNIFSGSPMGWY RQAPGKQRELVAAIHGNSTLYADSVKGRFTISRDN NSIYLQMNSLRPEDTALYYCNKVPWGDYHPGNVYW GQGTQVTVSS
414.	01B09	EVQLVESGGGLVQPGRSLTLSCAASSNIFSI SPMGWYRQAPGKQRELVAAIHGSSTLYADSVKGRFTISRDN AKNSIYLQMNSLRPEDTALYYCNKVPWGDYHPGNVYW WGQGTQVTVSS

415.	02F03	EVQLVESGGGLVQPGRSLTLSCAASTNIFSIYPMGWY RQAPGKQRELVAAIHGSSTLYADSVKGRFTISRDNK NSIYLQMNSLRPEDTALYYCNKVPWGDYHPKNVYW GQGTQVTVSS
416.	02F02	EVQLVESGGGLVQPGRSLTLSCAASTNIFSKSPMGWY RQAPGKQRELVAAIHGSSTLYADSVKGRFTISRDNK NSIYLQMNSLRPEDTALYYCNKVPWGDYHPGNVYW GQGTQVTVSS
417.	02H01	EVQLVESGGGLVQPGRSLTLSCAASTNIFSKSPMGWY RQAPGKQRELVAAIHGSSTLYADSVKGRFTISRDNK NSIYLQMNSLRPEDTALYYCNKVPWGDYHPRNVYW GQGTQVTVSS
418.	01G10	EVQLVESGGGLVQPGRSLTLSCAASTNEFSISPMGWY RQAPGKQRELVAAIHGLSTLYADSVKGRFTISRDNK NSIYLQMNSLRPEDTALYYCNKVPWGAYHPRNVYW GQGTQVTVSS
419.	02D11	EVQLVESGGGLVQPGRSLTLSCAASTNEFSISPMGWY RQAPGKQRELVAAIHGESTLYADSVKGRFTISRDNK NSIYLQMNSLRPEDTALYYCNKVPWGDYHPGNVYW GQGTQVTVSS
420.	01B01	EVQLVESGGGLVQPGRSLTLSCAASTNIPSISPMGWY RQAPGKQRELVAAIHGESTLYADSVKGRFTISRDNK NSIYLQMNSLRPEDTALYYCNKVPWGDYHPRNVAW GQGTQVTVSS
421.	01G11	EVQLVESGGGLVQPGRSLTLSCAASTNIPSISPMGWY RQAPGKQRELVAAIHGASTLYADSVKGRFTISRDNK NSIYLQMNSLRPEDTALYYCNKVPWGDYHPRNVAW GQGTQVTVSS
422.	01H10	EVQLVESGGGLVQPGRSLTLSCAASTNIPSISPMGWY RQAPGKQRELVAAIHGESTLYADSVKGRFTISRDNK NSIYLQMNSLRPEDTALYYCNKVPWGDYHPRNVYW GQGTQVTVSS
423.	01C04	EVQLVESGGGLVQPGRSLTLSCAASTNIPSISPMGWY RQAPGKQRELVAAIHGDSTLYADSVKGRFTISRDNK NSIYLQMNSLRPEDTALYYCNKVPWGDYHPRNVYW GQGTQVTVSS
424.	01D04	EVQLVESGGGLVQPGRSLTLSCAASTNITSISPMGWY RQAPGKQRELVAAIHGVSTLYADSVKGRFTISRDNK NSIYLQMNSLRPEDTALYYCNKVPWGDYHPRNVQW GQGTQVTVSS
425.	01E07	EVQLVESGGGLVQPGRSLTLSCAASTNIPSISPMGWY RQAPGKQRELVAAIHGQSTLYADSVKGRFTISRDNK NSIYLQMNSLRPEDTALYYCNKVPWGDYHPRNVQW GQGTQVTVSS
426.	02B11	EVQLVESGGGLVQPGRSLTLSCAASTNIVSISPMGWY RQAPGKQRELVAAIHGDSTLYADSVKGRFTISRDNK NSIYLQMNSLRPEDTALYYCNKVPWGDYHPRNVSW GQGTQVTVSS

427.	01F10	EVQLVESGGGLVQPGRSLTLSCAASSNIFSIKSPMGWYR QAPGKQRELVAIIHGESTLYADSVKGRFTISRDNANK SIYLMNSLRPEDTALYYCNKVPWGDYHPRNVWTWG QGTQVTVSS
428.	02G08	EVQLVESGGGLVQPGRSLTLSCAASNIDSISPMGWY RQAPGKQRELVAIIHGESTLYADSVKGRFTISRDNANK NSIYLMNSLRPEDTALYYCNKVPWGDYHPRNVWTWG GQGTQVTVSS
429.	02G11	EVQLVESGGGLVQPGRSLTLSCAASNIDSISPMGWY RQAPGKQRELVAIIHGSSTLYADSVKGRFTISRDNANK NSIYLMNSLRPEDTALYYCNKVPWGDYHPRNVWTWG GQGTQVTVSS
430.	02H06	EVQLVESGGGLVQPGRSLTLSCAASNIRSISPMGWY RQAPGKQRELVAIIHGSSTLYADSVKGRFTISRDNANK NSIYLMNSLRPEDTALYYCNKVPWGDYHPRNVVW GQGTQVTVSS
431.	01B02	EVQLVESGGGLVQPGRSLTLSCAASNITSISPMGWY RQAPGKQRELVAIISGFSTLYADSVKGRFTISRDNANK NSIYLMNSLRPEDTALYYCNEVPWGDYHPRNVYW GQGTQVTVSS
432.	02H11	EVQLVESGGGLVQPGRSLTLSCAASNITSISPMGWY RQAPGKQRELVAIIHGESTLYADSVKGRFTISRDNANK NSIYLMNSLRPEDTALYYCNKVPWGDYHPRNVYW GQGTQVTVSS
433.	01F08	EVQLVESGGGLVQPGRSLTLSCAASNITSVSPMGWY RQAPGKQRELVAIIHGPTSTLYADSVKGRFTISRDNANK NSIYLMNSLRPEDTALYYCNKVPWGDYHPTNVYW GQGTQVTVSS
434.	01H01	EVQLVESGGGLVQPGRSLTLSCAASNIGSISPMGWY RQAPGKQRELVAIIHGQSTLYADSVKGRFTISRDNANK NSIYLMNSLRPEDTALYYCNKVPWGDYHPQNVYW GQGTQVTVSS
435.	01E10	EVQLVESGGGLVQPGRSLTLSCAASNIESISPMGWY RQAPGKQRELVAIIHGKSTLYADSVKGRFTISRDNANK NSIYLMNSLRPEDTALYYCNKVPWGDYHPRRVYW GQGTQVTVSS
436.	01G01	EVQLVESGGGLVQPGRSLTLSCAASNIVSISPMGWY RQAPGKQRELVAIIHGDSTLYADSVKGRFTISRDNANK NSIYLMNSLRPEDTALYYCNKVPWGDYHPRRVYW GQGTQVTVSS
437.	01G04	EVQLVESGGGLVQPGRSLTLSCAASNIDSISPMGWY RQAPGKQRELVAIIHGNSTLYADSVKGRFTISRDNANK NSIYLMNSLRPEDTALYYCNKVPWGDYHPRMVYW GQGTQVTVSS
438.	01A04	EVQLVESGGGLVQPGRSLTLSCAASNIFMISPMGWY RQAPGKQRELVAIIHGDSTLYADSVKGRFTISRDNANK NSIYLMNSLRPEDTALYYCNKVPWGRYHPRNVYW GQGTQVTVSS
439.	01F12	EVQLVESGGGLVQPGRSLTLSCAASNIFRISPMGWY RQAPGKQRELVAIIHGDSTLYADSVKGRFTISRDNANK

		NSIYLQMNSLRPEDTALYYCNKVPWGRYHPRNVYW GQGTQVTVSS
440.	01B06	EVQLVESGGGLVQPGRSLTLSCAASTNIFSISSPMGWY RQAPGKQRELVAIIHGdstlyADSVKGRFTISRDNak NSIYLQMNSLRPEDTALYYCNKVPWGEYHPRNVYW GQGTQVTVSS
441.	01C06	EVQLVESGGGLVQPGRSLTLSCAASTNIFSISSPMGWY RQAPGKQRELVAIIHGdstlyADSVKGRFTISRDNak NSIYLQMNSLRPEDTALYYCNKVPWGKYHPRNVYW GQGTQVTVSS
442.	01B08	EVQLVESGGGLVQPGRSLTLSCAASTNIESISPMGWY RQAPGKQRELVAIIHGSSTLYADSVKGRFTISRDNak NSIYLQMNSLRPEDTALYYCNKVPWGRYHPRNVYW GQGTQVTVSS
443.	01C02	EVQLVESGGGLVQPGRSLTLSCAASTNIESISPMGWY RQAPGKQRELVAIIHGNSTLYADSVKGRFTISRDNak NSIYLQMNSLRPEDTALYYCNKVPWGRYHPRNVYW GQGTQVTVSS
444.	01C10	EVQLVESGGGLVQPGRSLTLSCAASTNISSISPMGWY RQAPGKQRELVAIIHGFSTLYADSVKGRFTISRDNak NSIYLQMNSLRPEDTALYYCNKVPWGYHPRNVYW GQGTQVTVSS
445.	01F09	EVQLVESGGGLVQPGRSLTLSCAASTNISSISPMGWY RQAPGKQRELVAIIHGHSTLYADSVKGRFTISRDNak NSIYLQMNSLRPEDTALYYCNKVPWGRYHPRNVYW GQGTQVTVSS
446.	02D06	EVQLVESGGGLVQPGRSLTLSCAASTNISSISPMGWY RQAPGKQRELVAIIHGFSTVYADSVKGRFTISRDNak NSIYLQMNSLRPEDTALYYCNKVPWGRYHPRNVYW GQGTQVTVSS
447.	01A06	EVQLVESGGGLVQPGRSLTLSCAASTNIFSISSPMGWY RQAPGKQRELVAIIHGFSTVYADSVKGRFTISRDNak NSIYLQMNSLRPEDTALYYCNKVPWGDYHPRNVYW GQGTQVTVSS
448.	01C07	EVQLVESGGGLVQPGRSLTLSCAASTNIFSIYPMGWY RQAPGKQRELVAIIHGFSTYYADSVKGRFTISRDNak NSIYLQMNSLRPEDTALYYCNKVPWGSYHPRNVYW GQGTQVTVSS
449.	01G09	EVQLVESGGGLVQPGRSLTLSCAASTNIFNISPMGWY RQAPGKQRELVAIIHGFSTYYADSVKGRFTISRDNak NSIYLQMNSLRPEDTALYYCNKVPWGRYHPRNVYW GQGTQVTVSS
450.	01F05	EVQLVESGGGLVQPGRSLTLSCAASTNIFSSSPMGWY RQAPGKQRELVAIIHGFSTWYADSVKGRFTISRDNak KNSIYLQMNSLRPEDTALYYCNKVPWGRYHPRNVY WGQGTQVTVSS
451.	02B12	EVQLVESGGGLVQPGRSLTLSCAASTNISSISPMGWY RQAPGKQRELVAIIHGFDTLYADSVKGRFTISRDNak NSIYLQMNSLRPEDTALYYCNKVPWGDYHPRNVYW GQGTQVTVSS
452.	02G01	EVQLVESGGGLVQPGRSLTLSCAASTNIFSINPMGWY RQAPGKQRELVAIIHGFDTLYADSVKGRFTISRDNak

		NSIYLQMNSLRPEDTALYYCNKVPWGDYHPRNVSW GQGTQVTVSS
453.	01A09	EVQLVESGGGLVQPGRSLTLSCAASTNIF SITPMGWY RQAPGKQRELVA AIHGRSTLYADSVKGRFTISRDN AK NSIYLQMNSLRPEDTALYYCNKVPWGSYHPRNVYW GQGTQVTVSS
454.	01H05	EVQLVESGGGLVQPGRSLTLSCAASTNIF SITPMGWY RQAPGKQRELVA AIHGTSTLYADSVKGRFTISRDN AK NSIYLQMNSLRPEDTALYYCNKVPWGRYHPRNVYW GQGTQVTVSS
455.	02F06	EVQLVESGGGLVQPGRSLTLSCAASTNIF SITPMGWY RQAPGKQRELVA AIHGESTLYADSVKGRFTISRDN AK NSIYLQMNSLRPEDTALYYCNKVPWGRYHPRNVYW GQGTQVTVSS
456.	02G07	EVQLVESGGGLVQPGRSLTLSCAASTNIF SITPMGWY RQAPGKQRELVA AIHGESTLYADSVKGRFTISRDN AK NSIYLQMNSLRPEDTALYYCNKVPWGDYHPRDVYW GQGTQVTVSS
457.	01F07-M34Y	EVQLVESGGGLVQPGRSLTLSCAASTNIFSTSPYGWY RQAPGKQRELVA AIHGFSTIYADSVKGRFTISRDN AK NSIYLQMNSLRPEDTALYYCNKVPWGDYHPGNVYW GQGTQVTVSS
458.	01F01-M34G	EVQLVESGGGLVQPGRSLTLSCAASTNIFSTSPGGWY RQAPGKQRELVA AIHGFSTIYADSVKGRFTISRDN AK NSIYLQMNSLRPEDTALYYCNKVPWGDYHPGNVYW GQGTQVTVSS
459.	02G02-M34Y	EVQLVESGGGLVQPGRSLTLSCAASTNIF SITPYGWYR QAPGKQRELVA AIHGASTLYADSVKGRFTISRDN AKN SIYLQMNSLRPEDTALYYCNKVPWGDYHPGNVYW G QGTQVTVSS
460.	02G02-M34G	EVQLVESGGGLVQPGRSLTLSCAASTNIF SITPGGWYR QAPGKQRELVA AIHGASTLYADSVKGRFTISRDN AKN SIYLQMNSLRPEDTALYYCNKVPWGDYHPGNVYW G QGTQVTVSS
461.	F1	EVQLVESGGGLVQPGRSLTLSCAAS
462.	F1	EVQLVESGGGLVQPGRSLTLSCVAS
463.	F2	WYRQAPGKQRELVA
464.	F3	GRFTISRDN AKNSIYLQMNSLRPEDTALYYCNK
465.	F3	GRFTISRDN AKNSIYLQMNSLRPEDTALYYCNE
466.	F4	WGQGTQVTVSS

467.	F4	WGKGTQVTVSS
468.	Человеческий BCMA	MLQMAGQCSQNEYFDSLLHACIPCQLRCSNTPPLTC QRYCNASVTNSVKGTNAILWTCLGLSLIISLAVFVLM FLLRKINSEPLKDEFKNTGSGLLGMANIDLEKSRTGDE IILPRGLEYTVEECTCEDCIKSKPKVDSDFHCFPLPAME EGATILVTTKTNDYCKSLPAALSATEIEKSISAR
469.	Мышиный BCMA	MAQQCFHSEYFDSLLHACKPCHLRCSNPPATCQPYCD PSVTSSVKGTYYTVLWIFLGLTLVLSLALFTISFLLRKM NPEALKDEPQSPGQLDGSALDKADTELTRIRAGDDR IFPRSLEYTVEECTCEDCVKSKPKGDSDFHCFPLPAMEE GATILVTTKTGDYGGKSSVPTALQSVMGMEKPTHTR
470.	BCMA яванского макака	MLQMARQCSQNEYFDSLLHDCKPCQLRCSSTPPLTCQ RYCNASMTNSVKGMNAILWTCLGLSLIISLAVFVLT LLRKMSSSEPLKDEFKNTGSGLLGMANIDLEKGRTGDE IVLPRGLEYTVEECTCEDCIKNKPKVDSDFHCFPLPAME EGATILVTTKTNDYCNLSAALSATEIEKSISAR
471.	6×His метка	His-His-His-His-His-His

SEQ ID NO	Название конструкции	Последовательность
472.	Иллюстративная линкерная последовательность	(GS) _n
473.	Иллюстративная линкерная последовательность	(GGS) _n
474.	Иллюстративная линкерная последовательность	(GGGS) _n
475.	Иллюстративная линкерная последовательность	(GGSG) _n
476.	Иллюстративная линкерная последовательность	(GGSGG) _n
477.	Иллюстративная линкерная последовательность	(GGGGS) _n

SEQ ID NO	Название конструкции	Последовательность
478.	Иллюстративная линкерная последовательность	(GGGG)n
479.	Иллюстративная линкерная последовательность	(GGG)n
480.	Иллюстративная линкерная последовательность	(GGGS)4
481.	Иллюстративная линкерная последовательность	(GGGS)3
482.	Иллюстративная линкерная последовательность	LPETG
483.	Иллюстративная последовательность TriTAC BH2T	EVQLVESGGGLVQPGRSLTSCAASTNIFSI SPMGWYRQAPGKQRELVAAIHGFS TLYADSVKGRFTISRDN AKTTLYLQMNSLRPEDTAVYYCTIGG SLSVSSQGLTLVTVSSGGGGSGGG SEVQLVESGGGLVQP GGSLKLSCAASGFTFNKYAINWVRQ APGKGLEWVARI RSKYNNYATYYADQVKDRFTISR DDSKNTAYLQMN NLKTEDTAVYYCVRHANFGNSYISY WAYWGGQTLVTVSSGGGGSGGGG SQTVVVTP EPLTVSPGGTVTLTCASSTGAVTSG NYPNWVQKPGQAPRGLIGG TKFLVPGTPARFSGSLLGGKAALT LSGVQPEDEAEYYCTLWYSNRWV FGGGTKLTVLHHHHHH

SEQ ID NO	Название конструкции	Последовательность
484.	Иллюстративная последовательность TriTAC 01A01	EVQLVESGGGLVQPGRSLTLSCAASTDIFSISPMG WYRQAPGKQRELVAAIHGGSTLYADSVKGRFTIS RDNAKNSIYLQMNSLRPEDTALYYCNKVPWGDY HPRNVAWGQGTQVTVSSGGGGSGGGSEVQLVES GGGLVQPGNSLRLSCAASGFTFSKFGMSWVRQA PGKGLEWVSSISGSGRDTLYADSVKGRFTISRDN AKTTLYLQMNSLRPEDTAVYYCTIGGSLSVSSQG TLVTVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSL KLSCAASGFTFNKYAINWVRQAPGKGLEWVARI RSKYNNYATYYADQVKDRFTISRDDSKNTAYLQ MNNLKTEDTAVYYCVRHANFGNSYISYWAYWG QGTLVTVSSGGGGSGGGSGGGGSQTVVTQEPS LTVSPGGTVTLTCASSTGAVTSGNYPNWVQQKP GQAPRGLIGGTKFLVPGTPARFSGSLLGGKAALT LSGVQPEDEAEYYCTLWYSNRWVFGGGTKLTVL HHHHHH
485.	Иллюстративная последовательность TriTAC 02E09	EVQLVESGGGLVQPGRSLTLSCAASTNDFSISPMG WYRQAPGKQRELVAAIHGGSTLYADSVKGRFTIS RDNAKNSIYLQMNSLRPEDTALYYCNKVPWGDY HPRNVAWGQGTQVTVSSGGGGSGGGSEVQLVES GGGLVQPGNSLRLSCAASGFTFSKFGMSWVRQA PGKGLEWVSSISGSGRDTLYADSVKGRFTISRDN AKTTLYLQMNSLRPEDTAVYYCTIGGSLSVSSQG TLVTVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSL KLSCAASGFTFNKYAINWVRQAPGKGLEWVARI RSKYNNYATYYADQVKDRFTISRDDSKNTAYLQ MNNLKTEDTAVYYCVRHANFGNSYISYWAYWG QGTLVTVSSGGGGSGGGSGGGGSQTVVTQEPS LTVSPGGTVTLTCASSTGAVTSGNYPNWVQQKP GQAPRGLIGGTKFLVPGTPARFSGSLLGGKAALT LSGVQPEDEAEYYCTLWYSNRWVFGGGTKLTVL HHHHHH

SEQ ID NO	Название конструкции	Последовательность
486.	Иллюстративная последовательность TriTAC 01B03	EVQLVESGGGLVQPGRSLTLSCAASTNIFSKSPMG WYRQAPGKQRELVAAIHGKSTLYADSVKGRFTIS RDNAKNSIYLQMNSLRPEDTALYYCNKVPWGDY HPRNVVWGQGTQVTVSSGGGGSGGGSEVQLVES GGGLVQPGNSLRLSCAASGFTFSKFGMSWVRQA PGKGLEWVSSISGSGRDTLYADSVKGRFTISRDN AKTTLYLQMNSLRPEDTAVYYCTIGGSLSVSSQG TLVTVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSL KLSCAASGFTFNKYAINWVRQAPGKGLEWVARI RSKYNNYATYYADQVKDRFTISRDDSKNTAYLQ MNNLKTEDTAVYYCVRHANFGNSYISYWAYWG QGTLVTVSSGGGGSGGGSGGGGSQTVVTQEPS LTVSPGGTVTLTCASSTGAVTSGNYPNWVQQKP GQAPRGLIGGTKFLVPGTPARFSGSLLGGKAALT LSGVQPEDEAEYYCTLWYSNRWVFGGGTKLTVL HHHHHH
487.	Иллюстративная последовательность TriTAC 01B04	EVQLVESGGGLVQPGRSLTLSCAASTNDFSISPMG WYRQAPGKQRELVAAIHGKSTLYADSVKGRFTIS RDNAKNSIYLQMNSLRPEDTALYYCNKVPWGDY HPRNVKWGQGTQVTVSSGGGGSGGGSEVQLVES GGGLVQPGNSLRLSCAASGFTFSKFGMSWVRQA PGKGLEWVSSISGSGRDTLYADSVKGRFTISRDN AKTTLYLQMNSLRPEDTAVYYCTIGGSLSVSSQG TLVTVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSL KLSCAASGFTFNKYAINWVRQAPGKGLEWVARI RSKYNNYATYYADQVKDRFTISRDDSKNTAYLQ MNNLKTEDTAVYYCVRHANFGNSYISYWAYWG QGTLVTVSSGGGGSGGGSGGGGSQTVVTQEPS LTVSPGGTVTLTCASSTGAVTSGNYPNWVQQKP GQAPRGLIGGTKFLVPGTPARFSGSLLGGKAALT LSGVQPEDEAEYYCTLWYSNRWVFGGGTKLTVL HHHHHH

SEQ ID NO	Название конструкции	Последовательность
488.	Иллюстративная последовательность TriTAC 02H05	EVQLVESGGGLVQPGRSLTLSCAASTNQFSISPMG WYRQAPGKQRELVA AIHGKSTLYADSVKGRFTIS RDNAKNSIYLQMNSLRPEDTALYYCNKVPWGDY HPRNVVWGQGTQVTVSSGGGGSGGGSEVQLVES GGGLVQPGNSLRLSCAASGFTFSKFGMSWVRQA PGKGLEWVSSISGSGRDTLYADSVKGRFTISRDN AKTTLYLQMNSLRPEDTAVYYCTIGGSLSVSSQG TLVTVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSL KLSCAASGFTFNKYAINWVRQAPGKGLEWVARI RSKYNNYATYYADQVKDRFTISRDDSKNTAYLQ MNNLKTEDTAVYYCVRHANFGNSYISYWAYWG QGTLVTVSSGGGGSGGGSGGGGSQTVVTQEPS LTVSPGGTVTLTCASSTGAVTSGNYPNWVQQKP GQAPRGLIGGTKFLVPGTPARFSGSLLGGKAALT LSGVQPEDEAEYYCTLWYSNRWVFGGGTKLTVL HHHHHH
489.	Иллюстративная последовательность TriTAC 01A02	EVQLVESGGGLVQPGRSLTLSCAASTNIFSSSPMG WYRQAPGKQRELVA AINGFSTLYADSVKGRFTIS RDNAKNSIYLQMNSLRPEDTALYYCNKVPWGDY HPRNVHWGQGTQVTVSSGGGGSGGGSEVQLVES GGGLVQPGNSLRLSCAASGFTFSKFGMSWVRQA PGKGLEWVSSISGSGRDTLYADSVKGRFTISRDN AKTTLYLQMNSLRPEDTAVYYCTIGGSLSVSSQG TLVTVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSL KLSCAASGFTFNKYAINWVRQAPGKGLEWVARI RSKYNNYATYYADQVKDRFTISRDDSKNTAYLQ MNNLKTEDTAVYYCVRHANFGNSYISYWAYWG QGTLVTVSSGGGGSGGGSGGGGSQTVVTQEPS LTVSPGGTVTLTCASSTGAVTSGNYPNWVQQKP GQAPRGLIGGTKFLVPGTPARFSGSLLGGKAALT LSGVQPEDEAEYYCTLWYSNRWVFGGGTKLTVL HHHHHH

SEQ ID NO	Название конструкции	Последовательность
490.	Иллюстративная последовательность TriTAC 01A05	EVQLVESGGGLVQPGRSLTLSCAASTNIFSSSPMG WYRQAPGKQRELVAAIHGFSTLYADSVKGRFTIS RDNAKNSIYLQMNSLRPEDTALYYCNKVPWGDY HPRNVYWGGGTQVTVSSGGGGSGGGSEVQLVES GGGLVQPGNSLRLSCAASGFTFSKFGMSWVRQA PGKGLEWVSSISGSGRDTLYADSVKGRFTISRDN AKTTLYLQMNSLRPEDTAVYYCTIGGSLSVSSQG TLVTVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSL KLSCAASGFTFNKYAINWVRQAPGKGLEWVARI RSKYNNYATYYADQVKDRFTISRDDSKNTAYLQ MNNLKTEDTAVYYCVRHANFGNSYISYWAYWG QGTLVTVSSGGGGSGGGSGGGGSQTVVTQEPS LTVSPGGTVTLTCASSTGAVTSGNYPNWVQQKP GQAPRGLIGGTKFLVPGTPARFSGSLLGGKAALT LSGVQPEDEAEYYCTLWYSNRWVFGGGTKLTVL HHHHHH
491.	Иллюстративная последовательность TriTAC 01B12	EVQLVESGGGLVQPGRSLTLSCAASTNIFSTSPMG WYRQAPGKQRELVAAIHGFQTLYADSVKGRFTIS RDNAKNSIYLQMNSLRPEDTALYYCNKVPWGDY HPRNVVWGGGTQVTVSSGGGGSGGGSEVQLVES GGGLVQPGNSLRLSCAASGFTFSKFGMSWVRQA PGKGLEWVSSISGSGRDTLYADSVKGRFTISRDN AKTTLYLQMNSLRPEDTAVYYCTIGGSLSVSSQG TLVTVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSL KLSCAASGFTFNKYAINWVRQAPGKGLEWVARI RSKYNNYATYYADQVKDRFTISRDDSKNTAYLQ MNNLKTEDTAVYYCVRHANFGNSYISYWAYWG QGTLVTVSSGGGGSGGGSGGGGSQTVVTQEPS LTVSPGGTVTLTCASSTGAVTSGNYPNWVQQKP GQAPRGLIGGTKFLVPGTPARFSGSLLGGKAALT LSGVQPEDEAEYYCTLWYSNRWVFGGGTKLTVL HHHHHH

SEQ ID NO	Название конструкции	Последовательность
492.	Иллюстративная последовательность TriTAC 01G06	EVQLVESGGGLVQPGRSLTLSCAASTNIFSRSPMG WYRQAPGKQRELVAAIHGFTLYADSVKGRFTIS RDNAKNSIYLQMNSLRPEDTALYYCNKVPWGDY HPRNVLWGQGTQVTVSSGGGGSGGGSEVQLVES GGGLVQPGNSLRLSCAASGFTFSKFGMSWVRQA PGKGLEWVSSISGSGRDTLYADSVKGRFTISRDN AKTTLYLQMNSLRPEDTAVYYCTIGGSLSVSSQG TLVTVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSL KLSCAASGFTFNKYAINWVRQAPGKGLEWVARI RSKYNNYATYYADQVKDRFTISRDDSKNTAYLQ MNNLKTEDTAVYYCVRHANFGNSYISYWAYWG QGTLVTVSSGGGGSGGGSGGGGSQTVVTQEPS LTVSPGGTVTLTCASSTGAVTSGNYPNWVQQKP GQAPRGLIGGTKFLVPGTPARFSGSLLGGKAALT LSGVQPEDEAEYYCTLWYSNRWVFGGGTKLTVL HHHHHH
493.	Иллюстративная последовательность TriTAC 02C05	EVQLVESGGGLVQPGRSLTLSCAASTNIFSESPMG WYRQAPGKQRELVAAIHGFTTLYADSVKGRFTIS RDNAKNSIYLQMNSLRPEDTALYYCNKVPWGDY HPRNVTWGQGTQVTVSSGGGGSGGGSEVQLVES GGGLVQPGNSLRLSCAASGFTFSKFGMSWVRQA PGKGLEWVSSISGSGRDTLYADSVKGRFTISRDN AKTTLYLQMNSLRPEDTAVYYCTIGGSLSVSSQG TLVTVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSL KLSCAASGFTFNKYAINWVRQAPGKGLEWVARI RSKYNNYATYYADQVKDRFTISRDDSKNTAYLQ MNNLKTEDTAVYYCVRHANFGNSYISYWAYWG QGTLVTVSSGGGGSGGGSGGGGSQTVVTQEPS LTVSPGGTVTLTCASSTGAVTSGNYPNWVQQKP GQAPRGLIGGTKFLVPGTPARFSGSLLGGKAALT LSGVQPEDEAEYYCTLWYSNRWVFGGGTKLTVL HHHHHH

SEQ ID NO	Название конструкции	Последовательность
494.	Иллюстративная последовательность TriTAC 02G09	EVQLVESGGGLVQPGRSLTLSCAASTNIFSDSPMG WYRQAPGKQRELVA AIHGFSTLYADSVKGRFTIS RDNAKNSIYLQMNSLRPEDTALYYCNKVPWGDY HPRNVAWGQGTQVTVSSGGGGSGGGSEVQLVES GGGLVQPGNSLRLSCAASGFTFSKFGMSWVRQA PGKGLEWVSSISGSGRDTLYADSVKGRFTISRDN AKTTLYLQMNSLRPEDTAVYYCTIGGSLSVSSQG TLVTVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSL KLSCAASGFTFNKYAINWVRQAPGKGLEWVARI RSKYNNYATYYADQVKDRFTISRDDSKNTAYLQ MNNLKTEDTAVYYCVRHANFGNSYISYWAYWG QGTLVTVSSGGGGSGGGSGGGGSQTVVTQEPS LTVSPGGTVTLTCASSTGAVTSGNYPNWVQQKP GQAPRGLIGGTKFLVPGTPARFSGSLLGGKAALT LSGVQPEDEAEYYCTLWYSNRWVFGGGTKLTVL HHHHHH
495.	Иллюстративная последовательность TriTAC 01C08	EVQLVESGGGLVQPGRSLTLSCAASTNIFSNSPMG WYRQAPGKQRELVA AIHGGSTLYADSVKGRFTIS RDNAKNSIYLQMNSLRPEDTALYYCNKVPWGDY HPRNVHWGQGTQVTVSSGGGGSGGGSEVQLVES GGGLVQPGNSLRLSCAASGFTFSKFGMSWVRQA PGKGLEWVSSISGSGRDTLYADSVKGRFTISRDN AKTTLYLQMNSLRPEDTAVYYCTIGGSLSVSSQG TLVTVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSL KLSCAASGFTFNKYAINWVRQAPGKGLEWVARI RSKYNNYATYYADQVKDRFTISRDDSKNTAYLQ MNNLKTEDTAVYYCVRHANFGNSYISYWAYWG QGTLVTVSSGGGGSGGGSGGGGSQTVVTQEPS LTVSPGGTVTLTCASSTGAVTSGNYPNWVQQKP GQAPRGLIGGTKFLVPGTPARFSGSLLGGKAALT LSGVQPEDEAEYYCTLWYSNRWVFGGGTKLTVL HHHHHH

