(19) Евразийское патентное ведомство

(21) 202191078 (13) A2

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2021.07.30

(22) Дата подачи заявки
2016.10.24

(51) Int. Cl. ***C07K 16/10*** (2006.01)
A61K 39/42 (2006.01)

(54) ТРИСПЕЦИФИЧЕСКИЕ И/ИЛИ ТРИВАЛЕНТНЫЕ СВЯЗЫВАЮЩИЕ БЕЛКИ ДЛЯ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ ИЛИ ЛЕЧЕНИЯ ИНФЕКЦИИ, ВЫЗЫВАЕМОЙ HIV

(31) **62/246,113; EP16305211.1; 62/322,029; 62/331,169**
(32) **2015.10.25; 2016.02.24; 2016.04.13; 2016.05.03**
(33) **US; EP; US; US**
(62) **201891028; 2016.10.24**

(71) Заявитель:
САНОФИ (FR); ДЗЕ ЮЭСЭЙ, ЭЗ РЕПРЕЗЕНТЕД БАЙ ДЗЕ СЕКРЕТЭРИ, ДЕПАРТМЕНТ ОФ ХЕЛТ ЭНД ХЬЮМАН СЕРВИСИЗ (US)

(72) Изобретатель:
Ян Цжи-Юн, Нейбел Гари Дж., Сюй Лин, Вэй Ронни, Цю Хуавэй (US), Бенинга Йохен, Круйп Йохен, Рао Эрколе, Лойшнер Вульф Дирк, Байль Кристиан, Ланге Кристиан (DE), Коннорс Марк, Маскола Джон Р., Кауп Ричард А., Хуан Цзинхэ, Дориа-Розе Николь А., Чжоу Тунцин, Квон Питер Д., Квон Йоунг До, Пегу Амарендра, Асокан Мангаиаркараси (US)

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

(57) В данном документе предусмотрены композиции, содержащие триспецифические и/или тривалентные связывающие белки, содержащие четыре полипептидные цепи, которые образуют три антигенсвязывающих участка, которые специфически связывают один или несколько целевых белков HIV или один или несколько Т-клеточных рецепторов, где первая пара полипептидов, образующих связывающий белок, содержит два вариабельных домена, характеризующихся перекрестной ориентацией, и где вторая пара полипептидов, образующих связывающий белок, содержит один вариабельный домен. В данном документе также предусмотрены способы получения триспецифических и/или тривалентных связывающих белков и варианты применения таких связывающих белков для лечения и/или предупреждения инфекции, вызываемой HIV/СПИД.

202191078 A2

202191078 A2

ТРИСПЕЦИФИЧЕСКИЕ И/ИЛИ ТРИВАЛЕНТНЫЕ СВЯЗЫВАЮЩИЕ БЕЛКИ ДЛЯ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ ИЛИ ЛЕЧЕНИЯ ИНФЕКЦИИ, ВЫЗЫВАЕМОЙ HIV

ПЕРЕКРЕСТНЫЕ ССЫЛКИ НА РОДСТВЕННЫЕ ЗАЯВКИ

Настоящая заявка испрашивает приоритет по предварительной заявке на патент США с регистрационным № 62/246113, поданной 25 октября 2015 г., заявке на патент ЕР № EP16305211.1, поданной 24 февраля 2016 г., предварительной заявке на патент США с регистрационным № 62/322029, поданной 13 апреля 2016 г., и предварительной заявке на патент США с регистрационным № 62/331169, поданной 3 мая 2016 г., которые включены в данный документ посредством ссылки во всей своей полноте.

Настоящее изобретение было создано в рамках соглашения о научно-техническом сотрудничестве (NIAID № 2014-0038) с Национальными институтами здравоохранения, учреждением Министерства здравоохранения и социального обеспечения. Правительство Соединенных Штатов Америки имеет определенные права на настоящее изобретение.

ПРЕДСТАВЛЕНИЕ ПЕРЕЧНЯ ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЕЙ В ТЕКСТОВОМ ФАЙЛЕ ASCII

Содержание нижеследующего представленного текстового файла ASCII включено в данный документ посредством ссылки во всей своей полноте: машиночитаемая форма (CRF) перечня последовательностей (название файла: 183952027041SEQLIST.txt, дата составления: 19 октября 2016 г., размер: 1064 КБ).

ОБЛАСТЬ ТЕХНИКИ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Настоящее изобретение относится к триспецифическим и/или тривалентным связывающим белкам, содержащим четыре полипептидные цепи, которые образуют три антигенсвязывающих участка, которые специфически связывают один или несколько целевых белков HIV, где первая пара полипептидов, образующих связывающий белок, содержит два вариабельных домена, характеризующихся перекрестной ориентацией, и где вторая пара полипептидов, образующих связывающий белок, содержит один вариабельный домен. Настоящее изобретение также относится к способам получения

триспецифических и/или тривалентных связывающих белков и вариантам применения таких связывающих белков для лечения и/или предупреждения инфекции, вызываемой HIV/СПИД.

