

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(21) 202092629 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2021.04.26(51) Int. Cl. C07K 16/28 (2006.01)
C07K 16/18 (2006.01)
A61K 39/00 (2006.01)(22) Дата подачи заявки
2019.05.14

(54) СВЯЗЫВАЮЩИЙ ФРАГМЕНТ ДЛЯ АКТИВАЦИИ ИММУНОГЛОБУЛИНОВЫХ МОЛЕКУЛ ПРИ ОПРЕДЕЛЕННЫХ УСЛОВИЯХ

(31) 62/671,344; 62/671,349; 62/756,429;
62/756,453(72) Изобретатель:
Линь Шоуэнь Джек, Остин Ричард
Дж., Лемон Брайан Д., Куант Кэтрин,
Роча Сони, Веше Холгер (US)(32) 2018.05.14; 2018.05.14; 2018.11.06;
2018.11.06

(33) US

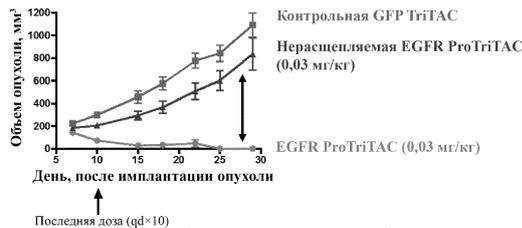
(74) Представитель:
Строкова О.В., Гизатуллин Ш.Ф.,
Гизатуллина Е.М., Лебедев В.В.,
Парамонова К.В., Джермакян Р.В.,
Христофоров А.А., Угрюмов В.М.,
Костюшенкова М.Ю., Лыу Т.Н. (RU)

(86) PCT/US2019/032307

(87) WO 2019/222283 2019.11.21

(71) Заявитель:
ХАРПУН ТЕРАПЬЮТИКС, ИНК.
(US)

(57) В изобретении раскрыты связывающие фрагменты, которые содержат отличные от CDR петли для маскирования связывающей молекулы от связывания с ее мишенью и CDR для связывания распространенных белков сыворотки крови. Также представлены активные при определенных условиях мишень-связывающие белки, которые содержат связывающие фрагменты. Также представлены фармацевтические композиции, содержащие раскрытые в настоящем документе связывающие белки, и способы применения таких составов.



A1

202092629

202092629

A1

СВЯЗЫВАЮЩИЙ ФРАГМЕНТ ДЛЯ АКТИВАЦИИ
ИММУНОГЛОБУЛИНОВЫХ МОЛЕКУЛ ПРИ ОПРЕДЕЛЕННЫХ УСЛОВИЯХ

ОПИСАНИЕ

Перекрестные ссылки на родственные заявки

[0001] По настоящей заявке испрашивается приоритет согласно предварительным заявкам на выдачу патента США №№ 62/671344, поданной 14 мая 2018 года; 62/671349, поданной 14 мая 2018 года; 62/756429, поданной 6 ноября 2018 года; и 62/756453, поданной 6 ноября 2018 года, каждая из которых включена в настоящий документ посредством ссылки во всей своей полноте.

Включение посредством ссылки

[0002] 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, патент или заявка на патент были конкретно и индивидуально указаны как включенные посредством ссылки, и как если бы они были изложены в их полном объеме.

Предшествующий уровень техники настоящего изобретения

[0003] Привлекающие Т-клетки активаторы временно связывают Т-клетки с опухолевыми клетками и опосредуют направляемое Т-клетками уничтожение опухоли. Для привлекающих Т-клетки активаторов, таких как блинатумомаб (BLINCYTO®), была продемонстрирована клиническая активность при нескольких злокачественных заболеваниях системы крови. Адаптация привлекающих Т-клетки активаторов в солидных опухолях ограничена нехваткой опухолевых антигенов с достаточной дифференциальной экспрессией между опухолью и нормальной тканью. Привлекающие Т-клетки активаторы, которые предпочтительно активны в микроокружении опухоли, могут обеспечить безопасное нацеливание на большее количество антигенов солидных опухолей.

[0004] Существует потребность в увеличении времени полужизни терапевтической, диагностической или визуализирующей молекулы в кровотоке, а также в улучшении ее способности достигать ее мишени в пределах заданной локализации (например, опухолевой клетки) без неспецифического связывания.

Сущность настоящего изобретения

[0005] Один вариант осуществления относится к связывающему фрагменту, содержащему отличную от CDR петлю и расщепляемый линкер, причем фрагмент способен маскировать связывающую молекулу от связывания с ее мишенью, причем связывающая молекула предусматривает иммуноглобулиновую молекулу или молекулу неиммуноглобулиновой природы. Согласно некоторым вариантам осуществления фрагмент представляет собой природный пептид, синтетический пептид, сконструированный скаффолд или сконструированный распространенный белок сыворотки крови. Согласно некоторым вариантам осуществления сконструированный скаффолд предусматривает sdAb, scFv, Fab, VHH, домен фибронектина III типа, иммуноглобулин-подобный скаффолд, DARPIn, пептид со структурой «цистеиновый узел», липокалин, скаффолд со структурой в виде трехспирального пучка, альбуминсвязывающий домен G-белка или скаффолд, являющийся ДНК- или РНК-аптамером. Согласно некоторым вариантам осуществления фрагмент способен связываться с распространенным белком сыворотки крови. Согласно некоторым вариантам осуществления отличная от CDR петля происходит из вариабельного домена, константного домена, домена C1-группы, домена C2-группы, I-домена или любых их комбинаций. Согласно некоторым вариантам осуществления фрагмент дополнительно содержит определяющие комплементарность области (CDR). Согласно некоторым вариантам осуществления фрагмент способен связываться с распространенным белком сыворотки крови. Согласно некоторым вариантам осуществления распространенный белок сыворотки крови представляет собой белок, обеспечивающий увеличение времени полужизни. Согласно некоторым вариантам осуществления распространенный белок сыворотки крови представляет собой альбумин, трансферрин, IgG1, IgG2, IgG4, IgG3, мономер IgA, фактор XIII, фибриноген, IgE или пентамерный IgM. Согласно некоторым вариантам осуществления распространенный белок сыворотки крови представляет собой альбумин, трансферрин, фактор XIII или фибриноген. Согласно некоторым вариантам осуществления CDR в пределах связывающего фрагмента обеспечивают сайт связывания, специфический в отношении распространенного белка сыворотки крови. Согласно некоторым вариантам осуществления связывающий фрагмент способен маскировать домен, связывающий антиген-мишень (как, например, иммуноглобулиновую молекулу), или связывающую молекулу неиммуноглобулиновой природы, от связывания с их мишенью посредством специфических межмолекулярных взаимодействий между связывающим фрагментом и доменом, связывающим антиген-мишень, или связывающим фрагментом

неиммуноглобулиновой природы. Согласно некоторым вариантам осуществления отличная от CDR петля в пределах связывающего фрагмента обеспечивает сайт связывания, специфический в отношении связывания связывающего фрагмента с доменом, связывающим антиген-мишень (как, например, иммуноглобулиновой молекулой), или связывающей молекулой неиммуноглобулиновой природы.

[0006] Согласно некоторым вариантам осуществления связывающий фрагмент содержит сайт связывания, специфический в отношении легкой цепи иммуноглобулина. Согласно некоторым вариантам осуществления легкая цепь иммуноглобулина представляет собой свободную легкую Igk-цепь. Согласно некоторым вариантам осуществления CDR обеспечивают сайт связывания, специфический в отношении распространенного белка сыворотки крови или легкой цепи иммуноглобулина. Согласно некоторым вариантам осуществления иммуноглобулиновая молекула представляет собой домен, связывающий антиген-мишень. Согласно некоторым вариантам осуществления фрагмент связан с доменом, связывающим антиген-мишень. Согласно некоторым вариантам осуществления фрагмент ковалентно связан с доменом, связывающим антиген-мишень. Согласно некоторым вариантам осуществления фрагмент способен маскировать домен, связывающий антиген-мишень, от связывания с его мишенью посредством специфических межмолекулярных взаимодействий между связывающим фрагментом и доменом, связывающим антиген-мишень. Согласно некоторым вариантам осуществления отличная от CDR петля обеспечивает сайт связывания, специфический в отношении связывания фрагмента с доменом, связывающим антиген-мишень. Согласно некоторым вариантам осуществления после расщепления расщепляемого линкера связывающий фрагмент отделяется от домена, связывающего антиген-мишень, и домен, связывающий антиген-мишень, связывается со своей мишенью. Согласно некоторым вариантам осуществления домен, связывающий антиген-мишень, связывается с опухолевым антигеном. Согласно некоторым вариантам осуществления опухолевый антиген предусматривает EpCAM, EGFR, HER-2, HER-3, c-Met, FoIR, PSMA, CD38, BCMA и CEA, 5T4, AFP, B7-H3, CDH-6, CAIX, CD117, CD123, CD138, CD166, CD19, CD20, CD205, CD22, CD30, CD33, CD352, CD37, CD44, CD52, CD56, CD70, CD71, CD74, CD79b, DLL3, EphA2, FAP, FGFR2, FGFR3, GPC3, gpA33, FLT-3, gpNMB, HPV-16 E6, HPV-16 E7, ITGA2, ITGA3, SLC39A6, MAGE, мезотелин, Muc1, Muc16, NaPi2b, Nectin-4, CDH-3, CDH-17, EPHB2, ITGAV, ITGB6, NY-ESO-1, PRLR, PSCA, PTK7, ROR1, SLC44A4, SLITRK5, SLITRK6, STEAP1, TIM1, Trop2 или WT1. Согласно некоторым вариантам осуществления домен, связывающий антиген-мишень, связывается с белком, являющимся контрольной точкой иммунного ответа. Согласно некоторым вариантам осуществления белок, являющийся

контрольной точкой иммунного ответа, представляет собой CD27, CD137, 2B4, TIGIT, CD155, ICOS, HVEM, CD40L, LIGHT, OX40, DNAM-1, PD-L1, PD1, PD-L2, CTLA-4, CD8, CD40, CEACAM1, CD48, CD70, A2AR, CD39, CD73, B7-H3, B7-H4, BTLA, IDO1, IDO2, TDO, KIR, LAG-3, TIM-3 или VISTA. Согласно некоторым вариантам осуществления домен, связывающий антиген-мишень, связывается с Т-клеткой. Согласно некоторым вариантам осуществления домен, связывающий антиген-мишень, связывается с CD3. Согласно некоторым вариантам осуществления расщепляемый линкер содержит сайт расщепления. Согласно некоторым вариантам осуществления сайт расщепления распознается протеазой. Согласно некоторым вариантам осуществления сайт расщепления протеазой распознается сериновой протеазой, цистеиновой протеазой, аспартатной протеазой, треониновой протеазой, глутаматной протеазой, металлопротеиназой, желатиназой или аспарагиновой пептид-лиазой. Согласно некоторым вариантам осуществления сайт расщепления протеазой распознается катепсином В, катепсином С, катепсином D, катепсином Е, катепсином К, катепсином L, калликреином, hK1, hK10, hK15, плазмином, коллагеназой, коллагеназой IV типа, стромелизином, фактором Ха, химотрипсин-подобной протеазой, трипсин-подобной протеазой, эластаза-подобной протеазой, субтилизин-подобной протеазой, актинидаином, бромелаином, кальпаином, каспазой, каспазой-3, Mir1-CP, папаином, протеазой ВИЧ-1, протеазой HSV, протеазой CMV, химозином, ренином, пепсином, матриптазой, легумаином, плазмепсином, непентезином, металлоэкзопептидазой, металлоэндопептидазой, матриксной металлопротеиназой (MMP), MMP1, MMP2, MMP3, MMP7, MMP8, MMP9, MMP10, MMP11, MMP12, MMP13, MMP14, ADAM9, ADAM10, ADAM12, урокиназным активатором плазминогена (uPA), энтерокиназой, простат-специфическим антигеном (PSA, hK3), интерлейкин-1 β -превращающим ферментом, тромбином, FAP (FAP- α), дипептидилпептидазой, трансмембранной сериновой протеазой II типа (TTSP), эластазой нейтрофилов, катепсином G, протеиназой 3, сериновой протеазой 4 нейтрофилов, химазой тучных клеток и триптазой тучных клеток.

[0007] Один вариант осуществления относится к активному при определенных условиях связывающему белку, содержащему связывающий фрагмент (M), который содержит отличную от CDR петлю, расщепляемый линкер (L), первый домен, связывающий антиген-мишень (T1), и второй домен, связывающий антиген-мишень (T2), причем первый домен, связывающий антиген-мишень (T1), предусматривает иммуноглобулиновую молекулу, причем отличная от CDR петля способна связываться с первым доменом, связывающим антиген-мишень, и причем связывающий фрагмент способен маскировать первый домен, связывающий антиген-мишень, от связывания с его мишенью. Согласно

некоторым вариантам осуществления связывающий фрагмент способен связываться с белком, обеспечивающим увеличение времени полужизни. Согласно некоторым вариантам осуществления связывающий фрагмент представляет собой природный пептид, синтетический пептид, сконструированный скаффолд или сконструированный распространенный белок сыворотки крови. Согласно некоторым вариантам осуществления сконструированный скаффолд предусматривает sdAb, scFv, Fab, VHH, домен фибронектина III типа, иммуноглобулин-подобный скаффолд, DARPin, пептид со структурой «цистеиновый узел», липокалин, скаффолд со структурой в виде трехспирального пучка, альбуминсвязывающий домен G-белка или скаффолд, являющийся ДНК- или РНК-аптамером. Согласно некоторым вариантам осуществления отличная от CDR петля происходит из вариабельного домена, константного домена, домена C1-группы, домена C2-группы, I-домена или любых их комбинаций. Согласно некоторым вариантам осуществления связывающий фрагмент дополнительно содержит определяющие комплементарность области (CDR). Согласно некоторым вариантам осуществления связывающий фрагмент содержит сайт связывания, специфический в отношении распространенного белка сыворотки крови. Согласно некоторым вариантам осуществления распространенный белок сыворотки крови представляет собой альбумин, трансферрин, IgG1, IgG2, IgG4, IgG3, мономер IgA, фактор XIII, фибриноген, IgE или пентамерный IgM. Согласно некоторым вариантам осуществления связывающий фрагмент дополнительно содержит сайт связывания, специфический в отношении легкой цепи иммуноглобулина. Согласно некоторым вариантам осуществления легкая цепь иммуноглобулина представляет собой свободную легкую Igk-цепь. Согласно некоторым вариантам осуществления CDR обеспечивают сайт связывания, специфический в отношении распространенного белка сыворотки крови или легкой цепи иммуноглобулина или любых их комбинаций. Согласно некоторым вариантам осуществления связывающий фрагмент способен маскировать первый домен, связывающий антиген-мишень, от связывания с его мишенью посредством специфических межмолекулярных взаимодействий между связывающим фрагментом и первым доменом, связывающим антиген-мишень. Согласно некоторым вариантам осуществления отличная от CDR петля обеспечивает сайт связывания, специфический в отношении связывания связывающего фрагмента с первым доменом, связывающим антиген-мишень. Согласно некоторым вариантам осуществления первый или второй домен, связывающий антиген-мишень, связывается с опухолевым антигеном. Согласно некоторым вариантам осуществления опухолевый антиген предусматривает по меньшей мере одно из следующего: EpCAM (иллюстративная белковая последовательность предусматривает UniProtKB ID № P16422), EGFR (иллюстративная

белковая последовательность предусматривает UniProtKB ID № P00533), HER-2 (иллюстративная белковая последовательность предусматривает UniProtKB ID № P04626), HER-3(иллюстративная белковая последовательность предусматривает UniProtKB ID № P21860), c-Met (иллюстративная белковая последовательность предусматривает UniProtKB ID № P08581), FoIR (иллюстративная белковая последовательность предусматривает UniProtKB ID № P15238), PSMA (иллюстративная белковая последовательность предусматривает UniProtKB ID № Q04609), CD38 (иллюстративная белковая последовательность предусматривает UniProtKB ID № P28907), BCMA (иллюстративная белковая последовательность предусматривает UniProtKB ID № Q02223) и CEA (иллюстративная белковая последовательность предусматривает UniProtKB ID № P06731, 5T4 (иллюстративная белковая последовательность предусматривает UniProtKB ID № Q13641), AFP (иллюстративная белковая последовательность предусматривает UniProtKB ID № P02771), B7-H3 (иллюстративная белковая последовательность предусматривает UniProtKB ID № Q5ZPR3), CDH-6 (иллюстративная белковая последовательность предусматривает UniProtKB ID № P97326), CAIX (иллюстративная белковая последовательность предусматривает UniProtKB ID № Q16790), CD117 (иллюстративная белковая последовательность имеет UniProtKB ID № P10721), CD123 (иллюстративная белковая последовательность предусматривает UniProtKB ID № P26951), CD138 (иллюстративная белковая последовательность предусматривает UniProtKB ID № P18827), CD166 (иллюстративная белковая последовательность предусматривает UniProtKB ID № Q13740), CD19 (иллюстративная белковая последовательность предусматривает UniProtKB ID № P15931), CD20 (иллюстративная белковая последовательность предусматривает UniProtKB ID № P11836), CD205 (иллюстративная белковая последовательность предусматривает UniProtKB ID № O60449), CD22 (иллюстративная белковая последовательность предусматривает UniProtKB ID № P20273), CD30 (иллюстративная белковая последовательность предусматривает UniProtKB ID № P28908), CD33 (иллюстративная белковая последовательность предусматривает UniProtKB ID № P20138), CD352 (иллюстративная белковая последовательность предусматривает UniProtKB ID № Q96DU3), CD37 (иллюстративная белковая последовательность предусматривает UniProtKB ID № P11049), CD44 (иллюстративная белковая последовательность предусматривает UniProtKB ID № P16070), CD52 (иллюстративная белковая последовательность предусматривает UniProtKB ID № P31358), CD56 (иллюстративная белковая последовательность предусматривает UniProtKB ID № P13591), CD70 (иллюстративная белковая последовательность предусматривает UniProtKB ID № P32970), CD71 (иллюстративная белковая последовательность

предусматривает UniProtkB ID № P02786), CD74 (иллюстративная белковая последовательность предусматривает UniProtkB ID № P04233), CD79b (иллюстративная белковая последовательность предусматривает UniProtkB ID № P40259), DLL3 (иллюстративная белковая последовательность предусматривает UniProtkB ID № Q9NYJ7), EphA2 (иллюстративная белковая последовательность предусматривает UniProtkB ID № P29317), FAP (иллюстративная белковая последовательность предусматривает UniProtkB ID № Q12884), FGFR2 (иллюстративная белковая последовательность предусматривает UniProtkB ID № P21802), FGFR3 (иллюстративная белковая последовательность предусматривает UniProtkB ID № P22607), GPC3 (иллюстративная белковая последовательность предусматривает UniProtkB ID № P51654), gpA33 (иллюстративная белковая последовательность предусматривает UniProtkB ID № Q99795), FLT-3 (иллюстративная белковая последовательность предусматривает UniProtkB ID № P36888), gpNMB (иллюстративная белковая последовательность предусматривает UniProtkB ID № Q14956), E6 HPV-16 (иллюстративная белковая последовательность предусматривает UniProtkB ID № P03126), E7 HPV-16 (иллюстративная белковая последовательность предусматривает UniProtkB ID № P03129), ITGA2 (иллюстративная белковая последовательность предусматривает UniProtkB ID № P17301), ITGA3 (иллюстративная белковая последовательность предусматривает UniProtkB ID № P26006), SLC39A6 (иллюстративная белковая последовательность предусматривает UniProtkB ID № Q13433), MAGE (иллюстративная белковая последовательность предусматривает UniProtkB ID № Q9HC15), мезотелин (иллюстративная белковая последовательность предусматривает UniProtkB ID № Q13421), Muc1 (иллюстративная белковая последовательность предусматривает UniProtkB ID № P15941), Muc16 (иллюстративная белковая последовательность предусматривает UniProtkB ID № Q8WX17), NaPi2b (иллюстративная белковая последовательность предусматривает UniProtkB ID № O95436), Nectin-4 (иллюстративная белковая последовательность предусматривает UniProtkB ID № Q96918), CDH-3 (иллюстративная белковая последовательность предусматривает UniProtkB ID № Q8WX17), CDH-17 (иллюстративная белковая последовательность предусматривает UniProtkB ID № E5RJT3), EPHB2 (иллюстративная белковая последовательность предусматривает UniProtkB ID № P29323), ITGAV (иллюстративная белковая последовательность предусматривает UniProtkB ID № P06756), ITGB6 (иллюстративная белковая последовательность предусматривает UniProtkB ID № P18564), NY-ESO-1 (иллюстративная белковая последовательность предусматривает UniProtkB ID № P78358), PRLR (иллюстративная белковая последовательность предусматривает UniProtkB ID № P16471), PSCA (иллюстративная белковая последовательность

предусматривает UniProtkB ID № O43653), PTK7 (иллюстративная белковая последовательность предусматривает UniProtkB ID № Q13308), ROR1 (иллюстративная белковая последовательность предусматривает UniProtkB ID № Q01973), SLC44A4 (иллюстративная белковая последовательность предусматривает UniProtkB ID № Q53GD3), SLITRK5 (иллюстративная белковая последовательность предусматривает UniProtkB ID № Q8IW52), SLITRK6 (иллюстративная белковая последовательность предусматривает UniProtkB ID № Q9HY7), STEAP1 (иллюстративная белковая последовательность предусматривает UniProtkB ID № Q9UHE8), TIM1 (иллюстративная белковая последовательность предусматривает UniProtkB ID № Q96D42), TROP2 (иллюстративная белковая последовательность предусматривает UniProtkB ID № P09758) или WT1 (иллюстративная белковая последовательность предусматривает UniProtkB ID № P19544), или любые их комбинации. Согласно некоторым вариантам осуществления первый или второй домен, связывающий антиген-мишень, связывается с белком, являющимся контрольной точкой иммунного ответа. Согласно некоторым вариантам осуществления белок, являющийся контрольной точкой иммунного ответа, представляет собой по меньшей мере одно из следующего: CD27 (иллюстративная белковая последовательность предусматривает UniProtkB ID № P26842), CD137 (иллюстративная белковая последовательность предусматривает UniProtkB ID № Q07011), 2B4 (иллюстративная белковая последовательность предусматривает UniProtkB ID № Q9bZW8), TIGIT (иллюстративная белковая последовательность предусматривает UniProtkB ID № Q495A1), CD155 (иллюстративная белковая последовательность предусматривает UniProtkB ID № P15151), ICOS (иллюстративная белковая последовательность предусматривает UniProtkB ID № Q9Y6W8), HVEM (иллюстративная белковая последовательность предусматривает UniProtkB ID № O43557), CD40L (иллюстративная белковая последовательность предусматривает UniProtkB ID № P29965), LIGHT (иллюстративная белковая последовательность предусматривает UniProtkB ID № O43557), OX40 (иллюстративная белковая последовательность предусматривает UniProtkB ID №), DNAM-1 (иллюстративная белковая последовательность предусматривает UniProtkB ID № Q15762), PD-L1 (иллюстративная белковая последовательность предусматривает UniProtkB ID № Q9ZQ7), PD1 (иллюстративная белковая последовательность предусматривает UniProtkB ID № Q15116), PD-L2 (иллюстративная белковая последовательность предусматривает UniProtkB ID № Q9BQ51), CTLA-4 (иллюстративная белковая последовательность предусматривает UniProtkB ID № P16410), CD8 (иллюстративная белковая последовательность предусматривает UniProtkB ID № P10966, P01732), CD40 (иллюстративная белковая последовательность предусматривает UniProtkB

ID № P25942), CEACAM1 (иллюстративная белковая последовательность предусматривает UniProtkB ID № P13688), CD48 (иллюстративная белковая последовательность предусматривает UniProtkB ID № P09326), CD70 (иллюстративная белковая последовательность предусматривает UniProtkB ID № P32970), AA2AR (иллюстративная белковая последовательность предусматривает UniProtkB ID № P29274), CD39 (иллюстративная белковая последовательность предусматривает UniProtkB ID № P49961), CD73 (иллюстративная белковая последовательность предусматривает UniProtkB ID № P21589), B7-H3 (иллюстративная белковая последовательность предусматривает UniProtkB ID № Q5ZPR3), B7-H4 (иллюстративная белковая последовательность предусматривает UniProtkB ID № Q7Z7D3), BTLA (иллюстративная белковая последовательность предусматривает UniProtkB ID № Q76A9), IDO1 (иллюстративная белковая последовательность предусматривает UniProtkB ID № P14902), IDO2 (иллюстративная белковая последовательность предусматривает UniProtkB ID № Q6ZQW0), TDO (иллюстративная белковая последовательность предусматривает UniProtkB ID № P48755), KIR (иллюстративная белковая последовательность предусматривает UniProtkB ID № Q99706), LAG-3 (иллюстративная белковая последовательность предусматривает UniProtkB ID № P18627), TIM-3 (также известный как HAVCR2, иллюстративная белковая последовательность предусматривает UniProtkB ID № Q8TDQ0) или VISTA (иллюстративная белковая последовательность предусматривает UniProtkB ID № Q9D659). Согласно некоторым вариантам осуществления первый или второй домен, связывающий антиген-мишень, связывается с иммунной клеткой.

[0008] Согласно некоторым вариантам осуществления первый или второй домен, связывающий антиген-мишень, связывается с Т-клеткой. Согласно некоторым вариантам осуществления первый или второй домен, связывающий антиген-мишень, связывается с CD3. Согласно некоторым вариантам осуществления связывающий фрагмент (M), расщепляемый линкер (L), первый домен, связывающий антиген-мишень (T1), и второй домен, связывающий антиген-мишень (T2), находятся в одной из следующих конфигураций: M: L:T1:T2 и T2:T1:L:M. Согласно некоторым вариантам осуществления связывающий фрагмент предусматривает альбуминсвязывающий домен (Alb-связывающий домен), первый домен, связывающий антиген-мишень (T1), предусматривает CD3-связывающий домен (например, CD3-связывающий scFV), и при этом молекула ProTriTAC характеризуется следующей ориентацией: Alb-связывающий домен: CD3-связывающий домен: T2. Согласно некоторым вариантам осуществления связывающий фрагмент предусматривает альбуминсвязывающий домен (Alb-связывающий домен), второй домен, связывающий антиген-мишень (T2), предусматривает CD3-связывающий

домен (например, CD3-связывающий scFV), и при этом молекула ProTriTAC характеризуется следующей ориентацией: Alb-связывающий домен: T1: CD3-связывающий домен. Согласно определенным примерам T1-домен представляет собой домен, связывающий опухолевый антиген, такой как без ограничения EGFR-связывающий домен, MSLN-связывающий домен, BCMA-связывающий домен, EpcAM-связывающий домен, PSMA-связывающий домен или DLL3-связывающий домен.

[0009] Согласно некоторым вариантам осуществления расщепляемый линкер содержит сайт расщепления. Согласно некоторым вариантам осуществления сайт расщепления распознается протеазой. Согласно некоторым вариантам осуществления сайт расщепления протеазой распознается сериновой протеазой, цистеиновой протеазой, аспартатной протеазой, треониновой протеазой, глутаматной протеазой, металлопротеиназой, желатиназой или аспарагиновой пептид-лиазой. Согласно некоторым вариантам осуществления сайт расщепления протеазой распознается катепсином В, катепсином С, катепсином D, катепсином Е, катепсином К, катепсином L, калликреином, hK1, hK10, hK15, плазмином, коллагеназой, коллагеназой IV типа, стромелизином, фактором Ха, химотрипсин-подобной протеазой, трипсин-подобной протеазой, эластаза-подобной протеазой, субтилизин-подобной протеазой, актинидином, бромелаином, кальпаином, каспазой, каспазой-3, Mir1-CP, папаином, протеазой ВИЧ-1, протеазой HSV, протеазой CMV, химозином, ренином, пепсином, матриптазой, легумаином, плазмепсином, непентезином, металлоэкзопептидазой, металлоэндопептидазой, матриксной металлопротеиназой (MMP), MMP1, MMP2, MMP3, MMP7, MMP8, MMP9, MMP10, MMP11, MMP12, MMP13, MMP14, ADAM9, ADAM10, ADAM12, урокиназным активатором плазминогена (uPA), энтерокиназой, простат-специфическим антигеном (PSA, hK3), интерлейкин-1 β -превращающим ферментом, тромбином, FAP (FAP- α), дипептидилпептидазой, трансмембранной сериновой протеазой II типа (TTSP), эластазой нейтрофилов, катепсином G, протеиназой 3, сериновой протеазой 4 нейтрофилов, химазой тучных клеток и триптазой тучных клеток. Согласно некоторым вариантам осуществления активный при определенных условиях белок дополнительно содержит домен, обеспечивающий увеличение времени полужизни, связанный со связывающим фрагментом, причем домен, обеспечивающий увеличение времени полужизни, обеспечивает связывающий белок «предохранителем», и причем после расщепления линкера связывающий белок активируется путем отделения связывающего фрагмента и домена, обеспечивающего увеличение времени полужизни, от первого домена, связывающего антиген-мишень, и тем самым связывающий белок отделяется от

«предохранителя». Согласно некоторым вариантам осуществления расщепление линкера происходит в микроокружении опухоли.

[0010] Один вариант осуществления относится к активному при определенных условиях связывающему белку, содержащему связывающий фрагмент, соединенный с доменом, связывающим антиген-мишень, посредством отличной от CDR петли в пределах связывающего фрагмента, причем связывающий фрагмент дополнительно соединен с доменом, обеспечивающим увеличение времени полужизни, и содержит расщепляемый линкер, причем домен, связывающий антиген-мишень, предусматривает иммуноглобулиновую молекулу, причем связывающий белок характеризуется увеличенным временем полужизни до его активации путем расщепления линкера, и причем после активации связывающий фрагмент и домен, обеспечивающий увеличение времени полужизни, отделяются от домена, связывающего антиген-мишень, и причем связывающий белок, в его активированном состоянии, не характеризуется увеличенным временем полужизни. Согласно некоторым вариантам осуществления расщепление линкера происходит в микроокружении опухоли.

[0011] Согласно некоторым вариантам осуществления отличная от CDR петля предусматривает CC'-петлю по меньшей мере одного из следующего: VHH-домен верблюдовых, VH-домен человека, гуманизированный VH-домен или однодоменное антитело. Согласно некоторым вариантам осуществления связывающий фрагмент содержит сайт связывания, специфический в отношении CD3ε-домена, и причем сайт связывания для CD3ε-домена содержит по меньшей мере один из следующих мотивов: QDGNE, QDGNEE, DGNE и DGNEE.

Краткое описание чертежей

[0012] Новые признаки настоящего изобретения подробно изложены в прилагаемой формуле изобретения. Лучшее понимание признаков и преимуществ настоящего изобретения будет обеспечено со ссылкой на следующее подробное описание, в котором изложены иллюстративные варианты осуществления, в которых используются принципы настоящего изобретения, и прилагаемые чертежи, в числе которых находятся нижеследующие.

[0013] На **фиг. 1** проиллюстрирован переменный домен иллюстративного иммуноглобулинового домена, содержащий определяющие комплементарности области (CDR1, CDR2 и CDR3) и отличные от CDR петли, соединенные бета-тяжом (AB, CC', C"D, EF и DE).

[0014] На **фигурах 2А-2В** приведены иллюстративные схемы различных доменов активного при определенных условиях связывающего белка по настоящему раскрытию. Фиг. 2А: версия 1. Фиг. 2В: версия 2.

[0015] На **фиг. 3** показан иллюстративный активный при определенных условиях мишень-связывающий белок по настоящему раскрытию.

[0016] На **фигурах 4А-4С** показана активация и возможный механизм действия триспецифических молекул (ProTriTAC). На фиг. 4А показаны молекулы ProTriTAC в кровотоке, в опухолевом окружении и в кровотоке. На фиг. 4В показана иллюстративная последовательность для сайта расщепления протеазой в линкере, связанном с альбуминсвязывающим фрагментом, а на фиг. 4С показан SDS-PAGE-гель, на котором показана ProTriTAC в ее активируемом (пролекарство) и активированном (активное лекарственное средство) состояниях.

[0017] На **фигурах 5А-В** проиллюстрирован процесс получения и очистки описанных в настоящем документе молекул. На фиг. 5А показана блок-схема изготовления молекулы ProTriTAC, а на фиг. 5С показан SDS-PAGE-гель, на котором показаны три очищенные молекулы ProTriTAC.

[0018] На **фигурах 6А-В** показаны хроматограммы после проведения аналитической эксклюзионной хроматографии для молекулы ProTriTAC, подвергнутой воздействию разных стрессовых условий, в графической форме на фиг. 6А с соответствующими данными на фиг. 6В. На фиг. 6В приведены данные для фиг. 6А.

[0019] На **фиг. 7** показана протеаза-зависимая противоопухолевая активность иллюстративных молекул ProTriTAC в модели ксенотрансплантата опухоли толстой и прямой кишки НСТ116 у мышей NSG.

[0020] На **фигурах 8А-8D** показаны различные схемы иллюстративных молекул ProTriTAC и контрольных молекул. Фиг. 8А: контроль №1; фиг. 8В: контроль №2; фиг. 8С: ProTriTAC; и фиг. 8D: активированная ProTriTAC.

[0021] На **фиг. 9** показаны фармакокинетические профили для иллюстративных молекул ProTriTAC и контрольных молекул.

[0022] На **фиг. 10** показано превращение и время полужизни иллюстративной молекулы ProTriTAC.

[0023] На **фиг. 11** показано выведение из плазмы крови иллюстративной молекулы ProTriTAC и ее формат в виде подвергнутого превращению активного лекарственного средства.

[0024] На **фиг. 12** показана CD3-связывающая способность иллюстративной молекулы ProTriTAC, ее формата в виде подвергнутого превращению активного лекарственного средства и контрольной нерасщепляемой молекулы ProTriTAC.

[0025] На **фиг. 13** показана связывающая способность в отношении первичных Т-клеток человека иллюстративной молекулы ProTriTAC, ее формата в виде подвергнутого превращению активного лекарственного средства и контрольной нерасщепляемой молекулы ProTriTAC.

[0026] На **фиг. 14** показана способность в отношении Т-клеточного уничтожения иллюстративной молекулы ProTriTAC, ее формата в виде подвергнутого превращению активного лекарственного средства и контрольной нерасщепляемой молекулы ProTriTAC.

[0027] На **фиг. 15** показана схематическая структура иллюстративной триспецифической молекулы, содержащей связывающий фрагмент, как описано в настоящем документе (также в настоящем документе известной как ProTriTAC или активируемая ProTriTAC).

[0028] На **фигурах 16А-16Е** показаны иллюстративные схематические структуры молекул пролекарств, объединяющих в себе функциональное маскирование и увеличение времени полужизни. На **фиг. 16А** показана молекула пролекарства, содержащая альбуминсвязывающий фрагмент, который включает маскирующий фрагмент, и расщепляемый линкер, соединяющий альбуминсвязывающий фрагмент и лекарственное средство. На **фиг. 16В** показана молекула пролекарства, содержащая альбуминсвязывающий фрагмент, содержащий два пептидных мотива, соединенных линкером, один из которых включает маскирующий фрагмент, и расщепляемый линкер, соединяющий альбуминсвязывающий фрагмент с лекарственным средством. На **фиг. 16С** показана молекула пролекарства, содержащая модифицированный альбумин (содержащий маскирующий фрагмент), соединенный с лекарственным средством посредством расщепляемого линкера. На **фиг. 16D** показана молекула пролекарства, содержащая модифицированный альбумин (содержащий маскирующий фрагмент и сайт расщепления протеазой), соединенный с лекарственным средством. На **фиг. 16Е** показано активированное пролекарство. В каждой схематической структуре (фигуры 16А-16D) молекула лекарственного средства функционально замаскирована альбуминсвязывающим фрагментом или модифицированным альбумином от связывания с его мишенью или от активации в нежелательном сайте или от связывания в нецелевых сайтах и, следовательно, «утечки» лекарственного средства.

[0029] На **фигурах 17А-17Е** показаны иллюстративные схематические структуры молекул ProTriTAC, объединяющих в себе функциональное маскирование и увеличение

времени полужизни. На фиг. 17А показана молекула ProTriTAC, содержащая альбуминсвязывающий фрагмент, который включает маскирующий фрагмент, и расщепляемый линкер, соединяющий альбуминсвязывающий фрагмент и молекулу привлекающего Т-клетки активатора. На фиг. 17В показана молекула ProTriTAC, содержащая альбуминсвязывающий фрагмент, содержащий два пептидных мотива, соединенных линкером, один из которых включает маскирующий фрагмент, и расщепляемый линкер, соединяющий альбуминсвязывающий фрагмент с молекулой привлекающего Т-клетки активатора. На фиг. 17С показана молекула ProTriTAC, содержащая модифицированный альбумин (содержащий маскирующий фрагмент), соединенный с привлекающим Т-клетки активатором посредством расщепляемого линкера. На фиг. 17D показана молекула ProTriTAC, содержащая модифицированный альбумин (содержащий маскирующий фрагмент и сайт расщепления протеазой), соединенный с привлекающим Т-клетки активатором. На фиг. 17Е показана активированная ProTriTAC. В каждой схематической структуре (фигуры 17А-17D) область связывания мишени в пределах молекулы ProTriTAC функционально замаскирована альбуминсвязывающим фрагментом или модифицированным альбумином от связывания с его мишенью или от активации в нежелательном сайте или от связывания в нецелевых сайтах и, следовательно, «утечки».

[0030] На **фиг. 18** показана противоопухолевая активность иллюстративной молекулы ProTriTAC и молекул TriTAC по настоящему раскрытию.

[0031] На **фиг. 19** показан фармакокинетический профиль иллюстративных молекул ProTriTAC и молекул TriTAC по настоящему раскрытию.

[0032] На **фигурах 20А-20F** показаны отдельные показатели объема опухоли для смешанных ксенотрансплантатов после введения иллюстративных молекул ProTriTAC или молекул TriTAC по настоящему раскрытию. На фиг. 20А показаны результаты для GFP TriTAC. На фиг. 20В показаны результаты для EGFR ProTriTAC (NCLV). На фиг. 20С показаны результаты для EGFR ProTriTAC (L001). На фиг. 20D показаны результаты для EGFR ProTriTAC (L041). На фиг. 20Е показаны результаты для EGFR ProTriTAC (L040). На фиг. 20F показаны результаты для EGFR ProTriTAC (L045).

[0033] На **фигурах 21А-21С** показаны уровни цитокинов (IFN-гамма (фиг. 21А), IL-6 (фиг. 21В) и IL-10; фиг. 21С) после введения иллюстративных молекул ProTriTAC или молекул TriTAC по настоящему раскрытию.

[0034] На **фигурах 22А-22Е** показано процентное изменение веса тела у мышей после введения иллюстративных молекул ProTriTAC и молекул TriTAC по настоящему раскрытию. На фиг. 22А показаны результаты для 30 мкг/кг; на фиг. 22В показаны

результаты для 100 мкг/кг; на фиг. 22С показаны результаты для 300 мкг/кг; на фиг. 22D показаны результаты для 1000 мкг/кг; и на фиг. 22Е приведена кратность защиты при различных концентрациях.

[0035] На **фигурах 23А-23С** показано процентное изменение веса тела у мышей после введения различных концентраций иллюстративных молекул ProTriTAC по настоящему раскрытию, содержащих нерасщепляемые или расщепляемые линкеры. На фиг. 23А показаны результаты для 300 мкг/кг; на фиг. 23В показаны результаты для 1000 мкг/кг; на фиг. 23С приведена кратность защиты при различных концентрациях.

[0036] На **фигурах 24А-24С** показаны концентрации аспартатаминотрансферазы (AST) в сыворотке крови у мышей после введения различных концентраций молекулы ProTriTAC, содержащей нерасщепляемый линкер (ProTriTAC (NCLV)) (фиг. 24С), молекулы TriTAC (фиг. 24А) или молекулы ProTriTAC (фиг. 24В), содержащей расщепляемый линкер.

[0037] На **фигурах 25А-25С** показаны концентрации аланинаминотрансферазы (ALT) в сыворотке крови у мышей после введения различных концентраций молекулы ProTriTAC, содержащей нерасщепляемый линкер (ProTriTAC (NCLV)) (фиг. 25С), молекулы TriTAC (фиг. 25А) или молекулы ProTriTAC (фиг. 25В), содержащей расщепляемый линкер.

[0038] На **фигурах 26А-26В** показаны концентрации ALT в сыворотке крови (правая панель; фиг. 26В) или AST (левая панель; фиг. 26А) у яванских макаков после введения различных концентраций молекулы EGFR ProTriTAC или молекулы EGFR ProTriTAC (NCLV).

[0039] На **фигурах 27А-27D** показан объем опухоли у мышей после введения молекулы GFP TriTAC, молекулы EGFR TriTAC или молекулы EGFR ProTriTAC в различных концентрациях. На фиг. 27А показана GFP TriTAC (при 300 мкг/кг) и EGFR TriTAC (при 10 мкг/кг). На фиг. 27В показана EGFR TriTAC (при 30 мкг/кг и при 100 мкг/кг). На фиг. 27С показана EGFR TriTAC (при 300 мкг/кг) и EGFR ProTriTAC (при 30 мкг/кг и 100 мкг/кг). На фиг. 27D показана EGFR ProTriTAC (при 300 мкг/кг и 1000 мкг/кг)

[0040] На **фиг. 28** показаны концентрации ALT и AST в сыворотке крови у мышей после введения различных концентраций молекулы GFP TriTAC, EGFR TriTAC и EGFR ProTriTAC.

[0041] На **фиг. 29** показан процесс прививания эпитопа CD3ε на СС'-петлю связывающего фрагмента по настоящему раскрытию. HuCD3ε: SEQ ID NO: 901; СС10: SEQ ID NO: 260; СС12: SEQ ID NO: 259; и СС16: SEQ ID NO: 261.

[0042] На **фиг. 30** показано отделение связывающего фрагмента по настоящему раскрытию от молекулы ProTriTAC, которая содержала связывающий фрагмент, после активации опухоль-ассоциированной протеазой матриптазой.

[0043] На **фиг. 31** показаны результаты связывания CD3 молекул ProTriTAC, с активацией или без, содержащих иллюстративный связывающий фрагмент по настоящему раскрытию.

[0044] На **фиг. 32** показана способность в отношении уничтожения клеток молекулы ProTriTAC, с активацией или без, содержащей иллюстративный связывающий фрагмент по настоящему раскрытию.

[0045] На **фиг. 33** показан подход с использованием мутагенеза библиотеки с «мягкой» рандомизацией, осуществляемый для изучения отличных от CDR петель в пределах иллюстративного связывающего фрагмента по настоящему раскрытию.

[0046] На **фиг. 34** показаны результаты применения подхода с использованием мутагенеза библиотеки с «мягкой» рандомизацией, осуществляемого для изучения отличных от CDR петель в пределах иллюстративного связывающего фрагмента по настоящему раскрытию, после пэннинга в отношении HSA (сывороточного альбумина человека, или также в настоящем документе называемого альбумином).

[0047] На **фиг. 35** проиллюстрировано, что связывающий фрагмент по настоящему раскрытию способен к расширению терапевтического окна содержащей его молекулы (например, молекулы ProTriTAC) за счет как стерического, так и специфического маскирования.

[0048] На **фиг. 36** приведены результаты репрезентативного анализа зависимой от Т-клеток клеточной цитотоксичности с использованием клеток NCI-H508 с применением иллюстративных слитых белков по настоящему раскрытию, содержащих EpCAM-связывающий домен, как описано в настоящем документе, и CD3-связывающий домен.

[0049] На **фиг. 37** приведены результаты репрезентативного анализа зависимой от Т-клеток клеточной цитотоксичности с применением иллюстративных слитых белков по настоящему раскрытию, содержащих EpCAM-связывающий домен, как описано в настоящем документе, и CD3-связывающий домен.

[0050] На **фиг. 38** приведены результаты репрезентативного анализа зависимой от Т-клеток клеточной цитотоксичности с применением иллюстративных слитых белков по настоящему раскрытию, содержащих EpCAM-связывающий домен, как описано в настоящем документе, и CD3-связывающий домен.

[0051] На **фиг. 39** приведены результаты репрезентативного анализа зависимой от Т-клеток клеточной цитотоксичности с применением иллюстративных слитых белков по

настоящему раскрытию, содержащих ЕpСAM-связывающий домен, как описано в настоящем документе, и CD3-связывающий домен.

[0052] На **фиг. 40** приведены результаты репрезентативного анализа зависимой от Т-клеток клеточной цитотоксичности с применением иллюстративных слитых белков по настоящему раскрытию, содержащих гуманизированный ЕpСAM-связывающий домен, как описано в настоящем документе, и CD3-связывающий домен.

[0053] На **фигурах 41А-41С** показано процентное изменение веса тела у мышей после введения иллюстративных молекул ЕpСAM ProTriTAC и молекул ЕpСAM TriTAC по настоящему раскрытию.

Подробное описание настоящего изобретения

[0054] Хотя в настоящем документе были показаны и описаны предпочтительные варианты осуществления настоящего изобретения, для специалистов в данной области будет очевидно, что такие варианты осуществления приведены исключительно в качестве примера. Многочисленные вариации, изменения и замены будут приходиться на ум специалистам в данной области без отступления от настоящего изобретения. Следует понимать, что при применении настоящего изобретения на практике можно использовать различные альтернативы описанным в настоящем документе вариантам осуществления настоящего изобретения. Подразумевается, что нижеследующая формула изобретения определяет объем настоящего изобретения, и что способы и структуры в пределах объема этой формулы изобретения и их эквиваленты также охватываются ею.

[0055] Согласно определенным вариантам осуществления в настоящем документе представлены молекулы ProTriTAC (также в настоящем документе называемые протриспецифическими молекулами), которые представляют собой пролекарства на основе привлекающего Т-клетки активатора, разработанные с возможностью активации при определенных условиях в микроокружении опухоли. В некоторых случаях это позволяет осуществлять целенаправленное воздействие на более широкий набор опухолевых антигенов (например, антигенов солидных опухолей). Согласно некоторым примерам молекулы ProTriTAC объединяют в себе требуемые свойства нескольких подходов на основе использования пролекарств, включая без ограничения: объединение стерического и специфического маскирования, причем стерическое маскирование обеспечивается, в некоторых случаях, за счет альбумина, который распознается альбуминсвязывающим доменом в молекуле ProTriTAC, и специфическое маскирование обеспечивается, в некоторых случаях, за счет специфических межмолекулярных взаимодействий между альбуминсвязывающим доменом (согласно некоторым примерам) и доменом,

связывающим антиген-мишень, молекулы ProTriTAC (таким как, согласно некоторым примерам, CD3-связывающий scFv-домен); дополнительная безопасность, обеспечиваемая разницей во времени полужизни пролекарства и активного лекарственного средства, получаемого при активации молекулы ProTriTAC, активируемой при определенных условиях; способность к «автоматической настройке» для разных молекул, связывающих опухолевые мишени.

Некоторые определения

[0056] Применяемая в настоящем документе терминология предназначена только для описания конкретных случаев и не предназначена для ограничения. Подразумевается, что в контексте настоящего документа формы единственного числа включают также формы множественного числа, если контекстом явно не указано иное. Кроме того, в том смысле, в котором термины «включая», «включает», «имеющий», «имеет», «с» или их варианты применяют или в подробном описании, и/или формуле изобретения, подразумевается, что такие термины являются включительными, аналогично термину «содержащий».

[0057] Термин «приблизительно» или «примерно» означает, что конкретное значение находится в приемлемом диапазоне погрешностей, как определено специалистом в данной области, и значение частично будет зависеть от того, каким образом измеряется или определяется значение, например, ограничений системы измерений. Например, «приблизительно» может означать в пределах 1 или более 1 стандартного отклонения в соответствии с практикой в данной области. В случае, когда в заявке или формуле изобретения описаны конкретные значения, термин «приблизительно» следует рассматривать как предусматривающий приемлемый диапазон погрешностей для такого конкретного значения, если не указано иное.

[0058] Термины «индивидуум», «пациент» или «субъект» применяются взаимозаменяемо. Ни один из терминов не предусматривает необходимость или не ограничен ситуацией, охарактеризованной при наблюдении (например, постоянном или периодическом) медицинским работником (например, врачом, дипломированной медсестрой, практикующей медсестрой, помощником врача, санитаром или работником хосписа).

[0059] «Одноцепочечный Fv», или «scFv», в контексте настоящего документа относится к связывающему белку, в котором переменные домены тяжелой цепи и легкой цепи традиционного двухцепочечного антитела соединены с образованием одной цепи. Как правило, между двумя цепями вставляют линкерный пептид для обеспечения надлежащей укладки и создания активного сайта связывания.

[0060] «Сайт расщепления для протеазы» или «сайт расщепления протеазой», как подразумевается в настоящем документе, представляет собой аминокислотную последовательность, которая может быть расщеплена протеазой, такой как, например, матриксная металлопротеиназа или фурин. Примеры таких сайтов включают Gly-Pro-Leu-Gly-Ile-Ala-Gly-Gln или Ala-Val-Arg-Trp-Leu-Leu-Thr-Ala, которые могут быть расщеплены металлопротеиназами, и Arg-Arg-Arg-Arg-Arg-Arg, который расщепляется фурином. При терапевтических применениях сайт расщепления протеазой может расщепляться протеазой, которая продуцируется клетками-мишенями, например, раковыми клетками или инфицированными клетками, или патогенными организмами.

[0061] В контексте настоящего документа термин «период полувыведения» применяется в его обычном значении, как описано в *Goodman and Gillman's The Pharmaceutical Basis of Therapeutics* 21-25 (под ред. Alfred Goodman Gilman, Louis S. Goodman, and Alfred Gilman, 6-е издание, 1980). Вкратце, указанный термин охватывает количественное измерение времени выведения лекарственного средства. Выведение большинства лекарственных средств является экспоненциальным (т. е. соответствует кинетике первого порядка), поскольку концентрации лекарственного средства обычно не достигают таковых, требуемых для насыщения процесса выведения. Скорость экспоненциального процесса может быть выражена его константой скорости k , которая выражает относительное изменение за единицу времени, или его полупериодом $t_{1/2}$, промежутком времени, необходимым для 50% завершения процесса. Единицами этих двух констант являются время⁻¹ и время соответственно. Константа скорости первого порядка и полупериод реакции связаны простым соотношением ($k \times t_{1/2} = 0,693$), и могут соответственно быть взаимозаменяемыми. Поскольку кинетика выведения первого порядка предусматривает, что постоянная доля лекарственного средства теряется за единицу времени, график зависимости логарифма концентрации лекарственного средства от времени является линейным во все моменты времени после начальной фазы распределения (т. е. после всасывания лекарственного средства и завершения распределения). Полупериод выведения лекарственного средства может быть точно определен из такого графика.

[0062] «Терапевтическое средство» в контексте настоящего документа включает «связывающую молекулу».

[0063] Термин «связывающая молекула» в контексте настоящего документа представляет собой любую молекулу, или ее часть или фрагмент, которая может связываться с молекулой-мишенью, клеткой, комплексом и/или тканью и которая включает белки, нуклеиновые кислоты, углеводы, липиды, низкомолекулярные соединения и их фрагменты, каждый из которых обладает способностью связываться с одним или более из

растворимого белка, белка клеточной поверхности, рецепторного белка клеточной поверхности, внутриклеточного белка, углевода, нуклеиновой кислоты, гормона или низкомолекулярного соединения (низкомолекулярного лекарственного средства) или их фрагмента. Связывающая молекула, в некоторых случаях, представляет собой белок, принадлежащий к суперсемейству иммуноглобулинов, или связывающую молекулу неиммуноглобулиновой природы. «Связывающая молекула» не включает цитокин.

[0064] Термин «белки, принадлежащие к суперсемейству иммуноглобулинов», или «иммуноглобулиновые молекулы», в контексте настоящего документа включают белки, которые характеризуются наличием иммуноглобулиновой укладки, такие как антитела и их фрагменты, связывающие антиген-мишень, антигенные рецепторы, антигенпрезентирующие молекулы, рецепторы на поверхности естественных клеток-киллеров, вспомогательные молекулы антигенных рецепторов, рецепторы на поверхности лейкоцитов, IgSF-молекулы клеточной адгезии, рецепторы факторов роста и рецепторные тирозинкиназы/фосфатазы.

[0065] Термин «антитела» включает антитела или иммуноглобулины любого изотипа, фрагменты антител, которые сохраняют способность к специфическому связыванию с антигеном, включая без ограничения Fab-, Fv-, scFv- и Fd-фрагменты, химерные антитела, гуманизированные антитела, одноцепочечные антитела (scAb), однодоменные антитела (dAb), однодоменные антитела, состоящие только из тяжелых цепей, однодоменные антитела, состоящие только из легких цепей, биспецифические антитела, полиспецифические антитела и слитые белки, содержащие антигенсвязывающую (также в настоящем документе называемую «связывающей антиген») часть антитела и белок, не являющийся антителом. Согласно некоторым примерам антитела являются мечеными для возможности выявления, например, с использованием радиоактивного изотопа, фермента, под действием которого вырабатывается выявляемый продукт, флуоресцентного белка и т. д. В некоторых случаях антитела дополнительно конъюгированы с другими фрагментами, такими как члены пар специфического связывания, например, биотин (член пары специфического связывания биотин-авидин) и т. д. В некоторых случаях антитела связаны с твердой подложкой, включая без ограничения планшеты из полистирола или гранулы и т. д. Также термин охватывает Fab', Fv, F(ab')₂ и/или другие антигенсвязывающие фрагменты, которые сохраняют способность к специфическому связыванию с антигеном, и моноклональные антитела. В контексте настоящего документа моноклональное антитело представляет собой антитело, продуцируемое группой идентичных клеток, все из которых были получены из одной клетки в результате повторяющегося воспроизведения клеток. То есть клон клеток

продуцирует только один вид антител. Наряду с тем, что моноклональное антитело можно получить с применением технологии производства на основе гибридомы, другие способы производства, известные специалистам в данной области, также можно применять (например, антитела, происходящие из библиотек антител, полученных с применением фагового дисплея). В некоторых случаях антитело является одновалентным или двухвалентным. В некоторых случаях антитело представляет собой мономер Ig, который представляет собой «Y-образную» молекулу, которая состоит из четыре полипептидных цепей: двух тяжелых цепей и двух легких цепей, соединенных дисульфидными связями.

[0066] Термин «связывающие молекулы неиммуноглобулиновой природы» в контексте настоящего документа включают без ограничения такие примеры, как фактор роста, гормон, сигнальный белок, медиатор воспаления, лиганд, рецептор или его фрагмент, нативный гормон или его вариант, способный связываться с его природным рецептором; нуклеиновая кислота или полинуклеотидная последовательность, способная связываться с комплементарной последовательностью или находящимися на поверхности клетки растворимыми или внутриклеточными белками, связывающими нуклеиновые кислоты/полинуклеотиды, углеводсвязывающий фрагмент, способный связываться с другими углеводсвязывающими фрагментами, белки клеточной поверхности или внутриклеточные белки, низкомолекулярное соединение (лекарственное средство), которое связывается с растворимым белком-мишенью, или белком-мишенью клеточной поверхности, или внутриклеточным белком-мишенью. Связывающие молекулы неиммуноглобулиновой природы в некоторых случаях включают факторы свертывания крови, белки плазмы крови, слитые белки и визуализирующие средства. Связывающие молекулы неиммуноглобулиновой природы не включают цитокин.

[0067] «Цитокин», как подразумевается в настоящем документе, относится к межклеточным сигнальным молекулам и их активным фрагментам и частям, которые вовлечены в регуляцию соматических клеток млекопитающих. Включен ряд семейств цитокинов, например, интерлейкины, интерфероны и трансформирующие факторы роста.

[0068] В контексте настоящего документа «отличные от CDR петли» в молекулах иммуноглобулинов (Ig) представляют собой области полипептида, не являющиеся определяющими комплементарность областями (CDR) антитела. Эти области могут быть получены из антитела или фрагмента антитела. Эти области также могут быть получены синтетическим или искусственным путем, например, посредством мутагенеза или синтеза полипептидов.

[0069] В Ig-, Ig-подобном скаффолде или скаффолде со структурой типа бета-сэндвич, который имеет 9 бета-тяжей (например, VH, VL, VHH верблюдовых, sdAb),

отличные от CDR петли могут относиться к АВ-, СС'-, С''D-, EF-петлям или петлям, соединяющим бета-тяжи со стороны С-конца. В Ig-, Ig-подобном скаффолде или скаффолде со структурой типа бета-сэндвич, который имеет 7 бета-тяжей (например, СН, СL, аднектин, Fn-III), отличные от CDR петли могут относиться к АВ-, CD-, и EF-петлям или петлям, соединяющим бета-тяжи со стороны С-конца. В других Ig-подобных скаффолдах или скаффолдах со структурой типа бета-сэндвич отличные от CDR петли представляют собой петли, соединяющие бета-тяжи со стороны С-конца или топологически эквивалентные остатки, определяемые с применением каркаса, описанного в публикации Halaby 1999 (Prot Eng Des Sel 12:563-571).

[0070] В скаффолде со структурой, отличной от бета-сэндвича (например, DARPin, аффимер, аффитело), «отличные от CDR петли» относятся к области, которая (1) является податливой для рандомизации последовательностей для обеспечения сконструированной специфичности в отношении второго антигена и (2) расположена дистально от основной(-ых) определяющей(-их) специфичность области(-ей), обычно применяемой в скаффолде для обеспечения одновременного взаимодействия скаффолда с обоими антигенами без стерического препятствия. С этой целью основная(-ые) определяющая(-ие) специфичность область(-и) может(могут) быть определена(-ы) с применением каркаса, описанного в публикации Skrlac 2015 (Trends in Biotechnol, 33:408-418). Ниже представлен фрагмент описания каркасов

| Скаффолд | Основная(-ые) определяющая(-ие) специфичность область(-и) |
|------------------|---|
| Аффитело | 13 остатков в двух спиральных |
| Аффимер | 12-36 остатков |
| Антикалин | Четыре петли (до 24 aa) |
| Авимер | 11 остатков |
| Центириин | 13 остатков |
| DARPin | 7 остатков в каждом n-повторе, или 8 остатков в каждом n-повторе |
| Финомер | 6 остатков в RT- и n-Src-петле |
| Домен Кунитца | 1-2 петли |

[0071] «Домен, связывающий антиген-мишень», в контексте настоящего документа относится к области, нацеленной на специфический антиген. Домен, связывающий антиген-

мишень, предусматривает, например, sdAb, scFv, фрагмент вариабельной тяжелой цепи антитела (V_{HH}), вариабельный домен тяжелой цепи (V_H) или вариабельный домен легкой цепи (V_L), полноразмерное антитело или любой другой пептид, который характеризуется аффинностью связывания в отношении конкретного антигена. Домен, связывающий антиген-мишень, не включает цитокин.

[0072] «TriTAC» в контексте настоящего документа относится к триспецифическому связывающему белку, который не является активируемым при определенных условиях.

Связывающий фрагмент, расщепляемый линкер и активные при определенных условиях связывающие белки

[0073] Согласно некоторым вариантам осуществления в настоящем раскрытии представлены связывающие фрагменты, которые способны маскировать связывающие молекулы от взаимодействия с их мишенями. Согласно некоторым вариантам осуществления связывающий фрагмент по настоящему раскрытию содержит маскирующий фрагмент и расщепляемый линкер, такой как расщепляемый протеазой линкер. Согласно некоторым вариантам осуществления связывающий фрагмент по настоящему раскрытию содержит маскирующий фрагмент (например, модифицированную последовательность отличной от CDR петли) и нерасщепляемый линкер. Как проиллюстрировано на **фиг. 35**, связывающий фрагмент способен к синергическому расширению терапевтического окна молекулы, которая содержит указанный фрагмент, за счет как стерического, так и специфического маскирования. Согласно некоторым примерам связывающая молекула представляет собой белок, принадлежащий к суперсемейству иммуноглобулинов, такой как домен, связывающий антиген-мишень, характеризующийся наличием иммуноглобулиновой укладки. Согласно некоторым вариантам осуществления связывающая молекула представляет собой белок неиммуноглобулиновой природы. Согласно некоторым вариантам осуществления связывающий фрагмент объединяет в себе как стерическое маскирование (например, посредством связывания с распространенным сывороточным альбумином), так и специфическое маскирование (например, посредством отличных от CDR петель, связывающихся с CDR CD3-связывающего scFv-домена). В некоторых случаях модификация отличных от CDR петель в пределах связывающего фрагмента не влияет на связывание альбумина. Расщепляемый протеазой линкер в некоторых случаях обеспечивает возможность активации молекулы пролекарства, содержащей связывающий фрагмент (такой как молекула ProTriTAC, содержащая связывающий фрагмент, как описано в настоящем документе, CD3-связывающий домен и альбуминсвязывающий домен), за одно событие протеолиза, с обеспечением тем самым

более эффективного превращения молекулы пролекарства в микроокружении опухоли. Кроме того, опухоль-ассоциированная протеолитическая активация в некоторых случаях обеспечивает высвобождение активного привлекающего Т-клетки активатора (такого как молекула ProTriTAC, содержащая связывающий фрагмент, как описано в настоящем документе, CD3-связывающий домен и альбуминсвязывающий домен) с минимальной активностью вне опухоли после активации. Согласно некоторым вариантам осуществления настоящее раскрытие относится к формату привлекающего Т-клетки активатора (ProTriTAC) с увеличенным временем полужизни, содержащего связывающий фрагмент, как описано в настоящем документе, который, в некоторых случаях, представляет собой новый и улучшенный подход к конструированию активных при определенных условиях привлекающих Т-клетки активаторов.

[0074] На фиг. 4В представлена схема иллюстративной молекулы ProTriTAC, содержащей иллюстративный связывающий фрагмент, как описано в настоящем документе (sdAb к альбумину), и гель, на котором показана ProTriTAC до и после активации путем расщепления расщепляемого протеазой линкера, а на фиг. 4А показан возможный механизм ее действия. На фиг. 15 показана схематическая структура иллюстративной триспецифической молекулы, содержащей связывающий фрагмент, как описано в настоящем документе (также в настоящем документе известной как ProTriTAC или активируемая ProTriTAC), со сконструированными отличными от CDR петлями. Иллюстративная триспецифическая молекула содержит альбуминсвязывающий домен, содержащий расщепляемый линкер (например, линкер, содержащий сайт расщепления протеазой, также в настоящем документе называемый субстратным линкером), и маскирующий домен; CD3-связывающий домен; и мишень-связывающий домен (специфический в отношении опухолевого антигена), который в некоторых случаях представляет собой молекулу неиммуноглобулиновой природы. В некоторых случаях отличные от CDR петли в альбуминсвязывающем домене способны к связыванию и маскированию мишень-связывающего домена. В некоторых случаях отличные от CDR петли в альбуминсвязывающем домене способны к связыванию и маскированию CD3-связывающего домена. Согласно некоторым вариантам осуществления связывающий фрагмент содержит CDR-петлю, специфическую в отношении связывания альбумина.

[0075] Согласно первому варианту осуществления в настоящем документе представлен связывающий фрагмент, который маскирует домен, связывающий антиген-мишень, от связывания, и который способен связываться с распространенным белком сыворотки крови, таким как белок, обеспечивающий увеличение времени полужизни. Связывающий фрагмент согласно первому варианту осуществления в определенных

случаях дополнительно содержит присоединенный к нему расщепляемый линкер. Расщепляемый линкер, например, содержит сайт расщепления протеазой или рН-зависимый сайт расщепления. Расщепляемый линкер в определенных случаях расщепляется только в микроокружении опухоли. Таким образом, в некоторых примерах связывающий фрагмент согласно первому варианту осуществления, связанный с белком, обеспечивающим увеличение времени полужизни, соединенный с расщепляемым линкером и также связанный с доменом, связывающим антиген-мишень, удерживает домен, связывающий антиген-мишень, в инертном состоянии в кровотоке до тех пор, пока расщепляемый линкер не будет отщеплен в микроокружении опухоли. Время полужизни домена, связывающего антиген-мишень, такого как антитело или его антигенсвязывающий фрагмент, таким образом, увеличивается в системном кровотоке с помощью связывающего фрагмента согласно первому варианту осуществления, который действует как «предохранитель», который удерживает фрагмент, связывающий антиген-мишень, в инертном состоянии до тех пор, пока он не достигнет микроокружения опухоли, где он активируется при определенных условиях путем расщепления линкера и становится способным связывать свой антиген-мишень.

[0076] Согласно второму варианту осуществления представлен связывающий фрагмент, который маскирует связывающую молекулу неиммуноглобулиновой природы от взаимодействия с ее мишенью. Связывающий фрагмент согласно второму варианту осуществления в определенных случаях способен связываться с распространенным белком сыворотки крови. В некоторых случаях связывающий фрагмент согласно второму варианту осуществления дополнительно содержит присоединенный к нему расщепляемый линкер. Расщепляемый линкер, например, содержит сайт расщепления протеазой или рН-зависимый сайт расщепления. Расщепляемый линкер в определенных случаях расщепляется только в микроокружении опухоли. Связывающая молекула неиммуноглобулиновой природы в некоторых случаях удерживается в инертном состоянии за счет связывающего фрагмента согласно второму варианту осуществления и активируется путем расщепления линкера, например, в целевом окружении. В некоторых случаях расщепляемый линкер отщепляется в микроокружении опухоли, и в таких случаях микроокружение опухоли является целевым окружением. Время полужизни связывающей молекулы неиммуноглобулиновой природы, таким образом, увеличивается в системном кровотоке с помощью связывающего фрагмента согласно второму варианту осуществления, который действует как «предохранитель», который удерживает связывающую молекулу неиммуноглобулиновой природы в инертном состоянии до тех пор, пока она не достигнет целевого окружения, где она активируется при определенных

условиях путем расщепления линкера. Согласно некоторым примерам второго варианта осуществления, в котором связывающая молекула неиммуноглобулиновой природы представляет собой визуализирующее средство, указанное средство активируется в целевом окружении после расщепления расщепляемого линкера. Целевое окружение в таких случаях представляет собой ткань или клетку или любое биологическое окружение, которое подлежит визуализации с применением визуализирующего средства.

[0077] Вышеописанный «предохранитель» обеспечивает несколько преимуществ, некоторые примеры которых включают: (i) расширение терапевтического окна иммуноглобулиновой молекулы, такой как домен, связывающий антиген-мишень, связывающей молекулы неиммуноглобулиновой природы; (ii) снижение мишень-опосредованного распределения лекарственного средства путем удержания иммуноглобулиновой молекулы, такой как домен, связывающий антиген-мишень, связывающей молекулы неиммуноглобулиновой природы в инертном состоянии, когда активный при определенных условиях белок, содержащий связывающий фрагмент в соответствии с первым или вторым вариантами осуществления, находится в системном кровотоке; (iii) снижение концентрации нежелательных активированных белков в системном кровотоке, за счет чего обеспечивается сведение к минимуму распространения примесей, связанных с химией, производством и контролем, например, предварительно активированного лекарственного препарата, эндогенных вирусов, белков клетки-хозяина, ДНК, выщелачиваемых продуктов, антивспенивателя, антибиотиков, токсинов, растворителей, тяжелых металлов; (iv) снижение концентрации нежелательных активированных белков в системном кровотоке, за счет чего обеспечивается сведение к минимуму распространения связанных с продуктом примесей, агрегатов, продуктов распада, вариантов продукта, образующихся в результате: окисления, дезамидирования, денатурации, потери C-концевого Lys в MAб; (v) предупреждение aberrантной активации иммуноглобулиновой молекулы, такой как домен, связывающий антиген-мишень, или связывающей молекулы неиммуноглобулиновой природы в кровотоке; (vi) снижение токсических эффектов, ассоциированных с утечкой активированных форм из пораженной заболеванием ткани или вследствие других патофизиологических состояний, например, опухолей, аутоиммунных заболеваний, воспалений, вирусных инфекций, событий ремоделирования тканей (таких как инфаркт миокарда, заживление раневых дефектов кожи) или внешнего повреждения (например, рентгеновское излучение, СТ-сканирование, воздействие УФ); и (vii) снижение неспецифического связывания иммуноглобулиновой молекулы, такой как домен, связывающий антиген-мишень, или связывающей молекулы неиммуноглобулиновой природы. Кроме того, после активации, или, другими словами,

после разрушения «предохранителя», иммуноглобулиновая молекула, такая как домен, связывающий антиген-мишень, связывающая молекула неиммуноглобулиновой природы отделяются от «предохранителя», который обеспечивает увеличенное время полужизни, и, таким образом, выводятся из кровотока.

[0078] Кроме того, связывающие фрагменты согласно первому, второму и третьему вариантам осуществления в некоторых случаях применяют для создания улучшенного варианта оригинального биологического препарата. В целом, получение формы молекулы, например, антитела или его антигенсвязывающего фрагмента, в виде улучшенного варианта оригинального биологического препарата включает взятие оригинальной молекулы и внесение в нее специфических изменений, чтобы улучшить ее параметры и тем самым сделать ее более эффективным, с возможностью менее частого введения дозы, более нацеленным и/или лучше переносимым лекарственным средством. Таким образом, домен, связывающий антиген-мишень, замаскированный связывающим фрагментом согласно первому варианту осуществления, который связан с белком, обеспечивающим увеличение времени полужизни, и который активируется при определенных условиях в микроокружении опухоли путем расщепления расщепляемого линкера, обеспечивает домен, связывающий антиген-мишень, со значимо большим временем полужизни в сыворотке крови и сниженной вероятностью его нежелательной активации в кровотоке, тем самым обеспечивая домен, связывающий антиген-мишень, являющийся улучшенным вариантом оригинального биологического препарата. Аналогично, связывающие фрагменты согласно второму варианту осуществления в некоторых случаях используются для создания связывающих молекул неиммуноглобулиновой природы в виде улучшенного варианта оригинального биологического препарата. Соответственно, согласно различным вариантам осуществления представлены иммуноглобулиновые молекулы, связывающие молекулы неиммуноглобулиновой природы в виде улучшенного варианта оригинального биологического препарата, причем функция улучшенного варианта оригинального биологического препарата обусловлена связывающим фрагментом, соответственно согласно первому или второму вариантам осуществления.

[0079] Описанные в настоящем документе связывающие фрагменты содержат по меньшей мере одну отличную от CDR петлю. Согласно некоторым вариантам осуществления отличная от CDR петля обеспечивает сайт связывания для связывания связывающего фрагмента согласно первому варианту осуществления с доменом, связывающим антиген-мишень. Согласно некоторым примерам первого варианта осуществления, отличная от CDR петля обеспечивает сайт связывания для связывания связывающего фрагмента согласно первому варианту осуществления с

иммуноглобулиновыми молекулами, такими как домен, связывающий антиген-мишень. Согласно некоторым примерам второго варианта осуществления, отличная от CDR петля обеспечивает сайт связывания для связывания связывающего фрагмента согласно второму варианту осуществления со связывающей молекулой неиммуноглобулиновой природы. В некоторых случаях связывающий фрагмент согласно первому варианту осуществления маскирует мишень-связывающий домен от связывания с антигеном-мишенью, например, посредством стерического препятствия, посредством специфических межмолекулярных взаимодействий или комбинации как одного, так и другого. Связывающие фрагменты согласно второму варианту осуществления также в некоторых случаях маскируют связывающую молекулу неиммуноглобулиновой природы от связывания с ее мишенями посредством стерического препятствия, посредством специфических межмолекулярных взаимодействий или комбинации как одного, так и другого.

[0080] Согласно некоторым вариантам осуществления описанные в настоящем документе связывающие фрагменты дополнительно содержат определяющие комплементарность области (CDR). В некоторых случаях связывающие фрагменты представляют собой домены, происходящие из иммуноглобулиновой молекулы (Ig-молекулы). Ig может принадлежать к любому классу или подклассу (IgG1, IgG2, IgG3, IgG4, IgA, IgE, IgM и т. д.). Полипептидная цепь Ig-молекулы имеет укладку в виде серии параллельных бета-тяжей, соединенных петлями. В варибельной области три петли составляют «определяющие комплементарность области» (CDR), которые определяют антигенсвязывающую специфичность молекулы. IgG-молекула содержит по меньшей мере две тяжелые (H) цепи и две легкие (L) цепи, соединенные между собой дисульфидными связями, или их антигенсвязывающий фрагмент. Каждая тяжелая цепь состоит из варибельной области тяжелой цепи (в настоящем документе сокращено как VH) и константной области тяжелой цепи. Константная область тяжелой цепи состоит из трех CH1, CH2 и CH3. Каждая легкая цепь состоит из варибельной области легкой цепи (в настоящем документе сокращено как VL) и константной области легкой цепи. Константная область легкой цепи состоит из одного домена, CL. VH- и VL-области дополнительно могут быть подразделены на области гиперварибельности, называемые определяющими комплементарность областями (CDR), которые являются гиперварибельными по последовательности, и/или вовлечены в распознавание антигена, и/или обычно образуют структурно определенные петли, перемежающиеся с областями, которые являются более консервативными, называемыми каркасными областями (FR). Каждая VH и VL состоит из трех CDR и четырех FR, расположенных, от amino-конца к карбокси-концу, в следующем порядке: FR1, CDR1, FR2, CDR2, FR3, CDR3, FR4. Согласно некоторым вариантам

осуществления настоящего раскрытия по меньшей мере некоторые или все из аминокислотных последовательностей FR1, FR2, FR3 и FR4 являются частью «отличной от CDR петли» описанных в настоящем документе связывающих фрагментов. Как показано на **фиг. 1**, переменный домен иммуноглобулиновой молекулы имеет несколько бета-тяжей, которые образуют два листа. Переменные домены как легких, так и тяжелых цепей иммуноглобулина содержат три гиперпеременные петли или определяющие комплементарность области (CDR). Три CDR V-домена (CDR1, CDR2, CDR3) сгруппированы на одном конце бета-цилиндра. CDR представляют собой петли, которые соединяют бета-тяжи В-С, С'-С'' и F-G иммуноглобулиновой укладки, тогда как нижние петли, которые соединяют бета-тяжи АВ, СС', С''-D и E-F иммуноглобулиновой укладки, и верхняя петля, которая соединяет тяжи D-E иммуноглобулиновой укладки, представляют собой отличные от CDR петли. Согласно некоторым вариантам осуществления настоящего раскрытия по меньшей мере некоторые аминокислотные остатки константного домена, СН1, СН2 или СН3, являются частью «отличной от CDR петли» описанных в настоящем документе связывающих фрагментов. Согласно некоторым вариантам осуществления отличные от CDR петли предусматривают одну или более из АВ-, CD-, EF- и DE-петель домена С1-группы Ig или Ig-подобной молекулы; АВ-, СС'-, EF-, FG-, ВС- и ЕС'-петель домена С2-группы Ig или Ig-подобной молекулы; DE-, BD-, GF-, A(A1A2)В- и EF-петель домена I(промежуточной)-группы Ig или Ig-подобной молекулы.

[0081] В пределах переменного домена CDR, как полагают, отвечают за распознавание и связывание антигена, тогда как остатки FR считаются скаффолдом для CDR. Однако в определенных случаях некоторые из остатков FR играют важную роль в распознавании и связывании антигена. Остатки каркасной области, которые влияют на связывание Ag, делятся на две категории. Первые представляют собой остатки FR, которые контактируют с антигеном, являясь таким образом частью сайта связывания, и при этом некоторые из этих остатков в последовательности расположены вблизи CDR. Другие остатки представляют собой таковые, в последовательности находящиеся далеко от CDR, однако находящиеся в непосредственной близости к ним в 3-D-структуре молекулы, например, в рамках петли в тяжелой цепи.

[0082] Согласно некоторым вариантам осуществления отличную от CDR петлю модифицируют с целью получения антигенсвязывающего сайта, специфического в отношении распространенного белка сыворотки крови, такого как альбумин. Предусматривается, что для модификации отличной от CDR петли можно применять различные методики, например, сайт-направленный мутагенез, случайный мутагенез, вставку по меньшей мере одной аминокислоты, которая является чужеродной для

аминокислотной последовательности отличной от CDR петли, аминокислотную замену. Согласно некоторым примерам в отличную от CDR петлю вставляют антигенный пептид. Согласно некоторым примерам отличная от CDR петля может быть заменена на антигенный пептид. Модификацию для получения антигенсвязывающего сайта в некоторых случаях осуществляют только в одной отличной от CDR петле. В других случаях модифицируют более чем одну отличную от CDR петлю. К примеру, модификацию осуществляют в любой из отличных от CDR петель, показанных на **фиг. 1**, т. е. АВ, СС', С"-D, EF и D-E. В некоторых случаях модификацию осуществляют в DE-петле. В других случаях модификации осуществляют во всех из четырех АВ-, СС'-, С"-D, E-F-петель. Согласно определенным примерам описанные в настоящем документе связывающие фрагменты связаны с иммуноглобулиновыми молекулами, например, доменом, связывающим антиген-мишень, связывающими молекулами неиммуноглобулиновой природы посредством их АВ-, СС'-, С"-D- или EF-петли и связаны с распространенным белком сыворотки крови, таким как альбумин, посредством их В-С-, С'-С"- или F-G-петли. В определенных примерах связывающий фрагмент согласно первому варианту осуществления связан с доменом, связывающим антиген-мишень, посредством его АВ-, СС'-, С"-D- и EF-петли и связан с распространенным белком сыворотки крови, таким как альбумин, посредством его ВС-, С'С"- и FG-петли.

[0083] В определенных примерах связывающий фрагмент согласно первому варианту осуществления связан с доменом, связывающим антиген-мишень, посредством одной или более из АВ-, СС'-, С"-D- и E-F-петель и связан с распространенным белком сыворотки крови, таким как альбумин, посредством одной или более из ВС-, С'С"- и FG-петель. В определенных примерах связывающий фрагмент согласно первому варианту осуществления связан с распространенным белком сыворотки крови, таким как альбумин, посредством его АВ-, СС'-, С"-D- или EF-петли и связан с доменом, связывающим антиген-мишень, посредством его ВС-, С'С"- или FG-петли. В определенных примерах связывающий фрагмент согласно первому варианту осуществления связан с распространенным белком сыворотки крови, таким как альбумин, посредством его АВ-, СС'-, С"-D- и EF-петли и связан с доменом, связывающим антиген-мишень, посредством его ВС-, С'С"- и FG-петли. В определенных примерах связывающий фрагмент согласно первому варианту осуществления связан с распространенным белком сыворотки крови, таким как альбумин, посредством одной или более из АВ-, СС'-, С"-D- и E-F-петель и связан с белком, связывающим антиген-мишень, посредством одной или более из ВС-, С'С"- и FG-петель.

[0084] В определенных примерах связывающий фрагмент согласно второму варианту осуществления связан с молекулой неиммуноглобулиновой природы посредством одной или более из АВ-, СС'-, С"-D- и E-F-петель и связан с распространенным белком сыворотки крови, таким как альбумин, посредством одной или более из ВС-, С'С"- и FG-петель. В определенных примерах связывающий фрагмент согласно второму варианту осуществления связан с распространенным белком сыворотки крови, таким как альбумин, посредством его АВ-, СС'-, С"-D- или EF-петли и связан с молекулой неиммуноглобулиновой природы посредством его ВС-, С'С"- или FG-петли. В определенных примерах связывающий фрагмент согласно второму варианту осуществления связан с распространенным белком сыворотки крови, таким как альбумин, посредством его АВ-, СС'-, С"-D- и EF-петли и связан с молекулой неиммуноглобулиновой природы посредством его ВС-, С'С"- и FG-петли. В определенных примерах связывающий фрагмент согласно второму варианту осуществления связан с распространенным белком сыворотки крови, таким как альбумин, посредством одной или более из АВ-, СС'-, С"-D- и E-F-петель и связан с молекулой неиммуноглобулиновой природы посредством одной или более из ВС-, С'С"- и FG-петель.

[0085] Связывающие фрагменты представляют собой полипептиды любых типов. Например, в определенных случаях связывающие фрагменты представляют собой природные пептиды, синтетические пептиды или фибронектиновые скаффолды, или сконструированные распространенные белки сыворотки крови. Распространенный белок сыворотки крови предусматривает, например, альбумин, фибриноген или глобулин. Согласно некоторым вариантам осуществления связывающие фрагменты представляют собой сконструированные скаффолды. Сконструированные скаффолды предусматривают, например, sdAb, scFv, Fab, VHH, домен фибронектина III типа, иммуноглобулин-подобный скаффолд (как предложено в Halaby et al., 1999. Prot Eng 12(7):563-571), DARPIn, пептид со структурой «цистеиновый узел», липокалин, скаффолд со структурой в виде трехспирального пучка, альбуминсвязывающий домен G-белка или скаффолд, являющийся ДНК- или РНК-аптамером.

[0086] В некоторых случаях связывающий фрагмент согласно первому варианту осуществления связывается по меньшей мере с одним доменом, связывающим антиген-мишень. Согласно дополнительным вариантам осуществления отличные от CDR петли в пределах связывающего фрагмента согласно первому варианту осуществления обеспечивают сайт связывания по меньшей мере для одного домена, связывающего антиген-мишень. Домен, связывающий антиген-мишень, в некоторых случаях связывается с антигенами-мишенями, экспрессируемыми на поверхности пораженной заболеванием

клетки или ткани, например, опухолевой или раковой клетки. Антигены-мишени включают без ограничения EpCAM, EGFR, HER-2, HER-3, c-Met, FoIR, PSMA, CD38, BCMA и CEA, 5T4, AFP, B7-H3, CDH-6, CAIX, CD117, CD123, CD138, CD166, CD19, CD20, CD205, CD22, CD30, CD33, CD352, CD37, CD44, CD52, CD56, CD70, CD71, CD74, CD79b, DLL3, EphA2, FAP, FGFR2, FGFR3, GPC3, gpA33, FLT-3, gpNMB, HPV-16 E6, HPV-16 E7, ITGA2, ITGA3, SLC39A6, MAGE, мезотелин, Muc1, Muc16, NaPi2b, Nectin-4, CDH-3, CDH-17, EPHB2, ITGAV, ITGB6, NY-ESO-1, PRLR, PSCA, PTK7, ROR1, SLC44A4, SLITRK5, SLITRK6, STEAP1, TIM1, Trop2 или WT1.

[0087] В некоторых случаях связывающий фрагмент согласно первому варианту осуществления связан с первым доменом, связывающим антиген-мишень, посредством его отличных от CDR петель, и первый домен, связывающий антиген-мишень, дополнительно соединен со вторым доменом, связывающим антиген-мишень. Примеры первого и второго доменов, связывающих антиген-мишень, включают без ограничения привлекающий Т-клетки активатор, биспецифический привлекающий Т-клетки активатор, переориентирующееся антитело с двойной аффинностью, переменный домен тяжелой цепи (VH), переменный домен легкой цепи (VL), scFv, предусматривающий VH- и VL-домен, растворимый TCR-фрагмент, предусматривающий домены V-альфа и V-бета, однодоменное антитело (sdAb) или переменный домен наноклетки, происходящего от представителя верблюдовых (VHH), связывающий домен отличного от Ig типа, т. е. имитатор антитела, как, например, антикалины, аффилины, молекулы аффител, аффимеры, аффитины, альфатела, авимеры, DARPin, финомеры, пептиды домена Кунитца и монотела, лиганд или пептид. Согласно некоторым примерам первый или второй домен, связывающий антиген-мишень, представляет собой VHH-домен. Согласно некоторым примерам первый или второй домен, связывающий антиген-мишень, представляет собой sdAb. В некоторых случаях первый домен, связывающий антиген-мишень, является специфическим в отношении опухолевого антигена, такого как EGFR, а второй домен, связывающий антиген-мишень, является специфическим в отношении CD3. Первый домен, связывающий антиген-мишень, маскируется от связывания с его мишенью, например, опухолевым антигеном, таким как EGFR, связывающим фрагментом согласно первому варианту осуществления посредством его отличных от CDR петель. Один иллюстративный активный при определенных условиях белок, содержащий связывающий фрагмент в соответствии с первым вариантом осуществления, показан на фиг. 3.

[0088] В некоторых случаях отличные от CDR петли в пределах связывающего фрагмента согласно второму варианту осуществления обеспечивают сайт связывания для связывающей молекулы неиммуноглобулиновой природы.