SEQ ID NO	Название конструкции	Последовательность
496.	Иллюстративная последовательность TriTAC 02B01	EVQLVESGGGLVQPGRSLTSCAASTNIFSNSPMG WYRQAPGKQRELVAAIHGRSTLYADSVKGRFTIS RDNAKNSIYLQMNSLRPEDTALYYCNKVPWGDY HPRNVMWGQGTQVTVSSGGGGSGGGSEVQLVE SGGGLVQPGNSLRLSCAASGFTFSKFGMSWVRQ APGKGLEWVSSISGSGRDTLYADSVKGRFTISR NAKTTLYLQMNSLRPEDTAVYYCTIGGSLSVSSQ GTLVTVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGLVQPGG SLKLSAASGFTFNKYAINWVRQAPGKGLEWVA RIRSKYNNYATYYADQVKDRFTISRDDSKNTAYL QMNNLKTEDTAVYYCVRHANFGNSYISYWAYW GQGTTLVTVSSGGGGSGGGSGGGGSQTVVTQEP SLTVSPGGTVTLTCASSTGAVTSGNYPNWVQKPK GQAPRGLIGGTKFLVPGTPARFSGSLLGGKAALT LSGVQPEDEAEYYCTLWYSNRWVFGGGTKLTVL HHHHHH
497.	Иллюстративная последовательность TriTAC 02E03	EVQLVESGGGLVQPGRSLTSCAASTNIFSNSPMG WYRQAPGKQRELVAAIHGPSTLYADSVKGRFTIS RDNAKNSIYLQMNSLRPEDTALYYCNKVPWGDY HPRNVTWGQGTQVTVSSGGGGSGGGSEVQLVES GGGLVQPGNSLRLSCAASGFTFSKFGMSWVRQA PGKGLEWVSSISGSGRDTLYADSVKGRFTISRDN AKTTLYLQMNSLRPEDTAVYYCTIGGSLSVSSQG TLVTVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSL KLSCAASGFTFNKYAINWVRQAPGKGLEWVARI RSKYNNYATYYADQVKDRFTISRDDSKNTAYLQ MNNLKTEDTAVYYCVRHANFGNSYISYWAYWG QGTLVTVSSGGGGSGGGSGGGGSQTVVTQEPS LTVSPGGTVTLTCASSTGAVTSGNYPNWVQKPK GQAPRGLIGGTKFLVPGTPARFSGSLLGGKAALT LSGVQPEDEAEYYCTLWYSNRWVFGGGTKLTVL HHHHHH

SEQ ID NO	Название конструкции	Последовательность
498.	Иллюстративная последовательность TriTAC 01D03	EVQLVESGGGLVQPGRSLTLSCAASTNIFSNSPMG WYRQAPGKQRELVA AIHGDSTLYADSVKGRFTIS RDNAKNSIYLQMNSLRPEDTALYYCNKVPWGDY HPRNVRWGQGTQVTVSSGGGGSGGGSEVQLVES GGGLVQPGNSLRLSCAASGFTFSKFGMSWVRQA PGKGLEWVSSISGSGRDTLYADSVKGRFTISRDN AKTTLYLQMNSLRPEDTAVYYCTIGGSLSVSSQG TLVTVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSL KLSCAASGFTFNKYAINWVRQAPGKGLEWVARI RSKYNNYATYYADQVKDRFTISRDDSKNTAYLQ MNNLKTEDTAVYYCVRHANFGNSYISYWAYWG QGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSQTVVTQEPS LTVSPGGTVTLTCASSTGAVTSGNYPNWVQQKP GQAPRGLIGGTKFLVPGTPARFSGSLLGGKAALT LSGVQPEDEAEYYCTLWYSNRWVFGGGTKLTVL HHHHHH
499.	Иллюстративная последовательность TriTAC 01D06	EVQLVESGGGLVQPGRSLTLSCAASTNIFSRSPMG WYRQAPGKQRELVA AIHGDSTLYADSVKGRFTIS RDNAKNSIYLQMNSLRPEDTALYYCNKVPWGDY HPRNVTWGQGTQVTVSSGGGGSGGGSEVQLVES GGGLVQPGNSLRLSCAASGFTFSKFGMSWVRQA PGKGLEWVSSISGSGRDTLYADSVKGRFTISRDN AKTTLYLQMNSLRPEDTAVYYCTIGGSLSVSSQG TLVTVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSL KLSCAASGFTFNKYAINWVRQAPGKGLEWVARI RSKYNNYATYYADQVKDRFTISRDDSKNTAYLQ MNNLKTEDTAVYYCVRHANFGNSYISYWAYWG QGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSQTVVTQEPS LTVSPGGTVTLTCASSTGAVTSGNYPNWVQQKP GQAPRGLIGGTKFLVPGTPARFSGSLLGGKAALT LSGVQPEDEAEYYCTLWYSNRWVFGGGTKLTVL HHHHHH

SEQ ID NO	Название конструкции	Последовательность
500.	Иллюстративная последовательность TriTAC 01H04	EVQLVESGGGLVQPGRSLTLSCAASTNIFSKSPMG WYRQAPGKQRELVAAIHGQSTLYADSVKGRFTIS RDNAKNSIYLQMNSLRPEDTALYYCNKVPWGDY HPRNVTWGQGTQVTVSSGGGGSGGGSEVQLVES GGGLVQPGNSLRLSCAASGFTFSKFGMSWVRQA PGKGLEWVSSISGSGRDTLYADSVKGRFTISRDN AKTTLYLQMNSLRPEDTAVYYCTIGGSLSVSSQG TLVTVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSL KLSCAASGFTFNKYAINWVRQAPGKGLEWVARI RSKYNNYATYYADQVKDRFTISRDDSKNTAYLQ MNNLKTEDTAVYYCVRHANFGNSYISYWAYWG QGTLVTVSSGGGGSGGGSGGGGSQTVVTQEPS LTVSPGGTVTLTCASSTGAVTSGNYPNWVQQKP GQAPRGLIGGTKFLVPGTPARFSGSLLGGKAALT LSGVQPEDEAEYYCTLWYSNRWVFGGGTKLTVL HHHHHH
501.	Иллюстративная последовательность TriTAC 02B07	EVQLVESGGGLVQPGRSLTLSCAASTNIFSSSPMG WYRQAPGKQRELVAAIHGHTLYADSVKGRFTIS RDNAKNSIYLQMNSLRPEDTALYYCNKVPWGDY HPRNVTWGQGTQVTVSSGGGGSGGGSEVQLVES GGGLVQPGNSLRLSCAASGFTFSKFGMSWVRQA PGKGLEWVSSISGSGRDTLYADSVKGRFTISRDN AKTTLYLQMNSLRPEDTAVYYCTIGGSLSVSSQG TLVTVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSL KLSCAASGFTFNKYAINWVRQAPGKGLEWVARI RSKYNNYATYYADQVKDRFTISRDDSKNTAYLQ MNNLKTEDTAVYYCVRHANFGNSYISYWAYWG QGTLVTVSSGGGGSGGGSGGGGSQTVVTQEPS LTVSPGGTVTLTCASSTGAVTSGNYPNWVQQKP GQAPRGLIGGTKFLVPGTPARFSGSLLGGKAALT LSGVQPEDEAEYYCTLWYSNRWVFGGGTKLTVL HHHHHH

SEQ ID NO	Название конструкции	Последовательность
502.	Иллюстративная последовательность TriTAC 01A08	EVQLVESGGGLVQPGRSLTLSCAASTNIFSSSPMG WYRQAPGKQRELVAAIHGESTLYADSVKGRFTIS RDNAKNSIYLQMNSLRPEDTALYYCNKVPWGDY HPRKVYWGQGTQVTVSSGGGGSGGGSEVQLVES GGGLVQPGNSLRLSCAASGFTFSKFGMSWVRQA PGKGLEWVSSISGSGRDTLYADSVKGRFTISRDN AKTTLYLQMNSLRPEDTAVYYCTIGGSLSVSSQG TLVTVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSL KLSCAASGFTFNKYAINWVRQAPGKGLEWVARI RSKYNNYATYYADQVKDRFTISRDDSKNTAYLQ MNNLKTEDTAVYYCVRHANFGNSYISYWAYWG QGTLVTVSSGGGGSGGGSGGGGSQTVVTQEPS LTVSPGGTVTLTCASSTGAVTSGNYPNWVQQKP GQAPRGLIGGTKFLVPGTPARFSGSLLGGKAALT LSGVQPEDEAEYYCTLWYSNRWVFGGGTKLTVL HHHHHH
503.	Иллюстративная последовательность TriTAC 01B07	EVQLVESGGGLVQPGRSLTLSCAASTNIFSRSPMG WYRQAPGKQRELVAAIHGNSTLYADSVKGRFTIS RDNAKNSIYLQMNSLRPEDTALYYCNKVPWGIY HPRNVYWGQGTQVTVSSGGGGSGGGSEVQLVES GGGLVQPGNSLRLSCAASGFTFSKFGMSWVRQA PGKGLEWVSSISGSGRDTLYADSVKGRFTISRDN AKTTLYLQMNSLRPEDTAVYYCTIGGSLSVSSQG TLVTVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSL KLSCAASGFTFNKYAINWVRQAPGKGLEWVARI RSKYNNYATYYADQVKDRFTISRDDSKNTAYLQ MNNLKTEDTAVYYCVRHANFGNSYISYWAYWG QGTLVTVSSGGGGSGGGSGGGGSQTVVTQEPS LTVSPGGTVTLTCASSTGAVTSGNYPNWVQQKP GQAPRGLIGGTKFLVPGTPARFSGSLLGGKAALT LSGVQPEDEAEYYCTLWYSNRWVFGGGTKLTVL HHHHHH

SEQ ID NO	Название конструкции	Последовательность
504.	Иллюстративная последовательность TriTAC 01F03	EVQLVESGGGLVQPGRSLTLSCAASTNIFSESPMG WYRQAPGKQRELVAAIHGNSTLYADSVKGRFTIS RDNAKNSIYLQMNSLRPEDTALYYCNKVPWGTY HPRNVYWGGGTQVTVSSGGGGSGGGSEVQLVES GGGLVQPGNSLRLSCAASGFTFSKFGMSWVRQA PGKGLEWVSSISGSGRDTLYADSVKGRFTISRDN AKTTLYLQMNSLRPEDTAVYYCTIGGSLSVSSQG TLVTVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSL KLSCAASGFTFNKYAINWVRQAPGKGLEWVARI RSKYNNYATYYADQVKDRFTISRDDSKNTAYLQ MNNLKTEDTAVYYCVRHANFGNSYISYWAYWG QGTLVTVSSGGGGSGGGSGGGGSQTVVTQEPS LTVSPGGTVTLTCASSTGAVTSGNYPNWVQQKP GQAPRGLIGGTKFLVPGTPARFSGSLLGGKAALT LSGVQPEDEAEYYCTLWYSNRWVFGGGTKLTVL HHHHHH
505.	Иллюстративная последовательность TriTAC 02F05	EVQLVESGGGLVQPGRSLTLSCAASTNIFSVSPMG WYRQAPGKQRELVAAIHGNSTLYADSVKGRFTIS RDNAKNSIYLQMNSLRPEDTALYYCNKVPWGKY HPRNVYWGGGTQVTVSSGGGGSGGGSEVQLVES GGGLVQPGNSLRLSCAASGFTFSKFGMSWVRQA PGKGLEWVSSISGSGRDTLYADSVKGRFTISRDN AKTTLYLQMNSLRPEDTAVYYCTIGGSLSVSSQG TLVTVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSL KLSCAASGFTFNKYAINWVRQAPGKGLEWVARI RSKYNNYATYYADQVKDRFTISRDDSKNTAYLQ MNNLKTEDTAVYYCVRHANFGNSYISYWAYWG QGTLVTVSSGGGGSGGGSGGGGSQTVVTQEPS LTVSPGGTVTLTCASSTGAVTSGNYPNWVQQKP GQAPRGLIGGTKFLVPGTPARFSGSLLGGKAALT LSGVQPEDEAEYYCTLWYSNRWVFGGGTKLTVL HHHHHH

SEQ ID NO	Название конструкции	Последовательность
506.	Иллюстративная последовательность TriTAC 02H04	EVQLVESGGGLVQPGRSLTLSCAASTNIFSVSPMG WYRQAPGKQRELVA AIHGNSTLYADSVKGRFTIS RDNAKNSIYLQMNSLRPEDTALYYCNKVPWGDY HPRNVYWGGGTQVTVSSGGGGSGGGSEVQLVES GGGLVQPGNSLRLSCAASGFTFSKFGMSWVRQA PGKGLEWVSSISGSGRDTLYADSVKGRFTISRDN AKTTLYLQMNSLRPEDTAVYYCTIGGSLSVSSQG TLVTVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSL KLSCAASGFTFNKYAINWVRQAPGKGLEWVARI RSKYNNYATYYADQVKDRFTISRDDSKNTAYLQ MNNLKTEDTAVYYCVRHANFGNSYISYWAYWG QGTLVTVSSGGGGSGGGSGGGGSQTVVTQEPS LTVSPGGTVTLTCASSTGAVTSGNYPNWVQQKP GQAPRGLIGGTKFLVPGTPARFSGSLLGGKAALT LSGVQPEDEAEYYCTLWYSNRWVFGGGTKLTVL HHHHHH
507.	Иллюстративная последовательность TriTAC 02A07	EVQLVESGGGLVQPGRSLTLSCAASTNIFSKSPMG WYRQAPGKQRELVA AIHGNSTLYADSVKGRFTIS RDNAKNSIYLQMNSLRPEDTALYYCNKVPWGDY HPREVYWGQGTQVTVSSGGGGSGGGSEVQLVES GGGLVQPGNSLRLSCAASGFTFSKFGMSWVRQA PGKGLEWVSSISGSGRDTLYADSVKGRFTISRDN AKTTLYLQMNSLRPEDTAVYYCTIGGSLSVSSQG TLVTVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSL KLSCAASGFTFNKYAINWVRQAPGKGLEWVARI RSKYNNYATYYADQVKDRFTISRDDSKNTAYLQ MNNLKTEDTAVYYCVRHANFGNSYISYWAYWG QGTLVTVSSGGGGSGGGSGGGGSQTVVTQEPS LTVSPGGTVTLTCASSTGAVTSGNYPNWVQQKP GQAPRGLIGGTKFLVPGTPARFSGSLLGGKAALT LSGVQPEDEAEYYCTLWYSNRWVFGGGTKLTVL HHHHHH

SEQ ID NO	Название конструкции	Последовательность
508.	Иллюстративная последовательность TriTAC 01D05	EVQLVESGGGLVQPGRSLTLSCAASTNIFSDSPMG WYRQAPGKQRELVAAIHGTSTLYADSVKGRFTIS RDNAKNSIYLQMNSLRPEDTALYYCNKVPWGDY HPRNVYWGGGTQVTVSSGGGGSGGGSEVQLVES GGGLVQPGNSLRLSCAASGFTFSKFGMSWVRQA PGKGLEWVSSISGSGRDTLYADSVKGRFTISRDN AKTTLYLQMNSLRPEDTAVYYCTIGGSLSVSSQG TLVTVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSL KLSCAASGFTFNKYAINWVRQAPGKGLEWVARI RSKYNNYATYYADQVKDRFTISRDDSKNTAYLQ MNNLKTEDTAVYYCVRHANFGNSYISYWAYWG QGTLVTVSSGGGGSGGGSGGGGSQTVVTQEPS LTVSPGGTVTLTCASSTGAVTSGNYPNWVQQKP GQAPRGLIGGTKFLVPGTPARFSGSLLGGKAALT LSGVQPEDEAEYYCTLWYSNRWVFGGGTKLTVL HHHHHH
509.	Иллюстративная последовательность TriTAC 01E05	EVQLVESGGGLVQPGRSLTLSCAASTNIFSRSPMG WYRQAPGKQRELVAAIHGTSTLYADSVKGRFTIS RDNAKNSIYLQMNSLRPEDTALYYCNKVPWGKY HPRNVYWGGGTQVTVSSGGGGSGGGSEVQLVES GGGLVQPGNSLRLSCAASGFTFSKFGMSWVRQA PGKGLEWVSSISGSGRDTLYADSVKGRFTISRDN AKTTLYLQMNSLRPEDTAVYYCTIGGSLSVSSQG TLVTVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSL KLSCAASGFTFNKYAINWVRQAPGKGLEWVARI RSKYNNYATYYADQVKDRFTISRDDSKNTAYLQ MNNLKTEDTAVYYCVRHANFGNSYISYWAYWG QGTLVTVSSGGGGSGGGSGGGGSQTVVTQEPS LTVSPGGTVTLTCASSTGAVTSGNYPNWVQQKP GQAPRGLIGGTKFLVPGTPARFSGSLLGGKAALT LSGVQPEDEAEYYCTLWYSNRWVFGGGTKLTVL HHHHHH

SEQ ID NO	Название конструкции	Последовательность
510.	Иллюстративная последовательность TriTAC 01F02	EVQLVESGGGLVQPGRSLTLSCAASTNIFSHSPMG WYRQAPGKQRELVAAIHGTSTLYADSVKGRFTIS RDNAKNSIYLQMNSLRPEDTALYYCNKVPWGRY HPRNVYWGGGTQVTVSSGGGGSGGGSEVQLVES GGGLVQPGNSLRLSCAASGFTFSKFGMSWVRQA PGKGLEWVSSISGSGRDTLYADSVKGRFTISRDN AKTTLYLQMNSLRPEDTAVYYCTIGGSLSVSSQG TLVTVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSL KLSCAASGFTFNKYAINWVRQAPGKGLEWVARI RSKYNNYATYYADQVKDRFTISRDDSKNTAYLQ MNNLKTEDTAVYYCVRHANFGNSYISYWAYWG QGTLVTVSSGGGGSGGGSGGGGSQTVVTQEPS LTVSPGGTVTLTCASSTGAVTSGNYPNWVQQKP GQAPRGLIGGTKFLVPGTPARFSGSLLGGKAALT LSGVQPEDEAEYYCTLWYSNRWVFGGGTKLTVL HHHHHH
511.	Иллюстративная последовательность TriTAC 02C06	EVQLVESGGGLVQPGRSLTLSCAASTNIFSTSPMG WYRQAPGKQRELVAAIHGTSTLYADSVKGRFTIS RDNAKNSIYLQMNSLRPEDTALYYCNKVPWGDY HPGNVYWGGGTQVTVSSGGGGSGGGSEVQLVES GGGLVQPGNSLRLSCAASGFTFSKFGMSWVRQA PGKGLEWVSSISGSGRDTLYADSVKGRFTISRDN AKTTLYLQMNSLRPEDTAVYYCTIGGSLSVSSQG TLVTVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSL KLSCAASGFTFNKYAINWVRQAPGKGLEWVARI RSKYNNYATYYADQVKDRFTISRDDSKNTAYLQ MNNLKTEDTAVYYCVRHANFGNSYISYWAYWG QGTLVTVSSGGGGSGGGSGGGGSQTVVTQEPS LTVSPGGTVTLTCASSTGAVTSGNYPNWVQQKP GQAPRGLIGGTKFLVPGTPARFSGSLLGGKAALT LSGVQPEDEAEYYCTLWYSNRWVFGGGTKLTVL HHHHHH

SEQ ID NO	Название конструкции	Последовательность
512.	Иллюстративная последовательность TriTAC 02F11	EVQLVESGGGLVQPGRSLTSCAASTNIFSTSPMG WYRQAPGKQRELVAAIHGTSTLYADSVKGRFTIS RDNAKNSIYLQMNSLRPEDTALYYCNKVPWGDY HPRNVQWGQGTQVTVSSGGGGSGGGSEVQLVES GGGLVQPGNSLRLSCAASGFTFSKFGMSWVRQA PGKGLEWVSSISGSGRDTLYADSVKGRFTISRDN AKTTLYLQMNSLRPEDTAVYYCTIGGSLSVSSQG TLVTVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSL KLSCAASGFTFNKYAINWVRQAPGKGLEWVARI RSKYNNYATYYADQVKDRFTISRDDSKNTAYLQ MNNLKTEDTAVYYCVRHANFGNSYISYWAYWG QGTLVTVSSGGGGSGGGSGGGGSQTVVTQEPS LTVSPGGTVTLTCASSTGAVTSGNYPNWVQQKP GQAPRGLIGGTKFLVPGTPARFSGSLLGGKAALT LSGVQPEDEAEYYCTLWYSNRWVFGGGTKLTVL HHHHHH
513.	Иллюстративная последовательность TriTAC 01E06	EVQLVESGGGLVQPGRSLTSCAASTNIFSLSPMG WYRQAPGKQRELVAAIHGDSTLYADSVKGRFTIS RDNAKNSIYLQMNSLRPEDTALYYCNKVPWGDY HPRNVYWGQGTQVTVSSGGGGSGGGSEVQLVES GGGLVQPGNSLRLSCAASGFTFSKFGMSWVRQA PGKGLEWVSSISGSGRDTLYADSVKGRFTISRDN AKTTLYLQMNSLRPEDTAVYYCTIGGSLSVSSQG TLVTVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSL KLSCAASGFTFNKYAINWVRQAPGKGLEWVARI RSKYNNYATYYADQVKDRFTISRDDSKNTAYLQ MNNLKTEDTAVYYCVRHANFGNSYISYWAYWG QGTLVTVSSGGGGSGGGSGGGGSQTVVTQEPS LTVSPGGTVTLTCASSTGAVTSGNYPNWVQQKP GQAPRGLIGGTKFLVPGTPARFSGSLLGGKAALT LSGVQPEDEAEYYCTLWYSNRWVFGGGTKLTVL HHHHHH

SEQ ID NO	Название конструкции	Последовательность
514.	Иллюстративная последовательность TriTAC 01A03	EVQLVESGGGLVQPGRSLTLSCAASTNIFSISPPG WYRQAPGKQRELVAAIHGSSSTLYADSVKGRFTIS RDNAKNSIYLQMNSLRPEDTALYYCNKVPWGDY HPRNVYWGGGTQVTVSSGGGGSGGGSEVQLVES GGGLVQPGNSLRLSCAASGFTFSKFGMSWVRQA PGKGLEWVSSISGSGRDTLYADSVKGRFTISRDN AKTTLYLQMNSLRPEDTAVYYCTIGGSLSVSSQG TLVTVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSL KLSCAASGFTFNKYAINWVRQAPGKGLEWVARI RSKYNNYATYYADQVKDRFTISRDDSKNTAYLQ MNLKTEDTAVYYCVRHANFGNSYISYWAYWG QGTLVTVSSGGGGSGGGSGGGGSQTVVTQEPS LTVSPGGTVTLTCASSTGAVTSGNYPNWVQQKP GQAPRGLIGGTKFLVPGTPARFSGSLLGGKAALT LSGVQPEDEAEYYCTLWYSNRWVFGGGTKLTVL HHHHHH
515.	Иллюстративная последовательность TriTAC 02A11	EVQLVESGGGLVQPGRSLTLSCAASTNHFSISPMG WYRQAPGKQRELVAAIHGSSSTLYADSVKGRFTIS RDNAKNSIYLQMNSLRPEDTALYYCNKVPWGDY HPRVVYWGGGTQVTVSSGGGGSGGGSEVQLVES GGGLVQPGNSLRLSCAASGFTFSKFGMSWVRQA PGKGLEWVSSISGSGRDTLYADSVKGRFTISRDN AKTTLYLQMNSLRPEDTAVYYCTIGGSLSVSSQG TLVTVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSL KLSCAASGFTFNKYAINWVRQAPGKGLEWVARI RSKYNNYATYYADQVKDRFTISRDDSKNTAYLQ MNLKTEDTAVYYCVRHANFGNSYISYWAYWG QGTLVTVSSGGGGSGGGSGGGGSQTVVTQEPS LTVSPGGTVTLTCASSTGAVTSGNYPNWVQQKP GQAPRGLIGGTKFLVPGTPARFSGSLLGGKAALT LSGVQPEDEAEYYCTLWYSNRWVFGGGTKLTVL HHHHHH

SEQ ID NO	Название конструкции	Последовательность
516.	Иллюстративная последовательность TriTAC 01D07	EVQLVESGGGLVQPGRSLTLSCAASTNIFASPMG WYRQAPGKQRELVAAIHGSSSTLYADSVKGRFTIS RDNAKNSIYLQMNSLRPEDTALYYCNKVPWGDY HPRNVN WGQGTQVTVSSGGGGSGGGSEVQLVES GGGLVQPGNSLRLSCAASGFTFSKFGMSWVRQA PGKGLEWVSSISGSGRDTLYADSVKGRFTISRDN AKTTLYLQMNSLRPEDTAVYYCTIGGSLSVSSQG TLVTVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSL KLSCAASGFTFNKYAINWVRQAPGKGLEWVARI RSKYNNYATYYADQVKDRFTISRDDSKNTAYLQ MNNLKTEDTAVYYCVRHANFGNSYISYWAYWG QGTLVTVSSGGGGSGGGSGGGGSQTVVTQEPS LTVSPGGTVTLTCASSTGAVTSGNYPNWVQQKP GQAPRGLIGGTKFLVPGTPARFSGSLLGGKAALT LSGVQPEDEAEYYCTLWYSNRWVFGGGTKLTVL HHHHHH
517.	Иллюстративная последовательность TriTAC 01D10	EVQLVESGGGLVQPGRSLTLSCAASTNIFASPMG WYRQAPGKQRELVAAIHGSSSTLYADSVKGRFTIS RDNAKNSIYLQMNSLRPEDTALYYCNKVPWGRY HPRNVYWGQGTQVTVSSGGGGSGGGSEVQLVES GGGLVQPGNSLRLSCAASGFTFSKFGMSWVRQA PGKGLEWVSSISGSGRDTLYADSVKGRFTISRDN AKTTLYLQMNSLRPEDTAVYYCTIGGSLSVSSQG TLVTVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSL KLSCAASGFTFNKYAINWVRQAPGKGLEWVARI RSKYNNYATYYADQVKDRFTISRDDSKNTAYLQ MNNLKTEDTAVYYCVRHANFGNSYISYWAYWG QGTLVTVSSGGGGSGGGSGGGGSQTVVTQEPS LTVSPGGTVTLTCASSTGAVTSGNYPNWVQQKP GQAPRGLIGGTKFLVPGTPARFSGSLLGGKAALT LSGVQPEDEAEYYCTLWYSNRWVFGGGTKLTVL HHHHHH

SEQ ID NO	Название конструкции	Последовательность
518.	Иллюстративная последовательность TriTAC 01A07	EVQLVESGGGLVQPGRSLTLSCAASTNISSISPMG WYRQAPGKQRELVAAIHGTSTLYADSVKGRFTIS RDNAKNSIYLQMNSLRPEDTALYYCNKVPWGDY HPGNVYWGQGTQVTVSSGGGGSGGGSEVQLVES GGGLVQPGNSLRLSCAASGFTFSKFGMSWVRQA PGKGLEWVSSISGSGRDTLYADSVKGRFTISRDN AKTTLYLQMNSLRPEDTAVYYCTIGGSLSVSSQG TLVTVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSL KLSCAASGFTFNKYAINWVRQAPGKGLEWVARI RSKYNNYATYYADQVKDRFTISRDDSKNTAYLQ MNNLKTEDTAVYYCVRHANFGNSYISYWAYWG QGTLVTVSSGGGGSGGGSGGGGSQTVVTQEPS LTVSPGGTVTLTCASSTGAVTSGNYPNWVQQKP GQAPRGLIGGTKFLVPGTPARFSGSLLGGKAALT LSGVQPEDEAEYYCTLWYSNRWVFGGGTKLTVL HHHHHH
519.	Иллюстративная последовательность TriTAC 02F12	EVQLVESGGGLVQPGRSLTLSCAASTNIESISPMG WYRQAPGKQRELVAAIHGTSTLYADSVKGRFTIS RDNAKNSIYLQMNSLRPEDTALYYCNKVPWGDY HPGNVYWGQGTQVTVSSGGGGSGGGSEVQLVES GGGLVQPGNSLRLSCAASGFTFSKFGMSWVRQA PGKGLEWVSSISGSGRDTLYADSVKGRFTISRDN AKTTLYLQMNSLRPEDTAVYYCTIGGSLSVSSQG TLVTVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSL KLSCAASGFTFNKYAINWVRQAPGKGLEWVARI RSKYNNYATYYADQVKDRFTISRDDSKNTAYLQ MNNLKTEDTAVYYCVRHANFGNSYISYWAYWG QGTLVTVSSGGGGSGGGSGGGGSQTVVTQEPS LTVSPGGTVTLTCASSTGAVTSGNYPNWVQQKP GQAPRGLIGGTKFLVPGTPARFSGSLLGGKAALT LSGVQPEDEAEYYCTLWYSNRWVFGGGTKLTVL HHHHHH

SEQ ID NO	Название конструкции	Последовательность
520.	Иллюстративная последовательность TriTAC 02B05	EVQLVESGGGLVQPGRSLTLSCAASTNIFSI SPYG WYRQAPGKQRELVA AIHGTSTLYADSVKGRFTIS RDNAKNSIYLQMNSLRPEDTALYYCNKVPWGDY HPGNVYWGQGTQVTVSSGGGGSGGGSEVQLVES GGGLVQPGNSLRLSCAASGFTFSKFGMSWVRQA PGKGLEWVSSISGSGRDTLYADSVKGRFTISRDN AKTTLYLQMNSLRPEDTAVYYCTIGGSLSVSSQG TLVTVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSL KLSCAASGFTFNKYAINWVRQAPGKGLEWVARI RSKYNNYATYYADQVKDRFTISRDDSKNTAYLQ MNNLKTEDTAVYYCVRHANFGNSYISYWAYWG QGTLVTVSSGGGGSGGGSGGGGSQTVVTQEPS LTVSPGGTVTLTCASSTGAVTSGNYPNWVQQKP GQAPRGLIGGTKFLVPGTPARFSGSLLGGKAALT LSGVQPEDEAEYYCTLWYSNRWVFGGGTKLTVL HHHHHH
521.	Иллюстративная последовательность TriTAC 01E04	EVQLVESGGGLVQPGRSLTLSCAASTNIASISPMG WYRQAPGKQRELVA AIHGTSTLYADSVKGRFTIS RDNAKNSIYLQMNSLRPEDTALYYCNKVPWGDY HPGNVYWGQGTQVTVSSGGGGSGGGSEVQLVES GGGLVQPGNSLRLSCAASGFTFSKFGMSWVRQA PGKGLEWVSSISGSGRDTLYADSVKGRFTISRDN AKTTLYLQMNSLRPEDTAVYYCTIGGSLSVSSQG TLVTVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSL KLSCAASGFTFNKYAINWVRQAPGKGLEWVARI RSKYNNYATYYADQVKDRFTISRDDSKNTAYLQ MNNLKTEDTAVYYCVRHANFGNSYISYWAYWG QGTLVTVSSGGGGSGGGSGGGGSQTVVTQEPS LTVSPGGTVTLTCASSTGAVTSGNYPNWVQQKP GQAPRGLIGGTKFLVPGTPARFSGSLLGGKAALT LSGVQPEDEAEYYCTLWYSNRWVFGGGTKLTVL HHHHHH

SEQ ID NO	Название конструкции	Последовательность
522.	Иллюстративная последовательность TriTAC 02A05	EVQLVESGGGLVQPGRSLTLSCAASTNIAISIPMG WYRQAPGKQRELVAAIHGKSTLYADSVKGRFTIS RDNAKNSIYLQMNSLRPEDTALYYCNKVPWGDY HPGNVYWGQGTQVTVSSGGGGSGGGSEVQLVES GGGLVQPGNSLRLSCAASGFTFSKFGMSWVRQA PGKGLEWVSSISGSGRDTLYADSVKGRFTISRDN AKTTLYLQMNSLRPEDTAVYYCTIGGSLSVSSQG TLVTVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSL KLSCAASGFTFNKYAINWVRQAPGKGLEWVARI RSKYNNYATYYADQVKDRFTISRDDSKNTAYLQ MNNLKTEDTAVYYCVRHANFGNSYISYWAYWG QGTLVTVSSGGGGSGGGSGGGGSQTVVTQEPS LTVSPGGTVTLTCASSTGAVTSGNYPNWVQQKP GQAPRGLIGGTKFLVPGTPARFSGSLLGGKAALT LSGVQPEDEAEYYCTLWYSNRWVFGGGTKLTVL HHHHHH
523.	Иллюстративная последовательность TriTAC 02C03	EVQLVESGGGLVQPGRSLTLSCAASTNIAISIPMG WYRQAPGKQRELVAAIHGSSTLYADSVKGRFTIS RDNAKNSIYLQMNSLRPEDTALYYCNKVPWGDY HPGNVYWGQGTQVTVSSGGGGSGGGSEVQLVES GGGLVQPGNSLRLSCAASGFTFSKFGMSWVRQA PGKGLEWVSSISGSGRDTLYADSVKGRFTISRDN AKTTLYLQMNSLRPEDTAVYYCTIGGSLSVSSQG TLVTVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSL KLSCAASGFTFNKYAINWVRQAPGKGLEWVARI RSKYNNYATYYADQVKDRFTISRDDSKNTAYLQ MNNLKTEDTAVYYCVRHANFGNSYISYWAYWG QGTLVTVSSGGGGSGGGSGGGGSQTVVTQEPS LTVSPGGTVTLTCASSTGAVTSGNYPNWVQQKP GQAPRGLIGGTKFLVPGTPARFSGSLLGGKAALT LSGVQPEDEAEYYCTLWYSNRWVFGGGTKLTVL HHHHHH