УРОВЕНЬ ТЕХНИКИ

Одной из проблем при лечении инфекции, вызываемой HIV/СПИД с помощью нейтрализующих антител является потенциальное заражение после вакцинации вследствие высокой частоты мутаций вирусов HIV-1. Кроме того, вирусные проявления на ранних неделях после переноса HIV-1 закладывают основу пожизненной хронической инфекции, которая не лечится доступными в настоящее время комбинированными средствами для антиретровирусной терапии (cART). Это происходит, по меньшей мере отчасти, вследствие раннего образования резервуаров вирусов, в том числе клеток, инфицированных латентной формой, которые продолжают существовать вопреки cART, что приводит к рецидиву инфекции при прерывании лечения. Новые открытые нейтрализующие антитела к HIV-1 с повышенным спектром действия и специфической активностью могут обеспечить больше вариантов для лечения и предупреждения инфекции, вызываемой HIV/СПИД; однако заражение после вакцинации остается основной проблемой в данной области.

КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

В одном варианте осуществления настоящего изобретения предусмотрен связывающий белок, содержащий четыре полипептидные цепи, которые образуют три антигенсвязывающих участка, которые специфически связывают один или несколько целевых белков HIV, где первая полипептидная цепь содержит структуру, представленную формулой:

V_{L2}-L_1-V_{L1}-L_2-C_L [I];

вторая полипептидная цепь содержит структуру, представленную формулой:

V_{H1}-L_3-V_{H2}-L_4-C_{H1} [II];

третья полипептидная цепь содержит структуру, представленную формулой:

V_{H3}-C_{H1} [III];

и четвертая полипептидная цепь содержит структуру, представленную формулой:

V_{L3}-C_L [IV];

где

V_{L1} представляет собой первый вариабельный домен легкой цепи иммуноглобулина;

V_{L2} представляет собой второй вариабельный домен легкой цепи иммуноглобулина;

V_{L3} представляет собой третий вариабельный домен легкой цепи иммуноглобулина;

V_{H1} представляет собой первый вариабельный домен тяжелой цепи иммуноглобулина;

V_{H2} представляет собой второй вариабельный домен тяжелой цепи иммуноглобулина;

V_{H3} представляет собой третий вариабельный домен тяжелой цепи иммуноглобулина;

C_L представляет собой константный домен легкой цепи иммуноглобулина;

C_{H1} представляет собой константный домен C_{H1} тяжелой цепи иммуноглобулина; и

L_1, L_2, L_3 и L_4 представляют собой аминокислотные линкеры;

и где полипептид формулы I и полипептид формулы II образуют перекрестно расположенную пару легкая цепь-тяжелая цепь.

В некоторых вариантах осуществления вторая полипептидная цепь дополнительно содержит Fc-область, связанную с C_{H1}, при этом Fc-область содержит шарнирную область иммуноглобулина и константные домены C_{H2} и C_{H3} тяжелой цепи иммуноглобулина. В некоторых вариантах осуществления третья полипептидная цепь дополнительно содержит Fc-область, связанную с C_{H1}, при этом Fc-область содержит шарнирную область иммуноглобулина и константные домены C_{H2} и C_{H3} тяжелой цепи иммуноглобулина. В некоторых вариантах осуществления вторая полипептидная цепь дополнительно содержит первую Fc-область, связанную с C_{H1}, при этом первая Fc-область содержит шарнирную область иммуноглобулина и константные домены C_{H2} и C_{H3} тяжелой цепи иммуноглобулина, где первая Fc-область содержит аминокислотные замены в положениях, соответствующих положениям 354 и 366 IgG1 человека в соответствии с EU-индексом, где аминокислотные замены

представляют собой S354C и T366W; и где третья полипептидная цепь дополнительно содержит вторую Fc-область, связанную с C_{H1}, при этом вторая Fc-область содержит шарнирную область иммуноглобулина и константные домены C_{H2} и C_{H3} тяжелой цепи иммуноглобулина, где вторая Fc-область содержит аминокислотные замены в положениях, соответствующих положениям 349, 366, 368 и 407 IgG1 человека в соответствии с EU-индексом, где аминокислотные замены представляют собой Y349C, T366S, L368A и Y407V. В некоторых вариантах осуществления вторая полипептидная цепь дополнительно содержит первую Fc-область, связанную с C_{H1}, при этом первая Fc-область содержит шарнирную область иммуноглобулина и константные домены C_{H2} и C_{H3} тяжелой цепи иммуноглобулина, где первая Fc-область содержит аминокислотные замены в положениях, соответствующих положениям 349, 366, 368 и 407 IgG1 человека в соответствии с EU-индексом, где аминокислотные замены представляют собой Y349C, T366S, L368A и Y407V; и где третья полипептидная цепь дополнительно содержит вторую Fc-область, связанную с C_{H1}, при этом вторая Fc-область содержит шарнирную область иммуноглобулина и константные домены C_{H2} и C_{H3} тяжелой цепи иммуноглобулина, где вторая Fc-область содержит аминокислотные замены в положениях, соответствующих положениям 354 и 366 IgG1 человека в соответствии с EU-индексом, где аминокислотные замены представляют собой S354C и T366W. В некоторых вариантах осуществления вторая полипептидная цепь дополнительно содержит первую Fc-область, связанную с C_{H1}, при этом первая Fc-область содержит шарнирную область иммуноглобулина и константные домены C_{H2} и C_{H3} тяжелой цепи иммуноглобулина, и где третья полипептидная цепь дополнительно содержит вторую Fc-область, связанную с C_{H1}, при этом вторая Fc-область содержит шарнирную область иммуноглобулина и константные домены C_{H2} и C_{H3} тяжелой цепи иммуноглобулина; где первая и вторая Fc-области содержат аминокислотные замены в положениях, соответствующих положениям 428 и 434 IgG1 человека в соответствии с EU-индексом, где аминокислотные замены представляют собой M428L и N434S.