[0089] В некоторых случаях связывающие фрагменты содержат сайт связывания для распространенного белка сыворотки крови. Согласно некоторым вариантам осуществления CDR в пределах связывающих фрагментов обеспечивают сайт связывания для распространенного белка сыворотки крови. Распространенный белок сыворотки крови согласно некоторым примерам представляет собой глобулин, альбумин, трансферрин, IgG1, IgG2, IgG4, IgG3, мономер IgA, фактор XIII, фибриноген, IgE или пентамерный IgM. Согласно некоторым вариантам осуществления связывающие фрагменты содержат сайт связывания для легкой цепи иммуноглобулина. Согласно некоторым вариантам осуществления CDR обеспечивают сайт связывания для легкой цепи иммуноглобулина. Легкая цепь иммуноглобулина согласно некоторым примерам представляет собой свободную легкую Igκ-цепь или свободную легкую Igλ-цепь.

[0090] Согласно некоторым примерам связывающие фрагменты предусматривают связывающий домен любого типа, включая без ограничения домены из моноклонального антитела, поликлонального антитела, рекомбинантного антитела, антитела человека, гуманизированного антитела. Согласно некоторым вариантам осуществления связывающий фрагмент представляет собой одноцепочечный переменный фрагмент (scFv), растворимый TCR-фрагмент, однодоменное антитело, как, например, переменный домен тяжелой цепи (VH), переменный домен легкой цепи (VL) и переменный домен (VHH) наноклота, происходящего от представителя верблюдовых. Согласно другим вариантам осуществления связывающие фрагменты представляют собой связывающие домены отличного от Ig типа, т. е. имитатор антитела, как, например, антикарины, аффилины, молекулы аффител, аффимеры, аффитины, альфатела, авимеры, DARPin, финомеры, пептиды домена Кунитца и монотела.

Таблица 1. Иллюстративные последовательности для маскирующих последовательностей в пределах связывающих фрагментов по настоящему раскрытию представлены в SEQ ID No. 50, 259-301 и 795.

| ID маски | Последовательность | Альт. названия | SEQ ID No. |
|-----------------|---------------------------|-----------------------|-------------------|
| MASK001 | APGKG | WT | SEQ ID No. 795 |
| MASK002 | GGQDGNEEMGGG | CC12 | SEQ ID No. 259 |
| MASK004 | GGQDGNEEGG | CC10 | SEQ ID No. 260 |
| MASK006 | GGGGQDGNEEMGGGGG | CC16 | SEQ ID No. 261 |
| MASK007 | APFGSEM | | SEQ ID No. 262 |
| MASK008 | AWNGPYE | | SEQ ID No. 263 |
| MASK009 | AQDNGDTKTG | | SEQ ID No. 264 |

| ID маски | Последовательность | Альт. названия | SEQ ID No. |
|-----------------|---------------------------|-----------------------|-------------------|
| MASK010 | AEAKETQG | | SEQ ID No. 265 |
| MASK011 | ATRREQVEG | | SEQ ID No. 266 |
| MASK012 | AQAPSQP | | SEQ ID No. 267 |
| MASK013 | ATRSRTRNDG | | SEQ ID No. 268 |
| MASK014 | ADVDAPDGLG | | SEQ ID No. 269 |
| MASK015 | AADISDPGG | | SEQ ID No. 270 |
| MASK016 | ALSVDPSG | | SEQ ID No. 271 |
| MASK017 | ARLSVDPG | | SEQ ID No. 272 |
| MASK018 | AVEAADRG | | SEQ ID No. 273 |
| MASK020 | GG <u>P</u> DGNEEMGGG | CC12-Q1P | SEQ ID No. 274 |
| MASK021 | GG <u>F</u> DGNEEMGGG | CC12-Q1F | SEQ ID No. 275 |
| MASK022 | GG <u>G</u> DGNEEMGGG | CC12-Q1G | SEQ ID No. 276 |
| MASK023 | GGEMDGEGQNGG | CC12-scramble | SEQ ID No. 277 |
| MASK024 | GGGGGPDGNEEPGG | | SEQ ID No. 278 |
| MASK025 | GGGGSLDGNEEPGG | | SEQ ID No. 279 |
| MASK026 | GGGGALDGNEEPGG | | SEQ ID No. 280 |
| MASK027 | GGGGGLDGNEEPGG | | SEQ ID No. 281 |
| MASK028 | GGGALDGNEEPGG | | SEQ ID No. 282 |
| MASK029 | GGGGGPDGNEEPGGG | | SEQ ID No. 283 |
| MASK030 | GGSGALDGNEEPGG | | SEQ ID No. 284 |
| MASK031 | GGSGSLDGNEEPGG | | SEQ ID No. 285 |
| MASK038 | GGSGGPDGNEEPGG | | SEQ ID No. 286 |
| MASK039 | GGVRDGPDPGNEEPGG | | SEQ ID No. 287 |
| MASK040 | GGSGGPDGNEEPGGGG | | SEQ ID No. 288 |
| MASK041 | GGGRGPDGNEEPGG | | SEQ ID No. 289 |
| MASK042 | GGSGGLDGNEEPGG | | SEQ ID No. 290 |
| MASK043 | GGGVGPDGNEEPGG | | SEQ ID No. 291 |
| MASK044 | GGGEGPDGNEEPGG | | SEQ ID No. 292 |
| MASK046 | GGGVALDGNEEPGG | | SEQ ID No. 293 |
| MASK047 | GGGRALDGNEEPGG | | SEQ ID No. 294 |
| MASK048 | GGYAGLDGNEEPGG | | SEQ ID No. 295 |
| MASK049 | GGAGGPDGNEEPGG | | SEQ ID No. 296 |
| MASK051 | GGRGGPDGNEEPGG | | SEQ ID No. 297 |

| ID маски | Последовательность | Альт. названия | SEQ ID No. |
|-----------------|---------------------------|-----------------------|-------------------|
| MASK052 | GGGGPDGNEEPGGGG | | SEQ ID No. 298 |
| MASK053 | GGGEALDGNEEPGG | | SEQ ID No. 299 |
| MASK054 | GGDASLDGNEEPGG | | SEQ ID No. 300 |
| MASK055 | GGRDAPDGNEEGG | | SEQ ID No. 301 |

[0091] В настоящем документе предусматривается, что, согласно некоторым вариантам осуществления настоящего раскрытия, описанные в настоящем документе связывающие фрагменты содержат по меньшей мере один расщепляемый линкер. Согласно одному аспекту расщепляемый линкер предусматривает полипептид, имеющий последовательность, распознаваемую и расщепляемую специфическим в отношении последовательности способом. Расщепление согласно определенным примерам осуществляется ферментативно, на основе рН-чувствительности расщепляемого линкера или посредством химического разрушения. Активные при определенных условиях связывающие белки, предусмотренные в настоящем документе, в некоторых случаях содержат расщепляемый протеазой линкер, распознаваемый специфическим в отношении последовательности способом матриксной металлопротеиназой (ММР), например, ММР9. В некоторых случаях расщепляемый протеазой линкер, который распознается ММР9, предусматривает полипептид с аминокислотной последовательностью PR(S/T)(L/I)(S/T). В некоторых случаях расщепляемый протеазой линкер, который распознается ММР9, предусматривает полипептид с аминокислотной последовательностью LEATA. В некоторых случаях расщепляемый протеазой линкер распознается специфическим в отношении последовательности способом ММР11. В некоторых случаях расщепляемый протеазой линкер, который распознается ММР11, предусматривает полипептид с аминокислотной последовательностью GGAANLVRGG (SEQ IN NO: 3). В некоторых случаях расщепляемый протеазой линкер распознается протеазой, раскрытой в **таблице 3**. В некоторых случаях расщепляемый протеазой линкер, распознаваемый раскрытой в **таблице 3** протеазой, предусматривает полипептид с аминокислотной последовательностью, выбранной из последовательности, раскрытой в **таблице 3** (SEQ ID NO: 1-42, 53 и 58-62). В некоторых случаях расщепляемый линкер имеет аминокислотную последовательность, изложенную в SEQ ID No. 59. В некоторых случаях расщепляемый линкер распознается ММР9, матриптазой, урокиназным активатором плазминогена (uPA) и имеет аминокислотную последовательность, изложенную в SEQ ID No. 59.

[0092] Согласно некоторым вариантам осуществления настоящего раскрытия описанные в настоящем документе связывающие фрагменты содержат по меньшей мере

один нерасщепляемый линкер. Согласно некоторым примерам нерасщепляемый линкер содержит последовательность, изложенную в SEQ ID No. 51, SEQ ID No. 302, SEQ ID No. 303, SEQ ID No. 304 или SEQ ID No. 305.

Таблица 2. Последовательности иллюстративного нерасщепляемого линкера.

| ID нерасщепляемого линкера | Последовательность | SEQ ID No. |
|----------------------------|--------------------|----------------|
| L002 | SGGGGSGGVV | SEQ ID No. 302 |
| L016 | SGGGGSGGGGSGGGGS | SEQ ID No. 303 |
| L017 | SGGGGSGGGGSGGGGGS | SEQ ID No. 304 |
| L046 | SGGGGSGGGS | SEQ ID No. 305 |

[0093] Протеазы представляют собой белки, которые расщепляют белки, в некоторых случаях специфическим в отношении последовательности способом. Протеазы включают без ограничения сериновые протеазы, цистеиновые протеазы, аспартатные протеазы, треониновые протеазы, глутаматные протеазы, металлопротеиназы, аспарагиновые пептид-лиазы, протеазы сыворотки крови, катепсины, катепсин В, катепсин С, катепсин D, катепсин Е, катепсин К, катепсин L, калликреины, hK1, hK10, hK15, плазмин, коллагеназу, коллагеназу IV типа, стромелизин, фактор Ха, химотрипсин-подобную протеазу, трипсин-подобную протеазу, эластаза-подобную протеазу, субтилизин-подобную протеазу, актинодаин, бромелаин, кальпаин, каспазы, каспазу-3, Mir1-CP, папаин, протеазу ВИЧ-1, протеазу HSV, протеазу CMV, химозин, ренин, пепсин, матриптазу, легумаин, плазмепсин, непентезин, металлоэкзопептидазы, металлоэндопептидазы, матриксные металлопротеиназы (MMP), MMP1, MMP2, MMP3, MMP7, MMP8, MMP9, MMP13, MMP11, MMP14, урокиназный активатор пламиногена (uPA), энтерокиназу, простат-специфический антиген (PSA, hK3), интерлейкин-1 β -превращающий фермент, тромбин, FAP (FAP- α), дипептидилпептидазу, трансмембранную сериновую протеазу II типа (TTSP), сериновую протеазу нейтрофилов, катепсин G, протеиназу 3, сериновую протеазу 4 нейтрофилов, химазу тучных клеток и триптазы тучных клеток.

Таблица 3. Иллюстративные протеазы и последовательности распознавания для протеаз.

| Протеаза | Расщепляемая последовательность домена | SEQ ID NO: |
|----------|--|------------|
| MMP7 | KRALGLPG | 1 |

| Протеаза | Расщепляемая последовательность домена | SEQ ID NO: |
|--|---|-------------------|
| MMP7 | (DE) ₈ RPLALWRS(DR) ₈ | 2 |
| MMP9 | PR(S/T)(L/I)(S/T) | 3 |
| MMP9 | LEATA | 4 |
| MMP11 | GGAANLVRGG | 5 |
| MMP14 | SGRIGFLRTA | 6 |
| MMP | PLGLAG | 7 |
| MMP | PLGLAX | 8 |
| MMP | PLGC(me)AG | 9 |
| MMP | ESPAYYTA | 10 |
| MMP | RLQLKL | 11 |
| MMP | RLQLKAC | 12 |
| MMP2, MMP9, MMP14 | EP(Cit)G(Hof)YL | 13 |
| Урокиназный активатор плазминогена (uPA) | SGRSA | 14 |
| Урокиназный активатор плазминогена (uPA) | DAFK | 15 |
| Урокиназный активатор плазминогена (uPA) | GGRR | 16 |
| Лизосомальный фермент | GFLG | 17 |
| Лизосомальный фермент | ALAL | 18 |
| Лизосомальный фермент | FK | 19 |
| Катепсин В | NLL | 20 |
| Катепсин D | PIC(Et)FF | 21 |
| Катепсин К | GGPRGLPG | 22 |
| Простат-специфический антиген | HSSKLQ | 23 |
| Простат-специфический антиген | HSSKLQL | 24 |
| Простат-специфический антиген | HSSKLQEDA | 25 |
| Протеаза вируса простого герпеса | LVLASSSFGY | 26 |
| Протеаза ВИЧ | GVSQNYPIVG | 27 |
| Протеаза CMV | GVVQASCRLA | 28 |
| Тромбин | F(Pip)RS | 29 |

| Протеаза | Расщепляемая последовательность домена | SEQ ID NO: |
|---|---|-------------------|
| Тромбин | DPRSFL | 30 |
| Тромбин | PPRSFL | 31 |
| Каспаза-3 | DEVVD | 32 |
| Каспаза-3 | DEVDP | 33 |
| Каспаза-3 | KGSGDVEG | 34 |
| Интерлейкин-1 β -превращающий фермент | GWEHDG | 35 |
| Энтерокиназа | EDDDDKA | 36 |
| FAP | KQEQNPGST | 37 |
| Калликреин 2 | GKAFFR | 38 |
| Плазмин | DAFK | 39 |
| Плазмин | DVLK | 40 |
| Плазмин | DAFK | 41 |
| TOP | ALLLALL | 42 |
| MMP9 + матриптаза | KPLGLQARVV | 58 |
| MMP9 + матриптаза + uPA | PQASTGRSGG | 59 |
| MMP9 + матриптаза + uPA | PQGSTGRAAG | 60 |
| Матриптаза + uPA | PPASSGRAGG | 61 |
| MMP9 + матриптаза | PIPVQGRAH | 62 |
| MMP9 + матриптаза | PQGSTARSAG | 909 |

[0094] Известно, что протеазы секретируются некоторыми пораженными заболеванием клетками и тканями, например, опухолевыми или раковыми клетками, создавая микроокружение, которое обогащено протеазами, или богатое протеазами микроокружение. В некоторых случаях протеазами богата кровь субъекта. В некоторых случаях клетки, окружающие опухоль, секретируют протеазы в микроокружение опухоли. Окружающие опухоль клетки, секретирующие протеазы, включают без ограничения стромальные клетки опухоли, миофибробласты, клетки крови, тучные клетки, В-клетки, НК-клетки, регуляторные Т-клетки, макрофаги, цитотоксические Т-лимфоциты, дендритные клетки, мезенхимальные стволовые клетки, полиморфноядерные клетки и другие клетки. В некоторых случаях протеазы присутствуют в крови субъекта, например, протеазы, мишенью которых являются аминокислотные последовательности, обнаруживаемые в пептидах микроорганизмов. Эта особенность позволяет препаратам для

таргетной терапии, таким как антигенсвязывающие белки, иметь дополнительную специфичность, поскольку Т-клетки не будут связываться антигенсвязывающим белком, за исключением связывания в богатом протеазами микроокружении целевых клеток или ткани.

[0095] Таким образом, связывающий фрагмент, содержащий расщепляемый линкер, маскирует первый или второй домены, связывающие антиген-мишень, от связывания с их соответствующими мишенями. Согласно некоторым вариантам осуществления связывающий фрагмент связан с первым доменом, связывающим антиген-мишень, который также связан со вторым доменом, связывающим антиген-мишень, в следующем порядке: связывающий фрагмент (М): расщепляемый линкер (L): первый домен, связывающий антиген-мишень (Т1): второй антигенсвязывающий домен (Т2). Согласно другим примерам домены расположены в любом из нижеследующих порядков: М:Л:Т2:Т1; Т2:Т1:Л:М, Т1:Т2:Л:М. Связывающий фрагмент дополнительно связан с белком, обеспечивающим увеличение времени полужизни, таким как альбумин, или любой другой из его мишеней, как описано ниже. В некоторых случаях связывающий фрагмент представляет собой альбумин или содержит сайт связывания для альбумина. В некоторых случаях связывающий фрагмент содержит сайт связывания для IgE. Согласно некоторым вариантам осуществления связывающий фрагмент содержит сайт связывания для свободной легкой Igk-цепи.

Таблица 4. Иллюстративные последовательности для связывающих фрагментов, содержащих расщепляемый линкер, представлены в SEQ ID No. 796-800.

| Последовательность |
|---|
| SEQ ID No. 796 EVQLVESGGGLVQPGNSLRRLSCAASGFTFSKFGMSWVRQGGGGGLDGNEEPGGLEWV SSISGSGRDTLYADSVKGRFTISRDNKTTLYLQMNSLRPEDTAVYYCTIGGSLSVSSQG TLVTVSSGGGGKPLGLQARVVGGGGT |
| SEQ ID No. 797 EVQLVESGGGLVQPGNSLRRLSCAASGFTFSKFGMSWVRQGGGGGLDGNEEPGGLEWV SSISGSGRDTLYADSVKGRFTISRDNKTTLYLQMNSLRPEDTAVYYCTIGGSLSVSSQG TLVTVSS GGGGPQASTGRSGGGGGGT |
| SEQ ID No. 798 EVQLVESGGGLVQPGNSLRRLSCAASGFTFSKFGMSWVRQGGGGGLDGNEEPGGLEWV |

SSISGSGRDTLYADSVKGRFTISRDNAKTTLLYLQMNSLRPEDTAVYYCTIGGSLSVSSQG
 TLVTVSS
 GGGGPQGSTGRAAGGGGGT

SEQ ID No. 799

EVQLVESGGGLVQPNSLRRLSCAASGFTFSKFGMSWVRQGGGGGLDGNEEPGGLEWV
 SSISGSGRDTLYADSVKGRFTISRDNAKTTLLYLQMNSLRPEDTAVYYCTIGGSLSVSSQG
 TLVTVSS
 GGGGPPASSGRAGGGGGT

SEQ ID No. 800

EVQLVESGGGLVQPNSLRRLSCAASGFTFSKFGMSWVRQGGGGGLDGNEEPGGLEWV
 SSISGSGRDTLYADSVKGRFTISRDNAKTTLLYLQMNSLRPEDTAVYYCTIGGSLSVSSQG
 TLVTVSS
 GGGGPIPVQGRAHGGGGT

Мишени активных при определенных условиях связывающих белков

[0096] Активные при определенных условиях связывающие белки, описанные в настоящем документе, активируются путем расщепления по меньшей мере одного расщепляемого линкера, присоединенного к связывающим фрагментам в указанных активных при определенных условиях белках. Предусматривается, что в некоторых случаях активированный связывающий белок связывается с антигеном-мишенью, вовлеченным в развитие заболевания, нарушения или состояния, и/или ассоциированным с ними. В частности, предусматривается, что антигены-мишени, ассоциированные с пролиферативным заболеванием, опухолевым заболеванием, воспалительным заболеванием, иммунологическим нарушением, аутоиммунным заболеванием, инфекционным заболеванием, вирусным заболеванием, аллергической реакцией, реакцией на паразитарную инвазию, реакцией «трансплантат против хозяина» или реакцией «хозяин против трансплантата», являются мишенью для активированных связывающих белков, раскрытых в настоящем документе.

[0097] Согласно некоторым вариантам осуществления антиген-мишень представляет собой опухолевый антиген, экспрессируемый на поверхности опухолевой клетки. Опухолевые антигены хорошо известны в данной области и включают, например, EpCAM, EGFR, HER-2, HER-3, c-Met, FoIR, PSMA, CD38, BCMA и CEA, 5T4, AFP, B7-H3, CDH-6, CAIX, CD117, CD123, CD138, CD166, CD19, CD20, CD205, CD22, CD30, CD33, CD352, CD37, CD44, CD52, CD56, CD70, CD71, CD74, CD79b, DLL3, EphA2, FAP, FGFR2, FGFR3, GPC3, gpA33, FLT-3, gpNMB, HPV-16 E6, HPV-16 E7, ITGA2, ITGA3, SLC39A6, MAGE, мезотелин, Muc1, Muc16, NaPi2b, Nectin-4, CDH-3, CDH-17, EPHB2, ITGAV,

ITGB6, NY-ESO-1, PRLR, PSCA, PTK7, ROR1, SLC44A4, SLITRK5, SLITRK6, STEAP1, TIM1, Trop2 или WT1.

[0098] Согласно некоторым вариантам осуществления антиген-мишень представляет собой белок, являющийся контрольной точкой иммунного ответа. Примеры белков, являющихся контрольными точками иммунного ответа, включают без ограничения CD27, CD137, 2B4, TIGIT, CD155, ICOS, HVEM, CD40L, LIGHT, OX40, DNAM-1, PD-L1, PD1, PD-L2, CTLA-4, CD8, CD40, CEACAM1, CD48, CD70, A2AR, CD39, CD73, B7-H3, B7-H4, BTLA, IDO1, IDO2, TDO, KIR, LAG-3, TIM-3 или VISTA.

[0099] Согласно некоторым вариантам осуществления антиген-мишень представляет собой молекулу клеточной поверхности, такую как белок, липид или полисахарид. Согласно некоторым вариантам осуществления антиген-мишень находится на поверхности опухолевой клетки, инфицированной вирусом клетки, инфицированной бактерией клетки, поврежденного эритроцита, клетки артериальной бляшки, клетки воспаленной или фиброзной ткани.

Согласно некоторым вариантам осуществления антиген-мишень предусматривает модулятор иммунного ответа, который не является цитокином. Примеры модулятора иммунного ответа включают без ограничения B7-1 (CD80), B7-2 (CD86), CD3 или GITR.

[00100] Согласно некоторым вариантам осуществления первый домен, связывающий антиген-мишень, или второй домен, связывающий антиген-мишень, предусматривает EGFR-связывающий домен, EpCAM-связывающий домен, DLL3-связывающий домен, MSLN-связывающий домен, PSMA-связывающий домен, BDMA-связывающий домен или любые их комбинации. Согласно некоторым вариантам осуществления первый домен, связывающий антиген-мишень, или второй домен, связывающий антиген-мишень, предусматривает sdAb к EGFR, sdAb к EpCAM, sdAb к DLL3, sdAb к MSLN, sdAb к PSMA, sdAb к BDMA или любые их комбинации.

[00101] Согласно некоторым вариантам осуществления EGFR-связывающий домен по настоящему раскрытию содержит аминокислотную последовательность, выбранную из группы, состоящей из SEQ ID No. 55 и 737-785. Согласно некоторым вариантам осуществления PSMA-связывающий домен по настоящему раскрытию содержит аминокислотную последовательность, выбранную из группы, состоящей из SEQ ID No. 57-73. Согласно некоторым вариантам осуществления BCMA-связывающий домен по настоящему раскрытию содержит аминокислотную последовательность, выбранную из группы, состоящей из SEQ ID No. 91-214. Согласно некоторым вариантам осуществления MSLN-связывающий домен по настоящему раскрытию содержит аминокислотную последовательность, выбранную из группы, состоящей из SEQ ID No. 215-258. Согласно

некоторым вариантам осуществления DLL3-связывающий домен по настоящему раскрытию содержит аминокислотную последовательность, выбранную из группы, состоящей из SEQ ID No. 306-736. Согласно некоторым вариантам осуществления EpCAM-связывающий домен по настоящему раскрытию содержит аминокислотную последовательность, выбранную из группы, состоящей из SEQ ID No. 804-841.

[00102] Согласно некоторым вариантам осуществления первый домен, связывающий антиген-мишень, или второй домен, связывающий антиген-мишень, предусматривает CD3-связывающий домен. Согласно некоторым вариантам осуществления CD3-связывающий домен предусматривает CD3-связывающий scFV. Согласно некоторым вариантам осуществления CD3-связывающий scFV содержит аминокислотную последовательность, выбранную из группы, состоящей из: SEQ ID No. 74-90 и 794.

Варианты связывающего белка

[00103] В контексте настоящего документа термин «варианты связывающего белка» относится к вариантам и производным активных при определенных условиях мишень-связывающих белков, описанных в настоящем документе, содержащих связывающий фрагмент, как описано выше, содержащий отличные от CDR петли, которые связываются с иммуноглобулиновой связывающей молекулой, такой как первый или второй домены, связывающие антиген-мишень, связывающей молекулой неиммуноглобулиновой природы. Согласно определенным вариантам осуществления предусматриваются варианты аминокислотных последовательностей активных при определенных условиях мишень-связывающих белков, описанных в настоящем документе. Например, согласно определенным вариантам осуществления варианты аминокислотных последовательностей активных при определенных условиях мишень-связывающих белков, описанных в настоящем документе, предусматриваются для улучшения аффинности связывания и/или других биологических свойств связывающих белков. Иллюстративный способ получения вариантов аминокислотной последовательности включает без ограничения введение соответствующих модификаций в нуклеотидную последовательность, кодирующую антитело, или синтез пептидов. Такие модификации включают, например, делеции, и/или вставки, и/или замены в пределах аминокислотных последовательностей антитела.

[00104] Любая комбинация делеции, вставки и замены может быть выполнена в отношении доменов для получения конечной конструкции, при условии, что конечная конструкция обладает определенными характеристиками, например, связывания антигена. Согласно определенным вариантам осуществления представлены варианты связывающего

белка с одной или более аминокислотными заменами. Представляющие интерес сайты для мутагенеза путем замен включают CDR и каркасные области. Аминокислотные замены могут быть введены в переменные домены представляющего интерес активного при определенных условиях белка, и продукты можно подвергать скринингу в отношении требуемой активности, например, сохраненного/улучшенного связывания антигена, сниженной иммуногенности или улучшенной антителозависимой клеточноопосредованной цитотоксичности (ADCC) или комплементзависимой цитотоксичности (CDC). Как консервативные, так и неконсервативные аминокислотные замены предусмотрены для получения вариантов антител.

[00105] Согласно другому примеру замены с целью создания вариантного активного при определенных условиях антитела, замене подлежат один или более остатков гипервариабельной области исходного антитела. В общем случае, варианты впоследствии отбирают на основе улучшений в отношении требуемых свойств в сравнении с исходным антителом, например, повышенной аффинности, сниженной аффинности, сниженной иммуногенности, повышенной зависимости связывания от pH. Например, вариантное антитело с созревшей аффинностью может быть получено, к примеру, с применением методики обеспечения созревания аффинности на основе фагового дисплея, как, например, таковых, описанных в настоящем документе и известных в данной области.

[00106] Согласно другому примеру замены выполняют в гипервариабельных областях (HVR) исходного активного при определенных условиях антитела для получения вариантов, и варианты затем можно отбирать на основе аффинности связывания, т. е. по созреванию аффинности. Согласно некоторым вариантам осуществления созревания аффинности, разнообразие вводят в гены переменных областей, выбранные в отношении созревания, с помощью любого из ряда способов (например, ПЦР с внесением ошибок, перестановка цепей или олигонуклеотид-направленный мутагенез). Затем создают вторичную библиотеку. Затем библиотеку подвергают скринингу для идентификации каких-либо вариантов антител с требуемой аффинностью. Другой способ введения разнообразия включает HVR-направленные подходы, в которых несколько остатков HVR (например, 4-6 остатков за раз) рандомизированы. Остатки HVR, вовлеченные в связывание антигена, могут быть конкретно идентифицированы, например, с применением аланинсканирующего мутагенеза или моделирования. Замены могут иметь место в одном, двух, трех, четырех или более участках в пределах последовательности исходного антитела.

[00107] Согласно некоторым вариантам осуществления активный при определенных условиях связывающий белок, как описано в настоящем документе, содержит VL-домен, или VH-домен, или оба, с аминокислотными последовательностями,

соответствующими аминокислотной последовательности встречающегося в природе VL- или VH-домена соответственно, но которые были «гуманизированы», т. е. изменены путем замещения одного или более аминокислотных остатков в аминокислотной последовательности указанных встречающихся в природе VL- или VH-доменом (и, в частности, в каркасных последовательностях) одним или более из аминокислотных остатков, которые находятся в соответствующем(-их) положении(-ях) в VL- или VH-домene обычного 4-цепочечного антитела человека (например, как указано выше). Это можно осуществлять известным в данной области способом, который будет понятен специалисту в данной области, например, на основе дальнейшего описания, приведенного в настоящем документе. Снова следует отметить, что такие гуманизированные активные при определенных условиях мишень-связывающие антитела по настоящему раскрытию получают любым подходящим способом, известным *per se*, и, таким образом, они строго не ограничены полипептидами, которые были получены с применением полипептида, который предусматривает встречающийся в природе VL- и/или VH-домен в качестве исходного материала. Согласно некоторым дополнительным вариантам осуществления активное при определенных условиях мишень-связывающее антитело, как описано в настоящем документе, предусматривает VL- и VH-домен с аминокислотными последовательностями, соответствующими аминокислотной последовательности встречающегося в природе VL- или VH-домена соответственно, но которые были «камелизированы», т. е. изменены путем замещения одного или более аминокислотных остатков в аминокислотной последовательности встречающегося в природе VL- или VH-домена обычного 4-цепочечного антитела одним или более из аминокислотных остатков, которые находятся в соответствующем(-их) положении(-ях) в VL- или VH-домene антитела, состоящего только из тяжелых цепей. Такие «камелизирующие» замены предпочтительно вводят по положениям аминокислот, которые образуют и/или присутствуют на границе контакта VH-VL, и/или по так называемым отличительным для Camelidae остаткам (см., например, WO 94/04678 и Davies and Riechmann (1994 и 1996)). Предпочтительно последовательность VH, которую применяют в качестве исходного материала или исходной точки для получения или конструирования камелизированного однодоменного антитела, предпочтительно представляет собой последовательность VH млекопитающего, более предпочтительно последовательность VH человека, такую как последовательность VH3. Однако следует отметить, что такие камелизированные активные при определенных условиях антитела по настоящему раскрытию, согласно определенным вариантам осуществления, получают любым подходящим способом, известным в данной области, и, таким образом, они строго не ограничены полипептидами, которые были

получены с применением полипептида, который предусматривает встречающийся в природе VL- и/или VH-домен в качестве исходного материала. Например, как «гуманизацию», так и «камелизацию» осуществляют путем обеспечения нуклеотидной последовательности, которая кодирует встречающийся в природе VL- и/или VH-домен соответственно, а затем изменения одного или более кодонов в указанной нуклеотидной последовательности таким образом, чтобы новая нуклеотидная последовательность кодировала соответственно «гуманизованное» или «камелизованное» активное при определенных условиях антитело. Такая нуклеиновая кислота затем может быть экспрессирована с целью обеспечения требуемой способности связывания антигенами мишени. В качестве альтернативы, согласно другим вариантам осуществления «гуманизованное» или «камелизованное» активное при определенных условиях антитело синтезируют *de novo* с применением известной методики синтеза пептидов на основе аминокислотной последовательности встречающегося в природе антитела, содержащего VL- и/или VH-домен. Согласно некоторым вариантам осуществления «гуманизованное» или «камелизованное» активное при определенных условиях антитело синтезируют *de novo* с применением известной методики синтеза пептидов на основе аминокислотной последовательности или нуклеотидной последовательности встречающегося в природе антитела, содержащего VL- и/или VH-домен, соответственно, конструируют нуклеотидную последовательность, кодирующую требуемое гуманизованное или камелизованное активное при определенных условиях доменное антитело по настоящему раскрытию, соответственно, а затем синтезируют *de novo* с применением известных методик синтеза нуклеиновых кислот, после чего полученную таким образом нуклеиновую кислоту экспрессируют с применением известных методик экспрессии для получения требуемого активного при определенных условиях антитела по настоящему раскрытию.

[00108] Другие подходящие способы и методики получения активного при определенных условиях связывающего белка по настоящему раскрытию и/или кодирующих его нуклеиновых кислот, начиная с встречающихся в природе последовательностей VL- или VH-доменов, предусматривают, например, объединение одной или более частей одной или более встречающихся в природе последовательностей VL или VH (таких как одна или более каркасных (FR) последовательностей и/или последовательностей определяющих комплементарность областей (CDR)), и/или одной или более синтетических или полусинтетических последовательностей, и/или встречающейся в природе последовательности CH₂-домена и встречающейся в природе последовательности CH₃-домена, предусматривающих аминокислотные замены, которые способствуют

образованию гетеродимера с большей вероятностью, чем гомодимера, подходящим образом, для получения активного при определенных условиях связывающего белка по настоящему раскрытию или кодирующей его нуклеотидной последовательности или нуклеиновой кислоты.

Созревание аффинности

[00109] При конструировании активных при определенных условиях связывающих белков для терапевтических применений желательным является создание белков, которые, например, модулируют функциональную активность мишени, и/или улучшенных связывающих белков, таких как связывающие белки с более высокой специфичностью и/или аффинностью и/или связывающих белков, которые характеризуются большей биодоступностью, или являются более стабильными, или растворимыми, в частности, в клеточном или тканевом окружении.

[00110] Активные при определенных условиях связывающие белки, описанные в настоящем раскрытии, характеризуются улучшенными показателями аффинности связывания в отношении мишени, например, опухолевого антигена, экспрессируемого на клеточной поверхности. Согласно некоторым вариантам осуществления активный при определенных условиях связывающий белок по настоящему раскрытию подвергается созреванию аффинности с целью повышения его аффинности связывания в отношении мишени с применением любой известной методики обеспечения созревания аффинности (например, мутагенеза, перестановки цепей, аминокислотной замены в CDR). Аминокислотные замены могут быть консервативными или полуконсервативными. Например, аминокислоты глицин, аланин, валин, лейцин и изолейцин зачастую могут быть заменены одна на другую (аминокислоты с алифатическими боковыми цепями). Из таких возможных замен, как правило, глицин и аланин применяют для замены одна на другую, поскольку они имеют относительно короткие боковые цепи, а валин, лейцин и изолейцин применяют для замены одна на другую, поскольку они имеют более крупные алифатические боковые цепи, которые являются гидрофобными. Другие аминокислоты, которые зачастую могут быть заменены одна на другую, включают без ограничения: фенилаланин, тирозин и триптофан (аминокислоты с ароматическими боковыми цепями); лизин, аргинин и гистидин (аминокислоты с основными боковыми цепями); аспартат и глутамат (аминокислоты с кислыми боковыми цепями); аспарагин и глутамин (аминокислоты с амидсодержащими боковыми цепями); и цистеин и метионин (аминокислоты с серосодержащими боковыми цепями). Согласно некоторым вариантам осуществления активные при определенных условиях мишень-связывающие белки выделяют путем скрининга комбинаторных библиотек, например, путем получения

библиотек фагового дисплея и скрининга таких библиотек в отношении антител, обладающих требуемыми характеристиками связывания в отношении антигена-мишени, такого как опухолевый антиген, экспрессируемый на клеточной поверхности.

Модификации активного при определенных условиях связывающего белка

[00111] Активные при определенных условиях связывающие белки, описанные в настоящем документе, охватывают производные или аналоги, в которых (i) аминокислота заменена аминокислотным остатком, который не кодируется в соответствии с генетическим кодом, (ii) зрелый полипептид слит с другим соединением, таким как полиэтиленгликоль, или (iii) дополнительные аминокислоты слиты с белком, как, например, лидерная последовательность, или последовательность сигнала секреции, или последовательность для блокирования иммуногенного домена и/или для очистки белка.

[00112] Типичные модификации включают без ограничения ацетилирование, ацилирование, АДФ-рибозилирование, амидирование, ковалентное присоединение флавина, ковалентное присоединение гемового фрагмента, ковалентное присоединение нуклеотида или производного нуклеотида, ковалентное присоединение липида или производного липида, ковалентное присоединение фосфатидилинозитола, сшивание, циклизацию, образование дисульфидной связи, деметилирование, образование ковалентных сшивок, образование цистина, образование пироглутамата, формилирование, гамма-карбоксилирование, гликозилирование, образование GPI-якоря, гидроксильное, иодирование, метилирование, миристилирование, окисление, протеолитический процессинг, фосфорилирование, пренилирование, рацемизацию, селеноилирование, сульфатирование, опосредованное транспортной РНК добавление аминокислот к белкам, такое как аргинилирование, и убиквитинирование.

[00113] Модификации выполняют в любой части активных при определенных условиях связывающих белков, описанных в настоящем документе, включая пептидный остов, боковые цепи аминокислот и амино- или карбокси-концы. Определенные распространенные модификации пептида, которые являются пригодными для модификации активных при определенных условиях связывающих белков, включают гликозилирование, присоединение липидов, сульфатирование, гамма-карбоксилирование остатков глутаминовой кислоты, гидроксильное, блокировку амино- или карбоксильной группы в полипептиде, или обоих, посредством ковалентной модификации, и АДФ-рибозилирование.

[00114] Согласно некоторым вариантам осуществления активные при определенных условиях связывающие белки по настоящему раскрытию конъюгируют с лекарственными средствами с образованием конъюгатов антитела и лекарственного

средства (ADC). Как правило, ADC применяют в онкологии, где применение конъюгатов антитела и лекарственного средства для локальной доставки цитотоксических или цитостатических средств обеспечивает возможность адресной доставки фрагмента, представляющего собой лекарственное средство, в опухоли, что может обеспечить более высокую эффективность, более низкую токсичность и т. д.

Полинуклеотиды, кодирующие связывающие фрагменты или активные при определенных условиях связывающие белки

[00115] Также согласно некоторым вариантам осуществления представлены молекулы полинуклеотидов, кодирующие связывающие фрагменты, как описано в настоящем документе. Согласно некоторым вариантам осуществления молекулы полинуклеотидов представлены в виде ДНК-конструкции. Согласно другим вариантам осуществления молекулы полинуклеотидов представлены в виде транскрипта матричной РНК.

[00116] Также согласно некоторым вариантам осуществления представлены молекулы полинуклеотидов, кодирующие активные при определенных условиях связывающие белки, как описано в настоящем документе. Согласно некоторым вариантам осуществления молекулы полинуклеотидов представлены в виде ДНК-конструкции. Согласно другим вариантам осуществления молекулы полинуклеотидов представлены в виде транскрипта матричной РНК.

[00117] Молекулы полинуклеотидов конструируют с помощью известных способов, например, путем объединения генов, кодирующих различные домены (например, связывающий фрагмент, домен, связывающий антиген-мишень, и т. д.), либо в разделенном посредством пептидных линкеров виде, либо, согласно другим вариантам осуществления, непосредственно соединенных пептидной связью, в единой генетической конструкции, функционально связанной с подходящим промотором, и необязательно подходящим терминатором транскрипции, и экспрессии в клетках бактерий или другой соответствующей системе экспрессии, такой как, например, клетки CHO. В зависимости от используемых векторной системы и хозяина можно применять любое число подходящих транскрипционных и трансляционных элементов, включая конститутивные и активные при определенных условиях промоторы. Промотор выбирают так, чтобы он управлял экспрессией полинуклеотида в соответствующей клетке-хозяине.

[00118] Согласно некоторым вариантам осуществления описанные в настоящем документе полинуклеотиды вставляют в векторы, такие как векторы экспрессии, которые представлены дополнительными вариантами осуществления. Такой рекомбинантный вектор может быть сконструирован в соответствии с известными способами.

Представляющие особый интерес векторы включают плазмиды, фагмиды, производные фагов, вирусы (например, ретровирусы, аденовирусы, аденоассоциированные вирусы, вирусы герпеса, лентивирусы и т. д.) и космиды.

[00119] Можно использовать ряд систем вектор экспрессии/хозяин, которые содержат и экспрессируют полинуклеотид, кодирующий полипептид описанного активного при определенных условиях связывающего белка. 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.

[00120] Таким образом, связывающие фрагменты или активные при определенных условиях связывающие белки, содержащие связывающие фрагменты, как описано в настоящем документе, согласно некоторым вариантам осуществления получают путем введения векторов, кодирующих связывающие фрагменты или связывающие белки, как описано выше, в клетки-хозяева, и культивирования указанных клеток-хозяев в условиях, при которых обеспечивается экспрессия связывающих фрагментов или связывающих белков или их доменов.

Фармацевтические композиции

[00121] Также согласно некоторым вариантам осуществления представлены фармацевтические композиции, содержащие терапевтически эффективное количество активного при определенных условиях связывающего белка по настоящему раскрытию и по меньшей мере один фармацевтически приемлемый носитель. Термин «фармацевтически приемлемый носитель» включает без ограничения любой носитель, который не воздействует негативным образом на эффективность биологической активности ингредиентов, и который не токсичен для пациента, которому его вводят. Примеры подходящих фармацевтических носителей хорошо известны в данной области и включают забуференные фосфатом солевые растворы, воду, эмульсии, такие как эмульсии масло/вода, различные типы смачивающих веществ, стерильные растворы и т. д. Такие носители могут быть составлены с помощью традиционных способов и могут быть введены субъекту в подходящей дозе. Предпочтительно композиции являются стерильными. Такие композиции также могут содержать вспомогательные вещества, такие как консерванты, эмульгирующие вещества и диспергирующие вещества. Предотвращение действия микроорганизмов в некоторых случаях может быть обеспечено включением различных антибактериальных и противогрибковых средств.

[00122] Активные при определенных условиях связывающие белки, описанные в настоящем документе, предусмотрены для применения в качестве лекарственных препаратов. Введение выполняют различными путями, например, путем внутривенного,

внутрибрюшинного, подкожного, внутримышечного, местного или внутрикожного введения. Согласно некоторым вариантам осуществления путь введения зависит от типа терапии и типа соединения, содержащегося в фармацевтической композиции. Схема применения будет определена лечащим врачом и с учетом других клинических факторов. Дозировки для любого пациента зависят от многих факторов, включая размер пациента, площадь поверхности тела, возраст, пол, конкретное соединение, подлежащее введению, продолжительность и путь введения, тип терапии, общее состояние здоровья и другие вводимые одновременно лекарственные средства. «Эффективная доза» относится к количествам активного ингредиента, которые являются достаточными для воздействия на течение и тяжесть заболевания, что приводит к уменьшению интенсивности или ремиссии такой патологии, и они могут быть определены с применением известных способов.

Способы лечения

[00123] Согласно некоторым вариантам осуществления также в настоящем документе представлены способы и варианты применения стимуляции иммунной системы у нуждающегося в этом индивидуума, предусматривающие введение активного при определенных условиях связывающего белка, как описано в настоящем документе. В некоторых случаях введение обеспечивает индукцию и/или поддержание цитотоксичности в отношении клетки, экспрессирующей антиген-мишень. В некоторых случаях клетка, экспрессирующая антиген-мишень, представляет собой раковую или опухолевую клетку, инфицированную вирусом клетку, инфицированную бактерией клетку, аутореактивную Т- или В-клетку, поврежденные эритроциты, клетку артериальных бляшек или клетку фиброзной ткани. Согласно некоторым вариантам осуществления антиген-мишень представляет собой белок, являющийся контрольной точкой иммунного ответа.

[00124] Также в настоящем документе представлены способы и варианты применения для лечения заболевания, нарушения или состояния, ассоциированных с антигеном-мишенью, предусматривающие введение нуждающемуся в этом индивидууму активного при определенных условиях связывающего белка, как описано в настоящем документе. Заболевания, нарушения или состояния, ассоциированные с антигеном-мишенью, включают без ограничения вирусную инфекцию, бактериальную инфекцию, аутоиммунное заболевание, отторжение трансплантата, атеросклероз или фиброз. Согласно другим вариантам осуществления заболевание, нарушение или состояние, ассоциированные с антигеном-мишенью, представляют собой пролиферативное заболевание, опухолевое заболевание, воспалительное заболевание, иммунологическое нарушение, аутоиммунное заболевание, инфекционное заболевание, вирусное заболевание, аллергическую реакцию, реакцию на паразитарную инвазию, реакцию «трансплантат

против хозяина» или реакцию «хозяин против трансплантата». Согласно одному варианту осуществления заболевание, нарушение или состояние, ассоциированные с антигеном-мишенью, представляют собой рак. В одном случае рак представляет собой рак кроветворной ткани. В другом случае рак представляет собой меланому. В дополнительном случае рак представляет собой немелкоклеточный рак легкого. В еще одном случае рак представляет собой рак молочной железы.

[00125] В контексте настоящего документа согласно некоторым вариантам осуществления «лечение», или «осуществление лечения», или «подвергнутый лечению» относится к терапевтическому лечению, при котором целью является замедление (облегчение) течения нежелательного физиологического состояния, нарушения или заболевания, или получение благоприятных или требуемых клинических результатов. Для описанных в настоящем документе целей, благоприятные или требуемые клинические результаты включают без ограничения ослабление симптомов; уменьшение степени выраженности состояния, нарушения или заболевания; стабилизацию (т. е. отсутствие ухудшения) течения состояния, нарушения или заболевания; задержку проявления или замедление прогрессирования состояния, нарушения или заболевания; облегчение течения состояния, нарушения или заболевания; и ремиссию (частичную или полную), не зависимо от того, является она выявляемой или невыявляемой, или повышение положительных показателей или улучшение течения состояния, нарушения или заболевания. Лечение включает стимуляцию клинически значимого ответа без чрезмерных уровней побочных эффектов. Лечение также включает продление выживания по сравнению с ожидаемым выживанием в случае отсутствия получения лечения. Согласно другим вариантам осуществления «лечение», или «осуществление лечения», или «подвергнутый лечению» относится к профилактическим мерам, при которых целью является задержка проявления или снижение тяжести нежелательного физиологического состояния, нарушения или заболевания, например, у лица с предрасположенностью к заболеванию (например, индивидуума, который является носителем генетического маркера заболевания, такого как рак молочной железы).

[00126] Согласно некоторым вариантам осуществления описанных в настоящем документе способов, активные при определенных условиях связывающие белки, описанные в настоящем документе, вводят в комбинации со средством для лечения конкретного заболевания, нарушения или состояния. Средства включают без ограничения виды терапии с вовлечением антител, малых молекул (например, химиотерапевтических препаратов), гормонов (стероидных, пептидных и т. д.), виды лучевой терапии (γ -излучение, рентгеновское излучение и/или направленная доставка радиоизотопов,

микроволновое излучение, УФ-излучение и т. д.), виды генной терапии (например, антисмысловая, ретровирусная терапия и т. д.), а также виды иммунотерапии. Согласно некоторым вариантам осуществления активные при определенных условиях связывающие белки, описанные в настоящем документе, вводят в комбинации с противодиарейными средствами, противорвотными средствами, анальгетиками, опиоидами и/или нестероидными противовоспалительными средствами. Согласно некоторым вариантам осуществления активные при определенных условиях связывающие белки, описанные в настоящем документе, вводят до, во время или после хирургического вмешательства.

Примеры

[00127] Приведенные ниже примеры дополнительно иллюстрируют описанные варианты осуществления без ограничения объема настоящего раскрытия.

Пример 1. Конструкция иллюстративного связывающего фрагмента, который связывается с альбумином, и домена, связывающего антиген-мишень, мишенью которого является EGFR.

[00128] Получают последовательность сконструированного белкового скаффолда, содержащего CDR-петли, способные связывать альбумин, и отличные от CDR петли. Для введения случайных мутаций в области отличных от CDR петель применяют ПЦР с перекрывающимися праймерами, с получением тем самым библиотеки. Полученные в результате последовательности клонируют в вектор для фагового дисплея, с получением тем самым библиотеки фагового дисплея. Клетки *Escherichia coli* трансформируют библиотекой и применяют для конструирования библиотеки фагового дисплея. ELISA осуществляют с применением иммобилизованного домена, связывающего антиген-мишень, со специфичностью в отношении EGFR. Отбирают клон с высокой специфичностью в отношении EGFR. Обеспечение созревания аффинности осуществляли с помощью повторной рандомизации остатков в областях отличных от CDR петель, как ранее.

[00129] Выравнивание последовательностей областей отличных от CDR петель полученных в результате белков осуществляют для определения консервативности последовательностей между белками с высокой аффинностью к EGFR-связывающему домену, связывающему антиген-мишень. Для получения дополнительных белков осуществляют сайт-направленный мутагенез по одной или более аминокислотам в пределах этих областей консервативности последовательностей. Связывание полученных в результате белков с иммобилизованным доменом, связывающим антиген-мишень,

мишенью которого является EGFR, определяют в ELISA. Отбирают белок с наиболее высокой аффинностью к домену, связывающему антиген-мишень.

[00130] Последовательность этого связывающего фрагмента клонируют в вектор, содержащий последовательность для расщепляемого линкера и последовательности для второго домена, связывающего антиген-мишень, который связывается со вторым антигеном-мишенью, например, CD3. Полученный в результате вектор экспрессируют в гетерологичной системе экспрессии для получения активного при определенных условиях мишень-связывающего белка, который содержит связывающий фрагмент, содержащий расщепляемый линкер и отличные от CDR петли, которые обеспечивают сайт связывания, специфический в отношении домена, связывающего антиген-мишень, мишенью которого является EGFR, и CDR-петли, которые являются специфическими в отношении альбумина.

Пример 2. Конструкция иллюстративного связывающего фрагмента, который связывается с альбумином, и домена, связывающего антиген-мишень, мишенью которого является CD3.

[00131] Получают последовательность сконструированного белкового скаффолда, содержащего CDR-петли, способные связывать альбумин, и отличные от CDR петли. Для введения случайных мутаций в области отличных от CDR петель применяют ПЦР с перекрывающимися праймерами, с получением тем самым библиотеки. Полученные в результате последовательности клонируют в вектор для фагового дисплея, с получением тем самым библиотеки фагового дисплея. Клетки *Escherichia coli* трансформируют библиотекой и применяют для конструирования библиотеки фагового дисплея. ELISA осуществляют с применением иммобилизованного домена, связывающего антиген-мишень, со специфичностью в отношении CD3. Отбирают клон с высокой специфичностью в отношении CD3. Обеспечение созревания аффинности осуществляли с помощью повторной рандомизации остатков в областях отличных от CDR петель, как ранее.

[00132] Выравнивание последовательностей областей отличных от CDR петель полученных в результате белков осуществляют для определения консервативности последовательностей между белками с высокой аффинностью к EGFR-связывающему домену, связывающему антиген-мишень. Для получения дополнительных белков осуществляют сайт-направленный мутагенез по одной или более аминокислотам в пределах этих областей консервативности последовательностей. Связывание полученных в результате белков с иммобилизованным доменом, связывающим антиген-мишень, мишенью которого является CD3, определяют в ELISA. Отбирают белок с наиболее высокой аффинностью к домену, связывающему антиген-мишень.

[00133] Последовательность этого связывающего фрагмента клонируют в вектор, содержащий последовательность для расщепляемого линкера и последовательности для второго домена, связывающего антиген-мишень, который связывается со вторым антигеном-мишенью, например, EGFR. Полученный в результате вектор экспрессируют в гетерологичной системе экспрессии для получения активного при определенных условиях мишень-связывающего белка, который содержит связывающий фрагмент, содержащий расщепляемый линкер и отличные от CDR петли, которые обеспечивают сайт связывания, специфический в отношении домена, связывающего антиген-мишень, мишенью которого является CD3, и CDR-петли, которые являются специфическими в отношении альбумина.

Пример 3. Активный при определенных условиях связывающий белок по настоящему раскрытию характеризуется сниженной специфичностью в отношении клеточной линии, которая сверхэкспрессирует EGFR, но является дефицитной по протеазам.

[00134] Клетки, сверхэкспрессирующие EGFR и характеризующиеся низким уровнем экспрессии матричной металлопротеиназы, отдельно инкубировали с иллюстративным активным при определенных условиях связывающим белком в соответствии с настоящим раскрытием и контрольным связывающим белком, не являющимся активным при определенных условиях. Клетки, экспрессирующие EGFR и протеазы на нормальных уровнях, также инкубировали с активным при определенных условиях связывающим белком в соответствии с настоящим раскрытием и контрольным связывающим белком, не являющимся активным при определенных условиях. Оба белка содержат домен, связывающий антиген-мишень, со специфичностью в отношении PSMA.

[00135] Результаты указывают на то, что в отсутствие секреции протеаз активный при определенных условиях связывающий белок по настоящему раскрытию взаимодействует с экспрессирующими протеазы клетками, но не взаимодействует с EGFR, экспрессируемым на поверхности дефицитных по протеазам клеток. В отличие от этого, контрольный связывающий белок, не являющийся активным при определенных условиях, не способен избирательно связывать экспрессирующие протеазы клетки вместо таковых, дефицитных по протеазам. Таким образом, иллюстративный активный при определенных условиях связывающий белковый рецептор по настоящему раскрытию имеет преимущество, например, с точки зрения снижения токсичности за пределами опухоли.

Пример 4. Обработка иллюстративным активным при определенных условиях связывающим белком по настоящему раскрытию обеспечивает ингибирование роста опухоли *in vivo*.

[00136] Мышам Balb/c подкожно имплантировали линию опухолевых клеток мышей CT26 и в день 7 после имплантации измеряли средний размер опухоли. Тестируемых мышей обрабатывали иллюстративным активным при определенных условиях связывающим белком, который имеет домен, связывающий антиген-мишень, специфический в отношении CTLA4, и другой домен, связывающий антиген-мишень, специфический в отношении CD3, причем либо CTLA4-, либо CD3-специфический домен связан со связывающим фрагментом посредством его отличных от CDR петель, при этом связывающий фрагмент содержит расщепляемый линкер и связан с альбумином. Контрольных мышей обрабатывали связывающим белком, который содержит CD3/CTLA4-специфические домены, но не содержит связывающий фрагмент или расщепляемый линкер и не является активным при определенных условиях. Из результатов видно, что обработка иллюстративным активным при определенных условиях связывающим белком по настоящему раскрытию обеспечивает ингибирование роста опухоли более эффективно, чем в случае связывающего белка сравнения, который не содержит фрагмент с отличными от CDR петлями.

Пример 5. Иллюстративный активный при определенных условиях связывающий белок характеризуется сниженной специфичностью в отношении клеточной линии, которая сверхэкспрессирует антиген, но является дефицитной по протеазам.

[00137] Клетки, сверхэкспрессирующие CTLA-4 и характеризующиеся низким уровнем экспрессии матриксной металлопротеиназы, отдельно инкубировали с иллюстративным CTLA4-специфическим активным при определенных условиях связывающим белком по настоящему раскрытию, содержащим связывающий фрагмент, который связывается с CTLA4-связывающим доменом посредством его отличных от CDR петель и альбумином посредством его CDR; или контрольным CTLA-4-связывающим антителом, которое не содержит связывающий фрагмент, который связывается с CTLA4-связывающим доменом посредством его отличных от CDR петель и с альбумином посредством его CDR. Клетки, экспрессирующие антигены и протеазы на нормальных уровнях, также инкубировали с иллюстративным CTLA4-специфическим активным при определенных условиях связывающим белком или контрольным CTLA4-связывающим антителом.

[00138] Результаты указывают на то, что в отсутствие секреции протеаз активный при определенных условиях связывающий белок по настоящему раскрывает связывающие экспрессирующие протеазы клетки, но не связывает экспрессирующие антиген клетки, дефицитные по протеазам. В отличие от этого, контрольное антитело не способно избирательно связывать экспрессирующие протеазы клетки вместо таковых, дефицитных по протеазам. Таким образом, иллюстративный активный при определенных условиях связывающий белок по настоящему раскрытию имеет преимущество, например, с точки зрения снижения токсичности за пределами опухоли.

Пример 6. Очистка, фармакокинетический анализ и анализы эффективности для иллюстративных молекул ProTriTAC.

[00139] А) Экспрессия, очистка и стабильность иллюстративных молекул ProTriTAC

[00140] *Получение белка*

[00141] Последовательности иллюстративных молекул ProTriTAC (также называемых протриспецифическими), которым предшествует лидерная последовательность, и после которых следует бх гистидиновая метка, клонировали в вектор экспрессии pcDNA 3.4 (Invitrogen) для экспрессии в клетках млекопитающих. Клетки Expi293F (Life Technologies A14527) поддерживали в суспензии в колбах Optimum Growth (Thomson) в количестве от 0,2 до 8×10^6 клеток/мл в среде Expi293. Клетки Expi293 трансфицировали очищенной плазмидной ДНК в соответствии с протоколами набора для системы экспрессии Expi293 (Life Technologies, A14635), и поддерживали в течение 4-6 дней после трансфекции. В качестве альтернативы, последовательности триспецифических молекул клонировали в вектор pDEF38 (CMC ICOS) для экспрессии в клетках млекопитающих, которым трансфицировали dhfr- клетки CHO-DG44, получали стабильные пулы и культивировали в среде для продуцирования в течение периода вплоть до 12 дней до очистки. Количество иллюстративных триспецифических белков в кондиционированной среде определяли с применением прибора Octet RED96 с использованием наконечников с белком А (ForteBio/Pall) с применением контрольного триспецифического белка для построения калибровочной кривой. Кондиционированную среду от любых из клеток-хозяев фильтровали и частично очищали с помощью аффинной и высаливающей хроматографии. Триспецифические белки впоследствии подвергали заключительной очистке с применением ионообменного метода и после объединения фракций составляли в нейтральном буфере, содержащем вспомогательные вещества. Конечную чистоту оценивали с помощью SDS-PAGE и аналитической SEC с применением колонки Acquity BEH SEC 200 1,7 мкм, $4,6 \times 150$ мм (Waters Corporation), разделяли в

водно-органической подвижной фазе с вспомогательными веществами при нейтральном рН в системе 1290 LC и пики интегрировали с использованием программного обеспечения Chemstation CDS (Agilent). Триспецифические белки, очищенные из клеток-хозяев CHO, анализировали путем прогона через SDS-PAGE, как показано на фиг. 5.

[00142] Оценка стабильности

[00143] Очищенные протриспецифические белки в двух составах разделяли на дополнительные аликвоты в стерильные пробирки и подвергали стрессовому воздействию с применением пяти циклов замораживания-размораживания, составляющий каждый более 1 часа при -80°C и комнатной температуре, или с применением инкубирования при 37°C в течение 1 недели. Подвергнутые стрессовым воздействиям образцы оценивали в отношении концентрации и мутности с помощью УФ-спектроскопии с применением проницаемых для УФ 96-луночных планшетов (Corning 3635) с использованием программного обеспечения SpectraMax M2 и SoftMaxPro (Molecular Devices), SDS-PAGE и аналитической SEC и сравнивали с результатами такого же анализа для контрольных не подвергнутых стрессовым воздействиям образцов. Результаты наложения хроматограмм после проведения аналитической SEC контрольных и подвергнутых стрессовым воздействиям образцов для одной иллюстративной триспецифической молекулы ProTriTAC, очищенной из клеток-хозяев 293, показаны на фиг. 6.

[00144] В) ProTriTAC характеризуется сильной протеаза-зависимой противоопухолевой активностью в модели ксенотрансплантата опухоли у грызунов

[00145] Иллюстративную молекулу ProTriTAC (SEQ ID NO: 46), содержащую EGFR-связывающий домен в качестве мишень-связывающего домена, CD3-связывающий домен и альбуминсвязывающий домен, содержащий маскирующий фрагмент (SEQ ID NO: 50) и расщепляемый линкер (SEQ ID NO: 53), оценивали в отношении противоопухолевой активности *in vivo* на подкожной ксенотрансплантатной опухоли HCT116 в сочетании с размноженными Т-клетками человека у мышей NCG с ослабленным иммунитетом. В этом исследовании также применяли нерасщепляемую EGFR-нацеленную молекулу ProTriTAC (SEQ ID NO: 47) и GFP-нацеленную молекулу ProTriTAC (SEQ ID NO: 49). В частности, в день 0, 5×10^6 клеток HCT116 смешивали с $2,5 \times 10^6$ размноженных Т-клеток на мышь. Дозирование тестируемых молекул (EGFR-нацеленная ProTriTAC, нерасщепляемая EGFR-нацеленная Pro-TriTAC и GFP-нацеленная ProTriTAC) осуществляли начиная со следующего дня с использованием схемы q.d. $\times 10$ (разовая суточная доза в течение 10 дней) посредством внутрибрюшинной инъекции, в дозе 0,03 мг/кг. Показатели объема опухоли определяли с применением измерений с помощью штангенциркуля и рассчитывали с применением формулы $V = (\text{длина} \times \text{ширина} \times \text{ширина})/2$, в обозначенные

моменты времени. Из показанных на фиг. 7 результатов видно, что после введения последней дозы тестируемых молекул, в день 10, рост опухоли останавливался у мышей, которым вводили активируемую EGFR-нацеленную молекулу ProTriTAC. В то же время, введение GFP-нацеленной молекулы ProTriTAC не было эффективным в отношении ингибирования роста опухоли, а введение EGFR-нацеленной нерасщепляемой молекулы ProTriTAC не было таким эффективным в отношении остановки роста опухоли, как в случае активируемой ProTriTAC.

[00146] С) Демонстрация функционального маскирования и стабильности ProTriTAC *in vivo* в трехнедельном фармакокинетическом исследовании на яванских макаках

[00147] Яванским макакам посредством внутривенной инъекции вводили однократные дозы 0,1 мг/кг PSMA-нацеленной ProTriTAC (SEQ ID NO: 43), содержащей PSMA-связывающий домен в качестве мишень-связывающего домена, CD3-связывающий домен и альбуминсвязывающий домен, содержащий маскирующий фрагмент (SEQ ID NO: 50) и расщепляемый линкер (SEQ ID NO: 53), нерасщепляемой PSMA-нацеленной ProTriTAC (SEQ ID NO: 44), немаскируемой/нерасщепляемой TriTAC (SEQ ID NO: 52) и активированной протеазой PSMA-нацеленной ProTriTAC, имитирующей активное лекарственное средство (SEQ ID NO: 45). Образцы плазмы крови собирали в моменты времени, указанные на фиг. 9. Схемы вышеописанных тестируемых молекул показаны на фиг. 8. Концентрации различных тестируемых молекул, как описано выше, определяли с применением анализов связывания лиганда с использованием биотинилированного рекомбинантного PSMA человека (R&D systems) и меченного Sulfo-TAG идиотипического антитела к CD3, клон 11D3, в анализе MSD (Meso Scale Diagnostic, LLC). Фармакокинетические параметры оценивали с применением программного обеспечения для анализа фармакокинетики Phoenix WinNonlin с применением некомпартментного подхода, согласующегося с внутривенным болюсным путем введения.

[00148] Для расчета скорости превращения тестируемых молекул *in vivo* (т. е. превращения PSMA-нацеленной ProTriTAC, нерасщепляемой PSMA-нацеленной ProTriTAC, немаскируемой/нерасщепляемой PSMA-нацеленной ProTriTAC), концентрацию активного лекарственного средства в кровотоке оценивали путем решения следующей системы дифференциальных уравнений, где P представляет собой концентрацию пролекарства, A представляет собой концентрацию активного лекарственного средства, k_a представляет собой скорость активации пролекарства в кровотоке, $k_{c,P}$ представляет собой скорость выведения пролекарства и $k_{c,A}$ представляет собой скорость выведения активного лекарственного средства.

$$\frac{dP}{dt} = -k_{c,P}P$$

$$\frac{dA}{dt} = k_aP - k_{c,A}A$$

[00149] Показатели скорости выведения пролекарства, активного лекарственного средства, немаскируемого нерасщепляемого пролекарства в качестве контроля и нерасщепляемого пролекарства в качестве контроля ($k_{c,NCLV}$) определяли эмпирически у яванских макаков. Для оценки скорости активации пролекарства в кровотоке было сделано предположение, что разница между скоростью выведения расщепляемого пролекарства и нерасщепляемого пролекарства возникает исключительно из-за неспецифической активации в кровотоке. Следовательно, скорость превращения пролекарства в активное лекарственное средство в кровотоке оценивали путем вычитания скорости выведения расщепляемого пролекарства из скорости выведения нерасщепляемого пролекарства.

$$k_a = k_{c,NCLV} - k_{c,P}$$

[00150] Изначальную концентрацию пролекарства в кровотоке определяли эмпирически, а начальную концентрацию активного лекарственного средства приравнивали к нулю. Дальнейшие расчеты показали, что ProTriTAC, содержащая расщепляемый протеазой линкер, была достаточно стабильной в кровотоке, с 50% не связанным с опухолью превращением каждые 194 часа, и $t_{1/2}$ молекулы, определенное эмпирически, составляло около 211 часов. Это указывает на то, что молекулы ProTriTAC являются достаточно стабильными и защищены от воздействий за пределами опухоли. В отличие от этого, $t_{1/2}$ фрагмента в виде активного лекарственного средства, имитирующего активированную молекулу ProTriTAC, определенное эмпирически, составляло 0,97 часа. Таким образом, активное лекарственное средство быстро выводилось из кровотока. Результаты показаны на фиг. 10.

[00151] На фиг. 11 показано, что, поскольку активное лекарственное средство, имитирующее активированную молекулу ProTriTAC, быстро выводилось из кровотока, и что ProTriTAC и контрольная немаскируемая нерасщепляемая ProTriTAC характеризовались более продолжительным временем полужизни, имеет место значимая >200-кратная разница в экспозиции в кровотоке между ProTriTAC и активированной ProTriTAC. Также наблюдали, что маскируемая, но нерасщепляемая контрольная молекула ProTriTAC присутствовала в кровотоке более длительное время, чем немаскируемая нерасщепляемая ProTriTAC в качестве контроля, что указывает на то, что маскирование

играет роль в увеличении времени полужизни в кровотоке ($t_{1/2}$) и ограниченном связывании периферических Т-клеток. Комбинация функционального маскирования, которое делает ProTriTAC инертной вне опухолевого окружения, и разницы во времени полужизни, которая способствует тому, что любая аномально активированная ProTriTAC в кровотоке подлежит быстрому выведению *in vivo*, содействует тому, что нецелевая активность ProTriTAC за пределами опухоли сводится к минимуму. Подтверждающие фармакокинетические параметры показаны в таблице 5.

Таблица 5. Фармакокинетические показатели ProTriTAC, активированной ProTriTAC и контрольных молекул.

| Тестируемый препарат | $T_{1/2}$ в конечной фазе (ч) | C_{max} (нМ) | AUC, 0-last (ч*нМ) | Выведение (мл/ч/кг) |
|--|----------------------------------|-------------------|-----------------------|------------------------|
| Контроль №1 (немаскируемая, нерасщепляемая) | 118 | 48,2 | 2490 | 0,735 |
| Контроль №2 (маскируемая, нерасщепляемая) | 211 | 58,0 | 7000 | 0,238 |
| ProTriTAC | 101 | 42,7 | 2670 | 0,686 |
| Активированная ProTriTAC | 0,969 | 66,6 | 41,5 | 58,5 |

[00152] D) Протеазная активация молекулы ProTriTAC приводит к значимо повышенной активности *in vitro*

[00153] Целью этого исследования была оценка относительной эффективности активируемых протеазой молекул ProTriTAC, нерасщепляемых молекул ProTriTAC и рекомбинантного фрагмента в виде активного лекарственного средства, имитирующего активированную протеазой молекулу ProTriTAC, в отношении связывания CD3 и опосредованного Т-клетками уничтожения клеток. Фрагмент в виде активного лекарственного средства, имитирующий активированную протеазой молекулу ProTriTAC, содержал CD3-связывающий домен и домен, связывающий антиген-мишень, но не содержал альбуминсвязывающего домена. При этом активируемая протеазой молекула ProTriTAC содержала альбуминсвязывающий домен, содержащий маскирующий домен и сайт расщепления протеазой, CD3-связывающий домен и домен, связывающий антиген-

мишень. Нерасщепляемая молекула ProTriTAC не содержала сайта расщепления протеазой, но в остальном была идентична активируемой протеазой молекуле ProTriTAC.

[00154] Очищенную ProTriTAC (отмеченную как пролекарство на фигурах 12-14), нерасщепляемую ProTriTAC (отмеченную как пролекарство (нерасщепляемое) на фигурах 12-14) и рекомбинантный фрагмент в виде активного лекарственного средства, имитирующий активированную протеазой ProTriTAC (отмеченный как активное лекарственное средство на фигурах 12-14) тестировали на предмет связывания с рекомбинантным CD3 человека в ELISA-анализе (фиг. 12), связывания с очищенными первичными Т-клетками человека в анализе с использованием проточной цитометрии (фиг. 13) и функциональной эффективности в анализе зависимой от Т-клеток клеточной цитотоксичности (фиг. 14).

[00155] В случае ELISA растворимые тестируемые молекулы (т. е. активное лекарственное средство, пролекарство и пролекарство (нерасщепляемое) в указанных концентрациях инкубировали в многолуночных планшетах с иммобилизованным рекомбинантным CD3ε человека (R&D Systems) в течение 1 часа при комнатной температуре в PBS, дополненном 15 мг/мл сывороточного альбумина человека. Содержимое планшетов блокировали с применением SuperBlock (Thermo Fisher), промывали с применением PBS с 0,05% Tween-20 и выявляли с применением неконкурентного моноклонального идиотипического антитела к CD3 11D3, а затем меченного пероксидазой вторичного антитела и раствора субстрата TMB-ELISA (Thermo Fisher). Из показанных на фиг. 12 результатов видно, что фрагмент в виде активного лекарственного средства, имитирующий активированную протеазой молекулу ProTriTAC, был в приблизительно 250 раз более эффективным в отношении связывания CD3 по сравнению с нерасщепляемым пролекарством. Значения EC₅₀ представлены в таблице 6. Коэффициент маскирования представляет собой соотношение EC₅₀ пролекарства и EC₅₀ активного лекарственного средства: чем выше число, тем больше кратность сдвига между пролекарством и активным лекарственным средством, и, следовательно, выше функциональное маскирование.

Таблица 6. Связывающая способность в отношении CD3.

| | EC ₅₀ (нМ) | Коэффициент маскирования |
|---------------------------------|-----------------------|--------------------------|
| Активное лекарственное средство | 0,16 | - |
| Пролекарство | 11,91 | 74 |

| | | |
|----------------------------------|-------|-----|
| Пролекарство (нерасщепляемое) | 39,44 | 247 |
|----------------------------------|-------|-----|

[00156] Для связывания с первичными Т-клетками человека, определяемого с помощью проточной цитометрии, растворимые тестируемые молекулы (т. е. активное лекарственное средство, пролекарство и пролекарство (нерасщепляемое)) в указанных концентрациях (показано на фиг. 13) инкубировали в многолуночных планшетах с очищенными первичными Т-клетками человека в течение 1 ч при 4°C в присутствии PBS с 2% фетальной телячьей сывороткой и 15 мг/мл сывороточного альбумина человека. Планшеты промывали PBS с 2% фетальной телячьей сывороткой, проводили выявление с применением меченного AlexaFluor 647 неконкурентного моноклонального идиотипического антитела к CD3 11D3 и данные анализировали с применением FlowJo 10 (FlowJo, LLC). Из показанных на фиг. 13 результатов видно, что фрагмент в виде активного лекарственного средства, имитирующий активированную протеазой молекулу ProTriTAC, был более чем в 1000 раз более эффективным в отношении связывания первичных Т-клеток человека по сравнению с нерасщепляемым пролекарством. Значения EC₅₀ представлены в таблице 7.

Таблица 7. Связывающая способность в отношении первичных Т-клеток человека.

| | EC ₅₀ (нМ) | Коэффициент маскирования |
|---------------------------------|-----------------------|--------------------------|
| Активное лекарственное средство | 1,19 | - |
| Пролекарство | >1000 | n/a |
| Пролекарство (нерасщепляемое) | >1000 | n/a |

[00157] Для определения функциональной эффективности в анализах зависимой от Т-клеток клеточной цитотоксичности, растворимые тестируемые молекулы (т. е. активное лекарственное средство, пролекарство и пролекарство (нерасщепляемое)) в указанных концентрациях, показанных на фиг. 14, инкубировали в многолуночных планшетах с очищенными покоящимися Т-клетками человека (эффекторная клетка) и раковыми клетками НСТ116 (клетки-мишени) в соотношении эффектор:клетка-мишень 10:1 в течение 48 ч при 37°C. Клеточная линия-мишень НСТ116 была стабильно трансфицирована репортерным геном люциферазы для обеспечения возможности измерения специфического

опосредованного Т-клетками уничтожения клеток с помощью ONE-Glo (Promega). Из показанных на фиг. 14 результатов видно, что фрагмент в виде активного лекарственного средства, имитирующий активированную протеазой молекулу ProTriTAC, был в приблизительно 500 раз более эффективным в отношении опосредованного Т-клетками уничтожения раковых клеток по сравнению с нерасщепляемым пролекарством. Значения EC_{50} представлены в таблице 8.

Таблица 8. Способность в отношении опосредованного Т-клетками уничтожения клеток.

| | EC_{50} (нМ) | Коэффициент маскирования |
|---------------------------------|----------------|--------------------------|
| Активное лекарственное средство | 0,004 | - |
| Пролекарство | 0,485 | 121 |
| Пролекарство (нерасщепляемое) | 2,197 | 549 |

Пример 7. Противоопухолевая активность иллюстративных молекул ProTriTAC, содержащих различные иллюстративные линкеры, в смешанной модели опухоли у мышей.

[00158] Целью этого исследования было изучение противоопухолевой активности молекул ProTriTAC, содержащих разные линкеры. Для этого исследования использовали самок мышей NSG в возрасте 7 недель. В начале исследования, в день 0, самкам мышей NSG путем инъекции вводили $2,5 \times 10^6$ размноженных Т-клеток человека и 5×10^6 опухолевых клеток HCT116 (карцинома толстой и прямой кишки человека). На следующий день, в день 1, мышей разделяли на группы и каждую группу обрабатывали по меньшей мере одной из молекул ProTriTAC, перечисленных в **таблице 9** (SEQ ID No. 786-790), или контрольной молекулой GFP TriTAC (SEQ ID No. 792), или молекулой ProTriTAC, которая содержит нерасщепляемый линкер (NCLV) (SEQ ID No. 791).

[00159] Молекулы ProTriTAC и молекула ProTriTAC NCLV, применяемые в следующих примерах, были нацелены на EGFR и характеризовались следующим расположением отдельных доменов: (альбуминсвязывающий домен (sdAb): CD3-связывающий домен (scFV): EGFR-связывающий домен (sdAb)). Единственными различиями между перечисленными в таблице 6 молекулами ProTriTAC были последовательности линкеров. Молекулы ProTriTAC, молекулу ProTriTAC NCLV или

молекулу GFP TriTAC (молекула TriTAC GFP характеризовалась следующим расположением отдельных доменов: sdAb к GFP: sdAb к Alb: CD3-связывающий scFV) вводили ежедневно в течение периода времени, составляющего 10 дней (т. е. последнюю дозу вводили в день 10 после инъекции животным опухолевых клеток и размноженных клеток) и показатели объема опухоли измеряли через равные промежутки времени, начиная за несколько дней до введения последней дозы в день 10.

Таблица 9. Последовательности и линкеры ProTriTAC.

| Последовательность молекулы ProTriTAC | Линкер в молекуле ProTriTAC | Последовательность линкера | Расщепляемость/распознавание последовательности линкера ферментами |
|---------------------------------------|-----------------------------|----------------------------|--|
| SEQ ID No. 786 | L001 | KPLGLQARVV | MMP9 + матриптаза |
| SEQ ID No. 787 | L040 | PQASTGRSGG | MMP9 + матриптаза + uPA |
| SEQ ID No. 788 | L041 | PQGSTGRAAG | MMP9 + матриптаза + uPA |
| SEQ ID No. 789 | L042 | PPASSGRAGG | Матриптаза + uPA |
| SEQ ID No. 790 | L045 | PIPVQGRAH | MMP9 + матриптаза |
| | L043 (SEQ ID No. 909) | PQGSTARSAG | MMP9 + матриптаза |

[00160] Как показано на **фиг. 18**, для молекул ProTriTAC, содержащих последовательности линкеров L001, L045, L040 и L041, была продемонстрирована более сильная противоопухолевая активность, по сравнению с GFP TriTAC в качестве контроля для молекулы ProTriTAC NCLV. Статистическую значимость данных определяли с помощью однофакторного дисперсионного анализа с апостериорным критерием Даннетта для повторных измерений. Средний объем опухоли в каждой группе мышей сравнивали со средним объемом опухоли в группе мышей, которые получали молекулу NCLV.

[00161] Фармакокинетические показатели после введения различных молекул, как описано выше, также оценивали, и данные показаны на **фиг. 19**. Контрольная молекула GFP TriTAC после введения быстро выводилась из кровотока, тогда как молекула NCLV оставалась в кровотоке дольше всего. Фармакокинетический профиль выведения тестируемых молекул ProTriTAC характеризовался показателями, средними между GFP

TriTAC и NCLV, за исключением ProTriTAC, содержащей последовательность линкера L001, которая выводилась почти так же быстро, как контрольная GFP TriTAC.

Пример 8. Отдельные показатели объема опухоли для смешанных ксенотрансплантатных опухолей после обработки иллюстративными молекулами ProTriTAC, содержащими различные иллюстративные линкеры.

[00162] Перечисленные в таблице 9 молекулы ProTriTAC, контрольную молекулу GFP TriTAC и молекулу ProTriTAC NCLV оценивали в смешанной модели ксенотрансплантата с целью определения эффективности молекул ProTriTAC, содержащих разные линкеры, *in vivo*. Как описано в предыдущем примере (пример 7), модель ксенотрансплантата опухоли создавали с помощью введения путем инъекции 7-недельным мышам NSG $2,5 \times 10^6$ размноженных Т-клеток человека и 5×10^6 опухолевых клеток HCT116 (карцинома толстой и прямой кишки человека). Мышей разделяли на группы и каждую группу обрабатывали по меньшей мере одной из перечисленных в таблице 9 молекул ProTriTAC, контрольной молекулой GFP TriTAC или молекулой ProTriTAC NCLV. Показатели объема опухоли измеряли через равные промежутки времени, начиная с 10 дня после инъекции опухолевых клеток и размноженных Т-клеток.

[00163] Наблюдали, что у животных, обработанных иллюстративными молекулами ProTriTAC, содержащими линкер L040, происходила статистически значимая задержка роста опухоли, в отличие от группы мышей, которых обрабатывали контрольной молекулой GFP TriTAC, или группы мышей, которых обрабатывали молекулой ProTriTAC NCLV. Аналогичную ситуацию наблюдали в случае молекул ProTriTAC, содержащих последовательности линкеров L001, L041 и L045. Данные показаны на **фиг. 20**.

[00164] Можно также проводить аналогичное исследование с использованием моделей ксенотрансплантата с применением других клеточных линий, таких как клетки A549 (немелкоклеточная карцинома легкого), клетки DU-145 (предстательной железы), клетки MCF-7 (молочной железы), клетки Colo 205 (толстой кишки), клетки 3T3/GF-IR (мышинные фибробласты), клетки NCI H441, клетки HEP G2 (гепатома), клетки MDA MB 231 (молочной железы), клетки HT-29 (толстой кишки), клетки MDA-MB-435s (молочной железы), клетки U266, клетки SH-SY5Y, клетки Sk-Mel-2, NCI-H929, RPM18226 и клетки A431.

Пример 9. Демонстрация сниженных уровней цитокинов у яванских макаков, коррелирующих с маскированием молекул TriTAC.

[00165] В этом исследовании яванских макаков обрабатывали тремя разными концентрациями (30 мкг/кг, 300 мкг/кг и 1000 мкг/кг) иллюстративной EGFR-нацеленной молекулы ProTriTAC, содержащей нерасщепляемый линкер (ProTriTAC (NCLV)), или

тремя разными концентрациями (10 мкг/кг; 30 мкг/кг и 100 мкг/кг) иллюстративной EGFR-нацеленной молекулы TriTAC (SEQ ID No. 793).

[00166] Как показано на **фиг. 21**, спустя 4 часа после введения молекулы ProTriTAC (NCLV) уровни IFN-гамма, IL-6 и IL-10 были значимо ниже в сравнении с таковыми при введении EGFR-нацеленной молекулы TriTAC.

Пример 10. Демонстрация улучшенной переносимости у мыши, обеспечиваемой иллюстративной EGFR-нацеленной молекулой ProTriTAC.

[00167] В этом исследовании оценивали переносимость иллюстративной EGFR-нацеленной молекулы ProTriTAC. В начале исследования, т. е. в день 0, семинедельным самкам мышей NSG без опухоли путем инъекции внутрибрюшинно вводили 2×10^7 размноженных Т-клеток человека. Обработку начинали в день 2 путем разделения мышей на различные группы и введения им различных концентраций иллюстративной EGFR-нацеленной молекулы ProTriTAC, содержащей последовательность линкера L001, EGFR-нацеленной молекулы TriTAC и EGFR-нацеленной молекулы ProTriTAC, содержащей нерасщепляемый линкер (ProTriTAC (NCLV)). Молекулы вводили один раз ежедневно в течение 10 дней, в следующих дозировках: 30 мкг/кг, 100 мкг/кг, 300 мкг/кг. Начиная с дня 2 ежедневно регистрировали вес тела животных.

[00168] Как показано на **фиг. 22**, EGFR-нацеленная молекула ProTriTAC, содержащая нерасщепляемый линкер (ProTriTAC (NCLV)), и GFP TriTAC (применяемая в качестве отрицательного контроля) очень хорошо переносились у мышей даже в наиболее высокой дозе 1000 мкг/кг. EGFR-нацеленная молекула ProTriTAC, содержащая последовательность линкера L001, хорошо переносилась в дозировке 100 мкг/кг, тогда как EGFR-нацеленная TriTAC хорошо переносилась при 30 мкг/кг. Таким образом, наблюдали, что ProTriTAC, содержащая последовательность линкера L001, обеспечивала приблизительно 3-кратное повышение переносимости, а ProTriTAC (NCLV) обеспечивала приблизительно 30-кратное повышение переносимости у мыши. Максимальная переносимая доза у мыши для молекул ProTriTAC (NCLV) и TriTAC согласовывалась с тем, что наблюдали у яванских макаков.

[00169] Для дальнейшего изучения роли линкера в переносимости EGFR-нацеленной молекулы ProTriTAC у мыши, последовательность линкера заменяли с L001 на L040. В этом эксперименте, в начале исследования, т. е. в день 0, семинедельным самкам мышей NSG без опухоли путем инъекции подкожно вводили 5×10^6 опухолевых клеток HCT116. В день 7 после инъекции опухолевых клеток, когда показатели объема опухоли достигали приблизительно 180-200 мм³ (например, 183 мм³), мышам путем инъекции внутрибрюшинно вводили 2×10^7 размноженных Т-клеток человека. Обработку начинали

в день 9 путем разделения мышей на различные группы, и каждой группе вводили EGFR-нацеленную молекулу TriTAC, EGFR-нацеленную молекулу ProTriTAC с последовательностью линкера L040 (ProTriTAC(L040)) и молекулу ProTriTAC, содержащую нерасщепляемый линкер (ProTriTAC(NCLV)). Молекулы вводили один раз ежедневно в течение 10 дней, в следующих дозировках: 300 мкг/кг и 1000 мкг/кг. Начиная с дня 2 ежедневно регистрировали вес тела животных. Показанные на **фиг. 23** результаты говорят о том, что EGFR-нацеленная молекула ProTriTAC с последовательностью линкера L040 обеспечивала лучшую переносимость, чем в случае применения последовательности линкера L001. ProTriTAC (L040) переносилась хорошо при 300 мкг/кг и при 1000 мкг/кг, с процентным изменением веса тела, сопоставимым с таковым для молекулы ProTriTAC (NCLV). Таким образом, наблюдали, что, по сравнению с молекулой TriTAC, ProTriTAC, содержащая последовательность линкера L040, обеспечивала приблизительно 30-кратное повышение переносимости у мыши, подобно 30-кратному повышению переносимости, наблюдаемому в случае молекулы ProTriTAC (NCLV).

Пример 11. Клинико-диагностические лабораторные исследования на мышах и яванских макаках.

[00170] В этом исследовании мышей обрабатывали различными концентрациями EGFR-нацеленной молекулы TriTAC, EGFR-нацеленной молекулы ProTriTAC, содержащей последовательность линкера L001 (ProTriTAC (L001)), и EGFR-нацеленной молекулы ProTriTAC, содержащей нерасщепляемый линкер (ProTriTAC(NCLV)). Переносимость оценивали путем измерения концентрации ALT (аланинаминотрансферазы) и AST (аспартатаминотрансферазы) в сыворотке крови. Результаты показаны на фигурах 24А, 24В и 24С и фигурах 25А, 25В и 25С. Наблюдали, что концентрации AST и ALT в сыворотке крови не повышались после введения ProTriTAC (L001) в дозировках до 0,3 мг/кг, и что концентрации AST и ALT в сыворотке крови не повышались после введения ProTriTAC(NCLV) в дозировках до 1 мг/кг. В отличие от этого, концентрация AST и ALT в сыворотке крови не повышалась после введения молекулы TriTAC в дозировке 0,3 мг/кг.

[00171] В другом исследовании яванских макаков обрабатывали различными концентрациями EGFR-нацеленной молекулы TriTAC и EGFR-нацеленной молекулы ProTriTAC, содержащей нерасщепляемый линкер (ProTriTAC(NCLV)). Переносимость оценивали путем измерения концентрации ALT (аланинаминотрансферазы) и AST (аспартатаминотрансферазы) в сыворотке крови. Результаты показаны на **фиг. 26**. Наблюдали, что концентрации AST и ALT в сыворотке крови не повышались после введения ProTriTAC (NCLV) в дозировках до 1000 мкг/кг. В отличие от этого,

концентрация AST и ALT в сыворотке крови не повышалась после введения молекулы TriTAC в дозировке 10 мкг/кг.