SEQ ID NO	Название конструкции	Последовательность
524.	Иллюстративная последовательность TriTAC 01E03	EVQLVESGGGLVQPGRSLTLSCAASTNITSISPMG WYRQAPGKQRELVAAIHGDSTLYADSVKGRFTIS RDNAKNSIYLQMNSLRPEDTALYYCNKVPWGDY HPGNVYWGQGTQVTVSSGGGGSGGGSEVQLVES GGGLVQPGNSLRLSCAASGFTFSKFGMSWVRQA PGKGLEWVSSISGSGRDTLYADSVKGRFTISRDN AKTTLYLQMNSLRPEDTAVYYCTIGGSLSVSSQG TLVTVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSL KLSCAASGFTFNKYAINWVRQAPGKGLEWVARI RSKYNNYATYYADQVKDRFTISRDDSKNTAYLQ MNNLKTEDTAVYYCVRHANFGNSYISYWAYWG QGTLVTVSSGGGGSGGGSGGGGSQTVVTQEPS LTVSPGGTVTLTCASSTGAVTSGNYPNWVQQKP GQAPRGLIGGTKFLVPGTPARFSGSLLGGKAALT LSGVQPEDEAEYYCTLWYSNRWVFGGGTKLTVL HHHHHH
525.	Иллюстративная последовательность TriTAC 01H09	EVQLVESGGGLVQPGRSLTLSCAASTNIMSISPMG WYRQAPGKQRELVAAIHGNSTLYADSVKGRFTIS RDNAKNSIYLQMNSLRPEDTALYYCNKVPWGDY HPGNVYWGQGTQVTVSSGGGGSGGGSEVQLVES GGGLVQPGNSLRLSCAASGFTFSKFGMSWVRQA PGKGLEWVSSISGSGRDTLYADSVKGRFTISRDN AKTTLYLQMNSLRPEDTAVYYCTIGGSLSVSSQG TLVTVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSL KLSCAASGFTFNKYAINWVRQAPGKGLEWVARI RSKYNNYATYYADQVKDRFTISRDDSKNTAYLQ MNNLKTEDTAVYYCVRHANFGNSYISYWAYWG QGTLVTVSSGGGGSGGGSGGGGSQTVVTQEPS LTVSPGGTVTLTCASSTGAVTSGNYPNWVQQKP GQAPRGLIGGTKFLVPGTPARFSGSLLGGKAALT LSGVQPEDEAEYYCTLWYSNRWVFGGGTKLTVL HHHHHH

SEQ ID NO	Название конструкции	Последовательность
526.	Иллюстративная последовательность TriTAC 02G05	EVQLVESGGGLVQPGRSLTLSCAASTNITSISPMG WYRQAPGKQRELVA AIHGNSTLYADSVKGRFTIS RDNAKNSIYLQMNSLRPEDTALYYCNKVPWGDY HPGNVYWGQGTQVTVSSGGGGSGGGSEVQLVES GGGLVQPGNSLRLSCAASGFTFSKFGMSWVRQA PGKGLEWVSSISGSGRDTLYADSVKGRFTISRDN AKTTLYLQMNSLRPEDTAVYYCTIGGSLSVSSQG TLVTVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSL KLSCAASGFTFNKYAINWVRQAPGKGLEWVARI RSKYNNYATYYADQVKDRFTISRDDSKNTAYLQ MNNLKTEDTAVYYCVRHANFGNSYISYWAYWG QGTLVTVSSGGGGSGGGSGGGGSQTVVTQEPS LTVSPGGTVTLTCASSTGAVTSGNYPNWVQQKP GQAPRGLIGGTKFLVPGTPARFSGSLLGGKAALT LSGVQPEDEAEYYCTLWYSNRWVFGGGTKLTVL HHHHHH
527.	Иллюстративная последовательность TriTAC 01C01	EVQLVESGGGLVQPGRSLTLSCAASTNIVSISPMG WYRQAPGKQRELVA AIHGHSTLYADSVKGRFTIS RDNAKNSIYLQMNSLRPEDTALYYCNKVPWGDY HPGNVYWGQGTQVTVSSGGGGSGGGSEVQLVES GGGLVQPGNSLRLSCAASGFTFSKFGMSWVRQA PGKGLEWVSSISGSGRDTLYADSVKGRFTISRDN AKTTLYLQMNSLRPEDTAVYYCTIGGSLSVSSQG TLVTVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSL KLSCAASGFTFNKYAINWVRQAPGKGLEWVARI RSKYNNYATYYADQVKDRFTISRDDSKNTAYLQ MNNLKTEDTAVYYCVRHANFGNSYISYWAYWG QGTLVTVSSGGGGSGGGSGGGGSQTVVTQEPS LTVSPGGTVTLTCASSTGAVTSGNYPNWVQQKP GQAPRGLIGGTKFLVPGTPARFSGSLLGGKAALT LSGVQPEDEAEYYCTLWYSNRWVFGGGTKLTVL HHHHHH

SEQ ID NO	Название конструкции	Последовательность
528.	Иллюстративная последовательность TriTAC 01D02	EVQLVESGGGLVQPGRSLTLSCAASTNIVSISPMG WYRQAPGKQRELVAAIHGKSTLYADSVKGRFTIS RDNAKNSIYLQMNSLRPEDTALYYCNKVPWGDY HPGNVYWGQGTQVTVSSGGGGSGGGSEVQLVES GGGLVQPGNSLRLSCAASGFTFSKFGMSWVRQA PGKGLEWVSSISGSGRDTLYADSVKGRFTISRDN AKTTLYLQMNSLRPEDTAVYYCTIGGSLSVSSQG TLVTVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSL KLSCAASGFTFNKYAINWVRQAPGKGLEWVARI RSKYNNYATYYADQVKDRFTISRDDSKNTAYLQ MNLKTEDTAVYYCVRHANFGNSYISYWAYWG QGTLVTVSSGGGGSGGGSGGGGSQTVVTQEPS LTVSPGGTVTLTCASSTGAVTSGNYPNWVQQK GQAPRGLIGGTKFLVPGTPARFSGSLLGGKAALT LSGVQPEDEAEYYCTLWYSNRWVFGGGTKLTVL HHHHHH
529.	Иллюстративная последовательность TriTAC 02D09	EVQLVESGGGLVQPGRSLTLSCAASTNVVSISPM GWYRQAPGKQRELVAAIHGKSTLYADSVKGRFT ISRDNAKNSIYLQMNSLRPEDTALYYCNKVPWG DYHPNNVYWGQGTQVTVSSGGGGSGGGSEVQL VESGGGLVQPGNSLRLSCAASGFTFSKFGMSWVR QAPGKGLEWVSSISGSGRDTLYADSVKGRFTISR DNAKTTLYLQMNSLRPEDTAVYYCTIGGSLSVSS QGTLVTVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGLVQPG GSLKLSCAASGFTFNKYAINWVRQAPGKGLEWV ARIRSKYNNYATYYADQVKDRFTISRDDSKNTAY LQMNNLKTEDTAVYYCVRHANFGNSYISYWAY WGQGTTLVTVSSGGGGSGGGSGGGGSQTVVTQE PSLTVSPGGTVTLTCASSTGAVTSGNYPNWVQQK PGQAPRGLIGGTKFLVPGTPARFSGSLLGGKAALT LSGVQPEDEAEYYCTLWYSNRWVFGGGTKLTVL HHHHHH

SEQ ID NO	Название конструкции	Последовательность
530.	Иллюстративная последовательность TriTAC 02C01	EVQLVESGGGLVQPGRSLTLSCAASTNIISISPMG WYRQAPGKQRELVAAIHGASTLYADSVKGRFTIS RDNAKNSIYLQMNSLRPEDTALYYCNKVPWGDY HPGNVYWGQGTQVTVSSGGGGSGGGSEVQLVES GGGLVQPGNSLRLSCAASGFTFSKFGMSWVRQA PGKGLEWVSSISGSGRDTLYADSVKGRFTISRDN AKTTLYLQMNSLRPEDTAVYYCTIGGSLSVSSQG TLVTVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSL KLSCAASGFTFNKYAINWVRQAPGKGLEWVARI RSKYNNYATYYADQVKDRFTISRDDSKNTAYLQ MNNLKTEDTAVYYCVRHANFGNSYISYWAYWG QGTLVTVSSGGGGSGGGSGGGGSQTVVTQEPS LTVSPGGTVTLTCASSTGAVTSGNYPNWVQQKP GQAPRGLIGGTKFLVPGTPARFSGSLLGGKAALT LSGVQPEDEAEYYCTLWYSNRWVFGGGTKLTVL HHHHHH
531.	Иллюстративная последовательность TriTAC 02G02	EVQLVESGGGLVQPGRSLTLSCAASTNIFISITPMG WYRQAPGKQRELVAAIHGASTLYADSVKGRFTIS RDNAKNSIYLQMNSLRPEDTALYYCNKVPWGDY HPGNVYWGQGTQVTVSSGGGGSGGGSEVQLVES GGGLVQPGNSLRLSCAASGFTFSKFGMSWVRQA PGKGLEWVSSISGSGRDTLYADSVKGRFTISRDN AKTTLYLQMNSLRPEDTAVYYCTIGGSLSVSSQG TLVTVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSL KLSCAASGFTFNKYAINWVRQAPGKGLEWVARI RSKYNNYATYYADQVKDRFTISRDDSKNTAYLQ MNNLKTEDTAVYYCVRHANFGNSYISYWAYWG QGTLVTVSSGGGGSGGGSGGGGSQTVVTQEPS LTVSPGGTVTLTCASSTGAVTSGNYPNWVQQKP GQAPRGLIGGTKFLVPGTPARFSGSLLGGKAALT LSGVQPEDEAEYYCTLWYSNRWVFGGGTKLTVL HHHHHH

SEQ ID NO	Название конструкции	Последовательность
532.	Иллюстративная последовательность TriTAC 01B05	EVQLVESGGGLVQPGRSLTLSCAASTNITSISPMG WYRQAPGKQRELVAAIHGFETLYADSVKGRFTIS RDNAKNSIYLQMNSLRPEDTALYYCNKVPWGDY HPGNVYWGQGTQVTVSSGGGGSGGGSEVQLVES GGGLVQPGNSLRLSCAASGFTFSKFGMSWVRQA PGKGLEWVSSISGSGRDTLYADSVKGRFTISRDN AKTTLYLQMNSLRPEDTAVYYCTIGGSLSVSSQG TLVTVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSL KLSCAASGFTFNKYAINWVRQAPGKGLEWVARI RSKYNNYATYYADQVKDRFTISRDDSKNTAYLQ MNNLKTEDTAVYYCVRHANFGNSYISYWAYWG QGTLVTVSSGGGGSGGGSGGGGSQTVVTQEPS LTVSPGGTVTLTCASSTGAVTSGNYPNWVQQKP GQAPRGLIGGTKFLVPGTPARFSGSLLGGKAALT LSGVQPEDEAEYYCTLWYSNRWVFGGGTKLTVL HHHHHH
533.	Иллюстративная последовательность TriTAC 01G08	EVQLVESGGGLVQPGRSLTLSCAASTNIQSISPMG WYRQAPGKQRELVAAIHGFETLYADSVKGRFTIS RDNAKNSIYLQMNSLRPEDTALYYCNKVPWGDY HPGNVYWGQGTQVTVSSGGGGSGGGSEVQLVES GGGLVQPGNSLRLSCAASGFTFSKFGMSWVRQA PGKGLEWVSSISGSGRDTLYADSVKGRFTISRDN AKTTLYLQMNSLRPEDTAVYYCTIGGSLSVSSQG TLVTVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSL KLSCAASGFTFNKYAINWVRQAPGKGLEWVARI RSKYNNYATYYADQVKDRFTISRDDSKNTAYLQ MNNLKTEDTAVYYCVRHANFGNSYISYWAYWG QGTLVTVSSGGGGSGGGSGGGGSQTVVTQEPS LTVSPGGTVTLTCASSTGAVTSGNYPNWVQQKP GQAPRGLIGGTKFLVPGTPARFSGSLLGGKAALT LSGVQPEDEAEYYCTLWYSNRWVFGGGTKLTVL HHHHHH

SEQ ID NO	Название конструкции	Последовательность
534.	Иллюстративная последовательность TriTAC 01H06	EVQLVESGGGLVQPGRSLTLSCAASTSDFSISPMG WYRQAPGKQRELVA AIHGFETLYADSVKGRFTIS RDNAKNSIYLQMNSLRPEDTALYYCNKVPWGDY HPGNVYWGQGTQVTVSSGGGGSGGGSEVQLVES GGGLVQPGNSLRLSCAASGFTFSKFGMSWVRQA PGKGLEWVSSISGSGRDTLYADSVKGRFTISRDN AKTTLYLQMNSLRPEDTAVYYCTIGGSLSVSSQG TLVTVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSL KLSCAASGFTFNKYAINWVRQAPGKGLEWVARI RSKYNNYATYYADQVKDRFTISRDDSKNTAYLQ MNNLKTEDTAVYYCVRHANFGNSYISYWAYWG QGTLVTVSSGGGGSGGGSGGGGSQTVVTQEPS LTVSPGGTVTLTCASSTGAVTSGNYPNWVQQKP GQAPRGLIGGTKFLVPGTPARFSGSLLGGKAALT LSGVQPEDEAEYYCTLWYSNRWVFGGGTKLTVL HHHHHH
535.	Иллюстративная последовательность TriTAC 01F04	EVQLVESGGGLVQPGRSLTLSCAASTNIDSISPMG WYRQAPGKQRELVA AIHGFQTLYADSVKGRFTIS RDNAKNSIYLQMNSLRPEDTALYYCNKVPWGDY HPGNVYWGQGTQVTVSSGGGGSGGGSEVQLVES GGGLVQPGNSLRLSCAASGFTFSKFGMSWVRQA PGKGLEWVSSISGSGRDTLYADSVKGRFTISRDN AKTTLYLQMNSLRPEDTAVYYCTIGGSLSVSSQG TLVTVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSL KLSCAASGFTFNKYAINWVRQAPGKGLEWVARI RSKYNNYATYYADQVKDRFTISRDDSKNTAYLQ MNNLKTEDTAVYYCVRHANFGNSYISYWAYWG QGTLVTVSSGGGGSGGGSGGGGSQTVVTQEPS LTVSPGGTVTLTCASSTGAVTSGNYPNWVQQKP GQAPRGLIGGTKFLVPGTPARFSGSLLGGKAALT LSGVQPEDEAEYYCTLWYSNRWVFGGGTKLTVL HHHHHH

SEQ ID NO	Название конструкции	Последовательность
536.	Иллюстративная последовательность TriTAC 01H08	EVQLVESGGGLVQPGRSLTLSCAASTNIMSISPMG WYRQAPGKQRELVAAIHGFSTVYADSVKGRFTIS RDNAKNSIYLQMNSLRPEDTALYYCNKVPWGDY HPGNVYWGQGTQVTVSSGGGGSGGGSEVQLVES GGGLVQPGNSLRLSCAASGFTFSKFGMSWVRQA PGKGLEWVSSISGSGRDTLYADSVKGRFTISRDN AKTTLYLQMNSLRPEDTAVYYCTIGGSLSVSSQG TLVTVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSL KLSCAASGFTFNKYAINWVRQAPGKGLEWVARI RSKYNNYATYYADQVKDRFTISRDDSKNTAYLQ MNNLKTEDTAVYYCVRHANFGNSYISYWAYWG QGTLVTVSSGGGGSGGGSGGGGSQTVVTQEPS LTVSPGGTVTLTCASSTGAVTSGNYPNWVQQKP GQAPRGLIGGTKFLVPGTPARFSGSLLGGKAALT LSGVQPEDEAEYYCTLWYSNRWVFGGGTKLTVL HHHHHH
537.	Иллюстративная последовательность TriTAC 02F07	EVQLVESGGGLVQPGRSLTLSCAASTNIESISPMG WYRQAPGKQRELVAAIHGFSTLYADSVKGRFTIS RDNAKNSIYLQMNSLRPEDTALYYCNKVPWGDY HPGNVYWGQGTQVTVSSGGGGSGGGSEVQLVES GGGLVQPGNSLRLSCAASGFTFSKFGMSWVRQA PGKGLEWVSSISGSGRDTLYADSVKGRFTISRDN AKTTLYLQMNSLRPEDTAVYYCTIGGSLSVSSQG TLVTVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSL KLSCAASGFTFNKYAINWVRQAPGKGLEWVARI RSKYNNYATYYADQVKDRFTISRDDSKNTAYLQ MNNLKTEDTAVYYCVRHANFGNSYISYWAYWG QGTLVTVSSGGGGSGGGSGGGGSQTVVTQEPS LTVSPGGTVTLTCASSTGAVTSGNYPNWVQQKP GQAPRGLIGGTKFLVPGTPARFSGSLLGGKAALT LSGVQPEDEAEYYCTLWYSNRWVFGGGTKLTVL HHHHHH

SEQ ID NO	Название конструкции	Последовательность
538.	Иллюстративная последовательность TriTAC 01C05	EVQLVESGGGLVQPGRSLTLSCAASTNIFSSSPMG WYRQAPGKQRELVAAIHGFKTLYADSVKGRFTIS RDNAKNSIYLQMNSLRPEDTARYYCNKVPWGDY HPGNVYWGQGTQVTVSSGGGGSGGGSEVQLVES GGGLVQPGNSLRLSCAASGFTFSKFGMSWVRQA PGKGLEWVSSISGSGRDTLYADSVKGRFTISRDN AKTTLYLQMNSLRPEDTAVYYCTIGGSLSVSSQG TLVTVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSL KLSCAASGFTFNKYAINWVRQAPGKGLEWVARI RSKYNNYATYYADQVKDRFTISRDDSKNTAYLQ MNNLKTEDTAVYYCVRHANFGNSYISYWAYWG QGTLVTVSSGGGGSGGGSGGGGSQTVVTQEPS LTVSPGGTVTLTCASSTGAVTSGNYPNWVQQKP GQAPRGLIGGTKFLVPGTPARFSGSLLGGKAALT LSGVQPEDEAEYYCTLWYSNRWVFGGGTKLTVL HHHHHH
539.	Иллюстративная последовательность TriTAC 02F04	EVQLVESGGGLVQPGRSLTLSCAASTNIFSSSPMG WYRQAPGKQRELVAAIHGFSTLYADSVKGRFTIS RDNAKNSIYLQMNSLRPEDTALYYCNKVPWGDY HPGNVYWGQGTQVTVSSGGGGSGGGSEVQLVES GGGLVQPGNSLRLSCAASGFTFSKFGMSWVRQA PGKGLEWVSSISGSGRDTLYADSVKGRFTISRDN AKTTLYLQMNSLRPEDTAVYYCTIGGSLSVSSQG TLVTVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSL KLSCAASGFTFNKYAINWVRQAPGKGLEWVARI RSKYNNYATYYADQVKDRFTISRDDSKNTAYLQ MNNLKTEDTAVYYCVRHANFGNSYISYWAYWG QGTLVTVSSGGGGSGGGSGGGGSQTVVTQEPS LTVSPGGTVTLTCASSTGAVTSGNYPNWVQQKP GQAPRGLIGGTKFLVPGTPARFSGSLLGGKAALT LSGVQPEDEAEYYCTLWYSNRWVFGGGTKLTVL HHHHHH

SEQ ID NO	Название конструкции	Последовательность
540.	Иллюстративная последовательность TriTAC 02B06	EVQLVESGGGLVQPGRSLTLSCAASTNIFSNSPMG WYRQAPGKQRELVAAIHGFSTLYADSVKGRFTIS RDNAKNSIYLQMNSLRPEDTALYYCNKVPWGDY HPGNVYWGQGTQVTVSSGGGGSGGGSEVQLVES GGGLVQPGNSLRLSCAASGFTFSKFGMSWVRQA PGKGLEWVSSISGSGRDTLYADSVKGRFTISRDN AKTTLYLQMNSLRPEDTAVYYCTIGGSLSVSSQG TLVTVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSL KLSCAASGFTFNKYAINWVRQAPGKGLEWVARI RSKYNNYATYYADQVKDRFTISRDDSKNTAYLQ MNNLKTEDTAVYYCVRHANFGNSYISYWAYWG QGTLVTVSSGGGGSGGGSGGGGSQTVVTQEPS LTVSPGGTVTLTCASSTGAVTSGNYPNWVQQKP GQAPRGLIGGTKFLVPGTPARFSGSLLGGKAALT LSGVQPEDEAEYYCTLWYSNRWVFGGGTKLTVL HHHHHH
541.	Иллюстративная последовательность TriTAC 01F07	EVQLVESGGGLVQPGRSLTLSCAASTNIFSTSPMG WYRQAPGKQRELVAAIHGFSTIYADSVKGRFTIS RDNAKNSIYLQMNSLRPEDTALYYCNKVPWGDY HPGNVYWGQGTQVTVSSGGGGSGGGSEVQLVES GGGLVQPGNSLRLSCAASGFTFSKFGMSWVRQA PGKGLEWVSSISGSGRDTLYADSVKGRFTISRDN AKTTLYLQMNSLRPEDTAVYYCTIGGSLSVSSQG TLVTVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSL KLSCAASGFTFNKYAINWVRQAPGKGLEWVARI RSKYNNYATYYADQVKDRFTISRDDSKNTAYLQ MNNLKTEDTAVYYCVRHANFGNSYISYWAYWG QGTLVTVSSGGGGSGGGSGGGGSQTVVTQEPS LTVSPGGTVTLTCASSTGAVTSGNYPNWVQQKP GQAPRGLIGGTKFLVPGTPARFSGSLLGGKAALT LSGVQPEDEAEYYCTLWYSNRWVFGGGTKLTVL HHHHHH

SEQ ID NO	Название конструкции	Последовательность
542.	Иллюстративная последовательность TriTAC 02B04	EVQLVESGGGLVQPGRSLTLSCAASTNIFSTSPMG WYRQAPGKQRELVAAIHGFSTIYADSVKGRFTIS RDNAKNSIYLQMNSLRPEDTALYYCNKVPWGDY HPLNVYWGGGTQVTVSSGGGGSGGGSEVQLVES GGGLVQPGNSLRLSCAASGFTFSKFGMSWVRQA PGKGLEWVSSISGSGRDTLYADSVKGRFTISRDN AKTTLYLQMNSLRPEDTAVYYCTIGGSLSVSSQG TLVTVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSL KLSCAASGFTFNKYAINWVRQAPGKGLEWVARI RSKYNNYATYYADQVKDRFTISRDDSKNTAYLQ MNNLKTEDTAVYYCVRHANFGNSYISYWAYWG QGTLVTVSSGGGGSGGGSGGGGSQTVVTQEPS LTVSPGGTVTLTCASSTGAVTSGNYPNWVQQKP GQAPRGLIGGTKFLVPGTPARFSGSLLGGKAALT LSGVQPEDEAEYYCTLWYSNRWVFGGGTKLTVL HHHHHH
543.	Иллюстративная последовательность TriTAC 01H11	EVQLVESGGGLVQPGRSLTLSCVASTNIFSTSPMG WYRQAPGKQRELVAAIHGFSTLYADSVKGRFTIS RDNAKNSIYLQMNSLRPEDTALYYCNKVPWGDY HPGNVYWGGGTQVTVSSGGGGSGGGSEVQLVES GGGLVQPGNSLRLSCAASGFTFSKFGMSWVRQA PGKGLEWVSSISGSGRDTLYADSVKGRFTISRDN AKTTLYLQMNSLRPEDTAVYYCTIGGSLSVSSQG TLVTVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSL KLSCAASGFTFNKYAINWVRQAPGKGLEWVARI RSKYNNYATYYADQVKDRFTISRDDSKNTAYLQ MNNLKTEDTAVYYCVRHANFGNSYISYWAYWG QGTLVTVSSGGGGSGGGSGGGGSQTVVTQEPS LTVSPGGTVTLTCASSTGAVTSGNYPNWVQQKP GQAPRGLIGGTKFLVPGTPARFSGSLLGGKAALT LSGVQPEDEAEYYCTLWYSNRWVFGGGTKLTVL HHHHHH

SEQ ID NO	Название конструкции	Последовательность
544.	Иллюстративная последовательность TriTAC 02E06	EVQLVESGGGLVQPGRSLTLSCAASTNIFSDSPMG WYRQAPGKQRELVAAIHGFSTFYADSVKGRFTIS RDNAKNSIYLQMNSLRPEDTALYYCNKVPWGDY HPGNVYWGQGTQVTVSSGGGGSGGGSEVQLVES GGGLVQPGNSLRLSCAASGFTFSKFGMSWVRQA PGKGLEWVSSISGSGRDTLYADSVKGRFTISRDN AKTTLYLQMNSLRPEDTAVYYCTIGGSLSVSSQG TLVTVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSL KLSCAASGFTFNKYAINWVRQAPGKGLEWVARI RSKYNNYATYYADQVKDRFTISRDDSKNTAYLQ MNNLKTEDTAVYYCVRHANFGNSYISYWAYWG QGTLVTVSSGGGGSGGGSGGGGSQTVVTQEPS LTVSPGGTVTLTCASSTGAVTSGNYPNWVQQKP GQAPRGLIGGTKFLVPGTPARFSGSLLGGKAALT LSGVQPEDEAEYYCTLWYSNRWVFGGGTKLTVL HHHHHH
545.	Иллюстративная последовательность TriTAC 01E08	EVQLVESGGGLVQPGRSLTLSCAASTNIFSQSPMG WYRQAPGKQRELVAAIHGDSTLYADSVKGRFTIS RDNAKNSIYLQMNSLRPEDTALYYCNKVPWGDY HPGNVCWGQGTQVTVSSGGGGSGGGSEVQLVES GGGLVQPGNSLRLSCAASGFTFSKFGMSWVRQA PGKGLEWVSSISGSGRDTLYADSVKGRFTISRDN AKTTLYLQMNSLRPEDTAVYYCTIGGSLSVSSQG TLVTVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSL KLSCAASGFTFNKYAINWVRQAPGKGLEWVARI RSKYNNYATYYADQVKDRFTISRDDSKNTAYLQ MNNLKTEDTAVYYCVRHANFGNSYISYWAYWG QGTLVTVSSGGGGSGGGSGGGGSQTVVTQEPS LTVSPGGTVTLTCASSTGAVTSGNYPNWVQQKP GQAPRGLIGGTKFLVPGTPARFSGSLLGGKAALT LSGVQPEDEAEYYCTLWYSNRWVFGGGTKLTVL HHHHHH

SEQ ID NO	Название конструкции	Последовательность
546.	Иллюстративная последовательность TriTAC 02A04	EVQLVESGGGLVQPGRSLTLSCAASTNIFSQSPMG WYRQAPGKQRELVAAIHGKSTLYADSVKGRFTIS RDNAKNSIYLQMNSLRPEDTALYYCNKVPWGDY HPSNVYWGKGTQVTVSSGGGGSGGGSEVQLVES GGGLVQPGNSLRLSCAASGFTFSKFGMSWVRQA PGKGLEWVSSISGSGRDTLYADSVKGRFTISRDN AKTTLYLQMNSLRPEDTAVYYCTIGGSLSVSSQG TLVTVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSL KLSCAASGFTFNKYAINWVRQAPGKGLEWVARI RSKYNNYATYYADQVKDRFTISRDDSKNTAYLQ MNNLKTEDTAVYYCVRHANFGNSYISYWAYWG QGTLVTVSSGGGGSGGGSGGGGSQTVVTQEPS LTVSPGGTVTLTCASSTGAVTSGNYPNWVQQKP GQAPRGLIGGTKFLVPGTPARFSGSLLGGKAALT LSGVQPEDEAEYYCTLWYSNRWVFGGGTKLTVL HHHHHH
547.	Иллюстративная последовательность TriTAC 02A08	EVQLVESGGGLVQPGRSLTLSCAASTNIFSRSPMG WYRQAPGKQRELVAAIHGESTLYADSVKGRFTIS RDNAKNSIYLQMNSLRPEDTALYYCNKVPWGRY HPGNVYWGGGTQVTVSSGGGGSGGGSEVQLVES GGGLVQPGNSLRLSCAASGFTFSKFGMSWVRQA PGKGLEWVSSISGSGRDTLYADSVKGRFTISRDN AKTTLYLQMNSLRPEDTAVYYCTIGGSLSVSSQG TLVTVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSL KLSCAASGFTFNKYAINWVRQAPGKGLEWVARI RSKYNNYATYYADQVKDRFTISRDDSKNTAYLQ MNNLKTEDTAVYYCVRHANFGNSYISYWAYWG QGTLVTVSSGGGGSGGGSGGGGSQTVVTQEPS LTVSPGGTVTLTCASSTGAVTSGNYPNWVQQKP GQAPRGLIGGTKFLVPGTPARFSGSLLGGKAALT LSGVQPEDEAEYYCTLWYSNRWVFGGGTKLTVL HHHHHH

SEQ ID NO	Название конструкции	Последовательность
548.	Иллюстративная последовательность TriTAC 02E05	EVQLVESGGGLVQPGRSLTSCAASTNIFSRSPMG WYRQAPGKQRELVAAIHGISTLYADSVKGRFTIS RDNAKNSIYLQMNSLRPEDTALYYCNKVPWGDY HPGNVYWGQGTQVTVSSGGGGSGGGSEVQLVES GGGLVQPGNSLRLSCAASGFTFSKFGMSWVRQA PGKGLEWVSSISGSGRDTLYADSVKGRFTISRDN AKTTLYLQMNSLRPEDTAVYYCTIGGSLSVSSQG TLVTVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSL KLSCAASGFTFNKYAINWVRQAPGKGLEWVARI RSKYNNYATYYADQVKDRFTISRDDSKNTAYLQ MNNLKTEDTAVYYCVRHANFGNSYISYWAYWG QGTLVTVSSGGGGSGGGSGGGGSQTVVTQEPS LTVSPGGTVTLTCASSTGAVTSGNYPNWVQQKP GQAPRGLIGGTKFLVPGTPARFSGSLLGGKAALT LSGVQPEDEAEYYCTLWYSNRWVFGGGTKLTVL HHHHHH
549.	Иллюстративная последовательность TriTAC 02H09	EVQLVESGGGLVQPGRSLTSCAASTNIFSRSPMG WYRQAPGKQRELVAAIHGSSTLYADSVKGRFTIS RDNAKNSIYLQMNSLRPEDTALYYCNKVPWGDY HPGNVYWGQGTQVTVSSGGGGSGGGSEVQLVES GGGLVQPGNSLRLSCAASGFTFSKFGMSWVRQA PGKGLEWVSSISGSGRDTLYADSVKGRFTISRDN AKTTLYLQMNSLRPEDTAVYYCTIGGSLSVSSQG TLVTVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSL KLSCAASGFTFNKYAINWVRQAPGKGLEWVARI RSKYNNYATYYADQVKDRFTISRDDSKNTAYLQ MNNLKTEDTAVYYCVRHANFGNSYISYWAYWG QGTLVTVSSGGGGSGGGSGGGGSQTVVTQEPS LTVSPGGTVTLTCASSTGAVTSGNYPNWVQQKP GQAPRGLIGGTKFLVPGTPARFSGSLLGGKAALT LSGVQPEDEAEYYCTLWYSNRWVFGGGTKLTVL HHHHHH

SEQ ID NO	Название конструкции	Последовательность
550.	Иллюстративная последовательность TriTAC 02G06	EVQLVESGGGLVQPGRSLTLSCAASTNIFSGSPMG WYRQAPGKQRELVAAIHGNSTLYADSVKGRFTIS RDNAKNSIYLQMNSLRPEDTALYYCNKVPWGDY HPGNVYWGQGTQVTVSSGGGGSGGGSEVQLVES GGGLVQPGNSLRLSCAASGFTFSKFGMSWVRQA PGKGLEWVSSISGSGRDTLYADSVKGRFTISRDN AKTTLYLQMNSLRPEDTAVYYCTIGGSLSVSSQG TLVTVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSL KLSCAASGFTFNKYAINWVRQAPGKGLEWVARI RSKYNNYATYYADQVKDRFTISRDDSKNTAYLQ MNNLKTEDTAVYYCVRHANFGNSYISYWAYWG QGTLVTVSSGGGGSGGGSGGGGSQTVVTQEPS LTVSPGGTVTLTCASSTGAVTSGNYPNWVQQKP GQAPRGLIGGTKFLVPGTPARFSGSLLGGKAALT LSGVQPEDEAEYYCTLWYSNRWVFGGGTKLTVL HHHHHH
551.	Иллюстративная последовательность TriTAC 01B09	EVQLVESGGGLVQPGRSLTLSCAASSNIFSISSPMG WYRQAPGKQRELVAAIHGSSSTLYADSVKGRFTIS RDNAKNSIYLQMNSLRPEDTALYYCNKVPWGDY HPGNVYWGQGTQVTVSSGGGGSGGGSEVQLVES GGGLVQPGNSLRLSCAASGFTFSKFGMSWVRQA PGKGLEWVSSISGSGRDTLYADSVKGRFTISRDN AKTTLYLQMNSLRPEDTAVYYCTIGGSLSVSSQG TLVTVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSL KLSCAASGFTFNKYAINWVRQAPGKGLEWVARI RSKYNNYATYYADQVKDRFTISRDDSKNTAYLQ MNNLKTEDTAVYYCVRHANFGNSYISYWAYWG QGTLVTVSSGGGGSGGGSGGGGSQTVVTQEPS LTVSPGGTVTLTCASSTGAVTSGNYPNWVQQKP GQAPRGLIGGTKFLVPGTPARFSGSLLGGKAALT LSGVQPEDEAEYYCTLWYSNRWVFGGGTKLTVL HHHHHH