В одном варианте осуществления настоящего изобретения

предусмотрен связывающий белок, содержащий четыре полипептидные цепи, которые образуют три антигенсвязывающих участка, которые специфически связывают один или несколько целевых белков HIV, где первая полипептидная цепь содержит структуру, представленную формулой:

V_{L2}-L_1-V_{L1}-L_2-C_L [I];

и вторая полипептидная цепь содержит структуру, представленную формулой:

V_{H1}-L_3-V_{H2}-L_4-C_{H1}-шарнир-C_{H2}-C_{H3} [II];

и третья полипептидная цепь содержит структуру, представленную формулой:

V_{H3}-C_{H1}-шарнир-C_{H2}-C_{H3} [III];

и четвертая полипептидная цепь содержит структуру, представленную формулой:

V_{L3}-C_L [IV];

где

V_{L1} представляет собой первый вариабельный домен легкой цепи иммуноглобулина;

V_{L2} представляет собой второй вариабельный домен легкой цепи иммуноглобулина;

V_{L3} представляет собой третий вариабельный домен легкой цепи иммуноглобулина;

V_{H1} представляет собой первый вариабельный домен тяжелой цепи иммуноглобулина;

V_{H2} представляет собой второй вариабельный домен тяжелой цепи иммуноглобулина;

V_{H3} представляет собой третий вариабельный домен тяжелой цепи иммуноглобулина;

C_L представляет собой константный домен легкой цепи иммуноглобулина;

C_{H1} представляет собой константный домен C_{H1} тяжелой цепи иммуноглобулина;

C_{H2} представляет собой константный домен C_{H2} тяжелой цепи иммуноглобулина;

C_{H3} представляет собой константный домен C_{H3} тяжелой цепи иммуноглобулина;

шарнир представляет собой шарнирную область иммуноглобулина, соединяющую домены C_{H1} и C_{H2}; и

L_1, L_2, L_3 и L_4 представляют собой аминокислотные линкеры;

и где полипептид формулы I и полипептид формулы II образуют перекрестно расположенную пару легкая цепь-тяжелая цепь.

В некоторых вариантах осуществления домен C_{H3} второй полипептидной цепи содержит аминокислотные замены в положениях, соответствующих положениям 354 и 366 IgG1 человека в соответствии с EU-индексом, где аминокислотные замены представляют собой S354C и T366W; и где домен C_{H3} третьей полипептидной цепи содержит аминокислотные замены в положениях, соответствующих положениям 349, 366, 368 и 407 IgG1 человека в соответствии с EU-индексом, где аминокислотные замены представляют собой Y349C, T366S, L368A и Y407V. В некоторых вариантах осуществления домен C_{H3} второй полипептидной цепи содержит аминокислотные замены в положениях, соответствующих положениям 349, 366, 368 и 407 IgG1 человека в соответствии с EU-индексом, где аминокислотные замены представляют собой Y349C, T366S, L368A и Y407V; и где домен C_{H3} третьей полипептидной цепи содержит аминокислотные замены в положениях, соответствующих положениям 354 и 366 IgG1 человека в соответствии с EU-индексом, где аминокислотные замены представляют собой S354C и T366W. В некоторых вариантах осуществления домены C_{H3} как второй, так и третьей полипептидных цепей содержат аминокислотные замены в положениях, соответствующих положениям 428 и 434 IgG1 человека в соответствии с EU-индексом, где аминокислотные замены представляют собой M428L и N434S.