Пример 12. Демонстрация расширения терапевтического окна для иллюстративной молекулы ProTriTAC по настоящему раскрытию в модели на мышях с опухолью.

[00172] Целью этого исследования была оценка расширения терапевтического окна путем измерения противоопухолевой активности и наблюдаемой токсичности в отношении нормальных клеток у одних и тех же мышей с опухолями. Для этого исследования использовали самок мышей NSG в возрасте 7 недель.

[00173] В начале исследования, в день 0, самкам мышей NSG путем инъекции вводили $2,5 \times 10^6$ размноженных T-клеток человека и 5×10^6 опухолевых клеток HCT116 (карцинома толстой и прямой кишки человека). На следующий день, в день 1, мышей разделяли на группы и каждую группу обрабатывали либо молекулой GFP TriTAC (SEQ ID No. 792), молекулой EGFR TriTAC (SEQ ID No. 793), либо EGFR-нацеленной молекулой ProTriTAC, содержащей линкер L040 (SEQ ID No. 787), в уровнях дозы, указанных на фигурах 27A-297D (для GFP TriTAC дозировка составляла 300 мкг/кг; для EGFR TriTAC дозировки составляли 10 мкг/кг, 30 мкг/кг, 100 мкг/кг и 300 мкг/кг; для EGFR ProTriTAC дозировки составляли 30 мкг/кг, 100 мкг/кг, 300 мкг/кг и 1000 мкг/кг), и при этом их вводили ежедневно в течение периода времени, составляющего 10 дней (т. е. последнюю дозу вводили в день 10 после инъекции животным опухолевых клеток и размноженных клеток) и показатели объема опухоли измеряли через равные промежутки времени, начиная за несколько дней до введения последней дозы в день 10. Результаты показаны на фигурах 27A-27D.

[00174] EGFR-связанную токсичность в отношении нормальных клеток определяли в день 14 путем измерения радиуса покрасневшего рубцового поражения кожи выше исходного места имплантации опухоли с помощью штангенциркуля и применения уравнения $площадь = \pi * (радиус поражения)^2$. Из представленных на фиг. 28 результатов видно, что иллюстративная EGFR ProTriTAC характеризуется в 30 раз лучшей переносимостью по сравнению с EGFR TriTAC у тех же мышей с опухолью HCT116, как определено по появлению покрасневших рубцовых поражений кожи выше исходного места имплантации опухоли. Терапевтическое окно определяется как разница между минимальным уровнем дозы, требуемым для обеспечения противоопухолевой активности, и наиболее высоким уровнем дозы, не вызывающим поражение кожи.

[00175] Из результатов (из фигур 27 и 28) видно, что иллюстративная расщепляемая протеазой EGFR ProTriTAC в 3 раза менее эффективна, но в 30 раз лучше переносится (т. е.

характеризуется 10-кратным улучшением терапевтического окна), чем EGFR TriTAC, в случае, когда эффективность и токсичность измеряют у одних и тех же мышей с опухолью, как представлено в таблице ниже. Это сделало бы возможным введение дозы ProTriTAC, которая приблизительно в 3 раза превышает таковую TriTAC, с получением по меньшей мере такой же эффективности и лучшей переносимости.

| | Минимальная эффективная доза | Максимальная доза, не вызывающая рубцевание | Терапевтическое окно |
|-----------|------------------------------|---|----------------------|
| TriTAC | 10 мкг/кг | 10 мкг/кг | 1 |
| ProTriTAC | 30 мкг/кг | 300 мкг/кг | 10 |

Пример 13. Иллюстративная молекула ProTriTAC, содержащая связывающий фрагмент с удлиненной отличной от CDR петлей, на которую был привит эпитоп CD3ε человека.

[00176] Получали последовательность связывающего фрагмента, содержащего отличные от CDR петли (AB, EF, C'D и CC'). Часть последовательности CD3ε человека была привита на CC'-петлю отличных от CDR петель в пределах связывающего фрагмента, вместе с глициновыми остатками для дополнительного удлинения CC'-петли. На **фиг. 29** проиллюстрированы три разных варианта, содержащих удлинения CC'-петли из 10, 12 или 16 аминокислот. В случае варианта CC10, часть последовательности CD3ε человека, привитая на CC'-петлю для замещения последовательности APGKG дикого типа, представляла собой QDGNEE (SEQ ID NO. 801), и, в дополнение, для удлинения CC'-петли были вставлены 4 глициновых остатка. В случае варианта CC12, часть последовательности CD3ε человека, привитая на CC'-петлю для замещения последовательности APGKG дикого типа, представляла собой QDGNEEMGG (SEQ ID No. 802), и, в дополнение, для удлинения CC'-петли были вставлены 3 глициновых остатка. В случае варианта CC12, часть последовательности CD3ε человека, привитая на CC'-петлю для замещения последовательности APGKG дикого типа, представляла собой QDGNEEMGG (SEQ ID No. 803), и, в дополнение, для удлинения CC'-петли были вставлены 7 глициновых остатка. Связывающий фрагмент, содержащий удлиненные отличные от CDR петли, содержащие описанные выше последовательности CD3ε, клонировали в вектор, дополнительно содержащий кодирующие последовательности для расщепляемого протеазой линкера, scFv, содержащего CD3-связывающий домен, и EGFR-связывающего домена, для экспрессии молекулы ProTriTAC. Молекула ProTriTAC содержала иллюстративный связывающий фрагмент по настоящему раскрытию, CD3-связывающий scFv и EGFR-связывающий домен. Молекулу ProTriTAC впоследствии подвергали воздействию

опухоль-ассоциированной протеазы, матриптазы, для анализа активации молекулы после расщепления расщепляемого протеазой линкера, что приводит к отделению связывающего фрагмента (показано как aALB на **фигурах 29 и 30**), содержащего расщепляемый линкер, от остальной части молекулы, т. е. scFv, содержащего CD3-связывающий домен (показано как aCD3 на **фигурах 29 и 30**), и EGFR-связывающего домена (aEGFR). На **фиг. 30** показана активация молекулы ProTriTAC, содержащей варианты CC10, CC12 или CC16 отличной от CDR CC'-петли, CD3-связывающий scFv в формате VH-VL (левая панель) или VL-VH (правая панель), после обработки матриптазой. Молекулу ProTriTAC, содержащую CC'-петлю дикого типа в связывающем фрагменте, применяли в качестве контроля для анализа активации протеазой. Кроме того, молекулу TriTAC, которая не является формой «про», т. е. молекулу, которая включает те же домены, что и молекула ProTriTAC, за исключением того, что вместо связывающего фрагмента она имеет домен, обеспечивающий увеличение времени полужизни, такой как альбумин, также обрабатывали матриптазой и применяли в качестве контроля. Результаты указывали на то, что молекулы ProTriTAC активировались после расщепления с образованием свободного альбуминсвязывающего домена (показано как свободный aALB на **фиг. 30**), тогда как от молекул TriTAC альбуминсвязывающий домен не отделялся. Таким образом, в отличие от версий TriTAC, молекулы ProTriTAC, содержащие связывающий фрагмент по настоящему раскрытию, после расщепления в микроокружении опухоли были способны легко диссоциировать от домена, обеспечивающего увеличение времени полужизни, и, следовательно, после активации подвергались быстрому выведению из системного кровотока.

[00177] Дальнейшие исследования проводили для анализа связывания с CD3 связывающего фрагмента, содержащего CD3ε человека. Наблюдали, что в присутствии сывороточного альбумина человека активированные формы молекул ProTriTAC, которые содержали связывающий фрагмент, содержащий CD3ε человека, были в приблизительно 20 раз более эффективными в отношении связывания CD3, чем их активированные формы, которые не содержат связывающий фрагмент. Результаты показаны на **фиг. 31**.

[00178] Способность в отношении уничтожения клеток молекулы ProTriTAC, которая содержала связывающий фрагмент, как описано в настоящем документе, также анализировали в исследовании, в котором клеточную линию CaOV4 обрабатывали молекулой ProTriTAC или ее активированной формой в присутствии сывороточного альбумина человека. Как показано на **фиг. 32**, молекула ProTriTAC, содержащая вариант CC16 отличной от CDR CC'-петли, была в приблизительно 50 раз более эффективной в отношении уничтожения раковых клеток по сравнению с ее активированной формой, которая была отделена от альбуминсвязывающего домена. Общее наблюдаемое

маскирование представляет собой комбинацию стерического маскирования, обусловленного связыванием с сывороточным альбумином человека, и специфического маскирования за счет СС16-маски в составе отличной от CDR СС'-петли.

Пример 14. С помощью мутагенеза библиотеки с «мягкой» рандомизацией было идентифицировано, что СС'-петля является наиболее податливой для модификации.

[00179] Для идентификации местоположений в пределах отличных от CDR петель (AB, СС', С"D и EF), которые были наиболее податливыми для модификации, с целью создания маскирующей способности, выполняли сборку и получение библиотек с применением четырех групп перекрывающихся ДНК-олигонуклеотидов, содержащих рандомизированные вырожденные кодоны «NNK» и с разной длиной петель, как указано на схеме ниже:

[00180] Олигонуклеотиды для АВ-петли:

WT: LVQPGN (20%) (SEQ ID NO: 903)

AB0: XXXXXX (20%)

AB1: XXXXXXXX (20%)

AB2: XXXXXXXXX (20%)

AB3: XXXXXXXXXX (20%)

[00181] Олигонуклеотиды для СС'-петли:

WT: APGKG (20%)

СС0: XXXXX (20%)

СС1: XXXXXX (20%)

СС2: XXXXXXXX (20%)

СС3: XXXXXXXXX (20%)

[00182] Олигонуклеотиды для С"D-петли:

WT: DSVKGR (20%) (SEQ ID NO: 904)

CD0: XXXXXX (20%)

CD1: XXXXXXXX (20%)

CD2: XXXXXXXXX (20%)

CD3: XXXXXXXXXX (20%)

[00183] Олигонуклеотиды для EF-петли:

WT: SLRPED (20%) (SEQ ID NO: 905)

EF0: XXXXXX (20%)

EF1: XXXXXXXX (20%)

EF2: XXXXXXXXX (20%)

EF3: XXXXXXXXXXXX (20%)

[00184] Примечание: «X» обозначает рандомизированный остаток (кодон «NNK»), который мог представлять собой любую из 20 естественных аминокислот, а также стоп-кодон. Цель заключалась в том, чтобы примерно 20% каждой отличной от CDR петли была дикого типа. Олигонуклеотиды дикого типа служили в качестве внутренних критериев для оценки того, допускается ли для каждой петли модификация (изменение состава и/или длины последовательностей). Петля, для которой изменение было в меньшей степени допустимым, могла легко вернуться к состоянию дикого типа; в отличие от этого, петля, которая была в большой степени податливой для изменения, будет сохранять разнообразный репертуар последовательностей. С этой целью было секвенировано 24 клон из наивной библиотеки для проверки рандомизации отличных от CDR петель до осуществления пэннинга в отношении HAS, как показано на **фиг. 33**. После двух раундов пэннинга фагов в отношении HSA было секвенировано 30 клонов с целью изучения состава отличных от CDR петель. Из результатов видно, что в 3 из 4 отличных от CDR петлях (AB, C'D и EF) по большей части использовались 20% олигонуклеотида дикого типа, и они подвергались возврату в состояние дикого типа, что говорит о том, что они могут быть менее предпочтительными, чем последовательность дикого типа. Однако в CC'-петле сохранялся разнообразный репертуар последовательностей (как последовательность, так и длина), что говорит о том, что CC'-петля может представлять собой петлю, для которой в наибольшей степени допускается рандомизация, которую можно использовать для специфического маскирования смежных доменов, как показано на **фиг. 34**.

Пример 15. Скрининг библиотеки фагового дисплея для идентификации ЕрСАМ-связывающих доменов.

[00185] Лам иммунизировали очищенным белком ЕрСАМ, экспрессируемым в клетках Expi293. Библиотеки фагового дисплея для экспрессии переменных доменов тяжелой цепи антитела были сконструированы с использованием циркулирующих В-клеток. См. van der Linden, de Geus, Stok, Bos, van Wassenaar, Verrips, and Frenken. 2000. *J Immunol Methods* 240:185–195. Клоны фагов подвергали скринингу в отношении связывания с ЕрСАМ путем обеспечения экспрессии ЕрСАМ-связывающих белков в *E coli*, получения периплазматических экстрактов, и белки подвергали скринингу в отношении связывающей активности по отношению к ЕрСАМ человека и яванского макака с применением колориметрического ELISA. Было идентифицировано тридцать восемь уникальных последовательностей только тяжелой цепи (SEQ ID No. 804-841), которые

давали сигнал при ELISA-скрининге относительно контроля с белками ЕрСAM человека и/или яванского макака (как показано в таблице 10).

Таблица 10. Связывание состоящих только из тяжелых цепей однодоменных антител ламы к ЕрСAM человека с ЕрСAM человека и яванского макака, продемонстрированное по наличию сигнала в ELISA-анализе (показания оптической плотности в колориметрическом ELISA-анализе) относительно контрольных состоящих только из тяжелых цепей однодоменных антител.

| Названия последовательности | ELISA ЕрСAM человека | ELISA ЕрСAM яванского макака | ELISA Контроль | ЕрСAM человека/ контроль | ЕрСAM яванского макака/ контроль |
|------------------------------------|-----------------------------|-------------------------------------|-----------------------|---------------------------------|---|
| EPL90 | 1,6 | 1,7 | 0,2 | 10 | 10 |
| EPL118 | 3,4 | 2,9 | 0,7 | 5 | 4 |
| EPL138 | 3,1 | 2,7 | 0,9 | 3 | 3 |
| EPL145 | 0,6 | 0,4 | 0,2 | 3 | 2 |
| EPL164 | 0,6 | 2,8 | 0,1 | 7 | 34 |
| EPL31 | 0,6 | 0,5 | 0,1 | 7 | 6 |
| EPL55 | 0,4 | 0,6 | 0,1 | 5 | 7 |
| EPL57 | 1,7 | 3,4 | 0,1 | 14 | 27 |
| EPL136 | 0,9 | 1,3 | 0,1 | 9 | 13 |
| EPL15 | 0,7 | 3,2 | 0,1 | 8 | 35 |
| EPL34 | 0,9 | 3,1 | 0,1 | 10 | 36 |
| EPL86 | 0,8 | 3,0 | 0,1 | 8 | 31 |
| EPL153 | 3,1 | 2,2 | 0,1 | 31 | 21 |
| EPL20 | 2,9 | 2,2 | 0,5 | 6 | 4 |
| EPL70 | 3,2 | 2,2 | 0,1 | 24 | 16 |
| EPL125 | 3,5 | 3,5 | 0,5 | 8 | 8 |
| EPL13 | 2,9 | 4,0 | 0,2 | 17 | 23 |
| EPL129 | 2,0 | 3,1 | 0,1 | 20 | 29 |
| EPL159 | 0,4 | 0,2 | 0,1 | 3 | 2 |
| EPL120 | 3,2 | 2,3 | 0,6 | 5 | 4 |
| EPL126 | 3,4 | 2,8 | 0,7 | 5 | 4 |
| EPL60 | 1,1 | 3,5 | 0,1 | 10 | 33 |
| EPL156 | 3,6 | 4,0 | 0,2 | 16 | 17 |

| Названия последовательности | ELISA ЕрСАМ человека | ELISA ЕрСАМ яванского макака | ELISA Контроль | ЕрСАМ человека/ контроль | ЕрСАМ яванского макака/ контроль |
|-----------------------------|----------------------|------------------------------|----------------|--------------------------|----------------------------------|
| EPL2 | 2,2 | 3,6 | 0,1 | 15 | 24 |
| EPL43 | 1,8 | 3,8 | 0,1 | 13 | 27 |
| EPL10 | 2,7 | 2,0 | 0,2 | 12 | 9 |
| EPL49 | 1,1 | 0,6 | 0,1 | 8 | 4 |
| EPL58 | 1,1 | 0,5 | 0,1 | 8 | 4 |
| EPL74 | 1,4 | 0,7 | 0,1 | 10 | 5 |
| EPL78 | 3,1 | 2,0 | 0,2 | 17 | 11 |
| EPL82 | 0,9 | 1,1 | 0,2 | 4 | 5 |
| EPL83 | 2,0 | 1,1 | 0,6 | 3 | 2 |
| EPL97 | 2,5 | 1,7 | 0,3 | 8 | 5 |
| EPL109 | 0,4 | 0,1 | 0,1 | 5 | 2 |
| EPL117 | 0,9 | 0,6 | 0,2 | 4 | 3 |
| EPL127 | 0,4 | 0,9 | 0,1 | 5 | 11 |
| EPL152 | 3,4 | 2,8 | 0,8 | 4 | 4 |
| EPL189 | 1,3 | 0,9 | 0,1 | 12 | 8 |

Пример 16. Включение ЕрСАМ-связывающих состоящих только из тяжелых цепей однодоменных антител в слитые белки и анализы зависимой от Т-клеток клеточной цитотоксичности.

[00186] Отобранные состоящие только из тяжелых цепей однодоменные антитела к ЕрСАМ из примера 15 клонировали в ДНК-конструкции для экспрессии рекомбинантных белков. Все эти экспрессионные конструкции кодировали сигнальный пептид. Один набор конструкций для ЕрСАМ-связывающих белков (SEQ ID No. 842-868) был разработан для экспрессии слитого белка с гуманизированным CD3-связывающим scFv-доменом на N-конце зрелого секретируемого слитого белка, за которым следует ЕрСАМ-связывающий домен ламы, причем два домена соединены последовательностью GGGGSGGGS, и с НННННН на С-конце. Второй набор конструкций для ЕрСАМ-связывающих белков (SEQ ID No. 869-895) был разработан для экспрессии слитого белка с ЕрСАМ-связывающим доменом ламы на N-конце зрелого секретируемого слитого белка, за которым следует гуманизированный CD3-связывающий scFv-домен, причем два домена соединены последовательностью GGGGSGGGS, и с НННННН на С-конце.

[00187] Этими конструкциями для слитого белка с ЕpСAM-связывающим доменом/CD3-связывающим доменом (от N-конца к С-концу) или CD3-связывающим доменом/ЕpСAM-связывающим доменом (от N-конца к С-концу) трансфицировали клетки Ехр1293. Количество слитого белка с ЕpСAM-связывающим доменом/CD3-связывающим доменом в кондиционированной среде от трансфицированных клеток Ехр1293 определяли с применением прибора Octet с использованием стрептавидина, и загружали биотинилированный CD3-Fc-слитый белок, с применением в качестве стандарта CD3-связывающего слитого белка с такой же молекулярной массой, что и у белков с ЕpСAM-связывающим доменом/CD3-связывающим доменом.

[00188] Кондиционированную среду тестировали в анализе зависимой от Т-клеток клеточной цитотоксичности. См. Nazarian AA, Archibeque IL, Nguyen YH, Wang P, Sinclair AM, Powers DA. 2015. J Biomol Screen. 20:519-27. В этом анализе меченные люциферазой клетки NCI-H508, которые экспрессируют ЕpСAM, объединяли с очищенными Т-клетками человека и титрами слитого белка с ЕpСAM-связывающим доменом/CD3-связывающим доменом или CD3-связывающим доменом/ЕpСAM-связывающим доменом. Было сделано предположение, что если слитый белок направляет Т-клетки на уничтожение клеток NCI-H508, сигнал в люциферазном анализе, осуществляемом через 48 часов после начала эксперимента, должен уменьшаться. На **фигурах 36-39** представлены данные по TDCC в формате графиков. Значения EC_{50} из TDCC-анализов приведены в таблице 11 (данные по EC_{50} приведены для SEQ ID No. 842-868) и таблице 12 (данные по EC_{50} приведены для SEQ ID No. 869-895). Наиболее эффективная молекула (EPL13) характеризовалась значением EC_{50} приблизительно 1,6 пМ. Некоторые из ЕpСAM-связывающих белков были активны только в том случае, когда находились в конфигурации CD3-связывающий домен/ЕpСAM-связывающий домен. Одна ЕpСAM-связывающая последовательность, EPL34, была активна только в конфигурации ЕpСAM-связывающий домен/CD3-связывающий домен. Отрицательный контроль для TDCC-анализов представлял собой GFP-/CD3-связывающий белок, и этот белок не направлял Т-клетки на уничтожение клеток NCI-H508 (данные не показаны).

Таблица 11. Значения EC_{50} для уничтожения перенаправленными Т-клетками клеток NCI-H508 с помощью белков с CD3-связывающим доменом/ЕpСAM-связывающим доменом, содержащих ЕpСAM-связывающие последовательности

ламы (n/a = недостаточная активность для расчета EC₅₀ с применением тестируемых концентраций белка).

| ЕрСАМ-связывающая последовательность | EC₅₀ для уничтожения клеток NCI-H508 (M) |
|---|--|
| EPL10 | n/a |
| EPL109 | 2,2E-09 |
| EPL117 | n/a |
| EPL120 | 5,8e-010 |
| EPL125 | 1,3E-09 |
| EPL127 | n/a |
| EPL13 | 1,6E-12 |
| EPL136 | 6,1E-12 |
| EPL138 | 7,9E-12 |
| EPL145 | n/a |
| EPL152 | n/a |
| EPL153 | 1,4E-10 |
| EPL156 | n/a |
| EPL164 | 3,6E-10 |
| EPL189 | n/a |
| EPL2 | n/a |
| EPL20 | n/a |
| EPL34 | n/a |
| EPL49 | n/a |
| EPL58 | n/a |
| EPL74 | 2,6E-09 |
| EPL78 | n/a |
| EPL82 | n/a |
| EPL83 | 3,1E-10 |
| EPL86 | 4,7E-10 |
| EPL90 | 9,2E-12 |
| EPL97 | n/a |

Таблица 12. Значения EC₅₀ для уничтожения перенаправленными Т-клетками клеток NCI-H508 с помощью белков с ЕрСАМ-связывающим доменом/CD3-

связывающим доменом, содержащих EPrSAM-связывающие последовательности лампы (n/a = недостаточная активность для расчета EC₅₀ с применением тестируемых концентраций белка).

| EPrSAM-связывающая последовательность | EC₅₀ для уничтожения клеток NCI-H508 (M) |
|--|--|
| EPL10 | n/a |
| EPL109 | n/a |
| EPL117 | n/a |
| EPL120 | n/a |
| EPL125 | n/a |
| EPL127 | n/a |
| EPL13 | 1,6E-11 |
| EPL136 | 1,3E-10 |
| EPL138 | n/a |
| EPL145 | n/a |
| EPL152 | n/a |
| EPL153 | Не экспрессировалась |
| EPL156 | n/a |
| EPL164 | n/a |
| EPL189 | n/a |
| EPL2 | n/a |
| EPL20 | n/a |
| EPL34 | 3,7E-10 |
| EPL49 | n/a |
| EPL58 | n/a |
| EPL74 | n/a |
| EPL78 | n/a |
| EPL82 | n/a |
| EPL83 | 2,1E-11 |
| EPL86 | 2,7E-10 |
| EPL90 | n/a |
| EPL97 | n/a |

[00189] С применением кондиционированной среды с известными концентрациями слитых белков с ЕpСAM-связывающим доменом/CD3-связывающим доменом или CD3-связывающим доменом/ЕpСAM-связывающим доменом измеряли показатели аффинности связывания слитых белков в отношении белков ЕpСAM человека и яванского макака. В прибор Octet с покрытыми стрептавидином наконечниками загружали биотинилированный белок ЕpСAM человека или яванского макака и рассчитывали значения K_D путем измерения скорости ассоциации и скорости диссоциации для связывания слитых белков с ЕpСAM-связывающим доменом/CD3-связывающим доменом или CD3-связывающим доменом/ЕpСAM-связывающим доменом с биотинилированными белками ЕpСAM. Измерения K_D выполняли с применением одной 50 нМ концентрации слитых белков с ЕpСAM-связывающим доменом/CD3-связывающим доменом или CD3-связывающим доменом/ЕpСAM-связывающим доменом, что позволяло ранжировать эффективность. Измеренные относительные показатели аффинности перечислены в таблице 13. Все из слитых белков связывались с ЕpСAM яванского макака, со значениями K_D в диапазоне от 1,6 до 56 нМ. Большинство, но не все из слитых белков связывались с ЕpСAM человека, со значениями K_D в диапазоне от 0,8 до 74 нМ.

Таблица 13. Показатели аффинности связывания с ЕpСAM человека и яванского макака для слитых белков с ЕpСAM-связывающим доменом/CD3-связывающим доменом или CD3-связывающим доменом/ЕpСAM-связывающим доменом, содержащих ЕpСAM-связывающие последовательности ламы.

| | CD3-связывающий домен/ЕpСAM-связывающий домен | | ЕpСAM-связывающий домен/CD3-связывающий домен | |
|---|---|------------|---|------------|
| | hu KD (нМ) | су KD (нМ) | hu KD (нМ) | су KD (нМ) |
| Гуманизированный ЕpСAM-связывающий элемент | | | | |
| EPL13 | 29 | 13 | 14 | 7,6 |
| EPL136 | 74 | 56 | 32 | 31 |
| EPL138 | 2,2 | 2,2 | 0,8 | 1,3 |
| EPL153 | n/q | 3,5 | Экспрессия отсутствует | |
| EPL164 | 3,1 | 3,6 | 2,1 | 2,9 |
| EPL34 | n/q | 14 | n/q | 6,4 |
| EPL83 | 1,1 | 3 | 1,6 | 3 |
| EPL86 | n/q | 8,3 | n/q | 7 |

| | CD3-связывающий домен/ЕрСАМ-связывающий домен | | ЕрСАМ-связывающий домен/CD3-связывающий домен | |
|-------|---|-----|---|-----|
| | | | | |
| EPL90 | 1,9 | 1,6 | 0,8 | 1,2 |

Пример 17. Гуманизация ЕрСАМ-связывающих состоящих только из тяжелых цепей однодоменных антител и анализы зависимой от Т-клеток клеточной цитотоксичности.

[00190] Три последовательности антител к ЕрСАМ ламы, идентифицированные в примере 15, подвергали гуманизации путем прививания их последовательностей CDR на последовательности зародышевой линии человека, с сохранением при этом некоторых каркасных последовательностей ламы чтобы гарантировать, что антитела не утратят активность (SEQ ID No. 896-898).

[00191] Эти последовательности клонировали в экспрессионные конструкции для экспрессии слитых белков с ЕрСАМ-связывающим доменом/CD3-связывающим доменом (SEQ ID No. 899-901) в клетках Expi293, как описано в **примере 16**.

[00192] Количество слитых белков с ЕрСАМ-связывающим доменом/CD3-связывающим доменом, присутствующих в кондиционированной среде, определяли, как описано в **примере 16**. Показатели аффинности этих гуманизированных белков в отношении ЕрСАМ человека, яванского макака и мыши измеряли, как описано в **примере 16**. Относительные значения K_D , рассчитанные на основе этих измерений, перечислены в таблице 14. Все три последовательности связывались с ЕрСАМ человека и яванского макака, с относительными значениями K_D в диапазоне от приблизительно 0,3 до приблизительно 18 нМ. Две из последовательностей также связывались с ЕрСАМ мыши, со значениями K_D в диапазоне от приблизительно 1,4 до приблизительно 1,8 нМ.

Таблица 14. Показатели аффинности связывания с ЕрСАМ человека, яванского макака и мыши для слитых белков с ЕрСАМ-связывающим доменом/CD3-связывающим доменом, содержащих ЕрСАМ-связывающие последовательности ламы (n/q = не поддается количественной оценке в применяемых экспериментальных условиях).

| Гуманизированная ЕрСАМ-связывающая последовательность | ЕрСАМ человека (нМ) | ЕрСАМ яванского макака (нМ) | ЕрСАМ мыши (нМ) |
|---|---------------------|-----------------------------|-----------------|
| H13 | 17 | 18 | n/q |

| | | | |
|------|-----|-----|-----|
| H90 | 0,3 | 1,3 | 1,4 |
| H138 | 0,3 | 1,8 | 1,8 |

[00193] Способность в отношении Т-клеточного уничтожения слитых белков с EpCAM-связывающим доменом/CD3-связывающим доменом, присутствующих в кондиционированной среде, оценивали, как описано в примере 16. Результаты представлены в таблице 15 и на **фиг. 40**.

Таблица 15. Значения EC₅₀ для уничтожения перенаправленными Т-клетками клеток NCI-H508 с помощью очищенных белков с CD3-связывающим доменом/EpCAM-связывающим доменом, содержащих гуманизированные EpCAM-связывающие последовательности.

| Гуманизированная EpCAM-связывающая последовательность | EC ₅₀ (пМ) |
|---|-----------------------|
| H13 | 10 |
| H90 | 10 |
| H138 | 16 |

Пример 18. Демонстрация улучшенной переносимости у мыши, обеспечиваемой иллюстративной EpCAM-нацеленной молекулой ProTriTAC.

[00194] В этом исследовании оценивали переносимость иллюстративной EpCAM-нацеленной молекулы ProTriTAC. В начале исследования, т. е. в день 0, семинедельным самкам мышей NSG без опухоли путем инъекции внутрибрюшинно вводили 2×10^7 размноженных Т-клеток человека. Обработку начинали в день 2 путем разделения мышей на различные группы и введения им различных концентраций иллюстративной EpCAM-нацеленной молекулы ProTriTAC, содержащей последовательность линкера L040, EpCAMR-нацеленной молекулы TriTAC, EpCAM-нацеленной молекулы ProTriTAC, содержащей нерасщепляемый линкер (EpCAM ProTriTAC (NCLV)) и молекулы GFP TriTAC (SEQ ID No. 792) в качестве контроля. Молекулы вводили один раз ежедневно в течение 10 дней, в следующих дозировках: 0,03 мг/кг, 0,1 мг/кг, 0,3 мг/кг и 1 мг/кг. Начиная с дня 2 ежедневно регистрировали вес тела животных.

[00195] Как показано на **фигурах 41А-41С**, EpCAM-нацеленная молекула ProTriTAC, содержащая нерасщепляемый линкер (ProTriTAC (NCLV)) (SEQ ID No. 908), и GFP TriTAC (применяемая в качестве отрицательного контроля) очень хорошо переносились у мышей даже в наиболее высокой дозе 1 мг/кг. EpCAM-нацеленная молекула ProTriTAC, содержащая последовательность линкера L040 (SEQ ID No. 907), хорошо переносилась в наиболее высокой тестируемой дозировке 1 мг/кг, тогда как

ErСAM-нацеленная TrіTAC (SEQ ID No. 906) хорошо переносилась при 0,1 мг/кг. Таким образом, наблюдали, что ErСAM-нацеленная ProTrіTAC, содержащая последовательность линкера L040, обеспечивала по меньшей мере приблизительно в 10 раз улучшенную переносимость у мыши по сравнению с ErСAM-нацеленной TrіTAC.

Пример 19. Модель ксенотрансплантата опухоли.

[00196] ErСAM-нацеленный слитый белок по настоящему раскрытию (например, слитый белок, который представляет собой триспецифический белок, предусматривающий состоящее только из тяжелых цепей однодоменное антитело к ErСAM, CD3-связывающий scFv и альбуминсвязывающий домен) оценивают в модели ксенотрансплантата. С целью определения эффективности иллюстративного ErСAM-нацеленного слитого белка *in vivo* применяют несколько моделей ксенотрансплантата опухоли. Примеры распространенных опухолевых клеточных линий для применения в исследованиях с ксенотрансплантатом опухоли включают клетки A549 (немелкоклеточная карцинома легкого), клетки DU-145 (предстательной железы), клетки MCF-7 (молочной железы), клетки Colo 205 (толстой кишки), клетки 3T3 (мышинные фибробласты), клетки NCI H441, клетки HEP G2 (гепатома), клетки MDA MB 231 (молочной железы), клетки HT-29 (толстой кишки), клетки MDA-MB-435s (молочной железы), клетки U266, клетки SH-SY5Y, клетки Sk-Mel-2, NCI-H929, RPM18226 и клетки A431. Иммунодефицитных мышей NOD/scid подвергают воздействию сублетального облучения (2 Гр), и им подкожно инокулируют 1×10^6 опухолевых клеток (например, клеток NCI H441) в их дорзальную часть правого бока. Если размер опухолей достигает 100-200 мм³, животных распределяют в 3 группы обработки. Группам 2 и 3 путем внутрибрюшинной инъекции вводят $1,5 \times 10^7$ активированных Т-клеток человека. Через три дня животных из группы 3 обрабатывают иллюстративным ErСAM-нацеленным триспецифическим антигенсвязывающим белком. Группы 1 и 2 обрабатывают только средой-носителем. Вес тела и объем опухоли измеряют в течение 30 дней, начиная по меньшей мере через 5 дней после обработки иллюстративным ErСAM-нацеленным триспецифическим белком.

[00197] Ожидается, что у животных, обработанных иллюстративным ErСAM-нацеленным триспецифическим белком, будет наблюдаться статистически значимая задержка роста опухоли, в отличие от соответствующей контрольной группы, обработанной средой-носителем.

Пример 20. Протокол клинического исследования для подтверждения концепции для введения ЕpСAM-нацеленного триспецифического антигенсвязывающего белка из примера 19 пациентам с раком яичника.

[00198] Речь идет о клиническом исследовании фазы I/II для изучения иллюстративного ЕpСAM-нацеленного триспецифического антигенсвязывающего белка по настоящему раскрытию в качестве лечения эпителиального рака яичника.

1. Исходы исследования:

2. *Первичные*: Максимальная переносимая доза иллюстративного ЕpСAM-нацеленного триспецифического белка.

3. *Вторичные*: Определить, ассоциирован ли ответ *in vitro* на иллюстративный ЕpСAM-нацеленный триспецифический белок с клиническим ответом.

[00199] Фаза I

4. Максимальная переносимая доза (MTD) будет определяться в фазе I исследования.

1.1 Максимальная переносимая доза (MTD) будет определяться в фазе I исследования.

1.2 Пациенты, соответствующие критериям пригодности к участию, будут включены в исследование ЕpСAM-нацеленных триспецифических белков из предыдущих примеров.

1.3 Целью является идентификация наиболее высокой дозы ЕpСAM-нацеленных триспецифических белков из предыдущих примеров, которую можно вводить безопасно без серьезных или неконтролируемых побочных эффектов у участников. Вводимая доза будет зависеть от числа участников, ранее включенных в исследование, и от того, насколько хорошо доза переносилась. Не все участники будут получать одинаковую дозу.

[00200] Фаза II

2.1 В последующей фазе II участники будут получать лечение при MTD, при этом целью является определение того, обеспечивает ли терапия иллюстративным ЕpСAM-нацеленным триспецифическим белком по меньшей мере 20% долю пациентов с объективным ответом.

Первичный исход для фазы II --- определение того, обеспечивает ли терапия ЕpСAM-нацеленным триспецифическим белком достижение клинического ответа по меньшей мере у 20% пациентов (взрывной ответ, минимальный ответ, частичный ответ или полный ответ)

[00201] Пригодность к участию:

- Гистологически или цитологически подтвержденный эпителиальный рак яичника. Могла наблюдаться рецидивная карцинома яичника или прогрессирование заболевания

после безуспешной химиотерапии препаратами на основе платины в качестве терапии первой линии не более чем с одной предшествующей схемой лечения препаратами на основе платины

- Адекватные показатели лабораторных анализов функции костного мозга, функции почек, функции печени и результаты эхокардиограммы

[00202] Фаза III

5.3.1 Последующая фаза III будет проводиться с использованием иллюстративного ЕрСАМ-нацеленного триспецифического белка, причем будут оцениваться такие вторичные конечные точки, как доля пациентов с объективным ответом (RR), результаты лечения по оценке пациента (PRO), выживаемость без прогрессирования (PFS), продолжительность выживания без прогрессирования, время до прогрессирования заболевания (TTP), общая выживаемость, связанное с состоянием здоровья качество жизни, число участников с общей выживаемостью, продолжительность ответа, время до развития ответа, число участников с ответом и время до начала роста опухоли и т. д.

ТАБЛИЦА ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЕЙ

| ОПИСАНИЕ | ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ |
|--|---|
| ПСМА-нацеленное пролекарство C1872 (SEQ ID NO: 43) | EVQLVESGGGLVQPGNSLRRLSCAASGFTFSKFGMS WVRQGGGGGLDGNEEPGGLEWVSSISGSGRDTLY ADSVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTAVYY CTIGGSLSVSSQGTLVTVSSGGGGKPLGLQARVVG GGGT QTVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCASSTGAVTSGNYPN WVQQKPGQAPRGLIGGTKFLVPGTPARFSGSLLGG KAALTLSGVQPEDEAEYYCTLWYSNRWVFGGGTK LTVLGGGGSGGGGSGGGGSEVQLVESGGGLVQPG GSLKLSCAASGFTFNKYAINWVRQAPGKGLEWVA RIRSKYNNYATYYADQVKDRFTISRDDSKNTAYLQ MNLKTEDTAVYYCVRHANFGNSYISYWAYWGQ GTLTVTVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSL TLSCAASRFMISEYHMHVVRQAPGKGLEWVSTINP AGTTDYAESVKGRFTISRDNAKNTLYLQMNSLKPE DTAVYYCDSYGYRGQGTQVTVSSHHHHHH |
| ПСМА-нацеленное нерасщепляемое пролекарство C1873 (SEQ ID NO: 44) | EVQLVESGGGLVQPGNSLRRLSCAASGFTFSKFGMS WVRQGGGGGLDGNEEPGGLEWVSSISGSGRDTL YADSVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTAVY YCTIGGSLSVSSQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGV VGGGGT QTVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCASSTGAVTSGNYPN WVQQKPGQAPRGLIGGTKFLVPGTPARFSGSLLGG KAALTLSGVQPEDEAEYYCTLWYSNRWVFGGGTK LTVLGGGGSGGGGSGGGGSEVQLVESGGGLVQPG GSLKLSCAASGFTFNKYAINWVRQAPGKGLEWVA RIRSKYNNYATYYADQVKDRFTISRDDSKNTAYLQ MNLKTEDTAVYYCVRHANFGNSYISYWAYWGQ GTLTVTVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSL TLSCAASRFMISEYHMHVVRQAPGKGLEWVSTINP AGTTDYAESVKGRFTISRDNAKNTLYLQMNSLKPE DTAVYYCDSYGYRGQGTQVTVSSHHHHHH |

| ОПИСАНИЕ | ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ |
|---|--|
| PSMA-нацеленное активное лекарственное средство C1875 (SEQ ID NO: 45) | VVGGGGTQTVVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCASSTGA VTSGNYPNWVQQKPGQAPRGLIGGTKFLVPGTPAR FSGSLLGGKAALTLSGVQPEDEAEYYCTLWYSNR WVFGGGTKLTVLGGGGSGGGGSGGGGSEVQLVES GGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNKYAINWVRQAPG KGLEWVARIRSKYNNYATYYADQVKDRFTISRDDS KNTAYLQMNLKTEDTAVYYCVRHANFGNSYISY WAYWGQGTTLTVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGL VQPGGSLTLSCAASRFMISEYHMHWVRQAPGKGLE WVSTINPAGTTDYAESVKGRFTISRDNANTLYLQ MNSLKPEDTAVYYCDSYGYRGQGTQVTVSSHHHH HH |
| EGFR (G8)-нацеленное пролекарство C1486 (SEQ ID NO: 46) | EVQLVESGGGLVQPGNSLRLSCAASGFTFSKFGMS WVRQGGGGGLDGNEEPGGLEWVSSISGSGRDTL YADSVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTAVY YCTIGGSLSVSSQGTTLTVSSGGGGKPLGLQARVV GGGGT QTVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCASSTGAVTSGNYPN WVQQKPGQAPRGLIGGTKFLVPGTPARFSGSLLGG KAALTLSGVQPEDEAEYYCTLWYSNRWVFGGGTK LTVLGGGGSGGGGSGGGGSEVQLVESGGGLVQPG GSLKLSCAASGFTFNKYAINWVRQAPGKGLEWVA RIRSKYNNYATYYADQVKDRFTISRDDSKNTAYLQ MNNLKTEDTAVYYCVRHANFGNSYISYWAYWGQ GTLTVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSL TLSCAASGRTFSSYAMGWFRQAPGKEREFVAINW ASGSTYYADSVKGRFTISRDNANTLYLQMNSLRA EDTAVYYCAAGYQINSGNYNFKDYEYDYWGQGTL VTVSSHHHHHH |
| EGFR (G8)-нацеленное нерасщепляемое пролекарство C1756 (SEQ ID NO: 47) | EVQLVESGGGLVQPGNSLRLSCAASGFTFSKFGMS WVRQGGGGGLDGNEEPGGLEWVSSISGSGRDTL YADSVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTAVY YCTIGGSLSVSSQGTTLTVSSGGGGSGGGGSGGV VGGGGT |

| ОПИСАНИЕ | ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ |
|---|--|
| | QTVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCASSTGAVTSGNYPN WVQKPGQAPRGLIGGTKFLVPGTPARFSGSLLGG KAALTLSGVQPEDEAEYYCTLWYSNRWVFGGGTK LTVLGGGGSGGGGSGGGGSEVQLVESGGGLVQPG GSLKLSCAASGFTFNKYAINWVRQAPGKGLEWVA RIRSKYNNYATYYADQVKDRFTISRDDSKNTAYLQ MNNLKTEDTAVYYCVRHANFGNSYISYWAYWGQ GTLVTVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSL TLSCAASGRTFSSYAMGWFRQAPGKEREVVAINW ASGSTYYADSVKGRFTISRDNKNTLYLQMNSLRA EDTAVYYCAAGYQINSGNYNFKDYEYDYWGQGTL VTVSSHHHHHH |
| EGFR (G8)-нацеленное активное лекарственное средство C1300 (SEQ ID NO: 48) | VVGGGGT QTVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCASSTGA VTSNGNPNWVQKPGQAPRGLIGGTKFLVPGTPAR FSGSLLGGKAALTLSGVQPEDEAEYYCTLWYSNR WVFGGGTKLTVLGGGGSGGGGSGGGGSEVQLVES GGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNKYAINWVRQAPG KGLEWVARIRSKYNNYATYYADQVKDRFTISRDDS KNTAYLQMNNLKTEDTAVYYCVRHANFGNSYISY WAYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGL VQPGGSLTLSCAASGRTFSSYAMGWFRQAPGKERE FVVAINWASGSTYYADSVKGRFTISRDNKNTLYL QMNSLRAEDTAVYYCAAGYQINSGNYNFKDYEYD YWGQGTLVTVSSHHHHHH |
| GFP TriTAC C646 (SEQ ID NO: 49) | QVQLVESGGALVQPGGSLRLSCAASGFPVNRYSMR WYRQAPGKEREWVAGMSSAGDRSSYEDSVKGRFT ISRDDARNTVYLQMNSLKPEDTAVYYCNCNVNGFE YWGQGTQVTVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGLVQ PGNSLRLSCAASGFTFSKFGMSWVRQAPGKGLEW VSSISGSGRDTLYADSVKGRFTISRDNKNTLYLQM NSLRPEDTAVYYCTIGGSLVSSQGTLVTVSSGGGG SGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFN KYAINWVRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYYAD QVKDRFTISRDDSKNTAYLQMNNLKTEDTAVYYC |

| ОПИСАНИЕ | ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ |
|---|---|
| | VRHANFGNSYISYWAYWGQGLTVTVSSGGGGSGG GGGGGGSQTVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCASSTG AVTSGNYPNWVQQKPGQAPRGLIGGTKFLVPGTPA RFSGSLGGKAALTLSGVQPEDEAEYYCTLWYSNR WVFGGGTKLTVLHHHHHH |
| Иллюстративная маскирующая последовательность (SEQ ID NO: 50) | GGGGGLDGNEEPGG |
| Иллюстративная последовательность нерасщепляемого линкера, содержащая сайт расщепления протеазой (SEQ ID NO: 51) | GGGGSGGGGSGGVVGGGGT |
| PSMA-нацеленное немаскируемое нерасщепляемое пролекарство C1874 (SEQ ID NO: 52) | EVQLVESGGGLVQPGNSLRRLSCAASGFTFSKFGMS WVRQAPGKGLEWVSSISGSRDTLYADSVKGRFTI SRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTAVYYCTIGGSLSVSS QGTLTVTVSSGGGGSGGGGSGGVVGGGGTQTVVTQ EPSLTVSPGGTVTLTCASSTGAVTSGNYPNWVQQK PGQAPRGLIGGTKFLVPGTPARFSGSLLGGKAALTL SGVQPEDEAEYYCTLWYSNRWVFGGGTKLTVLGG GGGGGGGSGGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLKLSC AASGFTFNKYAINWVRQAPGKGLEWVARIRSKYN NYATYYADQVKDRFTISRDDSKNTAYLQMNNLKT EDTAVYYCVRHANFGNSYISYWAYWGQGLTVTVS SGGGGSGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLTLSCAAS RFMISEYHMHWVRQAPGKGLEWVSTINPAGTTDY AESVKGRFTISRDNANTLYLQMNSLKPEDTAVYY CDSYGYRGQGTQVTVSSHHHHHH |
| Иллюстративный расщепляемый линкер (SEQ ID NO: 53) | GGGGKPLGLQARVVGGGGT |

| ОПИСАНИЕ | ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ |
|--|--|
| Иллюстративное sdAb к альбумину (SEQ ID NO: 54) | EVQLVESGGGLVQPGNSLRRLSCAASGFTFSKFGMS WVRQGGGGGLDGNEEPGGLEWVSSISGSGRDTL YADSVKGRFTISRDNAAKTTLYLQMNSLRPEDTAVY YCTIGGSLSVSSQGTLVTVSSGGGGKPLGLQARVV GGGGT |
| Иллюстративное sdAb к мишени (к EGFR) (SEQ ID NO: 55) | EVQLVESGGGLVQPGGSLTLSCAASGRTFSSYAMG WFRQAPGKEREVVAINWASGSTYYADSVKGRFTI SRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAAGYQINS GNYNFKDYEYDYWGQGLVTVSS |
| Иллюстративный CD3-связывающий scFv (SEQ ID NO: 56) | QTVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCASSTGAVTSGNYPN WVQKPGQAPRGLIGGTKFLVPGTPARFSGSLLGG KAALTLSGVQPEDEAEYYCTLWYSNRWVFGGGTK LTVLGGGGSGGGGSGGGGSEVQLVESGGGLVQPG GSLKLSCAASGFTFNKYAINWVRQAPGKGLEWVA RIRSKYNNYATYYADQVKDRFTISRDDSKNTAYLQ MNNLKTEDTAVYYCVRHANFGNSYISYWAYWGQ GTLVTVSS |
| Иллюстративное sdAb к мишени (к PSMA) (SEQ ID NO: 57) | EVQLVESGGGLVQPGGSLTLSCAASRFMISEYHMH WVRQAPGKGLEWVSTINPAGTTDYAESVKGRFTIS RDNAAKNTLYLQMNSLKPEDTAVYYCDSYGYRGQG TQVTVSS |
| Иллюстративное sdAb к мишени (к PSMA) (SEQ ID NO: 63) | EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASRFMISEYHMH WVRQAPGKGLEWVSDINPAGTTDYAESVKGRFTIS RDNAAKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCDSYGYRGQ GTLVTVSS |
| Иллюстративное sdAb к мишени (к PSMA) (SEQ ID NO: 64) | EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASRFMISEYHMH WVRQAPGKGLEWVSTINPAGTTDYAESVKGRFTIS RDNAAKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCDSYGYRGQ GTLVTVSS |
| Иллюстративное sdAb к мишени (к PSMA) (SEQ ID NO: 65) | EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASRFMISEYSMH WVRQAPGKGLEWVSTINPAKTTDYAESVKGRFTIS RDNAAKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCDSYGYRGQ GTLVTVSS |

| ОПИСАНИЕ | ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ |
|--|---|
| Иллюстративное sdAb к мишени (к PSMA) (SEQ ID NO: 66) | EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASRFMISPYSMH WVRQAPGKGLEWVSTINPAGTTDYAESVKGRFTIS RDNAKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCDGYGYRGQ GTLVTVSS |
| Иллюстративное sdAb к мишени (к PSMA) (SEQ ID NO: 67) | EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASRFMISEYSMH WVRQAPGKGLEWVSTINPAGQTDYAESVKGRFTIS RDNAKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCDGYGYRGQ GTLVTVSS |
| Иллюстративное sdAb к мишени (к PSMA) (SEQ ID NO: 68) | EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASRFMISEYSMH WVRQAPGKGLEWVSTINPAGTTDYAEYVKGRFTIS RDNAKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCDGYGYRGQ GTLVTVSS |
| Иллюстративное sdAb к мишени (к PSMA) (SEQ ID NO: 69) | EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASRFMISEYHMH WVRQAPGKGLEWVSDINPAKTTDYAESVKGRFTIS RDNAKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCDSYGYRGQ GTLVTVSS |
| Иллюстративное sdAb к мишени (к PSMA) (SEQ ID NO: 70) | EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASRFMISPYHMH WVRQAPGKGLEWVSDINPAGTTDYAESVKGRFTIS RDNAKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCDSYGYRGQ GTLVTVSS |
| Иллюстративное sdAb к мишени (к PSMA) (SEQ ID NO: 71) | EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASRFMISEYHMH WVRQAPGKGLEWVSDINPAGQTDYAESVKGRFTIS RDNAKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCDSYGYRGQ GTLVTVSS |
| Иллюстративное sdAb к мишени (к PSMA) (SEQ ID NO: 72) | EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASRFMISEYHMH WVRQAPGKGLEWVSDINPAGTTDYAEYVKGRFTIS RDNAKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCDSYGYRGQ GTLVTVSS |
| Иллюстративное sdAb к мишени (к PSMA) (SEQ ID NO: 73) | EVQLVESGGGLVQPGGSLTLSCAASRFMISEYHMH WVRQAPGKGLEWVSDINPAGTTDYAESVKGRFTIS RDNAKNTLYLQMNSLKPEDTAVYYCDSYGYRGQG TQVTVSS |

| ОПИСАНИЕ | ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ |
|--|--|
| Иллюстративный CD3- связывающий scFv (SEQ ID NO: 74) | EVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNKYAIN WVRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYYADQVKD RFTISRDDSKNTAYLQMNNLKTEDTAVYYCVRHA NFGNSYISYWAYWGQGLTVTVSSGGGGSGGGGSG GGGSQTVVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCASSTGAVTSG NYPNWVQQKPGQAPRGLIGGTKFLVPGTPARFSGS LLGGKAALTLSGVQPEDEAEYYCTLWYSNRWVFG GGTKLTVL |
| Иллюстративный CD3- связывающий scFv (SEQ ID NO: 75) | EVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFENKYAMN WVRQAPGKGLEWVARIRSKYNKYATYYADSVKD RFTISRDDSKNTAYLQMNNLKTEDTAVYYCVRHG NFGNSYISYWAYWGQGLTVTVSSGGGGSGGGGSG GGGSQTVVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSFGAVTSG NYPNWVQQKPGQAPRGLIGGTKFLAPGTPARFSGS LLGGKAALTLSGVQPEDEAEYYCVLWYDNRWVFG GGTKLTVL |
| Иллюстративный CD3- связывающий scFv (SEQ ID NO: 76) | EVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNKYAMN WVRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYYADSVKD RFTISRDDSKNTAYLQMNNLKTEDTAVYYCVRHG NFGNSHISYWAYWGQGLTVTVSSGGGGSGGGGSG GGGSQTVVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGYVTSG NYPNWVQQKPGQAPRGLIGGTSFLAPGTPARFSGS LLGGKAALTLSGVQPEDEAEYYCVLWYSNRWIFG GGTKLTVL |
| Иллюстративный CD3- связывающий scFv (SEQ ID NO: 77) | EVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFMFNKYAM NWVRQAPGKGLEWVARIRSKSNKYATYYADSVKD RFTISRDDSKNTAYLQMNNLKTEDTAVYYCVRHG NFGNSYISYWATWGQGLTVTVSSGGGGSGGGGSG GGGSQTVVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSFGAVTSG NYPNWVQQKPGQAPRGLIGGTKLLAPGTPARFSGS LLGGKAALTLSGVQPEDEAEYYCVLWYSNSWVFG GGTKLTVL |
| Иллюстративный CD3- связывающий scFv | EVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNKYAMN WVRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYYKDSVKD |

| ОПИСАНИЕ | ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ |
|--|---|
| (SEQ ID NO: 78) | RFTISRDDSKNTAYLQMNNLKTEDTAVYYCVRHG NFGNSPISYWAYWGQGLVTVSSGGGGSGGGGSG GGGSQTVVTQEPLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVVS GNYPNWVQQKPGQAPRGLIGGTEFLAPGTPARFSG SLLGGKAALTLSGVQPEDEAEYYCVLWYSNRWVF GGGTKLTVL |
| Иллюстративный CD3- связывающий scFv (SEQ ID NO: 79) | EVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTYNKYAM NWVRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYYADEVK DRFTISRDDSKNTAYLQMNNLKTEDTAVYYCVRH GNFGNSPISYWAYWGQGLVTVSSGGGGSGGGGS GGGGSQTVVTQEPLTVSPGGTVTLTCGSSKGAVT SGNYPNWVQQKPGQAPRGLIGGKELAPGTPARFS GSLGGKAALTLSGVQPEDEAEYYCTLWYSNRWV FGGGTKLTVL |
| Иллюстративный CD3- связывающий scFv (SEQ ID NO: 80) | EVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGNTFNKYAM NWVRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYETYYADSVK DRFTISRDDSKNTAYLQMNNLKTEDTAVYYCVRHT NFGNSYISYWAYWGQGLVTVSSGGGGSGGGGSG GGGSQTVVTQEPLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTSG YYPNWVQQKPGQAPRGLIGGTYFLAPGTPARFSGS LLGGKAALTLSGVQPEDEAEYYCVLWYSNRWVFG GGTKLTVL |
| Иллюстративный CD3- связывающий scFv (SEQ ID NO: 81) | EVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNKYAMN WVRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYYADAVKD RFTISRDDSKNTAYLQMNNLKTEDTAVYYCVRHG NFGNSQISYWAYWGQGLVTVSSGGGGSGGGGSG GGGSQTVVTQEPLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTD GNYPNWVQQKPGQAPRGLIGGIKFLAPGTPARFSG SLLGGKAALTLSGVQPEDEAEYYCVLWYSNRWVF GGGTKLTVL |
| Иллюстративный CD3- связывающий scFv (SEQ ID NO: 82) | EVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNKYAVN WVRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYYADSVKD RFTISRDDSKNTAYLQMNNLKTEDTAVYYCVRHG NFGNSYISYWAYWGQGLVTVSSGGGGSGGGGSG |

| ОПИСАНИЕ | ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ |
|--|---|
| | GGGSQTVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGESTGAVTSG NYPNWVQQKPGQAPRGLIGGTKILAPGTPARFSGSL LGGKAALTLSGVQPEDEAEYYCVLWYSNRWVFGG GTKLTVL |
| Иллюстративный CD3- связывающий scFv (SEQ ID NO: 83) | EVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNKYPMN WVRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYYADSVKD RFTISRDDSKNTAYLQMNNLKNEDTAVYYCVRHG NFNNSYISYWAYWGQGLVTVSSGGGGSGGGGSG GGGSQTVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTK GNYPNWVQQKPGQAPRGLIGGTKMLAPGTPARFS GSLGGKAALTLSGVQPEDEAEYYCALWYSNRWV FGGGTKLTVL |
| Иллюстративный CD3- связывающий scFv (SEQ ID NO: 84) | EVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNKYAMN WVRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYYADEVKD RFTISRDDSKNTAYLQMNNLKTEDTAVYYCVRHG NFGNSPISYWAYWGQGLVTVSSGGGGSGGGGSG GGGSQTVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVVS GNYPNWVQQKPGQAPRGLIGGTEFLAPGTPARFSG SLLGGKAALTLSGVQPEDEAEYYCVLWYSNRWV GGGTKLTVL |
| Иллюстративный CD3- связывающий scFv (SEQ ID NO: 85) | EVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGNTFNKYAM NWVRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYYADSVK DRFTISRDDSKNTAYLQMNNLKTEDTAVYYCVRH GNFGDSYISYWAYWGQGLVTVSSGGGGSGGGGS GGGGSQTVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVT HGNYPNWVQQKPGQAPRGLIGGTKVLAPGTPARFS GSLGGKAALTLSGVQPEDEAEYYCVLWYSNRWV FGGGTKLTVL |
| Иллюстративный CD3- связывающий scFv (SEQ ID NO: 86) | EVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNKYAMN WVRQAPGKGLEWVARIRSGYNNYATYYADSVKD RFTISRDDSKNTAYLQMNNLKTEDTAVYYCVRHG NFGNSYISYWAYWGQGLVTVSSGGGGSGGGGSG GGGSQTVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSYTGAVTS GNYPNWVQQKPGQAPRGLIGGTKFNAPGTPARFSG |

| ОПИСАНИЕ | ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ |
|--|--|
| | SLLGGKAALTLSGVQPEDEAEYYCVLWYANRWVF GGGTKLTVL |
| Иллюстративный CD3- связывающий scFv (SEQ ID NO: 87) | EVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFENKYYAMN WVRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYETYYADSVKDR FTISRDDSKNTAYLQMNNLKTEDTAVYYCVRHGNF GNSLISYWAYWGQGLVTVSSGGGGSGGGGSGGG GSQTVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSSGAVTSGNY PNWVQQKPGQAPRGLIGGTKFGAPGTPARFSGSLL GGKAALTLSGVQPEDEAEYYCVLWYSNRWVFGGG TKLTVL |
| Иллюстративный CD3- связывающий scFv (SEQ ID NO: 88) | EVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNKYAMN WVRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYYADSVKD RFTISRDDSKNTAYLQMNNLKTEDTAVYYCVRHG NFGNSYISYWAYWGQGLVTVSSGGGGSGGGGSG GGGSQTVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTSG NYPNWVQQKPGQAPRGLIGGTKFLAPGTPARFSGS LLGGKAALTLSGVQPEDEAEYYCVLWYSNRWVFG GGTKLTVL |
| Иллюстративный CD3- связывающий scFv (SEQ ID NO: 89) | EVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNKYALN WVRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATEYADSVKDR FTISRDDSKNTAYLQMNNLKTEDTAVYYCVRHGNF GNSPISYWAYWGQGLVTVSSGGGGSGGGGSGGG GSQTVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTSGNY PNWVQQKPGQAPRGLIGGTNFLAPGTPERFSGSLLG GKAALTLSGVQPEDEAEYYCVLWYSNRWAFGGGT KLTVL |
| Иллюстративный CD3- связывающий scFv (SEQ ID NO: 90) | EVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNEYAMN WVRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYYADDVKD RFTISRDDSKNTAYLQMNNLKTEDTAVYYCVRHG NFGNSGISYWAYWGQGLVTVSSGGGGSGGGGSG GGGSQTVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTV GNYPNWVQQKPGQAPRGLIGGTEFLAPGTPARFSG SLLGGKAALTLSGVQPEDEAEYYCVLWYSNRWVF GGGTKLTVL |

| ОПИСАНИЕ | ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ |
|---|---|
| Иллюстративная мишень- связывающая (BCMA) (SEQ ID NO: 91) | EVQLVESGGGLVQPGRSLTSCAASTNIFSISPMGW YRQAPGKQRELVA AIHGFSTLYADSVKGRFTISRDN AKNSIYLQMNSLRPEDTALYYCNKVPWGDYHPRN VYWGQGTQVTVSS |
| Иллюстративная мишень- связывающая (BCMA) (SEQ ID NO: 92) | EVQLVESGGGLVQPGRSLTSCAASTDIFSISPMGW YRQAPGKQRELVA AIHGGSTLYADSVKGRFTISRDN NAKNSIYLQMNSLRPEDTALYYCNKVPWGDYHPRN NVAWGQGTQVTVSS |
| Иллюстративная мишень- связывающая (BCMA) (SEQ ID NO: 93) | EVQLVESGGGLVQPGRSLTSCAASTNDFSISPMG WYRQAPGKQRELVA AIHGGSTLYADSVKGRFTISRDN AKNSIYLQMNSLRPEDTALYYCNKVPWGDYHP RNVAWGQGTQVTVSS |
| Иллюстративная мишень- связывающая (BCMA) (SEQ ID NO: 94) | EVQLVESGGGLVQPGRSLTSCAASTNIFSKSPMG WYRQAPGKQRELVA AIHGKSTLYADSVKGRFTISRDN AKNSIYLQMNSLRPEDTALYYCNKVPWGDYHP RNVVWGQGTQVTVSS |
| Иллюстративная мишень- связывающая (BCMA) (SEQ ID NO: 95) | EVQLVESGGGLVQPGRSLTSCAASTNDFSISPMG WYRQAPGKQRELVA AIHGKSTLYADSVKGRFTISRDN AKNSIYLQMNSLRPEDTALYYCNKVPWGDYHP RNVKWGQGTQVTVSS |
| Иллюстративная мишень- связывающая (BCMA) (SEQ ID NO: 96) | EVQLVESGGGLVQPGRSLTSCAASTNQFSISPMG WYRQAPGKQRELVA AIHGKSTLYADSVKGRFTISRDN AKNSIYLQMNSLRPEDTALYYCNKVPWGDYHP RNVVWGQGTQVTVSS |
| Иллюстративная мишень- связывающая (BCMA) (SEQ ID NO: 97) | EVQLVESGGGLVQPGRSLTSCAASTNIFSSSPMGW YRQAPGKQRELVA AINGFSTLYADSVKGRFTISRDN AKNSIYLQMNSLRPEDTALYYCNKVPWGDYHPRN VHWGQGTQVTVSS |
| Иллюстративная мишень- связывающая (BCMA) (SEQ ID NO: 98) | EVQLVESGGGLVQPGRSLTSCAASTNIFSSSPMGW YRQAPGKQRELVA AIHGFSTLYADSVKGRFTISRDN AKNSIYLQMNSLRPEDTALYYCNKVPWGDYHPRN VYWGQGTQVTVSS |

| ОПИСАНИЕ | ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ |
|--|--|
| Иллюстративная мишень- связывающая (BCMA) (SEQ ID NO: 99) | EVQLVESGGGLVQPGRSLTSCAASTNIFSTSPMGW YRQAPGKQRELVA AIHGFQ TLYADSVKGRFTISR D NAKNSIYLQMNSLRPEDTALYYCNKVPWGDYHPR NVVWGQGTQVTVSS |
| Иллюстративная мишень- связывающая (BCMA) (SEQ ID NO: 100) | EVQLVESGGGLVQPGRSLTSCAASTNIFSRSPMGW YRQAPGKQRELVA AIHGFETLYADSVKGRFTISR D NAKNSIYLQMNSLRPEDTALYYCNKVPWGDYHPR NVLWGQGTQVTVSS |
| Иллюстративная мишень- связывающая (BCMA) (SEQ ID NO: 101) | EVQLVESGGGLVQPGRSLTSCAASTNIFSESPMGW YRQAPGKQRELVA AIHGF T TLYADSVKGRFTISR D NAKNSIYLQMNSLRPEDTALYYCNKVPWGDYHPR NVTWGQGTQVTVSS |
| Иллюстративная мишень- связывающая (BCMA) (SEQ ID NO: 102) | EVQLVESGGGLVQPGRSLTSCAASTNIFSDSPMG WYRQAPGKQRELVA AIHGFSTLYADSVKGRFTISR DNAKNSIYLQMNSLRPEDTALYYCNKVPWGDYHP RNVAWGQGTQVTVSS |
| Иллюстративная мишень- связывающая (BCMA) (SEQ ID NO: 103) | EVQLVESGGGLVQPGRSLTSCAASTNIFSNSPMG WYRQAPGKQRELVA AIHGGSTLYADSVKGRFTISR DNAKNSIYLQMNSLRPEDTALYYCNKVPWGDYHP RNVHWGQGTQVTVSS |
| Иллюстративная мишень- связывающая (BCMA) (SEQ ID NO: 104) | EVQLVESGGGLVQPGRSLTSCAASTNIFSNSPMG WYRQAPGKQRELVA AIHGRSTLYADSVKGRFTISR DNAKNSIYLQMNSLRPEDTALYYCNKVPWGDYHP RNVMWGQGTQVTVSS |
| Иллюстративная мишень- связывающая (BCMA) (SEQ ID NO: 105) | EVQLVESGGGLVQPGRSLTSCAASTNIFSNSPMG WYRQAPGKQRELVA AIHG P STLYADSVKGRFTISR DNAKNSIYLQMNSLRPEDTALYYCNKVPWGDYHP RNVTWGQGTQVTVSS |
| Иллюстративная мишень- связывающая (BCMA) (SEQ ID NO: 106) | EVQLVESGGGLVQPGRSLTSCAASTNIFSNSPMG WYRQAPGKQRELVA AIHGDSTLYADSVKGRFTISR DNAKNSIYLQMNSLRPEDTALYYCNKVPWGDYHP RNVRWGQGTQVTVSS |

| ОПИСАНИЕ | ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ |
|--|---|
| Иллюстративная мишень- связывающая (BCMA) (SEQ ID NO: 107) | EVQLVESGGGLVQPGRSLTLSCAASTNIFSRSPMGW YRQAPGKQRELVA AIHG DSTLYADSVKGRFTISR NAKNSIYLQMNSLRPEDTALYYCNKVPWGDYHPR NVTWGQGTQVTVSS |
| Иллюстративная мишень- связывающая (BCMA) (SEQ ID NO: 108) | EVQLVESGGGLVQPGRSLTLSCAASTNIFSKSPMG WYRQAPGKQRELVA AIHG QSTLYADSVKGRFTISR DNAKNSIYLQMNSLRPEDTALYYCNKVPWGDYHP RNVTWGQGTQVTVSS |
| Иллюстративная мишень- связывающая (BCMA) (SEQ ID NO: 109) | EVQLVESGGGLVQPGRSLTLSCAASTNIFSSSPMGW YRQAPGKQRELVA AIHG HSTLYADSVKGRFTISR NAKNSIYLQMNSLRPEDTALYYCNKVPWGDYHPR NVTWGQGTQVTVSS |
| Иллюстративная мишень- связывающая (BCMA) (SEQ ID NO: 110) | EVQLVESGGGLVQPGRSLTLSCAASTNIFSSSPMGW YRQAPGKQRELVA AIHG ESTLYADSVKGRFTISR NAKNSIYLQMNSLRPEDTALYYCNKVPWGDYHPR KVYWGQGTQVTVSS |
| Иллюстративная мишень- связывающая (BCMA) (SEQ ID NO: 111) | EVQLVESGGGLVQPGRSLTLSCAASTNIFSRSPMGW YRQAPGKQRELVA AIHG NSTLYADSVKGRFTISR NAKNSIYLQMNSLRPEDTALYYCNKVPWGIYHPRN VYWGQGTQVTVSS |
| Иллюстративная мишень- связывающая (BCMA) (SEQ ID NO: 112) | EVQLVESGGGLVQPGRSLTLSCAASTNIFSESPMGW YRQAPGKQRELVA AIHG NSTLYADSVKGRFTISR NAKNSIYLQMNSLRPEDTALYYCNKVPWGTYHPR NVYWGQGTQVTVSS |
| Иллюстративная мишень- связывающая (BCMA) (SEQ ID NO: 113) | EVQLVESGGGLVQPGRSLTLSCAASTNIFSVSPMG WYRQAPGKQRELVA AIHG NSTLYADSVKGRFTISR DNAKNSIYLQMNSLRPEDTALYYCNKVPWGKYHP RNVYWGQGTQVTVSS |
| Иллюстративная мишень- связывающая (BCMA) (SEQ ID NO: 114) | EVQLVESGGGLVQPGRSLTLSCAASTNIFSVSPMG WYRQAPGKQRELVA AIHG NSTLYADSVKGRFTISR DNAKNSIYLQMNSLRPEDTALYYCNKVPWGDYHP RNVYWGQGTQVTVSS |

| ОПИСАНИЕ | ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ |
|--|--|
| Иллюстративная мишень- связывающая (BCMA) (SEQ ID NO: 115) | EVQLVESGGGLVQPGRSLTSCAASTNIFSKSPMG WYRQAPGKQRELVAAIHGNSTLYADSVKGRFTISR DNAKNSIYLQMNSLRPEDTALYYCNKVPWGDYHP REVYWGQGTQVTVSS |
| Иллюстративная мишень- связывающая (BCMA) (SEQ ID NO: 116) | EVQLVESGGGLVQPGRSLTSCAASTNIFSDSPMG WYRQAPGKQRELVAAIHGTSTLYADSVKGRFTISR DNAKNSIYLQMNSLRPEDTALYYCNKVPWGDYHP RNVYWGQGTQVTVSS |
| Иллюстративная мишень- связывающая (BCMA) (SEQ ID NO: 117) | EVQLVESGGGLVQPGRSLTSCAASTNIFSRSPMGW YRQAPGKQRELVAAIHGTSTLYADSVKGRFTISR DNAKNSIYLQMNSLRPEDTALYYCNKVPWGKYHPR NVYWGQGTQVTVSS |
| Иллюстративная мишень- связывающая (BCMA) (SEQ ID NO: 118) | EVQLVESGGGLVQPGRSLTSCAASTNIFSHSPMG WYRQAPGKQRELVAAIHGTSTLYADSVKGRFTISR DNAKNSIYLQMNSLRPEDTALYYCNKVPWGRYHP RNVYWGQGTQVTVSS |
| Иллюстративная мишень- связывающая (BCMA) (SEQ ID NO: 119) | EVQLVESGGGLVQPGRSLTSCAASTNIFSTSPMGW YRQAPGKQRELVAAIHGTSTLYADSVKGRFTISR DNAKNSIYLQMNSLRPEDTALYYCNKVPWGDYHPG NVYWGQGTQVTVSS |
| Иллюстративная мишень- связывающая (BCMA) (SEQ ID NO: 120) | EVQLVESGGGLVQPGRSLTSCAASTNIFSTSPMGW YRQAPGKQRELVAAIHGTSTLYADSVKGRFTISR DNAKNSIYLQMNSLRPEDTALYYCNKVPWGDYHPR NVQWGQGTQVTVSS |
| Иллюстративная мишень- связывающая (BCMA) (SEQ ID NO: 121) | EVQLVESGGGLVQPGRSLTSCAASTNIFSLSPMGW YRQAPGKQRELVAAIHGDSTLYADSVKGRFTISR DNAKNSIYLQMNSLRPEDTALYYCNKVPWGDYHPR NVYWGQGTQVTVSS |
| Иллюстративная мишень- связывающая (BCMA) (SEQ ID NO: 122) | EVQLVESGGGLVQPGRSLTSCAASTNIFSIISPGGW YRQAPGKQRELVAAIHGSSTLYADSVKGRFTISR DNAKNSIYLQMNSLRPEDTALYYCNKVPWGDYHPR VYWGQGTQVTVSS |

| ОПИСАНИЕ | ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ |
|--|---|
| Иллюстративная мишень- связывающая (BCMA) (SEQ ID NO: 123) | EVQLVESGGGLVQPGRSLTSCAASTNHF SISPMG WYRQAPGKQRELVA AIHGSSTLYADSVKGRFTISR DNAKNSIYLQMNSLRPEDTALYYCNKVPWGDYHP RVVYWGQGTQVTVSS |
| Иллюстративная мишень- связывающая (BCMA) (SEQ ID NO: 124) | EVQLVESGGGLVQPGRSLTSCAASTNIF SASPMG WYRQAPGKQRELVA AIHGSSTLYADSVKGRFTISR DNAKNSIYLQMNSLRPEDTALYYCNKVPWGDYHP RNVN WGQGTQVTVSS |
| Иллюстративная мишень- связывающая (BCMA) (SEQ ID NO: 125) | EVQLVESGGGLVQPGRSLTSCAASTNIF SASPMG WYRQAPGKQRELVA AIHGSSTLYADSVKGRFTISR DNAKNSIYLQMNSLRPEDTALYYCNKVPWGRYHP RNVYWGQGTQVTVSS |
| Иллюстративная мишень- связывающая (BCMA) (SEQ ID NO: 126) | EVQLVESGGGLVQPGRSLTSCAASTNISSISPMGW YRQAPGKQRELVA AIHGTSTLYADSVKGRFTISR DNAKNSIYLQMNSLRPEDTALYYCNKVPWGDYHPG NVYWGQGTQVTVSS |
| Иллюстративная мишень- связывающая (BCMA) (SEQ ID NO: 127) | EVQLVESGGGLVQPGRSLTSCAASTNIESISPMGW YRQAPGKQRELVA AIHGTSTLYADSVKGRFTISR DNAKNSIYLQMNSLRPEDTALYYCNKVPWGDYHPG NVYWGQGTQVTVSS |
| Иллюстративная мишень- связывающая (BCMA) (SEQ ID NO: 128) | EVQLVESGGGLVQPGRSLTSCAASTNIF SISPYGW YRQAPGKQRELVA AIHGTSTLYADSVKGRFTISR DNAKNSIYLQMNSLRPEDTALYYCNKVPWGDYHPG NVYWGQGTQVTVSS |
| Иллюстративная мишень- связывающая (BCMA) (SEQ ID NO: 129) | EVQLVESGGGLVQPGRSLTSCAASTNIASISPMGW YRQAPGKQRELVA AIHGTSTLYADSVKGRFTISR DNAKNSIYLQMNSLRPEDTALYYCNKVPWGDYHPG NVYWGQGTQVTVSS |
| Иллюстративная мишень- связывающая (BCMA) (SEQ ID NO: 130) | EVQLVESGGGLVQPGRSLTSCAASTNIASISPMGW YRQAPGKQRELVA AIHGKSTLYADSVKGRFTISR DNAKNSIYLQMNSLRPEDTALYYCNKVPWGDYHPG NVYWGQGTQVTVSS |

| ОПИСАНИЕ | ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ |
|--|---|
| Иллюстративная мишень- связывающая (BCMA) (SEQ ID NO: 131) | EVQLVESGGGLVQPGRSLTSCAASTNIASISPMGW YRQAPGKQRELVAAIHGSSTLYADSVKGRFTISRDN AKNSIYLQMNSLRPEDTALYYCNKVPWGDYHPGN VYWGQGTQVTVSS |
| Иллюстративная мишень- связывающая (BCMA) (SEQ ID NO: 132) | EVQLVESGGGLVQPGRSLTSCAASTNITSISPMGW YRQAPGKQRELVAAIHGDSTLYADSVKGRFTISRDN NAKNSIYLQMNSLRPEDTALYYCNKVPWGDYHPG NVYWGQGTQVTVSS |
| Иллюстративная мишень- связывающая (BCMA) (SEQ ID NO: 133) | EVQLVESGGGLVQPGRSLTSCAASTNIMSISPMGW YRQAPGKQRELVAAIHGNSTLYADSVKGRFTISRDN NAKNSIYLQMNSLRPEDTALYYCNKVPWGDYHPG NVYWGQGTQVTVSS |
| Иллюстративная мишень- связывающая (BCMA) (SEQ ID NO: 134) | EVQLVESGGGLVQPGRSLTSCAASTNITSISPMGW YRQAPGKQRELVAAIHGNSTLYADSVKGRFTISRDN NAKNSIYLQMNSLRPEDTALYYCNKVPWGDYHPG NVYWGQGTQVTVSS |
| Иллюстративная мишень- связывающая (BCMA) (SEQ ID NO: 135) | EVQLVESGGGLVQPGRSLTSCAASTNIVSISPMGW YRQAPGKQRELVAAIHGHSTLYADSVKGRFTISRDN NAKNSIYLQMNSLRPEDTALYYCNKVPWGDYHPG NVYWGQGTQVTVSS |
| Иллюстративная мишень- связывающая (BCMA) (SEQ ID NO: 136) | EVQLVESGGGLVQPGRSLTSCAASTNIVSISPMGW YRQAPGKQRELVAAIHGKSTLYADSVKGRFTISRDN NAKNSIYLQMNSLRPEDTALYYCNKVPWGDYHPG NVYWGQGTQVTVSS |
| Иллюстративная мишень- связывающая (BCMA) (SEQ ID NO: 137) | EVQLVESGGGLVQPGRSLTSCAASTNVVSISPMG WYRQAPGKQRELVAAIHGKSTLYADSVKGRFTISR DNAKNSIYLQMNSLRPEDTALYYCNKVPWGDYHP NNVYWGQGTQVTVSS |
| Иллюстративная мишень- связывающая (BCMA) (SEQ ID NO: 138) | EVQLVESGGGLVQPGRSLTSCAASTNIISISPMGW YRQAPGKQRELVAAIHGASTLYADSVKGRFTISRDN NAKNSIYLQMNSLRPEDTALYYCNKVPWGDYHPG NVYWGQGTQVTVSS |

| ОПИСАНИЕ | ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ |
|--|---|
| Иллюстративная мишень- связывающая (BCMA) (SEQ ID NO: 139) | EVQLVESGGGLVQPGRSLTLSCAASTNIFSITPMGW YRQAPGKQRELVAAIHGASTLYADSVKGRFTISRD NAKNSIYLMNSLRPEDTALYYCNKVPWGDYHPG NVYWGQGTQVTVSS |
| Иллюстративная мишень- связывающая (BCMA) (SEQ ID NO: 140) | EVQLVESGGGLVQPGRSLTLSCAASTNITSISPMGW YRQAPGKQRELVAAIHGFETLYADSVKGRFTISRD NAKNSIYLMNSLRPEDTALYYCNKVPWGDYHPG NVYWGQGTQVTVSS |
| Иллюстративная мишень- связывающая (BCMA) (SEQ ID NO: 141) | EVQLVESGGGLVQPGRSLTLSCAASTNIQISISPMGW YRQAPGKQRELVAAIHGFETLYADSVKGRFTISRD NAKNSIYLMNSLRPEDTALYYCNKVPWGDYHPG NVYWGQGTQVTVSS |
| Иллюстративная мишень- связывающая (BCMA) (SEQ ID NO: 142) | EVQLVESGGGLVQPGRSLTLSCAASTSDFSISPMGW YRQAPGKQRELVAAIHGFETLYADSVKGRFTISRD NAKNSIYLMNSLRPEDTALYYCNKVPWGDYHPG NVYWGQGTQVTVSS |
| Иллюстративная мишень- связывающая (BCMA) (SEQ ID NO: 143) | EVQLVESGGGLVQPGRSLTLSCAASTNIDSISPMGW YRQAPGKQRELVAAIHGFQTLYADSVKGRFTISRD NAKNSIYLMNSLRPEDTALYYCNKVPWGDYHPG NVYWGQGTQVTVSS |
| Иллюстративная мишень- связывающая (BCMA) (SEQ ID NO: 144) | EVQLVESGGGLVQPGRSLTLSCAASTNIMSISPMGW YRQAPGKQRELVAAIHGFSTVYADSVKGRFTISRD NAKNSIYLMNSLRPEDTALYYCNKVPWGDYHPG NVYWGQGTQVTVSS |
| Иллюстративная мишень- связывающая (BCMA) (SEQ ID NO: 145) | EVQLVESGGGLVQPGRSLTLSCAASTNIESISPMGW YRQAPGKQRELVAAIHGFSTLYADSVKGRFTISRDN AKNSIYLMNSLRPEDTALYYCNKVPWGDYHPGN VYWGQGTQVTVSS |
| Иллюстративная мишень- связывающая (BCMA) (SEQ ID NO: 146) | EVQLVESGGGLVQPGRSLTLSCAASTNIFSSSPMGW YRQAPGKQRELVAAIHGFKTLYADSVKGRFTISRD NAKNSIYLMNSLRPEDTARYYCNKVPWGDYHPG NVYWGQGTQVTVSS |

| ОПИСАНИЕ | ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ |
|--|--|
| Иллюстративная мишень- связывающая (BCMA) (SEQ ID NO: 147) | EVQLVESGGGLVQPGRSLTSCAASTNIFSSSPMGW YRQAPGKQRELVAAIHGFSTLYADSVKGRFTISRDN AKNSIYLQMNSLRPEDTALYYCNKVPWGDYHPGN VYWGQGTQVTVSS |
| Иллюстративная мишень- связывающая (BCMA) (SEQ ID NO: 148) | EVQLVESGGGLVQPGRSLTSCAASTNIFSNSPMG WYRQAPGKQRELVAAIHGFSTLYADSVKGRFTISR DNAKNSIYLQMNSLRPEDTALYYCNKVPWGDYHP GNVYWGQGTQVTVSS |
| Иллюстративная мишень- связывающая (BCMA) (SEQ ID NO: 149) | EVQLVESGGGLVQPGRSLTSCAASTNIFSTSPMGW YRQAPGKQRELVAAIHGFSTIYADSVKGRFTISRDN AKNSIYLQMNSLRPEDTALYYCNKVPWGDYHPGN VYWGQGTQVTVSS |
| Иллюстративная мишень- связывающая (BCMA) (SEQ ID NO: 150) | EVQLVESGGGLVQPGRSLTSCAASTNIFSTSPMGW YRQAPGKQRELVAAIHGFSTIYADSVKGRFTISRDN AKNSIYLQMNSLRPEDTALYYCNKVPWGDYHPLN VYWGQGTQVTVSS |
| Иллюстративная мишень- связывающая (BCMA) (SEQ ID NO: 151) | EVQLVESGGGLVQPGRSLTSCVASTNIFSTSPMGW YRQAPGKQRELVAAIHGFSTLYADSVKGRFTISRDN AKNSIYLQMNSLRPEDTALYYCNKVPWGDYHPGN VYWGQGTQVTVSS |
| Иллюстративная мишень- связывающая (BCMA) (SEQ ID NO: 152) | EVQLVESGGGLVQPGRSLTSCAASTNIFSDSPMG WYRQAPGKQRELVAAIHGFSTFYADSVKGRFTISR DNAKNSIYLQMNSLRPEDTALYYCNKVPWGDYHP GNVYWGQGTQVTVSS |
| Иллюстративная мишень- связывающая (BCMA) (SEQ ID NO: 153) | EVQLVESGGGLVQPGRSLTSCAASTNIFSQSPMG WYRQAPGKQRELVAAIHGDSTLYADSVKGRFTISR DNAKNSIYLQMNSLRPEDTALYYCNKVPWGDYHP GNVCWGQGTQVTVSS |
| Иллюстративная мишень- связывающая (BCMA) (SEQ ID NO: 154) | EVQLVESGGGLVQPGRSLTSCAASTNIFSQSPMG WYRQAPGKQRELVAAIHGKSTLYADSVKGRFTISR DNAKNSIYLQMNSLRPEDTALYYCNKVPWGDYHP SNVYWGKGTQVTVSS |

| ОПИСАНИЕ | ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ |
|--|---|
| Иллюстративная мишень- связывающая (BCMA) (SEQ ID NO: 155) | EVQLVESGGGLVQPGRSLTSCAASTNIFSRSPMGW YRQAPGKQRELVA AIHGESTLYADSVKGRFTISR NAKNSIY LQMNSLRPEDTALYYCNKVPWGRYHPG NVYWGQGTQVTVSS |
| Иллюстративная мишень- связывающая (BCMA) (SEQ ID NO: 156) | EVQLVESGGGLVQPGRSLTSCAASTNIFSRSPMGW YRQAPGKQRELVA AIHGISTLYADSVKGRFTISRDN AKNSIY LQMNSLRPEDTALYYCNKVPWGDYHPGN VYWGQGTQVTVSS |
| Иллюстративная мишень- связывающая (BCMA) (SEQ ID NO: 157) | EVQLVESGGGLVQPGRSLTSCAASTNIFSRSPMGW YRQAPGKQRELVA AIHGSSTLYADSVKGRFTISRDN AKNSIY LQMNSLRPEDTALYYCNKVPWGDYHPGN VYWGQGTQVTVSS |
| Иллюстративная мишень- связывающая (BCMA) (SEQ ID NO: 158) | EVQLVESGGGLVQPGRSLTSCAASTNIFSGSPMG WYRQAPGKQRELVA AIHGNSTLYADSVKGRFTISR DNAKNSIY LQMNSLRPEDTALYYCNKVPWGDYHP GNVYWGQGTQVTVSS |
| Иллюстративная мишень- связывающая (BCMA) (SEQ ID NO: 159) | EVQLVESGGGLVQPGRSLTSCAASSNIFSI SPMGW YRQAPGKQRELVA AIHGSSTLYADSVKGRFTISRDN AKNSIY LQMNSLRPEDTALYYCNKVPWGDYHPGN VYWGQGTQVTVSS |
| Иллюстративная мишень- связывающая (BCMA) (SEQ ID NO: 160) | EVQLVESGGGLVQPGRSLTSCAASTNIFSIYPMGW YRQAPGKQRELVA AIHGSSTLYADSVKGRFTISRDN AKNSIY LQMNSLRPEDTALYYCNKVPWGDYHPKN VYWGQGTQVTVSS |
| Иллюстративная мишень- связывающая (BCMA) (SEQ ID NO: 161) | EVQLVESGGGLVQPGRSLTSCAASTNIFSKSPMG WYRQAPGKQRELVA AIHGSSTLYADSVKGRFTISR DNAKNSIY LQMNSLRPEDTALYYCNKVPWGDYHP GNVYWGQGTQVTVSS |
| Иллюстративная мишень- связывающая (BCMA) (SEQ ID NO: 162) | EVQLVESGGGLVQPGRSLTSCAASTNIFSKSPMG WYRQAPGKQRELVA AIHGSSTLYADSVKGRFTISR DNAKNSIY LQMNSLRPEDTALYYCNKVPWGDYHP RNVYWGQGTQVTVSS |