SEQ ID NO	Название конструкции	Последовательность
552.	Иллюстративная последовательность TriTAC 02F03	EVQLVESGGGLVQPGRSLTLSCAASTNIFSIYPMG WYRQAPGKQRELVAAIHGSSSTLYADSVKGRFTIS RDNAKNSIYLQMNSLRPEDTALYYCNKVPWGDY HPKNVYWGGGTQVTVSSGGGGSGGGSEVQLVES GGGLVQPGNSLRLSCAASGFTFSKFGMSWVRQA PGKGLEWVSSISGSGRDTLYADSVKGRFTISRDN AKTTLYLQMNSLRPEDTAVYYCTIGGSLSVSSQG TLVTVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSL KLSCAASGFTFNKYAINWVRQAPGKGLEWVARI RSKYNNYATYYADQVKDRFTISRDDSKNTAYLQ MNNLKTEDTAVYYCVRHANFGNSYISYWAYWG QGTLVTVSSGGGGSGGGSGGGGSQTVVTQEPS LTVSPGGTVTLTCASSTGAVTSGNYPNWVQQKP GQAPRGLIGGTKFLVPGTPARFSGSLLGGKAALT LSGVQPEDEAEYYCTLWYSNRWVFGGGTKLTVL HHHHHH
553.	Иллюстративная последовательность TriTAC 02F02	EVQLVESGGGLVQPGRSLTLSCAASTNIFSKSPMG WYRQAPGKQRELVAAIHGSSSTLYADSVKGRFTIS RDNAKNSIYLQMNSLRPEDTALYYCNKVPWGDY HPGNVYWGGGTQVTVSSGGGGSGGGSEVQLVES GGGLVQPGNSLRLSCAASGFTFSKFGMSWVRQA PGKGLEWVSSISGSGRDTLYADSVKGRFTISRDN AKTTLYLQMNSLRPEDTAVYYCTIGGSLSVSSQG TLVTVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSL KLSCAASGFTFNKYAINWVRQAPGKGLEWVARI RSKYNNYATYYADQVKDRFTISRDDSKNTAYLQ MNNLKTEDTAVYYCVRHANFGNSYISYWAYWG QGTLVTVSSGGGGSGGGSGGGGSQTVVTQEPS LTVSPGGTVTLTCASSTGAVTSGNYPNWVQQKP GQAPRGLIGGTKFLVPGTPARFSGSLLGGKAALT LSGVQPEDEAEYYCTLWYSNRWVFGGGTKLTVL HHHHHH

SEQ ID NO	Название конструкции	Последовательность
554.	Иллюстративная последовательность TriTAC 02H01	EVQLVESGGGLVQPGRSLTLSCAASTNIFSKSPMG WYRQAPGKQRELVAAIHGSSSTLYADSVKGRFTIS RDNAKNSIYLQMNSLRPEDTALYYCNKVPWGDY HPRNVYWGGGTQVTVSSGGGGSGGGSEVQLVES GGGLVQPGNSLRLSCAASGFTFSKFGMSWVRQA PGKGLEWVSSISGSGRDTLYADSVKGRFTISRDN AKTTLYLQMNSLRPEDTAVYYCTIGGSLSVSSQG TLVTVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSL KLSCAASGFTFNKYAINWVRQAPGKGLEWVARI RSKYNNYATYYADQVKDRFTISRDDSKNTAYLQ MNNLKTEDTAVYYCVRHANFGNSYISYWAYWG QGTLVTVSSGGGGSGGGSGGGGSQTVVTQEPS LTVSPGGTVTLTCASSTGAVTSGNYPNWVQQKP GQAPRGLIGGTKFLVPGTPARFSGSLLGGKAALT LSGVQPEDEAEYYCTLWYSNRWVFGGGTKLTVL HHHHHH
555.	Иллюстративная последовательность TriTAC 01G10	EVQLVESGGGLVQPGRSLTLSCAASTNEFSISPMG WYRQAPGKQRELVAAIHGLSTLYADSVKGRFTIS RDNAKNSIYLQMNSLRPEDTALYYCNKVPWGAY HPRNVYWGGGTQVTVSSGGGGSGGGSEVQLVES GGGLVQPGNSLRLSCAASGFTFSKFGMSWVRQA PGKGLEWVSSISGSGRDTLYADSVKGRFTISRDN AKTTLYLQMNSLRPEDTAVYYCTIGGSLSVSSQG TLVTVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSL KLSCAASGFTFNKYAINWVRQAPGKGLEWVARI RSKYNNYATYYADQVKDRFTISRDDSKNTAYLQ MNNLKTEDTAVYYCVRHANFGNSYISYWAYWG QGTLVTVSSGGGGSGGGSGGGGSQTVVTQEPS LTVSPGGTVTLTCASSTGAVTSGNYPNWVQQKP GQAPRGLIGGTKFLVPGTPARFSGSLLGGKAALT LSGVQPEDEAEYYCTLWYSNRWVFGGGTKLTVL HHHHHH

SEQ ID NO	Название конструкции	Последовательность
556.	Иллюстративная последовательность TriTAC 02D11	EVQLVESGGGLVQPGRSLTLSCAASTNEFSISPMG WYRQAPGKQRELVAAIHGESTLYADSVKGRFTIS RDNAKNSIYLQMNSLRPEDTALYYCNKVPWGDY HPGNVYWGQGTQVTVSSGGGGSGGGSEVQLVES GGGLVQPGNSLRLSCAASGFTFSKFGMSWVRQA PGKGLEWVSSISGSGRDTLYADSVKGRFTISRDN AKTTLYLQMNSLRPEDTAVYYCTIGGSLSVSSQG TLVTVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSL KLSCAASGFTFNKYAINWVRQAPGKGLEWVARI RSKYNNYATYYADQVKDRFTISRDDSKNTAYLQ MNNLKTEDTAVYYCVRHANFGNSYISYWAYWG QGTLVTVSSGGGGSGGGSGGGGSQTVVTQEPS LTVSPGGTVTLTCASSTGAVTSGNYPNWVQQKP GQAPRGLIGGTKFLVPGTPARFSGSLLGGKAALT LSGVQPEDEAEYYCTLWYSNRWVFGGGTKLTVL HHHHHH
557.	Иллюстративная последовательность TriTAC 01B01	EVQLVESGGGLVQPGRSLTLSCAASTNIPSISPMG WYRQAPGKQRELVAAIHGESTLYADSVKGRFTIS RDNAKNSIYLQMNSLRPEDTALYYCNKVPWGDY HPRNVAWGQGTQVTVSSGGGGSGGGSEVQLVES GGGLVQPGNSLRLSCAASGFTFSKFGMSWVRQA PGKGLEWVSSISGSGRDTLYADSVKGRFTISRDN AKTTLYLQMNSLRPEDTAVYYCTIGGSLSVSSQG TLVTVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSL KLSCAASGFTFNKYAINWVRQAPGKGLEWVARI RSKYNNYATYYADQVKDRFTISRDDSKNTAYLQ MNNLKTEDTAVYYCVRHANFGNSYISYWAYWG QGTLVTVSSGGGGSGGGSGGGGSQTVVTQEPS LTVSPGGTVTLTCASSTGAVTSGNYPNWVQQKP GQAPRGLIGGTKFLVPGTPARFSGSLLGGKAALT LSGVQPEDEAEYYCTLWYSNRWVFGGGTKLTVL HHHHHH

SEQ ID NO	Название конструкции	Последовательность
558.	Иллюстративная последовательность TriTAC 01G11	EVQLVESGGGLVQPGRSLTLSCAASTNIPSISPMG WYRQAPGKQRELVAAIHGASTLYADSVKGRFTIS RDNAKNSIYLQMNSLRPEDTALYYCNKVPWGDY HPRNVAWGQGTQVTVSSGGGGSGGGSEVQLVES GGGLVQPGNSLRLSCAASGFTFSKFGMSWVRQA PGKGLEWVSSISGSGRDTLYADSVKGRFTISRDN AKTTLYLQMNSLRPEDTAVYYCTIGGSLSVSSQG TLVTVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSL KLSCAASGFTFNKYAINWVRQAPGKGLEWVARI RSKYNNYATYYADQVKDRFTISRDDSKNTAYLQ MNNLKTEDTAVYYCVRHANFGNSYISYWAYWG QGTLVTVSSGGGGSGGGSGGGGSQTVVTQEPS LTVSPGGTVTLTCASSTGAVTSGNYPNWVQQKP GQAPRGLIGGTKFLVPGTPARFSGSLLGGKAALT LSGVQPEDEAEYYCTLWYSNRWVFGGGTKLTVL HHHHHH
559.	Иллюстративная последовательность TriTAC 01H10	EVQLVESGGGLVQPGRSLTLSCAASTNIPSISPMG WYRQAPGKQRELVAAIHGESTLYADSVKGRFTIS RDNAKNSIYLQMNSLRPEDTALYYCNKVPWGDY HPRNVYWGQGTQVTVSSGGGGSGGGSEVQLVES GGGLVQPGNSLRLSCAASGFTFSKFGMSWVRQA PGKGLEWVSSISGSGRDTLYADSVKGRFTISRDN AKTTLYLQMNSLRPEDTAVYYCTIGGSLSVSSQG TLVTVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSL KLSCAASGFTFNKYAINWVRQAPGKGLEWVARI RSKYNNYATYYADQVKDRFTISRDDSKNTAYLQ MNNLKTEDTAVYYCVRHANFGNSYISYWAYWG QGTLVTVSSGGGGSGGGSGGGGSQTVVTQEPS LTVSPGGTVTLTCASSTGAVTSGNYPNWVQQKP GQAPRGLIGGTKFLVPGTPARFSGSLLGGKAALT LSGVQPEDEAEYYCTLWYSNRWVFGGGTKLTVL HHHHHH

SEQ ID NO	Название конструкции	Последовательность
560.	Иллюстративная последовательность TriTAC 01C04	EVQLVESGGGLVQPGRSLTLSCAASTNIPSISPMG WYRQAPGKQRELVAAIHGDSTLYADSVKGRFTIS RDNAKNSIYLQMNSLRPEDTALYYCNKVPWGDY HPRNVYWGGGTQVTVSSGGGGSGGGSEVQLVES GGGLVQPGNSLRLSCAASGFTFSKFGMSWVRQA PGKGLEWVSSISGSGRDTLYADSVKGRFTISRDN AKTTLYLQMNSLRPEDTAVYYCTIGGSLSVSSQG TLVTVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSL KLSCAASGFTFNKYAINWVRQAPGKGLEWVARI RSKYNNYATYYADQVKDRFTISRDDSKNTAYLQ MNLKTEDTAVYYCVRHANFGNSYISYWAYWG QGTLVTVSSGGGGSGGGSGGGGSQTVVTQEPS LTVSPGGTVTLTCASSTGAVTSGNYPNWVQQKP GQAPRGLIGGTKFLVPGTPARFSGSLLGGKAALT LSGVQPEDEAEYYCTLWYSNRWVFGGGTKLTVL HHHHHH
561.	Иллюстративная последовательность TriTAC 01D04	EVQLVESGGGLVQPGRSLTLSCAASTNITSISPMG WYRQAPGKQRELVAAIHGVSTLYADSVKGRFTIS RDNAKNSIYLQMNSLRPEDTALYYCNKVPWGDY HPRNVQWGGGTQVTVSSGGGGSGGGSEVQLVES GGGLVQPGNSLRLSCAASGFTFSKFGMSWVRQA PGKGLEWVSSISGSGRDTLYADSVKGRFTISRDN AKTTLYLQMNSLRPEDTAVYYCTIGGSLSVSSQG TLVTVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSL KLSCAASGFTFNKYAINWVRQAPGKGLEWVARI RSKYNNYATYYADQVKDRFTISRDDSKNTAYLQ MNLKTEDTAVYYCVRHANFGNSYISYWAYWG QGTLVTVSSGGGGSGGGSGGGGSQTVVTQEPS LTVSPGGTVTLTCASSTGAVTSGNYPNWVQQKP GQAPRGLIGGTKFLVPGTPARFSGSLLGGKAALT LSGVQPEDEAEYYCTLWYSNRWVFGGGTKLTVL HHHHHH

SEQ ID NO	Название конструкции	Последовательность
562.	Иллюстративная последовательность TriTAC 01E07	EVQLVESGGGLVQPGRSLTLSCAASTNIPSISPMG WYRQAPGKQRELVA AIHGQSTLYADSVKGRFTIS RDNAKNSIYLQMNSLRPEDTALYYCNKVPWGDY HPRNVQWGQGTQVTVSSGGGGSGGGSEVQLVES GGGLVQPGNSLRLSCAASGFTFSKFGMSWVRQA PGKGLEWVSSISGSGRDTLYADSVKGRFTISRDN AKTTLYLQMNSLRPEDTAVYYCTIGGSLSVSSQG TLVTVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSL KLSCAASGFTFNKYAINWVRQAPGKGLEWVARI RSKYNNYATYYADQVKDRFTISRDDSKNTAYLQ MNNLKTEDTAVYYCVRHANFGNSYISYWAYWG QGTLVTVSSGGGGSGGGSGGGGSQTVVTQEPS LTVSPGGTVTLTCASSTGAVTSGNYPNWVQQKP GQAPRGLIGGTKFLVPGTPARFSGSLLGGKAALT LSGVQPEDEAEYYCTLWYSNRWVFGGGTKLTVL HHHHHH
563.	Иллюстративная последовательность TriTAC 02B11	EVQLVESGGGLVQPGRSLTLSCAASTNIVSISPMG WYRQAPGKQRELVA AIHGDSTLYADSVKGRFTIS RDNAKNSIYLQMNSLRPEDTALYYCNKVPWGDY HPRNVSWGQGTQVTVSSGGGGSGGGSEVQLVES GGGLVQPGNSLRLSCAASGFTFSKFGMSWVRQA PGKGLEWVSSISGSGRDTLYADSVKGRFTISRDN AKTTLYLQMNSLRPEDTAVYYCTIGGSLSVSSQG TLVTVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSL KLSCAASGFTFNKYAINWVRQAPGKGLEWVARI RSKYNNYATYYADQVKDRFTISRDDSKNTAYLQ MNNLKTEDTAVYYCVRHANFGNSYISYWAYWG QGTLVTVSSGGGGSGGGSGGGGSQTVVTQEPS LTVSPGGTVTLTCASSTGAVTSGNYPNWVQQKP GQAPRGLIGGTKFLVPGTPARFSGSLLGGKAALT LSGVQPEDEAEYYCTLWYSNRWVFGGGTKLTVL HHHHHH

SEQ ID NO	Название конструкции	Последовательность
564.	Иллюстративная последовательность TriTAC 01F10	EVQLVESGGGLVQPGRSLTLSCAASSNIFSISPMG WYRQAPGKQRELVAAIHGESTLYADSVKGRFTIS RDNAKNSIYLQMNSLRPEDTALYYCNKVPWGDY HPRNVTWGQGTQVTVSS GGGSGGGSEVQLVESGGGLVQPGNSLRLSCAA SGFTFSKFGMSWVRQAPGKGLEWVSSISGSRDT LYADSVKGRFTISRDNKTTLYLQMNSLRPEDTA VYYCTIGGSLSVSSQGTLTVSSGGGGSGGGSEV QLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNKYAINW VRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYYADQVKD RFTISRDDSKNTAYLQMNNLKTEDTAVYYCVRH ANFGNSYISYWAYWQGTLTVSSGGGGSGGGG SGGGGSQTVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCASSTGA VTSGNYPNWVQQKPGQAPRGLIGGTKFLVPGTP ARFSGSLLGGKAALTLSGVQPEDEAEYYCTLWYS NRWVFGGGTKLTVLHHHHHH
565.	Иллюстративная последовательность TriTAC 02G08	EVQLVESGGGLVQPGRSLTLSCAASTNIDSISPMG WYRQAPGKQRELVAAIHGESTLYADSVKGRFTIS RDNAKNSIYLQMNSLRPEDTALYYCNKVPWGDY HPRNVTWGQGTQVTVSSGGGGSGGGSEVQLVES GGGLVQPGNSLRLSCAASGFTFSKFGMSWVRQA PGKGLEWVSSISGSRDTLYADSVKGRFTISRDN AKTTLYLQMNSLRPEDTAVYYCTIGGSLSVSSQG TLTVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSL KLSCAASGFTFNKYAINWVRQAPGKGLEWVARI RSKYNNYATYYADQVKDRFTISRDDSKNTAYLQ MNNLKTEDTAVYYCVRHANFGNSYISYWAYWG QGTLTVSSGGGGSGGGSGGGGSQTVVTQEPS LTVSPGGTVTLTCASSTGAVTSGNYPNWVQQK PGQAPRGLIGGTKFLVPGTPARFSGSLLGGKAAL LSGVQPEDEAEYYCTLWYSNRWVFGGGTKLTVL HHHHHH

SEQ ID NO	Название конструкции	Последовательность
566.	Иллюстративная последовательность TriTAC 02G11	EVQLVESGGGLVQPGRSLTLSCAASTNIDSISPMG WYRQAPGKQRELVAAIHGSSSTLYADSVKGRFTIS RDNAKNSIYLQMNSLRPEDTALYYCNKVPWGDY HPRNVTWGQGTQVTVSSGGGGSGGGSEVQLVES GGGLVQPGNSLRLSCAASGFTFSKFGMSWVRQA PGKGLEWVSSISGSGRDTLYADSVKGRFTISRDN AKTTLYLQMNSLRPEDTAVYYCTIGGSLSVSSQG TLVTVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSL KLSCAASGFTFNKYAINWVRQAPGKGLEWVARI RSKYNNYATYYADQVKDRFTISRDDSKNTAYLQ MNNLKTEDTAVYYCVRHANFGNSYISYWAYWG QGTLVTVSSGGGGSGGGSGGGGSQTVVTQEPS LTVSPGGTVTLTCASSTGAVTSGNYPNWVQQKP GQAPRGLIGGTKFLVPGTPARFSGSLLGGKAALT LSGVQPEDEAEYYCTLWYSNRWVFGGGTKLTVL HHHHHH
567.	Иллюстративная последовательность TriTAC 02H06	EVQLVESGGGLVQPGRSLTLSCAASTNIRSISPMG WYRQAPGKQRELVAAIHGSSSTLYADSVKGRFTIS RDNAKNSIYLQMNSLRPEDTALYYCNKVPWGDY HPRNVVWGQGTQVTVSSGGGGSGGGSEVQLVES GGGLVQPGNSLRLSCAASGFTFSKFGMSWVRQA PGKGLEWVSSISGSGRDTLYADSVKGRFTISRDN AKTTLYLQMNSLRPEDTAVYYCTIGGSLSVSSQG TLVTVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSL KLSCAASGFTFNKYAINWVRQAPGKGLEWVARI RSKYNNYATYYADQVKDRFTISRDDSKNTAYLQ MNNLKTEDTAVYYCVRHANFGNSYISYWAYWG QGTLVTVSSGGGGSGGGSGGGGSQTVVTQEPS LTVSPGGTVTLTCASSTGAVTSGNYPNWVQQKP GQAPRGLIGGTKFLVPGTPARFSGSLLGGKAALT LSGVQPEDEAEYYCTLWYSNRWVFGGGTKLTVL HHHHHH

SEQ ID NO	Название конструкции	Последовательность
568.	Иллюстративная последовательность TriTAC 01B02	EVQLVESGGGLVQPGRSLTLSCAASTNITSISPMG WYRQAPGKQRELVA AISGFSTLYADSVKGRFTIS RDNAKNSIYLQMNSLRPEDTALYYCNEVPWGDY HPRNVYWGGGTQVTVSSGGGGSGGGSEVQLVES GGGLVQPGNSLRLSCAASGFTFSKFGMSWVRQA PGKGLEWVSSISGSGRDTLYADSVKGRFTISRDN AKTTLYLQMNSLRPEDTAVYYCTIGGSLSVSSQG TLVTVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSL KLSCAASGFTFNKYAINWVRQAPGKGLEWVARI RSKYNNYATYYADQVKDRFTISRDDSKNTAYLQ MNLKTEDTAVYYCVRHANFGNSYISYWAYWG QGTLVTVSSGGGGSGGGSGGGGSQTVVTQEPS LTVSPGGTVTLTCASSTGAVTSGNYPNWVQQKP GQAPRGLIGGTKFLVPGTPARFSGSLLGGKAALT LSGVQPEDEAEYYCTLWYSNRWVFGGGTKLTVL HHHHHH
569.	Иллюстративная последовательность TriTAC 02H11	EVQLVESGGGLVQPGRSLTLSCAASTNITSISPMG WYRQAPGKQRELVA AIHGESTLYADSVKGRFTIS RDNAKNSIYLQMNSLRPEDTALYYCNKVPWGDY HPRNVYWGGGTQVTVSSGGGGSGGGSEVQLVES GGGLVQPGNSLRLSCAASGFTFSKFGMSWVRQA PGKGLEWVSSISGSGRDTLYADSVKGRFTISRDN AKTTLYLQMNSLRPEDTAVYYCTIGGSLSVSSQG TLVTVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSL KLSCAASGFTFNKYAINWVRQAPGKGLEWVARI RSKYNNYATYYADQVKDRFTISRDDSKNTAYLQ MNLKTEDTAVYYCVRHANFGNSYISYWAYWG QGTLVTVSSGGGGSGGGSGGGGSQTVVTQEPS LTVSPGGTVTLTCASSTGAVTSGNYPNWVQQKP GQAPRGLIGGTKFLVPGTPARFSGSLLGGKAALT LSGVQPEDEAEYYCTLWYSNRWVFGGGTKLTVL HHHHHH

SEQ ID NO	Название конструкции	Последовательность
570.	Иллюстративная последовательность TriTAC 01F08	EVQLVESGGGLVQPGRSLTLSCAASTNITSVSPM GWYRQAPGKQRELVA AIHG PSTLYADSVKGRFTI SRDNAKNSIYLQMNSLRPEDTALYYCNKVPWGD YHPTNVYWGQGTQVTVSSGGGGSGGGSEVQLVE SGGGLVQPGNSLRLSCAASGFTFSKFGMSWVRQ APGKGLEWVSSISGSGRDTLYADSVKGRFTISR NAKTTLYLQMNSLRPEDTAVYYCTIGGSLSVSSQ GTLVTVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGLVQPGG SLKLSCAASGFTFNKYAINWVRQAPGKGLEWVA RIRSKYNNYATYYADQVKDRFTISRDDSKNTAYL QMNNLKTEDTAVYYCVRHANFGNSYISYWAYW GQGTTLVTVSSGGGGSGGGSGGGGSQTVVTQEP SLTVSPGGTVTLTCASSTGAVTSGNYPNWVQKPK GQAPRGLIGGTKFLVPGTPARFSGSLLGGKAALT LSGVQPEDEAEYYCTLWYSNRWVFGGGTKLTVL HHHHHH
571.	Иллюстративная последовательность TriTAC 01H01	EVQLVESGGGLVQPGRSLTLSCAASTNIGSISPMG WYRQAPGKQRELVA AIHGQSTLYADSVKGRFTIS RDNAKNSIYLQMNSLRPEDTALYYCNKVPWGDY HPQNVYWGQGTQVTVSSGGGGSGGGSEVQLVES GGGLVQPGNSLRLSCAASGFTFSKFGMSWVRQA PGKGLEWVSSISGSGRDTLYADSVKGRFTISRDN AKTTLYLQMNSLRPEDTAVYYCTIGGSLSVSSQG TLVTVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSL KLSCAASGFTFNKYAINWVRQAPGKGLEWVARI RSKYNNYATYYADQVKDRFTISRDDSKNTAYLQ MNNLKTEDTAVYYCVRHANFGNSYISYWAYWG QGTTLVTVSSGGGGSGGGSGGGGSQTVVTQEPS LTVSPGGTVTLTCASSTGAVTSGNYPNWVQKPK GQAPRGLIGGTKFLVPGTPARFSGSLLGGKAALT LSGVQPEDEAEYYCTLWYSNRWVFGGGTKLTVL HHHHHH

SEQ ID NO	Название конструкции	Последовательность
572.	Иллюстративная последовательность TriTAC 01E10	EVQLVESGGGLVQPGRSLTLSCAASTNIESISPMG WYRQAPGKQRELVAAIHGKSTLYADSVKGRFTIS RDNAKNSIYLQMNSLRPEDTALYYCNKVPWGDY HPRRVYWGGGTQVTVSSGGGGSGGGSEVQLVES GGGLVQPGNSLRLSCAASGFTFSKFGMSWVRQA PGKGLEWVSSISGSGRDTLYADSVKGRFTISRDN AKTTLYLQMNSLRPEDTAVYYCTIGGSLSVSSQG TLVTVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSL KLSCAASGFTFNKYAINWVRQAPGKGLEWVARI RSKYNNYATYYADQVKDRFTISRDDSKNTAYLQ MNNLKTEDTAVYYCVRHANFGNSYISYWAYWG QGTLVTVSSGGGGSGGGSGGGGSQTVVTQEPS LTVSPGGTVTLTCASSTGAVTSGNYPNWVQQKP GQAPRGLIGGTKFLVPGTPARFSGSLLGGKAALT LSGVQPEDEAEYYCTLWYSNRWVFGGGTKLTVL HHHHHH
573.	Иллюстративная последовательность TriTAC 01G01	EVQLVESGGGLVQPGRSLTLSCAASTNIVSISPMG WYRQAPGKQRELVAAIHGDSTLYADSVKGRFTIS RDNAKNSIYLQMNSLRPEDTALYYCNKVPWGDY HPRRVYWGGGTQVTVSSGGGGSGGGSEVQLVES GGGLVQPGNSLRLSCAASGFTFSKFGMSWVRQA PGKGLEWVSSISGSGRDTLYADSVKGRFTISRDN AKTTLYLQMNSLRPEDTAVYYCTIGGSLSVSSQG TLVTVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSL KLSCAASGFTFNKYAINWVRQAPGKGLEWVARI RSKYNNYATYYADQVKDRFTISRDDSKNTAYLQ MNNLKTEDTAVYYCVRHANFGNSYISYWAYWG QGTLVTVSSGGGGSGGGSGGGGSQTVVTQEPS LTVSPGGTVTLTCASSTGAVTSGNYPNWVQQKP GQAPRGLIGGTKFLVPGTPARFSGSLLGGKAALT LSGVQPEDEAEYYCTLWYSNRWVFGGGTKLTVL HHHHHH

SEQ ID NO	Название конструкции	Последовательность
574.	Иллюстративная последовательность TriTAC 01G04	EVQLVESGGGLVQPGRSLTSCAASTNIDSISPMG WYRQAPGKQRELVA AIHGNSTLYADSVKGRFTIS RDNAKNSIYLQMNSLRPEDTALYYCNKVPWGDY HPRMVYWGQGTQVTVSSGGGGSGGGSEVQLVE SGGGLVQPGNSLRLSCAASGFTFSKFGMSWVRQ APGKGLEWVSSISGSGRDTLYADSVKGRFTISR NAKTTLYLQMNSLRPEDTAVYYCTIGGSLSVSSQ GTLVTVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGLVQPGG SLKLSAASGFTFNKYAINWVRQAPGKGLEWVA RIRSKYNNYATYYADQVKDRFTISRDDSKNTAYL QMNNLKTEDTAVYYCVRHANFGNSYISYWAYW GQGTTLVTVSSGGGGSGGGSGGGGSQTVVTQEP SLTVSPGGTVTLTCASSTGAVTSGNYPNWVQKPK GQAPRGLIGGTKFLVPGTPARFSGSLLGGKAALT LSGVQPEDEAEYYCTLWYSNRWVFGGGTKLTVL HHHHHH
575.	Иллюстративная последовательность TriTAC 01A04	EVQLVESGGGLVQPGRSLTSCAASTNIFMISPMG WYRQAPGKQRELVA AIHGDSTLYADSVKGRFTIS RDNAKNSIYLQMNSLRPEDTALYYCNKVPWGRY HPRNVYWGQGTQVTVSSGGGGSGGGSEVQLVES GGGLVQPGNSLRLSCAASGFTFSKFGMSWVRQA PGKGLEWVSSISGSGRDTLYADSVKGRFTISRDN AKTTLYLQMNSLRPEDTAVYYCTIGGSLSVSSQG TLVTVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSL KLSCAASGFTFNKYAINWVRQAPGKGLEWVARI RSKYNNYATYYADQVKDRFTISRDDSKNTAYLQ MNNLKTEDTAVYYCVRHANFGNSYISYWAYWG QGTTLVTVSSGGGGSGGGSGGGGSQTVVTQEPS LTVSPGGTVTLTCASSTGAVTSGNYPNWVQKPK GQAPRGLIGGTKFLVPGTPARFSGSLLGGKAALT LSGVQPEDEAEYYCTLWYSNRWVFGGGTKLTVL HHHHHH

SEQ ID NO	Название конструкции	Последовательность
576.	Иллюстративная последовательность TriTAC 01F12	EVQLVESGGGLVQPGRSLTLSCAASTNIFRISPMG WYRQAPGKQRELVA AIHGDSTLYADSVKGRFTIS RDNAKNSIYLQMNSLRPEDTALYYCNKVPWGRY HPRNVYWGGGTQVTVSSGGGGSGGGSEVQLVES GGGLVQPGNSLRLSCAASGFTFSKFGMSWVRQA PGKGLEWVSSISGSGRDTLYADSVKGRFTISRDN AKTTLYLQMNSLRPEDTAVYYCTIGGSLSVSSQG TLVTVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSL KLSCAASGFTFNKYAINWVRQAPGKGLEWVARI RSKYNNYATYYADQVKDRFTISRDDSKNTAYLQ MNLKTEDTAVYYCVRHANFGNSYISYWAYYWG QGTLVTVSSGGGGSGGGSGGGGSQTVVTQEPS LTVSPGGTVTLTCASSTGAVTSGNYPNWVQQKP GQAPRGLIGGTKFLVPGTPARFSGSLLGGKAALT LSGVQPEDEAEYYCTLWYSNRWVFGGGTKLTVL HHHHHH
577.	Иллюстративная последовательность TriTAC 01B06	EVQLVESGGGLVQPGRSLTLSCAASTNIF SISPMG WYRQAPGKQRELVA AIHGDSTLYADSVKGRFTIS RDNAKNSIYLQMNSLRPEDTALYYCNKVPWGEY HPRNVYWGGGTQVTVSSGGGGSGGGSEVQLVES GGGLVQPGNSLRLSCAASGFTFSKFGMSWVRQA PGKGLEWVSSISGSGRDTLYADSVKGRFTISRDN AKTTLYLQMNSLRPEDTAVYYCTIGGSLSVSSQG TLVTVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSL KLSCAASGFTFNKYAINWVRQAPGKGLEWVARI RSKYNNYATYYADQVKDRFTISRDDSKNTAYLQ MNLKTEDTAVYYCVRHANFGNSYISYWAYYWG QGTLVTVSSGGGGSGGGSGGGGSQTVVTQEPS LTVSPGGTVTLTCASSTGAVTSGNYPNWVQQKP GQAPRGLIGGTKFLVPGTPARFSGSLLGGKAALT LSGVQPEDEAEYYCTLWYSNRWVFGGGTKLTVL HHHHHH

SEQ ID NO	Название конструкции	Последовательность
578.	Иллюстративная последовательность TriTAC 01C06	EVQLVESGGGLVQPGRSLTLSCAASTNIFSI SPMG WYRQAPGKQRELVA A IHGDSTLYADSVKGRFTIS RDNAKNSIYLQMNSLRPEDTALYYCNKVPWGKY HPRNVYWGGGTQVTVSSGGGGSGGGSEVQLVES GGGLVQPGNSLRLSCAASGFTFSKFGMSWVRQA PGKGLEWVSSISGSGRDTLYADSVKGRFTISRDN AKTTLYLQMNSLRPEDTAVYYCTIGGSLSVSSQG TLVTVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSL KLSCAASGFTFNKYAINWVRQAPGKGLEWVARI RSKYNNYATYYADQVKDRFTISRDDSKNTAYLQ MNNLKTEDTAVYYCVRHANFGNSYISYWAYWG QGTLVTVSSGGGGSGGGSGGGGSQTVVTQEPS LTVSPGGTVTLTCASSTGAVTSGNYPNWVQQKP GQAPRGLIGGTKFLVPGTPARFSGSLLGGKAALT LSGVQPEDEAEYYCTLWYSNRWVFGGGTKLTVL HHHHHH
579.	Иллюстративная последовательность TriTAC 01B08	EVQLVESGGGLVQPGRSLTLSCAASTNIESI SPMG WYRQAPGKQRELVA A IHGSSTLYADSVKGRFTIS RDNAKNSIYLQMNSLRPEDTALYYCNKVPWGRY HPRNVYWGGGTQVTVSSGGGGSGGGSEVQLVES GGGLVQPGNSLRLSCAASGFTFSKFGMSWVRQA PGKGLEWVSSISGSGRDTLYADSVKGRFTISRDN AKTTLYLQMNSLRPEDTAVYYCTIGGSLSVSSQG TLVTVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSL KLSCAASGFTFNKYAINWVRQAPGKGLEWVARI RSKYNNYATYYADQVKDRFTISRDDSKNTAYLQ MNNLKTEDTAVYYCVRHANFGNSYISYWAYWG QGTLVTVSSGGGGSGGGSGGGGSQTVVTQEPS LTVSPGGTVTLTCASSTGAVTSGNYPNWVQQKP GQAPRGLIGGTKFLVPGTPARFSGSLLGGKAALT LSGVQPEDEAEYYCTLWYSNRWVFGGGTKLTVL HHHHHH