В некоторых вариантах осуществления один или несколько целевых белков HIV выбраны из группы, состоящей из гликопротеина 120, гликопротеина 41 и гликопротеина 160. В некоторых вариантах осуществления связывающий белок является триспецифическим и способен специфически связывать три различных эпитопа на одном целевом белке HIV. В некоторых вариантах осуществления связывающий белок является триспецифическим и способен специфически связывать два различных эпитопа на первом целевом белке HIV и один эпитоп на втором целевом белке HIV, где первый

и второй целевые белки HIV являются различными. В некоторых вариантах осуществления связывающий белок является триспецифическим и способен специфически связывать три различных антигена-мишени. В некоторых вариантах осуществления связывающий белок способен ингибировать функцию одного или нескольких целевых белков HIV. В некоторых вариантах осуществления V_{L1} содержит CDR-L1, CDR-L2 и CDR-L3, содержащие последовательность, изложенную в SEQ ID NO: 266, 267 и 268 соответственно; последовательность, изложенную в SEQ ID NO: 269, 270 и 271 соответственно; последовательность, изложенную в SEQ ID NO: 500, 501 и 274 соответственно; последовательность, изложенную в SEQ ID NO: 275, 276 и 277 соответственно; последовательность, изложенную в SEQ ID NO: 281, 282 и 283 соответственно; или последовательность, изложенную в SEQ ID NO: 278, 279 и 280 соответственно. В некоторых вариантах осуществления V_{L1} содержит CDR-L1, CDR-L2 и CDR-L3 вариабельного домена легкой цепи, содержащего последовательность, выбранную из группы, состоящей из SEQ ID NO: 512, 513, 514, 515, 516, 517, 518, 519, 520 и 521. В некоторых вариантах осуществления V_{L1} предусматривает вариабельный домен легкой цепи, содержащий последовательность, выбранную из группы, состоящей из SEQ ID NO: 512, 513, 514, 515, 516, 517, 518, 519, 520 и 521. В некоторых вариантах осуществления V_{L2} содержит CDR-L1, CDR-L2 и CDR-L3, содержащие последовательность, изложенную в SEQ ID NO: 266, 267 и 268 соответственно; последовательность, изложенную в SEQ ID NO: 269, 270 и 271 соответственно; последовательность, изложенную в SEQ ID NO: 500, 501 и 274 соответственно; последовательность, изложенную в SEQ ID NO: 275, 276 и 277 соответственно; последовательность, изложенную в SEQ ID NO: 281, 282 и 283 соответственно; или последовательность, изложенную в SEQ ID NO: 278, 279 и 280 соответственно. В некоторых вариантах осуществления V_{L2} содержит CDR-L1, CDR-L2 и CDR-L3 вариабельного домена легкой цепи, содержащего последовательность, выбранную из группы, состоящей из SEQ ID NO: 512, 513, 514, 515, 516, 517, 518, 519, 520 и 521. В некоторых вариантах осуществления V_{L2} предусматривает вариабельный домен легкой цепи, содержащий

последовательность, выбранную из группы, состоящей из SEQ ID NO: 512, 513, 514, 515, 516, 517, 518, 519, 520 и 521. В некоторых вариантах осуществления V_{L3} содержит CDR-L1, CDR-L2 и CDR-L3, содержащие последовательность, изложенную в SEQ ID NO: 266, 267 и 268 соответственно; последовательность, изложенную в SEQ ID NO: 269, 270 и 271 соответственно; последовательность, изложенную в SEQ ID NO: 500, 501 и 274 соответственно; последовательность, изложенную в SEQ ID NO: 275, 276 и 277 соответственно; последовательность, изложенную в SEQ ID NO: 281, 282 и 283 соответственно; или последовательность, изложенную в SEQ ID NO: 278, 279 и 280 соответственно. В некоторых вариантах осуществления V_{L3} содержит CDR-L1, CDR-L2 и CDR-L3 вариабельного домена легкой цепи, содержащего последовательность, выбранную из группы, состоящей из SEQ ID NO: 512, 513, 514, 515, 516, 517, 518, 519, 520 и 521. В некоторых вариантах осуществления V_{L3} предусматривает вариабельный домен легкой цепи, содержащий последовательность, выбранную из группы, состоящей из SEQ ID NO: 512, 513, 514, 515, 516, 517, 518, 519, 520 и 521. В некоторых вариантах осуществления V_{H1} содержит CDR-H1, CDR-H2 и CDR-H3, содержащие последовательность, изложенную в SEQ ID NO: 248, 497 и 250 соответственно; последовательность, изложенную в SEQ ID NO: 251, 252 и 253 соответственно; последовательность, изложенную в SEQ ID NO: 254, 255 и 256 соответственно; последовательность, изложенную в SEQ ID NO: 254, 255 и 498 соответственно; последовательность, изложенную в SEQ ID NO: 257, 258 и 259 соответственно; последовательность, изложенную в SEQ ID NO: 263, 264 и 265 соответственно; или последовательность, изложенную в SEQ ID NO: 499, 261 и 262 соответственно. В некоторых вариантах осуществления V_{H1} содержит CDR-H1, CDR-H2 и CDR-H3 вариабельного домена тяжелой цепи, содержащего последовательность, выбранную из группы, состоящей из SEQ ID NO: 502, 503, 504, 505, 506, 507 и 508. В некоторых вариантах осуществления V_{H1} предусматривает вариабельный домен тяжелой цепи, содержащий последовательность, выбранную из группы, состоящей из SEQ ID NO: 502, 503, 504, 505, 506, 507 и 508. В некоторых вариантах осуществления V_{H2} содержит CDR-H1, CDR-H2 и