| ОПИСАНИЕ | ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ |
|--|--|
| Иллюстративная мишень- связывающая (BCMA) (SEQ ID NO: 163) | EVQLVESGGGLVQPGRSLTSCAASTNEFSISPMGW YRQAPGKQRELVAAIHGLSTLYADSVKGRFTISRD NAKNSIYLQMNSLRPEDTALYYCNKVPWGAYHPR NVYWGQGTQVTVSS |
| Иллюстративная мишень- связывающая (BCMA) (SEQ ID NO: 164) | EVQLVESGGGLVQPGRSLTSCAASTNEFSISPMGW YRQAPGKQRELVAAIHGESTLYADSVKGRFTISRD NAKNSIYLQMNSLRPEDTALYYCNKVPWGDYHPG NVYWGQGTQVTVSS |
| Иллюстративная мишень- связывающая (BCMA) (SEQ ID NO: 165) | EVQLVESGGGLVQPGRSLTSCAASTNIPSISPMGW YRQAPGKQRELVAAIHGESTLYADSVKGRFTISRD NAKNSIYLQMNSLRPEDTALYYCNKVPWGDYHPR NVAWGQGTQVTVSS |
| Иллюстративная мишень- связывающая (BCMA) (SEQ ID NO: 166) | EVQLVESGGGLVQPGRSLTSCAASTNIPSISPMGW YRQAPGKQRELVAAIHGASTLYADSVKGRFTISRD NAKNSIYLQMNSLRPEDTALYYCNKVPWGDYHPR NVAWGQGTQVTVSS |
| Иллюстративная мишень- связывающая (BCMA) (SEQ ID NO: 167) | EVQLVESGGGLVQPGRSLTSCAASTNIPSISPMGW YRQAPGKQRELVAAIHGESTLYADSVKGRFTISRD NAKNSIYLQMNSLRPEDTALYYCNKVPWGDYHPR NVYWGQGTQVTVSS |
| Иллюстративная мишень- связывающая (BCMA) (SEQ ID NO: 168) | EVQLVESGGGLVQPGRSLTSCAASTNIPSISPMGW YRQAPGKQRELVAAIHGDSTLYADSVKGRFTISRD NAKNSIYLQMNSLRPEDTALYYCNKVPWGDYHPR NVYWGQGTQVTVSS |
| Иллюстративная мишень- связывающая (BCMA) (SEQ ID NO: 169) | EVQLVESGGGLVQPGRSLTSCAASTNITSISPMGW YRQAPGKQRELVAAIHGVSTLYADSVKGRFTISRD NAKNSIYLQMNSLRPEDTALYYCNKVPWGDYHPR NVQWGQGTQVTVSS |
| Иллюстративная мишень- связывающая (BCMA) (SEQ ID NO: 170) | EVQLVESGGGLVQPGRSLTSCAASTNIPSISPMGW YRQAPGKQRELVAAIHGQSTLYADSVKGRFTISRD NAKNSIYLQMNSLRPEDTALYYCNKVPWGDYHPR NVQWGQGTQVTVSS |

| ОПИСАНИЕ | ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ |
|--|--|
| Иллюстративная мишень- связывающая (BCMA) (SEQ ID NO: 171) | EVQLVESGGGLVQPGRSLTSCAASTNIVSISPMGW YRQAPGKQRELVAAIHG DSTLYADSVKGRFTISR D NAKNSIY LQMNSLRPEDTALYYCNKVPWGDYHPR NVSWGQGTQVTVSS |
| Иллюстративная мишень- связывающая (BCMA) (SEQ ID NO: 172) | EVQLVESGGGLVQPGRSLTSCAASSNIFSISPMGW YRQAPGKQRELVAAIHGESTLYADSVKGRFTISR D NAKNSIY LQMNSLRPEDTALYYCNKVPWGDYHPR NVTWGQGTQVTVSS |
| Иллюстративная мишень- связывающая (BCMA) (SEQ ID NO: 173) | EVQLVESGGGLVQPGRSLTSCAASTNIDSISPMGW YRQAPGKQRELVAAIHGESTLYADSVKGRFTISR D NAKNSIY LQMNSLRPEDTALYYCNKVPWGDYHPR NVTWGQGTQVTVSS |
| Иллюстративная мишень- связывающая (BCMA) (SEQ ID NO: 174) | EVQLVESGGGLVQPGRSLTSCAASTNIDSISPMGW YRQAPGKQRELVAAIHGSSTLYADSVKGRFTISR D NAKNSIY LQMNSLRPEDTALYYCNKVPWGDYHPR NVTWGQGTQVTVSS |
| Иллюстративная мишень- связывающая (BCMA) (SEQ ID NO: 175) | EVQLVESGGGLVQPGRSLTSCAASTNIRSISPMGW YRQAPGKQRELVAAIHGSSTLYADSVKGRFTISR D NAKNSIY LQMNSLRPEDTALYYCNKVPWGDYHPR NVTWGQGTQVTVSS |
| Иллюстративная мишень- связывающая (BCMA) (SEQ ID NO: 176) | EVQLVESGGGLVQPGRSLTSCAASTNITSISPMGW YRQAPGKQRELVA AISGFSTLYADSVKGRFTISR D NAKNSIY LQMNSLRPEDTALYYCNEVPWGDYHPR NVYWGQGTQVTVSS |
| Иллюстративная мишень- связывающая (BCMA) (SEQ ID NO: 177) | EVQLVESGGGLVQPGRSLTSCAASTNITSISPMGW YRQAPGKQRELVAAIHGESTLYADSVKGRFTISR D NAKNSIY LQMNSLRPEDTALYYCNKVPWGDYHPR NVYWGQGTQVTVSS |
| Иллюстративная мишень- связывающая (BCMA) (SEQ ID NO: 178) | EVQLVESGGGLVQPGRSLTSCAASTNITSVSPMG WYRQAPGKQRELVAAIHG PSTLYADSVKGRFTISR D NAKNSIY LQMNSLRPEDTALYYCNKVPWGDYHP TNVYWGQGTQVTVSS |

| ОПИСАНИЕ | ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ |
|--|---|
| Иллюстративная мишень- связывающая (BCMA) (SEQ ID NO: 179) | EVQLVESGGGLVQPGRSLTSCAASTNIGSISPMGW YRQAPGKQRELVAAIHGQSTLYADSVKGRFTISRD NAKNSIYLMNSLRPEDTALYYCNKVPWGDYHPQ NVYWGQGTQVTVSS |
| Иллюстративная мишень- связывающая (BCMA) (SEQ ID NO: 180) | EVQLVESGGGLVQPGRSLTSCAASTNIESISPMGW YRQAPGKQRELVAAIHGKSTLYADSVKGRFTISRD NAKNSIYLMNSLRPEDTALYYCNKVPWGDYHPR RVYWGQGTQVTVSS |
| Иллюстративная мишень- связывающая (BCMA) (SEQ ID NO: 189) | EVQLVESGGGLVQPGRSLTSCAASTNIVSISPMGW YRQAPGKQRELVAAIHGDSTLYADSVKGRFTISRD NAKNSIYLMNSLRPEDTALYYCNKVPWGDYHPR RVYWGQGTQVTVSS |
| Иллюстративная мишень- связывающая (BCMA) (SEQ ID NO: 190) | EVQLVESGGGLVQPGRSLTSCAASTNIDSISPMGW YRQAPGKQRELVAAIHGNSTLYADSVKGRFTISRD NAKNSIYLMNSLRPEDTALYYCNKVPWGDYHPR MVYWGQGTQVTVSS |
| Иллюстративная мишень- связывающая (BCMA) (SEQ ID NO: 191) | EVQLVESGGGLVQPGRSLTSCAASTNIFMISPMGW YRQAPGKQRELVAAIHGDSTLYADSVKGRFTISRD NAKNSIYLMNSLRPEDTALYYCNKVPWGRYHPR NVYWGQGTQVTVSS |
| Иллюстративная мишень- связывающая (BCMA) (SEQ ID NO: 192) | EVQLVESGGGLVQPGRSLTSCAASTNIFRISPMGW YRQAPGKQRELVAAIHGDSTLYADSVKGRFTISRD NAKNSIYLMNSLRPEDTALYYCNKVPWGRYHPR NVYWGQGTQVTVSS |
| Иллюстративная мишень- связывающая (BCMA) (SEQ ID NO: 193) | EVQLVESGGGLVQPGRSLTSCAASTNIFSISPMGW YRQAPGKQRELVAAIHGDSTLYADSVKGRFTISRD NAKNSIYLMNSLRPEDTALYYCNKVPWGEYHPR NVYWGQGTQVTVSS |
| Иллюстративная мишень- связывающая (BCMA) (SEQ ID NO: 194) | EVQLVESGGGLVQPGRSLTSCAASTNIFSISPMGW YRQAPGKQRELVAAIHGDSTLYADSVKGRFTISRD NAKNSIYLMNSLRPEDTALYYCNKVPWGKYHPR NVYWGQGTQVTVSS |

| ОПИСАНИЕ | ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ |
|--|---|
| Иллюстративная мишень- связывающая (BCMA) (SEQ ID NO: 195) | EVQLVESGGGLVQPGRSLTLSCAASTNIESISPMGW YRQAPGKQRELVAAIHGSSTLYADSVKGRFTISRDN AKNSIYLMNSLRPEDTALYYCNKVPWGRYHPRN VYWGQGTQVTVSS |
| Иллюстративная мишень- связывающая (BCMA) (SEQ ID NO: 196) | EVQLVESGGGLVQPGRSLTLSCAASTNIESISPMGW YRQAPGKQRELVAAIHGNSTLYADSVKGRFTISRDN NAKNSIYLMNSLRPEDTALYYCNKVPWGRYHPR NVYWGQGTQVTVSS |
| Иллюстративная мишень- связывающая (BCMA) (SEQ ID NO: 197) | EVQLVESGGGLVQPGRSLTLSCAASTNISSISPMGW YRQAPGKQRELVAAIHGFSTLYADSVKGRFTISRDN AKNSIYLMNSLRPEDTALYYCNKVPWGYYHPRN VYWGQGTQVTVSS |
| Иллюстративная мишень- связывающая (BCMA) (SEQ ID NO: 198) | EVQLVESGGGLVQPGRSLTLSCAASTNISSISPMGW YRQAPGKQRELVAAIHGHSTLYADSVKGRFTISRDN NAKNSIYLMNSLRPEDTALYYCNKVPWGRYHPR NVYWGQGTQVTVSS |
| Иллюстративная мишень- связывающая (BCMA) (SEQ ID NO: 199) | EVQLVESGGGLVQPGRSLTLSCAASTNISSISPMGW YRQAPGKQRELVAAIHGFSTVYADSVKGRFTISRDN NAKNSIYLMNSLRPEDTALYYCNKVPWGRYHPR NVYWGQGTQVTVSS |
| Иллюстративная мишень- связывающая (BCMA) (SEQ ID NO: 200) | EVQLVESGGGLVQPGRSLTLSCAASTNIFSIRPMGW YRQAPGKQRELVAAIHGFSTVYADSVKGRFTISRDN NAKNSIYLMNSLRPEDTALYYCNKVPWGDYHPR NVYWGQGTQVTVSS |
| Иллюстративная мишень- связывающая (BCMA) (SEQ ID NO: 201) | EVQLVESGGGLVQPGRSLTLSCAASTNIFSIYPMGW YRQAPGKQRELVAAIHGFSTYYADSVKGRFTISRDN NAKNSIYLMNSLRPEDTALYYCNKVPWGSYHPR NVYWGQGTQVTVSS |
| Иллюстративная мишень- связывающая (BCMA) (SEQ ID NO: 202) | EVQLVESGGGLVQPGRSLTLSCAASTNIFNISPMGW YRQAPGKQRELVAAIHGFSTYYADSVKGRFTISRDN NAKNSIYLMNSLRPEDTALYYCNKVPWGRYHPR NVYWGQGTQVTVSS |

| ОПИСАНИЕ | ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ |
|--|---|
| Иллюстративная мишень- связывающая (BCMA) (SEQ ID NO: 203) | EVQLVESGGGLVQPGRSLTSCAASTNIFSSSPMGW YRQAPGKQRELVA AIHGFSTWYADSVKGRFTISR NAKNSIY LQMNSLRPEDTALYYCNKVPWGRYHPR NVYWGQGTQVTVSS |
| Иллюстративная мишень- связывающая (BCMA) (SEQ ID NO: 204) | EVQLVESGGGLVQPGRSLTSCAASTNISSISPMGW YRQAPGKQRELVA AIHGFDTLYADSVKGRFTISR NAKNSIY LQMNSLRPEDTALYYCNKVPWGDYHPR NVYWGQGTQVTVSS |
| Иллюстративная мишень- связывающая (BCMA) (SEQ ID NO: 205) | EVQLVESGGGLVQPGRSLTSCAASTNIFSINPMGW YRQAPGKQRELVA AIHGFDTLYADSVKGRFTISR NAKNSIY LQMNSLRPEDTALYYCNKVPWGDYHPR NVSWGQGTQVTVSS |
| Иллюстративная мишень- связывающая (BCMA) (SEQ ID NO: 206) | EVQLVESGGGLVQPGRSLTSCAASTNIFSITPMGW YRQAPGKQRELVA AIHGRSTLYADSVKGRFTISR NAKNSIY LQMNSLRPEDTALYYCNKVPWGSYHPR NVYWGQGTQVTVSS |
| Иллюстративная мишень- связывающая (BCMA) (SEQ ID NO: 207) | EVQLVESGGGLVQPGRSLTSCAASTNIFSITPMGW YRQAPGKQRELVA AIHGTSTLYADSVKGRFTISR NAKNSIY LQMNSLRPEDTALYYCNKVPWGRYHPR NVYWGQGTQVTVSS |
| Иллюстративная мишень- связывающая (BCMA) (SEQ ID NO: 208) | EVQLVESGGGLVQPGRSLTSCAASTNIFSITPMGW YRQAPGKQRELVA AIHGESTLYADSVKGRFTISR NAKNSIY LQMNSLRPEDTALYYCNKVPWGRYHPR NVYWGQGTQVTVSS |
| Иллюстративная мишень- связывающая (BCMA) (SEQ ID NO: 209) | EVQLVESGGGLVQPGRSLTSCAASTNIFSITPMGW YRQAPGKQRELVA AIHGESTLYADSVKGRFTISR NAKNSIY LQMNSLRPEDTALYYCNKVPWGDYHPR DVYWGQGTQVTVSS |
| Иллюстративная мишень- связывающая (BCMA) (SEQ ID NO: 210) | EVQLVESGGGLVQPGRSLTSCAASTNIFSTSPYGW YRQAPGKQRELVA AIHGFSTIYADSVKGRFTISR AKNSIY LQMNSLRPEDTALYYCNKVPWGDYHPGN VYWGQGTQVTVSS |

| ОПИСАНИЕ | ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ |
|--|--|
| Иллюстративная мишень- связывающая (BCMA) (SEQ ID NO: 211) | EVQLVESGGGLVQPGRSLTSCAASTNIFSTSPGGW YRQAPGKQRELVA AIHGFSTIYADSVKGRFTISRDN AKNSIYLQMNSLRPEDTALYYCNKVPWGDYHPGN VYWGQGTQVTVSS |
| Иллюстративная мишень- связывающая (BCMA) (SEQ ID NO: 212) | EVQLVESGGGLVQPGRSLTSCAASTNIFSITPYGW YRQAPGKQRELVA AIHGASTLYADSVKGRFTISRDN NAKNSIYLQMNSLRPEDTALYYCNKVPWGDYHPG NVYWGQGTQVTVSS |
| Иллюстративная мишень- связывающая (BCMA) (SEQ ID NO: 213) | EVQLVESGGGLVQPGRSLTSCAASTNIFSITPGGW YRQAPGKQRELVA AIHGASTLYADSVKGRFTISRDN NAKNSIYLQMNSLRPEDTALYYCNKVPWGDYHPG NVYWGQGTQVTVSS |
| Иллюстративная мишень- связывающая (BCMA) (SEQ ID NO: 214) | QVQLVESGGGLVQPGESLRLSCAASTNIF SISPMGW YRQAPGKQRELVA AIHGFSTLYADSVKGRFTISRDN AKNTIYLQMNSLKPEDTAVYYCNKVPWGDYHPRN VYWGQGTQVTVSS |
| Иллюстративная мишень- связывающая (MSLN) (SEQ ID NO: 215) | QVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGRTFSVRGMA WYRQAGNNRALVATMNPDGFPNYADAVKGRFTIS WDIAENTVY LQMNSLNSEDTTVYYCNSGPYWGQG TQVTVSS |
| Иллюстративная мишень- связывающая (MSLN) (SEQ ID NO: 216) | QVQLVESGGGLVQAGGSLRLSCAASG SIPSIEQMG WYRQAPGKQRELVAALTS GGRANYADSVKGRFTI SGDNVRNMVY LQMNSLKPEDTAIYYCSAGRFKGD YAQRSGMDYWGKGLTVTVSS |
| Иллюстративная мишень- связывающая (MSLN) (SEQ ID NO: 217) | QVQLVESGGGLVQAGGSLRLSCAFSGTTYTFDLMS WYRQAPGKQRTVVASISSDGRTSYADSVRGRFTIS GENGKNTVY LQMNSLKLEDTAVYYCLGQRSGVRA FWGQGTQVTVSS |
| Иллюстративная мишень- связывающая (MSLN) (SEQ ID NO: 218) | QVQLVESGGGLVQAGGSLRLSCV ASGSTSNINNMR WYRQAPGKERELVA VITRGGYAIYLD AVKGRFTIS RDNANNAIYLEMNSLKPEDTAVYVCNADRVEGTS GGPQLRDYFGQGTQVTVSS |

| ОПИСАНИЕ | ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ |
|--|---|
| Иллюстративная мишень- связывающая (MSLN) (SEQ ID NO: 219) | QVQLVESGGGLVQAGGSLRLSCAASGSTFGINAMG WYRQAPGKQRELVAVISRGGSTNYADSVKGRFTIS RDNAENTVSLQMNTLKPEDTAVYFCNARTYTRHD YWGQGTQVTVSS |
| Иллюстративная мишень- связывающая (MSLN) (SEQ ID NO: 220) | QVRLVESGGGLVQAGGSLRLSCAASISAFRLMSVR WYRQDPSKQREWVATIDQLGRTNYADSVKGRFAIS KDSTRNTVYQLQMNMLRPEDTAVYYCNAGGGPLGS RWLRGRHWGQGTQVTVSS |
| Иллюстративная мишень- связывающая (MSLN) (SEQ ID NO: 221) | QVRLVESGGGLVQAGESLRLSCAASGRPFSINTMG WYRQAPGKQRELVASISSSGDFTYTD SVKGRFTISR DNAKNTVYQLQMNSLKPEDTAVYYCNARRTYLPRR FGSWGQGTQVTVSS |
| Иллюстративная мишень- связывающая (MSLN) (SEQ ID NO: 222) | QVQPVESGGGLVQPGGSLRLSCVVS GSDFTEDAMA WYRQASGKERESVAFVSKDGKRILYLD SVRGRFTIS RDIDKKT VYQLQMDNLKPEDTG VYYCNSAPGAARN YWGQGTQVTVSS |
| Иллюстративная мишень- связывающая (MSLN) (SEQ ID NO: 223) | QVQPVESGGGLVQPGGSLRLSCVVS GSDFTEDAMA WYRQASGKERESVAFVSKDGKRILYLD SVRGRFTIS RDIYKKT VYQLQMDNLKPEDTG VYYCNSAPGAARN VWGQGTQVTVSS |
| Иллюстративная мишень- связывающая (MSLN) (SEQ ID NO: 224) | EVQLVESGGGLVQPGNSLRLSCAASGFTFSSFGMS WVRQAPGKGLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTI SRDNAKTTL YLQMNSLRPEDTAVYYCTIGGSLSRSS QGTLVTVSS |
| Иллюстративная мишень- связывающая (MSLN) (SEQ ID NO: 225) | QVQIVESGGGLVQAGGSLRLSCVASGLTYSIVAVG WYRQAPGKEREMVADISPVGNTNYADSVKGRFTIS KENAKNTVYQLQMNSLKPEDTAVYYCHIVRGWLDE RPGPGPIVYWGQGTQVTVSS |
| Иллюстративная мишень- связывающая (MSLN) (SEQ ID NO: 226) | QVQLVESGGGLVQTGGSLRLSCAASGLTFGVYGM EWRQAPGKQREWVASHTSTGYVYYRDSVKGRFT ISRDNAKSTVYQLQMNSLKPEDTAIYYCKANRGSYE YWGQGTQVTVSS |

| ОПИСАНИЕ | ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ |
|--|---|
| Иллюстративная мишень- связывающая (MSLN) (SEQ ID NO: 227) | QVQLVESGGGLVQAGGSLRLSCAASTTSSINSMSW YRQAQGKQREPVAVITDRGSTSYADSVKGRFTISR DNAKNTVYLMNSLKPEDTAIYTCVHVIADWRGYW GQGTQVTVSS |
| Иллюстративная мишень- связывающая (MSLN) (SEQ ID NO: 228) | QVQLVESGGGLVQAGGSLRLSCAASGRTLRYAM GWFRQAPGKERQFVA AISRSGGTTRYSDSVKGRFTI SRDNAANTFYLMNNLRPDDTAVYYCNVRRRGW GRTLEYWGQGTQVTVSS |
| Иллюстративная мишень- связывающая (MSLN) (SEQ ID NO: 229) | QVQLGESGGGLVQAGGSLRLSCAASGSIFSPNAMI WHRQAPGKQREPVASINSSGSTNYGDSVKGRFTVS RDIVKNTMYLMNSLKPEDTAVYYCSYDFRRGT QYWGQGTQVTVSS |
| Иллюстративная мишень- связывающая (MSLN) (SEQ ID NO: 230) | QVQLVESGGGLVPSGGSLRLSCAASGATSAITNLG WYRRAPGQVREMVARI SVREDKEDYEDSVKGRFTI SRDNTQNLVYLMNNLQPHDTAIYYCGAQRWGRG PGTTWGQGTQVTVSS |
| Иллюстративная мишень- связывающая (MSLN) (SEQ ID NO: 231) | QVQLVESGGGLVQAGGSLRLSCAASGSTFRIRVMR WYRQAPGTERDLVAVISGSSTYYADSVKGRFTISR DNAKNTLYLMNNLKPEDTAVYYCNADDSGIARD YWGQGTQVTVSS |
| Иллюстративная мишень- связывающая (MSLN) (SEQ ID NO: 232) | QVQLVESGGGLVQAGESRRLSCAVSGDTSKFKAVG WYRQAPGAQRELLAWINNSGVGNTAESVKGRFTIS RDNAKNTVYLMNRLTPEDTDVYYCRFYRRFGIN KNYWGQGTQVTVSS |
| Иллюстративная мишень- связывающая (MSLN) (SEQ ID NO: 233) | QVQLVESGGGLVQAGGSLRLSCAASGSTFGNKPM GWYRQAPGKQRELVA VISSDGGSTRYAALVKGRF TISR DNAKNTVYLMESLVAEDTAVYYCNALRTY YLNDPVVFSWGQGTQVTVSS |
| Иллюстративная мишень- связывающая (MSLN) (SEQ ID NO: 234) | QVQLVESGGGLVQAGGSLRLSCAASGSTSSINTMY WYRQAPGKERELVAFISSGGSTNVRDSVKGRFSVS RDSAKNIVYLMNSLTPEDTAVYYCNTYIPLRGTL HDYWGQGTQVTVSS |

| ОПИСАНИЕ | ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ |
|--|--|
| Иллюстративная мишень- связывающая (MSLN) (SEQ ID NO: 235) | QVQLVESGGGLVQAGGSLRLSCVASGRTDRITTMG WYRQAPGKQRELVATISNRGTSNYANSVKGRFTIS RDNAKNTVYQLQMNSLKPEDTAVYYCNARKWGRN YWGQGTQVTVSS |
| Иллюстративная мишень- связывающая (MSLN) (SEQ ID NO: 236) | QVQLVESGGGLVQARGSLRLSCTASGRTIGINDMA WYRQAPGNQRELVATITKGGTTDYADSVDGRFTIS RDNAKNTVYQLQMNSLKPEDTAVYYCNTKRREWA KDFEYWGQGTQVTVSS |
| Иллюстративная мишень- связывающая (MSLN) (SEQ ID NO: 237) | QVQLVESGGGLVQAGGSLRLSCAASAIGSINSMSW YRQAPGKQREPVAVITDRGSTSADSVKGRFTISR NAKNTVYQLQMNSLKPEDTAIYTCHVIADWRGYWG QGTQVTVSS |
| Иллюстративная мишень- связывающая (MSLN) (SEQ ID NO: 238) | QVQLVESGGGLVQAGGSLRLSCAASGSTSSINTMY WFRQAPGEERELVATINRGGSTNVRDSVKGRFSVS RDSAKNIVYQLQMNRLKPEDTAVYYCNTYIPYGGTL HDFWGQGTQVTVSS |
| Иллюстративная мишень- связывающая (MSLN) (SEQ ID NO: 239) | QVQLVESGGGLVQAGGSLRLSCTTSTTFSINSMSW YRQAPGNQREPVAVITNRGTTSYADSVKGRFTISR NARNTVYQLQMDSLKPEDTAIYTCHVIADWRGYWG QGTQVTVSS |
| Иллюстративная мишень- связывающая (MSLN) (SEQ ID NO: 240) | QVQLVESGGGLVQAGGSLTLSCAASGSTFSIRAMR WYRQAPGTERDLVAVIYGSSTYYADAVKGRFTISR DNAKNTLYLQMNNLKPEDTAVYYCNADTIGTARD YWGQGTQVTVSS |
| Иллюстративная мишень- связывающая (MSLN) (SEQ ID NO: 241) | QVQLVESGGGLVQAGGSLRLSCVASGRTSTIDTMY WHRQAPGNERELVAYVTSRGTSNVADSVKGRFTIS RDNAKNTAYLQMNSLKPEDTAVYYCSVRTTSSYPV DFWGQGTQVTVSS |
| Иллюстративная мишень- связывающая (MSLN) (SEQ ID NO: 242) | QVQLVESGGGLVQAGGSLRLSCAASGSTSSINTMY WYRQAPGKERELVAFISSGGSTNVRDSVKGRFSVS RDSAKNIVYQLQMNSLKPEDTAVYYCNTYIPYGGTL HDFWGQGTQVTVSS |

| ОПИСАНИЕ | ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ |
|--|---|
| Иллюстративная мишень- связывающая (MSLN) (SEQ ID NO: 243) | QVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGGDWSANFM YWYRQAPGKQRELVARISGRGVVDYVESVKGRFTI SRDNAKNTVYQLQMNSLKPEDTAVYYCAVASYWG QGTQVTVSS |
| Иллюстративная мишень- связывающая (MSLN) (SEQ ID NO: 244) | EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGGDWSANFM YWYRQAPGKQRELVARISGRGVVDYVESVKGRFTI SRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAVASYWGQ GTLVTVSS |
| Иллюстративная мишень- связывающая (MSLN) (SEQ ID NO: 245) | EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGGDWSANFM YWVRQAPGKGLEWVSRIISGRGVVDYVESVKGRFTI SRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAVASYWGQ GTLVTVSS |
| Иллюстративная мишень- связывающая (MSLN) (SEQ ID NO: 246) | EVQLVESGGGLVQAGGSLRLSCAASGSTSSINTMY WYRQAPGKERELVAFISSGGSTNVRDSVKGRFTISR DNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCNTYIPYGGTLH DFWGQGTLVTVSS |
| Иллюстративная мишень- связывающая (MSLN) (SEQ ID NO: 247) | EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGSTSSINTMY WYRQAPGKERELVAFISSGGSTNVRDSVKGRFTISR DNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCNTYIPYGGTLH DFWGQGTLVTVSS |
| Иллюстративная мишень- связывающая (MSLN) (SEQ ID NO: 248) | EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGSTSSINTMY WVRQAPGKGLEWVSFISSGGSTNVRDSVKGRFTIS RDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCNTYIPYGGTL HDFWGQGTLVTVSS |
| Иллюстративная мишень- связывающая (MSLN) (SEQ ID NO: 249) | QVQLVESGGGVVQAGGSLRLSCAASGSTFSIRAMR WYRQAPGTERDLVAVIYGSSTYYADAVKGRFTISR DNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCNADTIGTARD YWGQGTLVTVSS |
| Иллюстративная мишень- связывающая (MSLN) (SEQ ID NO: 250) | QVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGSTFSIRAMR WYRQAPGKERELVAVIYGSSTYYADAVKGRFTISR DNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCNADTIGTARD YWGQGTLVTVSSGG |

| ОПИСАНИЕ | ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ |
|--|--|
| Иллюстративная мишень- связывающая (MSLN) (SEQ ID NO: 251) | QVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGSTFSIRAMR WVRQAPGKGLEWVSVIYGSSTYYADAVKGRFTISR DNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCNADTIGTARD YWGQGTLVTVSSGG |
| Иллюстративная мишень- связывающая (MSLN) (SEQ ID NO: 252) | EVQLVESGGGLVQAGGSLRLSCVASGRTSTIDTMY WHRQAPGNERELVAYVTSRGTSNVADSVKGRFTIS RDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCSVRTTSSYPV DFWGQGTLVTVSSGG |
| Иллюстративная мишень- связывающая (MSLN) (SEQ ID NO: 253) | EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGRTSTIDTMY WHRQAPGKERELVAYVTSRGTSNVADSVKGRFTIS RDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCSVRTTSSYPV DFWGQGTLVTVSS |
| Иллюстративная мишень- связывающая (MSLN) (SEQ ID NO: 254) | EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGRTSTIDTMY WVRQAPGKGLEWVSYVTSRGTSNVADSVKGRFTIS RDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCSVRTTSSYPV DFWGQGTLVTVSS |
| Иллюстративная мишень- связывающая (MSLN) (SEQ ID NO: 255) | QVQLVESGGGVVQAGGSLTLSCAASGSTFSIRAMR WYRQAPGTERDLVAVIYGSSTYYADAVKGRFTISR DNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCNADTIGTARD YWGQGTLVTVSS |
| Иллюстративная мишень- связывающая (MSLN) (SEQ ID NO: 256) | QVQLVESGGGVVQAGGSLRLSCAASGSTFSIRAMR WYRQAPGTERDLVAVIYGSSTYYADAVKGRFTISR DNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCNADTIGTARD YWGQGTLVTVSS |
| Иллюстративная мишень- связывающая (MSLN) (SEQ ID NO: 257) | QVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGSTFSIRAMR WYRQAPGKERELVAVIYGSSTYYADAVKGRFTISR DNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCNADTIGTARD YWGQGTLVTVSS |
| Иллюстративная мишень- связывающая (MSLN) (SEQ ID NO: 258) | QVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGSTFSIRAMR WVRQAPGKGLEWVSVIYGSSTYYADAVKGRFTISR DNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCNADTIGTARD YWGQGTLVTVSS |

| ОПИСАНИЕ | ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ |
|--|--|
| Иллюстративная мишень- связывающая (DLL3) (SEQ ID NO: 306) | QVQLQESGGGLVQAGGSLRLSCAASGSIFSIASMG WYRQAPGKQRELVAVITSFSSTNYADSVKGRFTISR DNAKNTVYLMNSLKPEDTGVYYCNARYFERTD WGQGTQVTVSS |
| Иллюстративная мишень- связывающая (DLL3) (SEQ ID NO: 307) | QVQLQESGGGLVQAGGSLRLSCAAPGSIFSIASMG WYRQAPGKQRELVAVITSFSSTNYADSVKGRFTISR DNAKNTVYLMNSLKPEDTGVYYCNARYFERTD WGQGTQVTVSS |
| Иллюстративная мишень- связывающая (DLL3) (SEQ ID NO: 308) | QVQLQESGGGLVQAGGSLRLSCAASGSIFSIASMA WYRQAPGKQRELVAAITSFSSTNYADSVKGRFTISR DNAKNTVYLMNSLKPEDTGVYYCNARYFERTD WGQGTQVTVSS |
| Иллюстративная мишень- связывающая (DLL3) (SEQ ID NO: 309) | QVQLQESGGGLVQAGGSLRLSCAASESIFSINVMA WHRQAPGKQRELVARITSGGSTNYADSVKGRFTIS RDNAKNTVYLMNSLKPEDTGVYYCGAYQGLYA YWGQGTQVTVSS |
| Иллюстративная мишень- связывающая (DLL3) (SEQ ID NO: 310) | QVQLQESGGGLVQAGGSLRLSCVASGSSFSITSMA WYRQAPGKQRDLVAAITSFGSTNYADSVKDRFTIS RDNAKNTVYLMNSLKPEDTAVYYCNGRVFDHV YWGQGTQVTVSS |
| Иллюстративная мишень- связывающая (DLL3) (SEQ ID NO: 311) | QVQLQESGGGLVQAGGSLKLSCAASSSIFSISSMSW YRQAPGKQRELVAAITTFDYTNYADSVKGRFTISR DNAKNMMYLQMNLSLKPEDTAVYLCNARAFGRDY WGQGTQVTVSS |
| Иллюстративная мишень- связывающая (DLL3) (SEQ ID NO: 312) | QVQLQESGGGLVQAGGSLKLSCAASSSIFSISSMSW YRQAPGKQRELVAAITSFGSTNYADSVKGRFTISR DNAKNMMYLQMNLSLKPEDTAVYRCNARTMGRDY WGQGTQVTVSS |
| Иллюстративная мишень- связывающая (DLL3) (SEQ ID NO: 313) | QVQLQESGGGLVQPGGSLRLSCAASGSLNIKIMA WHRQAPGKQRELVATLTSGGNTNYADSVKGRFTIS RDNAKNTVYLMNSLQPEDTAVYYCGLWDGVGG AYWGRGTQVTVSS |

| ОПИСАНИЕ | ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ |
|--|--|
| Иллюстративная мишень- связывающая (DLL3) (SEQ ID NO: 314) | QVQLQESGGGLVQPGGSLRISCAASGSTLNIKIMAW HRQAPGKQRELVATLTSGGNTNYADSVKGRFTISR DNAKNTVYQLQMNSLQPEDTAVYYCGLWDGVGGA YWGRGTQVTVSS |
| Иллюстративная мишень- связывающая (DLL3) (SEQ ID NO: 315) | QVQLQESGGGLVQAGGSLRLSCAASGSTFNIKTMA WHRQAPGNQRELVATLTSGGNTNYADSVKGRFTIS RDNAKNTVYQLQMNSLKPEDTAVYYCGLWNGVGG AYWGRGTQVTVSS |
| Иллюстративная мишень- связывающая (DLL3) (SEQ ID NO: 316) | QVQLQDGGGLVQPGGSLRLSCAASGSTFNIKLMA WHRQAPGNQRELVATLTSGGNTNYADSVKGRFTIS RDNASNIVYQLQMNSLKPEDTAVYYCGLWDGVGGA YWGRGTQVTVSS |
| Иллюстративная мишень- связывающая (DLL3) (SEQ ID NO: 317) | QVQLQESGGGLVQAGGSLRLSCAASGSTFNFKIMA WHRQAPGKQRELVASLTSEGLTNYRDSVKGRFTIS RDNAKNTVYQLQMNNLKPEDTAVYYCGLWDGVGG AYWGRGTQVTVSS |
| Иллюстративная мишень- связывающая (DLL3) (SEQ ID NO: 318) | QVQLQESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFMFSSYSMS WYRQAPGKQRELVAAITTWGSTNYADSVKGRFTIS RDNAKNTVWLQMNSLEPEDTAVYFCNARSWNNY WGQGTQVTVSS |
| Иллюстративная мишень- связывающая (DLL3) (SEQ ID NO: 319) | QVQLQESGGGLVQVGGSLRLSCAASGFMFSSYSMS WYRQAPGKQRELVAAITSYGSTNYADSVKGRFTIS RDNAKNTVWLQMNSLKPEDTAVYFCNARSWNNY WGQGTQVTVSS |
| Иллюстративная мишень- связывающая (DLL3) (SEQ ID NO: 320) | QVQLQESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSHMS WYRQAPGKQRELVAAITTYGSTNYIDSVKGRFTISR DNTKNTVYQLQMNSLKPEDTAVYFCNARSWNNYW GQGTQVTVSS |
| Иллюстративная мишень- связывающая (DLL3) (SEQ ID NO: 321) | QVQLQESGGGLVQAGGSLRLSCVASGSSFSHNTMG WYRQAPGKQRDLVARITTFGTTNYADSVKGRFTIS RDNAKNTVYQLQMNSLKPEDTAVYYCNGESFGRIW YNWGQGTQVTVSS |

| ОПИСАНИЕ | ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ |
|--|--|
| Иллюстративная мишень- связывающая (DLL3) (SEQ ID NO: 322) | QVQLQESGGGLVQAGASLRLTCTASGGRF SYATM GWSRQAPGKQREMV ARITSSGFSTNYADSVKGRFT ISRDN AKNAVYLQMDSLKPEDTAVYYCNAQHFGT DSWGQGTQVTVSS |
| Иллюстративная мишень- связывающая (DLL3) (SEQ ID NO: 323) | QVQLQESGGGLVQAGASLRLTCTASGSRFSYATMG WSRQAPGKQRELVARITSSGFSTNYADSVKGRFTIS RDNAKNAVYLQMDSLKPEDTAVYYCNAQQFGTDS WGQGTQVTVSS |
| Иллюстративная мишень- связывающая (DLL3) (SEQ ID NO: 324) | QVQLQESGGGLVQAGGSLRLS CAASGSTFTSNVMG WHRQAPGKQRELVANMHS GGSTNYADSVKGRFTI SRDN AKNIVYLQMNNLKIEDTAVYYCRWYGIQRA EGYWGQGTQVTVSS |
| Иллюстративная мишень- связывающая (DLL3) (SEQ ID NO: 325) | QVQLQESGGGLVVAGGSLRLS CAASGSSVSFLSMA WYRQAPGKKRELVAGISVD GSTNYADSVKGRFTV SRDN AKNTVYLQMNSLQPEDTAVYYCYAYRWVG RDTYWGQGTQVTVSS |
| Иллюстративная мишень- связывающая (DLL3) (SEQ ID NO: 326) | QVQLQESGGGLVVAGGSLRLS CAASGSSVSFLSMA WYRQAPGKKRELVAGISVD GSTNYADSVKGRFTIS RDNAKNTVYLQMNSLQPEDTAVYYCYAYRWVGR DTYWGQGTQVTVSS |
| Иллюстративная мишень- связывающая (DLL3) (SEQ ID NO: 327) | QVQLQESGGGLVVSGGSLRLS CAASGSSVSFLSMA WYRQAPGKKRELVAGISVD GSTNYADSVKGRFTIS RDNAKNTVYLQMNSLQPEDTAAYYCYAYRWVGR DTYWGQGTQVTVSS |
| Иллюстративная мишень- связывающая (DLL3) (SEQ ID NO: 328) | QVQLQESGGGLVVAGGSLRLS CAASGSSVSFLSMA WYRQAPGKKRELVAGISVD GSTNYADSVKGRFTIS RDNAENTVYLQMNSLQPEDTAVYYCYAYRWEGR DTYWGQGTQVTVSS |
| Иллюстративная мишень- связывающая (DLL3) (SEQ ID NO: 329) | QVQLQESGGGLVVAGGSLRLS CAASGSSVSFLSMA WYRQAPGKKRELVAGISVD GSTNYADSVKGRFTIS RDNAENTVYLQMNSLQPEDTAVYYCYAYRWEGR NTYWGQGTQVTVSS |

| ОПИСАНИЕ | ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ |
|--|---|
| Иллюстративная мишень- связывающая (DLL3) (SEQ ID NO: 330) | QVQLQESGGGLVQPGGSLRLSCAASGSSVSFLSMA WYRQAPGKKRELVAGISTDGSTNYVDSVKGRFTIS RDNAKNTVYLQMNSLQPEDTAVYYCYAYRWVGR YTYWGQGTQVTVSS |
| Иллюстративная мишень- связывающая (DLL3) (SEQ ID NO: 331) | QVQLQESGGGLVVAGGSLRLSCAASGSSVSFLSMA WYRQAPGKKRELVAGISTDGTNYVDSVKDRFTIS RDNAKNTVYLQMNSLQPEDTAAYYCYAYRWVGR DTYWGQGTQVTVSS |
| Иллюстративная мишень- связывающая (DLL3) (SEQ ID NO: 332) | QVQLQESGGGLVVAGGSLRLSCAASGSSVSFLSIA WYRQAPGKKRELVAGISTDGTNYVDSVKDRFTIS RDNAKNTVYLQMNSLQPEDTAAYYCYAYRWVGR DTYWGQGTQVTVSS |
| Иллюстративная мишень- связывающая (DLL3) (SEQ ID NO: 333) | QVQLQESGGGLVQAGGSLTLSCAASGSSVSFLSMA WYRQAPGKKRELVAGISTDGTNYVDSVKDRFTIS RDNAKNTVYLQMNSLQPEDTAAYYCYAYRWVGR DTYWGQGTQVTVSS |
| Иллюстративная мишень- связывающая (DLL3) (SEQ ID NO: 334) | QVQLQESGGGLVQAGGSLRLSCAASGSSVSFLSMA WYRQAPGKKRELVAGISTDGSTNYADSVKGRFTIS EGNAKNTVDLQMNSLQPEDTAVYYCYAYRWVDR YTYWGQGTQVTVSS |
| Иллюстративная мишень- связывающая (DLL3) (SEQ ID NO: 335) | QVQLQESGGGLVVAGGSLRLSCAASGSSVSFLSMA WYRQAPGKKRELVAGISTDGSTNYADSVKGRFTIS EDNAKNTVDLQMNSLQPEDTAVYYCYAYRWIDRY TYWGQGTQVTVSS |
| Иллюстративная мишень- связывающая (DLL3) (SEQ ID NO: 336) | QVQLQESGGGLVQPGGSLRLSCAASGSSVSFLSMA WYRQAPGKKRELVAGISTDGSTNYADSVKGRFTIS EDNAKNTVDLQMNSLQPEDTAVYYCYAYRWVDR YTYWGQGTQVTVSS |
| Иллюстративная мишень- связывающая (DLL3) (SEQ ID NO: 337) | QVQLQESGGGLVVAGGSLRLSCAASGSSVSFLSMA WYRQAPGKKRELVAGISSDGSTNYVDSVKGRFTIS RDNAKNIVFLQMNSLQPQDTAVYYCYAYRWVGR DTYWGQGTQVTVSS |

| ОПИСАНИЕ | ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ |
|--|--|
| Иллюстративная мишень- связывающая (DLL3) (SEQ ID NO: 338) | QVQLQESGGGLV VAGGSLRLSCAASGSSVSFLSMA WYRQAPGKKREL VAGISADGSTDYIDSVKGRFTISR DSANNTMYLQMNSLQPEDTAVYYCYAYRWTRY TYWGQGTQVTVSS |
| Иллюстративная мишень- связывающая (DLL3) (SEQ ID NO: 339) | QVQLQESGGGLV QPGGSLRLSCAASGFTLDYYAIG WYRQAPGKKREL VAGISSDGSTHYVDSVKGRFAIS RDNAENTVYLQMNDLQDDTAVYYCYAYRWVGG YTYWGQGTQVTVSS |
| Иллюстративная мишень- связывающая (DLL3) (SEQ ID NO: 340) | QVQLQESGGGLV QAGGSLRLSCVASGSTSSINAMG WYRRAPGKQREL VAGISSDGSKNYADSVKGRFTIS RDNAKNTVYLQMNSLKPEDTAVYYCYFRTVAAS SMQYWGQGTQVTVSS |
| Иллюстративная мишень- связывающая (DLL3) (SEQ ID NO: 341) | QVQLQESGGGLV QAGGSLRLSCVASGSTSSINAMG WYRRAPGKQREL VAGISSDGSKVYADSVKGRFTIS RDNAKNTVYLQMNSLKPEDTAVFYCYFRTVSGSS MRYWGQGTQVTVSS |
| Иллюстративная мишень- связывающая (DLL3) (SEQ ID NO: 342) | QVQLQESGGGLV QAGGSLRLSCAASGITSSVYSMG WYRQAPGKQREL VAGSSSDGSTHYVDSVRGRFTIS RDNAKNTVYLQMSSLKPEDTAVYYCYANRGFAGA PSYWGQGTQVTVSS |
| Иллюстративная мишень- связывающая (DLL3) (SEQ ID NO: 343) | QVQLQESGGGLV QAGGSLRLSCAASGRTSMFNSM GWHRQAPGKQREL VAIIRSGGSSNYADTVKGRFTIS RDNTKNTVYLQMNDLKPEDTAVYYCFYFQSSYW GQGTQVTVSS |
| Иллюстративная мишень- связывающая (DLL3) (SEQ ID NO: 344) | QVQLQESGGGLV QAGGSLRLSCAASGRTSMVNSM GWHRQAPGKQREL VALITSGGSSNYADTVKGRFTI SRDNTKNTVYLQMNDLKPEDTAVYYCFYFQSSY WGQGTQVTVSS |
| Иллюстративная мишень- связывающая (DLL3) (SEQ ID NO: 344) | QVQLQESGGGLV QAGGSLRLSCAASGSVSMFNSM GWHRQPPGKQREL VAIITSGGSSNYADTVKGRFTIS RDNTKNTVYLQMNDLKPEDTAVYYCFYFQSSYW GQGTQVTVSS |

| ОПИСАНИЕ | ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ |
|--|---|
| Иллюстративная мишень- связывающая (DLL3) (SEQ ID NO: 345) | QVQLQESGGGLVQAGGSLRLSCTASGSIFSIAVMG WYRQVPGKRREWVATIFDGSYTNYADSVKGRFTIS RDNARNKVYLQMNNLKPEDTAVYYCQTHWTQGS VPKESWGQGTQVTVSS |
| Иллюстративная мишень- связывающая (DLL3) (SEQ ID NO: 346) | QVQLQESGGGLVQAGGSLRLSCVASSGIFSDMSMV WYRQAPGKQRELVASITTFGSTNYADPVKGRFTISR DNAKNTVYLQMNSLKPEDTAVYYCSGRSYSSDYW GRGTQVTVSS |
| Иллюстративная мишень- связывающая (DLL3) (SEQ ID NO: 347) | QVQLQESGGGLVQAGGSLRLSCVASGSISSIIVMGW SRQAPGKQRESVATITRDGTRNYADSLKGRFTISR NAKNTSYLQINSLKPEDTAVYSCYARYGDINYWGK GTQVTVSS |
| Иллюстративная мишень- связывающая (DLL3) (SEQ ID NO: 348) | QVQLQESGGGLVQAGGSLRLSCVASGSISSIIVMGW SRQAPGKQRESLATISRGGTRTYADSVKGRFTISR NAKNTSYLQMNLSLKPEDTAVYSCYARYGDINYWG KGTQVTVSS |
| Иллюстративная мишень- связывающая (DLL3) (SEQ ID NO: 349) | QVQLQESGGGLVQAGGSLRLSCVASGSIFTTNSMG WHRQPGPKQRELVALIGSAGSTKYADSVKGRFTIS RDNAKNTVSLQMDSLKPEDTAVYYCFYYDSRSYW GQGTQVTVSS |
| Иллюстративная мишень- связывающая (DLL3) (SEQ ID NO: 350) | QVQLQESGGGMVQPGSLRLSCAASGSREISTMGW HRQAPGKQRELAARITSGGITKYADSVKGRFTISR NAKKTVYLQMNSLKSEDTAVYYCFAYDNINAYWG QGTQVTVSS |
| Иллюстративная мишень- связывающая (DLL3) (SEQ ID NO: 351) | QVQLQESGGGWVQAGGSLRLSCAASGSREISTMG WHRQAPGKQRELAARITSGGITKYADSVKGRFTISR DNAKKTVYLQMNSLKSEDTAVYYCFAYDNINAYW GQGTQVTVSS |
| Иллюстративная мишень- связывающая (DLL3) (SEQ ID NO: 352) | QVQLQESGGGWVQAGGSLRLSCTASGSREISTMG WHRQAPGKQRELAARITSGGITKYADSVKGRFTISR DNAKKTVYLQMDSLKSEDTAVYYCFAYDNINAYW GQGTQVTVSS |

| ОПИСАНИЕ | ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ |
|--|---|
| Иллюстративная мишень- связывающая (DLL3) (SEQ ID NO: 353) | QVQLQESGGGSVQAGRSLGLSCAASGSREISTMGW HRQAPGKQRELAARITSGGITKYADSVKGRFTISR NAKKTIVYLQMNSLKSEDTAVYYCFAYDNINAYWG QGTQVTVSS |
| Иллюстративная мишень- связывающая (DLL3) (SEQ ID NO: 354) | QVQLQESGGGLVQAGGSLRLSCTASGSIFRGAAMY WHRQAPGKQRELVAAITTSNTSYADSVKGRFTIS RDNAKNTMYLQIISLKPEDTAVYYCAFWIAGKAY WGQGTQVTVSS |
| Иллюстративная мишень- связывающая (DLL3) (SEQ ID NO: 355) | QVQLQESGGGLVQPGGSLRLSCAASGSISSFNMS WHRQAPGKERELAGVITRGGATNYADSVKGRFTIS RDNVKNTVYLQMNGLKPEDTAVYYCHGRSQLGST WGQGTQVTVSS |
| Иллюстративная мишень- связывающая (DLL3) (SEQ ID NO: 356) | QVQLQESGGGLVQAGGSLRLSCLASGTIFTASTMG WHRQPPGKQRELVASIAAGDGRNTYAESTEGRFTISR DDAKNTMYLQMNSLKPEDTAVYYCYAYYLDTYA YWGQGTQVTVSS |
| Иллюстративная мишень- связывающая (DLL3) (SEQ ID NO: 357) | EVQLVESGGGLVQPGGSLTLSCAASGSIFSIA SMGW YRQAPGKQRELVAVITSFSSTNYADSVKGRFTISR NAKNSVYLQMNSLRAEDTAVYYCNARYFERTDW GQGLTVTVSS |
| Иллюстративная мишень- связывающая (DLL3) (SEQ ID NO: 358) | EVQLVESGGGLVQPGGSLTLSCAASGRTSMFN SMG WHRQAPGKQRELVAIIRSGGSSNYADTVKGRFTISR DNAKNSVYLQMNSLRAEDTAVYYCFYFQSSYWG QGTLTVTVSS |
| Иллюстративная мишень- связывающая (DLL3) (SEQ ID NO: 359) | EVQLVESGGGLVQPGGSLTLSCAASGSSVSFLSMA WYRQAPGKKRELVAGISVDGSTNYADSVKGRFTIS RDNAKNSVYLQMNSLRAEDTAVYYCYAYRWVGR DTYWGQGLTVTVSS |
| Иллюстративная мишень- связывающая (DLL3) (SEQ ID NO: 360) | EVQLVESGGGLVQPGGSLTLSCTASGSIFRGAAMY WHRQAPGKQRELVAAITTSNTSYADSVKGRFTIS RDNAKNSMYLQMNSLRAEDTAVYYCAFWIAGKA YWGQGLTVTVSS |

| ОПИСАНИЕ | ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ |
|--|--|
| Иллюстративная мишень- связывающая (DLL3) (SEQ ID NO: 361) | EVQLVESGGGLVQPGGSLTSCAASGSTFNIKTMA WHRQAPGNQRELVATLTSGGNTNYADSVKGRFTIS RDNAKNSVYLQMNSLRAEDTAVYYCGLWNGVGG AYWGQGLVTVSS |
| Иллюстративная мишень- связывающая (DLL3) (SEQ ID NO: 362) | EVQLVESGGGLVQPGGSLTSCAASGSTLNKIMA WHRQAPGKQRELVATLTSGGNTNYADSVKGRFTIS RDNAKNSVYLQMNSLRAEDTAVYYCGLWDGVGG AYWGQGLVTVSS |
| Иллюстративная мишень- связывающая (DLL3) (SEQ ID NO: 363) | EVQLVESGGGLVQPGGSLTSCAASSSIFSISMSW YRQAPGKQRELVAAITTFDYTNADSVKGRFTISR DNAKNSMYLQMNSLRAEDTAVYYCNARAFGRDY WGQGLVTVSS |
| Иллюстративная мишень- связывающая (DLL3) (SEQ ID NO: 364) | EVQLVESGGGLVQPGGSLTSCVASGSTSSINAMG WYRRAPGKQRELVAGISSDGSKNYADSVKGRFTIS RDNAKNSVYLQMNSLRAEDTAVYYCYFRTVAAS SMQYWGQGLVTVSS |
| Иллюстративная мишень- связывающая (DLL3) (SEQ ID NO: 365) | EVQLVESGGGLVQPGGSLTSCAASGFMFSSYSMS WYRQAPGKQRELVAAITSYGSTNYADSVKGRFTIS RDNAKNSVYLQMNSLRAEDTAVYYCNARSWNNY WGQGLVTVSS |
| Иллюстративная мишень- связывающая (DLL3) (SEQ ID NO: 366) | EVQLVESGGGLVQPGGSLTSCAASGSVSMFNMSMG WHRQPPGKQRELVAIITSGGSSNYADTVKGRFTISR DNAKNSVYLQMNSLRAEDTAVYYCFYFQSSYWG QGTLVTVSS |
| Иллюстративная мишень- связывающая (DLL3) (SEQ ID NO: 367) | EVQLVESGGGLVQPGGSLTSCASGGRFSYATMG WSRQAPGKQREMVARITSSGFSTNYADSVKGRFTIS RDNAKNSVYLQMNSLRAEDTAVYYCNAQHFGTDS WGQGLVTVSS |
| Иллюстративная мишень- связывающая (DLL3) (SEQ ID NO: 368) | EVQLVESGGGLVQPGGSLTSCAASGSISSFNMSW HRQAPGKERELAGVITRGGATNYADSVKGRFTISR DNAKNSVYLQMNSLRAEDTAVYYCHGRSQLGSTW GQGLVTVSS |

| ОПИСАНИЕ | ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ |
|--|--|
| Иллюстративная мишень- связывающая (DLL3) (SEQ ID NO: 369) | EVQLVESGGGLVQPGGSLTSCAASESIFSVNMAW HRQAPGKQRELVARITSGGSTNYADSVKGRFTISR NAKNSVYLMNSLRAEDTAVYYCGAYQGLYAYW GQGTLVTVSS |
| Иллюстративная мишень- связывающая (DLL3) (SEQ ID NO: 370) | EVQLVESGGGLVQPGGSLTSCAASGSREISTMGW HRQAPGKQRELAARITSGGITKYADSVKGRFTISR NAKNSVYLMNSLRAEDTAVYYCFAYDNINAYW GQGTLVTVSS |
| Иллюстративная мишень- связывающая (DLL3) (SEQ ID NO: 371) | EVQLVESGGGLVQPGGSLTSCASGSIFSIAVMGW YRQVPGKRREWVATIFDGSYTNADSVKGRFTISR DNAKNSVYLMNSLRAEDTAVYYCQTHWTQGSV PKESWGQGTLVTVSS |
| Иллюстративная мишень- связывающая (DLL3) (SEQ ID NO: 372) | EVQLVESGGGLVQPGGSLTSCVASGSTSSINAMG WYRRAPGKQRELVAGISSDGSKVYADSVKGRFTIS RDNAKNSVYLMNSLRAEDTAVYYCYFRTVSGS SMRYWGQGTLVTVSS |
| Иллюстративная мишень- связывающая (DLL3) (SEQ ID NO: 373) | EVQLVESGGGLVQPGGSLTSCVASSGIFSDMSMV WYRQAPGKQRELVASITTFGSTNYADPVKGRFTISR DNAKNSVYLMNSLRAEDTAVYYCSGRSYSSDYW GQGTLVTVSS |
| Иллюстративная мишень- связывающая (DLL3) (SEQ ID NO: 374) | EVQLVESGGGLVQPGGSLTSCAASGFMFSSYSMS WYRQAPGKQRELVAAITTWGSTNYADSVKGRFTIS RDNAKNSVYLMNSLRAEDTAVYYCNARSWNNY WGQGTLVTVSS |
| Иллюстративная мишень- связывающая (DLL3) (SEQ ID NO: 375) | EVQLVESGGGLVQPGGSLTSCASGSRFSYATMG WSRQAPGKQRELVARITSSGFSTNYADSVKGRFTIS RDNAKNSVYLMNSLRAEDTAVYYCNAQQFGTDS WGQGTLVTVSS |
| Иллюстративная мишень- связывающая (DLL3) (SEQ ID NO: 376) | EVQLVESGGGLVQPGGSLTSCAASGSTFTSNVMG WHRQAPGKQRELVANMHSGGSTNYADSVKGRFTI SRDNAKNSVYLMNSLRAEDTAVYYCRWYGIQRA EGYWGQGTLVTVSS |

| ОПИСАНИЕ | ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ |
|--|--|
| Иллюстративная мишень- связывающая (DLL3) (SEQ ID NO: 377) | EVQLVESGGGLVQPGGSLTSCAASGSSVSFLSMA WYRQAPGKKRELVAGISTDGSTNYVDSVKGRFTIS RDNAKNSVYLQMNSLRAEDTAVYYCYAYRWVGR YTYWGQGTLVTVSS |
| Иллюстративная мишень- связывающая (DLL3) (SEQ ID NO: 378) | EVQLVESGGGLVQPGGSLTSCVASGSISSIIVMGW SRQAPGKQRESVATITRDGTRNYADSLKGRFTISR NAKNSSYLQMNSLRAEDTAVYYCYARYGDINYWG QGTLVTVSS |
| Иллюстративная мишень- связывающая (DLL3) (SEQ ID NO: 379) | EVQLVESGGGLVQPGGSLTSCAASGSSVSFLSMA WYRQAPGKKRELVAGISADGSTDYIDSVKGRFTISR DNAKNSVYLQMNSLRAEDTAVYYCYAYRWTRY TYWGQGTLVTVSS |
| Иллюстративная мишень- связывающая (DLL3) (SEQ ID NO: 380) | EVQLVESGGGLVQPGGSLTSCLASGTIFTASTMG WHRQPPGKQRELVASIAGDGRNTYAESTEGRFTISR DNAKNSMYLQMNSLRAEDTAVYYCYAYYLDTYA YWGQGTLVTVSS |
| Иллюстративная мишень- связывающая (DLL3) (SEQ ID NO: 381) | EVQLVESGGGLVQPGGSLTSCAASGSSVSFLSMA WYRQAPGKKRELVAGISVDGSTNYADSVKGRFTIS RDNAKNSVYLQMNSLRAEDTAVYYCYAYRWEGR NTYWGQGTLVTVSS |
| Иллюстративная мишень- связывающая (DLL3) (SEQ ID NO: 382) | EVQLVESGGGLVQPGGSLTSCVASGSSFSHNTMG WYRQAPGKQRDLVARITTFGTTNYADSVKGRFTIS RDNAKNSVYLQMNSLRAEDTAVYYCNGESFGRIW YNWGQGTLVTVSS |
| Иллюстративная мишень- связывающая (DLL3) (SEQ ID NO: 383) | EVQLVESGGGLVQPGGSLTSCVASGSISSIIVMGW SRQAPGKQRESLATISRGGTRTYADSVKGRFTISR NAKNSSYLQMNSLRAEDTAVYYCYARYGDINYWG QGTLVTVSS |
| Иллюстративная мишень- связывающая (DLL3) (SEQ ID NO: 384) | EVQLVESGGGLVQPGGSLTSCVASGSSFSITSMW YRQAPGKQRDLVAAITSGSTNYADSVKDRFTISR NAKNSVYLQMNSLRAEDTAVYYCNGRVFDHVVW QGTLVTVSS |

| ОПИСАНИЕ | ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ |
|--|--|
| Иллюстративная мишень- связывающая (DLL3) (SEQ ID NO: 385) | EVQLVESGGGLVQPGGSLTLSCAASGRTSMVNSMG WHRQAPGKQRELVALITSGGSSNYADTVKGRFTIS RDNAKNSVYLQMNSLRAEDTAVYYCFYYFQSSYW GQGLTVTVSS |
| Иллюстративная мишень- связывающая (DLL3) (SEQ ID NO: 386) | EVQLVESGGGLVQPGGSLTLSCAASGSTFNFKIMA WHRQAPGKQRELVASLTSEGLTNYRDSVKGRFTIS RDNAKNSVYLQMNSLRAEDTAVYYCGLWDGVGG AYWGQGLTVTVSS |
| Иллюстративная мишень- связывающая (DLL3) (SEQ ID NO: 387) | EVQLVESGGGLVQPGGSLTLSCAASGFTLDYYAIG WYRQAPGKKRELVAGISSDGSTHYVDSVKGRFTIS RDNAKNSVYLQMNSLRAEDTAVYYCYAYRWVGG YTYWGQGLTVTVSS |
| Иллюстративная мишень- связывающая (DLL3) (SEQ ID NO: 388) | EVQLVESGGGLVQPGGSLTLSCVASGSIFTTNSMG WHRQPGKQRELVALIGSAGSTKYADSVKGRFTIS RDNAKNSVYLQMNSLRAEDTAVYYCFYYDSRSYW GQGLTVTVSS |
| Иллюстративная мишень- связывающая (DLL3) (SEQ ID NO: 389) | EVQLVESGGGLVQPGGSLTLSCAASGITSSVYSMG WYRQAPGKQRELVAGSSSDGSTHYVDSVRGRFTIS RDNAKNSVYLQMNSLRAEDTAVYYCYANRGFAG APSYWGQGLTVTVSS |
| Иллюстративная мишень- связывающая (DLL3) (SEQ ID NO: 390) | EVQLVESGGGLVQPGGSLTLSCAASSSIFSISSMSW YRQAPGKQRELVAAITSFGSTNYADSVKGRFTISR NAKNSMYLQMNSLRAEDTAVYYCNARTMGRDYW GQGLTVTVSS |
| Иллюстративная мишень- связывающая (DLL3) (SEQ ID NO: 391) | EVQLVESGGGLVQPGGSLTLSCVASGFTSSINAMG WYRRAPGKQRELVAGISSDGSFVYADSVKGRFTIS RDNAKNSVYLQMNSLRAEDTAVYYCYFRHVS SMRYWGQGLTVTVSS |
| Иллюстративная мишень- связывающая (DLL3) (SEQ ID NO: 392) | EVQLVESGGGLVQPGGSLTLSCVASGSTSSINAMA WYRRAPGKQRELVAGISSDGSKVYADSVKGRFTIS RDNAKNSVYLQMNSLRAEDTAVYYCYFRTVSGS SSRYWGQGLTVTVSS |

| ОПИСАНИЕ | ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ |
|--|--|
| Иллюстративная мишень- связывающая (DLL3) (SEQ ID NO: 393) | EVQLVESGGGLVQPGGSLTLSCVASGSTSSINAMG WYRRAPGKQRELVAGISSDGSKVYEDSVKGRFTIS RDNAKNSVYLQMNSLRAEDTAVYYCYFFRTVSGS SMRYWGQGTLTVSS |
| Иллюстративная мишень- связывающая (DLL3) (SEQ ID NO: 394) | EVQLVESGGGLVQPGGSLTLSCVASGSPSSINAMG WYRRAPGKQRELSAGISSDGSKVYADSVKGRFTIS RDNAKNSVYLQMNSLRAEDTAVYYCYFFRTVGRGS SMSYWGQGTLTVSS |
| Иллюстративная мишень- связывающая (DLL3) (SEQ ID NO: 395) | EVQLVESGGGLVQPGGSLTLSCVASGSTSSINAMG WYRRAPGKQRELAAGISSDGSSVYADSVKGRFTIS RDNAKNSVYLQMNSLRAEDTAVYYCYFFRTVSGS SKRYWGQGTLTVSS |
| Иллюстративная мишень- связывающая (DLL3) (SEQ ID NO: 396) | EVQLVESGGGLVQPGGSLTLSCVASGSISSINAMGW YRRAPGKQRELVAGISSDGSKVYADSVKGRFTISR D NAKNSVYLQMNSLRAEDTAVYYCYFFRMVSGSSM RYWGQGTLTVSS |
| Иллюстративная мишень- связывающая (DLL3) (SEQ ID NO: 397) | EVQLVESGGGLVQPGGSLTLSCVASGSTSSINAMA WYRRAPGKQRELVAGISSDGSKLYADSVKGRFTIS RDNAKNSVYLQMNSLRAEDTAVYYCYFFRTVQGS SMRYWGQGTLTVSS |
| Иллюстративная мишень- связывающая (DLL3) (SEQ ID NO: 398) | EVQLVESGGGLVQPGGSLTLSCVASGSTSSINAYG WYRRAPGKQRELVAGISSDGSKVYADSVKGRFTIS RDNAKNSVYLQMNSLRAEDTAVYYCYFFRTVYGS SMRYWGQGTLTVSS |
| Иллюстративная мишень- связывающая (DLL3) (SEQ ID NO: 399) | EVQLVESGGGLVQPGGSLTLSCVASGSTSSINAIGW YRRAPGKQRELVAGISSDGSKVYIDSVKGRFTISR D NAKNSVYLQMNSLRAEDTAVYYCYFFRTVSGSSY RYWGQGTLTVSS |
| Иллюстративная мишень- связывающая (DLL3) (SEQ ID NO: 400) | EVQLVESGGGLVQPGGSLTLSCVASGSTSSINAMA WYRRAPGKQRELVAGISSDGSKVYSDSVKGRFTIS RDNAKNSVYLQMNSLRAEDTAVYYCYFFRTVLGS SMRYWGQGTLTVSS |

| ОПИСАНИЕ | ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ |
|--|--|
| Иллюстративная мишень- связывающая (DLL3) (SEQ ID NO: 401) | EVQLVESGGGLVQPGGSLTSCVASGSTSIINAMG WYRRAPGKQRELAAGISSDGSKVIADSVKGRFTISR DNAKNSVYLQMNSLRAEDTAVYYCYFRRVSGSS MRYWGQGTLLTVSS |
| Иллюстративная мишень- связывающая (DLL3) (SEQ ID NO: 402) | EVQLVESGGGLVQPGGSLTSCVASGSTSSINAMG WYRRAPGKQRELVAGISSDGSKIYADSVKGRFTISR DNAKNSVYLQMNSLRAEDTAVYYCYFRTVSGSS MRYWGQGTLLTVSS |
| Иллюстративная мишень- связывающая (DLL3) (SEQ ID NO: 403) | EVQLVESGGGLVQPGGSLTSCVASGKTSSINAMA WYRRAPGKQRELVAGISSDGSKVYTD SVKGRFTIS RDNAKNSVYLQMNSLRAEDTAVYYCYFRTVSGS SARYWGQGTLLTVSS |
| Иллюстративная мишень- связывающая (DLL3) (SEQ ID NO: 404) | EVQLVESGGGLVQPGGSLTSCVASGTTSSINAMG WYRRAPGKQRELVAGISSDGSLVYADSVKGRFTIS RDNAKNSVYLQMNSLRAEDTAVYYCYFRIVRGS SMRYWGQGTLLTVSS |
| Иллюстративная мишень- связывающая (DLL3) (SEQ ID NO: 405) | EVQLVESGGGLVQPGGSLTSCVASGSTSSINAMA WYRRAPGKQRELVAGISSDGSKVYADSVKGRFTIS RDNAKNSVYLQMNSLRAEDTAVYYCYYYRTVSGS SMRYWGQGTLLTVSS |
| Иллюстративная мишень- связывающая (DLL3) (SEQ ID NO: 406) | EVQLVESGGGLVQPGGSLTSCVASGSGSSINAMG WYRRAPGKQRELVAGISSDGSKVYSDSVKGRFTIS RDNAKNSVYLQMNSLRAEDTAVYYCYFRHVS GS SMRYWGQGTLLTVSS |
| Иллюстративная мишень- связывающая (DLL3) (SEQ ID NO: 407) | EVQLVESGGGLVQPGGSLTSCVASGTTSSINAMG WYRRAPGKQRELVAGISSDGSKVYVDSVKGRFTIS RDNAKNSVYLQMNSLRAEDTAVYYCYFRFVSGS SMRYWGQGTLLTVSS |
| Иллюстративная мишень- связывающая (DLL3) (SEQ ID NO: 408) | EVQLVESGGGLVQPGGSLTSCVASGSTSSINAMA WYRRAPGKQRELVAGISSDGSKVYVDSVKGRFTIS RDNAKNSVYLQMNSLRAEDTAVYYCYFRTVSGS SMRYWGQGTLLTVSS |

| ОПИСАНИЕ | ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ |
|--|--|
| Иллюстративная мишень- связывающая (DLL3) (SEQ ID NO: 409) | EVQLVESGGGLVQPGGSLTLSCVASGSTSRINAMG WYRRAPGKQRELVAGISSDGSKVYADSVKGRFTIS RDNAKNSVYLQMNSLRAEDTAVYYCYFRTKSGS SMRYWGQGTLVTVSS |
| Иллюстративная мишень- связывающая (DLL3) (SEQ ID NO: 410) | EVQLVESGGGLVQPGGSLTLSCVASGSTSRINAMG WYRRAPGKQRELVAGISSDGSKVYADSVKGRFTIS RDNAKNSVYLQMNSLRAEDTAVYYCYFRTVYGS SMRYWGQGTLVTVSS |
| Иллюстративная мишень- связывающая (DLL3) (SEQ ID NO: 411) | EVQLVESGGGLVQPGGSLTLSCVASGSTSSINAMG WYRRAPGKQRELVAGISSDGSKVYRDSVKGRFTIS RDNAKNSVYLQMNSLRAEDTAVYYCYFRTVSGS SMGYWGQGTLVTVSS |
| Иллюстративная мишень- связывающая (DLL3) (SEQ ID NO: 412) | EVQLVESGGGLVQPGGSLTLSCVASGSTSSINAMA WYRRAPGKQRELVAGISSDGSKVYSDSVKGRFTIS RDNAKNSVYLQMNSLRAEDTAVYYCYFRTVSGS SMRSWGQGTLVTVSS |
| Иллюстративная мишень- связывающая (DLL3) (SEQ ID NO: 413) | EVQLVESGGGLVQPGGSLTLSCVASGSTSSINAMA WYRRAPGKQRELVAGISSDNSKVYADSVKGRFTIS RDNAKNSVYLQMNSLRAEDTAVYYCYFRTVGGG SMRYWGQGTLVTVSS |
| Иллюстративная мишень- связывающая (DLL3) (SEQ ID NO: 414) | EVQLVESGGGLVQPGGSLTLSCVASGNTSSINAMA WYRRAPGKQRELVAGISSDGSKVYADSVKGRFTIS RDNAKNSVYLQMNSLRAEDTAVYYCYFRTVSGS SMRYWGQGTLVTVSS |
| Иллюстративная мишень- связывающая (DLL3) (SEQ ID NO: 415) | EVQLVESGGGLVQPGGSLTLSCVASGSTSSINAMA WYRRAPGKQRELVAGISSDGSKVYADSVKGRFTIS RDNAKNSVYLQMNSLRAEDTAVYYCYFRTVSGS HMRYWGQGTLVTVSS |
| Иллюстративная мишень- связывающая (DLL3) (SEQ ID NO: 416) | EVQLVESGGGLVQPGGSLTLSCVASGSTSIINAMG WYRRAPGKQRELVAGISSDGSKVYEDSVKGRFTIS RDNAKNSVYLQMNSLRAEDTAVYYCYFRAVSGS SMRYWGQGTLVTVSS |

| ОПИСАНИЕ | ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ |
|--|--|
| Иллюстративная мишень- связывающая (DLL3) (SEQ ID NO: 417) | EVQLVESGGGLVQPGGSLTLSCVASGSTSSINAMA WYRRAPGKQRELVAGISSDGSKVYADSVKGRFTIS RDNAKNSVYLQMNSLRAEDTAVYYCYFFRTVSGS SMRYWGQGTLTVSS |
| Иллюстративная мишень- связывающая (DLL3) (SEQ ID NO: 418) | EVQLVESGGGLVQPGGSLTLSCVASGSTSRINAMG WYRRAPGKQRELPAGISSDGSKVYAVSVKGRFTIS RDNAKNSVYLQMNSLRAEDTAVYYCYFFRTVSGS PMRYWGQGTLTVSS |
| Иллюстративная мишень- связывающая (DLL3) (SEQ ID NO: 419) | EVQLVESGGGLVQPGGSLTLSCVASGSTSRINAMG WYRRAPGKQRELVAGVSSDGSKVYADSVKGRFTIS RDNAKNSVYLQMNSLRAEDTAVYYCYFFRTVSGS SMSYWGQGTLTVSS |
| Иллюстративная мишень- связывающая (DLL3) (SEQ ID NO: 420) | EVQLVESGGGLVQPGGSLTLSCVASGTTSSINAMG WYRRAPGKQRELVAGISSDGSKVYEDSVKGRFTIS RDNAKNSVYLQMNSLRAEDTAVYYCYFFRTVSGS SMRYWGQGTLTVSS |
| Иллюстративная мишень- связывающая (DLL3) (SEQ ID NO: 421) | EVQLVESGGGLVQPGGSLTLSCVASGITSSINAMG WYRRAPGKQRELVAGISSDGSKVYAGSVKGRFTIS RDNAKNSVYLQMNSLRAEDTAVYYCYFFRTVRGS SMRYWGQGTLTVSS |
| Иллюстративная мишень- связывающая (DLL3) (SEQ ID NO: 422) | EVQLVESGGGLVQPGGSLTLSCVASGSTSDINAMG WYRRAPGKQRELVAGISSDKSKVYADSVKGRFTIS RDNAKNSVYLQMNSLRAEDTAVYYCYFFRTVRGS SMRYWGQGTLTVSS |
| Иллюстративная мишень- связывающая (DLL3) (SEQ ID NO: 423) | EVQLVESGGGLVQPGGSLTLSCVASGSTSSINAMA WYRRAPGKQRELVAGISSNGSKVYADSVKGRFTIS RDNAKNSVYLQMNSLRAEDTAVYYCYFFRQVSGS SMRYWGQGTLTVSS |
| Иллюстративная мишень- связывающая (DLL3) (SEQ ID NO: 424) | EVQLVESGGGLVQPGGSLTLSCVASGSTSSINAIGW YRRAPGKQRELVAGISSDGSKVLADSVKGRFTISR NAKNSVYLQMNSLRAEDTAVYYCYFFRIVSGSSM GYWGQGTLTVSS |

| ОПИСАНИЕ | ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ |
|--|---|
| Иллюстративная мишень- связывающая (DLL3) (SEQ ID NO: 425) | EVQLVESGGGLVQPGGSLTSCVASGSTSSKNAMG WYRRAPGKQRELVAGISSDGSKVYADSVKGRFTIS RDNAKNSVYLQMNSLRAEDTAVYYCYFFRTVSGA SMRYWGQGTLTVSS |
| Иллюстративная мишень- связывающая (DLL3) (SEQ ID NO: 426) | EVQLVESGGGLVQPGGSLTSCVASGSTSSINAMG WYRRAPGKQRELVAGISSDNSKVYADSVKGRFTIS RDNAKNSVYLQMNSLRAEDTAVYYCYFFRTVHGS SMRYWGQGTLTVSS |
| Иллюстративная мишень- связывающая (DLL3) (SEQ ID NO: 427) | EVQLVESGGGLVQPGGSLTSCVASGLTSSINAMG WYRRAPGKQRELVAGISSDGSKVYADSVKGRFTIS RDNAKNSVYLQMNSLRAEDTAVYYCYFFRMVSGS SMRYWGQGTLTVSS |
| Иллюстративная мишень- связывающая (DLL3) (SEQ ID NO: 428) | EVQLVESGGGLVQPGGSLTSCVASGSTSSINAMA WYRRAPGKQRELVAGISSDGSKVYTDSVKGRFTIS RDNAKNSVYLQMNSLRAEDTAVYYCYFFRTISGSS MRYWGQGTLTVSS |
| Иллюстративная мишень- связывающая (DLL3) (SEQ ID NO: 429) | EVQLVESGGGLVQPGGSLTSCVASGSTSSNNAMA WYRRAPGKQRELVAGISSDGSKVYTDSVKGRFTIS RDNAKNSVYLQMNSLRAEDTAVYYCYFFRTRSGS SMRYWGQGTLTVSS |
| Иллюстративная мишень- связывающая (DLL3) (SEQ ID NO: 430) | EVQLVESGGGLVQPGGSLTSCVASGSTSSINAMA WYRRAPGKQRELVAGISSDNSKVYADSVKGRFTIS RDNAKNSVYLQMNSLRAEDTAVYYCYFFRTVSGH SMRYWGQGTLTVSS |
| Иллюстративная мишень- связывающая (DLL3) (SEQ ID NO: 431) | EVQLVESGGGLVQPGGSLTSCVASGSTSHINAMG WYRRAPGKQRELVAGISSDGSRVYADSVKGRFTIS RDNAKNSVYLQMNSLRAEDTAVYYCYFFRTVSGG SMRYWGQGTLTVSS |
| Иллюстративная мишень- связывающая (DLL3) (SEQ ID NO: 432) | EVQLVESGGGLVQPGGSLTSCVASGQTSSINAMG WYRRAPGKQRELVAGISSDGSQVYADSVKGRFTIS RDNAKNSVYLQMNSLRAEDTAVYYCYFFRTKSGS SMRYWGQGTLTVSS |

| ОПИСАНИЕ | ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ |
|--|--|
| Иллюстративная мишень- связывающая (DLL3) (SEQ ID NO: 433) | EVQLVESGGGLVQPGGSLTLSCVASGSTRINGMG WYRRAPGKQRELPAGISSDGSKAYADSVKGRFTIS RDNAKNSVYLQMNSLRAEDTAVYYCYFRTASGT SMRYWGQGTLVTVSS |
| Иллюстративная мишень- связывающая (DLL3) (SEQ ID NO: 434) | EVQLVESGGGLVQPGGSLTLSCVASGSTSVINAMA WYRRAPGKQRELAAGISSDGSKVYAKSAKGRFTIS RDNAKNSVYLQMNSLRAEDTAVYYCYFFNTVSGS SMRYWGQGTLVTVSS |
| Иллюстративная мишень- связывающая (DLL3) (SEQ ID NO: 435) | EVQLVESGGGLVQPGGSLTLSCVASGSTSSINAMA WYRRAPGKQRELVAGISSDGSKVYND SVKGRFTIS RDNAKNSVYLQMNSLRAEDTAVYYCYFFRTVRGS SQRYWGQGTLVTVSS |
| Иллюстративная мишень- связывающая (DLL3) (SEQ ID NO: 436) | EVQLVESGGGLVQPGGSLTLSCVASGKTSSINAMG WYRRAPGKQRELVAGISSDGSKVIADSVKGRFTISR DNAKNSVYLQMNSLRAEDTAVYYCYFRTVLGSS MRYWGQGTLVTVSS |
| Иллюстративная мишень- связывающая (DLL3) (SEQ ID NO: 437) | EVQLVESGGGLVQPGGSLTLSCVASGSTSSINAMA WYRRAPGKQRELVAGISSDGSKVYTDSVKGRFTIS RDNAKNSVYLQMNSLRAEDTAVYYCYFFRTRSGS SMRYWGQGTLVTVSS |
| Иллюстративная мишень- связывающая (DLL3) (SEQ ID NO: 438) | EVQLVESGGGLVQPGGSLTLSCVASGSVSSINAMG WYRRAPGKQRELVAGISSDGSKVYIDSVKGRFTISR DNAKNSVYLQMNSLRAEDTAVYYCYFRTVSGLS MRYWGQGTLVTVSS |
| Иллюстративная мишень- связывающая (DLL3) (SEQ ID NO: 439) | EVQLVESGGGLVQPGGSLTLSCVASGNTSSINAMG WYRRAPGKQRELVAGISSDGSKVYYDSVKGRFTIS RDNAKNSVYLQMNSLRAEDTAVYYCYFRTVRGS SQRYWGQGTLVTVSS |
| Иллюстративная мишень- связывающая (DLL3) (SEQ ID NO: 440) | EVQLVESGGGLVQPGGSLTLSCVASGSTSSTNAMG WYRRAPGKQRELVAGISSDGSKVYVDSVKGRFTIS RDNAKNSVYLQMNSLRAEDTAVYYCYFFRTVSGS SMVYWGQGTLVTVSS |

| ОПИСАНИЕ | ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ |
|--|---|
| Иллюстративная мишень- связывающая (DLL3) (SEQ ID NO: 441) | EVQLVESGGGLVQPGGSLTLSCVASGSTSSINAMG WYRRAPGKQRELVAGISSDGSKVYGDSVKGRFTIS RDNAKNSVYLQMNSLRAEDTAVYYCYFFRTVSRS SMRYWGQGTLVTVSS |
| Иллюстративная мишень- связывающая (DLL3) (SEQ ID NO: 442) | EVQLVESGGGLVQPGGSLTLSCVASGSTSSINAMA WYRRAPGKQRELAAGISSDQSKVYADSAKGRFTIS RDNAKNSVYLQMNSLRAEDTAVYYCYFFRTVSGS SMSYWGQGTLVTVSS |
| Иллюстративная мишень- связывающая (DLL3) (SEQ ID NO: 443) | EVQLVESGGGLVQPGGSLTLSCVASGGTSSINAMG WYRRAPGKQRELVAGISSDGSKVYSDSVKGRFTIS RDNAKNSVYLQMNSLRAEDTAVYYCYFFRTVSGS SARYWGQGTLVTVSS |
| Иллюстративная мишень- связывающая (DLL3) (SEQ ID NO: 444) | EVQLVESGGGLVQPGGSLTLSCVASGSTRSINAMG WYRRAPGKQRELVAGISSDGSKVYADSVKGRFTIS RDNAKNSVYLQMNSLRAEDTAVYYCYFFHTVSGS SMRYWGQGTLVTVSS |
| Иллюстративная мишень- связывающая (DLL3) (SEQ ID NO: 445) | EVQLVESGGGLVQPGGSLTLSCVASGTTSSINAMG WYRRAPGKQRELVAGISSDGSKVIADSVKGRFTISR DNAKNSVYLQMNSLRAEDTAVYYCYFFRTVLGSS MRYWGQGTLVTVSS |
| Иллюстративная мишень- связывающая (DLL3) (SEQ ID NO: 446) | EVQLVESGGGLVQPGGSLTLSCVASGSTSSINAMG WYRRAPGKQRELVAGISSDGSKVDADSVKGRFTIS RDNAKNSVYLQMNSLRAEDTAVYYCYFFRTVSGS SMRYWGQGTLVTVSS |
| Иллюстративная мишень- связывающая (DLL3) (SEQ ID NO: 447) | EVQLVESGGGLVQPGGSLTLSCVASGSTSSINAMA WYRRAPGKQRELVAGISSDGSKVYKDSVKGRFTIS RDNAKNSVYLQMNSLRAEDTAVYYCYFFRNVS SMRYWGQGTLVTVSS |
| Иллюстративная мишень- связывающая (DLL3) (SEQ ID NO: 448) | EVQLVESGGGLVQPGGSLTLSCVASGNTSSINAMG WYRRAPGKQRELVAGISSNGSKVYADSVKGRFTIS RDNAKNSVYLQMNSLRAEDTAVYYCYFFRTVTGS SMRYWGQGTLVTVSS |