SEQ ID NO	Название конструкции	Последовательность
580.	Иллюстративная последовательность TriTAC 01C02	EVQLVESGGGLVQPGRSLTLSCAASTNIESISPMG WYRQAPGKQRELVA AIHGNSTLYADSVKGRFTIS RDNAKNSIYLQMNSLRPEDTALYYCNKVPWGRY HPRNVYWGGGTQVTVSSGGGGSGGGSEVQLVES GGGLVQPGNSLRLSCAASGFTFSKFGMSWVRQA PGKGLEWVSSISGSGRDTLYADSVKGRFTISRDN AKTTLYLQMNSLRPEDTAVYYCTIGGSLSVSSQG TLVTVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSL KLSCAASGFTFNKYAINWVRQAPGKGLEWVARI RSKYNNYATYYADQVKDRFTISRDDSKNTAYLQ MNNLKTEDTAVYYCVRHANFGNSYISYWAYWG QGTLVTVSSGGGGSGGGSGGGGSQTVVTQEPS LTVSPGGTVTLTCASSTGAVTSGNYPNWVQQKP GQAPRGLIGGTKFLVPGTPARFSGSLLGGKAALT LSGVQPEDEAEYYCTLWYSNRWVFGGGTKLTVL HHHHHH
581.	Иллюстративная последовательность TriTAC 01C10	EVQLVESGGGLVQPGRSLTLSCAASTNISSISPMG WYRQAPGKQRELVA AIHGFSTLYADSVKGRFTIS RDNAKNSIYLQMNSLRPEDTALYYCNKVPWGYG HPRNVYWGGGTQVTVSSGGGGSGGGSEVQLVES GGGLVQPGNSLRLSCAASGFTFSKFGMSWVRQA PGKGLEWVSSISGSGRDTLYADSVKGRFTISRDN AKTTLYLQMNSLRPEDTAVYYCTIGGSLSVSSQG TLVTVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSL KLSCAASGFTFNKYAINWVRQAPGKGLEWVARI RSKYNNYATYYADQVKDRFTISRDDSKNTAYLQ MNNLKTEDTAVYYCVRHANFGNSYISYWAYWG QGTLVTVSSGGGGSGGGSGGGGSQTVVTQEPS LTVSPGGTVTLTCASSTGAVTSGNYPNWVQQKP GQAPRGLIGGTKFLVPGTPARFSGSLLGGKAALT LSGVQPEDEAEYYCTLWYSNRWVFGGGTKLTVL HHHHHH

SEQ ID NO	Название конструкции	Последовательность
582.	Иллюстративная последовательность TriTAC 01F09	EVQLVESGGGLVQPGRSLTSCAASTNISSISPMG WYRQAPGKQRELVAAIHGHSTLYADSVKGRFTIS RDNAKNSIYLQMNSLRPEDTALYYCNKVPWGRY HPRNVYWGGGTQVTVSSGGGGSGGGSEVQLVES GGGLVQPGNSLRLSCAASGFTFSKFGMSWVRQA PGKGLEWVSSISGSGRDTLYADSVKGRFTISRDN AKTTLYLQMNSLRPEDTAVYYCTIGGSLSVSSQG TLVTVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSL KLSCAASGFTFNKYAINWVRQAPGKGLEWVARI RSKYNNYATYYADQVKDRFTISRDDSKNTAYLQ MNLKTEDTAVYYCVRHANFGNSYISYWAYWG QGTLVTVSSGGGGSGGGSGGGGSQTVVTQEPS LTVSPGGTVTLTCASSTGAVTSGNYPNWVQQKP GQAPRGLIGGTKFLVPGTPARFSGSLLGGKAALT LSGVQPEDEAEYYCTLWYSNRWVFGGGTKLTVL HHHHHH
583.	Иллюстративная последовательность TriTAC 02D06	EVQLVESGGGLVQPGRSLTSCAASTNISSISPMG WYRQAPGKQRELVAAIHGFSTVYADSVKGRFTIS RDNAKNSIYLQMNSLRPEDTALYYCNKVPWGRY HPRNVYWGGGTQVTVSSGGGGSGGGSEVQLVES GGGLVQPGNSLRLSCAASGFTFSKFGMSWVRQA PGKGLEWVSSISGSGRDTLYADSVKGRFTISRDN AKTTLYLQMNSLRPEDTAVYYCTIGGSLSVSSQG TLVTVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSL KLSCAASGFTFNKYAINWVRQAPGKGLEWVARI RSKYNNYATYYADQVKDRFTISRDDSKNTAYLQ MNLKTEDTAVYYCVRHANFGNSYISYWAYWG QGTLVTVSSGGGGSGGGSGGGGSQTVVTQEPS LTVSPGGTVTLTCASSTGAVTSGNYPNWVQQKP GQAPRGLIGGTKFLVPGTPARFSGSLLGGKAALT LSGVQPEDEAEYYCTLWYSNRWVFGGGTKLTVL HHHHHH

SEQ ID NO	Название конструкции	Последовательность
584.	Иллюстративная последовательность TriTAC 01A06	EVQLVESGGGLVQPGRSLTLSCAASTNIFSIRPMG WYRQAPGKQRELVAAIHGFSTVYADSVKGRFTIS RDNAKNSIYLQMNSLRPEDTALYYCNKVPWGDY HPRNVYWGGGTQVTVSSGGGGSGGGSEVQLVES GGGLVQPGNSLRLSCAASGFTFSKFGMSWVRQA PGKGLEWVSSISGSGRDTLYADSVKGRFTISRDN AKTTLYLQMNSLRPEDTAVYYCTIGGSLSVSSQG TLVTVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSL KLSCAASGFTFNKYAINWVRQAPGKGLEWVARI RSKYNNYATYYADQVKDRFTISRDDSKNTAYLQ MNLKTEDTAVYYCVRHANFGNSYISYWAYWG QGTLVTVSSGGGGSGGGSGGGGSQTVVTQEPS LTVSPGGTVTLTCASSTGAVTSGNYPNWVQQKP GQAPRGLIGGTKFLVPGTPARFSGSLLGGKAALT LSGVQPEDEAEYYCTLWYSNRWVFGGGTKLTVL HHHHHH
585.	Иллюстративная последовательность TriTAC 01C07	EVQLVESGGGLVQPGRSLTLSCAASTNIFSIYPMG WYRQAPGKQRELVAAIHGFSTYYADSVKGRFTIS RDNAKNSIYLQMNSLRPEDTALYYCNKVPWGSY HPRNVYWGGGTQVTVSSGGGGSGGGSEVQLVES GGGLVQPGNSLRLSCAASGFTFSKFGMSWVRQA PGKGLEWVSSISGSGRDTLYADSVKGRFTISRDN AKTTLYLQMNSLRPEDTAVYYCTIGGSLSVSSQG TLVTVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSL KLSCAASGFTFNKYAINWVRQAPGKGLEWVARI RSKYNNYATYYADQVKDRFTISRDDSKNTAYLQ MNLKTEDTAVYYCVRHANFGNSYISYWAYWG QGTLVTVSSGGGGSGGGSGGGGSQTVVTQEPS LTVSPGGTVTLTCASSTGAVTSGNYPNWVQQKP GQAPRGLIGGTKFLVPGTPARFSGSLLGGKAALT LSGVQPEDEAEYYCTLWYSNRWVFGGGTKLTVL HHHHHH

SEQ ID NO	Название конструкции	Последовательность
586.	Иллюстративная последовательность TriTAC 01G09	EVQLVESGGGLVQPGRSLTLSCAASTNIFNISPMG WYRQAPGKQRELVAAIHGFSTYYADSVKGRFTIS RDNAKNSIYLQMNSLRPEDTALYYCNKVPWGRY HPRNVYWGGGTQVTVSSGGGGSGGGSEVQLVES GGGLVQPGNSLRLSCAASGFTFSKFGMSWVRQA PGKGLEWVSSISGSGRDTLYADSVKGRFTISRDN AKTTLYLQMNSLRPEDTAVYYCTIGGSLSVSSQG TLVTVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSL KLSCAASGFTFNKYAINWVRQAPGKGLEWVARI RSKYNNYATYYADQVKDRFTISRDDSKNTAYLQ MNLKTEDTAVYYCVRHANFGNSYISYWAYWG QGTLVTVSSGGGGSGGGSGGGGSQTVVTQEPS LTVSPGGTVTLTCASSTGAVTSGNYPNWVQQKP GQAPRGLIGGTKFLVPGTPARFSGSLLGGKAALT LSGVQPEDEAEYYCTLWYSNRWVFGGGTKLTVL HHHHHH
587.	Иллюстративная последовательность TriTAC 01F05	EVQLVESGGGLVQPGRSLTLSCAASTNIFSSSPMG WYRQAPGKQRELVAAIHGFSTWYADSVKGRFTI SRDNAKNSIYLQMNSLRPEDTALYYCNKVPWGR YHPRNVYWGGGTQVTVSSGGGGSGGGSEVQLV ESGGGLVQPGNSLRLSCAASGFTFSKFGMSWVRQ APGKGLEWVSSISGSGRDTLYADSVKGRFTISR NAKTTLYLQMNSLRPEDTAVYYCTIGGSLSVSSQ GTLVTVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGLVQPGG SLKLSCAASGFTFNKYAINWVRQAPGKGLEWVA RIRSKYNNYATYYADQVKDRFTISRDDSKNTAYL QMNLKTEDTAVYYCVRHANFGNSYISYWAYW GQGTLVTVSSGGGGSGGGSGGGGSQTVVTQEP SLTVSPGGTVTLTCASSTGAVTSGNYPNWVQQKP GQAPRGLIGGTKFLVPGTPARFSGSLLGGKAALT LSGVQPEDEAEYYCTLWYSNRWVFGGGTKLTVL HHHHHH

SEQ ID NO	Название конструкции	Последовательность
588.	Иллюстративная последовательность TriTAC 02B12	EVQLVESGGGLVQPGRSLTLSCAASTNISSISPMG WYRQAPGKQRELVAAIHGFDLYADSVKGRFTIS RDNAKNSIYLQMNSLRPEDTALYYCNKVPWGDY HPRNVYWGGGTQVTVSSGGGGSGGGSEVQLVES GGGLVQPGNSLRLSCAASGFTFSKFGMSWVRQA PGKGLEWVSSISGSGRDTLYADSVKGRFTISRDN AKTTLYLQMNSLRPEDTAVYYCTIGGSLSVSSQG TLVTVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSL KLSCAASGFTFNKYAINWVRQAPGKGLEWVARI RSKYNNYATYYADQVKDRFTISRDDSKNTAYLQ MNLKTEDTAVYYCVRHANFGNSYISYWAYWG QGTLVTVSSGGGGSGGGSGGGGSQTVVTQEPS LTVSPGGTVTLTCASSTGAVTSGNYPNWVQQKP GQAPRGLIGGTKFLVPGTPARFSGSLLGGKAALT LSGVQPEDEAEYYCTLWYSNRWVFGGGTKLTVL HHHHHH
589.	Иллюстративная последовательность TriTAC 02G01	EVQLVESGGGLVQPGRSLTLSCAASTNIF SINPMG WYRQAPGKQRELVAAIHGFDLYADSVKGRFTIS RDNAKNSIYLQMNSLRPEDTALYYCNKVPWGDY HPRNVSWGQGTQVTVSSGGGGSGGGSEVQLVES GGGLVQPGNSLRLSCAASGFTFSKFGMSWVRQA PGKGLEWVSSISGSGRDTLYADSVKGRFTISRDN AKTTLYLQMNSLRPEDTAVYYCTIGGSLSVSSQG TLVTVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSL KLSCAASGFTFNKYAINWVRQAPGKGLEWVARI RSKYNNYATYYADQVKDRFTISRDDSKNTAYLQ MNLKTEDTAVYYCVRHANFGNSYISYWAYWG QGTLVTVSSGGGGSGGGSGGGGSQTVVTQEPS LTVSPGGTVTLTCASSTGAVTSGNYPNWVQQKP GQAPRGLIGGTKFLVPGTPARFSGSLLGGKAALT LSGVQPEDEAEYYCTLWYSNRWVFGGGTKLTVL HHHHHH

SEQ ID NO	Название конструкции	Последовательность
590.	Иллюстративная последовательность TriTAC 01A09	EVQLVESGGGLVQPGRSLTLSCAASTNIFSIPTMG WYRQAPGKQRELVAAIHGRSTLYADSVKGRFTIS RDNAKNSIYLQMNSLRPEDTALYYCNKVPWGSY HPRNVYWGGGTQVTVSSGGGGSGGGSEVQLVES GGGLVQPGNSLRLSCAASGFTFSKFGMSWVRQA PGKGLEWVSSISGSGRDTLYADSVKGRFTISRDN AKTTLYLQMNSLRPEDTAVYYCTIGGSLSVSSQG TLVTVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSL KLSCAASGFTFNKYAINWVRQAPGKGLEWVARI RSKYNNYATYYADQVKDRFTISRDDSKNTAYLQ MNNLKTEDTAVYYCVRHANFGNSYISYWAYWG QGTLVTVSSGGGGSGGGSGGGGSQTVVTQEPS LTVSPGGTVTLTCASSTGAVTSGNYPNWVQQKP GQAPRGLIGGTKFLVPGTPARFSGSLLGGKAALT LSGVQPEDEAEYYCTLWYSNRWVFGGGTKLTVL HHHHHH
591.	Иллюстративная последовательность TriTAC 01H05	EVQLVESGGGLVQPGRSLTLSCAASTNIFSIPTMG WYRQAPGKQRELVAAIHGTSTLYADSVKGRFTIS RDNAKNSIYLQMNSLRPEDTALYYCNKVPWGRY HPRNVYWGGGTQVTVSSGGGGSGGGSEVQLVES GGGLVQPGNSLRLSCAASGFTFSKFGMSWVRQA PGKGLEWVSSISGSGRDTLYADSVKGRFTISRDN AKTTLYLQMNSLRPEDTAVYYCTIGGSLSVSSQG TLVTVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSL KLSCAASGFTFNKYAINWVRQAPGKGLEWVARI RSKYNNYATYYADQVKDRFTISRDDSKNTAYLQ MNNLKTEDTAVYYCVRHANFGNSYISYWAYWG QGTLVTVSSGGGGSGGGSGGGGSQTVVTQEPS LTVSPGGTVTLTCASSTGAVTSGNYPNWVQQKP GQAPRGLIGGTKFLVPGTPARFSGSLLGGKAALT LSGVQPEDEAEYYCTLWYSNRWVFGGGTKLTVL HHHHHH

SEQ ID NO	Название конструкции	Последовательность
592.	Иллюстративная последовательность TriTAC 02F06	EVQLVESGGGLVQPGRSLTLSCAASTNIFSIPTMG WYRQAPGKQRELVAAIHGESTLYADSVKGRFTIS RDNAKNSIYLQMNSLRPEDTALYYCNKVPWGRY HPRNVYWGGGTQVTVSSGGGGSGGGSEVQLVES GGGLVQPGNSLRLSCAASGFTFSKFGMSWVRQA PGKGLEWVSSISGSGRDTLYADSVKGRFTISRDN AKTTLYLQMNSLRPEDTAVYYCTIGGSLSVSSQG TLVTVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSL KLSCAASGFTFNKYAINWVRQAPGKGLEWVARI RSKYNNYATYYADQVKDRFTISRDDSKNTAYLQ MNLKTEDTAVYYCVRHANFGNSYISYWAYYWG QGTLVTVSSGGGGSGGGSGGGGSQTVVTQEPS LTVSPGGTVTLTCASSTGAVTSGNYPNWVQQKP GQAPRGLIGGTKFLVPGTPARFSGSLLGGKAALT LSGVQPEDEAEYYCTLWYSNRWVFGGGTKLTVL HHHHHH
593.	Иллюстративная последовательность TriTAC 02G07	EVQLVESGGGLVQPGRSLTLSCAASTNIFSIPTMG WYRQAPGKQRELVAAIHGESTLYADSVKGRFTIS RDNAKNSIYLQMNSLRPEDTALYYCNKVPWGDY HPRDVYWGGGTQVTVSSGGGGSGGGSEVQLVES GGGLVQPGNSLRLSCAASGFTFSKFGMSWVRQA PGKGLEWVSSISGSGRDTLYADSVKGRFTISRDN AKTTLYLQMNSLRPEDTAVYYCTIGGSLSVSSQG TLVTVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSL KLSCAASGFTFNKYAINWVRQAPGKGLEWVARI RSKYNNYATYYADQVKDRFTISRDDSKNTAYLQ MNLKTEDTAVYYCVRHANFGNSYISYWAYYWG QGTLVTVSSGGGGSGGGSGGGGSQTVVTQEPS LTVSPGGTVTLTCASSTGAVTSGNYPNWVQQKP GQAPRGLIGGTKFLVPGTPARFSGSLLGGKAALT LSGVQPEDEAEYYCTLWYSNRWVFGGGTKLTVL HHHHHH

SEQ ID NO	Название конструкции	Последовательность
594.	Иллюстративная последовательность TriTAC 01F07-M34Y	EVQLVESGGGLVQPGRSLTLSCAASTNIFSTSPYG WYRQAPGKQRELVAAIHGFSTIYADSVKGRFTIS RDNAKNSIYLQMNSLRPEDTALYYCNKVPWGDY HPGNVYWGQGTQVTVSSGGGGSGGGSEVQLVES GGGLVQPGNSLRLSCAASGFTFSKFGMSWVRQA PGKGLEWVSSISGSGRDTLYADSVKGRFTISRDN AKTTLYLQMNSLRPEDTAVYYCTIGGSLSVSSQG TLVTVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSL KLSCAASGFTFNKYAINWVRQAPGKGLEWVARI RSKYNNYATYYADQVKDRFTISRDDSKNTAYLQ MNNLKTEDTAVYYCVRHANFGNSYISYWAYWG QGTLVTVSSGGGGSGGGSGGGGSQTVVTQEPS LTVSPGGTVTLTCASSTGAVTSGNYPNWVQQKP GQAPRGLIGGTKFLVPGTPARFSGSLLGGKAALT LSGVQPEDEAEYYCTLWYSNRWVFGGGTKLTVL HHHHHH
595.	Иллюстративная последовательность TriTAC 01F01-M34G	EVQLVESGGGLVQPGRSLTLSCAASTNIFSTSPGG WYRQAPGKQRELVAAIHGFSTIYADSVKGRFTIS RDNAKNSIYLQMNSLRPEDTALYYCNKVPWGDY HPGNVYWGQGTQVTVSSGGGGSGGGSEVQLVES GGGLVQPGNSLRLSCAASGFTFSKFGMSWVRQA PGKGLEWVSSISGSGRDTLYADSVKGRFTISRDN AKTTLYLQMNSLRPEDTAVYYCTIGGSLSVSSQG TLVTVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSL KLSCAASGFTFNKYAINWVRQAPGKGLEWVARI RSKYNNYATYYADQVKDRFTISRDDSKNTAYLQ MNNLKTEDTAVYYCVRHANFGNSYISYWAYWG QGTLVTVSSGGGGSGGGSGGGGSQTVVTQEPS LTVSPGGTVTLTCASSTGAVTSGNYPNWVQQKP GQAPRGLIGGTKFLVPGTPARFSGSLLGGKAALT LSGVQPEDEAEYYCTLWYSNRWVFGGGTKLTVL HHHHHH

SEQ ID NO	Название конструкции	Последовательность
596.	Иллюстративная последовательность TriTAC 02G02-M34Y	EVQLVESGGGLVQPGRSLTLSCAASTNIFSIPTYG WYRQAPGKQRELVAAIHGASTLYADSVKGRFTIS RDNAKNSIYLQMNSLRPEDTALYYCNKVPWGDY HPGNVYWGQGTQVTVSSGGGGSGGGSEVQLVES GGGLVQPGNSLRLSCAASGFTFSKFGMSWVRQA PGKGLEWVSSISGSGRDTLYADSVKGRFTISRDN AKTTLYLQMNSLRPEDTAVYYCTIGGSLSVSSQG TLVTVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSL KLSCAASGFTFNKYAINWVRQAPGKGLEWVARI RSKYNNYATYYADQVKDRFTISRDDSKNTAYLQ MNNLKTEDTAVYYCVRHANFGNSYISYWAYWG QGTLVTVSSGGGGSGGGSGGGGSQTVVTQEPS LTVSPGGTVTLTCASSTGAVTSGNYPNWVQQKP GQAPRGLIGGTKFLVPGTPARFSGSLLGGKAALT LSGVQPEDEAEYYCTLWYSNRWVFGGGTKLTVL HHHHHH
597.	Иллюстративная последовательность TriTAC 02G02-M34G	EVQLVESGGGLVQPGRSLTLSCAASTNIFSIPTGG WYRQAPGKQRELVAAIHGASTLYADSVKGRFTIS RDNAKNSIYLQMNSLRPEDTALYYCNKVPWGDY HPGNVYWGQGTQVTVSSGGGGSGGGSEVQLVES GGGLVQPGNSLRLSCAASGFTFSKFGMSWVRQA PGKGLEWVSSISGSGRDTLYADSVKGRFTISRDN AKTTLYLQMNSLRPEDTAVYYCTIGGSLSVSSQG TLVTVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSL KLSCAASGFTFNKYAINWVRQAPGKGLEWVARI RSKYNNYATYYADQVKDRFTISRDDSKNTAYLQ MNNLKTEDTAVYYCVRHANFGNSYISYWAYWG QGTLVTVSSGGGGSGGGSGGGGSQTVVTQEPS LTVSPGGTVTLTCASSTGAVTSGNYPNWVQQKP GQAPRGLIGGTKFLVPGTPARFSGSLLGGKAALT LSGVQPEDEAEYYCTLWYSNRWVFGGGTKLTVL HHHHHH

SEQ ID NO	Название конструкции	Последовательность
598.	253BH10 (антитело лампы к ВСМА)	QVQLVESGGGLVQPGESLRLSCAASTNIFSI PMGWYRQAPGKQRELVAAIHG FSTLYADSVKGRFTISR DNAKNTIY LQMNSLKP EDTAVYYCNKVPWGD YHPRNVYWGQGTQVTVSS
599.	253BH10 CDR1	TNIFSI PMG
600.	253BH10 CDR2	AIHG FSTLYADSVK
601.	253BH10 CDR3	VPWGD YHPRNVY

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Связывающий фактор созревания В-клеток (ВСМА) триспецифический белок, который содержит:

(а) первый домен (А), который специфически связывается с человеческим CD3;

(б) второй домен (В), который представляет собой увеличивающий период полувыведения домен; и

(с) третий домен (С), который специфически связывается с ВСМА,

причем домены связаны в следующем порядке: $H_2N-(A)-(C)-(B)-COOH$, $H_2N-(B)-(A)-(C)-COOH$, $H_2N-(C)-(B)-(A)-COOH$, $H_2N-(C)-(A)-(B)-COOH$, $H_2N-(A)-(B)-(C)-COOH$ или $H_2N-(B)-(C)-(A)-COOH$, причем данные домены связаны линкерами L1 и L2.

2. Связывающий ВСМА триспецифический белок по п. 1, причем первый домен содержит вариабельный домен легкой цепи и вариабельный домен тяжелой цепи, каждый из которых способен специфически связываться с человеческим CD3.

3. Связывающий ВСМА триспецифический белок по п. 1, причем первый домен является гуманизированным или человеческим.

4. Связывающий ВСМА триспецифический белок по п. 1, причем второй домен связывает альбумин.

5. Связывающий ВСМА триспецифический белок по п. 1, причем второй домен содержит scFv, вариабельный домен тяжелой цепи (VH), вариабельный домен легкой цепи (VL), домен VHH, пептид, лиганд или малую молекулу.

6. Связывающий ВСМА триспецифический белок по п. 1, причем третий домен содержит домен VHH, scFv, домен VH, домен VL, домен, отличный от Ig, лиганд, ноттин или низкомолекулярную структурную единицу, который(ая) специфически связывается с ВСМА.

7. Связывающий ВСМА триспецифический белок по п. 6, причем третий домен содержит домен VHH.

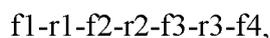
8. Связывающий ВСМА триспецифический белок по п. 7, причем указанный домен VHH содержит определяющие комплементарность участки CDR1, CDR2 и CDR3, причем

(а) аминокислотная последовательность CDR1 представлена в $X_1X_2X_3X_4X_5X_6X_7PX_8G$ (SEQ ID NO: 1), где X_1 представляет собой T или S; X_2 представляет собой N, D или S; X_3 представляет собой I, D, Q, H, V или E; X_4 представляет собой F, S, E, A, T, M, V, I, D, Q, P, R или G; X_5 представляет собой S, M, R или N; X_6 представляет собой I, K, S, T, R, E, D, N, V, H, L, A, Q или G; X_7 представляет собой S, T, Y, R или N; и X_8 представляет собой M, G или Y;

(b) аминокислотная последовательность CDR2 представлена в AIX₉GX₁₀X₁₁TX₁₂YADSVK (SEQ ID NO: 2), где X₉ представляет собой H, N или S; X₁₀ представляет собой F, G, K, R, P, D, Q, H, E, N, T, S, A, I, L или V; X₁₁ представляет собой S, Q, E, T, K или D; и X₁₂ представляет собой L, V, I, F, Y или W; и

(c) аминокислотная последовательность CDR3 представлена в VPWGX₁₃YHPX₁₄X₁₅VX₁₆ (SEQ ID NO: 3), где X₁₃ представляет собой D, I, T, K, R, A, E, S или Y; X₁₄ представляет собой R, G, L, K, T, Q, S или N; X₁₅ представляет собой N, K, E, V, R, M или D; и X₁₆ представляет собой Y, A, V, K, H, L, M, T, R, Q, C, S или N; и причем CDR1 не представляет собой SEQ ID NO: 599, причем CDR2 не представляет собой SEQ ID NO: 600, и причем CDR3 не представляет собой SEQ ID NO: 601.

9. Связывающий ВСМА триспецифический белок по п. 8, причем домен VHH содержит следующую формулу:



где r1 представляет собой SEQ ID NO: 1; r2 представляет собой SEQ ID NO: 2; и r3 представляет собой SEQ ID NO: 3; и причем f₁, f₂, f₃ и f₄ являются каркасными остатками, выбранными так, чтобы указанный белок был от около восьмидесяти процентов (80%) до около 99% идентичен с аминокислотной последовательностью, изложенной в SEQ ID NO: 346 или 598.

10. Связывающий ВСМА триспецифический белок по п. 9, причем r1 содержит аминокислотную последовательность, изложенную в любой из SEQ ID NO: 4-117.

11. Связывающий ВСМА триспецифический белок по п. 9, причем r2 содержит аминокислотную последовательность, изложенную в любой из SEQ ID NO: 118-231.

12. Связывающий ВСМА триспецифический белок по п. 9, причем r3 содержит аминокислотную последовательность, изложенную в любой из SEQ ID NO: 232-345.

13. Связывающий ВСМА триспецифический белок по п. 9, причем домен VHH содержит аминокислотную последовательность, изложенную в любой из SEQ ID NO: 346-460.

14. Связывающий ВСМА триспецифический белок по п. 9, причем F1 содержит SEQ ID NO: 461 или 462.

15. Связывающий ВСМА триспецифический белок по п. 9, причем F2 содержит SEQ ID NO: 463.

16. Связывающий ВСМА триспецифический белок по п. 9, причем F3 содержит SEQ ID NO: 464 или 465.

17. Связывающий ВСМА триспецифический белок по п. 9, причем F4 содержит SEQ ID NO: 466 или 467.

18. Связывающий ВСМА триспецифический белок по п. 9, причем r1 содержит SEQ ID NO: 76, 114, 115, 116 или 117.

19. Связывающий ВСМА триспецифический белок по п. 9, причем r1 содержит SEQ ID NO: 76, r2 представляет собой SEQ ID NO: 190, а r3 представляет собой SEQ ID NO: 304.

20. Связывающий ВСМА триспецифический белок по п. 9, причем r1 содержит SEQ ID NO: 114, r2 содержит SEQ ID NO: 228, и r3 содержит SEQ ID NO: 342.

21. Связывающий ВСМА триспецифический белок по п. 9, причем r1 содержит SEQ ID NO: 115, r2 содержит SEQ ID NO: 229, и r3 содержит SEQ ID NO: 343.

22. Связывающий ВСМА триспецифический белок по п. 9, причем r1 содержит SEQ ID NO: 117, r2 содержит SEQ ID NO: 231, и r3 содержит SEQ ID NO: 345.

23. Связывающий ВСМА триспецифический белок по п. 9, причем r1 содержит SEQ ID NO: 116, r2 содержит SEQ ID NO: 230, и r3 содержит SEQ ID NO: 344.

24. Связывающий ВСМА триспецифический белок по любому из пп. 1-23, причем третий домен представляет собой человеческий домен VHH, гуманизированный домен VHH, домен VHH с созревшей аффинностью или их комбинацию.

25. Связывающий ВСМА триспецифический белок по любому из пп. 1-24, причем указанный белок имеет период полувыведения по меньшей мере 12 часов, по меньшей мере 20 часов, по меньшей мере 25 часов, по меньшей мере 30 часов, по меньшей мере 35 часов, по меньшей мере 40 часов, по меньшей мере 45 часов, по меньшей мере 50 часов или по меньшей мере 100 часов.

26. Связывающий ВСМА триспецифический белок по п. 7, причем домен VHH содержит CDR1, CDR2 и CDR3, и причем указанный белок содержит последовательность, изложенную в SEQ ID NO: 598 или 346, причем заменены один или более аминокислотных остатков, выбранных из аминокислотных положений 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32 и 34 в CDR1; положений 52, 54, 55 и 57 в CDR2; и положений 101, 105, 106 и 108 в CDR3, причем

в аминокислотном положении 26, если имеет место замена, то замена на S;

в аминокислотном положении 27, если имеет место замена, то замена на D или S;

в аминокислотном положении 28, если имеет место замена, то замена на D, Q, H, V или E;

в аминокислотном положении 29, если имеет место замена, то замена на S, E, A, T, M, T, V, I, D, Q, D, P, R или G;

в аминокислотном положении 30, если имеет место замена, то замена на M, R или N;

в аминокислотном положении 31, если имеет место замена, то замена на K, S, T, R, E, D, N, V, H, L, A, Q или G;

в аминокислотном положении 32, если имеет место замена, то замена на T, Y, R или N;

в аминокислотном положении 34, если имеет место замена, то замена на G или Y;

в аминокислотном положении 52, если имеет место замена, то замена на N или S;

в аминокислотном положении 54, если имеет место замена, то замена на G, K, R, P, D, Q, H, E, N, T, S, A, I, L или V;

в аминокислотном положении 55, если имеет место замена, то замена на Q, E, T, K или D;

в аминокислотном положении 57, если имеет место замена, то замена на V, I, F, Y или W;

в аминокислотном положении 101, если имеет место замена, то замена на I, T, K, R, A, E, S или Y;

в аминокислотном положении 105, если имеет место замена, то замена на G, L, K, T, Q, S или N;

в аминокислотном положении 106, если имеет место замена, то замена на K, E, V, R, M или D;

в аминокислотном положении 108, если имеет место замена, то замена на A, V, K, H, L, M, T, R, Q, C, S или N.

27. Связывающий ВСМА триспецифический белок по п. 26, причем домен VNH является человеческим, гуманизированным, с созревшей аффинностью или их комбинацией.

28. Связывающий ВСМА триспецифический белок по любому из пп. 1-27, причем третий домен связывается с человеческим белком ВСМА, содержащим последовательность, изложенную под SEQ ID NO: 468.

29. Связывающий ВСМА триспецифический белок по любому из пп. 1-27, причем третий домен связывается с внеклеточным доменом ВСМА.