CDR-H3, содержащие последовательность, изложенную в SEQ ID NO: 248, 497 и 250 соответственно; последовательность, изложенную в SEQ ID NO: 251, 252 и 253 соответственно; последовательность, изложенную в SEQ ID NO: 254, 255 и 256 соответственно; последовательность, изложенную в SEQ ID NO: 254, 255 и 498 соответственно; последовательность, изложенную в SEQ ID NO: 257, 258 и 259 соответственно; последовательность, изложенную в SEQ ID NO: 263, 264 и 265 соответственно; или последовательность, изложенную в SEQ ID NO: 499, 261 и 262 соответственно. В некоторых вариантах осуществления V_{H2} содержит CDR-H1, CDR-H2 и CDR-H3 вариабельного домена тяжелой цепи, содержащего последовательность, выбранную из группы, состоящей из SEQ ID NO: 502, 503, 504, 505, 506, 507 и 508. В некоторых вариантах осуществления V_{H2} предусматривает вариабельный домен тяжелой цепи, содержащий последовательность, выбранную из группы, состоящей из SEQ ID NO: 502, 503, 504, 505, 506, 507 и 508. В некоторых вариантах осуществления V_{H3} содержит CDR-H1, CDR-H2 и CDR-H3, содержащие последовательность, изложенную в SEQ ID NO: 248, 497 и 250 соответственно; последовательность, изложенную в SEQ ID NO: 251, 252 и 253 соответственно; последовательность, изложенную в SEQ ID NO: 254, 255 и 256 соответственно; последовательность, изложенную в SEQ ID NO: 254, 255 и 498 соответственно; последовательность, изложенную в SEQ ID NO: 257, 258 и 259 соответственно; последовательность, изложенную в SEQ ID NO: 263, 264 и 265 соответственно; или последовательность, изложенную в SEQ ID NO: 499, 261 и 262 соответственно. В некоторых вариантах осуществления V_{H3} содержит CDR-H1, CDR-H2 и CDR-H3 вариабельного домена тяжелой цепи, содержащего последовательность, выбранную из группы, состоящей из SEQ ID NO: 502, 503, 504, 505, 506, 507 и 508. В некоторых вариантах осуществления V_{H3} предусматривает вариабельный домен тяжелой цепи, содержащий последовательность, выбранную из группы, состоящей из SEQ ID NO: 502, 503, 504, 505, 506, 507 и 508. В некоторых вариантах осуществления V_{L1} содержит CDR-L1, содержащую последовательность под SEQ ID NO: 500, CDR-L2, содержащую последовательность под SEQ ID NO: 501, и CDR-L3, содержащую

последовательность под SEQ ID NO: 274; V_{L2} содержит CDR-L1, содержащую последовательность под SEQ ID NO: 275, CDR-L2, содержащую последовательность под SEQ ID NO: 276, и CDR-L3, содержащую последовательность под SEQ ID NO: 277; V_{L3} содержит CDR-L1, содержащую последовательность под SEQ ID NO: 266, CDR-L2, содержащую последовательность под SEQ ID NO: 267, и CDR-L3, содержащую последовательность под SEQ ID NO: 268; V_{H1} содержит CDR-H1, содержащую последовательность под SEQ ID NO: 254, CDR-H2, содержащую последовательность под SEQ ID NO: 255, и CDR-H3, содержащую последовательность под SEQ ID NO: 256; V_{H2} содержит CDR-H1, содержащую последовательность под SEQ ID NO: 257, CDR-H2, содержащую последовательность под SEQ ID NO: 258, и CDR-H3, содержащую последовательность под SEQ ID NO: 259; и V_{H3} содержит CDR-H1, содержащую последовательность под SEQ ID NO: 248, CDR-H2, содержащую последовательность под SEQ ID NO: 497, и CDR-H3, содержащую последовательность под SEQ ID NO: 250. В некоторых вариантах осуществления V_{L1} содержит CDR-L1, CDR-L2 и CDR-L3 вариабельного домена легкой цепи, содержащего последовательность вариабельного домена легкой цепи под SEQ ID NO: 518; V_{L2} содержит CDR-L1, CDR-L2 и CDR-L3 вариабельного домена легкой цепи, содержащего последовательность вариабельного домена легкой цепи под SEQ ID NO: 519; V_{L3} содержит CDR-L1, CDR-L2 и CDR-L3 вариабельного домена легкой цепи, содержащего последовательность вариабельного домена легкой цепи под SEQ ID NO: 512; V_{H1} содержит CDR-H1, CDR-H2 и CDR-H3 вариабельного домена тяжелой цепи, содержащего последовательность вариабельного домена тяжелой цепи под SEQ ID NO: 504; V_{H2} содержит CDR-H1, CDR-H2 и CDR-H3 вариабельного домена тяжелой цепи, содержащего последовательность вариабельного домена тяжелой цепи под SEQ ID NO: 506; и V_{H3} содержит CDR-H1, CDR-H2 и CDR-H3 вариабельного домена тяжелой цепи, содержащего последовательность вариабельного домена тяжелой цепи под SEQ ID NO: 502. В некоторых вариантах осуществления V_{L1} предусматривает вариабельный домен легкой цепи, содержащий последовательность под SEQ ID NO: 518; V_{L2} предусматривает вариабельный домен легкой цепи, содержащий последовательность под SEQ ID NO: 519; V_{L3}