| ОПИСАНИЕ | ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ |
|--|--|
| Иллюстративная мишень- связывающая (DLL3) (SEQ ID NO: 449) | EVQLVESGGGLVQPGGSLTLSCVASGSTSRINAMG WYRRAPGKQRELVAGISSDGSKVYKDSVKGRFTIS RDNAKNSVYLQMNSLRAEDTAVYYCYFRTVSGS SMRYWGQGTLVTVSS |
| Иллюстративная мишень- связывающая (DLL3) (SEQ ID NO: 450) | EVQLVESGGGLVQPGGSLTLSCVASGSTSSINAIGW YRRAPGKQRELVAGISSDGSKVYADSVKGRFTISR NAKNSVYLQMNSLRAEDTAVYYCYFRTVKGSSM RYWGQGTLVTVSS |
| Иллюстративная мишень- связывающая (DLL3) (SEQ ID NO: 451) | EVQLVESGGGLVQPGGSLTLSCVASGLTSSINAMG WYRRAPGKQRELVAGISSDGSKVYQDSVKGRFTIS RDNAKNSVYLQMNSLRAEDTAVYYCYFRTNSGS SMRYWGQGTLVTVSS |
| Иллюстративная мишень- связывающая (DLL3) (SEQ ID NO: 452) | EVQLVESGGGLVQPGGSLTLSCVASGSTSSINAMA WYRRAPGKQRELVAGISSDGSKVYAESVKGRFTIS RDNAKNSVYLQMNSLRAEDTAVYYCYFRTVSGA SMRYWGQGTLVTVSS |
| Иллюстративная мишень- связывающая (DLL3) (SEQ ID NO: 453) | EVQLVESGGGLVQPGGSLTLSCVASGSTSSTNAMG WYRRAPGKQRELVAGISSDGSKVLADSVKGRFTIS RDNAKNSVYLQMNSLRAEDTAVYYCYFRTVNLS SMRYWGQGTLVTVSS |
| Иллюстративная мишень- связывающая (DLL3) (SEQ ID NO: 454) | EVQLVESGGGLVQPGGSLTLSCVASGSTSSINAIGW YRRAPGKQRELVAGISSDGSKYYADSVKGRFTISR NAKNSVYLQMNSLRAEDTAVYYCYFRTVTGSSM RYWGQGTLVTVSS |
| Иллюстративная мишень- связывающая (DLL3) (SEQ ID NO: 455) | EVQLVESGGGLVQPGGSLTLSCVASGSTSSINAIGW YRRAPGKQRELVAGISSDGSKVYAVSVKGRFTISR NAKNSVYLQMNSLRAEDTAVYYCYFRK VSGSSA RYWGQGTLVTVSS |
| Иллюстративная мишень- связывающая (DLL3) (SEQ ID NO: 456) | EVQLVESGGGLVQPGGSLTLSCVASGSTSSINAMG WYRRAPGKQRELVAGISSDGSKVVADSVKGRFTIS RDNAKNSVYLQMNSLRAEDTAVYYCYFRTYSGS SMRYWGQGTLVTVSS |

| ОПИСАНИЕ | ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ |
|--|---|
| Иллюстративная мишень- связывающая (DLL3) (SEQ ID NO: 457) | EVQLVESGGGLVQPGGSLTSCVASGSTSSINAMG WYRRAPGKQRELVAGISSDGSKVYADSVKGRFTIS RDNAKNSVYLQMNSLRAEDTAVYYCYFRTVSKS SMRYWGQGTLTVSS |
| Иллюстративная мишень- связывающая (DLL3) (SEQ ID NO: 458) | EVQLVESGGGLVQPGGSLTSCVASGSTSSINAMA WYRRAPGKQRELVAGISSDGSKVYADSVKGRFTIS RDNAKNSVYLQMNSLRAEDTAVYYCYFRTVSGS SMRYWGQGTLTVSS |
| Иллюстративная мишень- связывающая (DLL3) (SEQ ID NO: 459) | EVQLVESGGGLVQPGGSLTSCVASGSTSSINAMA WYRRAPGKQRELAAGISSDNSKVYADSVKGRFTIS RDNAKNSVYLQMNSLRAEDTAVYYCYFRTVSGS SMRYWGQGTLTVSS |
| Иллюстративная мишень- связывающая (DLL3) (SEQ ID NO: 460) | EVQLVESGGGLVQPGGSLTSCVASGSKSSINAMG WYRRAPGKQRELAAGISSDGSKVYAQSVKGRFTIS RDNAKNSVYLQMNSLRAEDTAVYYCYFRTSSGS SMRYWGQGTLTVSS |
| Иллюстративная мишень- связывающая (DLL3) (SEQ ID NO: 461) | EVQLVESGGGLVQPGGSLTSCVASGTTSSINAMG WYRRAPGKQRELVAGISSDGSKVYVDSVKGRFTIS RDNAKNSVYLQMNSLRAEDTAVYYCYFRFLSGS SMRYWGQGTLTVSS |
| Иллюстративная мишень- связывающая (DLL3) (SEQ ID NO: 462) | EVQLVESGGGLVQPGGSLTSCVASGSTSSINAFGW YRRAPGKQRELVAGISSDGSKVYSDSVKGRFTISR NAKNSVYLQMNSLRAEDTAVYYCYFRTVSGSSM RYWGQGTLTVSS |
| Иллюстративная мишень- связывающая (DLL3) (SEQ ID NO: 463) | EVQLVESGGGLVQPGGSLTSCVASGSTFSINAMG WYRRAPGKQRELVAGISSDGSKVLADSVKGRFTIS RDNAKNSVYLQMNSLRAEDTAVYYCYFRFLVSGS SMRYWGQGTLTVSS |
| Иллюстративная мишень- связывающая (DLL3) (SEQ ID NO: 464) | EVQLVESGGGLVQPGGSLTSCVASGSTRSINAMG WYRRAPGKQRELVAGISSDGSKVYNDSVKGRFTIS RDNAKNSVYLQMNSLRAEDTAVYYCYFRTVSGS SMRFWGQGTLTVSS |

| ОПИСАНИЕ | ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ |
|--|---|
| Иллюстративная мишень- связывающая (DLL3) (SEQ ID NO: 465) | EVQLVESGGGLVQPGGSLTLSCVASGSTSSINAIGW YRRAPGKQRELVAGISSDGSKVYNDSVKGRFTISR NAKNSVYLQMNSLRAEDTAVYYCYFRTQSGSSM RYWGQGTLLTVSS |
| Иллюстративная мишень- связывающая (DLL3) (SEQ ID NO: 466) | EVQLVESGGGLVQPGGSLTLSCVASGSTSSINAMG WYRRAPGKQRELVAGISSDGSKVYVDSVKGRFTIS RDNAKNSVYLQMNSLRAEDTAVYYCYFRTVSGS SMPYWGQGTLLTVSS |
| Иллюстративная мишень- связывающая (DLL3) (SEQ ID NO: 467) | EVQLVESGGGLVQPGGSLTLSCVASGSTSSINAMG WYRRAPGKQRELVAGISSDGSKVVADSVKGRFTIS RDNAKNSVYLQMNSLRAEDTAVYYCYFRTLSGS SMRYWGQGTLLTVSS |
| Иллюстративная мишень- связывающая (DLL3) (SEQ ID NO: 468) | EVQLVESGGGLVQPGGSLTLSCVASGTTSSINAMG WYRRAPGKQRELVAGISSDGSKVYGDSVKGRFTIS RDNAKNSVYLQMNSLRAEDTAVYYCYFRTVSGS AMRYWGQGTLLTVSS |
| Иллюстративная мишень- связывающая (DLL3) (SEQ ID NO: 469) | EVQLVESGGGLVQPGGSLTLSCVASGSTSSINAMA WYRRAPGKQRELVAGISSDGSKVYTDSVKGRFTIS RDNAKNSVYLQMNSLRAEDTAVYYCYFRTTSGS SMRYWGQGTLLTVSS |
| Иллюстративная мишень- связывающая (DLL3) (SEQ ID NO: 470) | EVQLVESGGGLVQPGGSLTLSCVASGRTSSINAMG WYRRAPGKQRELVAGISSDGSKVYNDSVKGRFTIS RDNAKNSVYLQMNSLRAEDTAVYYCYFRTVSGT SMRYWGQGTLLTVSS |
| Иллюстративная мишень- связывающая (DLL3) (SEQ ID NO: 471) | EVQLVESGGGLVQPGGSLTLSCVASGSTSSRNAMG WYRRAPGKQRELVAGISSDGSKVTADSVKGRFTIS RDNAKNSVYLQMNSLRAEDTAVYYCYFRTTRSGS SMRYWGQGTLLTVSS |
| Иллюстративная мишень- связывающая (DLL3) (SEQ ID NO: 472) | EVQLVESGGGLVQPGGSLTLSCVASGSTKSINAMG WYRRAPGKQRELVAGISSDGSKVYRDSVKGRFTIS RDNAKNSVYLQMNSLRAEDTAVYYCYFRTSSGS SMRYWGQGTLLTVSS |

| ОПИСАНИЕ | ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ |
|--|---|
| Иллюстративная мишень- связывающая (DLL3) (SEQ ID NO: 473) | EVQLVESGGGLVQPGGSLTLSCVASGSTSSRNAMG WYRRAPGKQRELVAGISSNGSKVYSDSVKGRFTIS RDNAKNSVYLQMNSLRAEDTAVYYCYFFRTVSGS SMSYWGQGTLVTVSS |
| Иллюстративная мишень- связывающая (DLL3) (SEQ ID NO: 474) | EVQLVESGGGLVQPGGSLTLSCVASGSTSSINAIGW YRRAPGKQRELVAGISSDGSKVYSDSVKGRFTISR NAKNSVYLQMNSLRAEDTAVYYCYFFRPVSGSSM RYWGQGTLVTVSS |
| Иллюстративная мишень- связывающая (DLL3) (SEQ ID NO: 475) | EVQLVESGGGLVQPGGSLTLSCVASGSTSLINAMG WYRRAPGKQRELVAGISSDGSKVYADSVKGRFTIS RDNAKNSVYLQMNSLRAEDTAVYYCYFFRHVSGS SMRYWGQGTLVTVSS |
| Иллюстративная мишень- связывающая (DLL3) (SEQ ID NO: 476) | EVQLVESGGGLVQPGGSLTLSCVASGSTSSINAMA WYRRAPGKQRELVAGISSDGSKVYADSVKGRFTIS RDNAKNSVYLQMNSLRAEDTAVYYCYFFRTKSGS SMRYWGQGTLVTVSS |
| Иллюстративная мишень- связывающая (DLL3) (SEQ ID NO: 477) | EVQLVESGGGLVQPGGSLTLSCVASGSTSSINAMG WYRRAPGKQRELVAGISSDGSVYADSVKGRFTIS RDNAKNSVYLQMNSLRAEDTAVYYCYFFFTVSGS SMRYWGQGTLVTVSS |
| Иллюстративная мишень- связывающая (DLL3) (SEQ ID NO: 478) | EVQLVESGGGLVQPGGSLTLSCVASGTTSSINAMG WYRRAPGKQRELVAGISSDGTKVYADSVKGRFTIS RDNAKNSVYLQMNSLRAEDTAVYYCYFFHTVSGS SMRYWGQGTLVTVSS |
| Иллюстративная мишень- связывающая (DLL3) (SEQ ID NO: 479) | EVQLVESGGGLVQPGGSLTLSCVASGSTSSINAFGW YRRAPGKQRELVAGISSDGSKVYADSVKGRFTISR NAKNSVYLQMNSLRAEDTAVYYCYFFRTVRGSSM RYWGQGTLVTVSS |
| Иллюстративная мишень- связывающая (DLL3) (SEQ ID NO: 480) | EVQLVESGGGLVQPGGSLTLSCVASGSTSSRNAMG WYRRAPGKQRELVAGISSDGSKLYLDSVKGRFTISR DNAKNSVYLQMNSLRAEDTAVYYCYFFRTVLGSS MRYWGQGTLVTVSS |

| ОПИСАНИЕ | ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ |
|--|---|
| Иллюстративная мишень- связывающая (DLL3) (SEQ ID NO: 481) | EVQLVESGGGLVQPGGSLTLSCVASGNTSSINAMG WYRRAPGKQRELVAGISSDGSRVYADSVKGRFTIS RDNAKNSVYLQMNSLRAEDTAVYYCYFFRTVSGS SMRSWGQGTLLTVSS |
| Иллюстративная мишень- связывающая (DLL3) (SEQ ID NO: 482) | EVQLVESGGGLVQPGGSLTLSCVASGTTSSINAMG WYRRAPGKQRELVAGISSDGSKVYND SVKGRFTIS RDNAKNSVYLQMNSLRAEDTAVYYCYFFRTV RGS SMRYWGQGTLLTVSS |
| Иллюстративная мишень- связывающая (DLL3) (SEQ ID NO: 483) | EVQLVESGGGLVQPGGSLTLSCVASGSTASINAMG WYRRAPGKQRELVAGISSDGSKVYADSVKGRFTIS RDNAKNSVYLQMNSLRAEDTAVYYCYFFRYVSGS SMRYWGQGTLLTVSS |
| Иллюстративная мишень- связывающая (DLL3) (SEQ ID NO: 484) | EVQLVESGGGLVQPGGSLTLSCVASGSTSSINAVG WYRRAPGKQRELVAGISSDGSKVYVDSVKGRFTIS RDNAKNSVYLQMNSLRAEDTAVYYCYFFRTVYGS SMRYWGQGTLLTVSS |
| Иллюстративная мишень- связывающая (DLL3) (SEQ ID NO: 485) | EVQLVESGGGLVQPGGSLTLSCVASGSTSSRNAMG WYRRAPGKQRELVAGISSDGSKLYADSVKGRFTIS RDNAKNSVYLQMNSLRAEDTAVYYCYFFRTVLGS SMRYWGQGTLLTVSS |
| Иллюстративная мишень- связывающая (DLL3) (SEQ ID NO: 486) | EVQLVESGGGLVQPGGSLTLSCVASGSTNSINAMG WYRRAPGKQRELVAGISSDGSKVYKDSVKGRFTIS RDNAKNSVYLQMNSLRAEDTAVYYCYFFRTVSGS SMRYWGQGTLLTVSS |
| Иллюстративная мишень- связывающая (DLL3) (SEQ ID NO: 487) | EVQLVESGGGLVQPGGSLTLSCVASGSTSSINAMA WYRRAPGKQRELVAGISSDGSKVYADSVKGRFTIS RDNAKNSVYLQMNSLRAEDTAVYYCYFFRSVSGS SMRYWGQGTLLTVSS |
| Иллюстративная мишень- связывающая (DLL3) (SEQ ID NO: 488) | EVQLVESGGGLVQPGGSLTLSCVASGSTSRINAMG WYRRAPGKQRELVAGISSDGSKVYQDSVKGRFTIS RDNAKNSVYLQMNSLRAEDTAVYYCYFFRRVSGS SMRYWGQGTLLTVSS |

| ОПИСАНИЕ | ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ |
|--|---|
| Иллюстративная мишень- связывающая (DLL3) (SEQ ID NO: 489) | EVQLVESGGGLVQPGGSLTSCVPSGSTSNINAMG WYRRAPGKQRELPAGISSDGTKIYADSAKVPFTITR DNAKNSVYLQMNSLRAEDTAVYYCYFRTVSGTS MRYWGQGTLVTVSS |
| Иллюстративная мишень- связывающая (DLL3) (SEQ ID NO: 490) | EVQLVESGGGLVQPGGSLTSCVASGSTSKINAMG WYRRAPGKQRELVAGISSDRSKVYADSVKGRFTIS RDNAKNSVYLQMNSLRAEDTAVYYCYFRTVAGS SMRYWGQGTLVTVSS |
| Иллюстративная мишень- связывающая (DLL3) (SEQ ID NO: 491) | EVQLVESGGGLVQPGGSLTSCVASGSTSSINALGW YRRAPGKQRELVAGISSDGSLVYADSVKGRFTISR NAKNSVYLQMNSLRAEDTAVYYCYFRIVSGSSM RYWGQGTLVTVSS |
| Иллюстративная мишень- связывающая (DLL3) (SEQ ID NO: 490) | EVQLVESGGGLVQPGGSLTSCVASGKTSSINAMG WYRRAPGKQRELVAGISSDGSKVYADSVKGRFTIS RDNAKNSVYLQMNSLRAEDTAVYYCYFRTVSGV SMRYWGQGTLVTVSS |
| Иллюстративная мишень- связывающая (DLL3) (SEQ ID NO: 491) | EVQLVESGGGLVQPGGSLTSCVASGSTSSINAVG WYRRAPGKQRELVAGISSDGSKVYRDSVKGRFTIS RDNAKNSVYLQMNSLRAEDTAVYYCYFRTVQGS SMRYWGQGTLVTVSS |
| Иллюстративная мишень- связывающая (DLL3) (SEQ ID NO: 492) | EVQLVESGGGLVQPGGSLTSCVASGSTSRINAMG WYRRAPGKQRELVAGISSDGSKVYADSVKGRFTIS RDNAKNSVYLQMNSLRAEDTAVYYCYFRTASGS SMRYWGQGTLVTVSS |
| Иллюстративная мишень- связывающая (DLL3) (SEQ ID NO: 493) | EVQLVESGGGLVQPGGSLTSCVASGSTSSINAMG WYRRAPGKQRELVAGISSDGSKVYSDSVKGRFTIS RDNAKNSVYLQMNSLRAEDTAVYYCYFRTVSGS SSRYWGQGTLVTVSS |
| Иллюстративная мишень- связывающая (DLL3) (SEQ ID NO: 494) | EVQLVESGGGLVQPGGSLTSCVASGSTSSINAVG WYRRAPGKQRELVAGISSDGTKVYRDSVKGRFTIS RDNAKNSVYLQMNSLRAEDTAVYYCYFRTVQGS SMRYWGQGTLVTVSS |

| ОПИСАНИЕ | ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ |
|--|---|
| Иллюстративная мишень- связывающая (DLL3) (SEQ ID NO: 495) | EVQLVESGGGLVQPGGSLTSCVASGTTSSINAMG WYRRAPGKQRELAAGISSDGSKVYNDSVKGRFTIS RDNAKNSVYLQMNSLRAEDTAVYYCYFFRTVVRGS SMRYWGQGTLVTVSS |
| Иллюстративная мишень- связывающая (DLL3) (SEQ ID NO: 496) | EVQLVESGGGLVQPGGSLTSCVASGSTSSINAMG WYRRAPGKQRELVAGISSDGSKVYADSVKGRFTIS RDNAKNSVYLQMNSLRAEDTAVYYCYFFRTKSGS SMRYWGQGTLVTVSS |
| Иллюстративная мишень- связывающая (DLL3) (SEQ ID NO: 497) | EVQLVESGGGLVQPGGSLTSCVASGTTSSINAMG WYRRAPGKQRELVAGISSDGSKVYADSVKGRFTIS RDNAKNSVYLQMNSLRAEDTAVYYCYFFRTVWVG SSMRYWGQGTLVTVSS |
| Иллюстративная мишень- связывающая (DLL3) (SEQ ID NO: 498) | EVQLVESGGGLVQPGGSLTSCVASGKTSSINAMG WYRRAPGKQRELVAGISSDGSKVYTDSVKGRFTIS RDNAKNSVYLQMNSLRAEDTAVYYCYFFRTRSGS SMRYWGQGTLVTVSS |
| Иллюстративная мишень- связывающая (DLL3) (SEQ ID NO: 499) | EVQLVESGGGLVQPGGSLTSCVASGSTSSINAMG WYRRAPFKQGELPAGISPDGTKAYADSAKVRFTISR DNAKNSVYLQMNSLRAEDTAVYYCYFFHTVCGTS MGYWGQGTLVTVSS |
| Иллюстративная мишень- связывающая (DLL3) (SEQ ID NO: 500) | EVQLVESGGGLVQPGGSLTSCVASGSTSAINAMG WYRRAPGKQRELVAGISSDGSKVYVDSVKGRFTIS RDNAKNSVYLQMNSLRAEDTAVYYCYFFRTVSGS SQRYWGQGTLVTVSS |
| Иллюстративная мишень- связывающая (DLL3) (SEQ ID NO: 501) | EVQLVESGGGLVQPGGSLTSCVASGSPSSINAYG WYRRAPGKQRELVAGISSDGSKVYSDSVKGRFTIS RDNAKNSVYLQMNSLRAEDTAVYYCYFFRTVSGS SMSYWGQGTLVTVSS |
| Иллюстративная мишень- связывающая (DLL3) (SEQ ID NO: 502) | EVQLVESGGGLVQPGGSLTSCVASGSTSSINAMG WYRRAPGKQRELVAGISSDGSKVYASSVKGRFTIS RDNAKNSVYLQMNSLRAEDTAVYYCYFFRTVVRGS SMRYWGQGTLVTVSS |

| ОПИСАНИЕ | ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ |
|--|--|
| Иллюстративная мишень- связывающая (DLL3) (SEQ ID NO: 503) | EVQLVESGGGLVQPGGSLTLCVASGSRSSINAMG WYRRAPGKQRELVAGISADGSKVYADSVKGRFTIS RDNAKNSVYLQMNSLRAEDTAVYYCYFFRTQSGS SMRYWGQGTLVTVSS |
| Иллюстративная мишень- связывающая (DLL3) (SEQ ID NO: 504) | EVQLVESGGGLVQPGGSLTLCVASGSSINAMG WYRRAPGKQRELVAGISSDGSKVYASSAKGRFTIS RDNAKNSVYLQMNSLRAEDTAVYYCYFFRTLSTGS SMRYWGQGTLVTVSS |
| Иллюстративная мишень- связывающая (DLL3) (SEQ ID NO: 505) | EVQLVESGGGLVQPGGSLTLCVASGSTSSINAMA WYRRAPGKQRELVAGISSDGSKVYADSVKGRFTIS RDNAKNSVYLQMNSLRAEDTAVYYCYFFHTVSGS SMRYWGQGTLVTVSS |
| Иллюстративная мишень- связывающая (DLL3) (SEQ ID NO: 506) | EVQLVESGGGLVQPGGSLTLCVASGSTSSINAIGW YRRAPGKQRELVAGISSDGSSVYADSVKGRFTISR NAKNSVYLQMNSLRAEDTAVYYCYFFRRVSGSSM RYWGQGTLVTVSS |
| Иллюстративная мишень- связывающая (DLL3) (SEQ ID NO: 507) | EVQLVESGGGLVQPGGSLTLCVASGSTSSINAMG WYRRAPGKQRELVAGISSDGSKVYSDSVKGRFTIS RDNAKNSVYLQMNSLRAEDTAVYYCYFFRLVSGS SMRYWGQGTLVTVSS |
| Иллюстративная мишень- связывающая (DLL3) (SEQ ID NO: 508) | EVQLVESGGGLVQPGGSLTLCVASGSTSSINAVG WYRRAPGKQRELVAGISSDGSKVYAGSVKGRFTIS RDNAKNSVYLQMNSLRAEDTAVYYCYFFRTVSGS YMRYWGQGTLVTVSS |
| Иллюстративная мишень- связывающая (DLL3) (SEQ ID NO: 509) | EVQLVESGGGLVQPGGSLTLCVASGSTSSINAMA WYRRAPGKQRELAAGISSDNSKVYADSVKGRFTIS RDNAKNSVYLQMNSLRAEDTAVYYCYFFRTVGGG SMRYWGQGTLVTVSS |
| Иллюстративная мишень- связывающая (DLL3) (SEQ ID NO: 510) | EVQLVESGGGLVQPGGSLTLCVASGSTSSINAYG WYRRAPGKQRELVAGISSDGSAVYADSVKGRFTIS RDNAKNSVYLQMNSLRAEDTAVYYCYFFRTHSGS SMRYWGQGTLVTVSS |

| ОПИСАНИЕ | ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ |
|--|---|
| Иллюстративная мишень- связывающая (DLL3) (SEQ ID NO: 511) | EVQLVESGGGLVQPGGSLTSCVASGSTSSINAVG WYRRAPGKQRELVAGISSDGSSVYADSVKGRFTIS RDNAKNSVYLQMNSLRAEDTAVYYCYFFRTVSTS SMRYWGQGTLTVSS |
| Иллюстративная мишень- связывающая (DLL3) (SEQ ID NO: 512) | EVQLVESGGGLVQPGGSLTSCVASGSKSSINAMG WYRRAPGKQRELPAGISSNGTKVYADSAKVRFTIS RDNAKNSVYLQMNSLRAEDTAVYYCYFFRTVLGT SMRYWGQGTLTVSS |
| Иллюстративная мишень- связывающая (DLL3) (SEQ ID NO: 513) | EVQLVESGGGLVQPGGSLTSCVASGSTSSINAMA WYRRAPGKQRELVAGISSDGSKLYADSVKGRFTIS RDNAKNSVYLQMNSLRAEDTAVYYCYFFRTVSGS SMRYWGQGTLTVSS |
| Иллюстративная мишень- связывающая (DLL3) (SEQ ID NO: 514) | EVQLVESGGGLVQPGGSLTSCVASGSVSSINAMG WYRRAPGKQRELVAGISSDGSKVYKDSVKGRFTIS RDNAKNSVYLQMNSLRAEDTAVYYCYFFRTVSGS SMGYWGQGTLTVSS |
| Иллюстративная мишень- связывающая (DLL3) (SEQ ID NO: 515) | EVQLVESGGGLVQPGGSLTSCVASGSTSSINAMG WYRRAPGKQRELVAGISSDGSLVYADSVKGRFTIS RDNAKNSVYLQMNSLRAEDTAVYYCYFFRTVSGS SMRAWGQGTLTVSS |
| Иллюстративная мишень- связывающая (DLL3) (SEQ ID NO: 516) | EVQLVESGGGLVQPGGSLTSCVASGSTSSINAMG WYRRAPGKQRELVAGISSDGSLVYADSVKGRFTIS RDNAKNSVYLQMNSLRAEDTAVYYCYFFRILSGSS MRYWGQGTLTVSS |
| Иллюстративная мишень- связывающая (DLL3) (SEQ ID NO: 517) | EVQLVESGGGLVQPGGSLTSCVASGSTSSINAMA WYRRAPGKQRELVAGISSDGSKVYADSVKGRFTIS RDNAKNSVYLQMNSLRAEDTAVYYCYFFRTVQGS SMRYWGQGTLTVSS |
| Иллюстративная мишень- связывающая (DLL3) (SEQ ID NO: 518) | EVQLVESGGGLVQPGGSLTSCVASGSTSYINAMG WYRRAPGKQRELVAGISSDGSKVYADSVKGRFTIS RDNAKNSVYLQMNSLRAEDTAVYYCYFFRTVSGQ SMGYWGQGTLTVSS |

| ОПИСАНИЕ | ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ |
|--|--|
| Иллюстративная мишень- связывающая (DLL3) (SEQ ID NO: 511) | EVQLVESGGGLVQPGGSLTSCVASGSTSSINAMG WYRRAPGKQRELVAGVSSDGSKVYADSVKGRFTIS RDNAKNSVYLQMNSLRAEDTAVYYCYFFRTVSGS SARYWGQGTLTVSS |
| Иллюстративная мишень- связывающая (DLL3) (SEQ ID NO: 512) | EVQLVESGGGLVQPGGSLTSCVASGSTSSINAMG WYRRAPGKQRELPAGISR DGSKVYADSVKGRFTIS RDNAKNSVYLQMNSLRAEDTAVYYCYFFRYVSGS SMRYWGQGTLTVSS |
| Иллюстративная мишень- связывающая (DLL3) (SEQ ID NO: 513) | EVQLVESGGGLVQPGGSLTSCVASGSTSSINAMG WYRRAPGKQRELAAGISSDGSKLYADSVKGRFTIS RDNAKNSVYLQMNSLRAEDTAVYYCYFFRTVSGS SMRYWGQGTLTVSS |
| Иллюстративная мишень- связывающая (DLL3) (SEQ ID NO: 514) | EVQLVESGGGLVQPGGSLTSCVASGSTSRINAMG WYRRAPGKQRELVAGISSDGSKVYADSVKGRFTIS RDNAKNSVYLQMNSLRAEDTAVYYCYFFRRVSGS SMRYWGQGTLTVSS |
| Иллюстративная мишень- связывающая (DLL3) (SEQ ID NO: 515) | EVQLVESGGGLVQPGGSLTSCVASGSTSSINAMA WYRRAPGKQRELAAGISSDGSKVYADSVKGRFTIS RDNAKNSVYLQMNSLRAEDTAVYYCYFFHTVSGS SMRYWGQGTLTVSS |
| Иллюстративная мишень- связывающая (DLL3) (SEQ ID NO: 516) | EVQLVESGGGLVQPGGSLTSCVASGSTSSINAMA WYRRAPGKQRELVAGISSDGSKVYADSVKGRFTIS RDNAKNSVYLQMNSLRAEDTAVYYCYFFRQVSGS SMRYWGQGTLTVSS |
| Иллюстративная мишень- связывающая (DLL3) (SEQ ID NO: 517) | EVQLVESGGGLVQPGGSLTSCVASGSTSSINAMG WYRRAPGKQRELVAGISSDTSKVYADSVKGRFTIS RDNAKNSVYLQMNSLRAEDTAVYYCYFFRTVSGS YMRYWGQGTLTVSS |
| Иллюстративная мишень- связывающая (DLL3) (SEQ ID NO: 518) | EVQLVESGGGLVQPGGSLTSCVASGSTSTINAMG WYRRAPGKQRELVAGISSDGSKVYADSVKGRFTIS RDNAKNSVYLQMNSLRAEDTAVYYCYFFRTASGS SMRYWGQGTLTVSS |

| ОПИСАНИЕ | ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ |
|--|---|
| Иллюстративная мишень- связывающая (DLL3) (SEQ ID NO: 519) | EVQLVESGGGLVQPGGSLTSCVASGSTSSINAVG WYRRAPGKQRELVAGISSDGSTVYADSVKGRFTIS RDNAKNSVYLQMNSLRAEDTAVYYCYFFRTVSGH SMRYWGQGTLTVSS |
| Иллюстративная мишень- связывающая (DLL3) (SEQ ID NO: 520) | EVQLVESGGGLVQPGGSLTSCVASGSTSSINAMG WYRRAPGKQRELAAGISKDGSKVYADSAKGRFTIS RDNAKNSVYLQMNSLRAEDTAVYYCYFFRTVSGS SSRYWGQGTLTVSS |
| Иллюстративная мишень- связывающая (DLL3) (SEQ ID NO: 521) | EVQLVESGGGLVQPGGSLTSCVASGSPSSINAYG WYRRAPGKQRELVAGISSDGSKVYSDSVKGRFTIS RDNAKNSVYLQMNSLRAEDTAVYYCYFFRTVSGS SYSYWGQGTLTVSS |
| Иллюстративная мишень- связывающая (DLL3) (SEQ ID NO: 522) | EVQLVESGGGLVQPGGSLTSCVASGSPSSINAYG WYRRAPGKQRELVAGISSDGSKVYSDSVKGRFTIS RDNAKNSVYLQMNSLRAEDTAVYYCYFFRTVSGS SQSYWGQGTLTVSS |
| Иллюстративная мишень- связывающая (DLL3) (SEQ ID NO: 523) | EVQLVESGGGLVQPGGSLTSCAASGSSVKFLSMA WYRQAPGKKRELVAGISADGSTDYIDSVKGRFTISR DNAKNSVYLQMNSLRAEDTAVYYCYAYRWTRRY TYWGQGTLTVSS |
| Иллюстративная мишень- связывающая (DLL3) (SEQ ID NO: 524) | EVQLVESGGGLVQPGGSLTSCAASGSSVSFLSLA WYRQAPGKKRELVAGISADGSTAYIDSVKGRFTISR DNAKNSVYLQMNSLRAEDTAVYYCYAYRWTRRY TYWGQGTLTVSS |
| Иллюстративная мишень- связывающая (DLL3) (SEQ ID NO: 525) | EVQLVESGGGLVQPGGSLTSCAASGSRVSFLSMA WYRQAPGKKRELVAGISRDGSTDYIDSVKGRFTISR DNAKNSVYLQMNSLRAEDTAVYYCYAYRWTRR TYWGQGTLTVSS |
| Иллюстративная мишень- связывающая (DLL3) (SEQ ID NO: 526) | EVQLVESGGGLVQPGGSLTSCAASGSQVSFLSMA WYRQAPGKKRELVAGISRDGSTDYIDSVKGRFTISR DNAKNSVYLQMNSLRAEDTAVYYCYAYRWTRRYI YWGQGTLTVSS |

| ОПИСАНИЕ | ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ |
|--|---|
| Иллюстративная мишень- связывающая (DLL3) (SEQ ID NO: 527) | EVQLVESGGGLVQPGGSLTSCAASGSSVSFLSMA WYRQAPGKKRELVAGISEAGSTDYIDSVKGRFTISR DNAKNSVYLQMNSLRAEDTAVYYCYAYRWRTRY TYWGQGTLVTVSS |
| Иллюстративная мишень- связывающая (DLL3) (SEQ ID NO: 528) | EVQLVESGGGLVQPGGSLTLRCAASGSKVSFLSMA WYRQAPGKKRELVAGISADGSTDYVDSVKGRFTIS RDNAKNSVYLQMNSLRAEDTAVYYCYAYRWTRR YTYWGQGTLVTVSS |
| Иллюстративная мишень- связывающая (DLL3) (SEQ ID NO: 529) | EVQLVESGGGLVQPGGSLTSCAASGSSVGFLSMA WYRQAPGKKRELVAGISADGSTDYIRSVKGRFTISR DNAKNSVYLQMNSLRAEDTAVYYCYAYRWRTRY TYWGQGTLVTVSS |
| Иллюстративная мишень- связывающая (DLL3) (SEQ ID NO: 530) | EVQLVESGGGLVQPGGSLTSCAASGSSVSFLSMA WYRQAPGKKRELVAGISADGSVDYIDSVKGRFTIS RDNAKNSVYLQMNSLRAEDTAVYYCYAYRWTRR YIYWQGTLVTVSS |
| Иллюстративная мишень- связывающая (DLL3) (SEQ ID NO: 531) | EVQLVESGGGLVQPGGSLTSCAASGSRVSFLSMA WYRQAPGKKRELVAGISADGSTLYIDSVKGRFTISR DNAKNSVYLQMNSLRAEDTAVYYCYAYRWTRR TYWGQGTLVTVSS |
| Иллюстративная мишень- связывающая (DLL3) (SEQ ID NO: 532) | EVQLVESGGGLVQPGGSLTSCAASGSSVSFLSLA WYRQAPGKKRELVAGISTDGSTDYIDSVKGRFTISR DNAKNSVYLQMNSLRAEDTAVYYCYAYRWRTRY TYWGQGTLVTVSS |
| Иллюстративная мишень- связывающая (DLL3) (SEQ ID NO: 533) | EVQLVESGGGLVQPGGSLTSCAASGSSVSFLSMA WYRQAPGKKRELVAGISGDGSTDYIDSVKGRFTISR DNAKNSVYLQMNSLRAEDTAVYYCYAYRWTRRY TYWGQGTLVTVSS |
| Иллюстративная мишень- связывающая (DLL3) (SEQ ID NO: 534) | EVQLVESGGGLVQPGGSLTSCAASGSSVQFLSMA WYRQAPGKKRELVAGISADGSTDYINSVKGRFTISR DNAKNSVYLQMNSLRAEDTAVYYCYAYRWRTRY TYWGQGTLVTVSS |

| ОПИСАНИЕ | ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ |
|--|--|
| Иллюстративная мишень- связывающая (DLL3) (SEQ ID NO: 535) | EVQLVESGGGLVQPGGSLTSCAASGSNVSFLSMA WYRQAPGKKRELVAGISARGSTDYIDSVKGRFTISR DNAKNSVYLQMNSLRAEDTAVYYCYAYHWTRY TYWGQGTLVTVSS |
| Иллюстративная мишень- связывающая (DLL3) (SEQ ID NO: 536) | EVQLVESGGGLVQPGGSLTSCVASGSSVKFLSMA WYRQAPGKKRELVAGISADGSTTYIDSVKGRFTISR DNAKNSVYLQMNSLRAEDTAVYYCYAYRWTRR TYWGQGTLVTVSS |
| Иллюстративная мишень- связывающая (DLL3) (SEQ ID NO: 537) | EVQLVESGGGLVQPGGSLTSCAASGKSVSFLSMA WYRQAPGKKRELVAGISKDGSTDYIDSVKGRFTISR DNAKNSVYLQMNSLRAEDTAVYYCYAYRWTRY TYWGQGTLVTVSS |
| Иллюстративная мишень- связывающая (DLL3) (SEQ ID NO: 538) | EVQLVESGGGLVQPGGSLTSCAASGSRVSFLSMA WYRQAPGKKRELVAGISADGSTTYIDSVKGRFTISR DNAKNSVYLQMNSLRAEDTAVYYCYAYRWTRY TYWGQGTLVTVSS |
| Иллюстративная мишень- связывающая (DLL3) (SEQ ID NO: 539) | EVQLVESGGGLVQPGGSLTSCAASGSHVSFLSMA WYRQAPGKKRELVAGISANGSTDYIDSVKGRFTISR DNAKNSVYLQMNSLRAEDTAVYYCYAYRWTRY AYWGQGTLVTVSS |
| Иллюстративная мишень- связывающая (DLL3) (SEQ ID NO: 540) | EVQLVESGGGLVQPGGSLTSCAASGSSVSFLSMA WYRQAPGKKRELVAGISRDGSTDYIDSVKGRFTISR DNAKNSVYLQMNSLRAEDTAVYYCYAYRWVTRY TYWGQGTLVTVSS |
| Иллюстративная мишень- связывающая (DLL3) (SEQ ID NO: 541) | EVQLVESGGGLVQPGGSLTSCAASGSSVSFLSMA WYRQAPGKKRELVAGISADGSADYIDSVKGRFTIS RDNAKNSVYLQMNSLRAEDTAVYYCYAYRWVTR YTYWGQGTLVTVSS |
| Иллюстративная мишень- связывающая (DLL3) (SEQ ID NO: 542) | EVQLVESGGGLVQPGGSLTSCAASGSSVRFLSMA WYRQAPGKKRELVAGISAHGSTDYIDSVKGRFTISR DNAKNSVYLQMNSLRAEDTAVYYCYAYRWSTRY TYWGQGTLVTVSS |

| ОПИСАНИЕ | ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ |
|--|--|
| Иллюстративная мишень- связывающая (DLL3) (SEQ ID NO: 543) | EVQLVESGGGLVQPGGSLTSCAASGSSVRFLSMA WYRQAPGKKRELVAGISADGSTIYIDSVKGRFTISR DNAKNSVYLQMNSLRAEDTAVYYCYAYRWRTRY TYWGQGTLVTVSS |
| Иллюстративная мишень- связывающая (DLL3) (SEQ ID NO: 544) | EVQLVESGGGLVQPGGSLTSCAASGSSVRFLSMA WYRQAPGKKRELVAGISRDGSTVYIDSVKGRFTISR DNAKNSVYLQMNSLRAEDTAVYYCYAYRWTRG TYWGQGTLVTVSS |
| Иллюстративная мишень- связывающая (DLL3) (SEQ ID NO: 545) | EVQLVESGGGLVQPGGSLTSCAASGSHVSFLSMA WYRQAPGKKRELVAGISADGPTDYIDSVKGRFTISR DNAKNSVYLQMNSLRAEDTAVYYCYAYRWDTRY TYWGQGTLVTVSS |
| Иллюстративная мишень- связывающая (DLL3) (SEQ ID NO: 546) | EVQLVESGGGLVQPGGSLTSCVASGTSVSFLSMA WYRQAPGKKRELVAGISADGSTTYIDSVKGRFTISR DNAKNSVYLQMNSLRAEDTAVYYCYAYRWTRR TYWGQGTLVTVSS |
| Иллюстративная мишень- связывающая (DLL3) (SEQ ID NO: 547) | EVQLVESGGGLVQPGGSLTSCAASGTSVSFLSIAW YRQAPGKKRELVAGISADGSTDYIASVKGRFTISR DNAKNSVYLQMNSLRAEDTAVYYCYAYRWRTRY TYWGQGTLVTVSS |
| Иллюстративная мишень- связывающая (DLL3) (SEQ ID NO: 548) | EVQLVESGGGLVQPGGSLTSCAASGSSVKFLSMA WYRQAPGKKRELVAGISLDGSTDYIDSVKGRFTISR DNAKNSVYLQMNSLRAEDTAVYYCYAYRWTRY TYWGQGTLVTVSS |
| Иллюстративная мишень- связывающая (DLL3) (SEQ ID NO: 549) | EVQLVESGGGLVQPGGSLTSCAASGSSVSFLSMA WYRQAPGKKRELVAGISADGSTIYIDSVKGRFTISR DNAKNSVYLQMNSLRAEDTAVYYCYAYRWRTRY TYWGQGTLVTVSS |
| Иллюстративная мишень- связывающая (DLL3) (SEQ ID NO: 550) | EVQLVESGGGLVQPGGSLTSCAASGSSVRFLSMA WYRQAPGKKRELVAGISAHGSTDYIDSVKGRFTISR DNAKNSVYLQMNSLRAEDTAVYYCYAYRWRTRY TYWGQGTLVTVSS |

| ОПИСАНИЕ | ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ |
|--|--|
| Иллюстративная мишень- связывающая (DLL3) (SEQ ID NO: 551) | EVQLVESGGGLVQPGGSLTSCAASGSSVSFLSMA WYRQAPGKKRELVAGISRDGSTDYIDSVKGRFTISR DNAKNSVYLQMNSLRAEDTAVYYCYAYRWITRYT YWGQGTLVTVSS |
| Иллюстративная мишень- связывающая (DLL3) (SEQ ID NO: 552) | EVQLVESGGGLVQPGGSLTSCAASGSSVRFLSMA WYRQAPGKKRELVAGISRDGSTDYIDSVKGRFTISR DNAKNSVYLQMNSLRAEDTAVYYCYAYRWITRYT YWGQGTLVTVSS |
| Иллюстративная мишень- связывающая (DLL3) (SEQ ID NO: 553) | EVQLVESGGGLVQPGGSLTSCAASGSSVFLSMA WYRQAPGKKRELVAGISADGSMDYIDSVKGRFTIS RDNAKNSVYLQMNSLRAEDTAVYYCYAYRWTRTR YTYWGQGTLVTVSS |
| Иллюстративная мишень- связывающая (DLL3) (SEQ ID NO: 554) | EVQLVESGGGLVQPGGSLTSCAASGSSVRFLSMA WYRQAPGKKRELVAGISADGSTDYIDSVKGRFTISR DNAKNSVYLQMNSLRAEDTAVYYCYAYRWTRRY TYWGQGTLVTVSS |
| Иллюстративная мишень- связывающая (DLL3) (SEQ ID NO: 555) | EVQLVESGGGLVQPGGSLTSCAASGSSVRFLSMA WYRQAPGKKRELVAGISADGSTDYIDSVKGRFTISR DNAKNSVYLQMNSLRAEDTAVYYCYAYSWTTRY TYWGQGTLVTVSS |
| Иллюстративная мишень- связывающая (DLL3) (SEQ ID NO: 556) | EVQLVESGGGLVQPGGSLTSCAASGSSVRFLSMA WYRQAPGKKRELVAGISANGSTDYIDSVKGRFTISR DNAKNSVYLQMNSLRAEDTAVYYCYAYRWTRRY TYWGQGTLVTVSS |
| Иллюстративная мишень- связывающая (DLL3) (SEQ ID NO: 557) | EVQLVESGGGLVQPGGSLTSCAASGSSVSRLSMA WYRQAPGKKRELVAGISANGSTTYIDSVKGRFTISR DNAKNSVYLQMNSLRAEDTAVYYCYAYRWTRRY RYWGQGTLVTVSS |
| Иллюстративная мишень- связывающая (DLL3) (SEQ ID NO: 558) | EVQLVESGGGLVQPGGSLTSCAASGSSKSFLSMA WYRQAPGKKRELVAGISADGSTSYIDSVKGRFTISR DNAKNSVYLQMNSLRAEDTAVYYCYAYRWTRRY TYWGQGTLVTVSS |

| ОПИСАНИЕ | ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ |
|--|--|
| Иллюстративная мишень- связывающая (DLL3) (SEQ ID NO: 559) | EVQLVESGGGLVQPGGSLTSCAASGSSVSRLSMA WYRQAPGKKRELVAGISADGSRDYIDSVKGRFTISR DNAKNSVYLQMNSLRAEDTAVYYCYAYRWTRY KYWGQGTLVTVSS |
| Иллюстративная мишень- связывающая (DLL3) (SEQ ID NO: 560) | EVQLVESGGGLVQPGGSLTSCAASGSSVKFLSMA WYRQAPGKKRELVAGISADGSTMYIDSVKGRFTIS RDNAKNSVYLQMNSLRAEDTAVYYCYAYRWHTR YTYWGQGTLVTVSS |
| Иллюстративная мишень- связывающая (DLL3) (SEQ ID NO: 561) | EVQLVESGGGLVQPGGSLTSCAASGSGVRFLSMA WYRQAPGKKRELVAGISPDGSTDYIDSVKGRFTISR DNAKNSVYLQMNSLRAEDTAVYYCYAYRWTRY TYWGQGTLVTVSS |
| Иллюстративная мишень- связывающая (DLL3) (SEQ ID NO: 562) | EVQLVESGGGLVQPGGSLTSCAASGSSVRFLSMA WYRQAPGKKRELVAGISGDGSTDYIDSVKGRFTISR DNAKNSVYLQMNSLRAEDTAVYYCYAYRWMTRY TYWGQGTLVTVSS |
| Иллюстративная мишень- связывающая (DLL3) (SEQ ID NO: 563) | EVQLVESGGGLVQPGGSLTSCAASGSSVHFLSMA WYRQAPGKKRELVAGISRDGSTDYIDSVKGRFTISR DNAKNSVYLQMNSLRAEDTAVYYCYAYRWTRY RYWGQGTLVTVSS |
| Иллюстративная мишень- связывающая (DLL3) (SEQ ID NO: 564) | EVQLVESGGGLVQPGGSLTSCAASGSSVRFLSMA WYRQAPGKKRELVAGISRDGSTDYIDSVKGRFTISR DNAKNSVYLQMNSLRAEDTAVYYCYAYRWSTRY TYWGQGTLVTVSS |
| Иллюстративная мишень- связывающая (DLL3) (SEQ ID NO: 565) | EVQLVESGGGLVQPGGSLTSCAASGSKVSFLSMA WYRQAPGKKRELVAGISRDGSTDYIDSVKGRFTISR DNAKNSVYLQMNSLRAEDTAVYYCYAYRWTRY TFWGQGTLVTVSS |
| Иллюстративная мишень- связывающая (DLL3) (SEQ ID NO: 566) | EVQLVESGGGLVQPGGSLTSCAASGSSVSFLSMA WYRQAPGKKRELVAGISADGSTDYIDSVKGRFTISR DNAKNSVYLQMNSLRAEDTAVYYCYAYRWTRY TYWGQGTLVTVSS |

| ОПИСАНИЕ | ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ |
|--|--|
| Иллюстративная мишень- связывающая (DLL3) (SEQ ID NO: 567) | EVQLVESGGGLVQPGGSLTSCAASGSKVSFLSMA WYRQAPGKKRELVAGISTDGYIDSVKGRFTISR DNAKNSVYLQMNSLRAEDTAVYYCYAYRWTRR TYWGQGTLVTVSS |
| Иллюстративная мишень- связывающая (DLL3) (SEQ ID NO: 568) | EVQLVESGGGLVQPGGSLTSCAASGSRVSFLSMA WYRQAPGKKRELVAGISADGSTSVIDSVKGRFTISR DNAKNSVYLQMNSLRAEDTAVYYCYAYRWATRY TYWGQGTLVTVSS |
| Иллюстративная мишень- связывающая (DLL3) (SEQ ID NO: 569) | EVQLVESGGGLVQPGGSLTSCAASGSRVSFLSMA WYRQAPGKKRELVAGISADGSTLYIDSVKGRFTISR DNAKNSVYLQMNSLRAEDTAVYYCYAYRWHTRY TYWGQGTLVTVSS |
| Иллюстративная мишень- связывающая (DLL3) (SEQ ID NO: 570) | EVQLVESGGGLVQPGGSLTSCAASGSSVRFLSMA WYRQAPGKKRELVAGISRDTGSDYIDSVKGRFTISR DNAKNSVYLQMNSLRAEDTAVYYCYAYRWGTRY TYWGQGTLVTVSS |
| Иллюстративная мишень- связывающая (DLL3) (SEQ ID NO: 571) | EVQLVESGGGLVQPGGSLTSCAASYSSVSRLSMA WYRQAPGKKRELVAGISADGSTVYIDSVKGRFTISR DNAKNSVYLQMNSLRAEDTAVYYCYAYRWTRN TYWGQGTLVTVSS |
| Иллюстративная мишень- связывающая (DLL3) (SEQ ID NO: 572) | EVQLVESGGGLVQPGGSLTSCAASGSSVSFLSMA WYRQAPGKKRELVAGISTDGYIDSVKGRFTISR DNAKNSVYLQMNSLRAEDTAVYYCYAYRWTRRY TYWGQGTLVTVSS |
| Иллюстративная мишень- связывающая (DLL3) (SEQ ID NO: 573) | EVQLVESGGGLVQPGGSLTSCAASGSSVSFLSMA WYRQAPGKKRELVAGISADGSTLYIDSVKGRFTISR DNAKNSVYLQMNSLRAEDTAVYYCYAYRWTRRY AYWGQGTLVTVSS |
| Иллюстративная мишень- связывающая (DLL3) (SEQ ID NO: 574) | EVQLVESGGGLVQPGGSLTSCAASGSSVSFLSMA WYRQAPGKKRELVAGISADGRDGYIDSVKGRFTIS RDNAKNSVYLQMNSLRAEDTAVYYCYAYRWTRR YTYWGQGTLVTVSS |

| ОПИСАНИЕ | ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ |
|--|---|
| Иллюстративная мишень- связывающая (DLL3) (SEQ ID NO: 575) | EVQLVESGGGLVQPGGSLTLSCVASGTSVSFLSMA WYRQAPGKKRELVAGISADGSTIYIDSVKGRFTISR DNAKNSVYLQMNSLRAEDTAVYYCYAYRWTRR TYWGQGTLVTVSS |
| Иллюстративная мишень- связывающая (DLL3) (SEQ ID NO: 576) | EVQLVESGGGLVQPGGSLTLSCAASGSSVKFLSMA WYRQAPGKKRELVAGISADGSTLYIDSVKGRFTISR DNAKNSVYLQMNSLRAEDTAVYYCYAYRWTRR TYWGQGTLVTVSS |
| Иллюстративная мишень- связывающая (DLL3) (SEQ ID NO: 577) | EVQLVESGGGLVQPGGSLTLSCAASGSSVSFLSMA WYRQAPGKKRELVAGISRDGSTDYIDSVKGRFTISR DNAKNSVYLQMNSLRAEDTAVYYCYAYRWTSRY TYWGQGTLVTVSS |
| Иллюстративная мишень- связывающая (DLL3) (SEQ ID NO: 578) | EVQLVESGGGLVQPGGSLTLSCAASGSRVSFLSMA WYRQAPGKKRELVAGISKDGSTDYIDSVKGRFTISR DNAKNSVYLQMNSLRAEDTAVYYCYAYRWTRV TYWGQGTLVTVSS |
| Иллюстративная мишень- связывающая (DLL3) (SEQ ID NO: 579) | EVQLVESGGGLVQPGGSLTLSCAASGSSVSVLSMA WYRQAPGKKRELVAGISADGSTDYIGSVKGRFTISR DNAKNSVYLQMNSLRAEDTAVYYCYAYRWTRT TYWGQGTLVTVSS |
| Иллюстративная мишень- связывающая (DLL3) (SEQ ID NO: 580) | EVQLVESGGGLVQPGGSLTLSCAASGSSVSFLSMA WYRQAPGKKRELVAGISVDGSTDYIDSVKGRFTISR DNAKNSVYLQMNSLRAEDTAVYYCYAYRWTRY TYWGQGTLVTVSS |
| Иллюстративная мишень- связывающая (DLL3) (SEQ ID NO: 581) | EVQLVESGGGLVQPGGSLTLSCAASGSRVSFLSMA WYRQAPGKKRELVAGISADGSTGYIDSVKGRFTISR DNAKNSVYLQMNSLRAEDTAVYYCYAYRWATRY TYWGQGTLVTVSS |
| Иллюстративная мишень- связывающая (DLL3) (SEQ ID NO: 582) | EVQLVESGGGLVQPGGSLTLSCVASGSSVKFLSMA WYRQAPGKKRELVAGISGDGSTTYIDSVKGRFTISR DNAKNSVYLQMNSLRAEDTAVYYCYAYRWTRR TYWGQGTLVTVSS |

| ОПИСАНИЕ | ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ |
|--|---|
| Иллюстративная мишень- связывающая (DLL3) (SEQ ID NO: 583) | EVQLVESGGGLVQPGGSLTSCAASGSSVRFLSMA WYRQAPGKKRELVAGISTDGYIDSVKGRFTISR DNAKNSVYLQMNSLRAEDTAVYYCYALRWTRY TYWGQGTLVTVSS |
| Иллюстративная мишень- связывающая (DLL3) (SEQ ID NO: 584) | EVQLVESGGGLVQPGGSLTSCAASGSSVSQLSMA WYRQAPGKKRELVAGISADGSTDYFDSVKGRFTIS RDNAKNSVYLQMNSLRAEDTAVYYCYAYRWTR GTYWGQGTLVTVSS |
| Иллюстративная мишень- связывающая (DLL3) (SEQ ID NO: 585) | EVQLVESGGGLVQPGGSLTSCAASGSRVSFLSMA WYRQAPGKKRELVAGISADGSTSYIDSVKGRFTISR DNAKNSVYLQMNSLRAEDTAVYYCYAYRWTRY TYWGQGTLVTVSS |
| Иллюстративная мишень- связывающая (DLL3) (SEQ ID NO: 586) | EVQLVESGGGLVQPGGSLTSCAASKSSVSFLSMA WYRQAPGKKRELVAGISADGSTDYIDSVKGRFTISR DNAKNSVYLQMNSLRAEDTAVYYCYAYRWTRA TYWGQGTLVTVSS |
| Иллюстративная мишень- связывающая (DLL3) (SEQ ID NO: 587) | EVQLVESGGGLVQPGGSLTSCAASGSSVSFLSMA WYRQAPGKKRELVAGISADGSTAYIDSVKGRFTISR DNAKNSVYLQMNSLRAEDTAVYYCYAYRWTRR TYWGQGTLVTVSS |
| Иллюстративная мишень- связывающая (DLL3) (SEQ ID NO: 588) | EVQLVESGGGLVQPGGSLTSCAASGSSVKFLSMA WYRQAPGKKRELVAGISADGSTVYIDSVKGRFTISR DNAKNSVYLQMNSLRAEDTAVYYCYAYRWTRY TYWGQGTLVTVSS |
| Иллюстративная мишень- связывающая (DLL3) (SEQ ID NO: 589) | EVQLVESGGGLVQPGGSLTSCAASGSSVRFLSMA WYRQAPGKKRELVAGISQDGYIDSVKGRFTISR DNAKNSVYLQMNSLRAEDTAVYYCYAYRWTRY TYWGQGTLVTVSS |
| Иллюстративная мишень- связывающая (DLL3) (SEQ ID NO: 590) | EVQLVESGGGLVQPGGSLTSCAASGSSVRFLSMA WYRQAPGKKRELVAGISNDGYIDSVKGRFTISR DNAKNSVYLQMNSLRAEDTAVYYCYAYRWTRY TYWGQGTLVTVSS |

| ОПИСАНИЕ | ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ |
|--|--|
| Иллюстративная мишень- связывающая (DLL3) (SEQ ID NO: 591) | EVQLVESGGGLVQPGGSLTSCAASGSRVSFLSMA WYRQAPGKKRELVAGISARGSTDYIDSVKGRFTISR DNAKNSVYLQMNSLRAEDTAVYYCYAYRWSTRY TYWGQGTLVTVSS |
| Иллюстративная мишень- связывающая (DLL3) (SEQ ID NO: 592) | EVQLVESGGGLVQPGGSLTSCAASGSSVSFLSLA WYRQAPGKKRELVAGISADGSTDYIDSVKGRFTISR DNAKNSVYLQMNSLRAEDTAVYYCYAYRWKTRR TYWGQGTLVTVSS |
| Иллюстративная мишень- связывающая (DLL3) (SEQ ID NO: 593) | EVQLVESGGGLVQPGGSLTSCAASGSSVRFLSMA WYRQAPGKKRELVAGISRDGSTDYIDSVKGRFTISR DNAKNSVYLQMNSLRAEDTAVYYCYAYRWTRR TYWGQGTLVTVSS |
| Иллюстративная мишень- связывающая (DLL3) (SEQ ID NO: 594) | EVQLVESGGGLVQPGGSLTSCAASGSKVSFLSMA WYRQAPGKKRELVAGISADGSTLYIDSVKGRFTISR DNAKNSVYLQMNSLRAEDTAVYYCYAYRWTRY RYWGQGTLVTVSS |
| Иллюстративная мишень- связывающая (DLL3) (SEQ ID NO: 595) | EVQLVESGGGLVQPGGSLTSCAASGSSVSFLSMA WYRQAPGKKRELVAGISADGSTNYIDSVKGRFTISR DNAKNSVYLQMNSLRAEDTAVYYCYAYRWTRY TYWGQGTLVTVSS |
| Иллюстративная мишень- связывающая (DLL3) (SEQ ID NO: 596) | EVQLVESGGGLVQPGGSLTSCAASGSSVRFLSMA WYRQAPGKKRELVAGISADGSTVYIDSVKGRFTISR DNAKNSVYLQMNSLRAEDTAVYYCYAYRWTRY KYWGQGTLVTVSS |
| Иллюстративная мишень- связывающая (DLL3) (SEQ ID NO: 597) | EVQLVESGGGLVQPGGSLTSCAASGSKVSFLSMA WYRQAPGKKRELVAGISADGSTTYIDSVKGRFTISR DNAKNSVYLQMNSLRAEDTAVYYCYAYRWKTRY TYWGQGTLVTVSS |
| Иллюстративная мишень- связывающая (DLL3) (SEQ ID NO: 598) | EVQLVESGGGLVQPGGSLTSCAASGSSVKFLSMA WYRQAPGKKRELVAGISADGSTDYIGSVKGRFTISR DNAKNSVYLQMNSLRAEDTAVYYCYAYRWTRV TYWGQGTLVTVSS |

| ОПИСАНИЕ | ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ |
|--|---|
| Иллюстративная мишень- связывающая (DLL3) (SEQ ID NO: 599) | EVQLVESGGGLVQPGGSLTSCAASGSSVKFLSMA WYRQAPGKKRELVAGISR DGSTYIDSVKGRFTISR DNAKNSVYLQMNSLRAEDTAVYYCYAYRWTTTRFT YWGQGTLVTVSS |
| Иллюстративная мишень- связывающая (DLL3) (SEQ ID NO: 600) | EVQLVESGGGLVQPGGSLTSCAASGSRVSFLSMA WYRQAPGKKRELVAGISADGSTTYIDSVKGRFTISR DNAKNSVYLQMNSLRAEDTAVYYCYAYRWTTTRFT YWGQGTLVTVSS |
| Иллюстративная мишень- связывающая (DLL3) (SEQ ID NO: 601) | EVQLVESGGGLVQPGGSLTSCAASGSSVLFLSMA WYRQAPGKKRELVAGVSSDGSTYIDSVKGRFTIS RDNAKNSVYLQMNSLRAEDTAVYYCYAYRWTRTR YTYWGQGTLVTVSS |
| Иллюстративная мишень- связывающая (DLL3) (SEQ ID NO: 602) | EVQLVESGGGLVQPGGSLTSCAASGSRVSFLSMA WYRQAPGKKRELVAGISADGHTDYIDSVKGRFTIS RDNAKNSVYLQMNSLRAEDTAVYYCYAYRWTTTR YTHWGQGTLVTVSS |
| Иллюстративная мишень- связывающая (DLL3) (SEQ ID NO: 603) | EVQLVESGGGLVQPGGSLTSCAASGSRVSFLSMA WYRQAPGKKRELVAGISADGSTDYFDSVKGRFTIS RDNAKNSVYLQMNSLRAEDTAVYYCYAYRWTRR YTYWGQGTLVTVSS |
| Иллюстративная мишень- связывающая (DLL3) (SEQ ID NO: 604) | EVQLVESGGGLVQPGGSLTSCAASGSSVGFLSMA WYRQAPGKKRELVAGISADGSTVYIDSVKGRFTISR DNAKNSVYLQMNSLRAEDTAVYYCYAYRWTTTRY TYWGQGTLVTVSS |
| Иллюстративная мишень- связывающая (DLL3) (SEQ ID NO: 605) | EVQLVESGGGLVQPGGSLTSCAASGSSVSFMSMA WYRQAPGKKRELVAGISADGSTDYIASVKGRFTISR DNAKNSVYLQMNSLRAEDTAVYYCYAYRWTTTRST YWGQGTLVTVSS |
| Иллюстративная мишень- связывающая (DLL3) (SEQ ID NO: 606) | EVQLVESGGGLVQPGGSLTSCAASGSSVSFLSMA WYRQAPGKKRELVAGISADGSTDYISSVKGRFTISR DNAKNSVYLQMNSLRAEDTAVYYCYAYSWTTRY TYWGQGTLVTVSS |

| ОПИСАНИЕ | ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ |
|--|--|
| Иллюстративная мишень- связывающая (DLL3) (SEQ ID NO: 607) | EVQLVESGGGLVQPGGSLTSCAASGSSVTFLSMA WYRQAPGKKRELVAGISADGSTVYIDSVKGRFTISR DNAKNSVYLQMNSLRAEDTAVYYCYAYRWTRG TYWGQGTLVTVSS |
| Иллюстративная мишень- связывающая (DLL3) (SEQ ID NO: 608) | EVQLVESGGGLVQPGGSLTSCAASGSSVRFLSMA WYRQAPGKKRELVAGISADGSTVYIDSVKGRFTISR DNAKNSVYLQMNSLRAEDTAVYYCYAYRWKTRY TYWGQGTLVTVSS |
| Иллюстративная мишень- связывающая (DLL3) (SEQ ID NO: 609) | EVQLVESGGGLVQPGGSLTSCAASGSKVSFLSMA WYRQAPGKKRELVAGISADGSTTYIDSVKGRFTISR DNAKNSVYLQMNSLRAEDTAVYYCYAYRWTRFT YWGQGTLVTVSS |
| Иллюстративная мишень- связывающая (DLL3) (SEQ ID NO: 610) | EVQLVESGGGLVQPGGSLTSCAASGSKVSFMSMA WYRQAPGKKRELVAGISVDGSTDYIDSVKGRFTISR DNAKNSVYLQMNSLRAEDTAVYYCYAYRWTRY TYWGQGTLVTVSS |
| Иллюстративная мишень- связывающая (DLL3) (SEQ ID NO: 611) | EVQLVESGGGLVQPGGSLTSCAASGSSVSNLSMA WYRQAPGKKRELVAGISADGSTAYIDSVKGRFTISR DNAKNSVYLQMNSLRAEDTAVYYCYAYRWTRR TYWGQGTLVTVSS |
| Иллюстративная мишень- связывающая (DLL3) (SEQ ID NO: 612) | EVQLVESGGGLVQPGGSLTSCAASNSSVSKLSMA WYRQAPGKKRELVAGISADGSTAYIDSVKGRFTISR DNAKNSVYLQMNSLRAEDTAVYYCYAYRWSTRY TYWGQGTLVTVSS |
| Иллюстративная мишень- связывающая (DLL3) (SEQ ID NO: 613) | EVQLVESGGGLVQPGGSLTSCAASGSKVSFLSMA WYRQAPGKKRELVAGISADGSKDYIDSVKGRFTIS RDNAKNSVYLQMNSLRAEDTAVYYCYAYRWTR LTYWGQGTLVTVSS |
| Иллюстративная мишень- связывающая (DLL3) (SEQ ID NO: 614) | EVQLVESGGGLVQPGGSLTSCVASGSQVSFLSMA WYRQAPGKKRELVAGISADGSTDYFDSVKGRFTIS RDNAKNSVYLQMNSLRAEDTAVYYCYAYRWTRR YTYWGQGTLVTVSS |

| ОПИСАНИЕ | ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ |
|--|--|
| Иллюстративная мишень- связывающая (DLL3) (SEQ ID NO: 615) | EVQLVESGGGLVQPGGSLTSCAASGSKVSFMSMA WYRQAPGKKRELVAGISADGSTDYIDSVKGRFTISR DNAKNSVYLQMNSLRAEDTAVYYCYAYRWTTTL TYWGQGTLVTVSS |
| Иллюстративная мишень- связывающая (DLL3) (SEQ ID NO: 616) | EVQLVESGGGLVQPGGSLTSCAASGSRVSFLSMA WYRQAPGKKRELVAGISADGSTVYIDSVKGRFTISR DNAKNSVYLQMNSLRAEDTAVYYCYAYRWTRRY TYWGQGTLVTVSS |
| Иллюстративная мишень- связывающая (DLL3) (SEQ ID NO: 617) | EVQLVESGGGLVQPGGSLTSCAASGSSVRFLSMA WYRQAPGKKRELVAGISADGSTVYIDSVKGRFTISR DNAKNSVYLQMNSLRAEDTAVYYCYAYRWTRR TYWGQGTLVTVSS |
| Иллюстративная мишень- связывающая (DLL3) (SEQ ID NO: 618) | EVQLVESGGGLVQPGGSLTSCAASGSKVSFLSMA WYRQAPGKKRELVAGISARGSTDYIDSVKGRFTISR DNAKNSVYLQMNSLRAEDTAVYYCYAYQWTRY TYWGQGTLVTVSS |
| Иллюстративная мишень- связывающая (DLL3) (SEQ ID NO: 619) | EVQLVESGGGLVQPGGSLTSCAASGSSVRFLSMA WYRQAPGKKRELVAGISATGSTDYIDSVKGRFTISR DNAKNSVYLQMNSLRAEDTAVYYCYAYRWTRRY TYWGQGTLVTVSS |
| Иллюстративная мишень- связывающая (DLL3) (SEQ ID NO: 620) | EVQLVESGGGLVQPGGSLTSCAASGSSVSFLSIW YRQAPGKKRELVAGISKDGSTDYIDSVKGRFTISR NAKNSVYLQMNSLRAEDTAVYYCYAYRWTRMT YWGQGTLVTVSS |
| Иллюстративная мишень- связывающая (DLL3) (SEQ ID NO: 621) | EVQLVESGGGLVQPGGSLTSCAASGSSSSFLSMA WYRQAPGKKRELVAGISADGSTVYIDSVKGRFTISR DNAKNSVYLQMNSLRAEDTAVYYCYAYRWTRR TYWGQGTLVTVSS |
| Иллюстративная мишень- связывающая (DLL3) (SEQ ID NO: 622) | EVQLVESGGGLVQPGGSLTSCAASGSSVKFLSMA WYRQAPGKKRELVAGISPDGSTDYIDSVKGRFTISR DNAKNSVYLQMNSLRAEDTAVYYCYAYRWTRY RYWGQGTLVTVSS |

| ОПИСАНИЕ | ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ |
|--|--|
| Иллюстративная мишень- связывающая (DLL3) (SEQ ID NO: 623) | EVQLVESGGGLVQPGGSLTSCAASGSSVNFLSMA WYRQAPGKKRELVAGISADGSTHYIDSVKGRFTISR DNAKNSVYLQMNSLRAEDTAVYYCYAYRWLTRY TYWGQGTLVTVSS |
| Иллюстративная мишень- связывающая (DLL3) (SEQ ID NO: 624) | EVQLVESGGGLVQPGGSLTSCAASGSSVKFLSMA WYRQAPGKKRELVAGISADGSTDYILSVKGRFTISR DNAKNSVYLQMNSLRAEDTAVYYCYAYEWTRY TYWGQGTLVTVSS |
| Иллюстративная мишень- связывающая (DLL3) (SEQ ID NO: 625) | EVQLVESGGGLVQPGGSLTSCAASGSSVSFLSMA WYRQAPGKKRELVAGISADGSTDYIHSVKGRFTISR DNAKNSVYLQMNSLRAEDTAVYYCYAYRWTRY TYWGQGTLVTVSS |
| Иллюстративная мишень- связывающая (DLL3) (SEQ ID NO: 626) | EVQLVESGGGLVQPGGSLTSCAASGSSVRFLSMA WYRQAPGKKRELVAGISVDGSTDYIDSVKGRFTISR DNAKNSVYLQMNSLRAEDTAVYYCYAYRWTRY TYWGQGTLVTVSS |
| Иллюстративная мишень- связывающая (DLL3) (SEQ ID NO: 627) | EVQLVESGGGLVQPGGSLTSCAASGSSVSFLSVA WYRQAPGKKRELVAGISRDGSTDYIDSVKGRFTISR DNAKNSVYLQMNSLRAEDTAVYYCYAYRWTRY TYWGQGTLVTVSS |
| Иллюстративная мишень- связывающая (DLL3) (SEQ ID NO: 628) | EVQLVESGGGLVQPGGSLTSCAASGSQVSFLSMA WYRQAPGKKRELVAGISADGSTVYIDSVKGRFTISR DNAKNSVYLQMNSLRAEDTAVYYCYAYRWSTRY TYWGQGTLVTVSS |
| Иллюстративная мишень- связывающая (DLL3) (SEQ ID NO: 629) | EVQLVESGGGLVQPGGSLTSCAASGTSVSFLSMA WYRQAPGKKRELVAGISADGSTDYIRSVKGRFTISR DNAKNSVYLQMNSLRAEDTAVYYCYAYRWTRL TYWGQGTLVTVSS |
| Иллюстративная мишень- связывающая (DLL3) (SEQ ID NO: 630) | EVQLVESGGGLVQPGGSLTSCAASGSRVSFLSMA WYRQAPGKKRELVAGISADGSTMYIDSVKGRFTIS RNAKNSVYLQMNSLRAEDTAVYYCYAYRWTR LTYWGQGTLVTVSS |

| ОПИСАНИЕ | ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ |
|--|--|
| Иллюстративная мишень- связывающая (DLL3) (SEQ ID NO: 631) | EVQLVESGGGLVQPGGSLTSCAASGSSVKFLSMA WYRQAPGKKRELVAGISTDGSTDYIDSVKGRFTISR DNAKNSVYLQMNSLRAEDTAVYYCYAYKWTRY TYWGQGTLVTVSS |
| Иллюстративная мишень- связывающая (DLL3) (SEQ ID NO: 632) | EVQLVESGGGLVQPGGSLTSCAASGSSVSFLSSAW YRQAPGKKRELVAGISADGSTLYIDSVKGRFTISR NAKNSVYLQMNSLRAEDTAVYYCYAYRWTRSTY WGQGTLVTVSS |
| Иллюстративная мишень- связывающая (DLL3) (SEQ ID NO: 633) | EVQLVESGGGLVQPGGSLTSCAASGSSVKFLSMA WYRQAPGKKRELVAGISADGSTYIDSVKGRFTISR DNAKNSVYLQMNSLRAEDTAVYYCYAYRWTRY TYWGQGTLVTVSS |
| Иллюстративная мишень- связывающая (DLL3) (SEQ ID NO: 634) | EVQLVESGGGLVQPGGSLTSCAASGSSVSFLSMA WYRQAPGKKRELVAGISATGSTYIDSVKGRFTISR DNAKNSVYLQMNSLRAEDTAVYYCYAYRWSTRY TYWGQGTLVTVSS |
| Иллюстративная мишень- связывающая (DLL3) (SEQ ID NO: 635) | EVQLVESGGGLVQPGGSLTSCAASGSTVSFLSMA WYRQAPGKKRELVAGISHDGSTDYIDSVKGRFTISR DNAKNSVYLQMNSLRAEDTAVYYCYAYRWTRY TYWGQGTLVTVSS |
| Иллюстративная мишень- связывающая (DLL3) (SEQ ID NO: 636) | EVQLVESGGGLVQPGGSLTSCAASGSSVQFLSMA WYRQAPGKKRELVAGISYDGSTDYIDSVKGRFTISR DNAKNSVYLQMNSLRAEDTAVYYCYAYRWTRY TYWGQGTLVTVSS |
| Иллюстративная мишень- связывающая (DLL3) (SEQ ID NO: 637) | EVQLVESGGGLVQPGGSLTSCAASRSSVSFLSMA WYRQAPGKKRELVAGISTDGSTDYIDSVKGRFTISR DNAKNSVYLQMNSLRAEDTAVYYCYAYRWLTRY TYWGQGTLVTVSS |
| Иллюстративная мишень- связывающая (DLL3) (SEQ ID NO: 638) | EVQLVESGGGLVQPGGSLTSCAASGSKVSFLSMA WYRQAPGKKRELVAGISADGSTAYIDSVKGRFTISR DNAKNSVYLQMNSLRAEDTAVYYCYAYRWTRY TYWGQGTLVTVSS |

| ОПИСАНИЕ | ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ |
|--|---|
| Иллюстративная мишень- связывающая (DLL3) (SEQ ID NO: 639) | EVQLVESGGGLVQPGGSLTSCAASGSRVSFLSMA WYRQAPGKKRELVAGISADGSTDYIESVKGRFTISR DNAKNSVYLQMNSLRAEDTAVYYCYAYRWTRY TYWGQGTLVTVSS |
| Иллюстративная мишень- связывающая (DLL3) (SEQ ID NO: 640) | EVQLVESGGGLVQPGGSLTSCAASGSSVSFLSMA WYRQAPGKKRELVAGISIDGSTDYIKSVKGRFTISR DNAKNSVYLQMNSLRAEDTAVYYCYAYRWTRY RYWGQGTLVTVSS |
| Иллюстративная мишень- связывающая (DLL3) (SEQ ID NO: 641) | EVQLVESGGGLVQPGGSLTSCAASGSKVSFLSMA WYRQAPGKKRELVAGISADGSKDYIDSVKGRFTIS RDNAKNSVYLQMNSLRAEDTAVYYCYAYRWTR YTYWGQGTLVTVSS |
| Иллюстративная мишень- связывающая (DLL3) (SEQ ID NO: 642) | EVQLVESGGGLVQPGGSLTSCAASGSSVRFLSMA WYRQAPGKKRELVAGISADGSTVYIDSVKGRFTISR DNAKNSVYLQMNSLRAEDTAVYYCYAYRWTRY TYWGQGTLVTVSS |
| Иллюстративная мишень- связывающая (DLL3) (SEQ ID NO: 643) | EVQLVESGGGLVQPGGSLTSCAASGSSVKFLSMA WYRQAPGKKRELVAGISRDGSTDYIDSVKGRFTISR DNAKNSVYLQMNSLRAEDTAVYYCYAYRWTRH TYWGQGTLVTVSS |
| Иллюстративная мишень- связывающая (DLL3) (SEQ ID NO: 644) | EVQLVESGGGLVQPGGSLTSCAASGSSVKFLSMA WYRQAPGKKRELVAGISADGSTDYIHSVKGRFTISR DNAKNSVYLQMNSLRAEDTAVYYCYAYRWTRY TYWGQGTLVTVSS |
| Иллюстративная мишень- связывающая (DLL3) (SEQ ID NO: 645) | EVQLVESGGGLVQPGGSLTSCAASGSSVSILSMA WYRQAPGKKRELVAGISADGSTIYIDSVKGRFTISR DNAKNSVYLQMNSLRAEDTAVYYCYAYRWTRY TYWGQGTLVTVSS |
| Иллюстративная мишень- связывающая (DLL3) (SEQ ID NO: 646) | EVQLVESGGGLVQPGGSLTSCAASGSSVSFLSVA WYRQAPGKKRELVAGISANGSTDYIDSVKGRFTISR DNAKNSVYLQMNSLRAEDTAVYYCYAYRWTRY TYWGQGTLVTVSS |

| ОПИСАНИЕ | ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ |
|--|--|
| Иллюстративная мишень- связывающая (DLL3) (SEQ ID NO: 647) | EVQLVESGGGLVQPGGSLTSCAASGSSVRFLSMA WYRQAPGKKRELVAGISTDGYIDSVKGRFTISR DNAKNSVYLQMNSLRAEDTAVYYCYAYRWTRY RYWGQGTLLTVSS |
| Иллюстративная мишень- связывающая (DLL3) (SEQ ID NO: 648) | EVQLVESGGGLVQPGGSLTSCAASGSRVSFLSMA WYRQAPGKKRELVAGISYDGYIDSVKGRFTISR DNAKNSVYLQMNSLRAEDTAVYYCYAYRWTRR TYWGQGTLLTVSS |
| Иллюстративная мишень- связывающая (DLL3) (SEQ ID NO: 649) | EVQLVESGGGLVQPGGSLTSCAASGHSVSFLSMA WYRQAPGKKRELVAGISADGYIASVKGRFTISR DNAKNSVYLQMNSLRAEDTAVYYCYAYRWSTRY TYWGQGTLLTVSS |
| Иллюстративная мишень- связывающая (DLL3) (SEQ ID NO: 650) | EVQLVESGGGLVQPGGSLTSCAASGSSVRFLSMA WYRQAPGKKRELVAGISADGYIGSVKGRFTISR DNAKNSVYLQMNSLRAEDTAVYYCYAYRWSTRY TYWGQGTLLTVSS |
| Иллюстративная мишень- связывающая (DLL3) (SEQ ID NO: 651) | EVQLVESGGGLVQPGGSLTSCAASGSSVSFLSMA WYRQAPGKKRELVAGISANGDYIDSVKGRFTIS RDNAKNSVYLQMNSLRAEDTAVYYCYAYRWTR YTYWGQGTLLTVSS |
| Иллюстративная мишень- связывающая (DLL3) (SEQ ID NO: 652) | EVQLVESGGGLVQPGGSLTSCAASGSRVSFLSMA WYRQAPGKKRELVAGISADGTSYIDSVKGRFTISR DNAKNSVYLQMNSLRAEDTAVYYCYAYRWTRY TYWGQGTLLTVSS |
| Иллюстративная мишень- связывающая (DLL3) (SEQ ID NO: 653) | EVQLVESGGGLVQPGGSLTSCAASGSSVKFLSMA WYRQAPGKKRELVAGVSADGYIDSVKGRFTIS RDNAKNSVYLQMNSLRAEDTAVYYCYAYEWTR YTYWGQGTLLTVSS |
| Иллюстративная мишень- связывающая (DLL3) (SEQ ID NO: 654) | EVQLVESGGGLVQPGGSLTSCAASGSSVSRLSMA WYRQAPGKKRELVAGISARGDYIDSVKGRFTISR DNAKNSVYLQMNSLRAEDTAVYYCYAYRWTRST YWGQGTLLTVSS |

| ОПИСАНИЕ | ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ |
|--|---|
| Иллюстративная мишень- связывающая (DLL3) (SEQ ID NO: 655) | EVQLVESGGGLVQPGGSLTSCAASGRSVSFLSMA WYRQAPGKKRELVAGISADGSTIYIDSVKGRFTISR DNAKNSVYLQMNSLRAEDTAVYYCYAYRWTRY TYWGQGTLVTVSS |
| Иллюстративная мишень- связывающая (DLL3) (SEQ ID NO: 656) | EVQLVESGGGLVQPGGSLTSCAASGRSVSFLSMA WYRQAPGKKRELVAGISANGSTDYIDSVKGRFTISR DNAKNSVYLQMNSLRAEDTAVYYCYAYRWSTRY TYWGQGTLVTVSS |
| Иллюстративная мишень- связывающая (DLL3) (SEQ ID NO: 657) | EVQLVESGGGLVQPGGSLTSCAASGSSVKFLSMA WYRQAPGKKRELVAGISADGSTDYVDSVKGRFTIS RDNAKNSVYLQMNSLRAEDTAVYYCYAYRWSTR YTYWGQGTLVTVSS |
| Иллюстративная мишень- связывающая (DLL3) (SEQ ID NO: 658) | EVQLVESGGGLVQPGGSLTSCAASGSSVSKLSMA WYRQAPGKKRELVAGISADGSTDYRDSVKGRFTIS RDNAKNSVYLQMNSLRAEDTAVYYCYAYRWTYR YTYWGQGTLVTVSS |
| Иллюстративная мишень- связывающая (DLL3) (SEQ ID NO: 659) | EVQLVESGGGLVQPGGSLTSCAASGSSVSRLSMA WYRQAPGKKRELVAGISVDGSTDYIDSVKGRFTISR DNAKNSVYLQMNSLRAEDTAVYYCYAYRWTRL TYWGQGTLVTVSS |
| Иллюстративная мишень- связывающая (DLL3) (SEQ ID NO: 660) | EVQLVESGGGLVQPGGSLTSCAASGSSVKFLSLA WYRQAPGKKRELVAGISADGSTDYILSVKGRFTISR DNAKNSVYLQMNSLRAEDTAVYYCYAYEWTRY TYWGQGTLVTVSS |
| Иллюстративная мишень- связывающая (DLL3) (SEQ ID NO: 661) | EVQLVESGGGLVQPGGSLTSCAASGSSVSRLSLA WYRQAPGKKRELVAGISVDGSTDYIDSVKGRFTISR DNAKNSVYLQMNSLRAEDTAVYYCYAYRWTRL TYWGQGTLVTVSS |
| Иллюстративная мишень- связывающая (DLL3) (SEQ ID NO: 662) | EVQLVESGGGLVQPGGSLTSCVASGTSSSINAMG WYRRAPGKQRELVAGISSDGSKVFNESVKGRFTISR DNAKNSVYLQMNSLRAEDTAVYYCYFRPAAGSP MRYWGQGTLVTVSS |

| ОПИСАНИЕ | ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ |
|--|--|
| Иллюстративная мишень- связывающая (DLL3) (SEQ ID NO: 663) | EVQLVESGGGLVQPGGSLTLSCVASGTTSSINAIGW YRRAPGKQRELVAGISSDGSEVYTDSVKGRFTISR NAKNSVYLQMNSLRAEDTAVYYCYFRTVDGSPL RYWGQGLVTVSS |
| Иллюстративная мишень- связывающая (DLL3) (SEQ ID NO: 664) | EVQLVESGGGLVQPGGSLTLSCVASGSTSSINAMA WYRRAPGKQRELVAGISSDDSNVYYESVKGRFTIS RDNAKNSVYLQMNSLRAEDTAVYYCYFRTVSGS SKRYWGQGLVTVSS |
| Иллюстративная мишень- связывающая (DLL3) (SEQ ID NO: 665) | EVQLVESGGGLVQPGGSLTLSCVASGQTYRVNAFG WYRRAPGKQRELVAGISSDGSKVYADSVKGRFTIS RDNAKNSVYLQMNSLRAEDTAVYYCYFYSAGSGT EMSYWGQGLVTVSS |
| Иллюстративная мишень- связывающая (DLL3) (SEQ ID NO: 666) | EVQLVESGGGLVQPGGSLTLSCVASGSTSSINAMA WYRRAPGKQRELVAGISSDESTLYVDSVKGRFTISR DNAKNSVYLQMNSLRAEDTAVYYCYFFGSLSGSS TTYWGQGLVTVSS |
| Иллюстративная мишень- связывающая (DLL3) (SEQ ID NO: 667) | EVQLVESGGGLVQPGGSLTLSCVASGSASLTNATG WYRRAPGKQRELVAGISSDDSKVYSDSVKGRFTIS RDNAKNSVYLQMNSLRAEDTAVYYCYFFGSVSGS WTRYWGQGLVTVSS |
| Иллюстративная мишень- связывающая (DLL3) (SEQ ID NO: 668) | EVQLVESGGGLVQPGGSLTLSCVASGYPSLNNAMG WYRRAPGKQRELVAGISSDGSQVYGASVKGRFTIS RDNAKNSVYLQMNSLRAEDTAVYYCYFFRLVSGS SMSYWGQGLVTVSS |
| Иллюстративная мишень- связывающая (DLL3) (SEQ ID NO: 669) | EVQLVESGGGLVQPGGSLTLSCVASGSSSTINAIGW YRRAPGKQRELVAGISSDGSKVYADSVKGRFTISR NAKNSVYLQMNSLRAEDTAVYYCYFRTGSGTSK SYWGQGLVTVSS |
| Иллюстративная мишень- связывающая (DLL3) (SEQ ID NO: 670) | EVQLVESGGGLVQPGGSLTLSCVASGSTSYINAMG WYRRAPGKQRELVAGISSDGSNMYADSVKGRFTIS RDNAKNSVYLQMNSLRAEDTAVYYCYFFSNMSGT TRRYWGQGLVTVSS |