30. Связывающий ВСМА триспецифический белок по любому из пп. 1-29, причем каждый из линкеров L1 и L2 независимо выбран из $(GS)_n$ (SEQ ID NO: 472), $(GGS)_n$ (SEQ ID NO: 473), $(GGGS)_n$ (SEQ ID NO: 474), $(GGSG)_n$ (SEQ ID NO: 475), $(GGSGG)_n$ (SEQ ID NO: 476), $(GGGGS)_n$ (SEQ ID NO: 477), $(GGGGG)_n$ (SEQ ID NO: 478) или $(GGG)_n$ (SEQ ID NO: 479), где n равно 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 или 10.

31. Связывающий ВСМА триспецифический белок по любому из пп. 1-30, причем каждый из линкеров L1 и L2 независимо представляет собой $(GGGGS)_4$ (SEQ ID NO: 480) или $(GGGGS)_3$ (SEQ ID NO: 481).

32. Связывающий ВСМА триспецифический белок по любому из пп. 1-31, причем домены соединены в следующем порядке: H₂N-(C)-(B)-(A)-COOH.

33. Связывающий ВСМА триспецифический белок по любому из пп. 1-32, причем белок имеет массу меньше чем около 80 кДа.

34. Связывающий ВСМА триспецифический белок по любому из пп. 1-32, причем белок имеет массу от около 50 до около 75 кДа.

35. Связывающий ВСМА триспецифический белок по любому из пп. 1-32, причем белок имеет массу менее чем около 60 кДа.

36. Связывающий ВСМА триспецифический белок по любому из пп. 1-35, причем белок имеет период полувыведения по меньшей мере около 50 часов.

37. Связывающий ВСМА триспецифический белок по любому из пп. 1-36, причем белок имеет период полувыведения по меньшей мере около 100 часов.

38. Связывающий ВСМА триспецифический белок по любому из пп. 1-37, причем белок характеризуется повышенной способностью проникновения в ткани по сравнению с IgG к тому же ВСМА.

39. Связывающий ВСМА триспецифический белок по любому из пп. 1-38, причем белок содержит последовательность, выбранную из группы, состоящей из SEQ ID NO: 483-597.

40. Связывающий ВСМА триспецифический белок по любому из пп. 1-39, причем белок содержит последовательность, которая изложена в SEQ ID NO: 520.

41. Фармацевтическая композиция, содержащая связывающий ВСМА триспецифический белок по любому из пп. 1-40 и фармацевтически приемлемый носитель.

42. Способ получения связывающего ВСМА триспецифического белка по любому из пп. 1-40, причем указанный способ включает культивирование хозяина, трансформированного или трансфицированного с помощью вектора, содержащего последовательность нуклеиновой кислоты, кодирующую связывающий ВСМА триспецифический белок по любому из пп. 1-40, в условиях, позволяющих экспрессию связывающего ВСМА триспецифического белка, и выделение и очистку полученного белка из культуры.

43. Способ лечения или облегчения опухолевого заболевания, аутоиммунного заболевания или инфекционного заболевания, связанного с ВСМА, у нуждающегося в том субъекта, включающий введение субъекту фармацевтической композиции по п. 41.

44. Способ по п. 43, причем субъектом является человек.

45. Способ по п. 43 или п. 44, причем способ дополнительно включает введение в комбинации со связывающим ВСМА триспецифическим белком одного или более дополнительных средств.

46. Способ по любому из пп. 43-45, включающий лечение или облегчение опухолевого заболевания, причем связывающий ВСМА триспецифический белок избирательно связывается с опухолевыми клетками, экспрессирующими ВСМА.

47. Способ по любому из пп. 43-46, включающий лечение или облегчение опухолевого заболевания, причем опухолевое заболевание включает первичный рак или его метастазы.

48. Способ по п. 47, причем опухолевое заболевание включает рак, имеющий В-клеточное происхождение.

49. Способ по п. 48, причем рак, имеющий В-клеточное происхождение, представляет собой множественную миелому, лейкоз, лимфому или их метастазы.

50. Связывающий фактор созревания В-клеток (ВСМА) триспецифический белок, содержащий: (а) первый домен (А), который специфически связывается с человеческим CD3;

(b) второй домен (В), который представляет собой увеличивающий период полувыведения домен; и

(с) третий домен (С), который специфически связывается с ВСМА, причем третий домен содержит аминокислотную последовательность, изложенную под любым из SEQ ID NO: 346-460.

51. Связывающий фактор созревания В-клеток (ВСМА) триспецифический белок, содержащий:

(а) первый домен (А), который специфически связывается с человеческим CD3;

(b) второй домен (В), который представляет собой увеличивающий период полувыведения домен; и

(с) третий домен (С), который специфически связывается с ВСМА, причем третий домен содержит определяющие комплементарность участки CDR1, CDR2 и CDR3, причем CDR1 содержит аминокислотную последовательность, изложенную под любым из SEQ ID NO: 4-117, CDR2 содержит аминокислотную последовательность, изложенную под любым из SEQ ID NO: 118-231, и CDR3 содержит аминокислотную последовательность, изложенную под любым из SEQ ID NO: 232-345.

52. Способ лечения или облегчения опухолевого заболевания, аутоиммунного заболевания или инфекционного заболевания, связанного с ВСМА, у нуждающегося в том субъекта, включающий введение субъекту фармацевтической композиции, содержащей

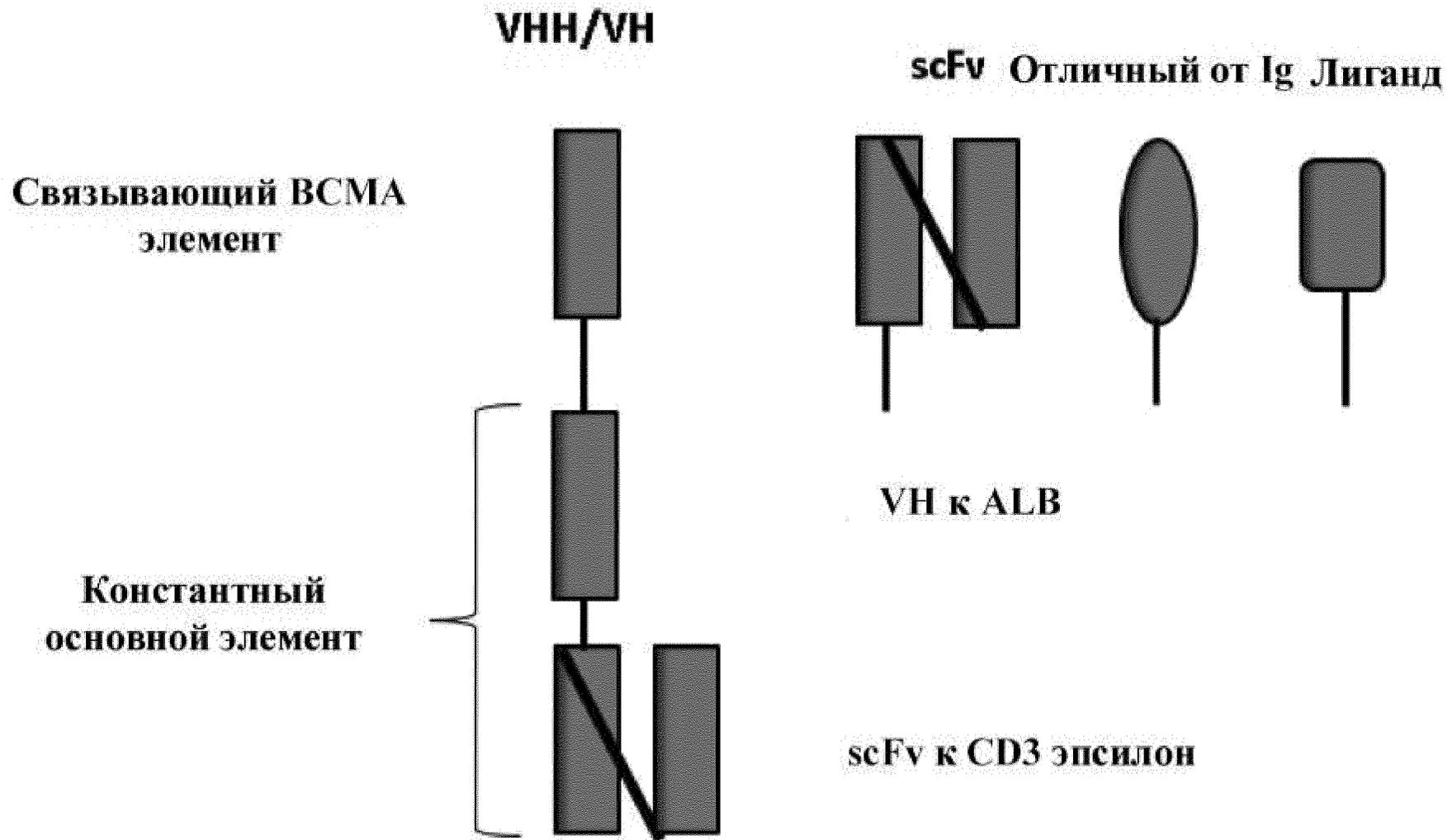
связывающий ВСМА триспецифический белок, причем связывающий ВСМА белок содержит

(а) первый домен (А), который специфически связывается с человеческим CD3;

(b) второй домен (В), который представляет собой увеличивающий период полувыведения домен; и

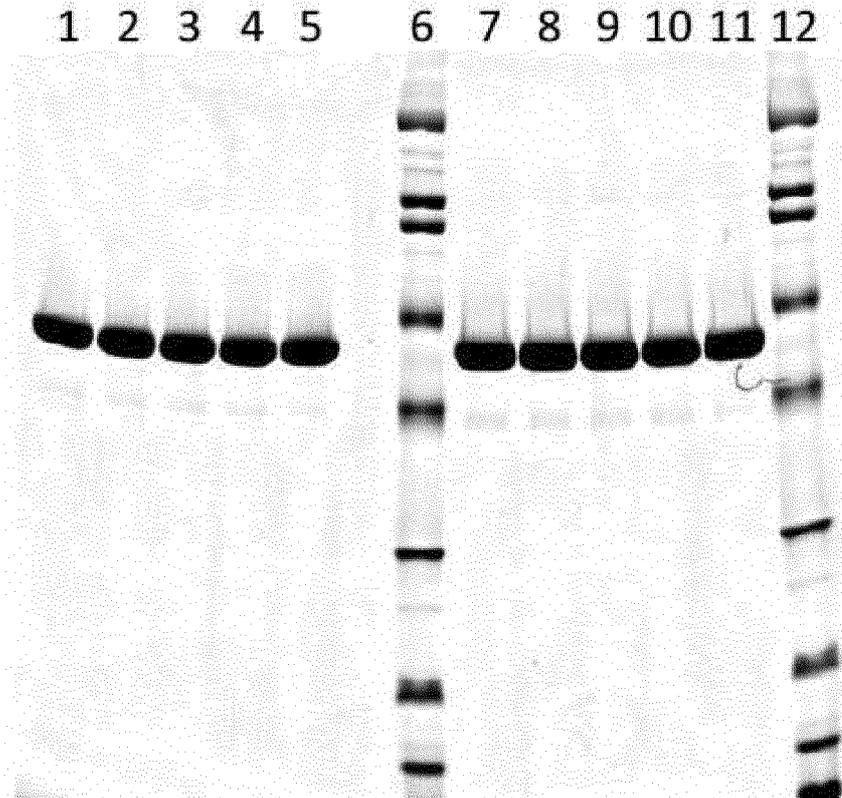
(с) третий домен (С), который специфически связывается с ВСМА,

причем домены связаны в следующем порядке: H2N-(А)-(С)-(В)-COOH, H2N-(В)-(А)-(С)-COOH, H2N-(С)-(В)-(А)-COOH, H2N-(С)-(А)-(В)-COOH, H2N-(А)-(В)-(С)-COOH, H2N-(В)-(С)-(А)-COOH, причем данные домены связаны линкерами L1 и L2.



Фиг. 1

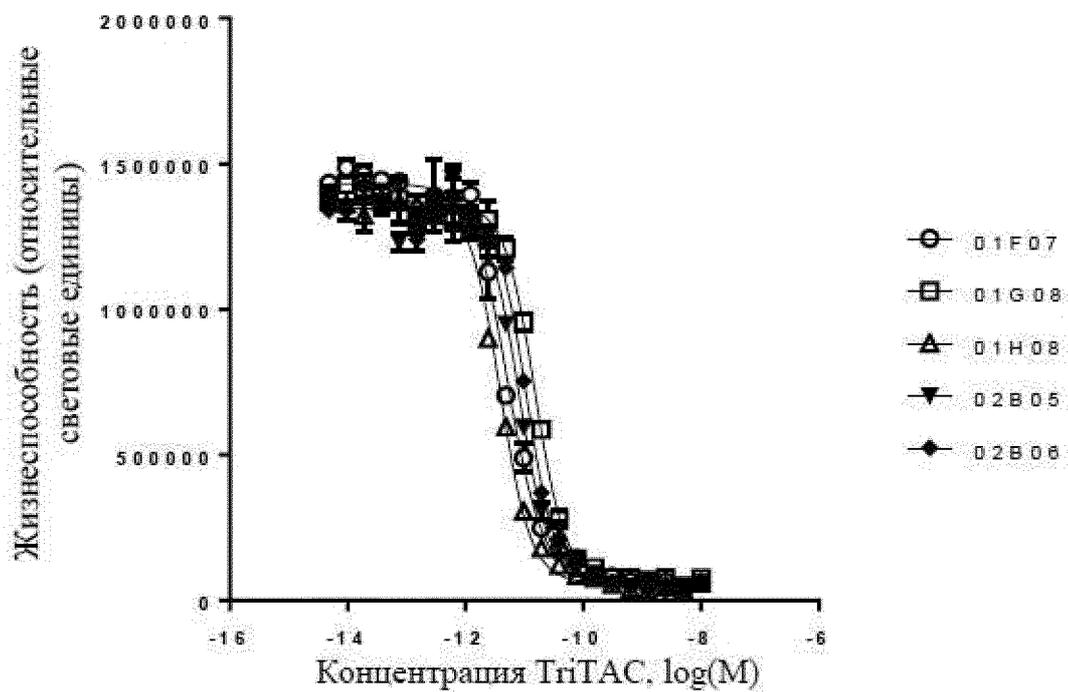
SDS-PAGE ОЧИЩЕННЫХ НАЦЕЛЕННЫХ НА ВСМА ТРИСПЕЦИФИЧЕСКИХ БЕЛКОВ



- Дорожка 1: 01F07-M34Y TriTAC, невосстановленный
 Дорожка 2: 01F07-M34G-TriTAC, невосстановленный
 Дорожка 3: 02B05 TriTAC, невосстановленный
 Дорожка 4: 02G02-M34Y TriTAC, невосстановленный
 Дорожка 5: 02G02 M34G TriTAC невосстановленный
 Дорожка 6: стандарт для SDS-PAGE широкого спектра (Bio-Rad № 1610317)
 Дорожка 7: 01F07-M34Y TriTAC невосстановленный
 Дорожка 8: 01F07-M34G-TriTAC невосстановленный
 Дорожка 9: 02B05 TriTAC невосстановленный
 Дорожка 10: 02G02-M34Y TriTAC невосстановленный
 Дорожка 11: 02G02 M34G TriTAC невосстановленный
 Дорожка 12: стандарт для SDS-PAGE широкого спектра (Bio-Rad № 1610317)