предусматривает вариабельный домен легкой цепи, содержащий последовательность под SEQ ID NO: 512; V_{H1} предусматривает вариабельный домен тяжелой цепи, содержащий последовательность под SEQ ID NO: 504; V_{H2} предусматривает вариабельный домен тяжелой цепи, содержащий последовательность под SEQ ID NO: 506; и V_{H3} предусматривает вариабельный домен тяжелой цепи, содержащий последовательность под SEQ ID NO: 502. В некоторых вариантах осуществления V_{L1} содержит CDR-L1, содержащую последовательность под SEQ ID NO: 500, CDR-L2, содержащую последовательность под SEQ ID NO: 501, и CDR-L3, содержащую последовательность под SEQ ID NO: 274; V_{L2} содержит CDR-L1, содержащую последовательность под SEQ ID NO: 275, CDR-L2, содержащую последовательность под SEQ ID NO: 276, и CDR-L3, содержащую последовательность под SEQ ID NO: 277; V_{L3} содержит CDR-L1, содержащую последовательность под SEQ ID NO: 269, CDR-L2, содержащую последовательность под SEQ ID NO: 270, и CDR-L3, содержащую последовательность под SEQ ID NO: 271; V_{H1} содержит CDR-H1, содержащую последовательность под SEQ ID NO: 254, CDR-H2, содержащую последовательность под SEQ ID NO: 255, и CDR-H3, содержащую последовательность под SEQ ID NO: 256; V_{H2} содержит CDR-H1, содержащую последовательность под SEQ ID NO: 257, CDR-H2, содержащую последовательность под SEQ ID NO: 258, и CDR-H3, содержащую последовательность под SEQ ID NO: 259; и V_{H3} содержит CDR-H1, содержащую последовательность под SEQ ID NO: 251, CDR-H2, содержащую последовательность под SEQ ID NO: 252, и CDR-H3, содержащую последовательность под SEQ ID NO: 253. В некоторых вариантах осуществления V_{L1} содержит CDR-L1, CDR-L2 и CDR-L3 вариабельного домена легкой цепи, содержащего последовательность вариабельного домена легкой цепи под SEQ ID NO: 518; V_{L2} содержит CDR-L1, CDR-L2 и CDR-L3 вариабельного домена легкой цепи, содержащего последовательность вариабельного домена легкой цепи под SEQ ID NO: 519; V_{L3} содержит CDR-L1, CDR-L2 и CDR-L3 вариабельного домена легкой цепи, содержащего последовательность вариабельного домена легкой цепи под SEQ ID NO: 513; V_{H1} содержит CDR-H1, CDR-H2 и CDR-H3 вариабельного домена тяжелой цепи, содержащего последовательность вариабельного домена тяжелой цепи под SEQ ID