| ОПИСАНИЕ | ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ |
|--|--|
| Иллюстративная мишень- связывающая (DLL3) (SEQ ID NO: 671) | EVQLVESGGGLVQPGGSLTLSCVASGSTSSVNALG WYRRAPGKQRELVAGISSDGSKVYTDSVKGRFTIS RDNAKNSVYLQMNSLRAEDTAVYYCYFRTVPGS AMGYWGQGTLVTVSS |
| Иллюстративная мишень- связывающая (DLL3) (SEQ ID NO: 672) | EVQLVESGGGLVQPGGSLTLSCVASGSTSLSNAVG WYRRAPGKQRELVAGISSDGSKVS AESVKGRFTISR DNAKNSVYLQMNSLRAEDTAVYYCYFRAESGSS MGYWGQGTLVTVSS |
| Иллюстративная мишень- связывающая (DLL3) (SEQ ID NO: 673) | EVQLVESGGGLVQPGGSLTLSCVASGSTSSTNAIGW YRRAPGKQRELVAGISSDGSKVYDDSVKGRFTISR NAKNSVYLQMNSLRAEDTAVYYCYFRTL YGSSR SYWGQGTLVTVSS |
| Иллюстративная мишень- связывающая (DLL3) (SEQ ID NO: 674) | EVQLVESGGGLVQPGGSLTLSCVASGLTSTINAMG WYRRAPGKQRELVAGISSDGSKVYDDSVKGRFTIS RDNAKNSVYLQMNSLRAEDTAVYYCYFSPFSGS DTGYWGQGTLVTVSS |
| Иллюстративная мишень- связывающая (DLL3) (SEQ ID NO: 675) | EVQLVESGGGLVQPGGSLTLSCVASGVSPSKNAIG WYRRAPGKQRELVAGISSDGS AVYVGSVKGRFTIS RDNAKNSVYLQMNSLRAEDTAVYYCYFSTFSGSS ISYWGQGTLVTVSS |
| Иллюстративная мишень- связывающая (DLL3) (SEQ ID NO: 676) | EVQLVESGGGLVQPGGSLTLSCVASGSTSSINAVG WYRRAPGKQRELVAGISSDGSYVYSESVKGRFTISR DNAKNSVYLQMNSLRAEDTAVYYCYFRTL AGSE MRYWGQGTLVTVSS |
| Иллюстративная мишень- связывающая (DLL3) (SEQ ID NO: 677) | EVQLVESGGGLVQPGGSLTLSCVASGSTTMNNAM AWYRRAPGKQRELVAGISSDSSHVYADSVKGRFTI SRDNAKNSVYLQMNSLRAEDTAVYYCYFRTVSG SGVRYWGQGTLVTVSS |
| Иллюстративная мишень- связывающая (DLL3) (SEQ ID NO: 678) | EVQLVESGGGLVQPGGSLTLSCVASGSTSKINAIGW YRRAPGKQRELVAGISSDSSIVYTD SVKGRFTISR NAKNSVYLQMNSLRAEDTAVYYCYF R PGAGHSN SYWGQGTLVTVSS |

| ОПИСАНИЕ | ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ |
|--|---|
| Иллюстративная мишень- связывающая (DLL3) (SEQ ID NO: 679) | EVQLVESGGGLVQPGGSLTLSCVASGQTTALNAMG WYRRAPGKQRELVAGISSDGSEVNTDSVKGRFTISR DNAKNSVYLQMNSLRAEDTAVYYCYFRRASGTA MSYWGQGTLVTVSS |
| Иллюстративная мишень- связывающая (DLL3) (SEQ ID NO: 680) | EVQLVESGGGLVQPGGSLTLSCVASGATSSINAIGW YRRAPGKQRELVAGISSDGSKLSSDSVKGRFTISR DNAKNSVYLQMNSLRAEDTAVYYCYFRTSASGTDL SYWGQGTLVTVSS |
| Иллюстративная мишень- связывающая (DLL3) (SEQ ID NO: 681) | EVQLVESGGGLVQPGGSLTLSCVASGSTSTINAMG WYRRAPGKQRELVAGISSDNSKVYADSVKGRFTIS RDNAKNSVYLQMNSLRAEDTAVYYCYFRRSANGS SKRYWGQGTLVTVSS |
| Иллюстративная мишень- связывающая (DLL3) (SEQ ID NO: 682) | EVQLVESGGGLVQPGGSLTLSCVASGSTSSINAMG WYRRAPGKQRELVAGISSDGRVYFDSVKGRFTISR DNAKNSVYLQMNSLRAEDTAVYYCYFKTIAGAG MRYWGQGTLVTVSS |
| Иллюстративная мишень- связывающая (DLL3) (SEQ ID NO: 683) | EVQLVESGGGLVQPGGSLTLSCVASGSTSLVNAMG WYRRAPGKQRELVAGISSDGLVYAESVKGRFTISR DNAKNSVYLQMNSLRAEDTAVYYCYFRYGGSS LSYWGQGTLVTVSS |
| Иллюстративная мишень- связывающая (DLL3) (SEQ ID NO: 684) | EVQLVESGGGLVQPGGSLTLSCVASGSTSLNNAIG WYRRAPGKQRELVAGISSDGSVVYVDSVKGRFTIS RDNAKNSVYLQMNSLRAEDTAVYYCYFRTVPGA SMKYWGQGTLVTVSS |
| Иллюстративная мишень- связывающая (DLL3) (SEQ ID NO: 685) | EVQLVESGGGLVQPGGSLTLSCVASGSTSPVNAMA WYRRAPGKQRELVAGISSDGSKVYVDSVKGRFTIS RDNAKNSVYLQMNSLRAEDTAVYYCYFRTVDGS AISYWGQGTLVTVSS |
| Иллюстративная мишень- связывающая (DLL3) (SEQ ID NO: 686) | EVQLVESGGGLVQPGGSLTLSCVASGTTSSMNAIG WYRRAPGKQRELVAGISSDGSKLYDESVKGRFTISR DNAKNSVYLQMNSLRAEDTAVYYCYFRTVKGSG GSYWGQGTLVTVSS |

| ОПИСАНИЕ | ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ |
|--|---|
| Иллюстративная мишень- связывающая (DLL3) (SEQ ID NO: 687) | EVQLVESGGGLVQPGGSLTLSCVASGETSSINAMA WYRRAPGKQRELVAGISSDYSKLYADSVKGRFTIS RDNAKNSVYLQMNSLRAEDTAVYYCYFFRTVSGS SRGYWGQGTLVTVSS |
| Иллюстративная мишень- связывающая (DLL3) (SEQ ID NO: 688) | EVQLVESGGGLVQPGGSLTLSCVASGSTSTINAIGW YRRAPGKQRELVAGISSDSSKVYTESVKGRFTISR NAKNSVYLQMNSLRAEDTAVYYCYFFRPGPGSQM AYWGQGTLVTVSS |
| Иллюстративная мишень- связывающая (DLL3) (SEQ ID NO: 689) | EVQLVESGGGLVQPGGSLTLSCVASGSTYSMNAM GWYRRAPGKQRELVAGISSDGSQVYVDSVKGRFTI SRDNAKNSVYLQMNSLRAEDTAVYYCYFFRTVAG SASGYWGQGTLVTVSS |
| Иллюстративная мишень- связывающая (DLL3) (SEQ ID NO: 690) | EVQLVESGGGLVQPGGSLTLSCVASGSPSSINAYG WYRRAPGKQRELVAGISSDGSKVYSDSVKGRFTIS RDNAKNSVYLQMNSLRAEDTAVYYCYFFRTVSGS SYSYWGQGTLVTVSS |
| Иллюстративная мишень- связывающая (DLL3) (SEQ ID NO: 691) | EVQLVESGGGLVQPGGSLTLSCVASGSTSTINAIGW YRRAPGKQRELVAGISSDGSKVYVDSVKGRFTISR NAKNSVYLQMNSLRAEDTAVYYCYFFINLKGSSM AYWGQGTLVTVSS |
| Иллюстративная мишень- связывающая (DLL3) (SEQ ID NO: 692) | EVQLVESGGGLVQPGGSLTLSCVASGSTSSINAIGW YRRAPGKQRELVAGISSDGSKVYADSVKGRFTISR NAKNSVYLQMNSLRAEDTAVYYCYFFRMVTGSY GGYWGQGTLVTVSS |
| Иллюстративная мишень- связывающая (DLL3) (SEQ ID NO: 693) | EVQLVESGGGLVQPGGSLTLSCVASGSISSINAMGW YRRAPGKQRELVAGISSDGSSVYADSVKGRFTISR NAKNSVYLQMNSLRAEDTAVYYCYFFKSSYGLPM RYWGQGTLVTVSS |
| Иллюстративная мишень- связывающая (DLL3) (SEQ ID NO: 694) | EVQLVESGGGLVQPGGSLTLSCVASGSTQVNNAM AWYRRAPGKQRELVAGISSDGSQVYYGSVKGRFTI SRDNAKNSVYLQMNSLRAEDTAVYYCYFFKTVSG QSLRYWGQGTLVTVSS |

| ОПИСАНИЕ | ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ |
|--|--|
| Иллюстративная мишень- связывающая (DLL3) (SEQ ID NO: 695) | EVQLVESGGGLVQPGGSLTLSCVASGSTASFNAMA WYRRAPGKQRELVAGISSDGSKVYTDSVKGRFTIS RDNAKNSVYLQMNSLRAEDTAVYYCYFRTVTGR AARYWGQGLVTVSS |
| Иллюстративная мишень- связывающая (DLL3) (SEQ ID NO: 696) | EVQLVESGGGLVQPGGSLTLSCVASGSPLSINAIGW YRRAPGKQRELVAGISSDGSKVSADSVKGRFTISR D NAKNSVYLQMNSLRAEDTAVYYCYFPGAIGASR TYWGQGLVTVSS |
| Иллюстративная мишень- связывающая (DLL3) (SEQ ID NO: 697) | EVQLVESGGGLVQPGGSLTLSCVASGSTTFINAIGW YRRAPGKQRELVAGISSDGSKVYEDSVKGRFTISR D NAKNSVYLQMNSLRAEDTAVYYCYFRTVSGAPK SYWGQGLVTVSS |
| Иллюстративная мишень- связывающая (DLL3) (SEQ ID NO: 698) | EVQLVESGGGLVQPGGSLTLSCVASGSTSSINAIGW YRRAPGKQRELVAGISSDRSKVYADSVKGRFTISR D NAKNSVYLQMNSLRAEDTAVYYCYFHFTVSGSSM SYWGQGLVTVSS |
| Иллюстративная мишень- связывающая (DLL3) (SEQ ID NO: 699) | EVQLVESGGGLVQPGGSLTLSCVASGETDTINAVG WYRRAPGKQRELVAGISSDGSKVYAESVKGRFTIS RDNAKNSVYLQMNSLRAEDTAVYYCYFRRLEGY SNRYWGQGLVTVSS |
| Иллюстративная мишень- связывающая (DLL3) (SEQ ID NO: 700) | EVQLVESGGGLVQPGGSLTLSCVASGSTSPINAIGW YRRAPGKQRELVAGISSDGSVVTTESVKGRFTISR D NAKNSVYLQMNSLRAEDTAVYYCYFRTGSGSSM GYWGQGLVTVSS |
| Иллюстративная мишень- связывающая (DLL3) (SEQ ID NO: 701) | EVQLVESGGGLVQPGGSLTLSCVASGSITSSNAMG WYRRAPGKQRELVAGISSDGSHVHQUESVKGRFTIS RDNAKNSVYLQMNSLRAEDTAVYYCYFRTVTGS SMSYWGQGLVTVSS |
| Иллюстративная мишень- связывающая (DLL3) (SEQ ID NO: 702) | EVQLVESGGGLVQPGGSLTLSCAASRYSVSNLSMA WYRQAPGKKRELVAGISADGSTVYVESVKGRFTIS RDNAKNSVYLQMNSLRAEDTAVYYCYAYYWTER RPYWGQGLVTVSS |

| ОПИСАНИЕ | ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ |
|--|---|
| Иллюстративная мишень- связывающая (DLL3) (SEQ ID NO: 703) | EVQLVESGGGLVQP GDSLTLSCAASMSTVSVLSMA WYRQAPGKKREL VAGISSDGSTVYIDSVKGRFTISR DNAKNSVYLQMNSLRAEDTAIYYCYAYSWDDAHP YWGQGT LVTVSS |
| Иллюстративная мишень- связывающая (DLL3) (SEQ ID NO: 704) | EVQLVESGGGLVQP GGS LTLSCAASDSYVSLLSMA WYRQAPGKKREL VAGISVDGSTHYVASVKGRFTIS RDNAKNSVYLQMNSLRAEDTAVYYCYAYRWMTR LTYWGQGT LVTVSS |
| Иллюстративная мишень- связывающая (DLL3) (SEQ ID NO: 705) | EVQLVESGGGLVQP GGS LTLSCAASDSAVSVLSIA WYRQAPGKKREL VAGISTDGSKHYIDSVKGRFTISR DNAKNSVYLQMNSLRAEDTAVYYCYAYDWADAQ PYWGQGT LVTVSS |
| Иллюстративная мишень- связывающая (DLL3) (SEQ ID NO: 706) | EVQLVESGGGLVQP GGS LTLSCAASHSSVTSLSLA WYRQAPGKKREL VAGISYDGSKYYAESVKGRFTIS RDNAKNSVYLQMNSLRAEDTAVYYCYAYSWTDR LPYWGQGT LVTVSS |
| Иллюстративная мишень- связывающая (DLL3) (SEQ ID NO: 707) | EVQLVESGGGLVQP GGS LTLSCAASDSVVKFLSMA WYRQAPGKKREL VAGISANGSRTYMESVKGRFTIS RDNAKNSVYLQMNSLRAEDTAVYYCYAYRWATR LPYWGQGT LVTVSS |
| Иллюстративная мишень- связывающая (DLL3) (SEQ ID NO: 708) | EVQLVESGGGLVQP GGS LTLSCAASDPSVWNLSMA WYRQAPGKKREL VAGISPDGSTDYVDSVKGRFTIS RDNAKNSVYLQMNSLRAEDTAVYYCYAYKWSNR LPYWGQGT LVTVSS |
| Иллюстративная мишень- связывающая (DLL3) (SEQ ID NO: 709) | EVQLVESGGGLVQP GGS LTLSCAASGTSVMLLSLA WYRQAPGKKREL VAGISPNGSAVYTESVKGRFTIS RDNAKNSVYLQMNSLRAEDTAVYYCYAYGWKTR QPYWGQGT LVTVSS |
| Иллюстративная мишень- связывающая (DLL3) (SEQ ID NO: 710) | EVQLVESGGGLVQP GGS LTLSCAASSPVSNLSLA WYRQAPGKKREL VAGISPDGSTAYMESVKGRFTIS RDNAKNSVYLQMNSLRAEDTAVYYCYAYRWPNR RGYWGQGT LVTVSS |

| ОПИСАНИЕ | ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ |
|--|--|
| Иллюстративная мишень- связывающая (DLL3) (SEQ ID NO: 711) | EVQLVESGGGLVQPGGSLTSCAASWRSVLLLSVA WYRQAPGKKRELVAGISNDGSTDYIDSVKGRFTISR DNAKNSVYLQMNSLRAEDTAVYYCYAYDWTTRQ RYWGQGTLLVTVSS |
| Иллюстративная мишень- связывающая (DLL3) (SEQ ID NO: 712) | EVQLVESGGGLVQPGGSLTSCAASSSSVQYLSMA WYRQAPGKKRELVAGISTDGSVAVYFDSVKGRFTIS RDNAKNSVYLQMNSLRAEDTAVYYCYAYNWSYA QPYWGQGTLLVTVSS |
| Иллюстративная мишень- связывающая (DLL3) (SEQ ID NO: 713) | EVQLVESGGGLVQPGGSLTSCAASGTSVSLLSLA WYRQAPGKKRELVAGISTGGSTHYIESVKGRFTISR DNAKNSVYLQMNSLRAEDTAVYYCYAYNWTDSL QYWGQGTLLVTVSS |
| Иллюстративная мишень- связывающая (DLL3) (SEQ ID NO: 714) | EVQLVESGGGLVQPGGSLTSCAASLSSVSNLSIAW YRQAPGKKRELVAGISTDGSTVYIDSVKGRFTISR DNAKNSVYLQMNSLRAEDTAVYYCYAYSWTTS LPYWGQGTLLVTVSS |
| Иллюстративная мишень- связывающая (DLL3) (SEQ ID NO: 715) | EVQLVESGGGLVQPGGSLTSCAASMYSVSFLSMA WYRQAPGKKRELVAGISNEGSTYYMDSVKGRFTIS RDNAKNSVYLQMNSLRAEDTAVYYCYAYKWR SRSTYWGQGTLLVTVSS |
| Иллюстративная мишень- связывающая (DLL3) (SEQ ID NO: 716) | EVQLVESGGGLVQPGGSLTSCAASKSSVSHLSLA WYRQAPGKKRELVAGISADGSHVYTNSVKGRFTIS RDNAKNSVYLQMNSLRAEDTAVYYCYAYSQT TRDPYWGQGTLLVTVSS |
| Иллюстративная мишень- связывающая (DLL3) (SEQ ID NO: 717) | EVQLVESGGGLVQPGGSLTSCAASYTSVLDLSIA WYRQAPGKKRELVAGISDDGSRYYTDSVKGRFTIS RDNAKNSVYLQMNSLRAEDTAVYYCYAYRWT ARDTYWGQGTLLVTVSS |
| Иллюстративная мишень- связывающая (DLL3) (SEQ ID NO: 718) | EVQLVESGGGLVQPGGSLTSCAASMSDVSFLSMA WYRQAPGKKRELVAGISAEGSTLYMESVKGRFTIS RDNAKNSVYLQMNSLRAEDTAVYYCYAYRWTSR LSYWGQGTLLVTVSS |

| ОПИСАНИЕ | ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ |
|--|--|
| Иллюстративная мишень- связывающая (DLL3) (SEQ ID NO: 719) | EVQLVESGGGLVQPGGSLTSCAASESSVSFLSSAW YRQAPGKKRELVAGISTDGSTVYIDSVKGRFTISR NAKNSVYLQMNSLRAEDTAVYYCYAYSWTTRSRY WGQGTLVTVSS |
| Иллюстративная мишень- связывающая (DLL3) (SEQ ID NO: 720) | EVQLVESGGGLVQPGGSLTSCAASGDSVSLLSMA WYRQAPGKKRELVAGISANGSTSYIDSVKGRFTISR DNAKNSVYLQMNSLRAEDTAVYYCYAYNWTSRY RYWGQGTLVTVSS |
| Иллюстративная мишень- связывающая (DLL3) (SEQ ID NO: 721) | EVQLVESGGGLVQPGGSLTSCAASGSDVWYLSLA WYRQAPGKKRELVAGISDDGSRHYIESVKGRFTISR DNAKNSVYLQMNSLRAEDTAVYYCYAYSWKTRFP YWGQGTLVTVSS |
| Иллюстративная мишень- связывающая (DLL3) (SEQ ID NO: 722) | EVQLVESGGGLVQPGGSLTSCAASKSAVAFLSIA WYRQAPGKKRELVAGISPDGSTVYIESVKGRFTISR DNAKNSVYLQMNSLRAEDTAVYYCYAYSWTTRYP YWGQGTLVTVSS |
| Иллюстративная мишень- связывающая (DLL3) (SEQ ID NO: 723) | EVQLVESGGGLVQPGGSLTSCAASFSAVAYLSMA WYRQAPGKKRELVAGISDDGSTVYVDSVKGRFTIS RDNKNSVYLQMNSLRAEDTAVYYCYAYEWTNA LPYWGQGTLVTVSS |
| Иллюстративная мишень- связывающая (DLL3) (SEQ ID NO: 724) | EVQLVESGGGLVQPGGSLTSCAASVYSVYDLSTA WYRQAPGKKRELVAGISDDGSTVYFDSVKGRFTIS RDNKNSVYLQMNSLRAEDTAVYYCYAYSWITRS PYWGQGTLVTVSS |
| Иллюстративная мишень- связывающая (DLL3) (SEQ ID NO: 725) | EVQLVESGGGLVQPGGSLTSCAASGDSVSFLSMA WYRQAPGKKRELVAGISDEGSTVYIGSVKGRFTISR DNAKNSVYLQMNSLRAEDTAVYYCYAYSWTTRR QYWGQGTLVTVSS |
| Иллюстративная мишень- связывающая (DLL3) (SEQ ID NO: 726) | EVQLVESGGGLVQPGGSLTSCAASSSSVSLLSLAW YRQAPGKKRELVAGISDDGSIVYMDSVKGRFTISR NAKNSVYLQMNSLRAEDTAVYYCYAYSWITRSPY WGQGTLVTVSS |

| ОПИСАНИЕ | ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ |
|--|---|
| Иллюстративная мишень- связывающая (DLL3) (SEQ ID NO: 727) | EVQLVESGGGLVQPGGSLTSCAASADSVSFLSIAW YRQAPGKKREL VAGISDDGSKHYFDSVKGRFTISR DNAKNSVYLQMNSLRAEDTAVYYCYAYRWEESR QYWGQGTLVTVSS |
| Иллюстративная мишень- связывающая (DLL3) (SEQ ID NO: 728) | EVQLVESGGGLVQPGGSLTSCAASASSVTLLSIAW YRQAPGKKREL VAGISTDGSTDYLHSVKGRFTISR NAKNSVYLQMNSLRAEDTAVYYCYAYTWTTRLPY WGQGTLVTVTS |
| Иллюстративная мишень- связывающая (DLL3) (SEQ ID NO: 729) | EVQLVESGGGLVQPGGSLTSCAASADSVSFLSIAW YRQAPGKKREL VAGISDDGSKHYFDSVKGRFTISR DNAKNSVYLQMNSLRAEDTAVYYCYAYRWEESR QYWGQGTLVTVSS |
| Иллюстративная мишень- связывающая (DLL3) (SEQ ID NO: 730) | EVQLVESGGGLVQPGGSLTSCAASGTSVWLLSMA WYRQAPGKKREL VAGISYDGSTVYVESVKGRFTIS RDNAKNSVYLQMNSLRAEDTAVYYCYAYSWTTR QPYWGQGTLVTVSS |
| Иллюстративная мишень- связывающая (DLL3) (SEQ ID NO: 731) | EVQLVESGGGLVQPGGSLTSCAASGSSVSILSIAW YRQAPGKKREL VAGISDDGSTVYIDSVKGRFTISR NAKNSVYLQMNSLRAEDTAVYYCYAYVWGTRLP YWGQGTLVTVSS |
| Иллюстративная мишень- связывающая (DLL3) (SEQ ID NO: 732) | EVQLVESGGGLVQPGGSLTSCAASGTAVSNLSIA WYRQAPGKKREL VAGISDDGSTVYVDSVKGRFTIS RDNAKNSVYLQMNSLRAEDTAVYYCYAYEWTNA LPYWGQGTLVTVSS |
| Иллюстративная мишень- связывающая (DLL3) (SEQ ID NO: 733) | EVQLVESGGGLVQPGGSLTSCAASGSAVSMLSLA WYRQAPGKKREL VAGISDDGSQVYIDSVKGRFTIS RDNAKNSVYLQMNSLRAEDTAVYYCYAYRWEDA LTYWGQGTLVTVSS |
| Иллюстративная мишень- связывающая (DLL3) (SEQ ID NO: 734) | EVQLVESGGGLVQPGGSLTSCAASGMTVFFLSMA WYRQAPGKKREL VAGISVDGSTVYSDSVKGRFTIS RDNAKNSVYLQMNSLRAEDTAVYYCYAYSWTTR YPYWGQGTLVTVSS |

| ОПИСАНИЕ | ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ |
|--|--|
| Иллюстративная мишень- связывающая (DLL3) (SEQ ID NO: 735) | EVQLVESGGGLVQPGGSLTSCAASQYSVTFLSVA WYRQAPGKKRELVAGISDDGSNVYIDSVKGRFTIS RDNAKNSVYLQMNSLRAEDTAVYYCYAYSWIDSL RYWGQGTLLTVSS |
| Иллюстративная мишень- связывающая (DLL3) (SEQ ID NO: 736) | EVQLVESGGGLVQPGGSLTSCAASGETVSFLSLA WYRQAPGKKRELVAGISTDGSTVYFVSVKGRFTIS RDNAKNSVYLQMNSLRAEDTAVYYCYAYSWTTPR AYWGQGTLLTVSS |
| Иллюстративная мишень- связывающая (EGFR) (SEQ ID NO: 737) | QVQLQESGGGLVQAGGSLRLSCAASGSIAYIYTMD WYRQAPGKQREL VATSTRDGNVDYAESVKGRFTIS RDNAKNTVYLQMNSLKPEDTAVYYCNADLRTAVD LIRANYWGQGTQVTVSS |
| Иллюстративная мишень- связывающая (EGFR) (SEQ ID NO: 738) | QVQLQESGGGLVQAGDSLRLSCVVSGR TDSWYVM GWFRQAPGKDREFVAGVSWSYGNTYYADSVKGRF TASRDNAKNTAYLQMNSLNAEDTAVYYCAARVSR EVIPTRWDLNYWGQGTQVTVSS |
| Иллюстративная мишень- связывающая (EGFR) (SEQ ID NO: 739) | QVQLQESGGGSVQPGGSLRVSCVVSRTIISINAMTW YHQAPGKRRELVAIITSGGETNYADSVKGRFTISR NAKNTAYLQMNNLKPEDTGVYYCNPVPLGSWG QGTQVTVSS |
| Иллюстративная мишень- связывающая (EGFR) (SEQ ID NO: 740) | QVQLQESGGGRVQAGGSLRLSCSASARTLRLYAVG WFRQAPGKEREVAGIGRSERTYYTDSVKGRFTLS RDNAKNTVFLEMNDLEPEDTAVYFCALTFQTTDM VDVPTTQHEYDYWGRGTQVTVSS |
| Иллюстративная мишень- связывающая (EGFR) (SEQ ID NO: 741) | QVQLQESGGGLVQAGGSLRLSCAASGSIAYIYTMD WYRQAPGKQREL VATSTHDGNTDYADSVKGRFTIS RDNVKNTVYLQMNSLKPEDTAVYYCNADLRTAVD LIRANYWGQGTQVTVSS |
| Иллюстративная мишень- связывающая (EGFR) (SEQ ID NO: 742) | QVQLQESGGGLVQPGGSLRLSCAASGSIAYIYTMD WYRQAPGKQREL VATSTRDGNTDYADSVKGRFTIS RDNAKDTVYLQMNSLKPEDTAVYYCNADLRTAVD LIRANYWGQGTQVTVSS |

| ОПИСАНИЕ | ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ |
|--|--|
| Иллюстративная мишень- связывающая (EGFR) (SEQ ID NO: 743) | QVQLQESGGGLVQAGGSLTSCAASGRYQMAWFR QAPEKEREFGVTISSGDSTWYTNVSKGRFAISRDSA RNTVYLQMNDLKPEDTAIYYCAAALYYRDSRRAA DYPYWGQGTQVTVSS |
| Иллюстративная мишень- связывающая (EGFR) (SEQ ID NO: 744) | QVQLQESGGGRVQAGESLRLSCSTSTRTLKLYAVG WFRQAPGKERDFVAGIGRSERIYYIDSVKGRFTLSR DNAKNTVFLEMNDLEPEDTAVYFCAATFQTSQDNV GVPTVQHEYDYWGQGTQVTVSS |
| Иллюстративная мишень- связывающая (EGFR) (SEQ ID NO: 745) | QVQLQESGGGLVQAGGSLRLSCAASGSIAYIYTMD WYRQAPGKQRELVATSTHDGNTDYADSVKGRFTIS RDNAKNTVTLQMNSLKPEDTAVYYCNADLRRTAVD LIRANYWGQGTQVTVSS |
| Иллюстративная мишень- связывающая (EGFR) (SEQ ID NO: 746) | QVQLQESGGGLVQAGGSLRLSCAASGSIAYIYTMD WYRQAPGKQRELVATFTRDGNTDYADSVKGRFTIS RDNAKNTVYLQMNSLKPEDTAVYYCNTDLRRTAVD LIRANYWGQGTQVTVSS |
| Иллюстративная мишень- связывающая (EGFR) (SEQ ID NO: 747) | QVQLQESGGGLVQAGGSLRLSCAASGSIAYIYTMD WYRQAPGKQRELVATSTHDGNTDYADSLKGRFTIS RDNAKNTVYLQMNSLKPEDTAVYYCNADLRRTAVD LIRANYWGQGTQVTVSS |
| Иллюстративная мишень- связывающая (EGFR) (SEQ ID NO: 748) | QVQLQESGGGSVQAGGSLRLSCAASGRYQMAWFR QAPEKEREFGVTISSGDSTWYTNVSKGRFAISRDSA RDTVYLQMNDLKPEDTAVYYCAAALYYRDSRRAA DYPYWGQGTQVTVSS |
| Иллюстративная мишень- связывающая (EGFR) (SEQ ID NO: 749) | QVQLQESGGGLVQTGGSLRLSCAVSGSIVTINAMT WYRQAPGKRRELVAIITSGGETNYADSVKGRFTISR DNAKNTAHLQMNSLNPEDTGVYYCNVPPPLGSWG QGTQVTVSS |
| Иллюстративная мишень- связывающая (EGFR) (SEQ ID NO: 750) | QVQLQESGGGLVQTGGSLRLSCAVSRSIVSIKSMT WYRQAPGKRRELVALITSGGETNYSDSVKGRFTISR DNAKNTVYLQMNSLKPEDTGVYYCNVPPPLGSWG QGTQVTVSS |

| ОПИСАНИЕ | ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ |
|--|---|
| Иллюстративная мишень- связывающая (EGFR) (SEQ ID NO: 751) | QVQLQESGGGLVETGGSLRLSCAGSGSTFRHHAMA WFRQTPGKEREFVSAINDHGDRTKYLDsvrgrftis RDNTDNMVYLQMTDLRPEDTANYScaagplvdyl ETTPLVYTYWGHGTQVTvss |
| Иллюстративная мишень- связывающая (EGFR) (SEQ ID NO: 752) | QVQLQESGGGLVQAGGSLRLScaasgsiaiyitmd WYRQAPGKQRELvatsthdgntdyadsvkgrftis RDNAKNTVYLQMNSLKPEDTAVYYCNADLRTAVD LIRANYWGQGTQVTvss |
| Иллюстративная мишень- связывающая (EGFR) (SEQ ID NO: 753) | QVQLQESGGGSVQAGGSLTLSCAASGSIAIYITMD WYRQAPGKQRELvatsthdgntdyadsvkgrftis RDNAKNTVYLQMNSLKPEDTAVYYCNADLRTAVD LIRANYWGQGTQVTvss |
| Иллюстративная мишень- связывающая (EGFR) (SEQ ID NO: 754) | QVQLQESGGGLVQPGGSLRLSCTASVSIFSVNAVD WYRQSPGKERELVAIMTSDGSTNYGDSVKGRFTIS RDNAKNTVYLQMNNLKPEDTAVYYCNTVPPRYW GQGTQVTvss |
| Иллюстративная мишень- связывающая (EGFR) (SEQ ID NO: 755) | QVQLQESGGGLVQPGGSLRLScaasgsiaiyitmd WYRQAPGKQRELvatstrdgnidyadsvkgrftis RDSAKNTVYLQMSSLKPEDTAVYYCNADLRTAVD LIRANYWGQGTQVTvss |
| Иллюстративная мишень- связывающая (EGFR) (SEQ ID NO: 756) | QVQLQESGGGLVQAGGSLTLSCAASGRYQLAWFR QAPEKVREFVGTISSGDSTWYTNsvkgrfaisrdsa RNTVYLQMNDLKPEDTAVYYCAAALYYRDSRRAA DYPYWGQGTQVTvss |
| Иллюстративная мишень- связывающая (EGFR) (SEQ ID NO: 757) | QVQLQESGGGSVQAGGSLRLScaasgryhmaWFR QAPEKEREfVGTISSGDSTWYTNsvkgrfaisrdsa RNTAYLQMNDLKPEDTAVYYCAAALYYGDSRRA ADYPYWGQGTQVTvss |
| Иллюстративная мишень- связывающая (EGFR) (SEQ ID NO: 758) | QVQLQESGGGSVQAGGSLRLScaasgsiaiyitmd WYRQAPGKQRELvatsthdgntdytdsvkgrftis RDNAKNTVYLQMNSLKPEDTAVYYCNADLRTAVD LIRANYWGQGTQVTvss |

| ОПИСАНИЕ | ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ |
|--|--|
| Иллюстративная мишень- связывающая (EGFR) (SEQ ID NO: 759) | QVQLQESGGGLVQAGGSLRSLCAASGSIAYIYTMD WYRQTPGKQRELVATSTRDANTDYAGSVKGRFTIS RDNAKDTVYVYLQMNSLKPEDTAVYYCHADLRTAVD LIRANYWGQGTQVTVSS |
| Иллюстративная мишень- связывающая (EGFR) (SEQ ID NO: 760) | QVQLQESGGGLVQAGGSLRSLCAASGRYNMAWFR QAPEKEREFGVTITSADSTWYTNVSKGRFAITQDSA RNTVYVYLQMNDLKPEDTAVYYCAAALYYGDSRRA ADYPYWGQGTQVTVSS |
| Иллюстративная мишень- связывающая (EGFR) (SEQ ID NO: 761) | QVQLQESGGGLVQPGGSLRSLCAASGRYQMAWFR QAPEKEREFGVTISSGDSTWYTNVSKGRFAISRDSA RTTVYVYLQMNDLKPEDTAVYYCAAALYYRDSWRA ADYPYWGQGTQVTVSS |
| Иллюстративная мишень- связывающая (EGFR) (SEQ ID NO: 762) | QVQLQESGGGLVQPGESLRLSCAATGRYHLAWFR QAPEKEREFGVTITSADSTWYTNVSKGRFAITRDSA RNTVYVYLQMNDLKPEDTAVYYCAAALYYGDSRRA ADYPYWGQGTQVTVSS |
| Иллюстративная мишень- связывающая (EGFR) (SEQ ID NO: 763) | QVQLQESGGGLVQAGGSLKLSCADSGRSFSNYIMG WFRQAPGKEREFGVAGLGWSPGNTYYADSVKGRFTI SRDNAKNMVYVYLQMNSLNPEDTAVYYCAARRGDVI YTPWNYVYWGQGTQVTVSS |
| Иллюстративная мишень- связывающая (EGFR) (SEQ ID NO: 764) | QVQLQESGGGLVQAGGSLRSLCAASGSIAYIYTMD WYRQAPGKQRELVATSTHDGNTDYADSVKGRFTIS RDNAKNTVYVYLQMNSLKPEDTAVYYCNADLRTAVD LIRANYWGQGTQVTVSS |
| Иллюстративная мишень- связывающая (EGFR) (SEQ ID NO: 765) | QVQLQESGGGSVQAGGSLRSLCAAPGRYQMAWFR QAPEKEREFGVTISSGDSTWYTNVSKGRFAISRDSA RNTVYVYLQMNDLKSEDTAVYYCAAALYYRDSRAI DYPYWGQGTQVTVSS |
| Иллюстративная мишень- связывающая (EGFR) (SEQ ID NO: 766) | QVQLQESGGGSVQAGGSLRSLCAASGLTFSSYAMA WFRQAPGKQRELVARITSGGTTDYADSVKGRFTIS RDNAKNTMYLQMNSLKPEDTAVYYCAADLTYRN LLLKLPHYWGQGTQVTVSS |

| ОПИСАНИЕ | ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ |
|--|--|
| Иллюстративная мишень- связывающая (EGFR) (SEQ ID NO: 767) | QVQLQESGGGLVQAGGSLRLSCAASGNIAYIYTMD WYRQAPGKQRELVATSTHDGSTDYADSVKGRFTIS RDNAKNTVYQLQMNSLKPEDTAVYYCNADLRTPVD LIRANYWGQGTQVTVSS |
| Иллюстративная мишень- связывающая (EGFR) (SEQ ID NO: 768) | QVQLQESGGGLVQPGGSLRLSCAASGSIAYIYTMD WYRQAPGKQRELVATSTWDGNTDYADSVKGRFTI SRDNAKNTVYQLQMNSLKPEDTAVYYCNADLRRTAV DLIRANYWGQGTQVTVSS |
| Иллюстративная мишень- связывающая (EGFR) (SEQ ID NO: 769) | QVQLQESGGGLVQAGGSLRLSCAASGSIAYIYTMD WYRQAPGKQRELVATSTHDGNTDYADSVKGRFTIS RDNAKNTVYQLQMSSLKPDDTAVYYCNADLRRTAVD LIRANYWGQGTQVTVSS |
| Иллюстративная мишень- связывающая (EGFR) (SEQ ID NO: 770) | QVQLQESGGGLVQAGESLSLSCAASGNDFVITDMH WYRQAPGKQREWVATITRFATTNYADSVKGRFTIS RDNAKNTWYQLQMNSLKPDDTAVYYCKAIGLRGVP DVNRQFEVWGQGTQVTVSS |
| Иллюстративная мишень- связывающая (EGFR) (SEQ ID NO: 771) | QVQLQESGGGLVQAGGSLRLSCAASGAIAIYIGMG WYRQAPGNQRELVAAISSGGSTDYADSVKGRFTIS RDNAKNTVYQLQMSSLKPEDTAVYYCNADVRTSRN LVRSDYWGQGTQVTVSS |
| Иллюстративная мишень- связывающая (EGFR) (SEQ ID NO: 772) | QVQLQESGGGLVQAGGSLRLSCAASGRYHTAWFR QAPEKEREFGVGTISSGDSTWYTNVSKGRFAISRDSA RNTVYQLQMNDLKPEDTAVYYCAAALYYGDSRRA GDYPYWGQGTQVTVSS |
| Иллюстративная мишень- связывающая (EGFR) (SEQ ID NO: 773) | QVQLQESGGGLVQAGGSLRLSCAASGNIAYIYTMN WYRQAPGKQRELVATSTHAGNTDYADSVKGRFTIS RDNAKNTVYQLQMNSLKPEDTAVYYCNVDLRRTAVD LIRANYWGQGTQVTVSS |
| Иллюстративная мишень- связывающая (EGFR) (SEQ ID NO: 774) | QVQLQESGGGLVQPGGSLRLSCAASGNIAYIYTMG WYRQAPGKQRELVATSTHDGNSDYADSVKGRFTIS RDNAKNTVYQLQMNTLKPDDTAVYYCNADLRTPVD RIRGNFWGQGTQVTVSS |

| ОПИСАНИЕ | ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ |
|--|--|
| Иллюстративная мишень- связывающая (EGFR) (SEQ ID NO: 775) | EVQLLES GGGLVQP GGSLT LSCAASGSIAIYITMD WYRQAPGKQRELVATSTRDGNVDYADSVKGRFTI SRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCNADLR TAV DLIRANYWGLGTQVTVSS |
| Иллюстративная мишень- связывающая (EGFR) (SEQ ID NO: 776) | EVQLLES GGGLVQP GGSLT LSCAASGR TDSWYVM GWFRQAPGKDREFVAGVSWSYGNTYYADSVKGRF TISR DNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAARVSRE VIPTRWDL YNYWGLGTQVTVSS |
| Иллюстративная мишень- связывающая (EGFR) (SEQ ID NO: 777) | EVQLLES GGGLVQP GGSLT LSCAASARTLR LYAVG WFRQAPGKERE FVAGIGRSERTYYTDSVKGRFTISR DNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCALT FQTDMV DVPTTQHEYDYWGLGTQVTVSS |
| Иллюстративная мишень- связывающая (EGFR) (SEQ ID NO: 778) | EVQLLES GGGLVQP GGSLT LSCAASGSIV TINAMTW YRQAPGKRRELVAIITSGGETNYADSVKGRFTISR D NSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCNVVPPLGSWGL GTQVTVSS |
| Иллюстративная мишень- связывающая (EGFR) (SEQ ID NO: 779) | EVQLLES GGGLVQP GGSLT LSCAASGRYHMAWFR QAPGKERE FVGTISSGDSTWYTNSVKGRFTISR DNS KNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAAALYGD SRRAA DYPYWGLGTQVTVSS |
| Иллюстративная мишень- связывающая (EGFR) (SEQ ID NO: 780) | EVQLLES GGGLVQP GGSLT LSCAASGSTFRHHAMA WFRQTPGKERE FVSAINDHGDRTKYLD SVKGRFTIS RDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAAGPLVDYL ETTPLVYTYWGLGTQVTVSS |
| Иллюстративная мишень- связывающая (EGFR) (SEQ ID NO: 781) | EVQLLES GGGLVQP GGSLT LSCAASGRSFSNYIMG WFRQAPGKERE FVAGLGWSPGNTYYADSVKGRFTI SRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAARRGDVI YTPWNYVYWGLGTQVTVSS |
| Иллюстративная мишень- связывающая (EGFR) (SEQ ID NO: 782) | EVQLLES GGGLVQP GGSLT LSCAASGLTFSSYAMA WFRQAPGKQRELVARITSGGTTDYADSVKGRFTIS RDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAADLTYRNL LLKLPHYWGLGTQVTVSS |

| ОПИСАНИЕ | ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ |
|---|---|
| Иллюстративная мишень-связывающая (EGFR) (SEQ ID NO: 783) | EVQLLES GGGLVQPGGSL TLSCAASVSIFSVNAVD WYRQSPGKERELVAIMTSDGSTNYDDSVKGRFTIS RDNSKNTLYLQMN SLRAEDTAVYYCNTVPPRYWG LGTQVTVSS |
| Иллюстративная мишень-связывающая (EGFR) (SEQ ID NO: 784) | EVQLLES GGGLVQPGGSL TLSCAASGNDFVITDMH WYRQAPGKQREWVATITRFATTNYADSVKGRFTIS RDNSKNTLYLQMN SLRAEDTAVYYCKAIGLRGVP DVNRQFEVWGLGTQVTVSS |
| Иллюстративная мишень-связывающая (EGFR) (SEQ ID NO: 785) | EVQLLES GGGLVQPGGSL TLSCAASGAIAYIYGMG WYRQAPGKQRELVAAISSGGSTDYADSVKGRFTIS RDNSKNTLYLQMN SLRAEDTAVYYCNADVRTSRN LVRSDYWGLGTQVTVSS |
| Иллюстративная EGFR ProTriTAC, содержащая последовательность линкера L001 (определяемая остатками, выделенными жирным шрифтом и курсивом) и маскирующую последовательность M027 (определяемая остатками, которые выделены жирным шрифтом и подчеркнуты) (SEQ ID No. 786) | EVQLVES GGGLVQPGNSLRL SCAASGFTFSKFGMS WVRQ GGGGGLDGNEEPGGLEWVSSISGSGRDTLY ADSVKGRFTISRDN AKTTLYLQMN SLRPEDTAVYY CTIGGSLSVSSQGT LTVTVSS GGGGKPLGLQARVVGGGGT QTVVTQEP SLTVSPGGTVTLT CASSTGAVTSGNYPN WVQKPGQAPRGLIGG TKFLVPGTPARFSGSLLGG KAAL TL SGVQPEDEAEYYCTLWYSNRWVFGGGTK LTVLGGGGSGGGGSGGGGSEVQLVES GGGLVQPG GSLK LSCAASGFTFNKYAINWVRQAPGKGLEWVA RIRSKYNNYATYYADQVKDRFTISR DDSKNTAYLQ MNNLKTEDTAVYYCVRHANFGNSYISYWAYWGQ GTLTVTVSSGGGGSGGGSEVQLLES GGGLVQPGGSL TLSCAASGR TDSWYVMGWFRQAPGKDREFVAGVS WSYGNTYYADSVKGRFTISR DNSKNTLYLQMN SLR AEDTAVYYCAARVSREVIPTRWDLYNYWGLGTQV TVSSHHHHHH |
| Иллюстративная EGFR ProTriTAC, содержащая последовательность линкера L040 (определяемая остатками, выделенными | EVQLVES GGGLVQPGNSLRL SCAASGFTFSKFGMS WVRQ GGGGGLDGNEEPGGLEWVSSISGSGRDTLY ADSVKGRFTISRDN AKTTLYLQMN SLRPEDTAVYY CTIGGSLSVSSQGT LTVTVSSGGGG <u>PQASTGRSGGG</u> GGGT |

| ОПИСАНИЕ | ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ |
|--|---|
| <p>жирным шрифтом и курсивом) и маскирующую последовательность M027 (определяемая остатками, которые выделены жирным шрифтом и подчеркнуты)</p> <p>(SEQ ID No. 787)</p> | <p>QTVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCASSTGAVTSGNYPN WVQQKPGQAPRGLIGGTKFLVPGTPARFSGSLLGG KAALTLSGVQPEDEAEYYCTLWYSNRWVFGGGTK LTVLGGGGSGGGGSGGGGSEVQLVESGGGLVQPG GSLKLSCAASGFTFNKYAINWVRQAPGKGLEWVA RIRSKYNNYATYYADQVKDRFTISRDDSKNTAYLQ MNNLKTEDTAVYYCVRHANFGNSYISYWAYWGQ GTLVTVSSGGGGSGGGSEVQLLES GGGLVQPGGSL TLSCAASGR TDSWYVMGWFRQAPGKDREFVAGVS WSYGNTYYADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLR AEDTAVYYCAARVSREVIPTRWDLYNYWGLGTQV TVSSHHHHHH</p> |
| <p>Иллюстративная EGFR ProTriTAC, содержащая последовательность линкера L041 (определяемая остатками, выделенными жирным шрифтом и курсивом) и маскирующую последовательность M027 (определяемая остатками, которые выделены жирным шрифтом и подчеркнуты)</p> <p>(SEQ ID No. 788)</p> | <p>EVQLVESGGGLVQPGNSLR LSCAASGFTFSKFGMS WVRQGGGGGLDGNEEPGGLEWVSSISGSGRDTLY ADSVKGRFTISRDN AKTTLYLQMNSLRPEDTAVYY CTIGGSLSVSSQGLVTVSS GGGG<u>PQGSTGRAAG</u>GGGGT QTVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCASSTGAVTSGNYPN WVQQKPGQAPRGLIGGTKFLVPGTPARFSGSLLGG KAALTLSGVQPEDEAEYYCTLWYSNRWVFGGGTK LTVLGGGGSGGGGSGGGGSEVQLVESGGGLVQPG GSLKLSCAASGFTFNKYAINWVRQAPGKGLEWVA RIRSKYNNYATYYADQVKDRFTISRDDSKNTAYLQ MNNLKTEDTAVYYCVRHANFGNSYISYWAYWGQ GTLVTVSS GGGGSGGGSEVQLLES GGGLVQPGGSLTLSCAASG RTDSWYVMGWFRQAPGKDREFVAGVSWSYGNTY YADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVY YCAARVSREVIPTRWDLYNYWGLGTQVTVSSHHH HHH</p> |
| <p>Иллюстративная EGFR ProTriTAC, содержащая последовательность линкера</p> | <p>EVQLVESGGGLVQPGNSLR LSCAASGFTFSKFGMS WVRQGGGGGLDGNEEPGGLEWVSSISGSGRDTLY ADSVKGRFTISRDN AKTTLYLQMNSLRPEDTAVYY</p> |

| ОПИСАНИЕ | ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ |
|--|--|
| <p>L042 (определяемая остатками, выделенными жирным шрифтом и курсивом) и маскирующую последовательность M027 (определяемая остатками, которые выделены жирным шрифтом и подчеркнуты)</p> <p>(SEQ ID No. 789)</p> | <p>CTIGGSLSVSSQGTLVTVSSGGGG<u>PPASSGRAGGG</u> GGT QTVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCASSTGAVTSGNYPN WVQQKPGQAPRGLIGGTKFLVPGTPARFSGSLLGG KAALTLSGVQPEDEAEYYCTLWYSNRWVFGGGTK LTVLGGGGSGGGGSGGGGSEVQLVESGGGLVQPG GSLKLSCAASGFTFNKYAINWVRQAPGKGLEWVA RIRSKYNNYATYYADQVKDRFTISRDDSKNTAYLQ MNNLKTEDTAVYYCVRHANFGNSYISYWAYWGQ GTLVTVSS GGGGSGGGSEVQLLES GGGLVQPGGSLTLSCAASG RTDSWYVMGWFRQAPGKDREFVAGVSWSYGNTY YADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVY YCAARVSREVIPTRWDLYNYWGLGTQVTVSSHHH HHH</p> |
| <p>Иллюстративная EGFR ProTriTAC, содержащая последовательность линкера L045 (определяемая остатками, выделенными жирным шрифтом и курсивом) и маскирующую последовательность M027 (определяемая остатками, которые выделены жирным шрифтом и подчеркнуты)</p> <p>(SEQ ID No. 790)</p> | <p>EVQLVESGGGLVQPGNSLRRLSCAASGFTFSKFGMS WVRQGGGGGLDGNEEPGGLEWVSSISGSGRDTLY ADSVKGRFTISRDN AKTTLYLQMNSLRPEDTAVYY CTIGGSLSVSSQGTLVTVSSGGGG<u>PIPVQGRAHGG</u> GGTQTVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCASSTGAVTSGN YPNWVQQKPGQAPRGLIGGTKFLVPGTPARFSGSL LGGKAALTLSGVQPEDEAEYYCTLWYSNRWVFGG GTKLTVLGGGGSGGGGSGGGGSEVQLVESGGGLV QPGGSLKLSCAASGFTFNKYAINWVRQAPGKGLE WVARIRSKYNNYATYYADQVKDRFTISRDDSKNT AYLQMNNLKTEDTAVYYCVRHANFGNSYISYWAY WGQGTLVTVSS GGGGSGGGG EVQLLES GGGLVQPGGSLTLSCAASGRTDSWYVM GWFRQAPGKDREFVAGVSWSYGNTYYADSVKGRF TISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAARVSRE VIPTRWDLYNYWGLGTQVTVSSHHHHHHH</p> |
| <p>Иллюстративная EGFR ProTriTAC, содержащая</p> | <p>EVQLVESGGGLVQPGNSLRRLSCAASGFTFSKFGMS WVRQGGGGGLDGNEEPGGLEWVSSISGSGRDTLY</p> |

| ОПИСАНИЕ | ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ |
|---|--|
| <p>последовательность нерасщепляемого линкера (определяемая остатками, выделенными жирным шрифтом и курсивом) и маскирующую последовательность M027 (определяемая остатками, которые выделены жирным шрифтом и подчеркнуты) (SEQ ID No. 791)</p> | <p>ADSVKGRFTISRDNACTTLYLQMNSLRPEDTAVYY CTIGGSLSVSSQGTLVTVSSGGGGG<u>SGGGGSGGVV</u>G GGGTQTVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCASSTGAVTSG NYPNWVQQKPGQAPRGLIGGTKFLVPGTPARFSGS LLGGKAALTLSGVQPEDEAEYYCTLWYSNRWVFG GGTKLTVLGGGGSGGGGSGGGGSEVQLVESGGGL VQPGGSLKLSCAASGFTFNKYAINWVRQAPGKGLE WVARIRSKYNNYATYYADQVKDRFTISRDDSKNT AYLQMNNLKTEDTAVYYCVRHANFGNSYISYWAY WGQGLVTVSS GGGGSGGGSEVQLLESGGGLVQPGGSLTLSCAASG RTDSWYVMGWRQAPGKDREFVAGVSWSYGNTY YADSVKGRFTISRDNKNTLYLQMNSLRAEDTAVY YCAARVSREVIPTRWDLYNYWGLGTQVTVSSHHH HHH</p> |
| <p>Иллюстративная последовательность GFP TriTAC (SEQ ID No. 792)</p> | <p>QVQLVESGGALVQPGGSLRLSCAASGFPVNRYSMR WYRQAPGKEREWVAGMSSAGDRSSYEDSVKGRFT ISRDDARNTVYLQMNSLKPEDTAVYYCENVVNGFE YWGQGTQVTVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGLVQ PGNSLRLSCAASGFTFSKFGMSWVRQAPGKGLEW VSSISGGRDTLYADSVKGRFTISRDNACTTLYLQM NSLRPEDTAVYYCTIGGSLSVSSQGTLVTVSSGGGG SGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFN KYAINWVRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYYAD QVKDRFTISRDDSKNTAYLQMNNLKTEDTAVYYC VRHANFGNSYISYWAYWGQGLVTVSSGGGGSGG GGSGGGGSQTVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCASSTG AVTSGNYPNWVQQKPGQAPRGLIGGTKFLVPGTPA RFSGSLLGGKAALTLSGVQPEDEAEYYCTLWYSNR WVFGGGTKLTVLHHHHHHH</p> |
| <p>Иллюстративная последовательность EGFR TriTAC (SEQ ID No. 793)</p> | <p>EVQLLESGGGLVQPGGSLTLSCAASGRTDSWYVM GWRQAPGKDREFVAGVSWSYGNTYYADSVKGRF TISRDNKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAARVSRE VIPTRWDLYNYWGLGTQVTVSSGGGGSGGGSEVQ</p> |

| ОПИСАНИЕ | ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ |
|--|--|
| | LVESGGGLVQPGNSLRLSCAASGFTFSKFGMSWVR QAPGKGLEWVSSISGSGRDTLYADSVKGRFTISRDN AKTTLYLQMNSLRPEDTAVYYCTIGGSLVSSQGTL VTVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGLVQPGSLKLS CAASGFTFNKYAINWVRQAPGKGLEWVARIRSKY NNYATYYADQVKDRFTISRDDSKNTAYLQMNNLK TEDTAVYYCVRHANFGNSYISYWAYWGQGTLVTV SSSGGGGSGGGGSGGGGSQTVVTQEPSLTVSPGGTV TLTCASSTGAVTSGNYPNWVQKPGQAPRGLIGGT KFLVPGTPARFSGSLLGGKAALTLSGVQPEDEAEY YCTLWYSNRWVFGGGTKLTVLHHHHHH |
| Иллюстративный CD3- связывающий scFv (SEQ ID NO: 794) | QTVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCASSTGAVTSGNYPN WVQKPGQAPRGLIGGTKFLVPGTPARFSGSLLGG KAALTLSGVQPEDEAEYYCTLWYSNRWVFGGGTK LTVLGGGGSGGGGSGGGGSEVQLVESGGGLVQPG GSLKLSCAASGFTFNKYAINWVRQAPGKGLEWVA RIRSKYNNYATYYADQVKDRFTISRDDSKNTAYLQ MNNLKTEDTAVYYCVRHANFGNSYISYWAYWGQ GTLVTVSS |
| Иллюстративная мишень- связывающая (EрCAM) (SEQ ID NO: 804) EPL90 | QVQLQESGGGLVQAGGSLRLSCAASGFIFRAASMA WYRQSPGNERELVASISSGAFTNYADSVKARFTISR DNAKNTVYLMNSLKPEDTAVYFCGATFLRSDGH HTINGQGTQVTVSS |
| Иллюстративная мишень- связывающая (EрCAM) (SEQ ID NO: 805) EPL118 | QVQLQESGGGLVQAGGSLRLSCAASGFIFRAASMG WFRQSPGNERELVATVSSGDFTNYADSVKGRFTISR DNAKNTVYLMNSLKPEDTAVYFCGATFVRSRSDGH HTIYGQGTQVTVSS |
| Иллюстративная мишень- связывающая (EрCAM) (SEQ ID NO: 806) EPL138 | QVQLQESGGGLVQAGGSLRLSCAASGFIFRAASMD WYRQFPGNERESIATISSGGFTNYADSVKGRFTISR DNAKNTVYLMNSLKPEDTAVYFCGATFLRSDGH HTINGQGTQVTVSS |
| Иллюстративная мишень- связывающая (EрCAM) | QVQLQESGGGLVQAGGSLRLSCAASGFIFRAASMG WFRQSPGNERELVATVSSGGFTNYADSVKGRFTISR |

| ОПИСАНИЕ | ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ |
|--|--|
| (SEQ ID NO: 807) EPL145 | DNAKNTVYLMNSLKPEDTAVYFCGATFVRS DGH HTIYGQGTQVTVSS |
| Иллюстративная мишень- связывающая (ErCAM) (SEQ ID NO: 808) EPL164 | QVQLQESGGGLVQAGGSLR LSCAASGFIFRAASMD WYRQSPGTQPELVATISSTGFTNYANSVKGRFTISR DNAKNTVYLMNSLKPEDTAVYFCGATFLRSDGQ HSIYGQGTQVTVSS |
| Иллюстративная мишень- связывающая (ErCAM) (SEQ ID NO: 809) EPL31 | QVQLQESGGGLVHTGGSLR LSCAASGDTFLRYAM GWFRQAPGKERE FVAAITWNGGNTDYAGSLKGRF TISRDN TKNTVYLMNSLKPEDTAVYYCAADLTFG LASSHYQYDYWGQGTQVTVSS |
| Иллюстративная мишень- связывающая (ErCAM) (SEQ ID NO: 810) EPL55 | QVQLQESGGGLVQAGGSLR LSCAASGDTFLRYAM GWFRQAPGKERE FVAAITWNGGNTDYAGSLKGRF TISRDN TKNTVYLMNSLKPEDTAVYYCAADLTFG LASSHYQYDYWGQGTQVTVSS |
| Иллюстративная мишень- связывающая (ErCAM) (SEQ ID NO: 811) EPL57 | QVQLQESGGGLVHTGGSLR LSCAFSGDTFLRYAMG WFRQAPGKERE FVAAITWNGGNTDYADSLKGRFTI SRDN TKNTVYLMNSLRPEDTAVYYCAADLTFGL ASSHYQYDYWGQGTQVTVSS |
| Иллюстративная мишень- связывающая (ErCAM) (SEQ ID NO: 812) EPL136 | QVQLQESGGGLVQPGGSLR LSCAASGDTFLRYAM GWFRQAPGKERE FVAAITWNGGNTDYAGSLKGRF TISRDN TKNTVYLMNSLKPEDTAVYYCAADLTFG LASSHYQYDYWGQGTQVTVSS |
| Иллюстративная мишень- связывающая (ErCAM) (SEQ ID NO: 813) EPL15 | QVQLQESGGGSVLAGGSLR LSCAASGFTFSSYYMS WVRQAPGKGLEWVSGIHYTGDWTNYADSVKGRF TISRDN AKNELYLEMNNLKPEDTAVYYCARGSDK GQGTQVTVSS |
| Иллюстративная мишень- связывающая (ErCAM) (SEQ ID NO: 814) EPL34 | QVQLQESGGGSVQAGGSLR LSCAASGFTFSSYYMS WVRQAPGKGLEWVSGIHYTGDWTNYADSVKGRF TISRDN AKNELYLEMNNLKPEDTAVYYCARGSDK GQGTQVTVSS |
| Иллюстративная мишень- связывающая (ErCAM) (SEQ ID NO: 815) EPL86 | QVQLQESGGGLVQPGGSLR LSCAASGFTFSDWAMS WVRQAPGKGLEWVSGIHYGDHTTHYADFVKGRFT |

| ОПИСАНИЕ | ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ |
|--|---|
| | ISRDDAKNTLYLQMNSLKPEDTAVYYCARGSTKGGQ GTQVTVSS |
| Иллюстративная мишень- связывающая (ErCAM) (SEQ ID NO: 816) EPL153 | QVQLQESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSDWAMS WVRQAPGKGLEWVSSIHYGDHTTHYADFVKGRFTI SRDDAKNTLYLQMNSLKPEDTAVYYCEKGTTRGQ GTQVTVSS |
| Иллюстративная мишень- связывающая (ErCAM) (SEQ ID NO: 817) EPL20 | QVQLQESGGGLVQAGGSLKLSCAASGNVFRAATM AWYRQAPEKQREMVATIASGGTTNYADFVKGRFTI SRDNAKNTVYLQMNTLKPEDTAVYYCNAGYLTSL GPKNYWGQGTQVTVSS |
| Иллюстративная мишень- связывающая (ErCAM) (SEQ ID NO: 818) EPL70 | QVQLQESGGGLVQPGGSLRLSCAASGNVFRAATM AWYRQAPEKXREMVATIASGGTTNYADFVKGRFTI SRDNAKNTVYLQMNTLKPEDTAVYYCNAGYLTSL GPKNYWGQGTQVTVSS |
| Иллюстративная мишень- связывающая (ErCAM) (SEQ ID NO: 819) EPL125 | QVQLQESGGGLVQAGGSLRLSCAASGNVFRAATM AWYRQVPEKQREMVATIASGGTTNYADFVKGRFTI SRDNAKNTVYLQMNTLKPEDTAVYYCNALYLTSL GPKSYWGQGTQVTVSS |
| Иллюстративная мишень- связывающая (ErCAM) (SEQ ID NO: 820) EPL13 | QVQLQESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFAFGNHWM YWYRQAPGRGRELVASISSGGSTNYVDSVKGRFTIS RDNARNTVYLQMYSLKPEDTAVYYCGTSDNWGQ GTQVTVSS |
| Иллюстративная мишень- связывающая (ErCAM) (SEQ ID NO: 821) EPL129 | QVQLQESGGGLVQAGGSLRLSCAASGFAFGNHWM YWYRQAPGRGRELVASISSGGSTNYVDSVKGRFTIS RDNARNTVYLQMYSLRPEDTAVYYCGTSDNWGQ GTQVTVSS |
| Иллюстративная мишень- связывающая (ErCAM) (SEQ ID NO: 822) EPL159 | QVQLQESGGGLVQAGGSLRLSCAASGFAFGNHWM YWYRQAPGRGRELVASISSGGSTNYVDSVKGRFTIS RDNARNTVYLQMYSLKPEDTAVYYCGTSDNWGQ GTQVTVSS |
| Иллюстративная мишень- связывающая (ErCAM) (SEQ ID NO: 823) EPL120 | QVQLQESGGGLVQAGGSLRLSCAASGFIFRAASISW YRQSPGNERELVATINSGGFTNYADSVLGRFTISR |

| ОПИСАНИЕ | ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ |
|--|---|
| | NAKNTGYLQMNSLKPEDTAVYFCAATFLRSDGQPP IWGQGTQVTVSS |
| Иллюстративная мишень- связывающая (ErCAM) (SEQ ID NO: 824) EPL126 | QVQLQESGGGLVQAGGSLRLSCAASGFIFRAASMG WYRQSPGNERELVATINSGGFTNYADSVKGRFTISR DNAKNTGYLQMNSLKPEDTAVYFCAATFLRSDGQ PPIWGQGTQVTVSS |
| Иллюстративная мишень- связывающая (ErCAM) (SEQ ID NO: 825) EPL60 | QVQLQESGGGLVQAGGSLRLSCAASEYILSMYRMA WYRQAPGKVRELVADMSSGGTTNYADSVKGRFTI SRDNDNRNTVYLQMNRLQPEDTAAYYCNVAGRTGP PSYDAFNNWGQGTQVTVSS |
| Иллюстративная мишень- связывающая (ErCAM) (SEQ ID NO: 826) EPL156 | QVQLQESGGGLVQPGASLRVSCAASEYILSMYRMA WYRQAPGKVRELVADMSSGGTTNYADSVKGRFTI SRDNDNRNTVYLQMNRLQPEDTAAYYCNVAGRTGP PSYDAFNNWGQGTQVTVSS |
| Иллюстративная мишень- связывающая (ErCAM) (SEQ ID NO: 827) EPL2 | QVQLQESGGGLVQPGGSLRLSCAASESISFIAVGW YRQAPGKERELVAGINRSGFTYYTDSVKGRFSISR NAKNTVLLQMTSLKPEDTAVYYCNAGGLYFSNAY TQGDYWGQGTQVTVSS |
| Иллюстративная мишень- связывающая (ErCAM) (SEQ ID NO: 828) EPL43 | QVQLQESGGGLVQTGGSLRLSCAASESISFIAVGW YRQAPGKERELVAGINRSGFTYYTDSVKGRFSISR NAKNTVLLQMTSLKPEDTAVYYCNAGGLYFSNAY TQGDYWGQGTQVTVSS |
| Иллюстративная мишень- связывающая (ErCAM) (SEQ ID NO: 829) EPL10 | QVQLQESGGGLVQAGGSLRLSCAASGSVFRANVM GWYRQAPGKQHELVARIDPGGTTTYADPVKGRFTI SRDNAKKTVYLQMNLSLKPDDTAVYYCNAIILLSSG PKDYWGQGTQVTVSS |
| Иллюстративная мишень- связывающая (ErCAM) (SEQ ID NO: 830) EPL49 | QVQLQESGGGLVQAGGSLRLSCAPSGRTSSIFGMG WFRQAPGKEREFVASINWSGGSTSYADSVKGRFTIS RDNAKNEMYLQMNSLKFEDTAVYVCAAVALTNK PSWNFWGQGTQVTVSS |
| Иллюстративная мишень- связывающая (ErCAM) (SEQ ID NO: 831) EPL58 | QVQLQESGGGLVQAGGSLRLSCAASGPIFSDTIRTM GWYRQAAGKQRELVATIASFPSRTNYVDSVKGRFT |

| ОПИСАНИЕ | ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ |
|--|--|
| | ISRDIAKNTVYVLQMDSLKPEDTAVYYCNVDLASIPT KTYWGQGTQVTVSS |
| Иллюстративная мишень- связывающая (ErCAM) (SEQ ID NO: 832) EPL74 | QVQLQESGGGLVQAGGSLRLSCAASGSIFGINAMG WYRQAPGKQRESVAFITIGGNTNYLDSVKGRFTISR DNAKNTVYVLQMNGLKPEDTAVYYCNTNPPLILTA GGLYWGQGTQVTVSS |
| Иллюстративная мишень- связывающая (ErCAM) (SEQ ID NO: 833) EPL78 | QVQLQESGGGLVQPGGSLRLSCATSANRFNINVMG WYRQAPGQQREL VATINIGGSTDYADSVKGRFTISR DNAKNTVYVLQLSDLKPEDTAVYYCNVCLRVS GPT GPNVYWGQGTQVTVSS |
| Иллюстративная мишень- связывающая (ErCAM) (SEQ ID NO: 834) EPL82 | QVQLQESGGGLVQAGGSLKLSCTASGTILSTMAWY RQAPGKQRELVATISRGGTTNYSDSVKGRFAISRDS TKNTVYVLQMNSLKPEDTAVYYCNTPLTDYGMGYN WGQGTQVTVSS |
| Иллюстративная мишень- связывающая (ErCAM) (SEQ ID NO: 835) EPL83 | QVQLQESGGGLVQAGGSLRLSCAVSGSIFSLNNTLA WYRQAPGRQRDLIARITGGGTTVYADSVKGRFTIS RDNAKNTVYVLQMNSLKPEDTAVYYCNLMVRHPSG STYEYWGQGTQVTVSS |
| Иллюстративная мишень- связывающая (ErCAM) (SEQ ID NO: 836) EPL97 | QVQLQESGGGLVQAGGSLRLSCAASGIIFRGTTMG WFRQAPGKQRESVASISPLGTTSYSGSVEGRFTVSR DNAKNTLFLQMNSLKSEDTAVYYCNAIQVTNVGP RVYWGQGTQVTVSS |
| Иллюстративная мишень- связывающая (ErCAM) (SEQ ID NO: 837) EPL109 | QVQLQESGGGLVQPGGSLRLSCASSGFTLDDYTIG WFRQAPGKEREKVSCISRRDDSTYYADSVKGRFTIS RDNAKNTVDLQMISLRPEDTAVYYCAATPRSYTLR CLGKFDQGGQGTQVTVSS |
| Иллюстративная мишень- связывающая (ErCAM) (SEQ ID NO: 838) EPL117 | QVQLQESGGGLVQAGGSLRLSCAASGNIVRMTNM AWYRQAPGKQREFVATISAGGSTTYVDSVKDRFTI SRDNTKNTVYVLQMNYLKPEDTAVYYCATGSILTNR GAIPGSWGHGTQVTVSS |
| Иллюстративная мишень- связывающая (ErCAM) (SEQ ID NO: 839) EPL127 | QVQLQESGGGLVQAGGSLRLSCAAPGFANDHAIL WFRQAPGKEREKVSEICRDGTTYTDSVKGRFTISS |

| ОПИСАНИЕ | ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ |
|---|--|
| | DNAKNTVYLMNSVKTDDTAVYYCAVDRRRYYC SGNRAFSSDYWWGQGTQVTVSS |
| Иллюстративная мишень- связывающая (EрСAM) (SEQ ID NO: 840) EPL152 | QVQLQESGGGLVQAGGSLRLSCVHSGSIFRASTMA WYRQAPGKQRELVAQIMSGGGTNYAGSVKGRFTIS RDNANNTVYLMNSLKPEDTAVYYCNAAQITSWG PKVYWGQGTQVTVSS |
| Иллюстративная мишень- связывающая (EрСAM) (SEQ ID NO: 841) EPL189 | QVQLQESGGGLVQPGGSLRLSCAASGRINSINTMG WYRQAPGNQRELVAEITRGGTNYADSVQGRYAIS RDNAKNLVYLMNSLKPEDTDVYYCNAQTFTFS RPTGLDYWGQGTQVTVSS |
| Иллюстративный слитый белок с CD3-связывающим доменом/EрСAM- связывающим доменом (SEQ ID NO: 842), EPL10 | VVGGGGTQTVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCASSTGA VTSGNYPNWVQQKPGQAPRGLIGGTKFLVPGTPAR FSGSLLGGKAALTLGSGVQPEDEAEYYCTLWYSNR WVFGGGTKLTVLGGGGSGGGGSGGGGSEVQLVES GGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNKYAINWVRQAPG KGLEWVARIRSKYNNYATYYADQVKDRFTISRDDS KNTAYLQMNNLKTEDTAVYYCVRHANFGNSYISY WAYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGVQLQESGGG LVQAGGSLRLSCAASGSVFRANVMGWYRQAPGKQ HELVARIDPGGTTTTYADPVKGRFTISRDNACKTVY LQMNLSLKPDDTAVYYCNAIILLSGGPKDYWGQGT QVTVSSHHHHHH* |
| Иллюстративный слитый белок с CD3-связывающим доменом/EрСAM- связывающим доменом (SEQ ID NO: 843), EPL109 | VVGGGGTQTVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCASSTGA VTSGNYPNWVQQKPGQAPRGLIGGTKFLVPGTPAR FSGSLLGGKAALTLGSGVQPEDEAEYYCTLWYSNR WVFGGGTKLTVLGGGGSGGGGSGGGGSEVQLVES GGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNKYAINWVRQAPG KGLEWVARIRSKYNNYATYYADQVKDRFTISRDDS KNTAYLQMNNLKTEDTAVYYCVRHANFGNSYISY WAYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGVQLQESGGG LVQPGGSLRLSCASSGFTLDDYTIGWFRQAPGKERE GVSCISRRDDSTYYADSVKGRFTISRDNACKNTVDL QMISLRPEDTAVYYCAATPRSYTLRCLGKFDQGG GTQVTVSSHHHHHH* |

| ОПИСАНИЕ | ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ |
|--|---|
| Иллюстративный слитый белок с CD3-связывающим доменом/ЕpCAM-связывающим доменом (SEQ ID NO: 844), EPL117 | VVGGGGTQTVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCASSTGA VTSGNYPNWVQQKPGQAPRGLIGGTKFLVPGTPAR FSGSLLGGKAALTLSGVQPEDEAEYYCTLWYSNR WVFGGGTKLTVLGGGGSGGGGSGGGGSEVQLVES GGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNKYAINWVRQAPG KGLEWVARIRSKYNNYATYYADQVKDRFTISRDDS KNTAYLQMNNLKTEDTAVYYCVRHANFGNSYISY WAYWGQGTTLVTVSSGGGGSGGGGSSQVQLQESGGG LVQAGGSLRLSCAASGNIVRMTNMAWYRQAPGKQ REFVATISAGGSTTYVDSVKDRFTISRDNKNTVYL QMNYLKPEDTAVYYCATGSILTNRGAIPGSWGHGT QVTVSSHHHHHH* |
| Иллюстративный слитый белок с CD3-связывающим доменом/ЕpCAM-связывающим доменом (SEQ ID NO: 845), EPL120 | VVGGGGTQTVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCASSTGA VTSGNYPNWVQQKPGQAPRGLIGGTKFLVPGTPAR FSGSLLGGKAALTLSGVQPEDEAEYYCTLWYSNR WVFGGGTKLTVLGGGGSGGGGSGGGGSEVQLVES GGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNKYAINWVRQAPG KGLEWVARIRSKYNNYATYYADQVKDRFTISRDDS KNTAYLQMNNLKTEDTAVYYCVRHANFGNSYISY WAYWGQGTTLVTVSSGGGGSGGGGSSQVQLQESGGG LVQAGGSLRLSCAASGFIFRAASISWYRQSPGNERE LVATINSGGFTNYADSVLGRFTISRDNKNTGYLQ MNSLKPEDTAVYFCAATFLRSDGQPPIWGQGTQVT VSSHHHHHH* |
| Иллюстративный слитый белок с CD3-связывающим доменом/ЕpCAM-связывающим доменом (SEQ ID NO: 846), EPL125 | VVGGGGTQTVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCASSTGA VTSGNYPNWVQQKPGQAPRGLIGGTKFLVPGTPAR FSGSLLGGKAALTLSGVQPEDEAEYYCTLWYSNR WVFGGGTKLTVLGGGGSGGGGSGGGGSEVQLVES GGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNKYAINWVRQAPG KGLEWVARIRSKYNNYATYYADQVKDRFTISRDDS KNTAYLQMNNLKTEDTAVYYCVRHANFGNSYISY WAYWGQGTTLVTVSSGGGGSGGGGSSQVQLQESGGG LVQAGGSLRLSCAASGNVFRAATMAWYRQVPEKQ REMVATIASGGTTNYADFVKGRFTISRDNKNTVY |

| ОПИСАНИЕ | ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ |
|--|--|
| | LQMNTLKPEDTAVYYCNALYLTS LGPKSYWGQGT QVTVSSHHHHH* |
| Иллюстративный слитый белок с CD3-связывающим доменом/ЕpCAM-связывающим доменом (SEQ ID NO: 847), EPL127 | VVGGGGTQTVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCASSTGA VTSGNYPNWVQQKPGQAPRGLIGGTKFLVPGTPAR FSGSLLGGKAALTLSGVQPEDEAEYYCTLWYSNR WVFGGGTKLTVLGGGGSGGGGSGGGGSEVQLVES GGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNKYAINWVRQAPG KGLEWVARIRSKYNNYATYYADQVKDRFTISRDDS KNTAYLQMNNLKTEDTAVYYCVRHANFGNSYISY WAYWGQGT LVTVSSGGGGSGGGG SQVQLQESGGG LVQAGGSLRLSCAAPGFANDHAILWFRQAPGKER EGVSEICRDGTTYTDSVKGRFTISSDNAKNTVYLQ MNSVKTD DTA VYYCAVD RRRYYCSGNRAFSSDYY YWGQGTQVTVSSHHHHH* |
| Иллюстративный слитый белок с CD3-связывающим доменом/ЕpCAM-связывающим доменом (SEQ ID NO: 848), EPL13 | VVGGGGTQTVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCASSTGA VTSGNYPNWVQQKPGQAPRGLIGGTKFLVPGTPAR FSGSLLGGKAALTLSGVQPEDEAEYYCTLWYSNR WVFGGGTKLTVLGGGGSGGGGSGGGGSEVQLVES GGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNKYAINWVRQAPG KGLEWVARIRSKYNNYATYYADQVKDRFTISRDDS KNTAYLQMNNLKTEDTAVYYCVRHANFGNSYISY WAYWGQGT LVTVSSGGGGSGGGG SQVQLQESGGG LVQPGGSLRLSCAASGFAFGNHW MYWYRQAPGRG RELVASISSGGSTNYVDSVKGRFTISRDNARNTVYL QMYSLKPEDTAVYYCGTSDNWGQGTQVTVSSHHH HHH* |
| Иллюстративный слитый белок с CD3-связывающим доменом/ЕpCAM-связывающим доменом (SEQ ID NO: 849), EPL136 | VVGGGGTQTVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCASSTGA VTSGNYPNWVQQKPGQAPRGLIGGTKFLVPGTPAR FSGSLLGGKAALTLSGVQPEDEAEYYCTLWYSNR WVFGGGTKLTVLGGGGSGGGGSGGGGSEVQLVES GGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNKYAINWVRQAPG KGLEWVARIRSKYNNYATYYADQVKDRFTISRDDS KNTAYLQMNNLKTEDTAVYYCVRHANFGNSYISY WAYWGQGT LVTVSSGGGGSGGGG SQVQLQESGGG |

| ОПИСАНИЕ | ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ |
|--|---|
| | LVQPGGSLRLSCAASGDTFLRYAMGWFRQAPGKE REFVAAITWNGGNTDYAGSLKGRFTISRDNKNTV YLQMNSLKPEDTAVYYCAADLTFGLASSHYQYDY WGQGTQVTVSSHHHHHH* |
| Иллюстративный слитый белок с CD3-связывающим доменом/ЕрСАМ-связывающим доменом (SEQ ID NO: 850), EPL138 | VVGGGGTQTVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCASSTGA VTSGNYPNWVQQKPGQAPRGLIGGTKFLVPGTPAR FSGSLLGGKAALTLSGVQPEDEAEYYCTLWYSNR WVFGGGTKLTVLGGGGSGGGGSGGGGSEVQLVES GGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNKYAINWVRQAPG KGLEWVARIRSKYNNYATYYADQVKDRFTISRDDS KNTAYLQMNNLKTEDTAVYYCVRHANFGNSYISY WAYWGQGTQVTVSSGGGGSGGGGSGVQLQESGGG LVQAGGSLRLSCAASGFIFRAASMDWYRQFPGNER ESIATISSGGFTNYADSVKGRFTISRDNKNTVYLQ MNSLKPEDTAVYFCGATFLRSDGHHTINGQGTQVT VSSHHHHHH* |
| Иллюстративный слитый белок с CD3-связывающим доменом/ЕрСАМ-связывающим доменом (SEQ ID NO: 851), EPL145 | VVGGGGTQTVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCASSTGA VTSGNYPNWVQQKPGQAPRGLIGGTKFLVPGTPAR FSGSLLGGKAALTLSGVQPEDEAEYYCTLWYSNR WVFGGGTKLTVLGGGGSGGGGSGGGGSEVQLVES GGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNKYAINWVRQAPG KGLEWVARIRSKYNNYATYYADQVKDRFTISRDDS KNTAYLQMNNLKTEDTAVYYCVRHANFGNSYISY WAYWGQGTQVTVSSGGGGSGGGGSGVQLQESGGG LVQAGGSLRLSCAASGFIFRAASMDWYRQFPGNER ELVATVSSGGFTNYADSVKGRFTISRDNKNTVYL QMNSLKPEDTAVYFCGATFVRSBGHHTIYGQGTQV TVSSHHHHHH* |
| Иллюстративный слитый белок с CD3-связывающим доменом/ЕрСАМ-связывающим доменом (SEQ ID NO: 852), EPL152 | VVGGGGTQTVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCASSTGA VTSGNYPNWVQQKPGQAPRGLIGGTKFLVPGTPAR FSGSLLGGKAALTLSGVQPEDEAEYYCTLWYSNR WVFGGGTKLTVLGGGGSGGGGSGGGGSEVQLVES GGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNKYAINWVRQAPG KGLEWVARIRSKYNNYATYYADQVKDRFTISRDDS |

| ОПИСАНИЕ | ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ |
|---|---|
| | KNTAYLQMNNLKTEDTAVYYCVRHANFGNSYISY WAYWGQGLVTVSSGGGGSGGGGSQVQLQESGGG LVQAGGSLRLSCVHSGSIFRASTMAWYRQAPGKQR ELVAQIMSGGGTNYAGSVKGRFTISRDNANNTVYL QMNSLKPEDTAVYYCNAAQITSWGPKVYWGQGT QVTVSSHHHHHH* |
| Иллюстративный слитый белок с CD3-связывающим доменом/ЕpCAM- связывающим доменом (SEQ ID NO: 853), EPL153 | VVGGGGTQTVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCASSTGA VTSGNYPNWVQQKPGQAPRGLIGGTKFLVPGTPAR FSGSLLGGKAALTLSGVQPEDEAEYYCTLWYSNR WVFGGGTKLTVLGGGGSGGGGSQVQLVES GGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNKYAINWVRQAPG KGLEWVARIRSKYNNYATYYADQVKDRFTISRDDS KNTAYLQMNNLKTEDTAVYYCVRHANFGNSYISY WAYWGQGLVTVSSGGGGSGGGGSQVQLQESGGG LVQPGGSLRLSCAASGFTFSDWAMSWVRQAPGKG LEWVSSIHYGDHHTHYADFVKGRFTISRDDAKNTL YLQMNSLKPEDTAVYYCEKGTTRGQGTQVTVSSH HHHHH* |
| Иллюстративный слитый белок с CD3-связывающим доменом/ЕpCAM- связывающим доменом (SEQ ID NO: 854), EPL156 | VVGGGGTQTVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCASSTGA VTSGNYPNWVQQKPGQAPRGLIGGTKFLVPGTPAR FSGSLLGGKAALTLSGVQPEDEAEYYCTLWYSNR WVFGGGTKLTVLGGGGSGGGGSQVQLVES GGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNKYAINWVRQAPG KGLEWVARIRSKYNNYATYYADQVKDRFTISRDDS KNTAYLQMNNLKTEDTAVYYCVRHANFGNSYISY WAYWGQGLVTVSSGGGGSGGGGSQVQLQESGGG LVQPGASLRVSCAASEYILSMYRMAWYRQAPGKV RELVADMSSGGTTNYADFVKGRFTISRDNDRNTVY LQMNRLQPEDTAAYYCNVAGRTGPPSYDAFNNWG QGTQVTVSSHHHHHH* |
| Иллюстративный слитый белок с CD3-связывающим доменом/ЕpCAM- | VVGGGGTQTVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCASSTGA VTSGNYPNWVQQKPGQAPRGLIGGTKFLVPGTPAR FSGSLLGGKAALTLSGVQPEDEAEYYCTLWYSNR WVFGGGTKLTVLGGGGSGGGGSQVQLVES |

| ОПИСАНИЕ | ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ |
|--|---|
| связывающим доменом (SEQ ID NO: 855), EPL164 | GGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNKYAINWVRQAPG KGLEWVARIRSKYNNYATYYADQVKDRFTISRDDS KNTAYLQMNNLKTEDTAVYYCVRHANFGNSYISY WAYWGQGTLLTVSSGGGGSGGGGSQVQLQESGGG LVQAGGSLRLSCAASGFIFRAASMDWYRQSPGTQP ELVATISSTGFTNYANSVKGRFTISRDNKNTVYLQ MNSLKPEDTAVYFCGATFLRSDGQHSIYGQGTQVT VSSHHHHHH* |
| Иллюстративный слитый белок с CD3-связывающим доменом/EpCAM-связывающим доменом (SEQ ID NO: 856), EPL189 | VVGGGGTQTVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCASSTGA VTSGNYPNWVQQKPGQAPRGLIGGTKFLVPGTPAR FSGSLLGGKAALTLSGVQPEDEAEYYCTLWYSNR WVFGGGTKLTVLGGGGSGGGGSGGGGSEVQLVES GGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNKYAINWVRQAPG KGLEWVARIRSKYNNYATYYADQVKDRFTISRDDS KNTAYLQMNNLKTEDTAVYYCVRHANFGNSYISY WAYWGQGTLLTVSSGGGGSGGGGSQVQLQESGGG LVQPGGSLRLSCAASGRINSINTMGWYRQAPGNQR ELVAEITRGGTTNYADSVQGRYAIRDNKNTLVYL QMNSLKPEDTDVYYCNAQTFTFSRPTGLDYWGQ GTQVTVSSHHHHHH* |
| Иллюстративный слитый белок с CD3-связывающим доменом/EpCAM-связывающим доменом (SEQ ID NO: 857), EPL2 | VVGGGGTQTVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCASSTGA VTSGNYPNWVQQKPGQAPRGLIGGTKFLVPGTPAR FSGSLLGGKAALTLSGVQPEDEAEYYCTLWYSNR WVFGGGTKLTVLGGGGSGGGGSGGGGSEVQLVES GGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNKYAINWVRQAPG KGLEWVARIRSKYNNYATYYADQVKDRFTISRDDS KNTAYLQMNNLKTEDTAVYYCVRHANFGNSYISY WAYWGQGTLLTVSSGGGGSGGGGSQVQLQESGGG LVQPGGSLRLSCAASESISFIAVGWYRQAPGKERE LVAGINRSFTYYTDSVKGRFSISRDNKNTVLLQ MTSLKPEDTAVYYCNAAGGLYFSNAYTQGDYWGQ GTQVTVSSHHHHHH* |
| Иллюстративный слитый белок с CD3-связывающим | VVGGGGTQTVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCASSTGA VTSGNYPNWVQQKPGQAPRGLIGGTKFLVPGTPAR |