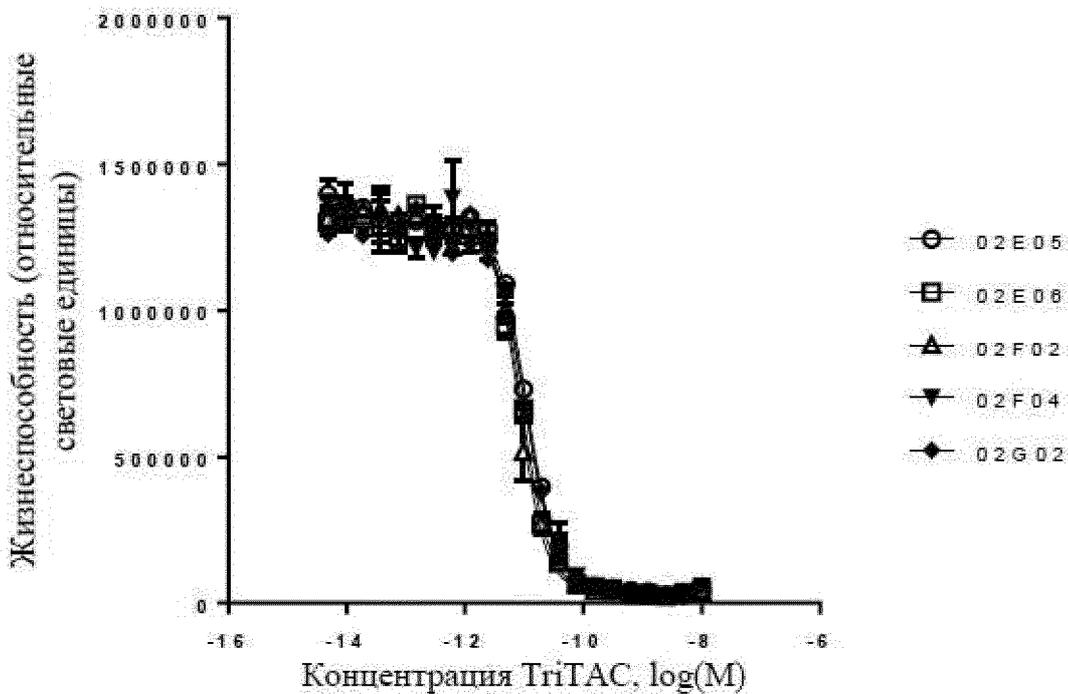
Фиг. 3

Анализ TDCC Jeko-1



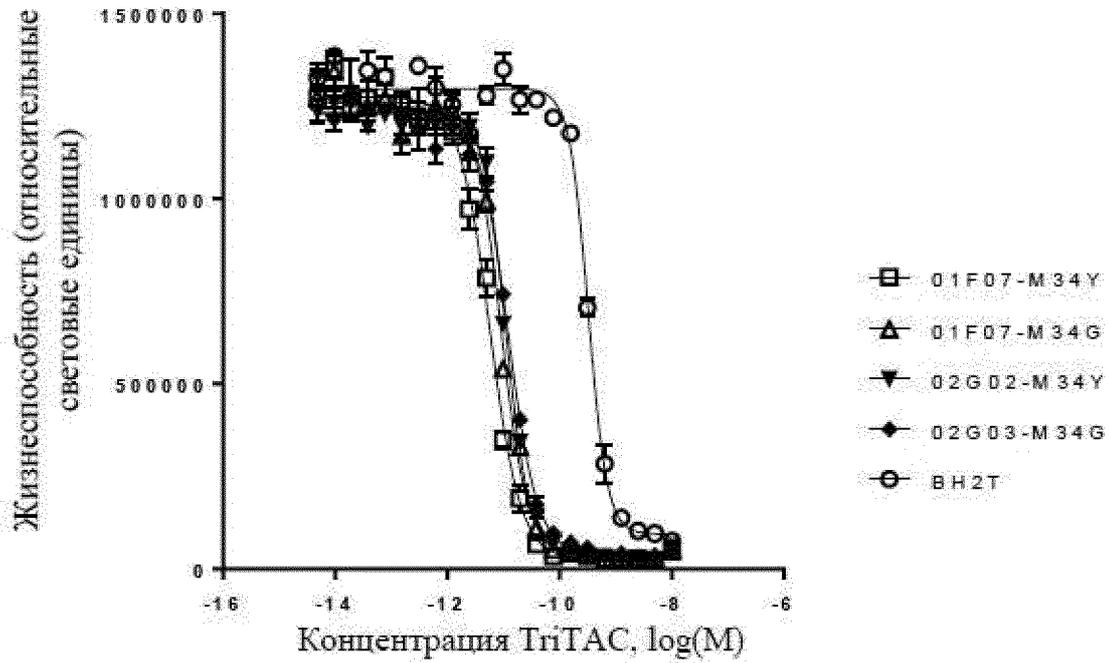
Фиг. 4А

Анализ TDCC Jeko-1



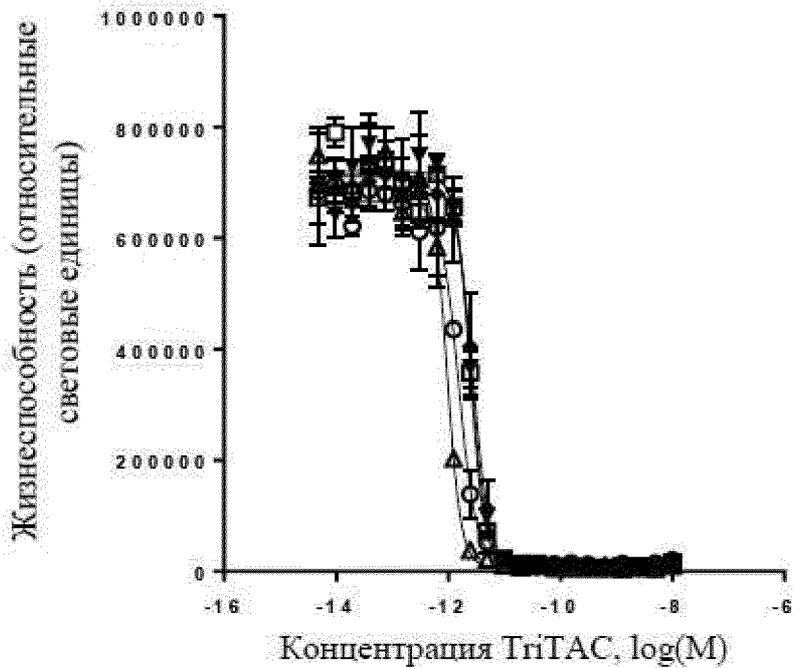
Фиг. 4В

Анализ TDCC Jeko-1



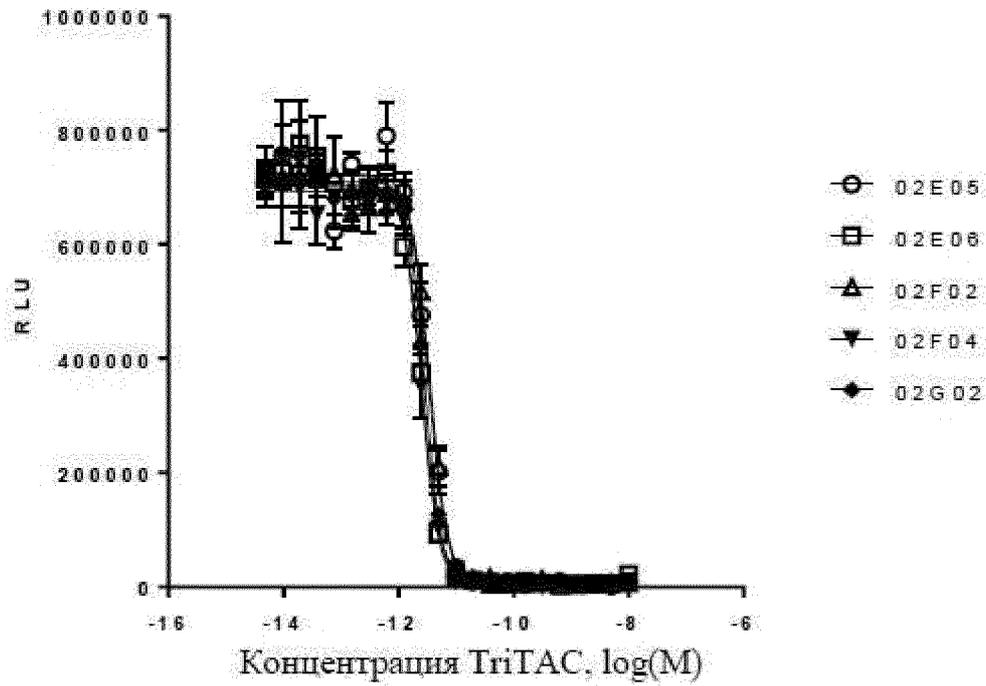
Фиг. 4С

Анализ TDCC MOLP8



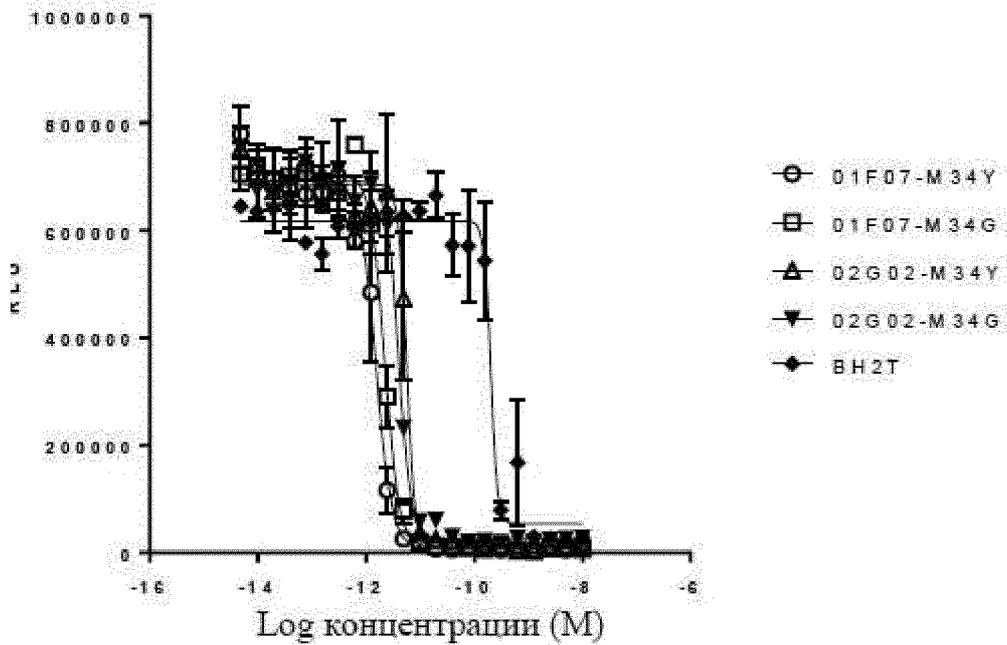
Фиг. 4D

Анализ TDCC MOLP8

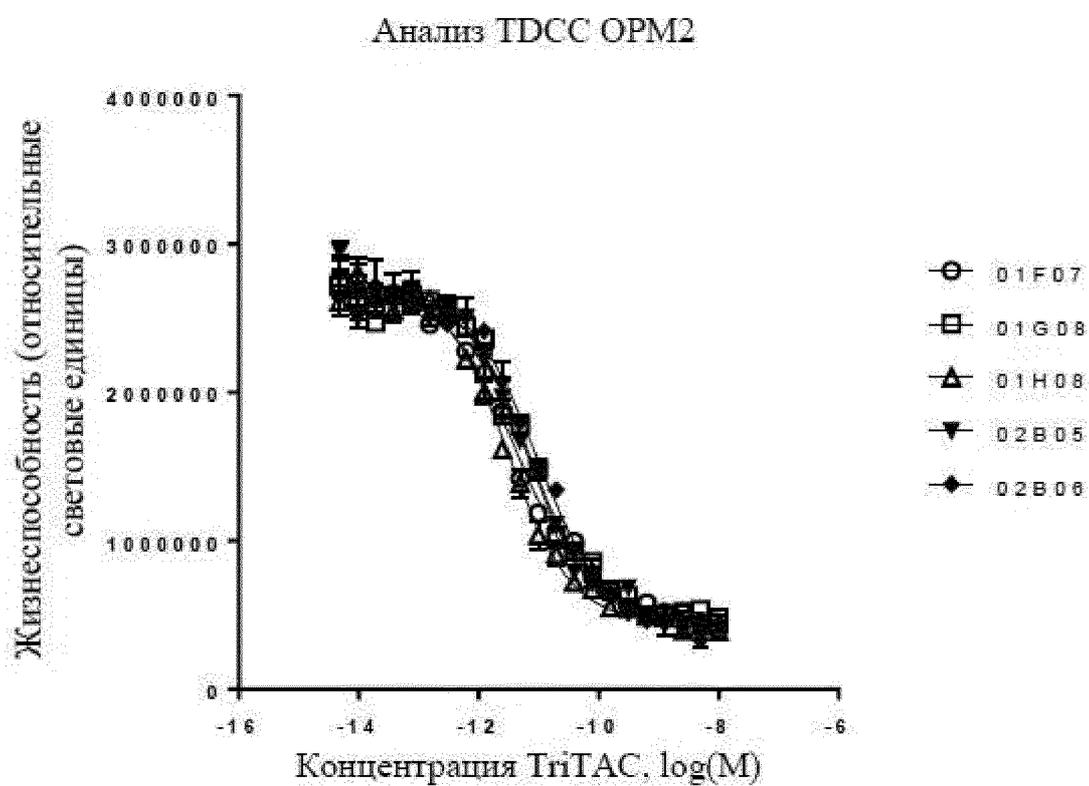


Фиг. 4Е

Анализ TDCC MOLP8

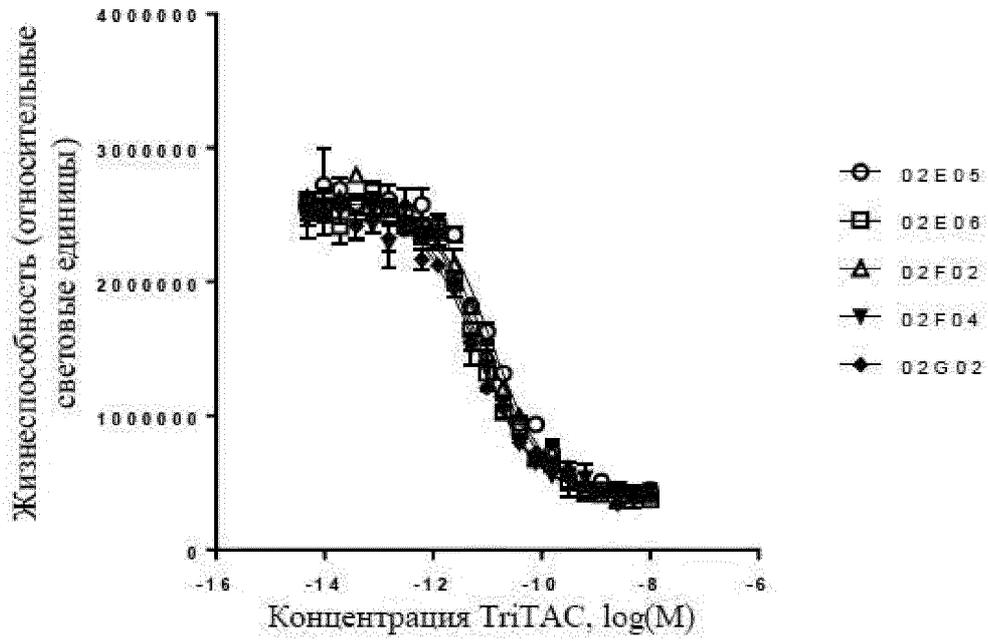


Фиг. 4F



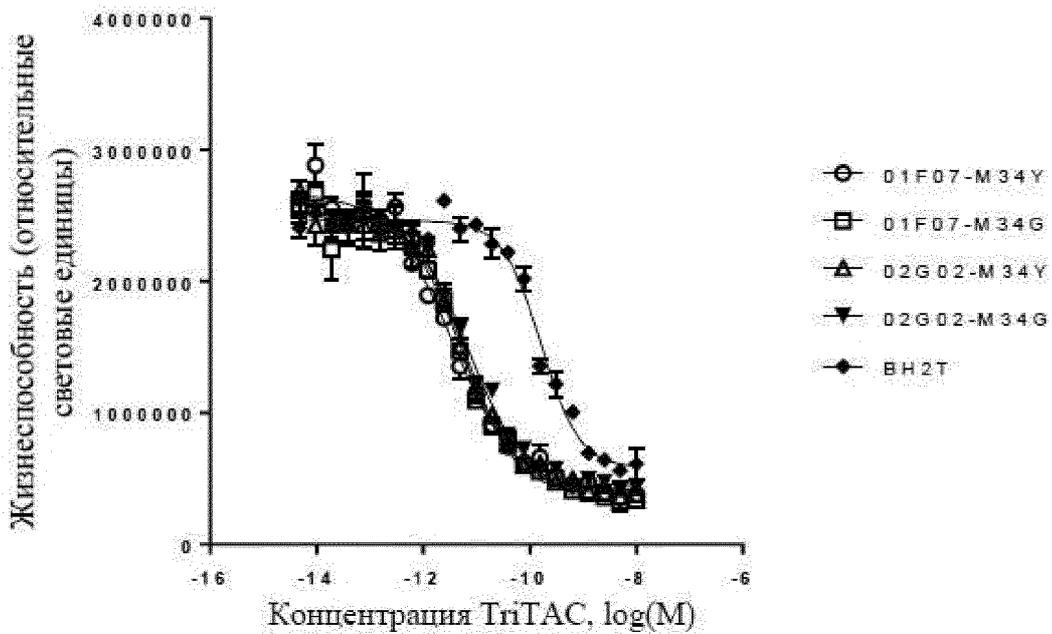
Фиг. 4G

Анализ TDCC OPM2

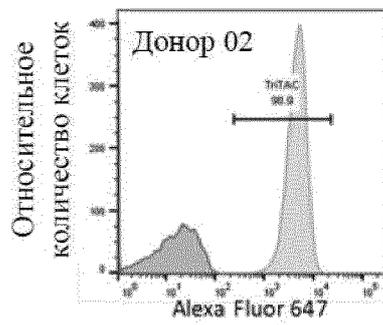


Фиг. 4H

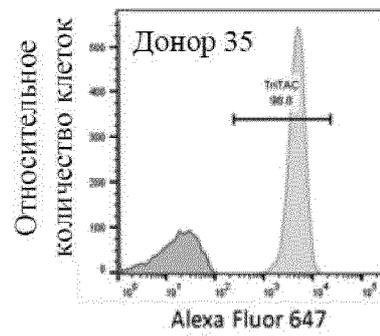
Анализ TDCC OPM2



Фиг. 4I

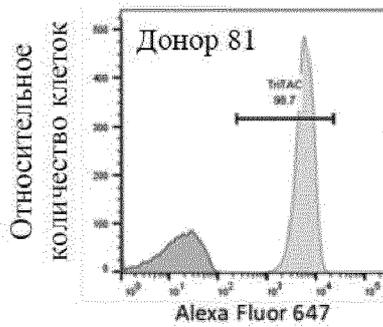


Фиг. 5А

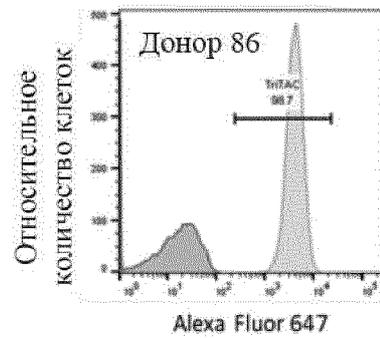


Фиг. 5В

Триспецифический к
 ВСМА белок
 Вторичный контроль

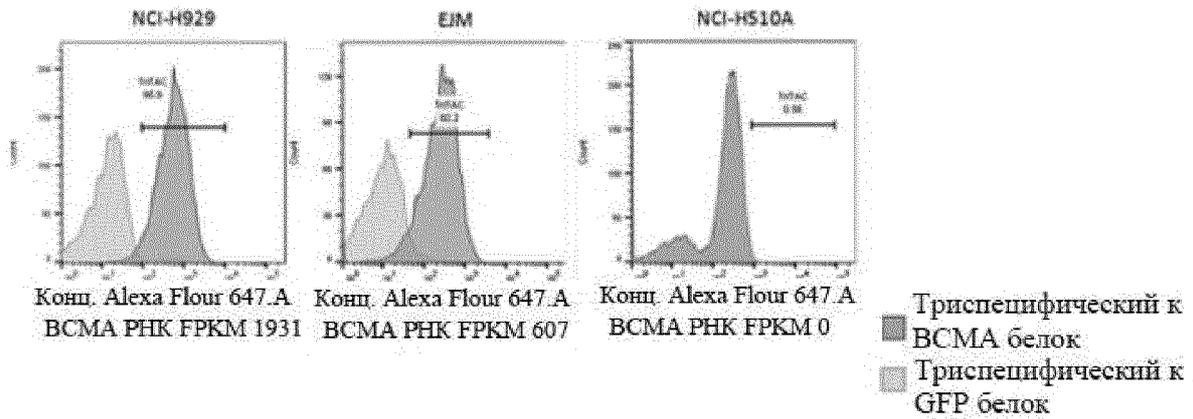


Фиг. 5С



Фиг. 5D

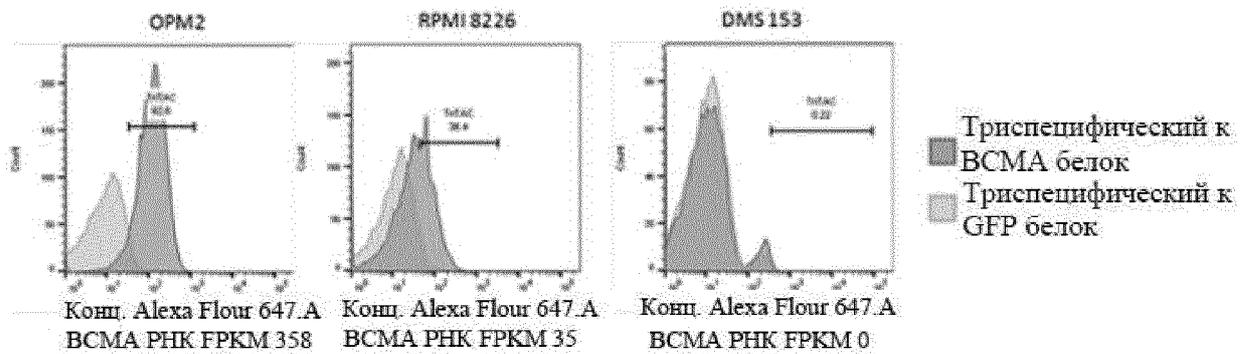
Триспецифический к
 ВСМА белок
 Вторичный контроль