NO: 504; V_{H2} содержит CDR-H1, CDR-H2 и CDR-H3 вариабельного домена тяжелой цепи, содержащего последовательность вариабельного домена тяжелой цепи под SEQ ID NO: 506; и V_{H3} содержит CDR-H1, CDR-H2 и CDR-H3 вариабельного домена тяжелой цепи, содержащего последовательность вариабельного домена тяжелой цепи под SEQ ID NO: 503. В некоторых вариантах осуществления V_{L1} предусматривает вариабельный домен легкой цепи, содержащий последовательность под SEQ ID NO: 518; V_{L2} предусматривает вариабельный домен легкой цепи, содержащий последовательность под SEQ ID NO: 519; V_{L3} предусматривает вариабельный домен легкой цепи, содержащий последовательность под SEQ ID NO: 513; V_{H1} предусматривает вариабельный домен тяжелой цепи, содержащий последовательность под SEQ ID NO: 504; V_{H2} предусматривает вариабельный домен тяжелой цепи, содержащий последовательность под SEQ ID NO: 506; и V_{H3} предусматривает вариабельный домен тяжелой цепи, содержащий последовательность под SEQ ID NO: 503. В некоторых вариантах осуществления V_{L1} содержит CDR-L1, содержащую последовательность под SEQ ID NO: 275, CDR-L2, содержащую последовательность под SEQ ID NO: 276, и CDR-L3, содержащую последовательность под SEQ ID NO: 277; V_{L2} содержит CDR-L1, содержащую последовательность под SEQ ID NO: 500, CDR-L2, содержащую последовательность под SEQ ID NO: 501, и CDR-L3, содержащую последовательность под SEQ ID NO: 274; V_{L3} содержит CDR-L1, содержащую последовательность под SEQ ID NO: 269, CDR-L2, содержащую последовательность под SEQ ID NO: 270, и CDR-L3, содержащую последовательность под SEQ ID NO: 271; V_{H1} содержит CDR-H1, содержащую последовательность под SEQ ID NO: 257, CDR-H2, содержащую последовательность под SEQ ID NO: 258, и CDR-H3, содержащую последовательность под SEQ ID NO: 259; V_{H2} содержит CDR-H1, содержащую последовательность под SEQ ID NO: 254, CDR-H2, содержащую последовательность под SEQ ID NO: 255, и CDR-H3, содержащую последовательность под SEQ ID NO: 256; и V_{H3} содержит CDR-H1, содержащую последовательность под SEQ ID NO: 251, CDR-H2, содержащую последовательность под SEQ ID NO: 252, и CDR-H3, содержащую последовательность под SEQ ID NO: 253. В некоторых вариантах осуществления V_{L1} содержит CDR-L1, CDR-L2 и

CDR-L3 вариабельного домена легкой цепи, содержащего последовательность вариабельного домена легкой цепи под SEQ ID NO: 519; V_{L2} содержит CDR-L1, CDR-L2 и CDR-L3 вариабельного домена легкой цепи, содержащего последовательность вариабельного домена легкой цепи под SEQ ID NO: 518; V_{L3} содержит CDR-L1, CDR-L2 и CDR-L3 вариабельного домена легкой цепи, содержащего последовательность вариабельного домена легкой цепи под SEQ ID NO: 513; V_{H1} содержит CDR-H1, CDR-H2 и CDR-H3 вариабельного домена тяжелой цепи, содержащего последовательность вариабельного домена тяжелой цепи под SEQ ID NO: 506; V_{H2} содержит CDR-H1, CDR-H2 и CDR-H3 вариабельного домена тяжелой цепи, содержащего последовательность вариабельного домена тяжелой цепи под SEQ ID NO: 504; и V_{H3} содержит CDR-H1, CDR-H2 и CDR-H3 вариабельного домена тяжелой цепи, содержащего последовательность вариабельного домена тяжелой цепи под SEQ ID NO: 503. В некоторых вариантах осуществления V_{L1} предусматривает вариабельный домен легкой цепи, содержащий последовательность под SEQ ID NO: 519; V_{L2} предусматривает вариабельный домен легкой цепи, содержащий последовательность под SEQ ID NO: 518; V_{L3} предусматривает вариабельный домен легкой цепи, содержащий последовательность под SEQ ID NO: 513; V_{H1} предусматривает вариабельный домен тяжелой цепи, содержащий последовательность под SEQ ID NO: 506; V_{H2} предусматривает вариабельный домен тяжелой цепи, содержащий последовательность под SEQ ID NO: 504; и V_{H3} предусматривает вариабельный домен тяжелой цепи, содержащий последовательность под SEQ ID NO: 503. В некоторых вариантах осуществления длина по меньшей мере одного из L_1, L_2, L_3 или L_4 независимо составляет 0 аминокислот. В некоторых вариантах осуществления длина каждого из L_1, L_2, L_3 или L_4 независимо составляет по меньшей мере одну аминокислоту. В некоторых вариантах осуществления L_1 содержит Asp-Lys-Thr-His-Thr (SEQ ID NO: 525).

В одном варианте осуществления настоящего изобретения предусмотрен связывающий белок, содержащий четыре полипептидные цепи, которые образуют три антигенсвязывающих участка, где первая полипептидная цепь содержит структуру, представленную

формулой:

V_{L2}-L_1-V_{L1}-L_2-C_L [I];

и вторая полипептидная цепь содержит структуру, представленную формулой:

V_{H1}-L_3-V_{H2}-L_4-C_{H1} [II];

и третья полипептидная цепь содержит структуру, представленную формулой:

V_{H3}-C_{H1} [III];

и четвертая полипептидная цепь содержит структуру, представленную формулой:

V_{L3}-C_L [IV];

где

V_{L1} представляет собой первый вариабельный домен легкой цепи иммуноглобулина;

V_{L2} представляет собой второй вариабельный домен легкой цепи иммуноглобулина;

V_{L3} представляет собой третий вариабельный домен легкой цепи иммуноглобулина;

V_{H1} представляет собой первый вариабельный домен тяжелой цепи иммуноглобулина;

V_{H2} представляет собой второй вариабельный домен тяжелой цепи иммуноглобулина;