| ОПИСАНИЕ | ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ |
|--|---|
| доменом/ЕрСАМ- связывающим доменом (SEQ ID NO: 858), EPL20 | FSGSLLGGKAALTLSGVQPEDEAEYYCTLWYSNR WVFGGGTKLTVLGGGGSGGGGSGGGGSEVQLVES GGGLVQPGSLKLSCAASGFTFNKYAINWVRQAPG KGLEWVARIRSKYNNYATYYADQVKDRFTISRDDS KNTAYLQMNNLKTEDTAVYYCVRHANFGNSYISY WAYWGQGTTLTVSSGGGGSGGGGSSQVQLQESGGG LVQAGGSLKLSCAASGNVFRAATMAWYRQAPEKQ REMVATIASGGTTNYADFKVGRFTISRDNANTVY LQMNTLKPEDTAVYYCNAGYLTSLGPKNYWGQGT QVTVSSHHHHHH* |
| Иллюстративный слитый белок с CD3-связывающим доменом/ЕрСАМ- связывающим доменом (SEQ ID NO: 859), EPL34 | VVGGGGTQTVVTQEPLTVSPGGTVTLTCASSTGA VTSGNYPNWVQQKPGQAPRGLIGGTKFLVPGTPAR FSGSLLGGKAALTLSGVQPEDEAEYYCTLWYSNR WVFGGGTKLTVLGGGGSGGGGSGGGGSEVQLVES GGGLVQPGSLKLSCAASGFTFNKYAINWVRQAPG KGLEWVARIRSKYNNYATYYADQVKDRFTISRDDS KNTAYLQMNNLKTEDTAVYYCVRHANFGNSYISY WAYWGQGTTLTVSSGGGGSGGGGSSQVQLQESGGG VQAGGSLRLSCAASGFTFSSYYMSWVRQAPGKGLE WVSGIHYTGDWTNYADSVKGRFTISRDNANKNELY LEMNNLKPEDTAVYYCARGSDKGQGTQVTVSSHH HHHH* |
| Иллюстративный слитый белок с CD3-связывающим доменом/ЕрСАМ- связывающим доменом (SEQ ID NO: 860), EPL49 | VVGGGGTQTVVTQEPLTVSPGGTVTLTCASSTGA VTSGNYPNWVQQKPGQAPRGLIGGTKFLVPGTPAR FSGSLLGGKAALTLSGVQPEDEAEYYCTLWYSNR WVFGGGTKLTVLGGGGSGGGGSGGGGSEVQLVES GGGLVQPGSLKLSCAASGFTFNKYAINWVRQAPG KGLEWVARIRSKYNNYATYYADQVKDRFTISRDDS KNTAYLQMNNLKTEDTAVYYCVRHANFGNSYISY WAYWGQGTTLTVSSGGGGSGGGGSSQVQLQESGGG LVQAGGSLRLSCAPSGRTSSIFGMGWFRQAPGKER EFVASINWSGGSTSYADSVKGRFTISRDNANKNEMY LQMNSLKFEDTAVYVCAAVALTNKPSWNFWGQG TQVTVSSHHHHHH* |

| ОПИСАНИЕ | ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ |
|---|--|
| Иллюстративный слитый белок с CD3-связывающим доменом/ЕpCAM-связывающим доменом (SEQ ID NO: 861), EPL58 | VVGGGGTQTVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCASSTGA VTSGNYPNWVQQKPGQAPRGLIGGTKFLVPGTPAR FSGSLLGGKAALTLSGVQPEDEAEYYCTLWYSNR WVFGGGTKLTVLGGGGSGGGGSGGGGSEVQLVES GGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNKYAINWVRQAPG KGLEWVARIRSKYNNYATYYADQVKDRFTISRDDS KNTAYLQMNNLKTEDTAVYYCVRHANFGNSYISY WAYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGVQLQESGGG LVQAGGSLRLSCAASGPIFSDTIRTMGWYRQAAGK QREL VATIASFPSRTNYVDSVKGRFTISRDIKNTV YLQMDSLKPEDTAVYYCNVDLASIPTKTYWGQGT QVTVSSHHHHHH* |
| Иллюстративный слитый белок с CD3-связывающим доменом/ЕpCAM-связывающим доменом (SEQ ID NO: 862), EPL74 | VVGGGGTQTVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCASSTGA VTSGNYPNWVQQKPGQAPRGLIGGTKFLVPGTPAR FSGSLLGGKAALTLSGVQPEDEAEYYCTLWYSNR WVFGGGTKLTVLGGGGSGGGGSGGGGSEVQLVES GGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNKYAINWVRQAPG KGLEWVARIRSKYNNYATYYADQVKDRFTISRDDS KNTAYLQMNNLKTEDTAVYYCVRHANFGNSYISY WAYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGVQLQESGGG LVQAGGSLRLSCAASGSIFGINAMGWYRQAPGKQR ESVAFITIGGNTNYLDSVKGRFTISRDNKNTVYLQ MNGLKPEDTAVYYCNTNPPLILTAGGLYWGQGTQ VTVSSHHHHHH* |
| Иллюстративный слитый белок с CD3-связывающим доменом/ЕpCAM-связывающим доменом (SEQ ID NO: 863), EPL78 | VVGGGGTQTVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCASSTGA VTSGNYPNWVQQKPGQAPRGLIGGTKFLVPGTPAR FSGSLLGGKAALTLSGVQPEDEAEYYCTLWYSNR WVFGGGTKLTVLGGGGSGGGGSGGGGSEVQLVES GGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNKYAINWVRQAPG KGLEWVARIRSKYNNYATYYADQVKDRFTISRDDS KNTAYLQMNNLKTEDTAVYYCVRHANFGNSYISY WAYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGVQLQESGGG LVQPGGSLRLSCATSANRFNINVMGWYRQAPGQQ RELVATINIGGSTDYADSVKGRFTISRDNKNTVYL |

| ОПИСАНИЕ | ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ |
|---|---|
| | QLSDLKPEDTAVYYC NVKLRVSGPTGPNVYWGQG TQVTVSSHHHHHH* |
| Иллюстративный слитый белок с CD3-связывающим доменом/ЕpCAM-связывающим доменом (SEQ ID NO: 864), EPL82 | VVGGGGTQTVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCASSTGA VTSGNYPNWVQQKPGQAPRGLIGGTKFLVPGTPAR FSGSLLGGKAALTLSGVQPEDEAEYYCTLWYSNR WVFGGGTKLTVLGGGGSGGGGSGGGGSEVQLVES GGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNKYAINWVRQAPG KGLEWVARIRSKYNNYATYYADQVKDRFTISRDDS KNTAYLQMNNLKTEDTAVYYCVRHANFGNSYISY WAYWGQGTTLVTVSSGGGGSGGGGSGVQLQESGGG LVQAGGSLKLSCTASGTILSTMAWYRQAPGKQREL VATISRGGTTNYSDSVKGRFAISRDKNTVYLQM NSLKPEDTAVYYCNTPLTDYGMGYNWGQGTQVT VSSHHHHHH* |
| Иллюстративный слитый белок с CD3-связывающим доменом/ЕpCAM-связывающим доменом (SEQ ID NO: 865), EPL83 | VVGGGGTQTVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCASSTGA VTSGNYPNWVQQKPGQAPRGLIGGTKFLVPGTPAR FSGSLLGGKAALTLSGVQPEDEAEYYCTLWYSNR WVFGGGTKLTVLGGGGSGGGGSGGGGSEVQLVES GGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNKYAINWVRQAPG KGLEWVARIRSKYNNYATYYADQVKDRFTISRDDS KNTAYLQMNNLKTEDTAVYYCVRHANFGNSYISY WAYWGQGTTLVTVSSGGGGSGGGGSGVQLQESGGG LVQAGGSLRLSCAVSGSIFSLNTLAWYRQAPGRQR DLIARITGGGTTVYADSVKGRFTISRDNKNTVYLQ MNSLKPEDTAVYYCNLMVRHPSGSTYEYWGQGTQ VTVSSHHHHHH* |
| Иллюстративный слитый белок с CD3-связывающим доменом/ЕpCAM-связывающим доменом (SEQ ID NO: 866), EPL86 | VVGGGGTQTVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCASSTGA VTSGNYPNWVQQKPGQAPRGLIGGTKFLVPGTPAR FSGSLLGGKAALTLSGVQPEDEAEYYCTLWYSNR WVFGGGTKLTVLGGGGSGGGGSGGGGSEVQLVES GGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNKYAINWVRQAPG KGLEWVARIRSKYNNYATYYADQVKDRFTISRDDS KNTAYLQMNNLKTEDTAVYYCVRHANFGNSYISY WAYWGQGTTLVTVSSGGGGSGGGGSGVQLQESGGG |

| ОПИСАНИЕ | ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ |
|---|---|
| | LVQPGGSLRLSCAASGFTFSWAMSWVRQAPGKG LEWVSGIHYG DHTTHYADFVKGRFTISRDDAKNTL YLQMNSLKPEDTAVYYCARGSTKGQGTQVTVSSH HHHHH* |
| Иллюстративный слитый белок с CD3-связывающим доменом/ЕpCAM-связывающим доменом (SEQ ID NO: 867), EPL90 | VVGGGGTQTVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCASSTGA VTSGNYPNWVQQKPGQAPRGLIGGTKFLVPGTPAR FSGSLLGGKAALTLSGVQPEDEAEYYCTLWYSNR WVFGGGTKLTVLGGGGSGGGGSGGGGSEVQLVES GGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNKYAINWVRQAPG KGLEWVARIRSKYNNYATYYADQVKDRFTISRDDS KNTAYLQMNNLKTEDTAVYYCVRHANFGNSYISY WAYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGVQLQESGGG LVQAGGSLRLSCAASGFIFRAASMAWYRQSPGNER ELVASISSGAFTNYADSVKARFTISRDNANTVYLQ MNSLKPEDTAVYFCGATFLRSDGHHTINGQGTQVT VSSH HHHHHH* |
| Иллюстративный слитый белок с CD3-связывающим доменом/ЕpCAM-связывающим доменом (SEQ ID NO: 868), EPL97 | VVGGGGTQTVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCASSTGA VTSGNYPNWVQQKPGQAPRGLIGGTKFLVPGTPAR FSGSLLGGKAALTLSGVQPEDEAEYYCTLWYSNR WVFGGGTKLTVLGGGGSGGGGSGGGGSEVQLVES GGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNKYAINWVRQAPG KGLEWVARIRSKYNNYATYYADQVKDRFTISRDDS KNTAYLQMNNLKTEDTAVYYCVRHANFGNSYISY WAYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGVQLQESGGG LVQAGGSLRLSCAASGIIFRGT TMGWFRQAPGKQR ESVASISPLGTTSYSGSVEGRFTVSRDNANTLFLQ MNSLKSED TAVYYCNAIQVTNVGPRVYWGQGTQV TVSSH HHHHHH* |
| Иллюстративный слитый белок с ЕpCAM-связывающим доменом/ЕpCAM-связывающим доменом (SEQ ID NO: 869), EPL10 | GGGSQVQLQESGGGLVQAGGSLRLSCAASGSVFRA NVMGWYRQAPGKQHELVARIDPGGTTTYADPVKG RFTISRDNAKKTVYLQMNSLKPDDTAVYYCNAILL SGGPKDYWGQGTQVTVSSGGGGSGGGGSEVQLVES GGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNKYAINWVRQAPG KGLEWVARIRSKYNNYATYYADQVKDRFTISRDDS |

| ОПИСАНИЕ | ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ |
|---|--|
| | KNTAYLQMNNLKTEDTAVYYCVRHANFGNSYISY WAYWGQGLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSQTVV TQEPSLTVSPGGTVTLTCASSTGAVTSGNYPNWVQ QKPGQAPRGLIGGTKFLVPGTPARFSGSLLGGKAAL TLSGVQPEDEAEYYCTLWYSNRWVFGGGTKLTVL HHHHHH* |
| Иллюстративный слитый белок с EpCAM- связывающим доменом/EpCAM- связывающим доменом (SEQ ID NO: 870), EPL109 | GGGSQVQLQESGGGLVQPGGSLRLSCASSGFTLDD YTIGWFRQAPGKEREGVSCISRRDDSTYYADSVKG RFTISRDNANTVDLQMISLRPEDTAVYYCAATPRS YTLRCLGKDFDQGGTQVTVSSGGGGSGGGSEVQL VESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNKYAINWVRQ APGKGLEWVARIRSKYNNYATYYADQVKDRFTISR DDSKNTAYLQMNNLKTEDTAVYYCVRHANFGNSY ISYWAYWGQGLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSQT VVTQEPSLTVSPGGTVTLTCASSTGAVTSGNYPNW VQKPGQAPRGLIGGTKFLVPGTPARFSGSLLGGK AALTLGVQPEDEAEYYCTLWYSNRWVFGGGTKL TVLHHHHHH* |
| Иллюстративный слитый белок с EpCAM- связывающим доменом/EpCAM- связывающим доменом (SEQ ID NO: 871), EPL117 | GGGSQVQLQESGGGLVQAGGSLRLSCAASGNIVR MTNMAWYRQAPGKQREFVATISAGGSTTYVDSVK DRFTISRDNANTVYLMNYLKPEDTAVYYCATGS ILTNRGAIPGSWGHGTQVTVSSGGGGSGGGSEVQL VESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNKYAINWVRQ APGKGLEWVARIRSKYNNYATYYADQVKDRFTISR DDSKNTAYLQMNNLKTEDTAVYYCVRHANFGNSY ISYWAYWGQGLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSQT VVTQEPSLTVSPGGTVTLTCASSTGAVTSGNYPNW VQKPGQAPRGLIGGTKFLVPGTPARFSGSLLGGK AALTLGVQPEDEAEYYCTLWYSNRWVFGGGTKL TVLHHHHHH* |
| Иллюстративный слитый белок с EpCAM- связывающим доменом/EpCAM- | GGGSQVQLQESGGGLVQAGGSLRLSCAASGFIFRA ASISWYRQSPGNERELVATINSGGFTNYADSVLGRF TISRDNANTGYLQMNSLKPEDTAVYFCAATFLRS DGQPPIWGQGTQVTVSSGGGGSGGGSEVQLVESGG |

| ОПИСАНИЕ | ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ |
|--|---|
| связывающим доменом (SEQ ID NO: 872), EPL120 | GLVQPGGSLKLSCAASGFTFNKYAINWVRQAPGKG LEWVARIRSKYNNYATYYADQVKDRFTISRDDSKN TAYLQMNNLKTEDTAVYYCVRHANFGNSYISYWA YWGQGTLLTVSSGGGGSGGGGSGGGGSQTVVTQE PSLTVSPGGTVTLTCASSTGAVTSGNYPNWVQKP GQAPRGLIGGTKFLVPGTPARFSGSLLGGKAALTL GVQPEDEAEYYCTLWYSNRWVFGGGTKLTVLHHH HHH* |
| Иллюстративный слитый белок с EpCAM-связывающим доменом/EpCAM-связывающим доменом (SEQ ID NO: 873), EPL125 | GGGSQVQLQESGGGLVQAGGSLRLSCAASGNVFR AATMAWYRQVPEKQREMVATIASGGTTNYADFVK GRFTISRDNANTVYLMNTLKPEDTAVYYCNAL YLTSLGPKSYWGQGTQVTVSSGGGGSGGGSEVQL VESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNKYAINWVRQ APGKGLEWVARIRSKYNNYATYYADQVKDRFTISR DDSKNTAYLQMNNLKTEDTAVYYCVRHANFGNSY ISYWAYWGQGTLLTVSSGGGGSGGGGSGGGGSQ VVTQEPSLTVSPGGTVTLTCASSTGAVTSGNYPNW VQKPGQAPRGLIGGTKFLVPGTPARFSGSLLGGK AALTLVSGVQPEDEAEYYCTLWYSNRWVFGGGTKL TVLHHHHHHH* |
| Иллюстративный слитый белок с EpCAM-связывающим доменом/EpCAM-связывающим доменом (SEQ ID NO: 874), EPL127 | GGGSQVQLQESGGGLVQAGGSLRLSCAAPGFAND HAILWFRQAPGKEREGVSEICRDGTTYTDSVKGR FTISSDNAKNTVYLMNSVKTDDTAVYYCAVDRR RYYCSGNRAFSSDYWWGQGTQVTVSSGGGGSGG GSEVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNKYAI NWVRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYYADQVK DRFTISRDDSKNTAYLQMNNLKTEDTAVYYCVRH ANFGNSYISYWAYWGQGTLLTVSSGGGGSGGGG GGGGSQTVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCASSTGAVT SGNYPNWVQKPGQAPRGLIGGTKFLVPGTPARFSG SLLGGKAALTLVSGVQPEDEAEYYCTLWYSNRWV GGGTKLTVLHHHHHHH* |
| Иллюстративный слитый белок с EpCAM- | GGGSQVQLQESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFAGN HWMYWYRQAPGRGRELVASISSGGSTNYVDSVKG |

| ОПИСАНИЕ | ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ |
|---|--|
| <p>связывающим доменом/ErCAM-связывающим доменом (SEQ ID NO: 875), EPL13</p> | <p>RFTISRDNARNTVYVLQMYSLKPEDTAVYYCGTSDN WGQGTQVTVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGLVQP GGSLKLSCAASGFTFNKYAINWVRQAPGKGLEWV ARIRSKYNNYATYYADQVKDRFTISRDDSKNTAYL QMNNLKTEDTAVYYCVRHANFGNSYISYWAYWG QGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSQTVVTQEPSLT VSPGGTVTLTCASSTGAVTSGNYPNWVQQKPGQAP RGLIGGTKFLVPGTPARFSGSLLGGKAALTLSGVQP EDEAEYYCTLWYSNRWVFGGGTKLTVLHHHHHHH*</p> |
| <p>Иллюстративный слитый белок с ErCAM-связывающим доменом/ErCAM-связывающим доменом (SEQ ID NO: 876), EPL136</p> | <p>GGGSQVQLQESGGGLVQPGGSLRLSCAASGDTFLR YAMGWFRQAPGKEREFVAAITWNGGNTDYAGSLK GRFTISRDNNTKNTVYVLQMNSLKPEDTAVYYCAADL TFGLASSHYQYDYWGQGTQVTVSSGGGGSGGGSE VQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNKYAINW VRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYYADQVKDRF TISRDDSKNTAYLQMNNLKTEDTAVYYCVRHANF GNSYISYWAYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGG GSQTVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCASSTGAVTSGNY PNWVQQKPGQAPRGLIGGTKFLVPGTPARFSGSLL GGKAALTLSGVQPEDEAEYYCTLWYSNRWVFGGG TKLTVLHHHHHHH*</p> |
| <p>Иллюстративный слитый белок с ErCAM-связывающим доменом/ErCAM-связывающим доменом (SEQ ID NO: 877), EPL138</p> | <p>GGGSQVQLQESGGGLVQAGGSLRLSCAASGFIFRA ASMDWYRQFPGNERESIATISSGGFTNYADSVKGR FTISRDNANKNTVYVLQMNSLKPEDTAVYFCGATFLR SDGHHTINGQGTQVTVSSGGGGSGGGSEVQLVESG GGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNKYAINWVRQAPGK GLEWVARIRSKYNNYATYYADQVKDRFTISRDDSK NTAYLQMNNLKTEDTAVYYCVRHANFGNSYISYW AYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSQTVVTQ EPSLTVSPGGTVTLTCASSTGAVTSGNYPNWVQQK PGQAPRGLIGGTKFLVPGTPARFSGSLLGGKAALTL SGVQPEDEAEYYCTLWYSNRWVFGGGTKLTVLHH HHHH*</p> |

| ОПИСАНИЕ | ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ |
|---|--|
| <p>Иллюстративный слитый белок с EpCAM-связывающим доменом/EpCAM-связывающим доменом (SEQ ID NO: 878), EPL145</p> | <p>GGGSQVQLQESGGGLVQAGGSLRLSCAASGFIFRA ASMGWFRQSPGNERELVATVSSGGFTNYADSVKG RFTISRDNANTVYVLQMNSLKPEDTAVYFCGATFV RSDGHHTIYGQGTQVTVSSGGGGSGGGSEVQLVES GGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNKYAINWVRQAPG KGLEWVARIRSKYNNYATYYADQVKDRFTISRDDS KNTAYLQMNNLKTEDTAVYYCVRHANFGNSYISY WAYWGQGTTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSQTVV TQEPSLTVSPGGTVTLTCASSTGAVTSGNYPNWVQ QKPGQAPRGLIGGTKFLVPGTPARFSGSLLGGKAAL TLSGVQPEDEAEYYCTLWYSNRWVFGGGTKLTVL HHHHHH*</p> |
| <p>Иллюстративный слитый белок с EpCAM-связывающим доменом/EpCAM-связывающим доменом (SEQ ID NO: 879), EPL152</p> | <p>GGGSQVQLQESGGGLVQAGGSLRLSCVHSGSIFRA STMAWYRQAPGKQRELVAQIMSGGGTNYAGSVK GRFTISRDNANNTVYVLQMNSLKPEDTAVYYCNA QITSWGPKVYWGGGTQVTVSSGGGGSGGGSEVQL VESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNKYAINWVRQ APGKGLEWVARIRSKYNNYATYYADQVKDRFTISR DDSKNTAYLQMNNLKTEDTAVYYCVRHANFGNSY ISYWAYWGQGTTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSQ VVTQEPSLTVSPGGTVTLTCASSTGAVTSGNYPNW VQKPGQAPRGLIGGTKFLVPGTPARFSGSLLGGK AALTLSGVQPEDEAEYYCTLWYSNRWVFGGGTKL TVLHHHHHH*</p> |
| <p>Иллюстративный слитый белок с EpCAM-связывающим доменом/EpCAM-связывающим доменом (SEQ ID NO: 880), EPL153</p> | <p>GGGSQVQLQESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSD WAMSWVRQAPGKGLEWVSSIHYGDHTTHYADFV KGRFTISRDDAKNTLYLQMNSLKPEDTAVYYCEKG TTRGQGTQVTVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGLV QPGGSLKLSCAASGFTFNKYAINWVRQAPGKGLE WVARIRSKYNNYATYYADQVKDRFTISRDDSKNT AYLQMNNLKTEDTAVYYCVRHANFGNSYISYWAY WGQGTTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSQTVVTQEP SLTVSPGGTVTLTCASSTGAVTSGNYPNWVQKPG QAPRGLIGGTKFLVPGTPARFSGSLLGGKAALTLSG</p> |

| ОПИСАНИЕ | ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ |
|--|---|
| | VQPEDEAEYYCTLWYSNRWVFGGGTKLTVLHHHHH HH* |
| Иллюстративный слитый белок с EpCAM-связывающим доменом/EpCAM-связывающим доменом (SEQ ID NO: 881), EPL156 | GGGSQVQLQESGGGLVQPGASLRVSCAASEYILSM YRMAWYRQAPGKVRELVADMSSGGTTNYADFK GRFTISRDNDRNTVYQLQMNRLQPEDTAAYYCNVA GRTGPPSYDAFNNWGQGTQVTVSSGGGGSGGGSE VQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNKYAINW VRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYYADQVKDRF TISRDDSKNTAYLQMNNLKTEDTAVYYCVRHANF GNSYISYWAYWGQGTQVTVSSGGGGSGGGGSGGG GSQTVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCASSTGAVTSGNY PNWVQQKPGQAPRGLIGGTKFLVPGTPARFSGSLL GGKAALTL SGVQPEDEAEYYCTLWYSNRWVFGGG TKLTVLHHHHHHH* |
| Иллюстративный слитый белок с EpCAM-связывающим доменом/EpCAM-связывающим доменом (SEQ ID NO: 882), EPL164 | GGGSQVQLQESGGGLVQAGGSLRLSCAASGFIFRA ASMDWYRQSPGTQPELVATISSTGFTNYANSVKGR FTISRDNNAKNTVYQLQMNSLKPEDTAVYFCGATFLR SDGQHHSIYGQGTQVTVSSGGGGSGGGGSEVQLVESG GGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNKYAINWVRQAPGK GLEWVARIRSKYNNYATYYADQVKDRFTISRDDSK NTAYLQMNNLKTEDTAVYYCVRHANFGNSYISYW AYWGQGTQVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSQTVVTQ EPSLTVSPGGTVTLTCASSTGAVTSGNYPNWVQQK PGQAPRGLIGGTKFLVPGTPARFSGSLLGGKAALTL SGVQPEDEAEYYCTLWYSNRWVFGGGTKLTVLHH HHHH* |
| Иллюстративный слитый белок с EpCAM-связывающим доменом/EpCAM-связывающим доменом (SEQ ID NO: 883), EPL189 | GGGSQVQLQESGGGLVQPGGSLRLSCAASGRINSIN TMGWYRQAPGNQRELVAEITRGGTTNYADSVQGR YAIRDNNAKNTVYQLQMNSLKPEDTDVYYCNAQTFP TFSRPTGLDYWGQGTQVTVSSGGGGSGGGGSEVQL VESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNKYAINWVRQ APGKGLEWVARIRSKYNNYATYYADQVKDRFTISR DDSKNTAYLQMNNLKTEDTAVYYCVRHANFGNSY ISYWAYWGQGTQVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSQTV |

| ОПИСАНИЕ | ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ |
|--|---|
| | VVTQEPSLTVSPGGTVTLTCASSTGAVTSGNYPNW VQQKPGQAPRGLIGGTKFLVPGTPARFSGSLLGGK AALTLSGVQPEDEAEYYCTLWYSNRWVFGGGTKL TVLHHHHHH* |
| Иллюстративный слитый белок с EpCAM- связывающим доменом/EpCAM- связывающим доменом (SEQ ID NO: 884), EPL2 | GGGSQVQLQESGGGLVQPGGSLRLSCAASESISFI AVGWYRQAPGKERELVAGINRSGFYYTDSVKGR FSISRDNANTVLLQMTSLKPEDTAVYYCNAGGLY FSNAYTQGDYWGQGTQVTVSSGGGGSGGGSEVQL VESGGGLVQPGGSLKLSAASGFTFNKYAINWVRQ APGKGLEWVARIRSKYNNYATYYADQVKDRFTISR DDSKNTAYLQMNNLKTEDTAVYYCVRHANFGNSY ISYWAYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSQT VVTQEPSLTVSPGGTVTLTCASSTGAVTSGNYPNW VQQKPGQAPRGLIGGTKFLVPGTPARFSGSLLGGK AALTLSGVQPEDEAEYYCTLWYSNRWVFGGGTKL TVLHHHHHH* |
| Иллюстративный слитый белок с EpCAM- связывающим доменом/EpCAM- связывающим доменом (SEQ ID NO: 885), EPL20 | GGGSQVQLQESGGGLVQAGGSLKLSAASGNVFR AATMAWYRQAPEKQREMVATIASGGTTNYADFVK GRFTISRDNANTVYLLQMNLTLPEDTAVYYCNAG YLTSLGPKNYWGQGTQVTVSSGGGGSGGGSEVQL VESGGGLVQPGGSLKLSAASGFTFNKYAINWVRQ APGKGLEWVARIRSKYNNYATYYADQVKDRFTISR DDSKNTAYLQMNNLKTEDTAVYYCVRHANFGNSY ISYWAYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSQT VVTQEPSLTVSPGGTVTLTCASSTGAVTSGNYPNW VQQKPGQAPRGLIGGTKFLVPGTPARFSGSLLGGK AALTLSGVQPEDEAEYYCTLWYSNRWVFGGGTKL TVLHHHHHH* |
| Иллюстративный слитый белок с EpCAM- связывающим доменом/EpCAM- связывающим доменом (SEQ ID NO: 886), EPL34 | GGGSQVQLQESGGGSVQAGGSLRLSCAASGFTFSS YYMSWVRQAPGKGLEWVSGIHYTGDWTNYADSV KGRFTISRDNANKNELYLEMNNLKPEDTAVYYCARG SDKGQGTQVTVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGLV QPGGSLKLSAASGFTFNKYAINWVRQAPGKGLE WVARIRSKYNNYATYYADQVKDRFTISRDDSKNT |

| ОПИСАНИЕ | ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ |
|--|--|
| | AYLQMNNLKTEDTAVYYCVRHANFGNSYISYWAY WGQGLTVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSQTVVTQEP SLTVSPGGTVTLTCASSTGAVTSGNYPNWVQQKPG QAPRGLIGGTKFLVPGTPARFSGSLLGGKAALTLSG VQPEDEAEYYCTLWYSNRWVFGGGTKLTVLHHHH HH* |
| Иллюстративный слитый белок с EpCAM- связывающим доменом/EpCAM- связывающим доменом (SEQ ID NO: 887), EPL49 | GGGSQVQLQESGGGLVQAGGSLRLSCAPSGRTSSIF GMGWFRQAPGKEREFVASINWSSGSTSADSVKG RFTISRDNAMKEMYLQMNLSKFEDTAVYVCAAAV LTNKPSWNFWGQGTQVTVSSGGGGSGGGSEVQLV ESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNKYAINWVRQA PGKGLEWVARIRSKYNNYATYYADQVKDRFTISR DSKNTAYLQMNNLKTEDTAVYYCVRHANFGNSYI SYWAYWGQGLTVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSQ VVTQEPLTVSPGGTVTLTCASSTGAVTSGNYPNW VQQKPGQAPRGLIGGTKFLVPGTPARFSGSLLGGK AALTLSGVQPEDEAEYYCTLWYSNRWVFGGGTKL TVLHHHHHH* |
| Иллюстративный слитый белок с EpCAM- связывающим доменом/EpCAM- связывающим доменом (SEQ ID NO: 888), EPL58 | GGGSQVQLQESGGGLVQAGGSLRLSCAASGPIFSD TIRTMGWYRQAAGKQRELVATIASFPSRTNYVDSV KGRFTISRDIKNTVYLQMDSLKPEDTAVYYCNVD LASIPTKTYWGQGTQVTVSSGGGGSGGGSEVQLVE SGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNKYAINWVRQAP GKGLEWVARIRSKYNNYATYYADQVKDRFTISR DSKNTAYLQMNNLKTEDTAVYYCVRHANFGNSYI SYWAYWGQGLTVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSQ VVTQEPLTVSPGGTVTLTCASSTGAVTSGNYPNW VQQKPGQAPRGLIGGTKFLVPGTPARFSGSLLGGK AALTLSGVQPEDEAEYYCTLWYSNRWVFGGGTKL TVLHHHHHH* |
| Иллюстративный слитый белок с EpCAM- связывающим доменом/EpCAM- | GGGSQVQLQESGGGLVQAGGSLRLSCAASGSIFGIN AMGWYRQAPGKQRESVAFITIGGNTNYLDSVKGRF TISRDNAMKEMYLQMNGLKPEDTAVYYCNTNPPLI LTAGGLYWGQGTQVTVSSGGGGSGGGSEVQLVES |

| ОПИСАНИЕ | ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ |
|---|---|
| связывающим доменом (SEQ ID NO: 889), EPL74 | GGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNKYAINWVRQAPG KGLEWVARIRSKYNNYATYYADQVKDRFTISRDDS KNTAYLQMNNLKTEDTAVYYCVRHANFGNSYISY WAYWGQGLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSQTVV TQEPSLTVSPGGTVTLTCASSTGAVTSGNYPNWVQ QKPGQAPRGLIGGTKFLVPGTPARFSGSLLGGKAAL TLSGVQPEDEAEYYCTLWYSNRWVFGGGTKLTVL HHHHH* |
| Иллюстративный слитый белок с EpCAM-связывающим доменом/EpCAM-связывающим доменом (SEQ ID NO: 890), EPL78 | GGGSQVQLQESGGGLVQPGGSLRLSCATSANRFNI NVMGWYRQAPGQQREL VATINIGGSTDYADSVKG RFTISRDNKNTVYLQLSDLKPEDTAVYYCNVKLR VSGPTGPNVYWQGTQVTVSSGGGGSGGGSEVQL VESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNKYAINWVRQ APGKGLEWVARIRSKYNNYATYYADQVKDRFTISR DDSKNTAYLQMNNLKTEDTAVYYCVRHANFGNSY ISYWAYWGQGLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSQT VVTQEPSLTVSPGGTVTLTCASSTGAVTSGNYPNW VQKPGQAPRGLIGGTKFLVPGTPARFSGSLLGGK AALTLSGVQPEDEAEYYCTLWYSNRWVFGGGTKL TVLHHHHHH* |
| Иллюстративный слитый белок с EpCAM-связывающим доменом/EpCAM-связывающим доменом (SEQ ID NO: 891), EPL82 | GGGSQVQLQESGGGLVQAGGSLKLSCTASGTILST MAWYRQAPGKQREL VATISRGGTTNYSDSVKGRF AISRDSTKNTVYLQMNSLKPEDTAVYYCNTPLTDY GMGYNWGQGTQVTVSSGGGGSGGGSEVQLVESG GGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNKYAINWVRQAPGK GLEWVARIRSKYNNYATYYADQVKDRFTISRDDSK NTAYLQMNNLKTEDTAVYYCVRHANFGNSYISYW AYWGQGLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSQTVVTQ EPSLTVSPGGTVTLTCASSTGAVTSGNYPNWVQQK PGQAPRGLIGGTKFLVPGTPARFSGSLLGGKAALTL SGVQPEDEAEYYCTLWYSNRWVFGGGTKLTVLHH HHHH* |
| Иллюстративный слитый белок с EpCAM- | GGGSQVQLQESGGGLVQAGGSLRLSCAVSGSIFSL NTLAWYRQAPGRQRDLIARITGGGTTVYADSVKGR |

| ОПИСАНИЕ | ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ |
|--|--|
| <p>связывающим доменом/ErCAM-связывающим доменом (SEQ ID NO: 892), EPL83</p> | <p>FTISRDN AKNTVYLQMNSLKPEDTAVYYCNLMVR HPSGSTYEYWGQGTQVTVSSGGGGSGGGSEVQLV ESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNKYAINWVRQA PGKGLEWVARIRSKYNNYATYYADQVKDRFTISR DSKNTAYLQMNNLKTEDTAVYYCVRHANFGNSYI SYWAYWGQGTQVTVSSGGGGSGGGSGGGGSQT VVTQEPSLTVSPGGTVTLTCASSTGAVTSGNYPNW VQQKPGQAPRGLIGGTKFLVPGTPARFSGSLLGGK AALTL SGVQPEDEAEYYCTLWYSNRWVFGGGTKL TVLHHHHHH*</p> |
| <p>Иллюстративный слитый белок с ErCAM-связывающим доменом/ErCAM-связывающим доменом (SEQ ID NO: 893), EPL86</p> | <p>GGGSQVQLQESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSD WAMSWVRQAPGKGLEWVSGIHYGDHTTHYADFV KGRFTISRDDAKNTLYLQMNSLKPEDTAVYYCARG STKGQGTQVTVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGLV QPGGSLKLSCAASGFTFNKYAINWVRQAPGKGLE WVARIRSKYNNYATYYADQVKDRFTISRDDSKNT AYLQMNNLKTEDTAVYYCVRHANFGNSYISYWAY WGQGTQVTVSSGGGGSGGGSGGGGSQT VVTQEP SLTVSPGGTVTLTCASSTGAVTSGNYPNWVQQKPG QAPRGLIGGTKFLVPGTPARFSGSLLGGKAALTL SG VQPEDEAEYYCTLWYSNRWVFGGGTKLTVLHHHH HH*</p> |
| <p>Иллюстративный слитый белок с ErCAM-связывающим доменом/ErCAM-связывающим доменом (SEQ ID NO: 894), EPL90</p> | <p>GGGSQVQLQESGGGLVQAGGSLRLSCAASGFIFRA ASMAWYRQSPGNERELVASISSGAFTNYADSVKAR FTISRDN AKNTVYLQMNSLKPEDTAVYFCGATFLR SDGHHTINGQGTQVTVSSGGGGSGGGSEVQLVESG GGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNKYAINWVRQAPGK GLEWVARIRSKYNNYATYYADQVKDRFTISRDDSK NTAYLQMNNLKTEDTAVYYCVRHANFGNSYISYW AYWGQGTQVTVSSGGGGSGGGSGGGGSQT VVTQ EPSLTVSPGGTVTLTCASSTGAVTSGNYPNWVQQK PGQAPRGLIGGTKFLVPGTPARFSGSLLGGKAALTL SGVQPEDEAEYYCTLWYSNRWVFGGGTKLTVLHH HHHH*</p> |

| ОПИСАНИЕ | ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ |
|---|---|
| Иллюстративный слитый белок с ЕpCAM-связывающим доменом/ЕpCAM-связывающим доменом (SEQ ID NO: 895), EPL97 | GGGSQVQLQESGGGLVQAGGSLRLSCAASGIIFRGT TMGWFRQAPGKQRESVASISPLGTTSSYSGSVEGRFT VSRDNAKNTLFLQMNSLKSEDTAVYYCNAIQVTN VGPRVYWQGTQVTVSSGGGGSGGGSEVQLVESG GGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNKYAINWVRQAPGK GLEWVARIRSKYNNYATYYADQVKDRFTISRDDSK NTAYLQMNNLKTEDTAVYYCVRHANFGNSYISYW AYWGQGTLLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSQTVVTQ EPSLTVSPGGTVTLTCASSTGAVTSGNYPNWVQQK PGQAPRGLIGGTKFLVPGTPARFSGSLLGGKAALTL SGVQPEDEAEYYCTLWYSNRWVFGGGTKLTVLHH HHHH* |
| Иллюстративная гуманизованная ЕpCAM-связывающая последовательность (SEQ ID No. 896) | EVQLVESGGGLVQPGGSLTLSCAASGF AFGNHWM YWYRQAPGRGRELVASISSGGSTNYVDSVKGRFTIS RNAKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCGTSDNWGQ GTLVTVSS |
| Иллюстративная гуманизованная ЕpCAM-связывающая последовательность (SEQ ID No. 897) | EVQLLES GGGLVQP GGSLTLSCAASGFIFRAASMD WYRQFP GNERES IATISSGGFTNYADSVKGRFTISR DNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCGATFLRSDGH HTINGQGTLVTVSS |
| Иллюстративная гуманизованная ЕpCAM-связывающая последовательность (SEQ ID No. 898) | EVQLLES GGGLVQP GGSLTLSCAASGFIFRAASMA WYRQSP GNERELVASISSGAFTNYADSVKARFTISR DNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCGATFLRSDGH HTINGQGTLVTVSS |
| Иллюстративная гуманизованная CD3-/ЕpCAM-связывающая последовательность с названием H13 (SEQ ID No. 899) | VVGGGGTQTVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCASSTGA VTSGNYPNWVQQKPGQAPRGLIGGTKFLVPGTPAR FSGSLLGGKAALTL SGVQPEDEAEYYCTLWYSNR WVFGGGTKLTVLGGGGSGGGGSGGGGSEVQLVES GGGLVQP GGSLKLSCAASGFTFNKYAINWVRQAPG KGLEWVARIRSKYNNYATYYADQVKDRFTISRDDS KNTAYLQMNNLKTEDTAVYYCVRHANFGNSYISY |

| ОПИСАНИЕ | ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ |
|---|--|
| | WAYWGQGLTVTVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGL VQPGGSLTLSCAASGF AFGNHWMYWRQAPGRGR ELVASISSGGSTNYVDSVKGRFTISRDNKNTLYLQ MNSLRAEDTAVYYCGTSDNWGQGLTVTVSSHHHH HH* |
| Иллюстративная гуманизированная CD3- /ЕрСАМ-связывающая последовательность с названием H138 (SEQ ID No. 900) | VVGGGGTQTVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCASSTGA VTSGNYPNWVQQKPGQAPRGLIGGTKFLVPGTPAR FSGSLLGGKAALTLSGVQPEDEAEYYCTLWYSNR WVFGGGTKLTVLGGGGSGGGGSGGGGSEVQLVES GGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNKYAINWVRQAPG KGLEWVARIRSKYNNYATYYADQVKDRFTISRDDS KNTAYLQMNNLKTEDTAVYYCVRHANFGNSYISY WAYWGQGLTVTVSSGGGGSGGGSEVQLLES GGGL VQPGGSLTLSCAASGFIFRAASMDWYRQFPGNERE SIATISSGGFTNYADSVKGRFTISRDNKNTLYLQM NSLRAEDTAVYYCGATFLRSDGHHTINGQGLTVTV SSHHHHHHH* |
| Иллюстративная гуманизированная CD3- /ЕрСАМ-связывающая последовательность с названием H90 (SEQ ID No. 901) | VVGGGGTQTVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCASSTGA VTSGNYPNWVQQKPGQAPRGLIGGTKFLVPGTPAR FSGSLLGGKAALTLSGVQPEDEAEYYCTLWYSNR WVFGGGTKLTVLGGGGSGGGGSGGGGSEVQLVES GGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNKYAINWVRQAPG KGLEWVARIRSKYNNYATYYADQVKDRFTISRDDS KNTAYLQMNNLKTEDTAVYYCVRHANFGNSYISY WAYWGQGLTVTVSSGGGGSGGGSEVQLLES GGGL VQPGGSLTLSCAASGFIFRAASMAWYRQSPGNERE LVASISSGAFTNYADSVKARFTISRDNKNTLYLQM NSLRAEDTAVYYCGATFLRSDGHHTINGQGLTVTV SSHHHHHHH* |
| SEQ ID No. 902 | QDGNEEMGGITQ |
| SEQ ID No. 903 Олигонуклеотид WT для АВ- петли | LVQPGN |
| SEQ ID No. 904 | DSVKGR |

| ОПИСАНИЕ | ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ |
|---|--|
| Олигонуклеотид WT для C ¹ D-петли | |
| SEQ ID No. 905 Олигонуклеотид WT для EF-петли | SLRPED |
| EpcAM H90 TriTAC C2854 (SEQ ID No. 906) | EVQLVESGGGLVQPGNSLRRLSCAASGFTFSKFGMSWVRQ APGKGLEWVSSISGSGRDTLYADSVKGRFTISRDNAKTT LYLQMNSLRPEDTAVYYCTIGGSLSVSSQGTLVTVSSGG GGSGGGSQTVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCASSTGAVTSG NYPNWVQKPGQAPRGLIGGTKFLVPGTPARFSGSLLGG KAALTLSGVQPEDEAEYYCTLWYSNRWVFGGGTKLTVLG GGGSGGGGSGGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLKLSAAS GFTFNKYAINWVRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYYAD QVKDRFTISRDDSKNTAYLQMNNLKTEDTAVYYCVRHAN FGNSYISYWAYWGQTLVTVSSGGGGSGGGSEVQLLESG GGLVQPGGSLTLSAASGFIFRAASMAWYRQSPGNEREL VASISSGAFTNYADSVKARFTISRDNKNTLYLQMNSLR AEDTAVYYCGATFLRSDGHHTINGQTLVTVSSHHHHHH |
| EpcAM H90 ProTriTAC (L040) C2704 (SEQ ID No. 907) | QTVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCASSTGAVTSGNYPNWVQ QKPGQAPRGLIGGTKFLVPGTPARFSGSLLGGKAALTLS GVQPEDEAEYYCTLWYSNRWVFGGGTKLTVLGGGSGGG GSGGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLKLSAASGFTFNKY AINWVRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYYADQVKDRFT ISRDDSKNTAYLQMNNLKTEDTAVYYCVRHANFGNSYIS YWAYWGQTLVTVSSGGGGSGGGSEVQLLESGGGLVQPG GSLTLSAASGFIFRAASMAWYRQSPGNERELVASISSG AFTNYADSVKARFTISRDNKNTLYLQMNSLRAEDTAVY YCGATFLRSDGHHTINGQTLVTVSSHHHHHH |
| EpcAM H90 ProTriTAC (NCLV) C2302 (SEQ ID No. 908) | EVQLVESGGGLVQPGNSLRRLSCAASGFTFSKFGMSWVRQ GGGGGLDGNEEPGGLEWVSSISGSGRDTLYADSVKGRFT ISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTAVYYCTIGGSLSVSSQG TLVTVSSGGGGSGGGGSGGVVGGGTQTVVTQEPSLTVS PGGTVTLTCASSTGAVTSGNYPNWVQKPGQAPRGLIGG TKFLVPGTPARFSGSLLGGKAALTLSGVQPEDEAEYYCT |

| ОПИСАНИЕ | ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ |
|----------|---|
| | LWYSNRWVFGGGTKLTVLGGGGSGGGGSGGGGSEVQLVE SGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNKYAINWVRQAPGKGL EWVARIRSKYNNYATYYADQVKDRFTISRDDSKNTAYLQ MNNLKTEDTAVYYCVRHANFGNSYISYWAYWGQGLVTV SSGGGSGGGSEVQLLESGGGLVQPGGSLTSCAASGFI FRAASMAWYRQSPGNERELVASISSGAFTNYADSVKARF TISRDNKNTLYLQMNLSLRAEDTAVYYCGATFLRSDGHH TINGQGLVTVSSHHHHH |

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Связывающий фрагмент, содержащий отличную от CDR петлю и расщепляемый линкер, причем фрагмент способен маскировать связывающую молекулу от связывания с ее мишенью, причем связывающая молекула предусматривает иммуноглобулиновую молекулу или молекулу неиммуноглобулиновой природы.

2. Связывающий фрагмент по п. 1, где фрагмент представляет собой природный пептид, синтетический пептид, сконструированный скаффолд или сконструированный распространенный белок сыворотки крови.

3. Связывающий фрагмент по п. 1 или п. 2, где сконструированный скаффолд предусматривает sdAb, scFv, Fab, VHH, домен фибронектина III типа, иммуноглобулин-подобный скаффолд, DARPin, пептид со структурой «цистеиновый узел», липокалин, скаффолд со структурой в виде трехспирального пучка, альбуминсвязывающий домен G-белка или скаффолд, являющийся ДНК- или РНК-аптамером.

4. Связывающий фрагмент по любому из пп. 1-3, где фрагмент способен связываться с распространенным белком сыворотки крови.

5. Связывающий фрагмент по любому из пп. 1-4, где отличная от CDR петля происходит из вариабельного домена, константного домена, домена C1-группы, домена C2-группы, I-домена или любых их комбинаций.

6. Связывающий фрагмент по любому из пп. 1-5, где фрагмент дополнительно содержит определяющие комплементарность области (CDR).

7. Связывающий фрагмент по п. 6, где фрагмент способен связываться с распространенным белком сыворотки крови.

8. Связывающий фрагмент по п. 7, где распространенный белок сыворотки крови представляет собой белок, обеспечивающий увеличение времени полужизни.

9. Связывающий фрагмент по п. 7 или п. 8, где распространенный белок сыворотки крови представляет собой альбумин, трансферрин, IgG1, IgG2, IgG4, IgG3, мономер IgA, фактор XIII, фибриноген, IgE или пентамерный IgM.

10. Связывающий фрагмент по любому из пп. 1-9, где фрагмент содержит сайт связывания, специфический в отношении легкой цепи иммуноглобулина.

11. Связывающий фрагмент по п. 10, где легкая цепь иммуноглобулина представляет собой свободную легкую Igк-цепь.

12. Связывающий фрагмент по любому из пп. 6-11, где CDR обеспечивают сайт связывания, специфический в отношении распространенного белка сыворотки крови или легкой цепи иммуноглобулина.

13. Связывающий фрагмент по любому из пп. 1-12, где иммуноглобулиновая молекула представляет собой домен, связывающий антиген-мишень.

14. Связывающий фрагмент по п. 13, где фрагмент связан с доменом, связывающим антиген-мишень.

15. Связывающий фрагмент по п. 13 или п. 14, где фрагмент ковалентно связан с доменом, связывающим антиген-мишень.

16. Связывающий фрагмент по п. 13, п. 14 или п. 15, где фрагмент способен маскировать домен, связывающий антиген-мишень, от связывания с его мишенью посредством специфических межмолекулярных взаимодействий между связывающим фрагментом и доменом, связывающим антиген-мишень.

17. Связывающий фрагмент по любому из пп. 13-16, где отличная от CDR петля обеспечивает сайт связывания, специфический в отношении связывания фрагмента с доменом, связывающим антиген-мишень.

18. Связывающий фрагмент по любому из пп. 13-17, где после расщепления расщепляемого линкера связывающий фрагмент отделяется от домена, связывающего антиген-мишень, и домен, связывающий антиген-мишень, связывается со своей мишенью.

19. Связывающий фрагмент по любому из пп. 13-18, где домен, связывающий антиген-мишень, связывается с опухолевым антигеном.

20. Связывающий фрагмент по п. 19, где опухолевый антиген предусматривает EpCAM, EGFR, HER-2, HER-3, c-Met, FoIR, PSMA, CD38, BCMA и CEA, 5T4, AFP, B7-H3, CDH-6, CAIX, CD117, CD123, CD138, CD166, CD19, CD20, CD205, CD22, CD30, CD33, CD352, CD37, CD44, CD52, CD56, CD70, CD71, CD74, CD79b, DLL3, EphA2, FAP, FGFR2, FGFR3, GPC3, gpA33, FLT-3, gpNMB, HPV-16 E6, HPV-16 E7, ITGA2, ITGA3, SLC39A6, MAGE, мезотелин, Muc1, Muc16, NaPi2b, Nectin-4, CDH-3, CDH-17, EPHB2, ITGAV, ITGB6, NY-ESO-1, PRLR, PSCA, PTK7, ROR1, SLC44A4, SLITRK5, SLITRK6, STEAP1, TIM1, Trop2 или WT1.

21. Связывающий фрагмент по любому из пп. 13-18, где домен, связывающий антиген-мишень, связывается с белком, являющимся контрольной точкой иммунного ответа.

22. Связывающий фрагмент по п. 21, где белок, являющийся контрольной точкой иммунного ответа, представляет собой CD27, CD137, 2B4, TIGIT, CD155, ICOS, HVEM, CD40L, LIGHT, OX40, DNAM-1, PD-L1, PD1, PD-L2, CTLA-4, CD8, CD40, CEACAM1, CD48, CD70, A2AR, CD39, CD73, B7-H3, B7-H4, BTLA, IDO1, IDO2, TDO, KIR, LAG-3, TIM-3 или VISTA.

23. Связывающий фрагмент по любому из пп. 13-18, где домен, связывающий антиген-мишень, связывается с Т-клеткой.

24. Связывающий фрагмент по любому из пп. 13-18, где домен, связывающий антиген-мишень, связывается с CD3.

25. Связывающий фрагмент по любому из пп. 1-24, где расщепляемый линкер содержит сайт расщепления.

26. Связывающий фрагмент по п. 25, где сайт расщепления распознается протеазой.

27. Связывающий фрагмент по п. 26, где сайт расщепления протеазой распознается сериновой протеазой, цистеиновой протеазой, аспартатной протеазой, треониновой протеазой, глутаматной протеазой, металлопротеиназой, желатиназой или аспарагиновой пептид-лиазой.

28. Связывающий фрагмент по п. 26, где сайт расщепления протеазой распознается катепсином В, катепсином С, катепсином D, катепсином Е, катепсином К, катепсином L, калликреином, hK1, hK10, hK15, плазмином, коллагеназой, коллагеназой IV типа, стромелизином, фактором Ха, химотрипсин-подобной протеазой, трипсин-подобной протеазой, эластаза-подобной протеазой, субтилизин-подобной протеазой, актинидаином, бромелаином, кальпаином, каспазой, каспазой-3, Mig1-CP, папаином, протеазой ВИЧ-1, протеазой HSV, протеазой CMV, химозином, ренином, пепсином, матриптазой, легумаином, плазмепсином, непентезином, металлоэкзопептидазой, металлоэндопептидазой, матриксной металлопротеиназой (MMP), MMP1, MMP2, MMP3, MMP8, MMP9, MMP10, MMP11, MMP12, MMP13, MMP14, ADAM10, ADAM12, урокиназным активатором плазминогена (uPA), энтерокиназой, простат-специфическим антигеном (PSA, hK3), интерлейкин-1 β -превращающим ферментом, тромбином, FAP (FAP- α), дипептидилпептидазой или дипептидилпептидазой IV (DPPIV/CD26), трансмембранной сериновой протеазой II типа (TTSP), эластазой нейтрофилов, катепсином G, протеиназой 3, сериновой протеазой 4 нейтрофилов, химазой тучных клеток, триптазой тучных клеток, дипептидилпептидазой и дипептидилпептидазой IV (DPPIV/CD26).

29. Активный при определенных условиях связывающий белок, содержащий связывающий фрагмент (M), который содержит отличную от CDR петлю, расщепляемый линкер (L), первый домен, связывающий антиген-мишень (T1), и второй домен, связывающий антиген-мишень (T2), причем первый домен, связывающий антиген-мишень (T1), предусматривает иммуноглобулиновую молекулу, причем отличная от CDR петля способна связываться с первым доменом, связывающим антиген-мишень, и причем связывающий фрагмент способен маскировать первый домен, связывающий антиген-мишень, от связывания с его мишенью.

30. Активный при определенных условиях связывающий белок по п. 29, где связывающий фрагмент способен связываться с белком, обеспечивающим увеличение времени полужизни.

31. Активный при определенных условиях связывающий белок по п. 29 или п. 30, где связывающий фрагмент представляет собой природный пептид, синтетический пептид, сконструированный скаффолд или сконструированный распространенный белок сыворотки крови.

32. Активный при определенных условиях связывающий белок по п. 31, где сконструированный скаффолд предусматривает sdAb, scFv, Fab, VHH, домен фибронектина III типа, иммуноглобулин-подобный скаффолд, DARPin, пептид со структурой «цистеиновый узел», липокалин, скаффолд со структурой в виде трехспирального пучка, альбуминсвязывающий домен G-белка или скаффолд, являющийся ДНК- или РНК-аптамером.

33. Активный при определенных условиях связывающий белок по любому из пп. 29-32, где отличная от CDR петля происходит из варибельного домена, константного домена, домена C1-группы, домена C2-группы, I-домена или любых их комбинаций.

34. Активный при определенных условиях связывающий белок по любому из пп. 29-33, где связывающий фрагмент дополнительно содержит определяющие комплементарность области (CDR).

35. Активный при определенных условиях связывающий белок по любому из пп. 29-34, где связывающий фрагмент содержит сайт связывания, специфический в отношении распространенного белка сыворотки крови.

36. Активный при определенных условиях связывающий белок по п. 35, где распространенный белок сыворотки крови представляет собой альбумин, трансферрин, IgG1, IgG2, IgG4, IgG3, мономер IgA, фактор XIII, фибриноген, IgE или пентамерный IgM.

37. Активный при определенных условиях связывающий белок по любому из пп. 29-36, где связывающий фрагмент дополнительно содержит сайт связывания, специфический в отношении легкой цепи иммуноглобулина.

38. Активный при определенных условиях связывающий белок по п. 37, где легкая цепь иммуноглобулина представляет собой свободную легкую Igκ-цепь.

39. Активный при определенных условиях связывающий белок по любому из пп. 34-38, где CDR обеспечивают сайт связывания, специфический в отношении распространенного белка сыворотки крови или легкой цепи иммуноглобулина или любых их комбинаций.

40. Активный при определенных условиях связывающий белок по любому из пп. 34-39, где связывающий фрагмент способен маскировать первый домен, связывающий антиген-мишень, от связывания с его мишенью посредством специфических межмолекулярных взаимодействий между связывающим фрагментом и первым доменом, связывающим антиген-мишень.

41. Активный при определенных условиях связывающий белок по любому из пп. 29-40, где отличная от CDR петля обеспечивает сайт связывания, специфический в отношении связывания связывающего фрагмента с первым доменом, связывающим антиген-мишень.

42. Активный при определенных условиях связывающий белок по любому из пп. 29-41, где первый или второй домен, связывающий антиген-мишень, связывается с опухолевым антигеном.

43. Активный при определенных условиях связывающий белок по п. 42, где опухолевый антиген предусматривает EpCAM, EGFR, HER-2, HER-3, c-Met, FoIR, PSMA, CD38, BCMA и CEA, 5T4, AFP, B7-H3, CDH-6, CAIX, CD117, CD123, CD138, CD166, CD19, CD20, CD205, CD22, CD30, CD33, CD352, CD37, CD44, CD52, CD56, CD70, CD71, CD74, CD79b, DLL3, EphA2, FAP, FGFR2, FGFR3, GPC3, gpA33, FLT-3, gpNMB, HPV-16 E6, HPV-16 E7, ITGA2, ITGA3, SLC39A6, MAGE, мезотелин, Muc1, Muc16, NaPi2b, Nectin-4, CDH-3, CDH-17, EPHB2, ITGAV, ITGB6, NY-ESO-1, PRLR, PSCA, PTK7, ROR1, SLC44A4, SLITRK5, SLITRK6, STEAP1, TIM1, Trop2 или WT1.

44. Активный при определенных условиях связывающий белок по любому из пп. 29-41, где первый или второй домен, связывающий антиген-мишень, связывается с белком, являющимся контрольной точкой иммунного ответа.

45. Активный при определенных условиях связывающий белок по п. 44, где белок, являющийся контрольной точкой иммунного ответа, представляет собой CD27, CD137, 2B4, TIGIT, CD155, ICOS, HVEM, CD40L, LIGHT, OX40, DNAM-1, PD-L1, PD1, PD-L2,

CTLA-4, CD8, CD40, CEACAM1, CD48, CD70, A2AR, CD39, CD73, B7-H3, B7-H4, BTLA, IDO1, IDO2, TDO, KIR, LAG-3, TIM-3 или VISTA.

46. Активный при определенных условиях связывающий белок по любому из пп. 29-41, где первый или второй домен, связывающий антиген-мишень, связывается с иммунной клеткой.

47. Активный при определенных условиях связывающий белок по любому из пп. 29-46, где первый или второй домен, связывающий антиген-мишень, связывается с Т-клеткой.

48. Активный при определенных условиях связывающий белок по любому из пп. 29-47, где первый или второй домен, связывающий антиген-мишень, связывается с CD3.

49. Активный при определенных условиях связывающий белок по любому из пп. 29-48, где связывающий фрагмент (M), расщепляемый линкер (L), первый домен, связывающий антиген-мишень (T1), и второй домен, связывающий антиген-мишень (T2), находятся в одной из следующих конфигураций: M:L:T1:T2 и T2:T1:L:M.

50. Активный при определенных условиях связывающий белок по любому из пп. 29-49, где расщепляемый линкер содержит сайт расщепления.

51. Активный при определенных условиях связывающий белок по п. 50, где сайт расщепления распознается протеазой.

52. Активный при определенных условиях связывающий белок по п. 51, где сайт расщепления протеазой распознается сериновой протеазой, цистеиновой протеазой, аспартатной протеазой, треониновой протеазой, глутаматной протеазой, металлопротеиназой, желатиназой или аспарагиновой пептид-лиазой.

53. Активный при определенных условиях связывающий белок по п. 51, где сайт расщепления протеазой распознается катепсином В, катепсином С, катепсином D, катепсином Е, катепсином К, катепсином L, калликреином, hK1, hK10, hK15, плазмином, коллагеназой, коллагеназой IV типа, стромелизином, фактором Ха, химотрипсин-подобной протеазой, трипсин-подобной протеазой, эластаза-подобной протеазой, субтилизин-подобной протеазой, актинидином, бромелаином, кальпаином, каспазой, каспазой-3, Mir1-

СР, папаином, протеазой ВИЧ-1, протеазой HSV, протеазой CMV, химозином, ренином, пепсином, матриптазой, легумаином, плазмепсином, непентезином, металлоэкзопептидазой, металлоэндопептидазой, матриксной металлопротеиназой (MMP), MMP1, MMP2, MMP3, MMP8, MMP9, MMP10, MMP11, MMP12, MMP13, MMP14, ADAM10, ADAM12, урокиназным активатором плазминогена (uPA), энтерокиназой, простат-специфическим антигеном (PSA, hK3), интерлейкин-1 β -превращающим ферментом, тромбином, FAP (FAP- α), дипептидилпептидазой или дипептидилпептидазой IV (DPPIV/CD26), трансмембранной сериновой протеазой II типа (TTSP), эластазой нейтрофилов, катепсином G, протеиназой 3, сериновой протеазой 4 нейтрофилов, химазой тучных клеток, триптазой тучных клеток, дипептидилпептидазой и дипептидилпептидазой IV (DPPIV/CD26).

54. Активный при определенных условиях связывающий белок по п. 29, дополнительно содержащий домен, обеспечивающий увеличение времени полужизни, связанный со связывающим фрагментом, причем домен, обеспечивающий увеличение времени полужизни, обеспечивает связывающий белок «предохранителем», и причем после расщепления линкера связывающий белок активируется путем отделения связывающего фрагмента и домена, обеспечивающего увеличение времени полужизни, от первого домена, связывающего антиген-мишень, и тем самым связывающий белок отделяется от «предохранителя».

55. Активный при определенных условиях связывающий белок по п. 54, где расщепление линкера происходит в микроокружении опухоли.

56. Активный при определенных условиях связывающий белок, содержащий связывающий фрагмент, соединенный с доменом, связывающим антиген-мишень, посредством отличной от CDR петли в пределах связывающего фрагмента, причем связывающий фрагмент дополнительно соединен с доменом, обеспечивающим увеличение времени полужизни, и содержит расщепляемый линкер, причем домен, связывающий антиген-мишень, предусматривает иммуноглобулиновую молекулу, причем связывающий белок характеризуется увеличенным временем полужизни до его активации путем расщепления линкера, и причем после активации связывающий фрагмент и домен, обеспечивающий увеличение времени полужизни, отделяются от домена, связывающего антиген-мишень, и причем связывающий белок, в его активированном состоянии, не характеризуется увеличенным временем полужизни.

57. Активный при определенных условиях связывающий белок по п. 56, где расщепление линкера происходит в микроокружении опухоли.

58. Способ лечения, включающий введение субъекту активного при определенных условиях связывающего белка по любому из пп. 1-56 или содержащей его фармацевтической композиции.

59. Активный при определенных условиях связывающий белок по любому из пп. 29-56, где отличная от CDR петля предусматривает СС'-петлю по меньшей мере одного из следующего: VHH-домен верблюдовых, VH-домен человека, гуманизированный VH-домен или однодоменное антитело.

60. Активный при определенных условиях связывающий белок по любому из пп. 29-56, где связывающий фрагмент содержит сайт связывания, специфический в отношении CD3ε-домена, и причем сайт связывания для CD3ε-домена содержит по меньшей мере один из следующих мотивов: QDGNE, QDGNEE, DGNE и DGNEE.

61. Активный при определенных условиях связывающий белок по любому из пп. 29-56, где отличная от CDR петля предусматривает СС'-петлю по меньшей мере одного из следующего: VHH-домен верблюдовых, VH-домен человека, гуманизированный VH-домен или однодоменное антитело.

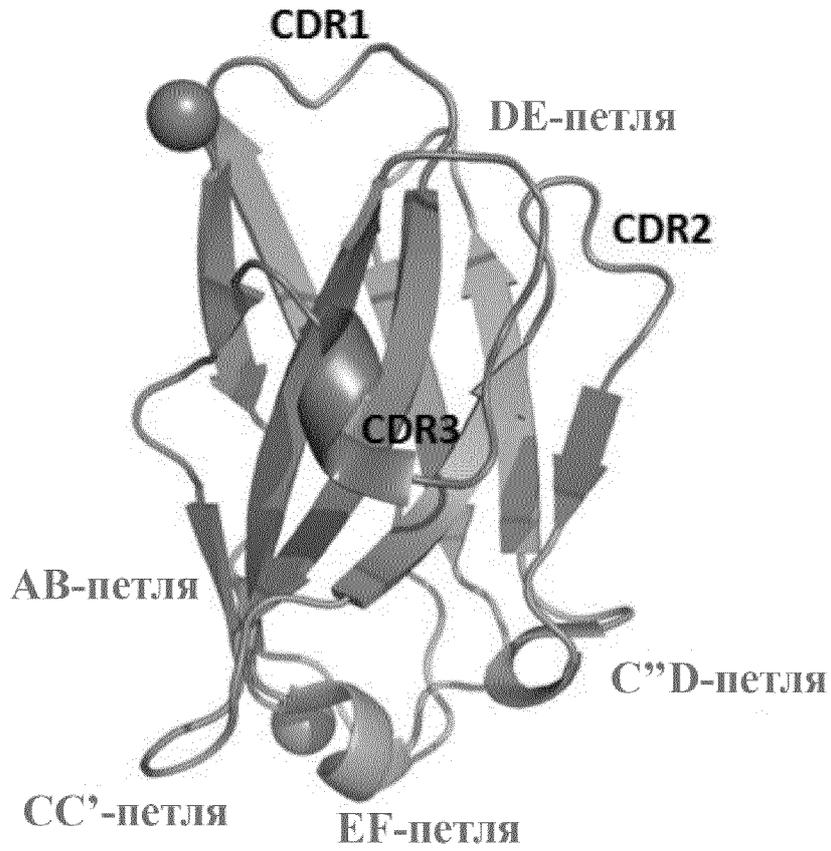
62. Активный при определенных условиях связывающий белок по любому из пп. 29-56, где связывающий фрагмент содержит сайт связывания, специфический в отношении CD3ε-домена, и причем сайт связывания для CD3ε-домена содержит по меньшей мере один из следующих мотивов: QDGNE, QDGNEE, DGNE и DGNEE.

63. Связывающий фрагмент по любому из пп. 1-28, где отличная от CDR петля предусматривает СС'-петлю по меньшей мере одного из следующего: VHH-домен верблюдовых, VH-домен человека, гуманизированный VH-домен или однодоменное антитело.

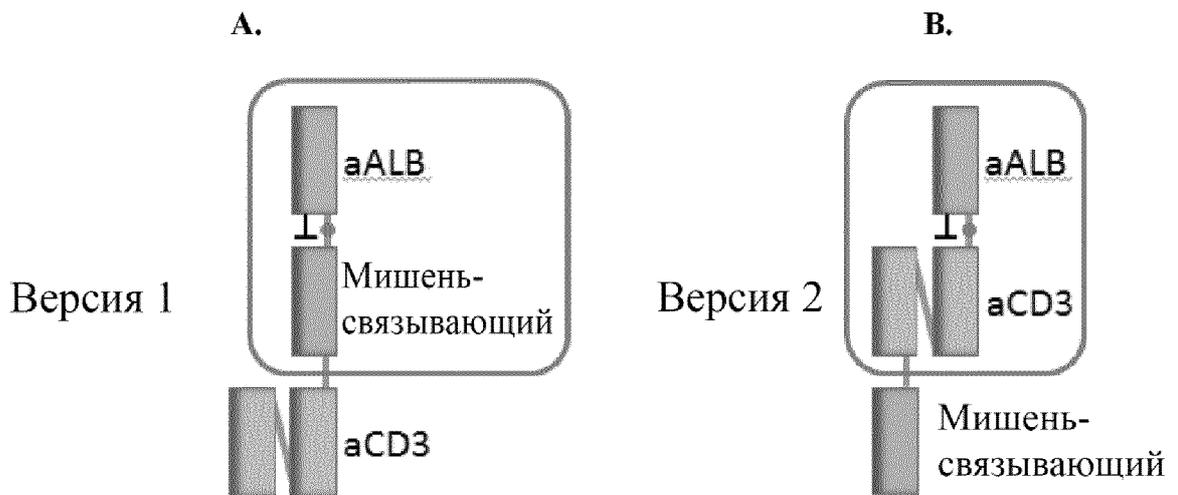
64. Связывающий фрагмент по любому из пп. 1-28, где связывающий фрагмент содержит сайт связывания, специфический в отношении CD3ε-домена, и причем сайт

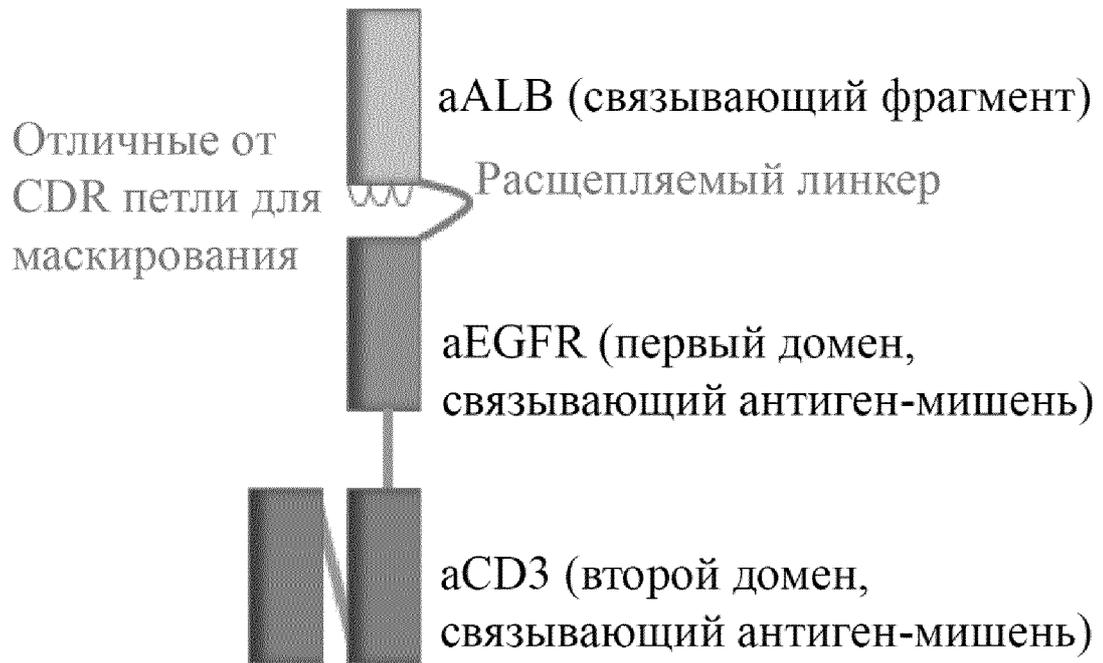
связывания для CD3ε-домена содержит по меньшей мере один из следующих мотивов: QDGNE, QDGNEE, DGNE и DGNEE.

Фиг. 1

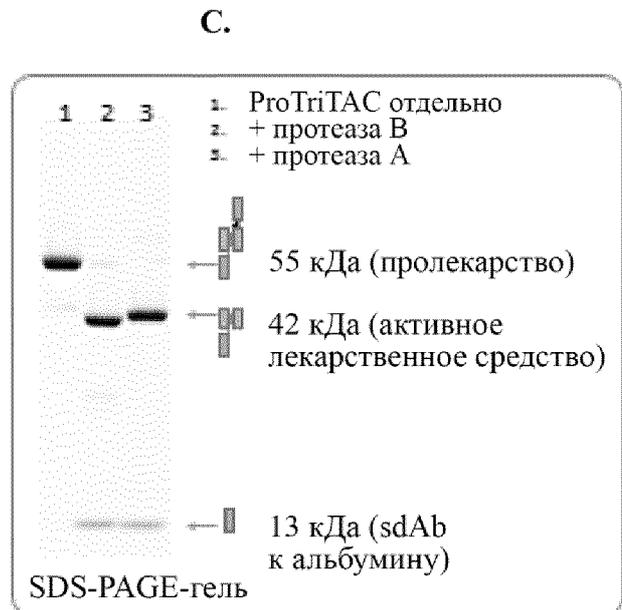
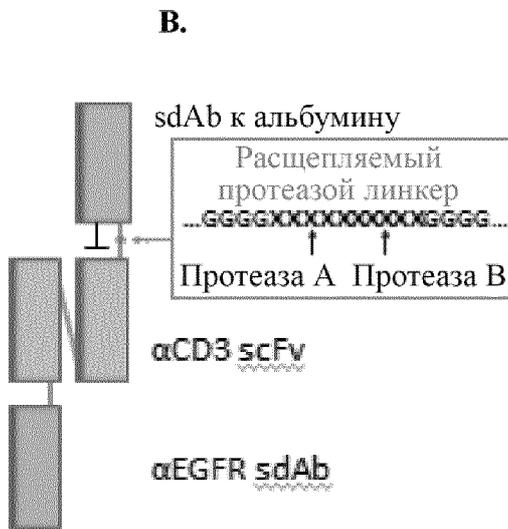
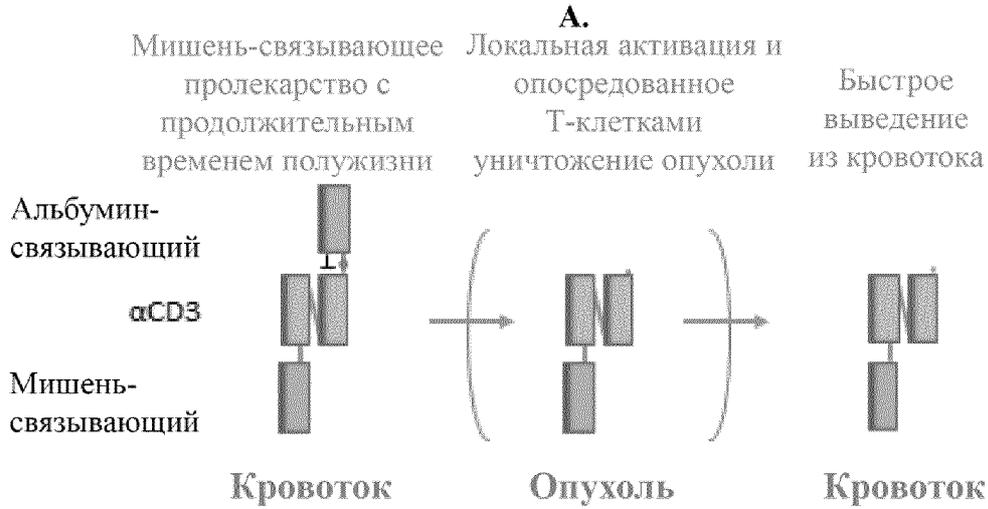


Фиг. 2



Фиг. 3

Фиг. 4

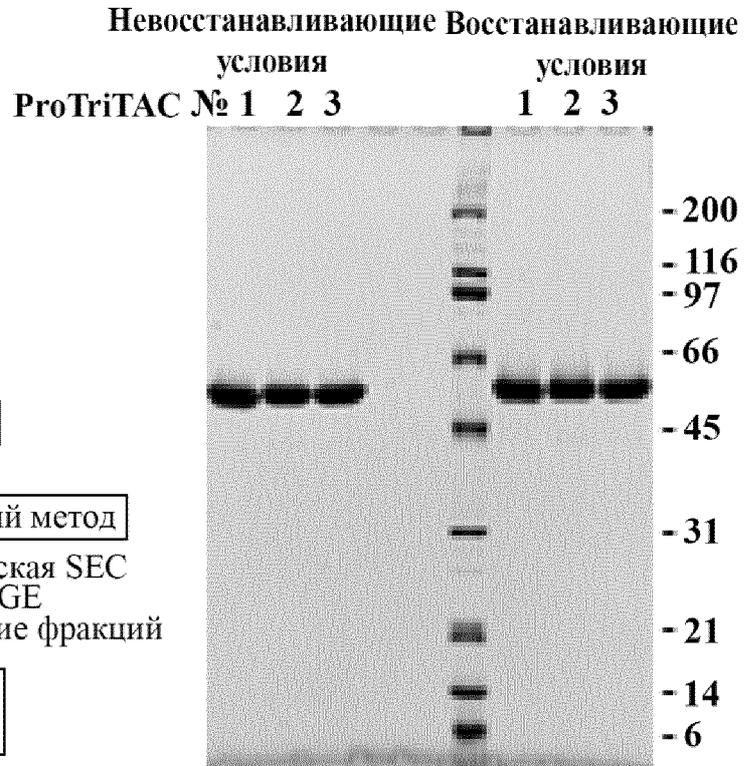


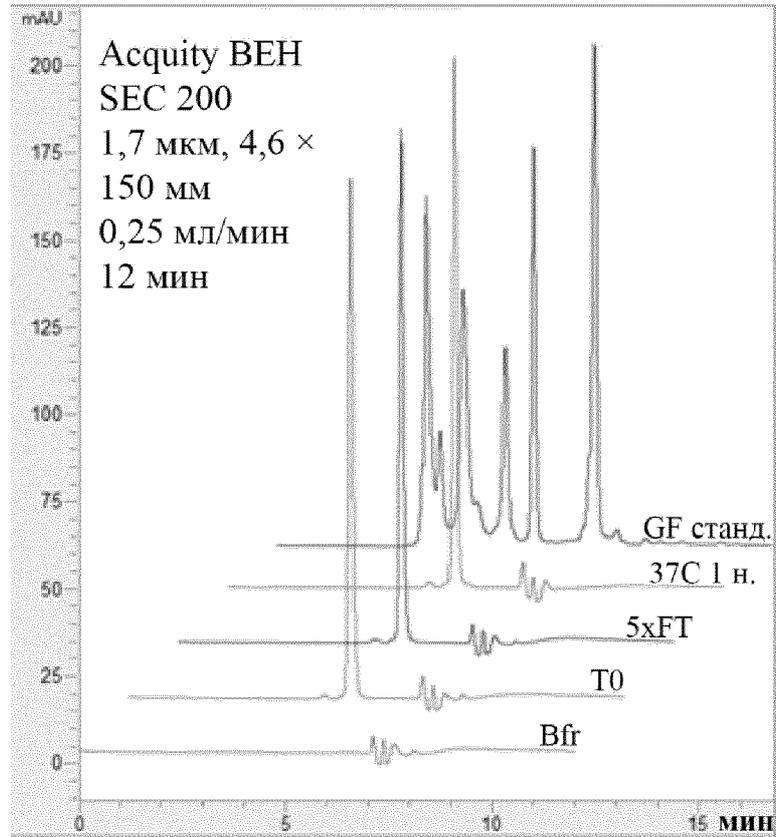
Фиг. 5

А.



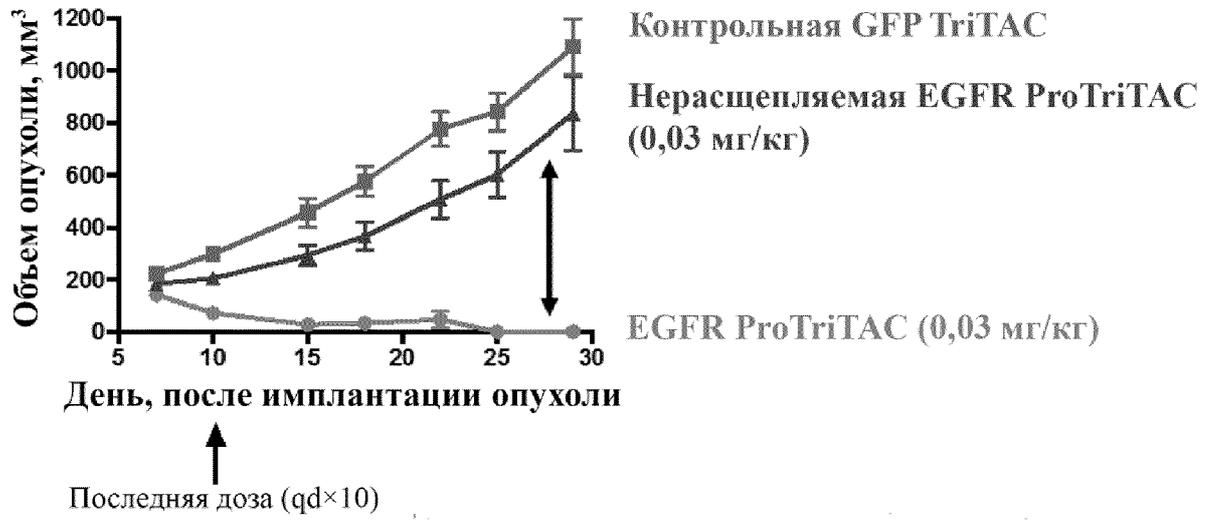
В.