Фиг. 6А

Фиг. 6В

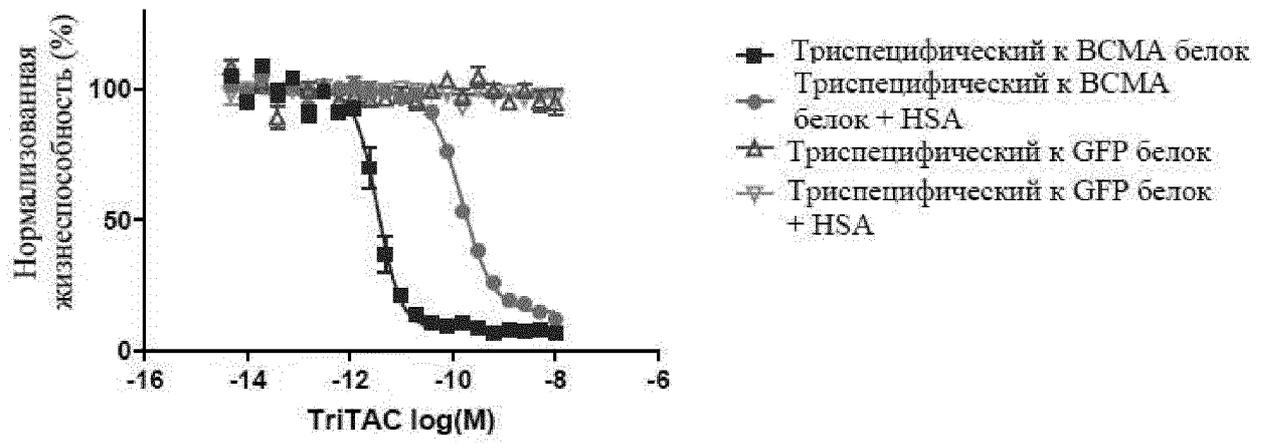
Фиг. 6С



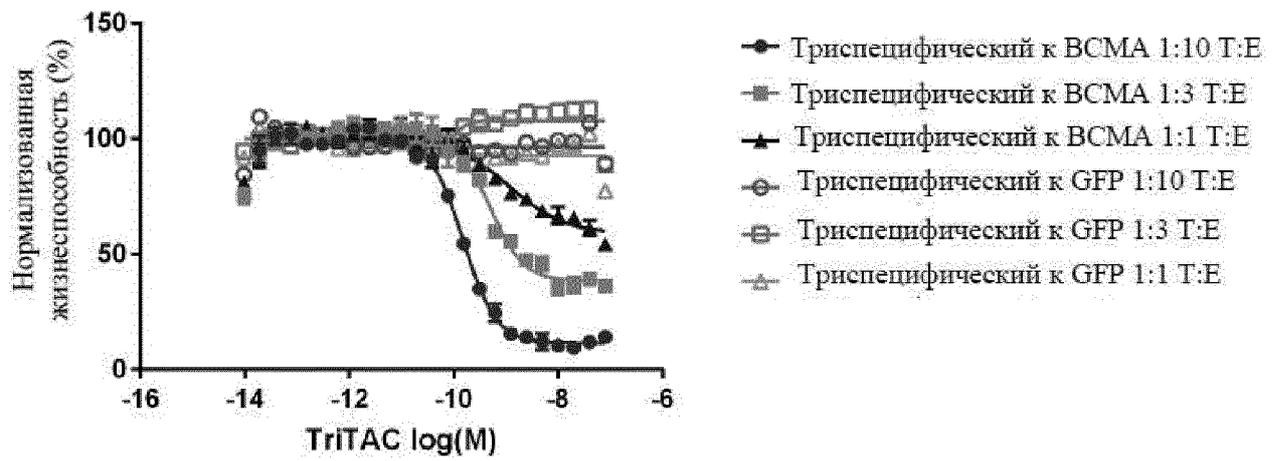
Фиг. 6D

Фиг. 6E

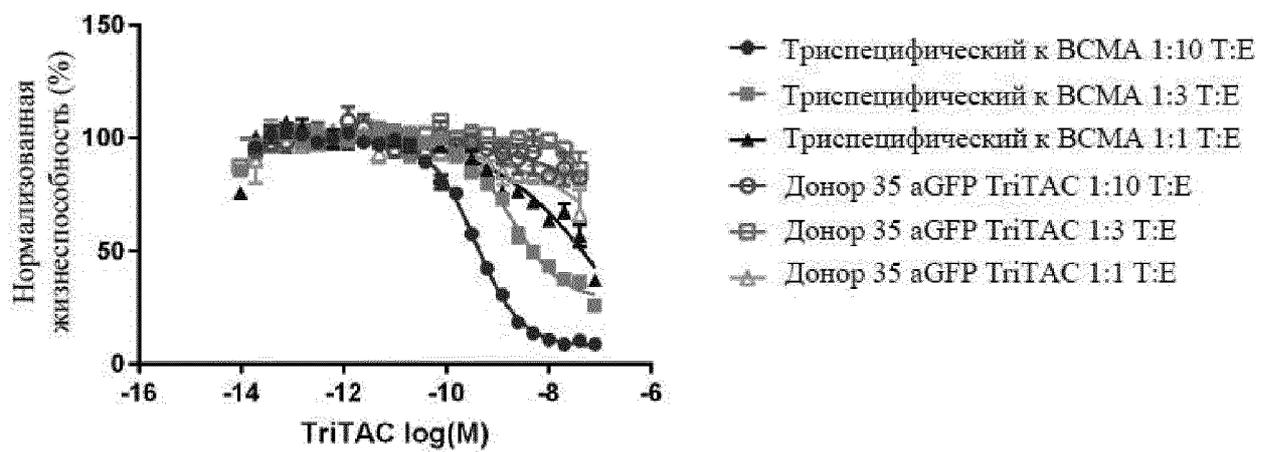
Фиг. 6F



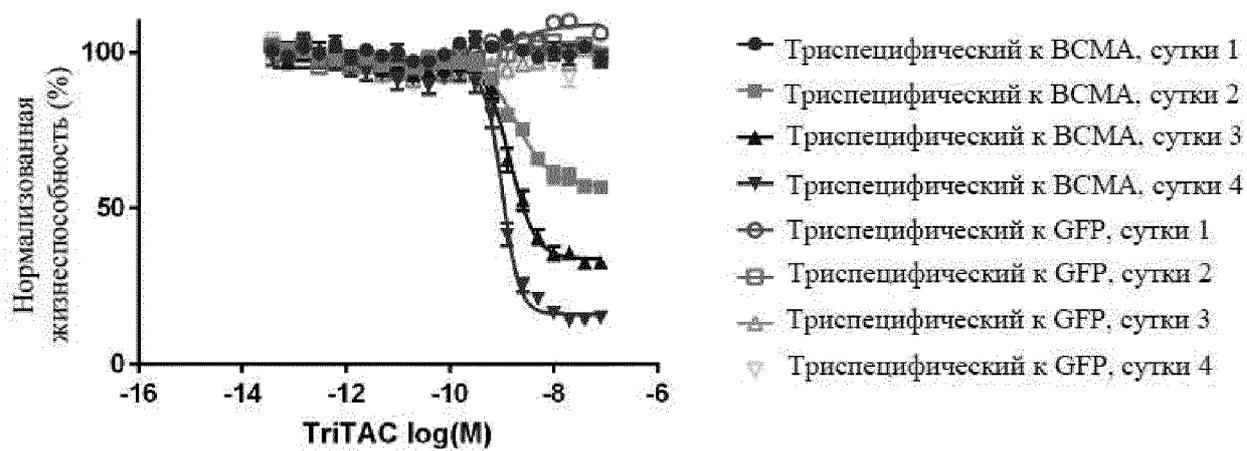
Фиг. 7



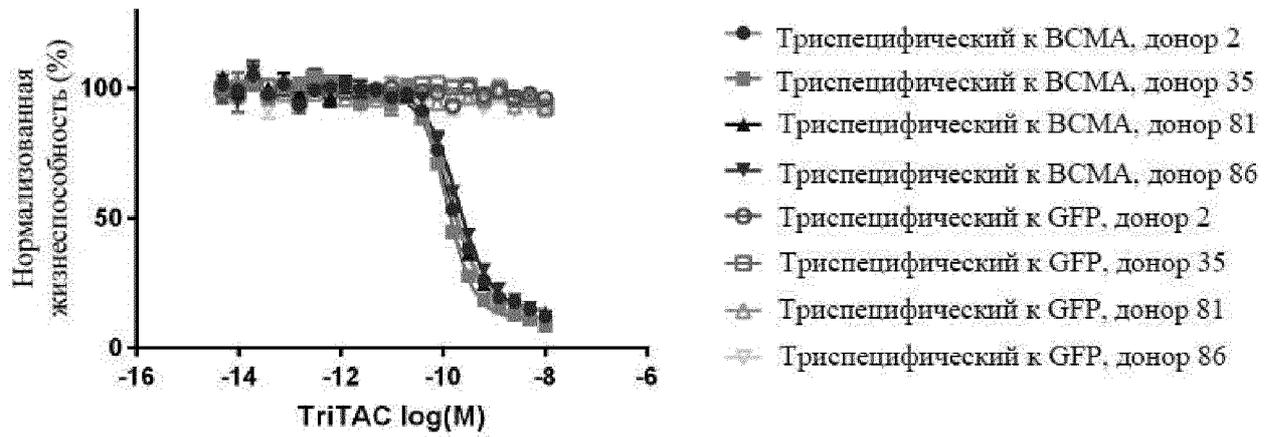
Фиг. 8



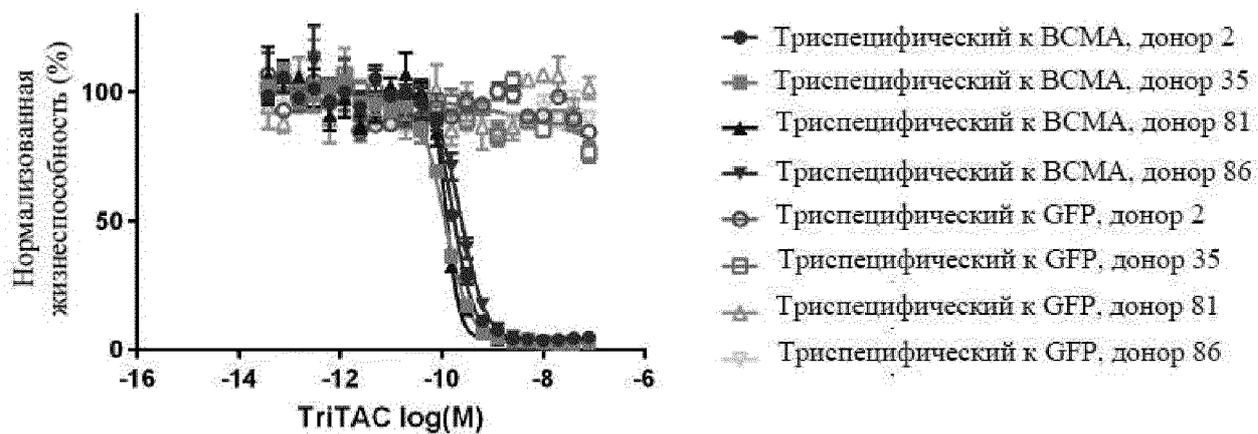
Фиг. 9



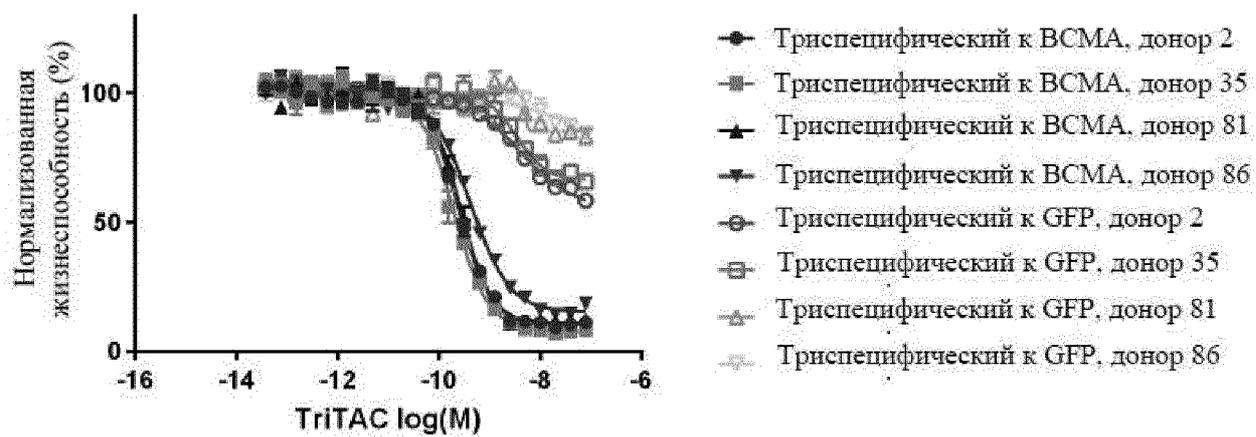
Фиг. 10



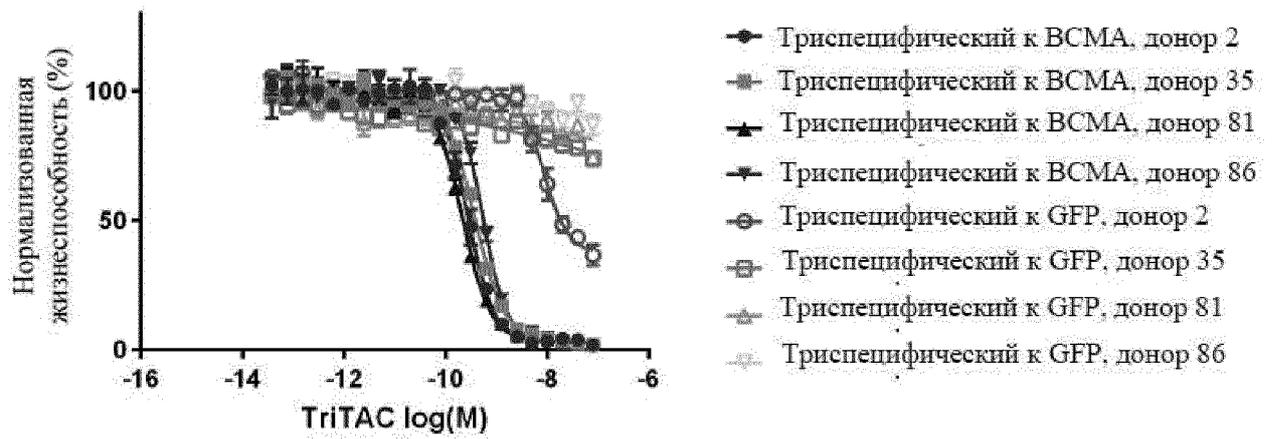
Фиг. 11



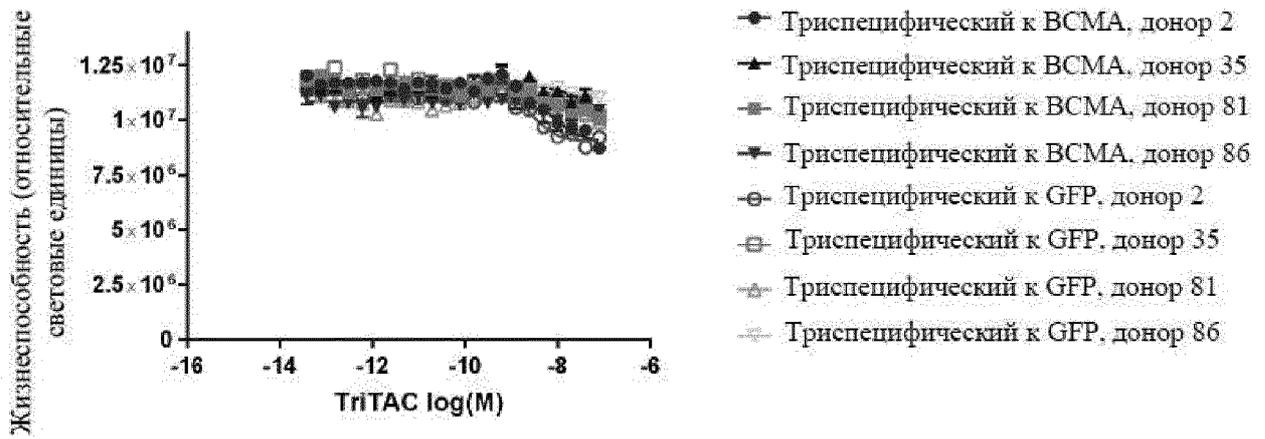
Фиг. 12



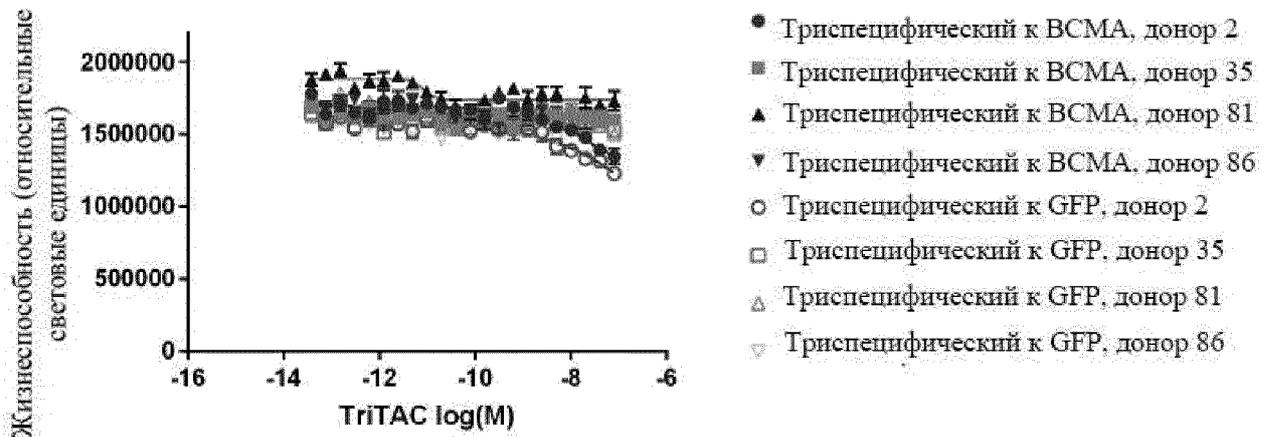
Фиг. 13



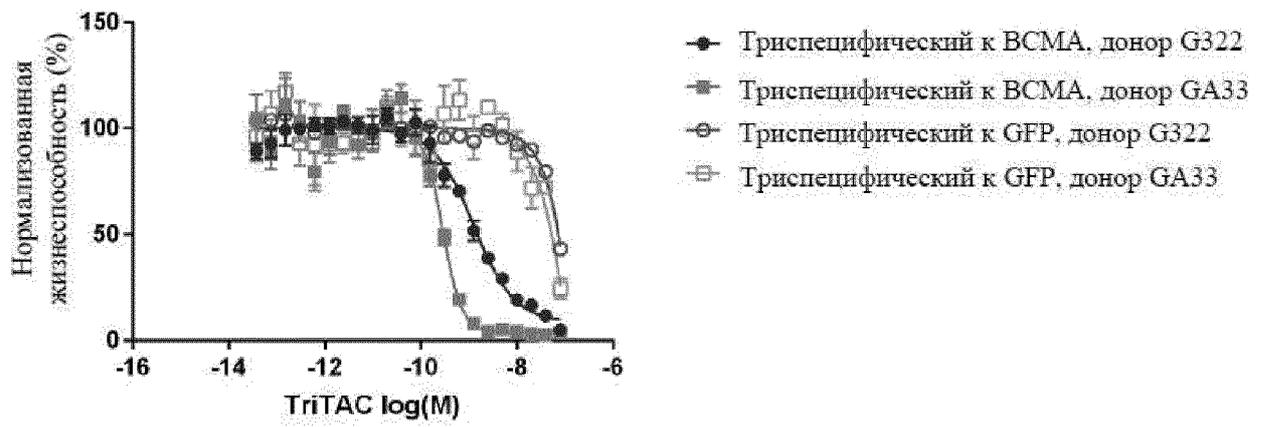
Фиг. 14



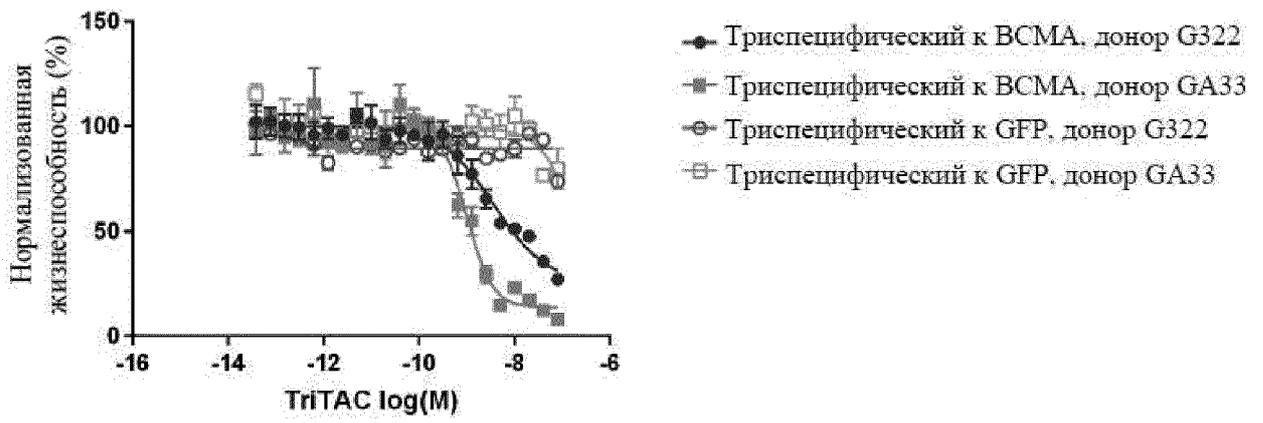
Фиг. 15



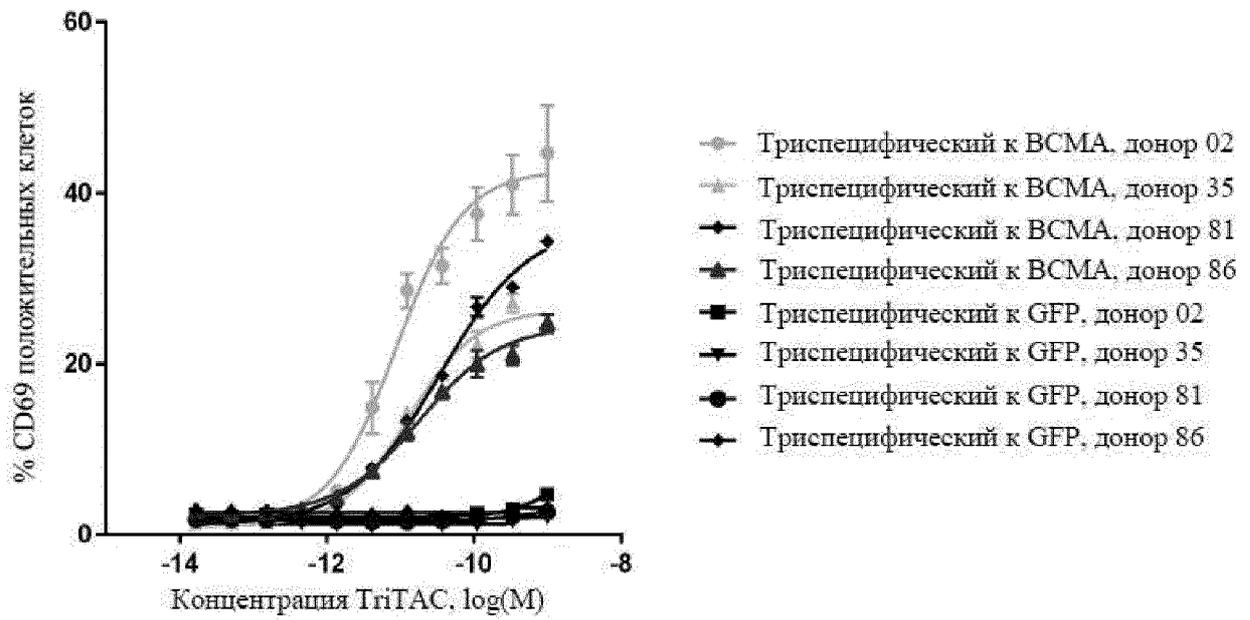
Фиг. 16



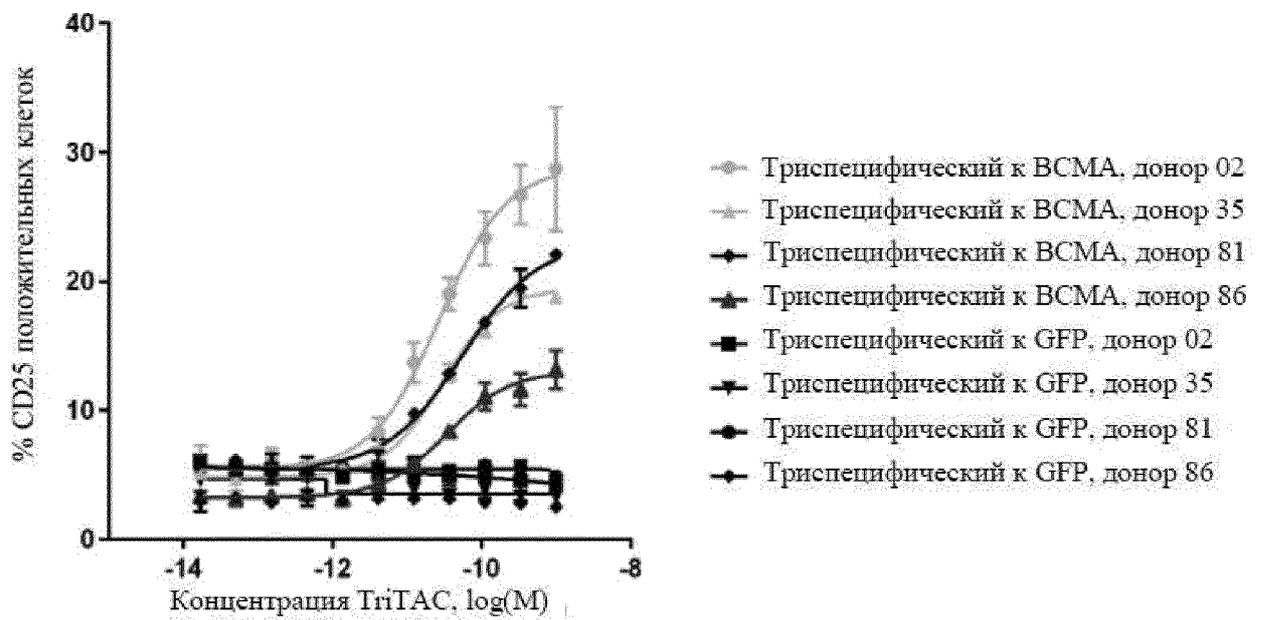
Фиг. 17



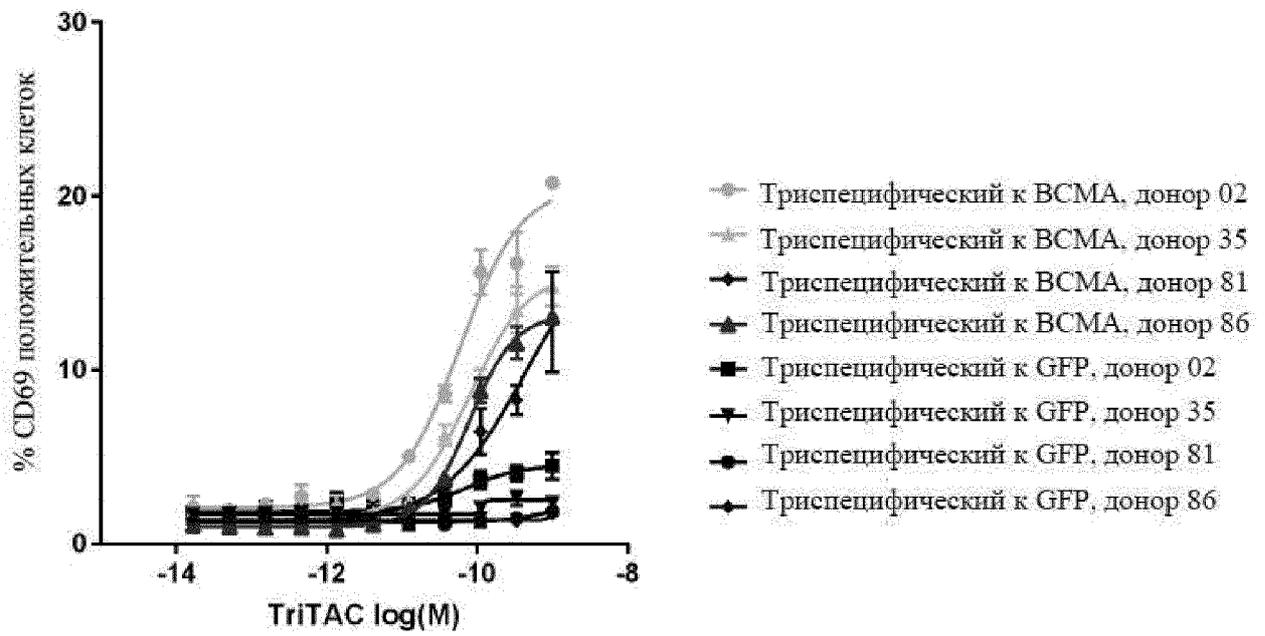
Фиг. 18



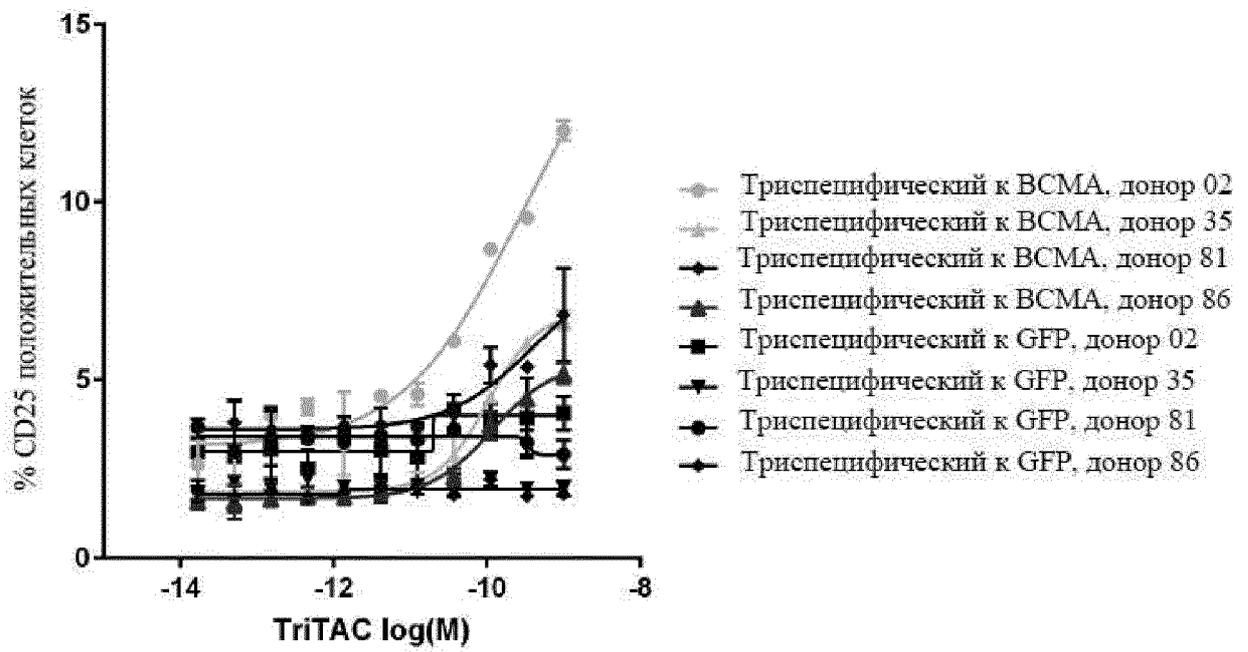
Фиг. 19



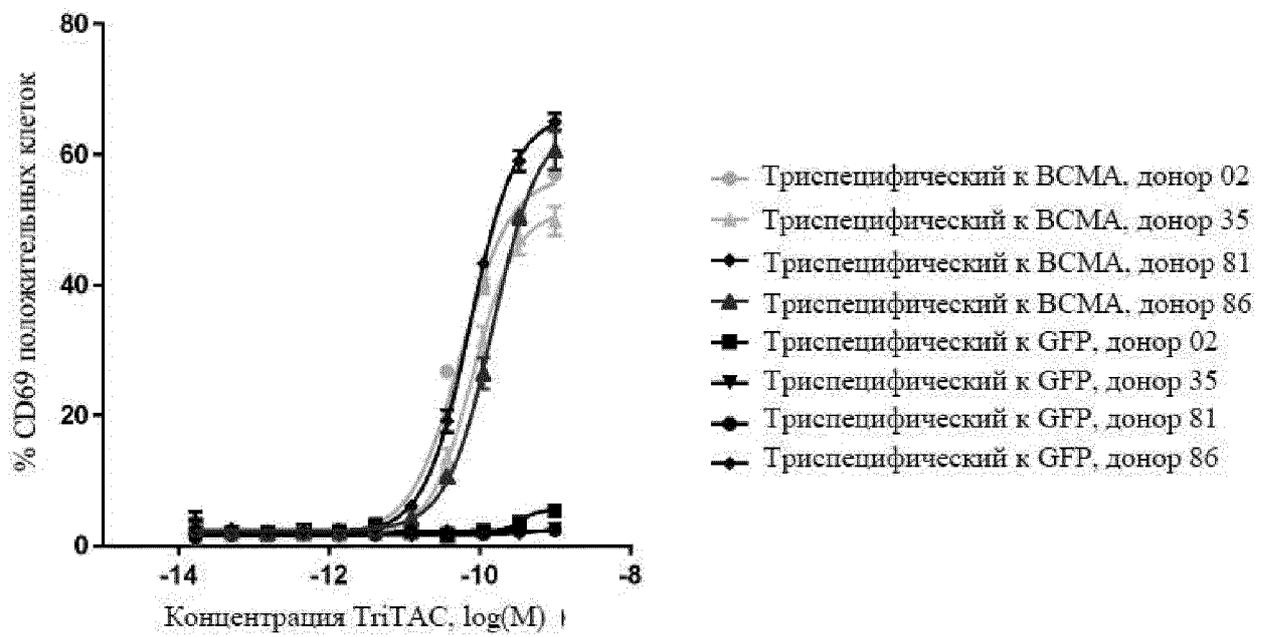
Фиг. 20



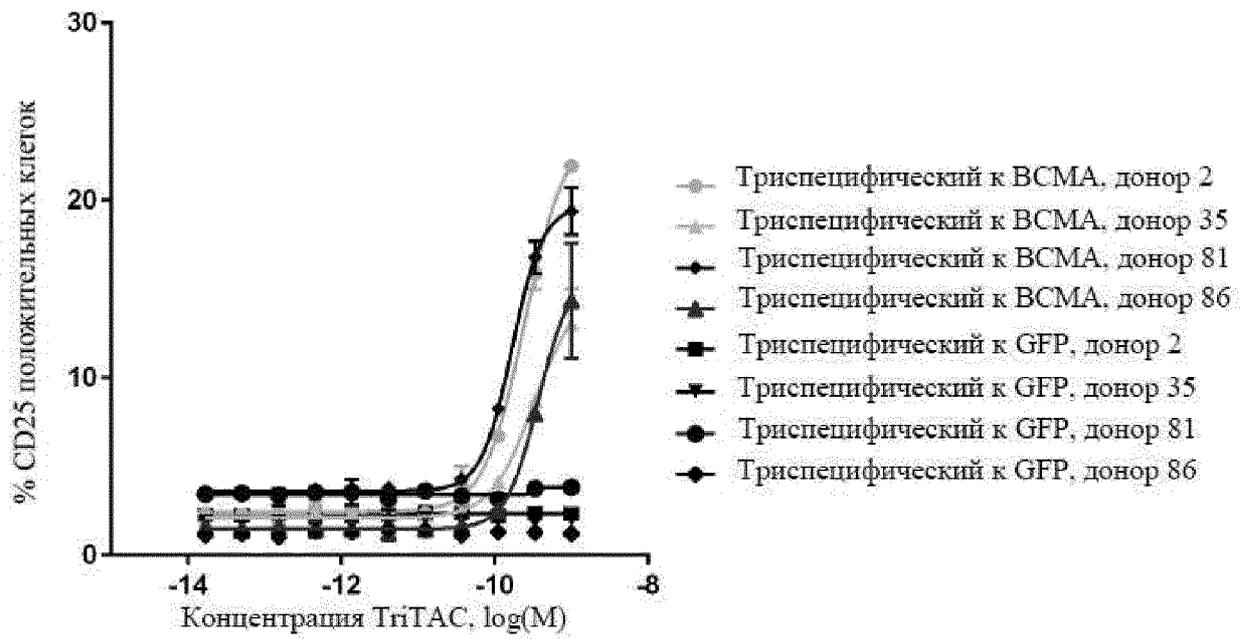
Фиг. 21



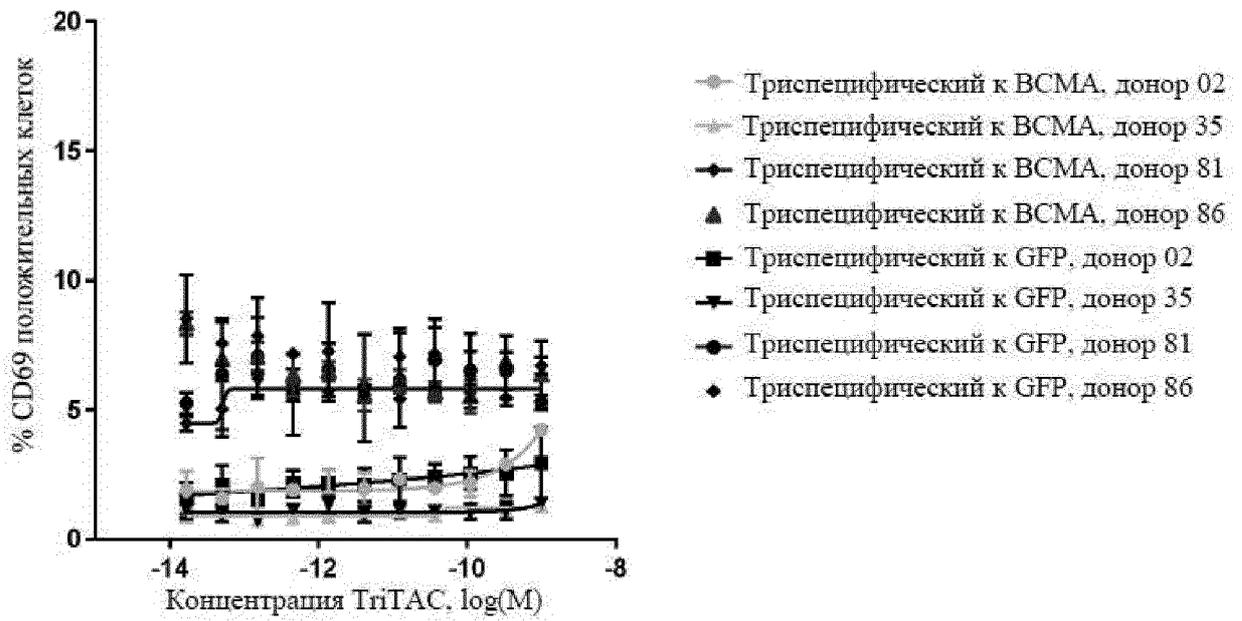
Фиг. 22



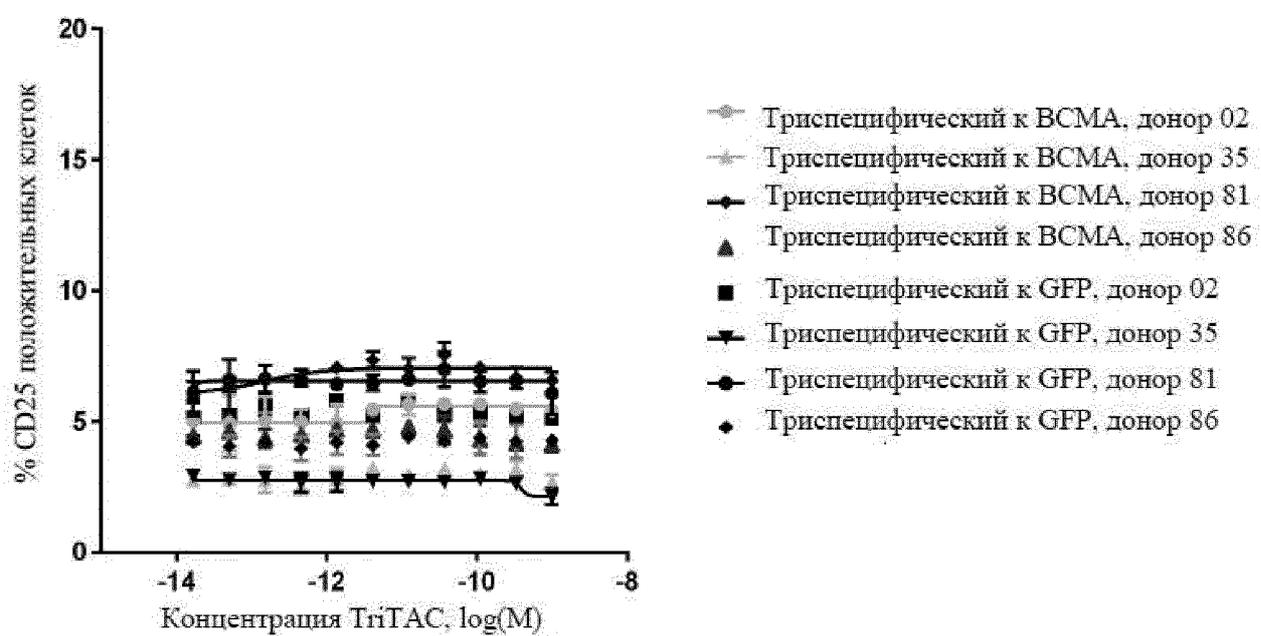
Фиг. 23



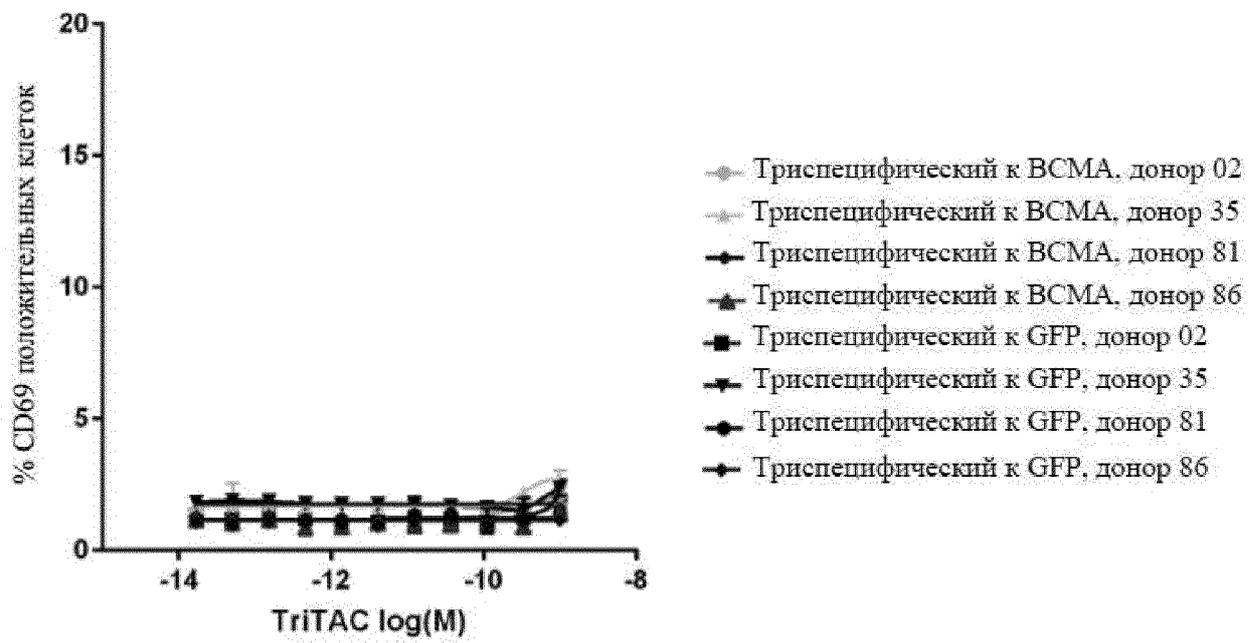
Фиг. 24



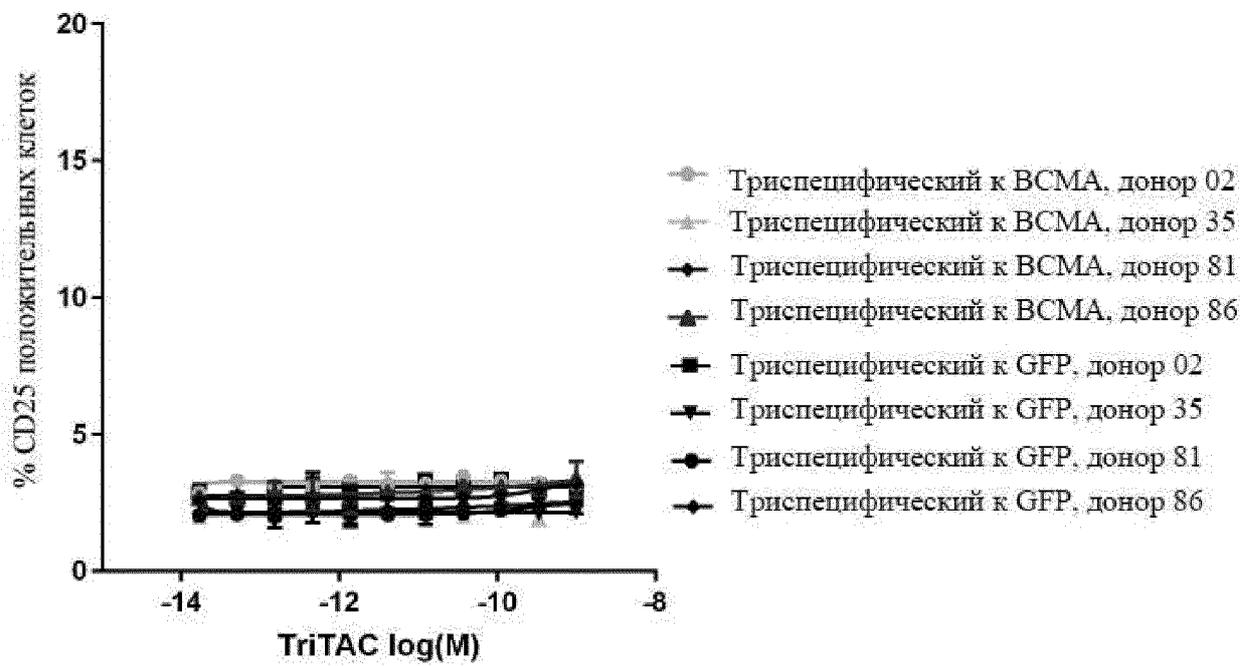
Фиг. 25



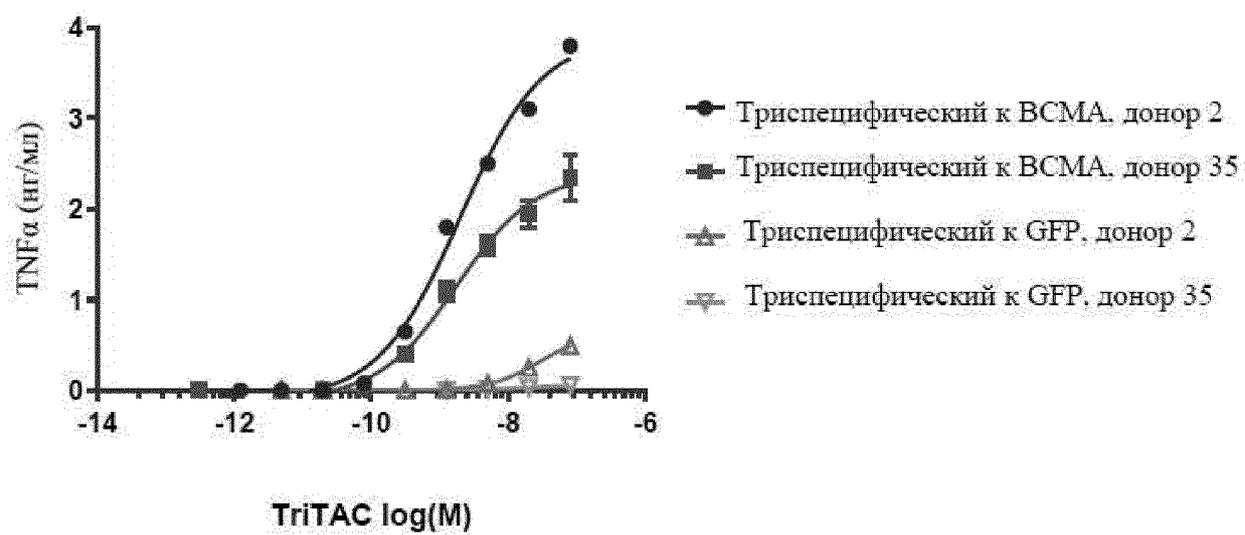
Фиг. 26



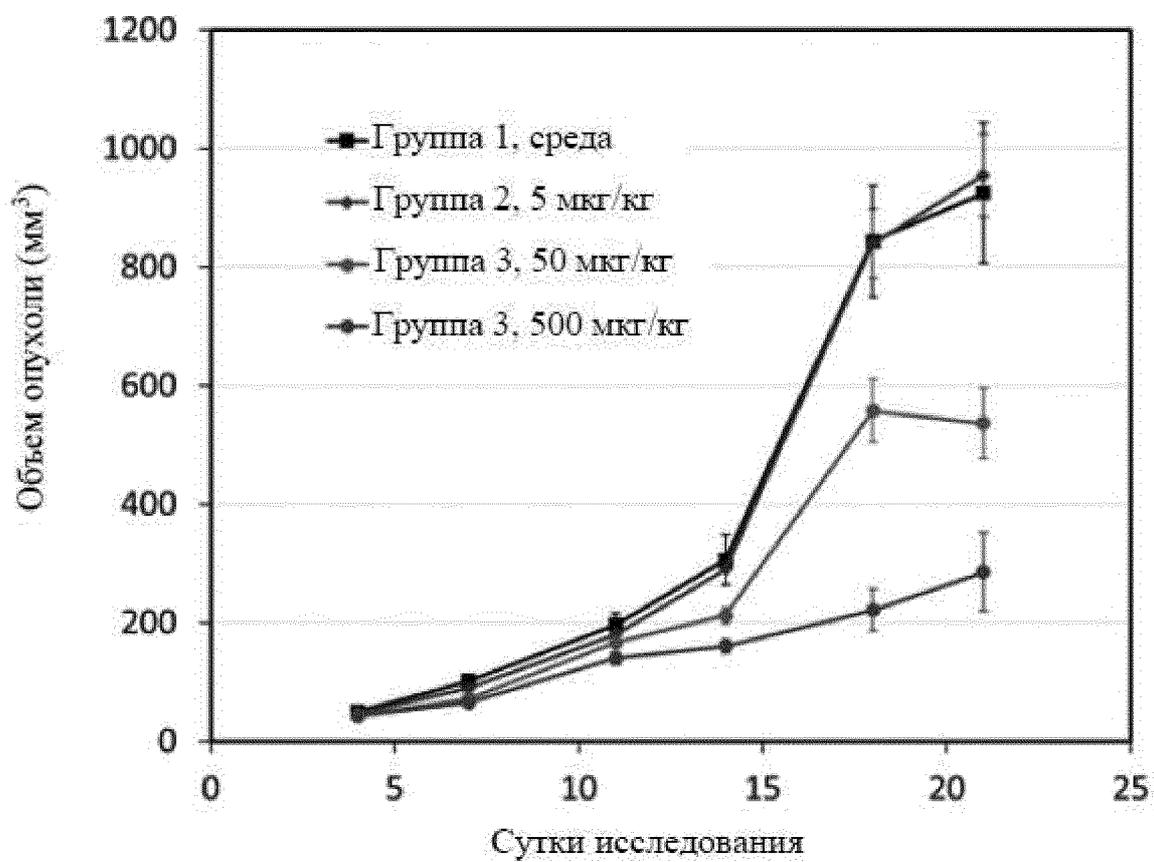
Фиг. 27



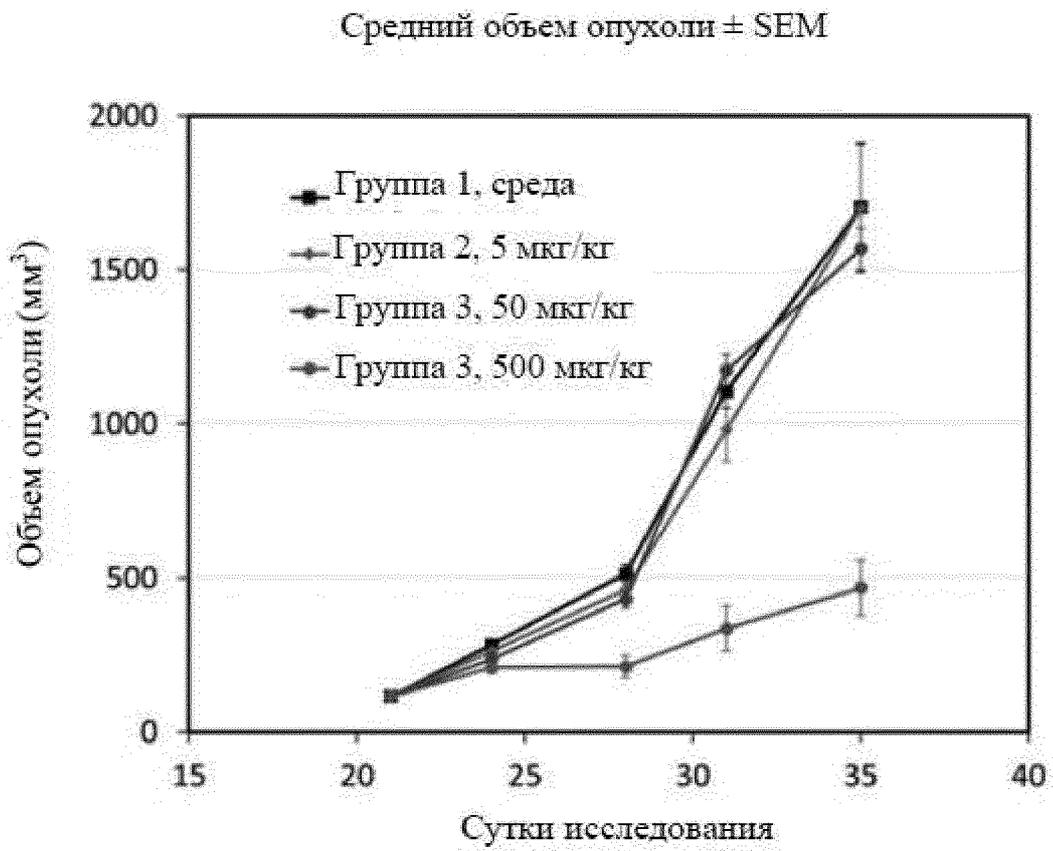
Фиг. 28

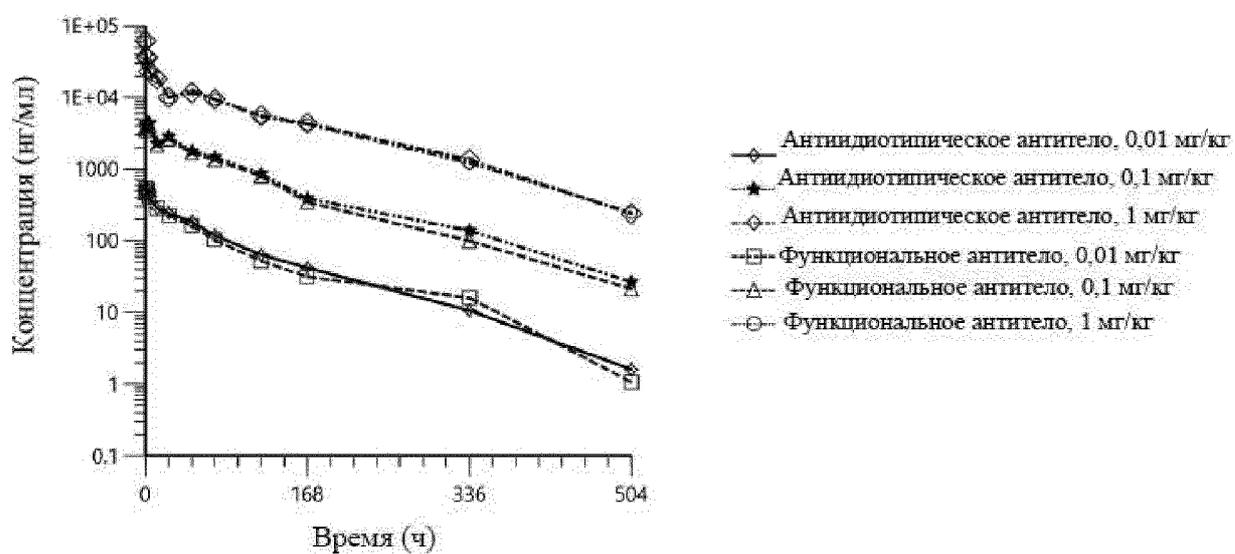


Фиг. 29

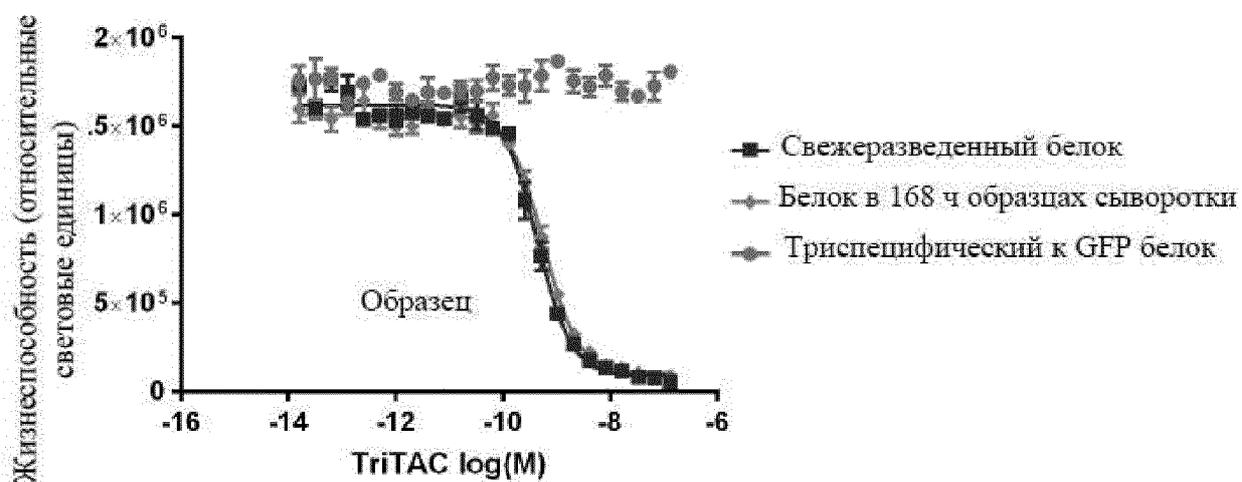
Средний объем опухоли \pm SEM

Фиг. 30

**Фиг. 31**



Фиг. 32



Образец	EC50 (M)
Свежеразведенный белок	4,4E-10
Белок из 168 ч образцов	5,8E-10

Фиг. 33