Фиг. 6**А.****В.**

| Условия | %HMW | % Основного пика | %LMW |
|----------|------|------------------|------|
| Т0 | 1,7 | 96,0 | 2,3 |
| 5хFT | 1,6 | 97,0 | 1,4 |
| 37С 1 н. | 2,6 | 95,4 | 2,0 |

Фиг. 7



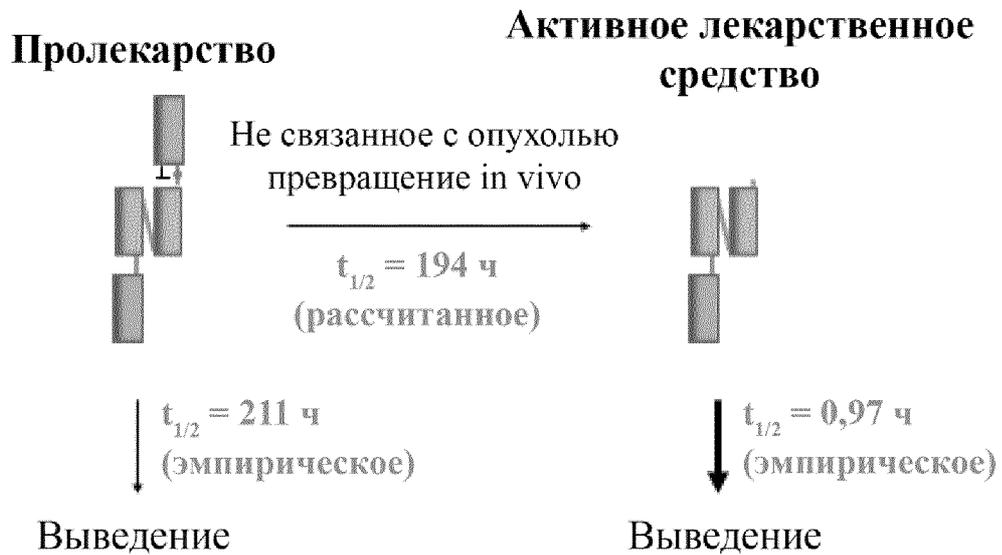
Фиг. 8



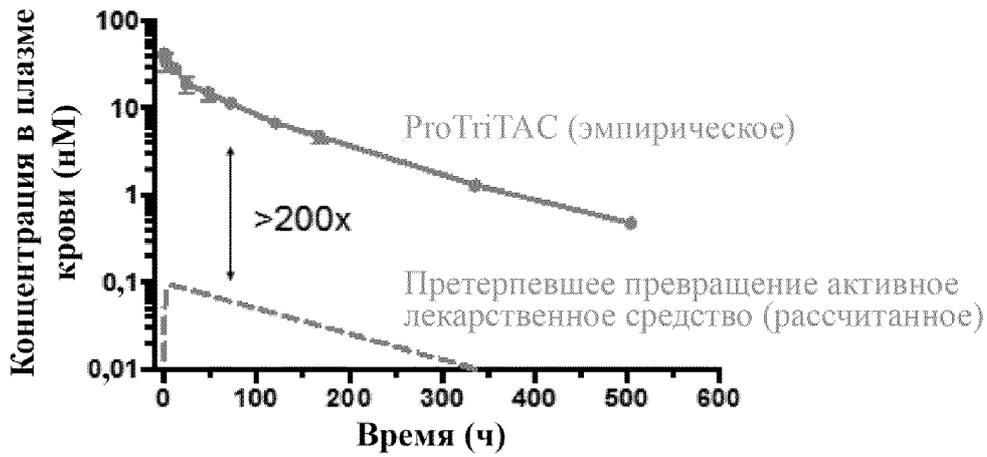
Фиг. 9



Фиг. 10

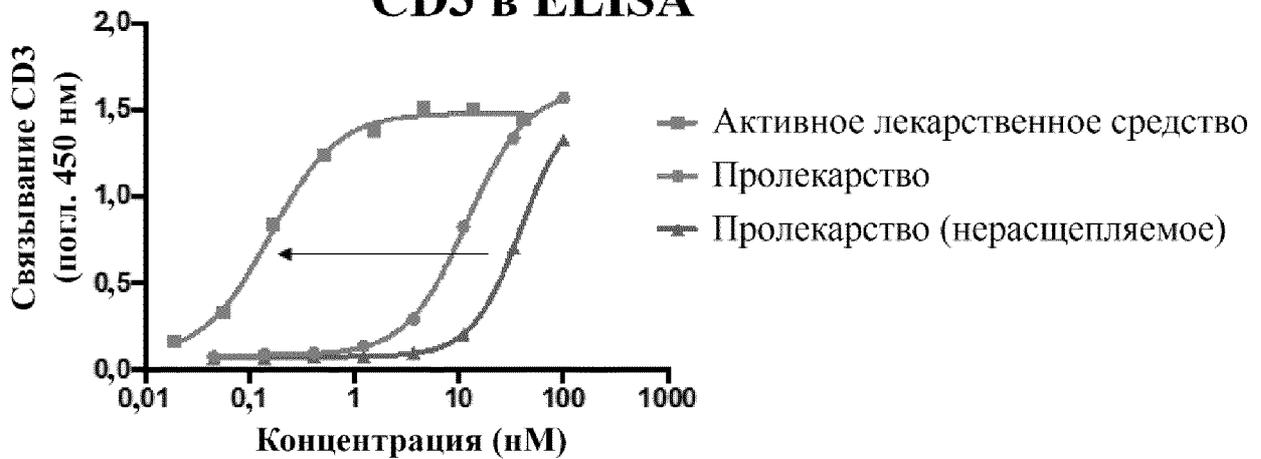


Фиг. 11



Фиг. 12

250-кратная разница в связывании CD3 в ELISA



Фиг. 13

>1000-кратная разница в связывании первичных Т-клеток человека в проточной цитометрии

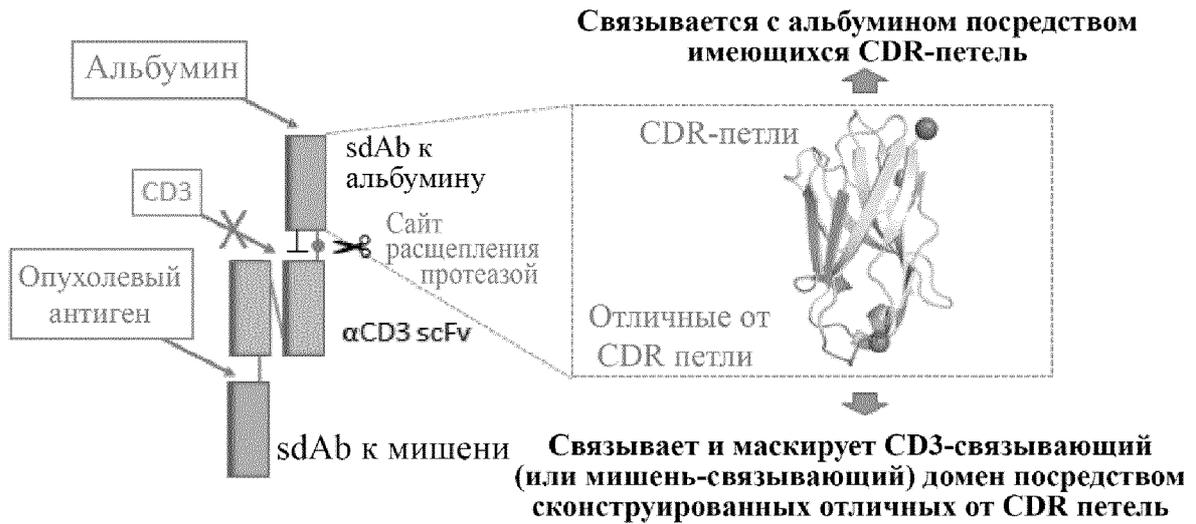


Фиг. 14

550-кратная разница в функциональной эффективности в анализе Т-клеточного уничтожения

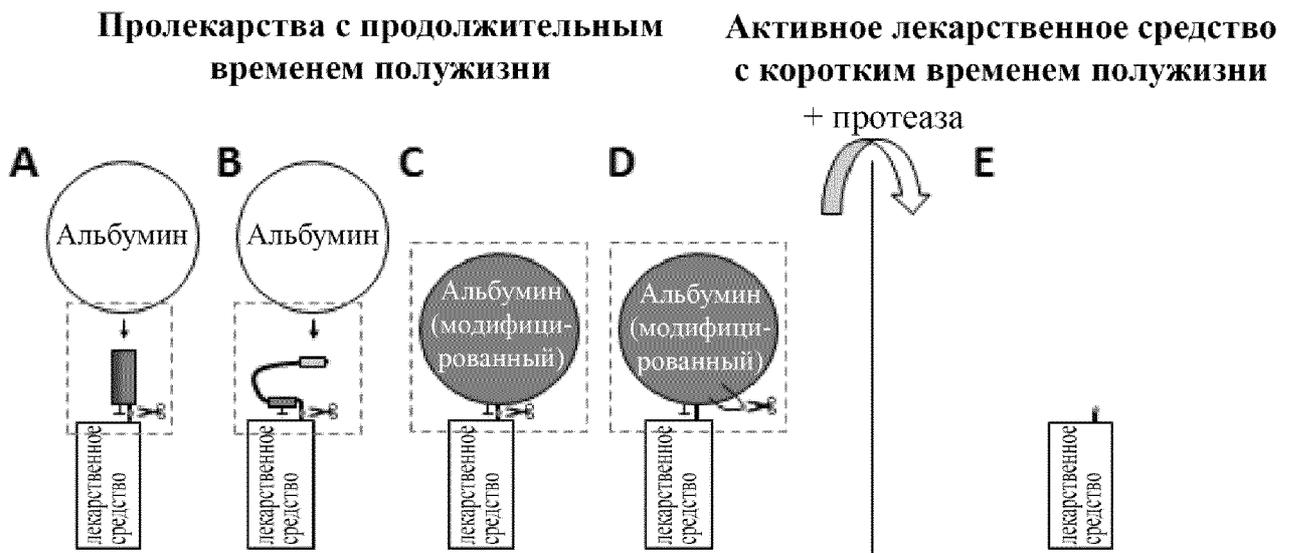


Фиг. 15



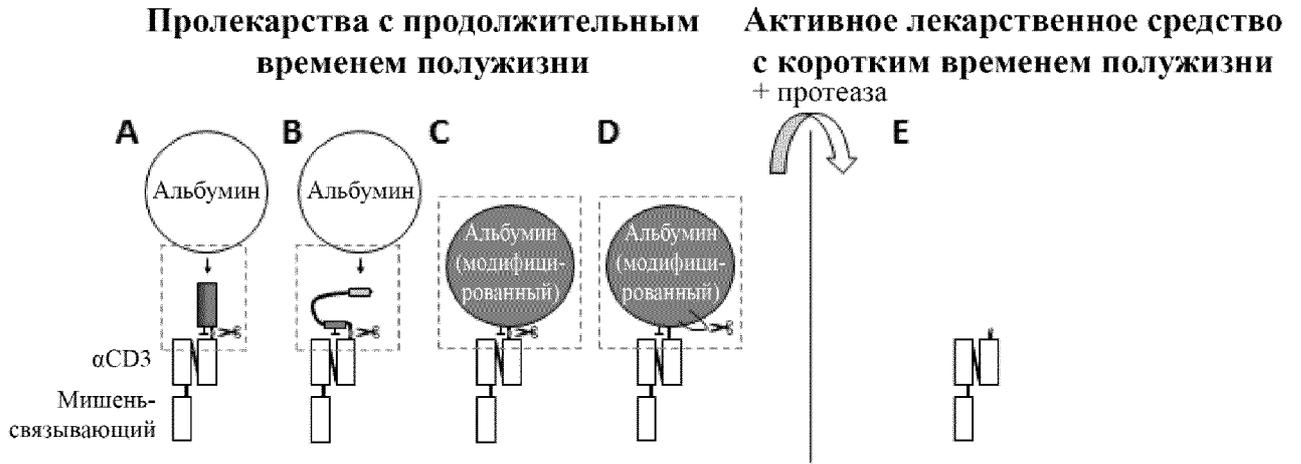
Фиг. 16

Объединение увеличения времени полужизни и функционального маскирования (общая схема)

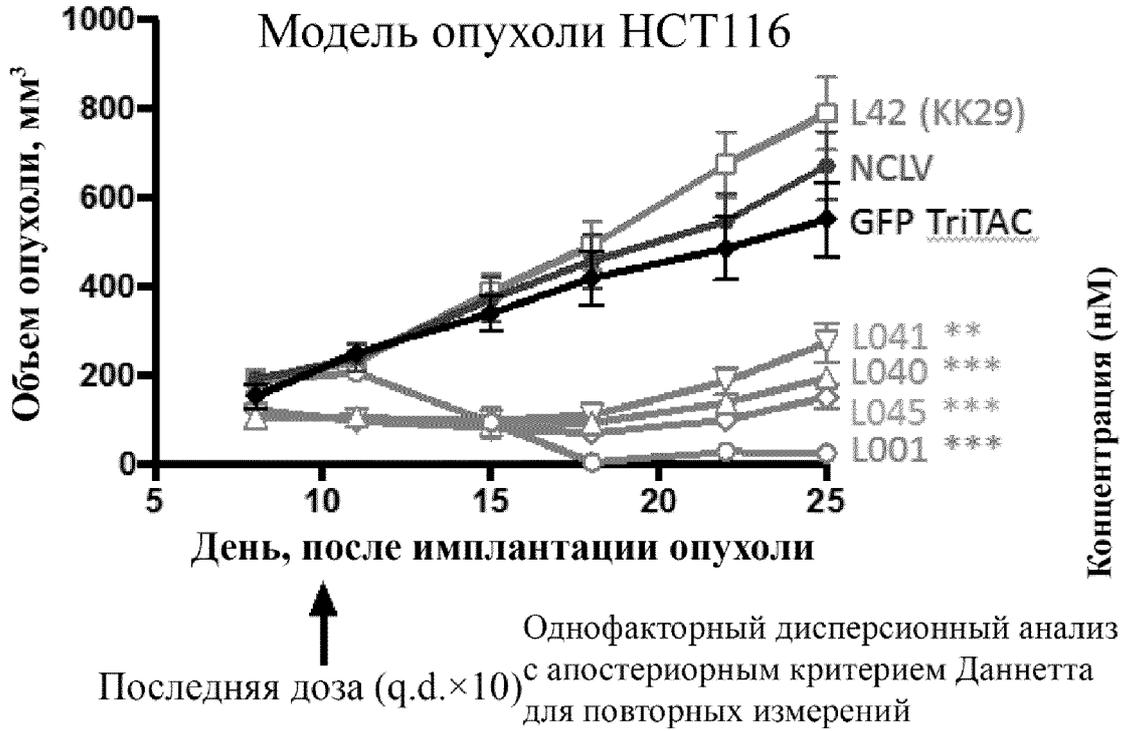


Фиг. 17

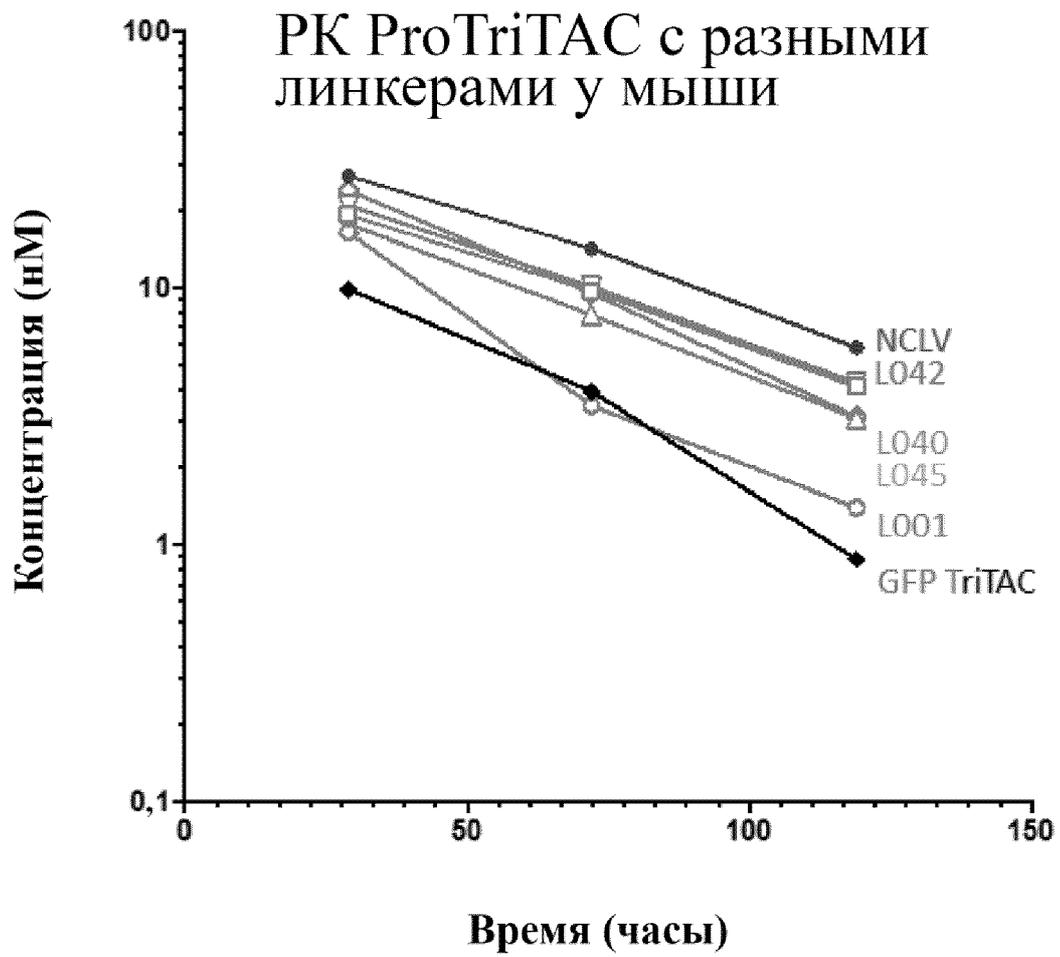
Объединение увеличения времени полужизни и функционального маскирования (Привлекающий Т-клетки активатор)



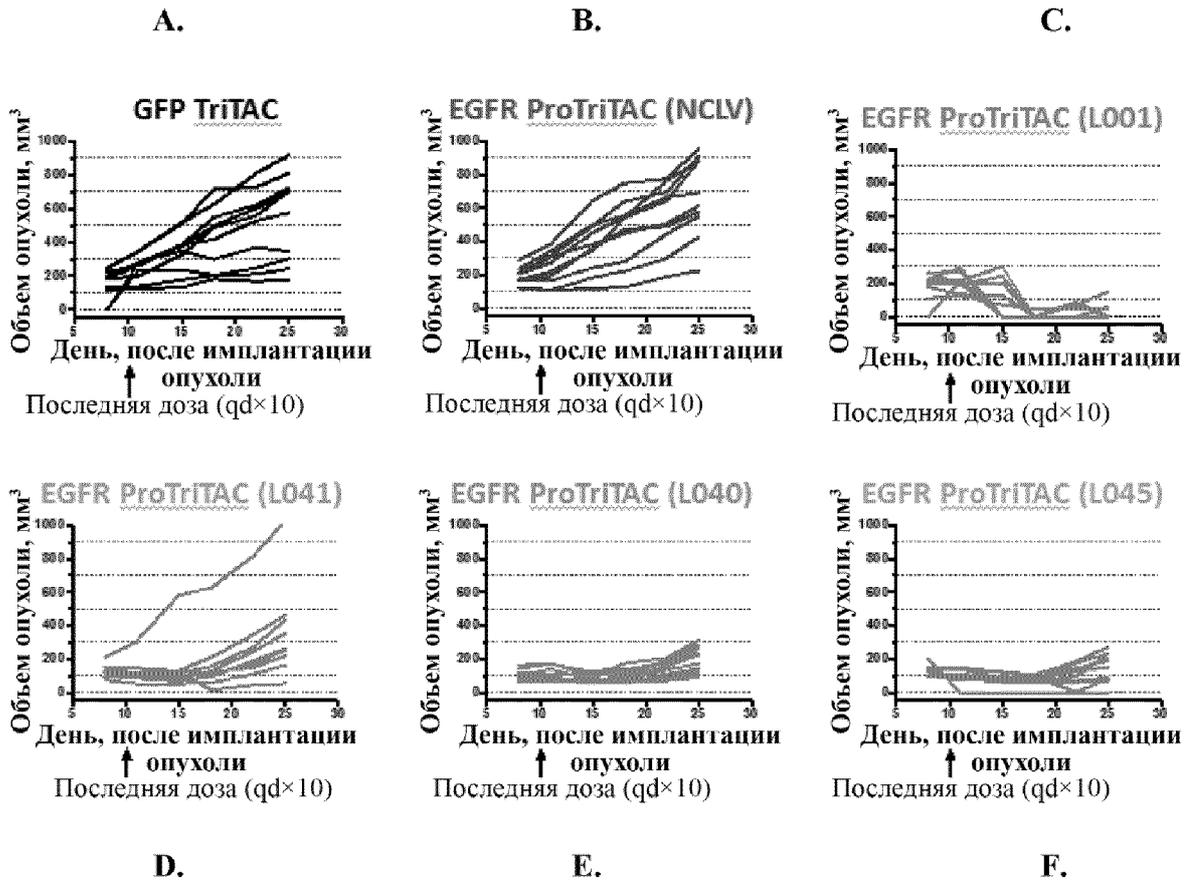
Фиг. 18



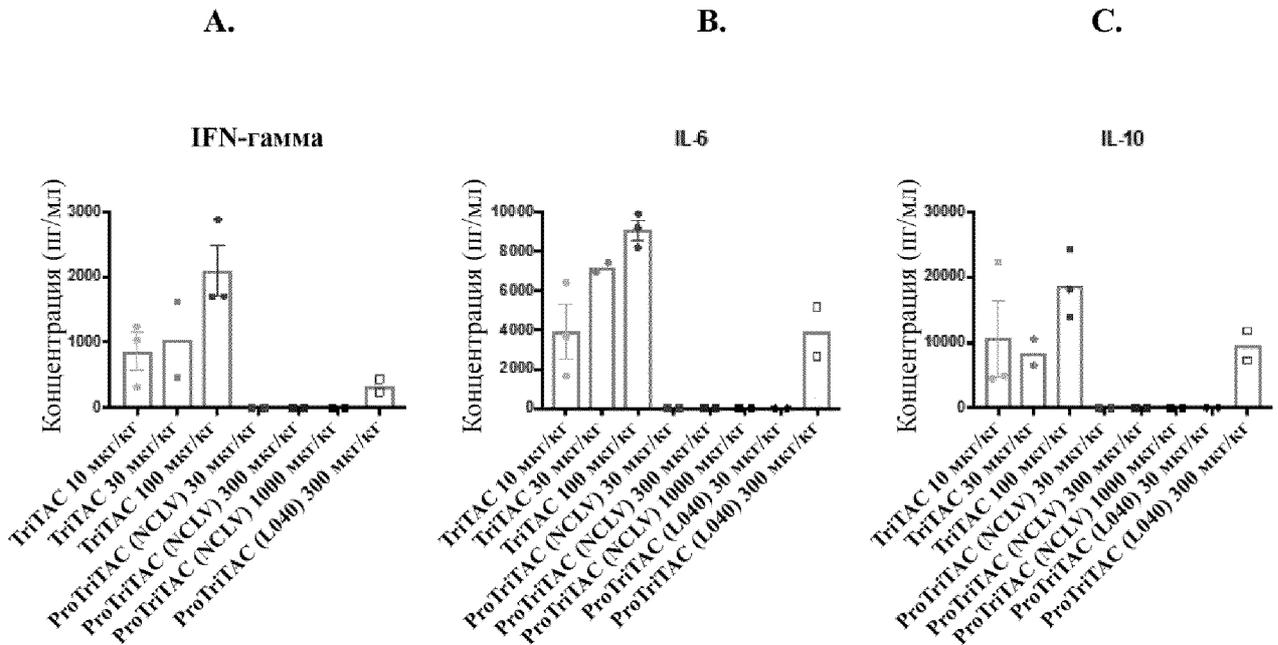
Фиг. 19



Фиг. 20

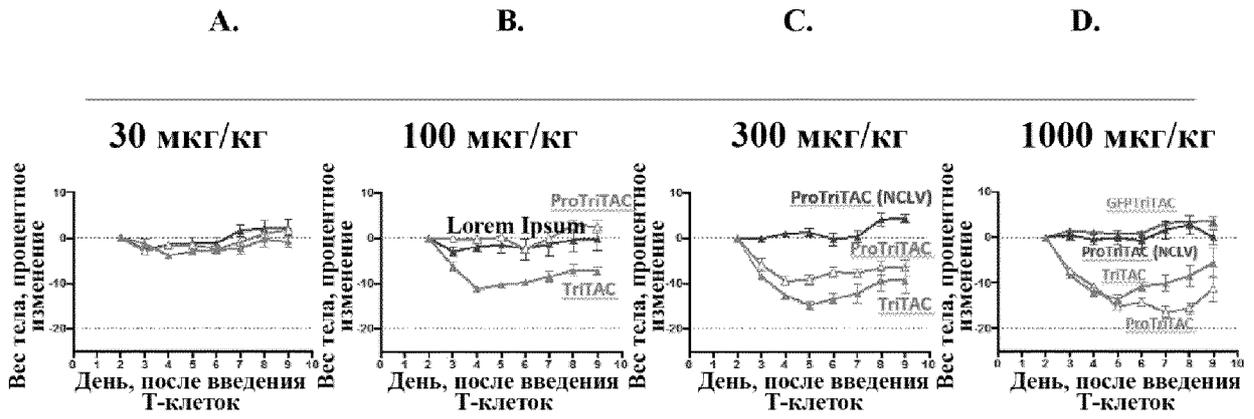


Фиг. 21



Через 4 часа после введения дозы

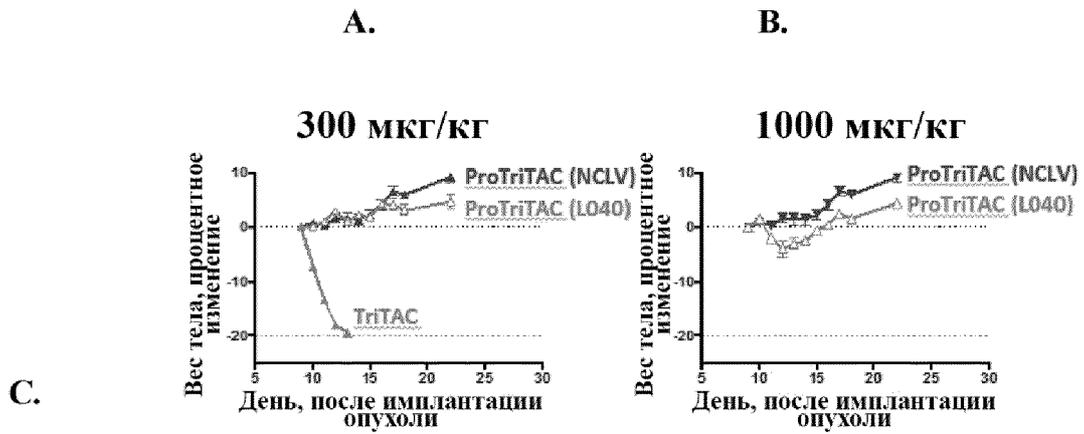
Фиг. 22



Е.

| Уровень дозы (мкг/кг) | TriTAC | ProTriTAC (L001) | ProTriTAC (NCLV) |
|-----------------------|--------|------------------|------------------|
| 30 | ✓ | ✓ | ✓ |
| 100 | | ✓ | ✓ |
| 300 | | | ✓ |
| 1000 | | | ✓ |
| Кратность защиты | - | 3X | ≥30X |

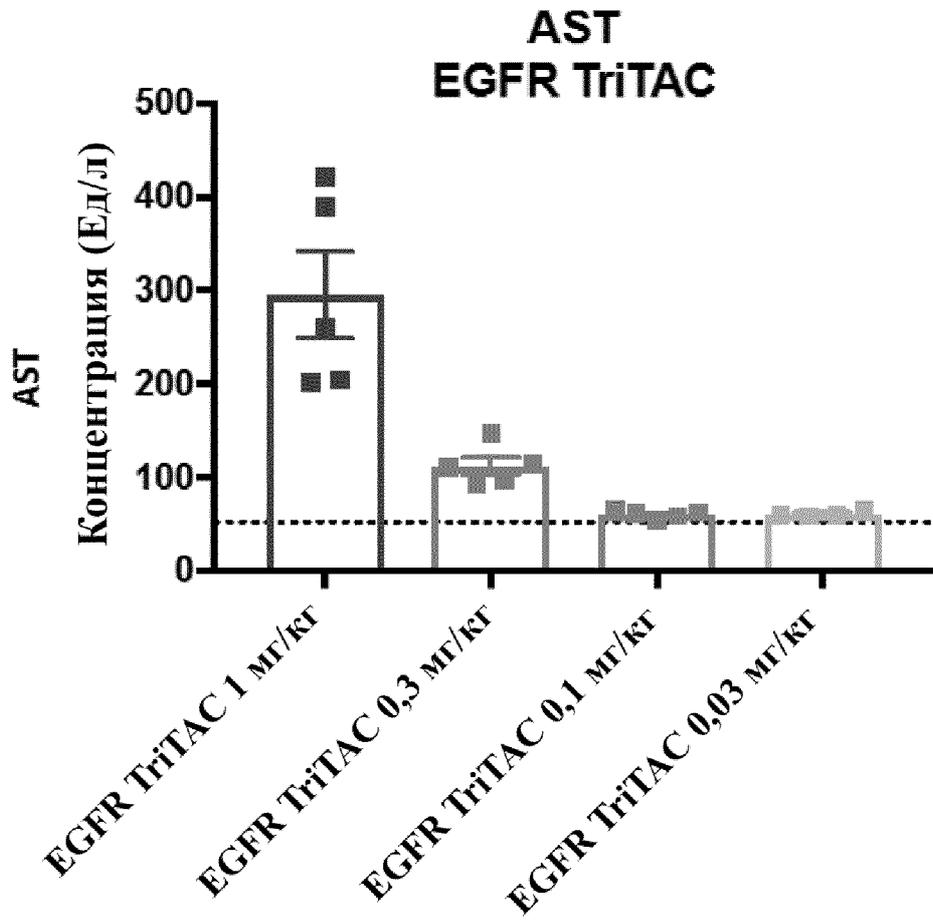
Фиг. 23



| Уровень дозы (МКГ/КГ) | TriTAC | ProTriTAC (L001) | ProTriTAC (L040) | ProTriTAC (NCLV) |
|--------------------------|--------|---------------------|---------------------|---------------------|
| 30 | ✓ | ✓ | ✓ | ✓ |
| 100 | | ✓ | ✓ | ✓ |
| 300 | | | ✓ | ✓ |
| 1000 | | | ✓ | ✓ |
| Кратность защиты | - | 3X | ≥30X | ≥30X |

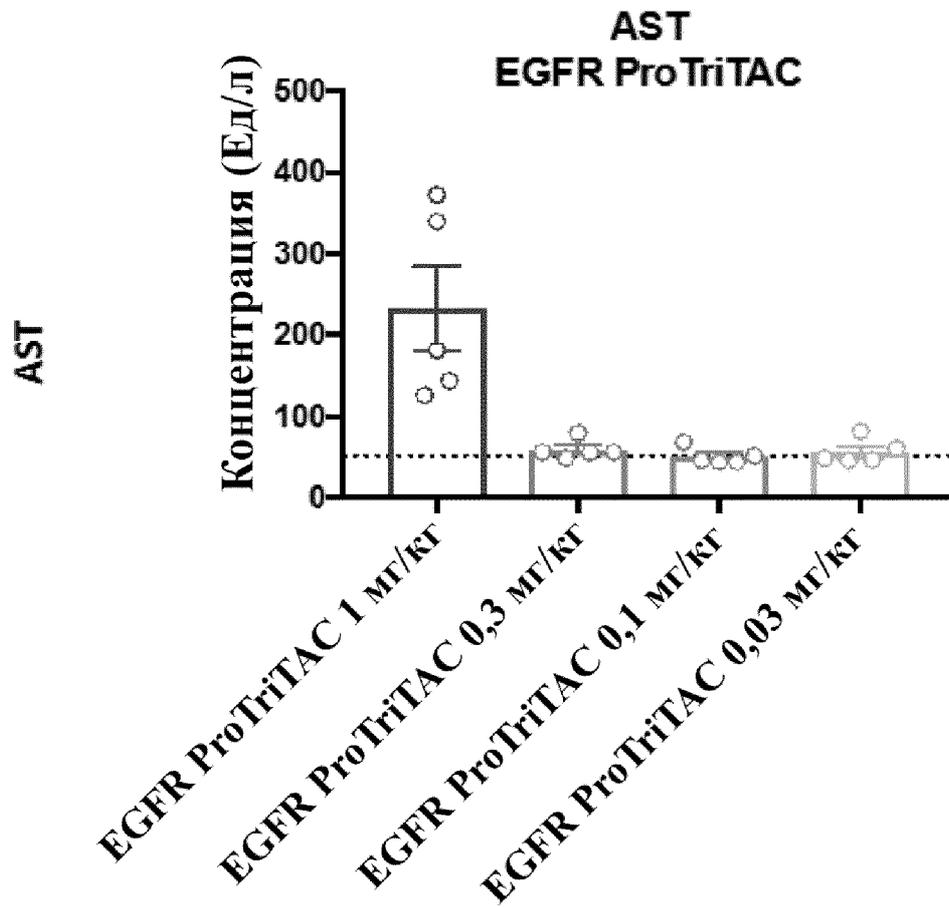
Фиг. 24А

TriTAC

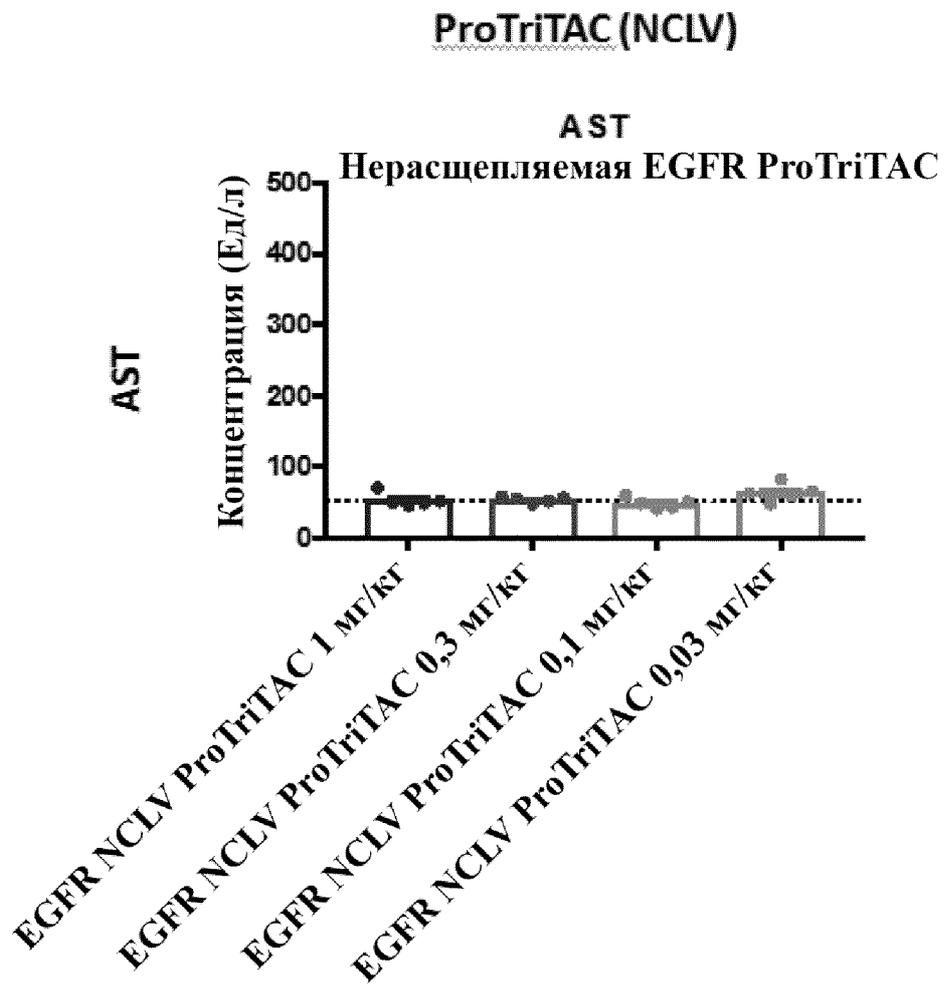


Фиг. 24В

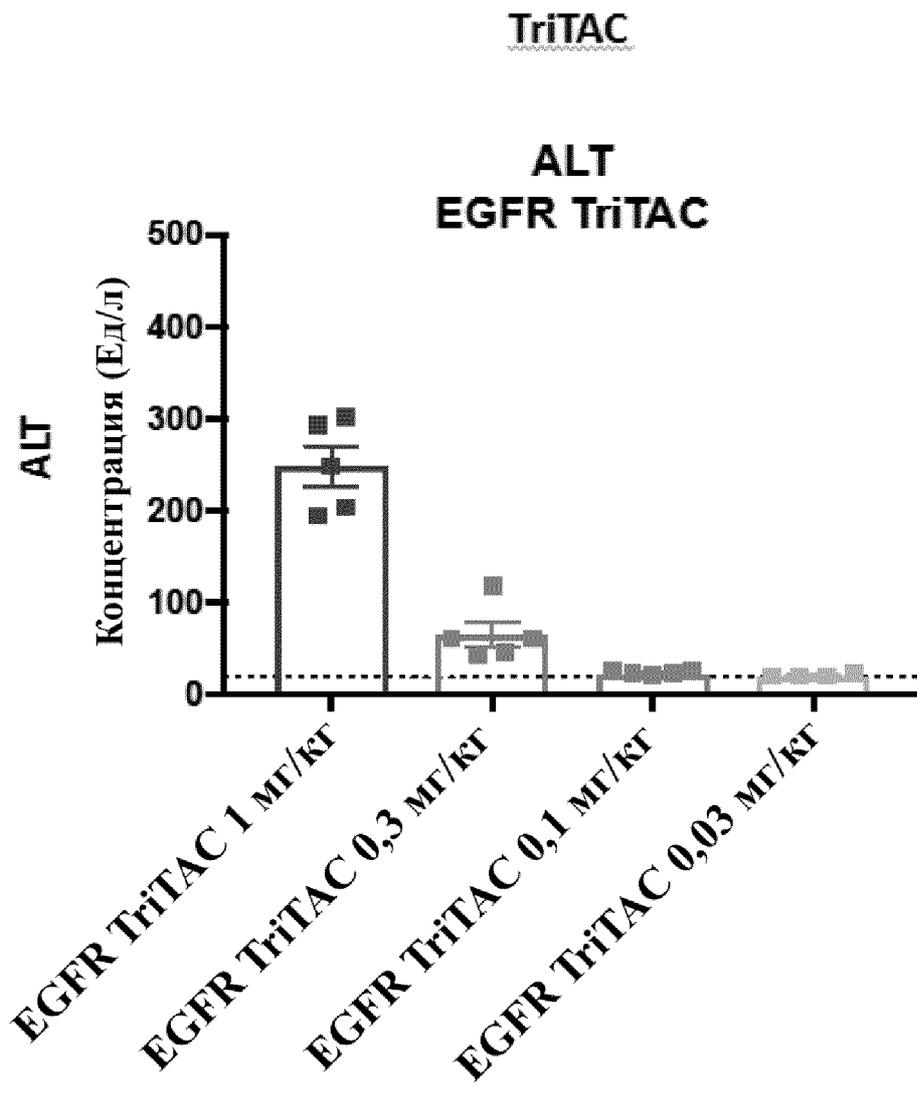
ProTriTAC (L001)



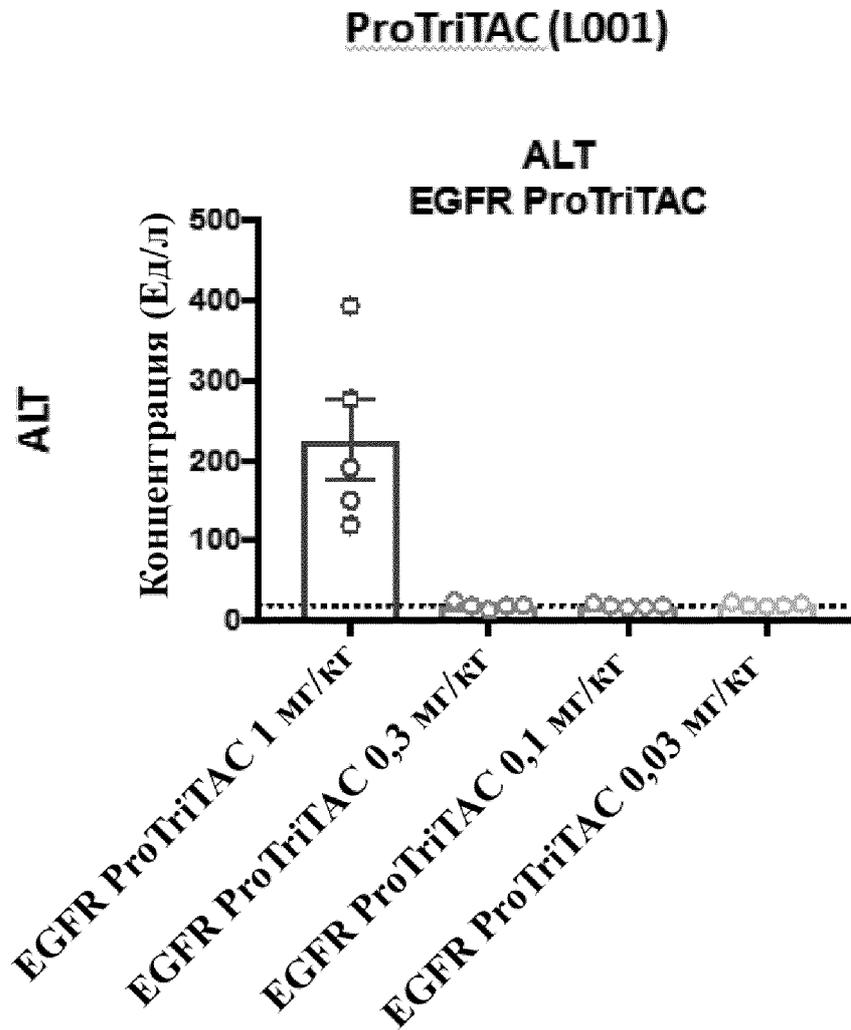
Фиг. 24С



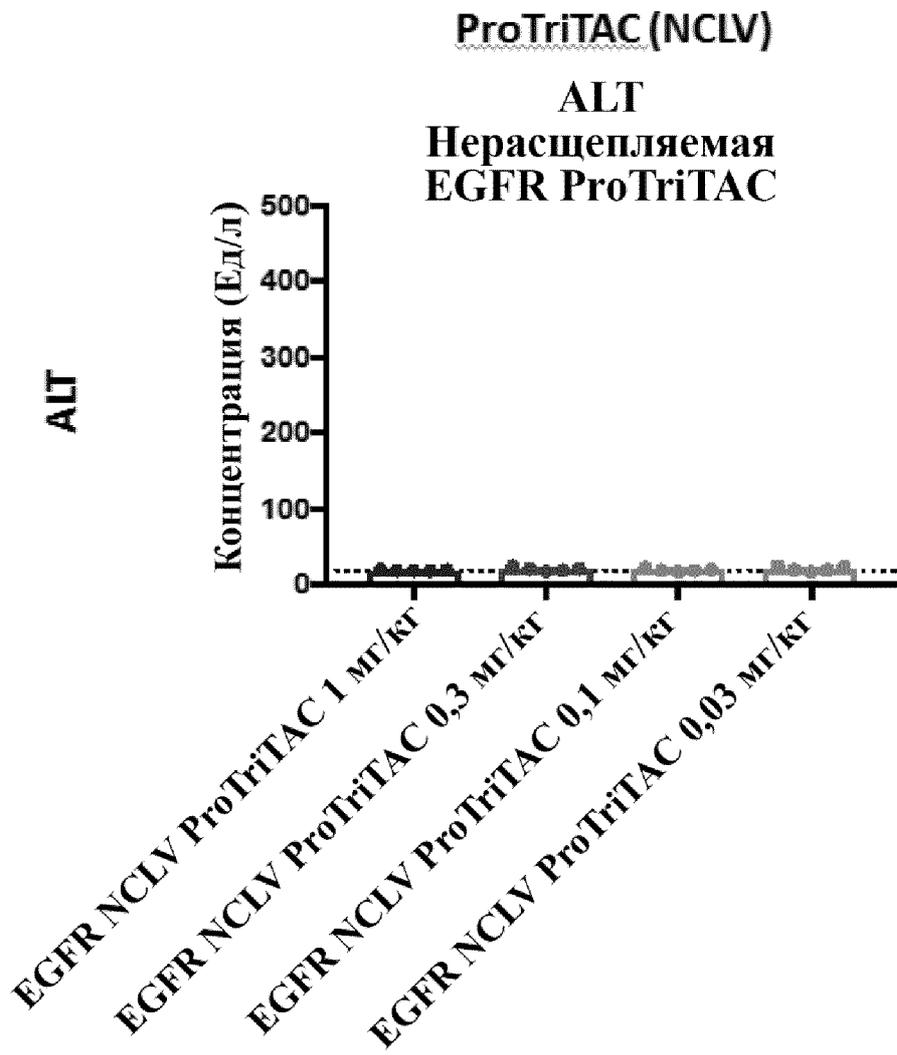
Фиг. 25А



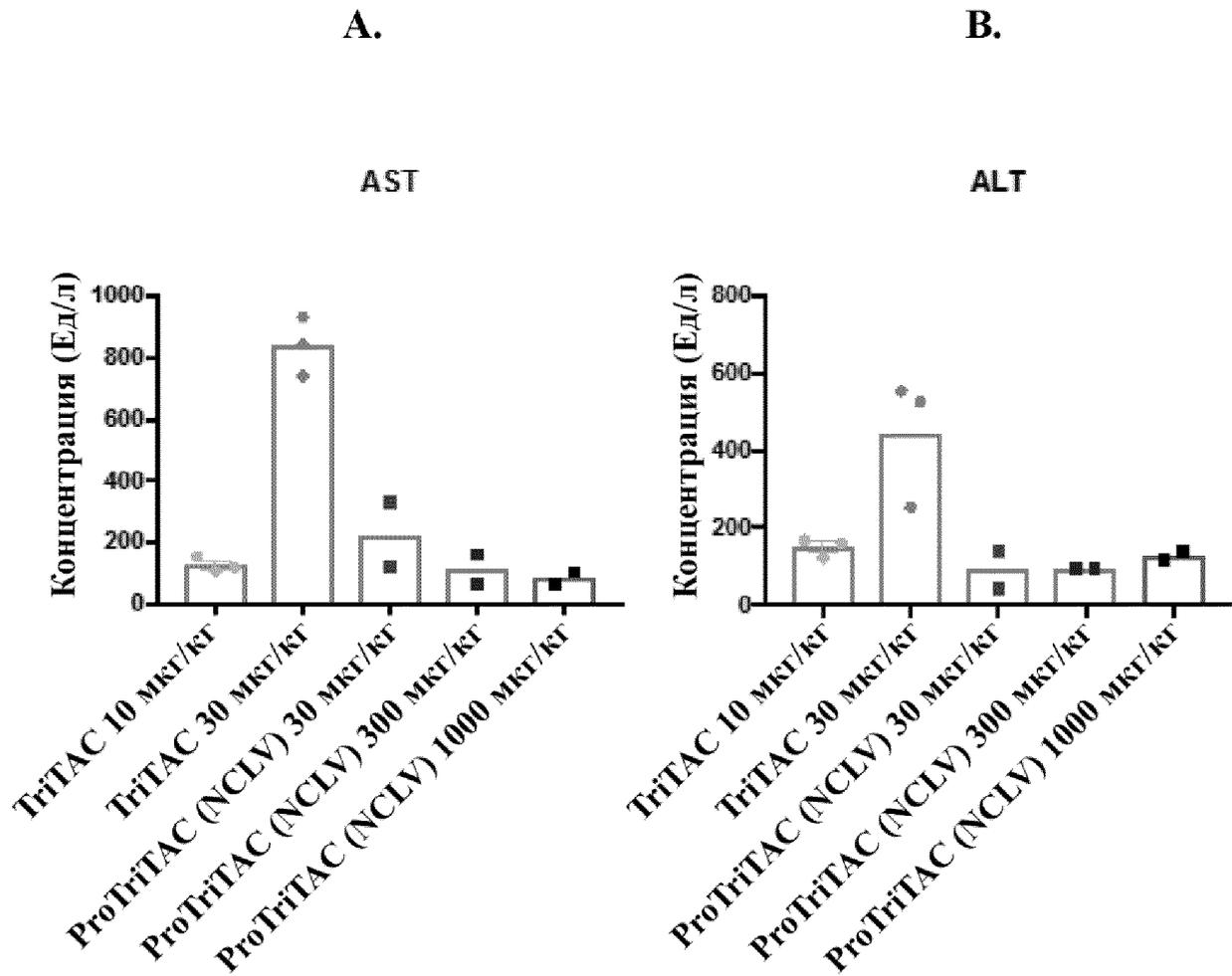
Фиг. 25В



Фиг. 25С

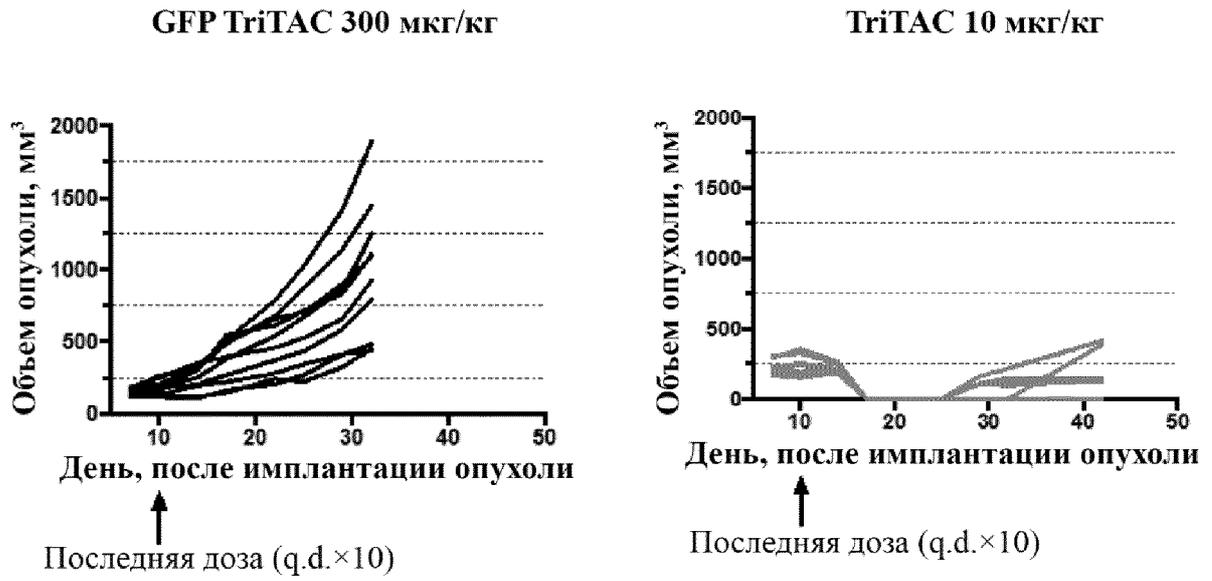


Фиг. 26

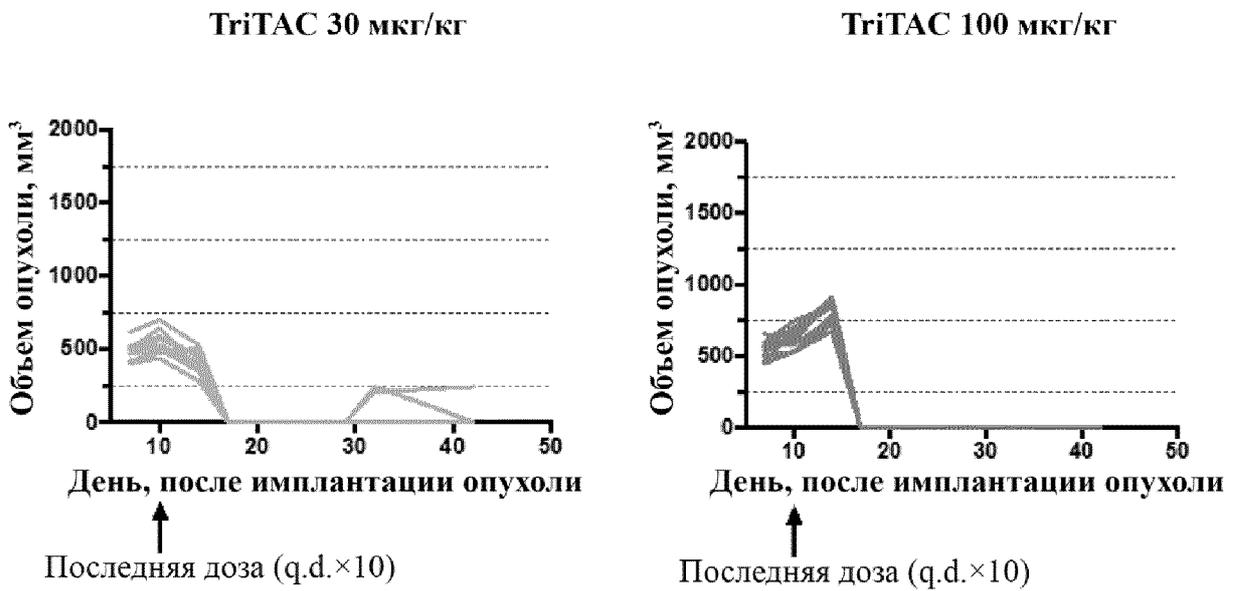


Через 4 часа после введения дозы

Фиг. 27А

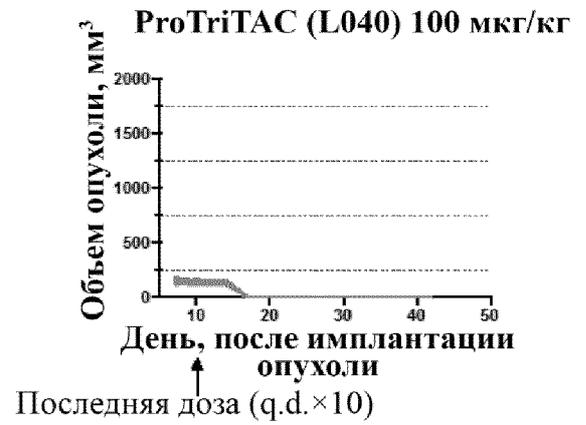
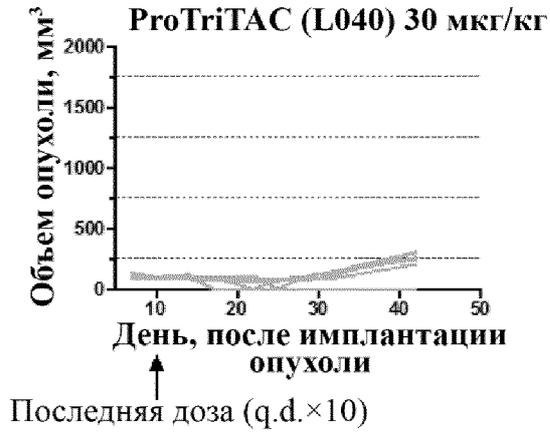


Фиг. 27В



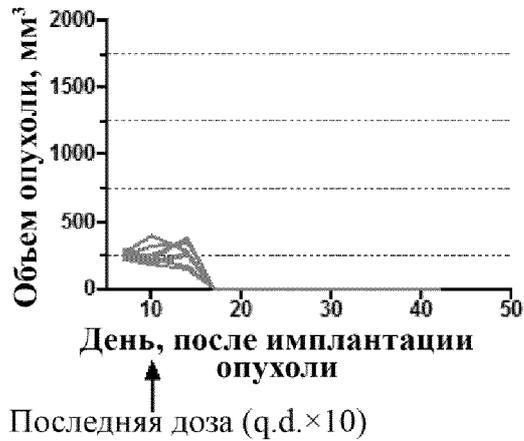
Фиг. 27С

TriTAC 300 мкг/кг



Фиг. 27D

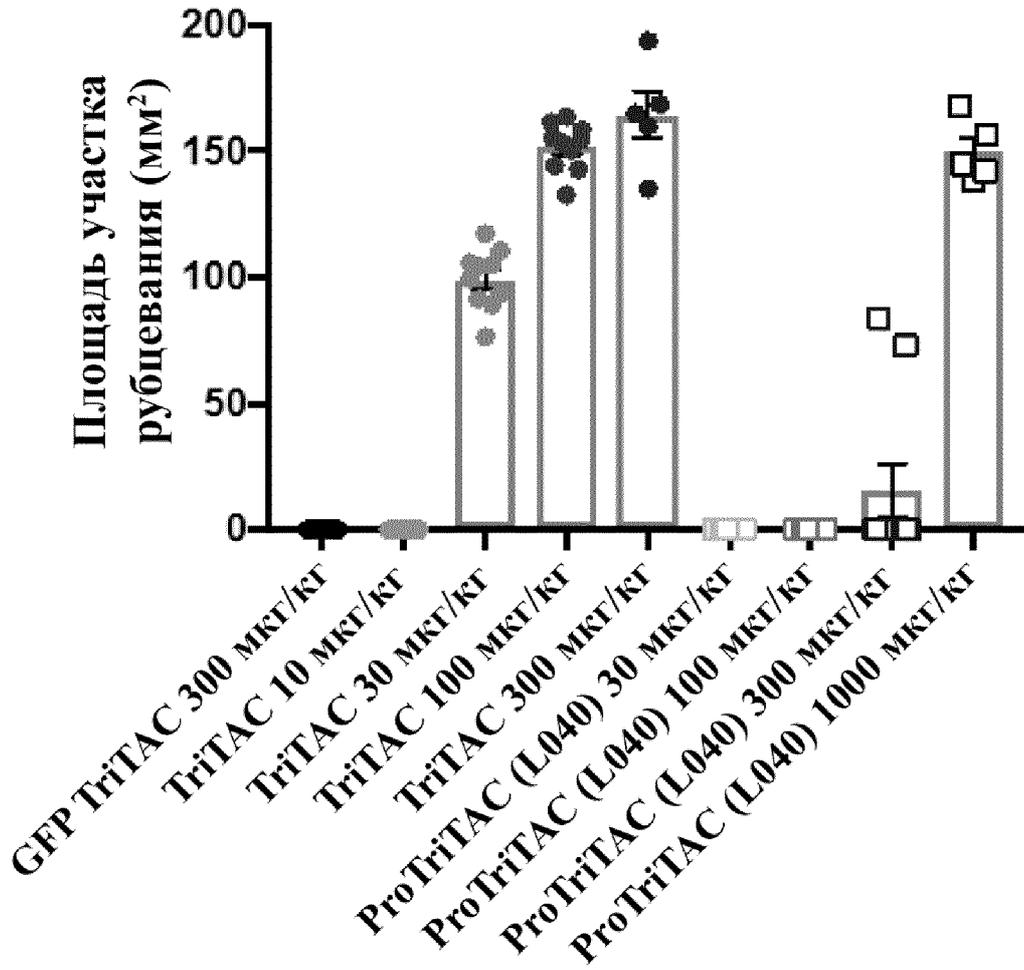
ProTriTAC (L040) 300 мкг/кг



ProTriTAC (L040) 1000 мкг/кг

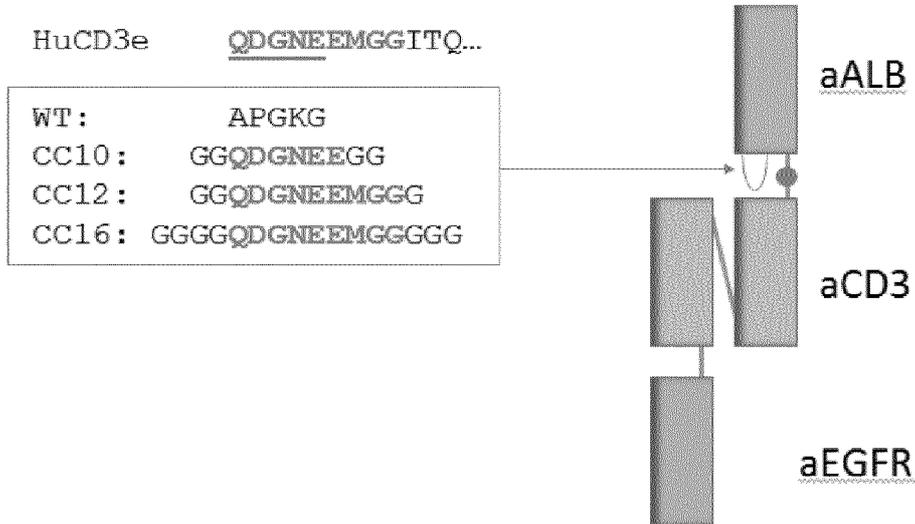


Фиг. 28



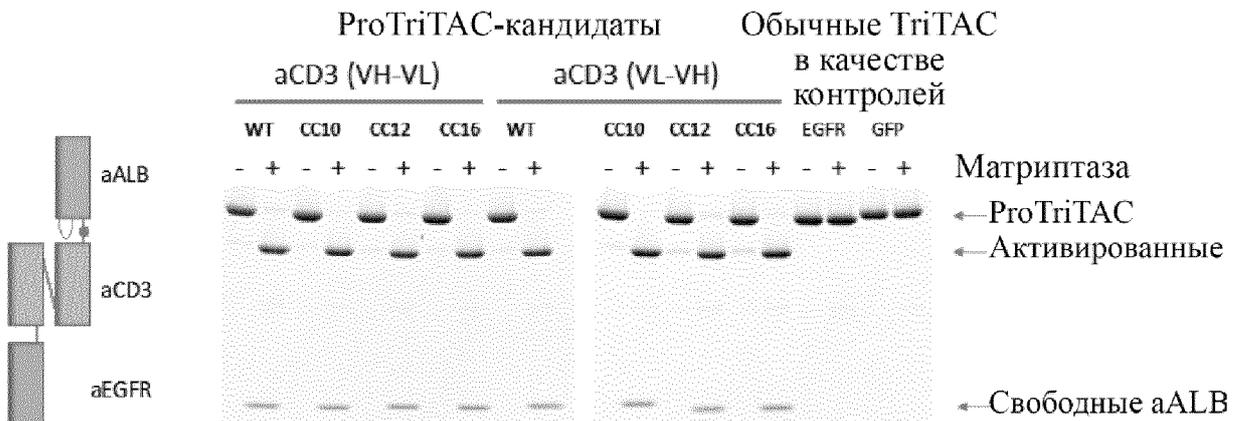
Фиг. 29

Альтернативный подход: прививание аCD3-эпитопа на СС'-петлю для конкуренции за связывание со смежным аCD3 scFv

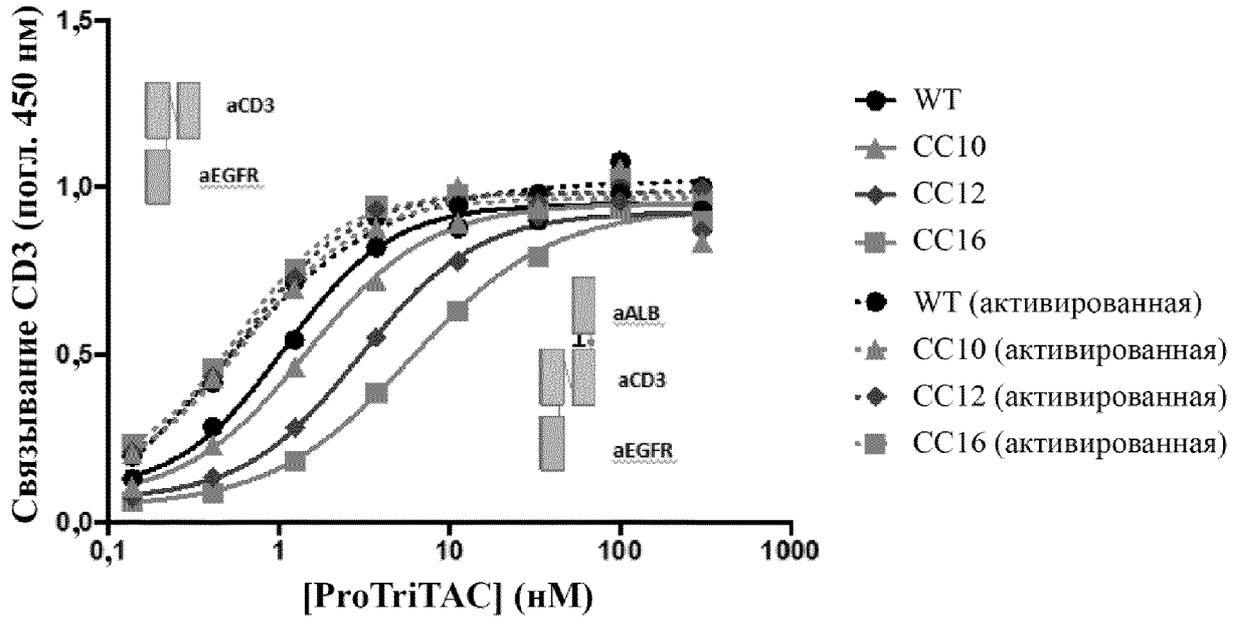


Фиг. 30

Все ProTriTAC-кандидаты были протестированы с предварительной активацией или без нее с применением опухоль-ассоциированной протеазы матриптазы

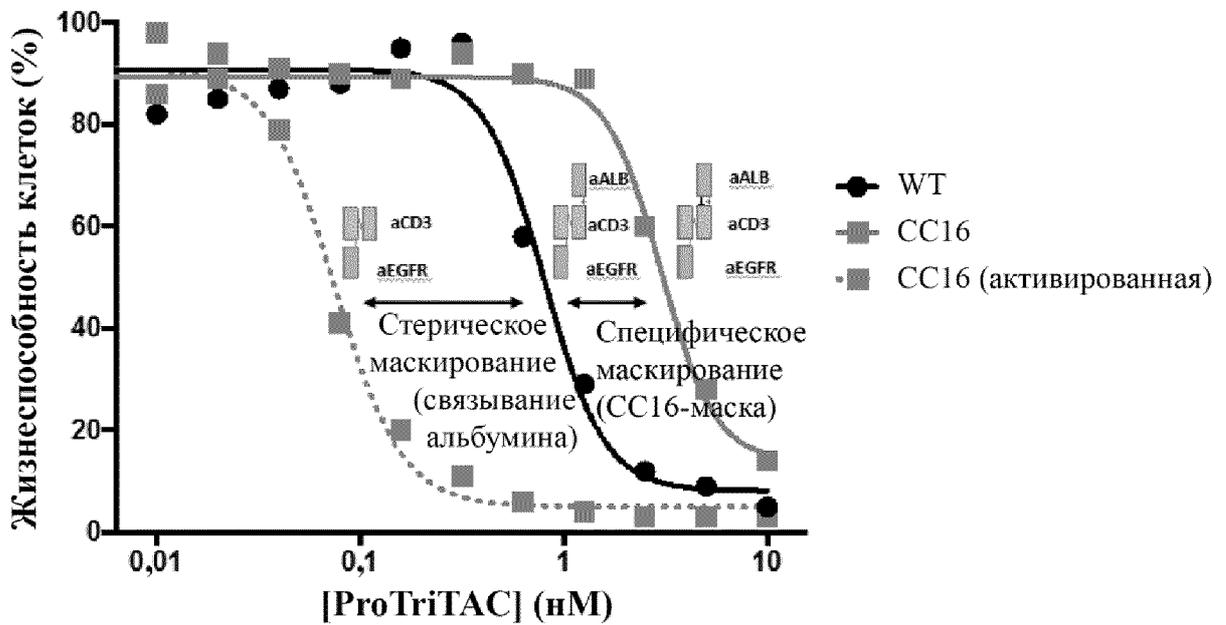


Фиг. 31



Фиг. 32

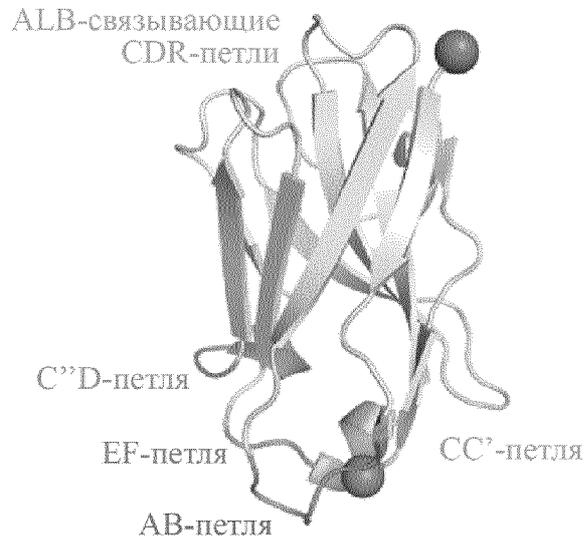
Линия клеток рака яичника CaOV4



Суммарное маскирование = стерическое маскирование + специфическое маскирование

Фиг. 33

Систематическое изучение отличных от CDR петель с помощью мутагенеза библиотеки для конструирования бифункционального ингибирующего sdAb к ALB



Создание библиотек путем выполнения рандомизации для отличных от CDR петель

| | АВ | СС' | С''D | EF |
|--------------|----|-----|------|----|
| Библиотека А | ✓ | ✓ | ✓ | ✓ |
| Библиотека В | ✓ | | | ✓ |
| Библиотека С | | ✓ | | |

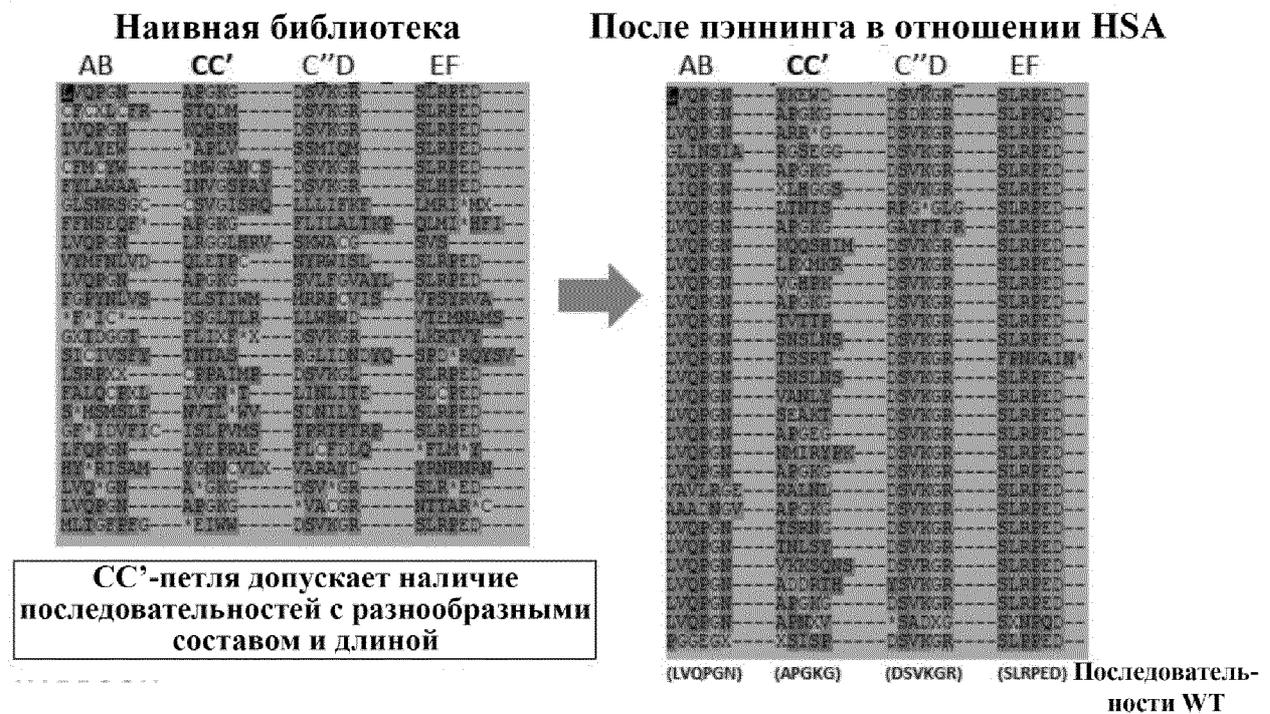
Пэннинг в отношении HSA

Пэннинг в отношении CD3 или мишени

Скрининг в отношении бифункциональных молекул

Фиг. 34

С помощью мутагенеза библиотеки с «мягкой» рандомизацией было идентифицировано, что СС'-петля является наиболее податливой для модификации

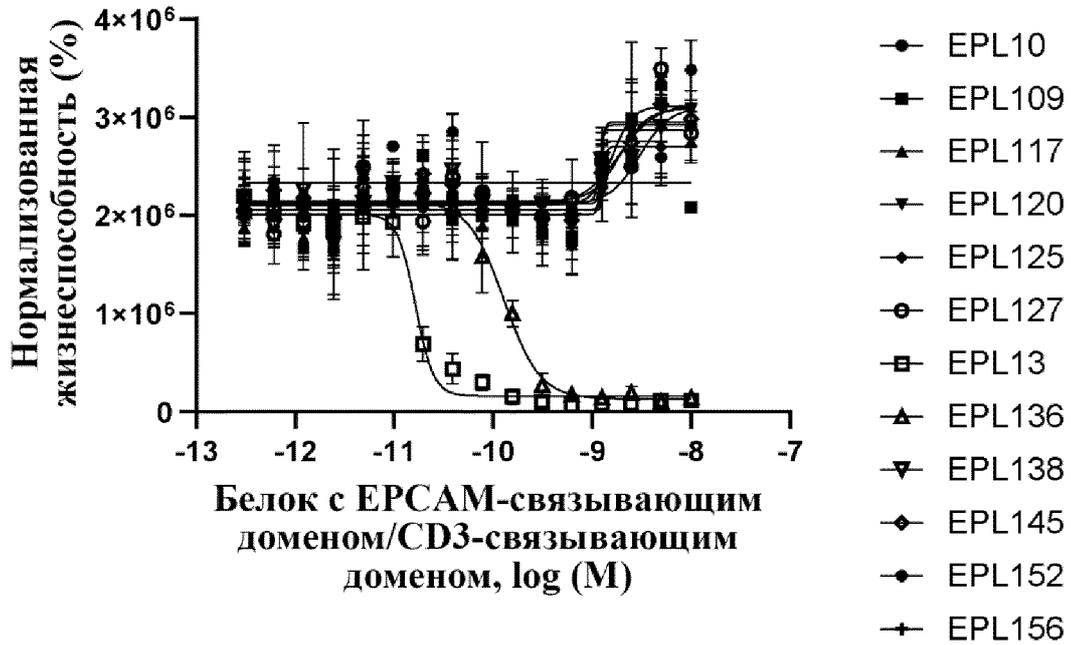


Фиг. 35

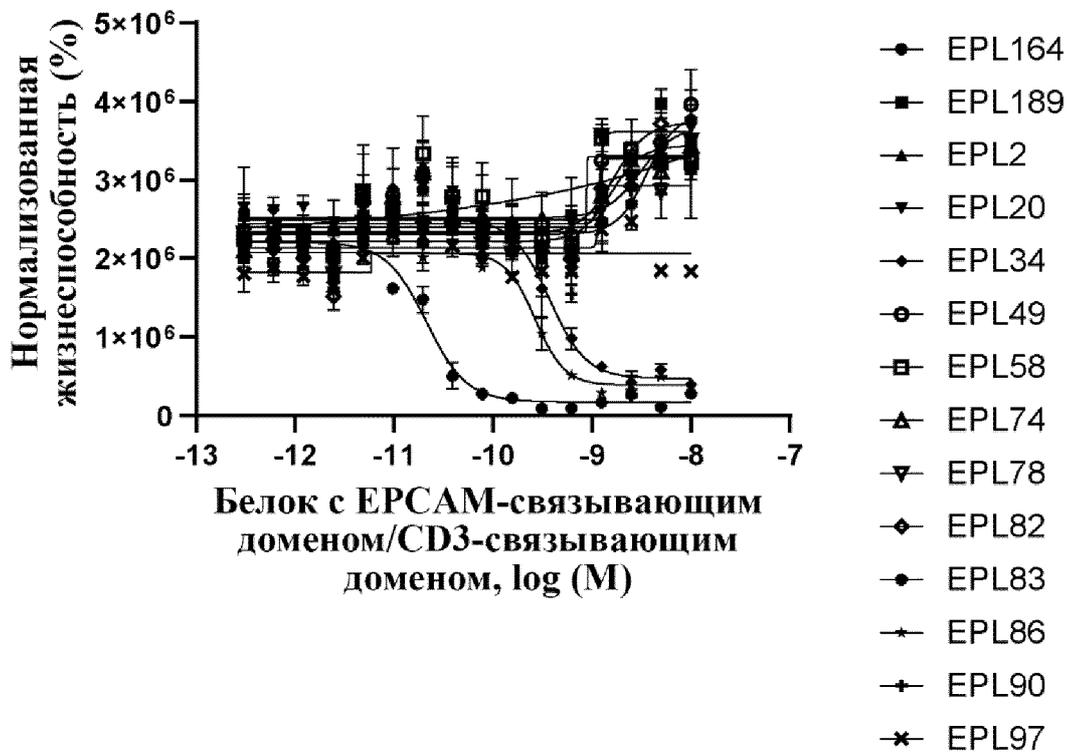
ProTriTAC по существу обеспечивает расширение терапевтического окна за счет как стерического маскирования, так и специфического маскирования



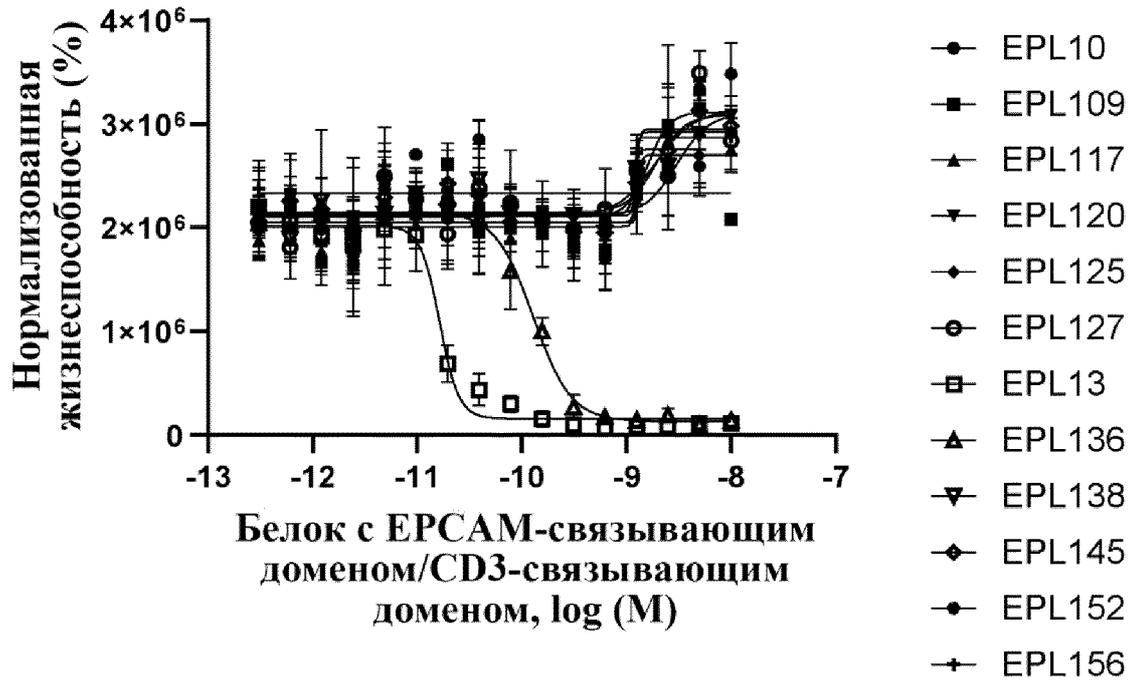
Фиг. 36



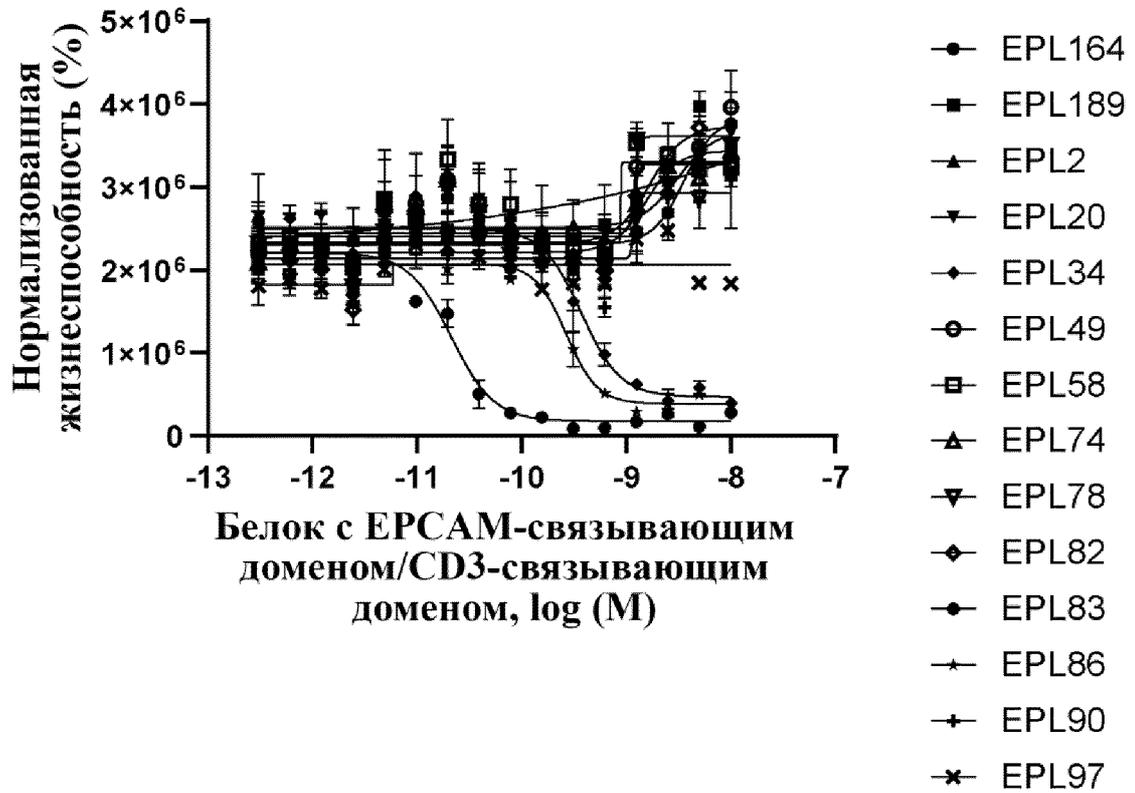
Фиг. 37



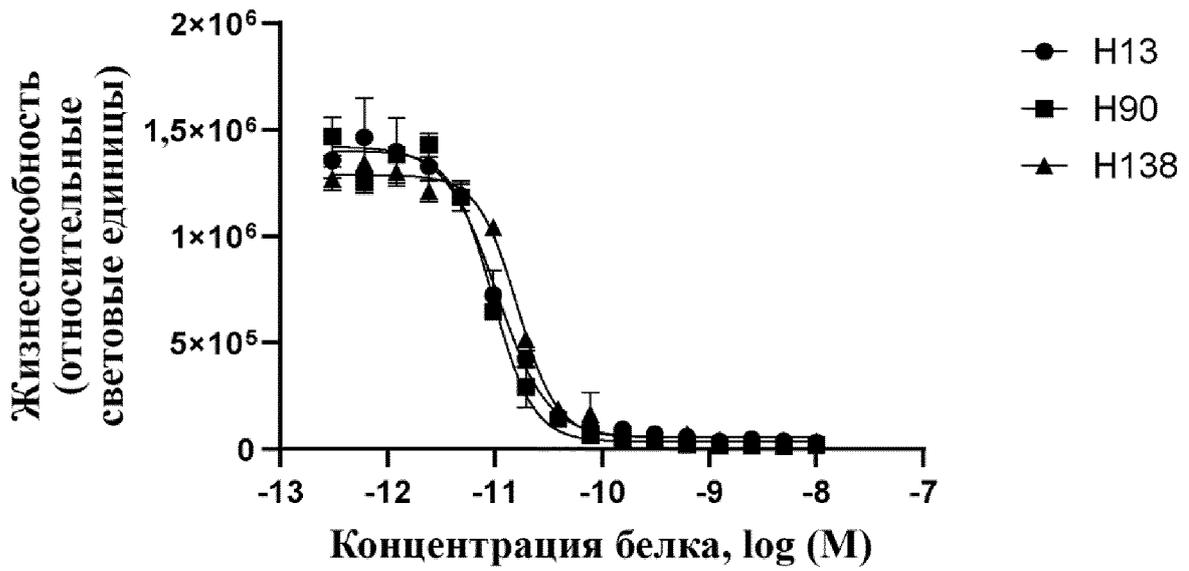
Фиг. 38



Фиг. 39

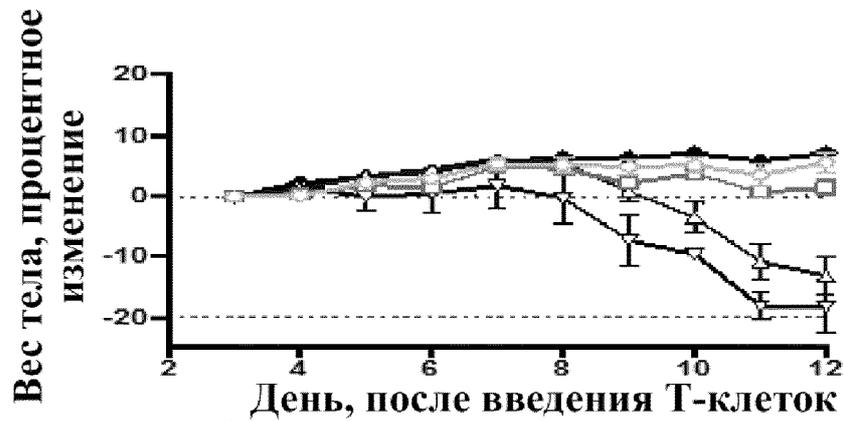


Фиг. 40



Фиг. 41А

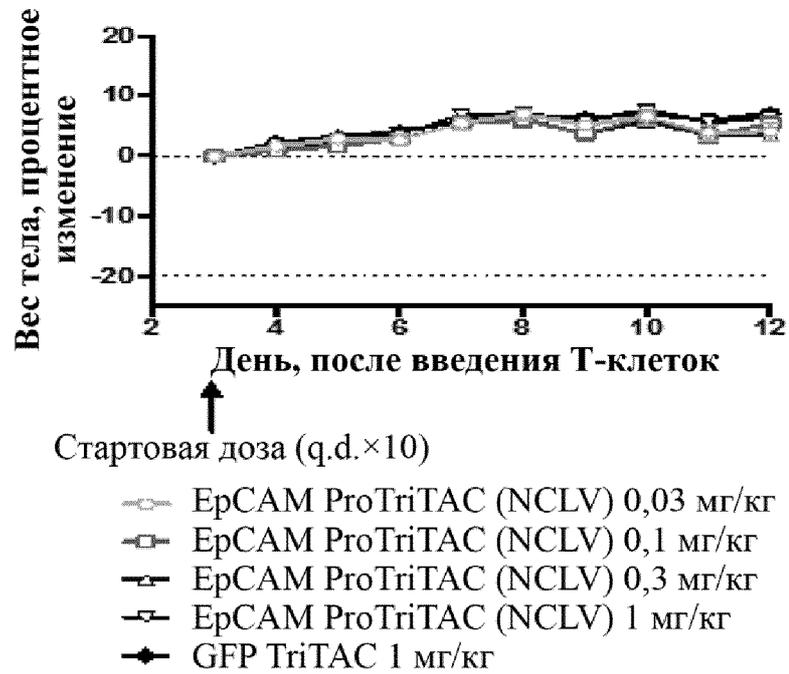
ErCAM TriTAC



- ErCAM TriTAC 0,03 мг/кг
- ErCAM TriTAC 0,1 мг/кг
- △ ErCAM TriTAC 0,3 мг/кг
- ▽ ErCAM TriTAC 1 мг/кг
- ◆ GFP TriTAC 1 мг/кг

Фиг. 41В

EpCAM ProTriTAC (NCLV)



Фиг. 41С

EpCAM ProTriTAC (L040)