V_{H3} представляет собой третий вариабельный домен тяжелой цепи иммуноглобулина;

C_L представляет собой константный домен легкой цепи иммуноглобулина;

C_{H1} представляет собой константный домен C_{H1} тяжелой цепи иммуноглобулина; и

L_1, L_2, L_3 и L_4 представляют собой аминокислотные линкеры;

где полипептид формулы I и полипептид формулы II образуют перекрестно расположенную пару легкая цепь-тяжелая цепь;

где

(a) каждый из V_{L1}, V_{L2} и V_{L3} независимо представляет собой вариабельный домен, полученный из аминокислотной последовательности, изложенной в любой из SEQ ID NO: 2, 4, 10, 12, 18, 20, 26, 28, 34, 36, 42, 44, 50, 52, 58, 60, 66, 68, 74,

76, 82, 84, 90, 92, 98, 100, 106, 108, 114, 116, 122, 124, 130, 132, 138, 140, 146, 148, 154, 156, 162, 164, 170, 172, 178, 180, 186, 188, 194, 196, 202, 204, 210, 212, 218, 220, 226, 228, 233, 235, 241, 243; или

(b) каждый из V_{L1}, V_{L2} и V_{L3} независимо содержит определяющие комплементарность области вариабельного домена легкой цепи, содержащего аминокислотную последовательность, изложенную в любой из SEQ ID NO: 266-283; и

где

(a) каждый из V_{H1}, V_{H2} и V_{H3} независимо представляет собой вариабельный домен, полученный из аминокислотной последовательности, изложенной в любой из SEQ ID NO: 1, 3, 9, 11, 17, 10, 25, 27, 33, 35, 41, 43, 49, 51, 57, 59, 65, 67, 73, 75, 81, 83, 89, 91, 97, 99, 105, 107, 113, 115, 121, 123, 129, 131, 137, 139, 145, 147, 153, 155, 161, 163, 169, 171, 177, 179, 185, 187, 193, 195, 201, 203, 209, 211, 217, 219, 225, 227, 232, 234, 240, 242; или

(b) каждый из V_{H1}, V_{H2} и V_{H3} независимо содержит определяющие комплементарность области вариабельного домена тяжелой цепи, содержащего аминокислотную последовательность, изложенную в любой из SEQ ID NO: 248-265.

В некоторых вариантах осуществления вторая полипептидная цепь дополнительно содержит Fc-область, связанную с C_{H1}, при этом Fc-область содержит шарнирную область иммуноглобулина и константные домены C_{H2} и C_{H3} тяжелой цепи иммуноглобулина. В некоторых вариантах осуществления третья полипептидная цепь дополнительно содержит Fc-область, связанную с C_{H1}, при этом Fc-область содержит шарнирную область иммуноглобулина и константные домены C_{H2} и C_{H3} тяжелой цепи иммуноглобулина. В некоторых вариантах осуществления вторая полипептидная цепь дополнительно содержит первую Fc-область, связанную с C_{H1}, при этом первая Fc-область содержит шарнирную область иммуноглобулина и константные домены C_{H2} и C_{H3} тяжелой цепи иммуноглобулина, где первая Fc-область содержит аминокислотные замены в положениях, соответствующих положениям 354 и 366 IgG1 человека в соответствии с EU-индексом, где аминокислотные замены

представляют собой S354C и T366W; и где третья полипептидная цепь дополнительно содержит вторую Fc-область, связанную с C_{H1}, при этом вторая Fc-область содержит шарнирную область иммуноглобулина и константные домены C_{H2} и C_{H3} тяжелой цепи иммуноглобулина, где вторая Fc-область содержит аминокислотные замены в положениях, соответствующих положениям 349, 366, 368 и 407 IgG1 человека в соответствии с EU-индексом, где аминокислотные замены представляют собой Y349C, T366S, L368A и Y407V. В некоторых вариантах осуществления вторая полипептидная цепь дополнительно содержит первую Fc-область, связанную с C_{H1}, при этом первая Fc-область содержит шарнирную область иммуноглобулина и константные домены C_{H2} и C_{H3} тяжелой цепи иммуноглобулина, где первая Fc-область содержит аминокислотные замены в положениях, соответствующих положениям 349, 366, 368 и 407 IgG1 человека в соответствии с EU-индексом, где аминокислотные замены представляют собой Y349C, T366S, L368A и Y407V; и где третья полипептидная цепь дополнительно содержит вторую Fc-область, связанную с C_{H1}, при этом вторая Fc-область содержит шарнирную область иммуноглобулина и константные домены C_{H2} и C_{H3} тяжелой цепи иммуноглобулина, где вторая Fc-область содержит аминокислотные замены в положениях, соответствующих положениям 354 и 366 IgG1 человека в соответствии с EU-индексом, где аминокислотные замены представляют собой S354C и T366W. В некоторых вариантах осуществления вторая полипептидная цепь дополнительно содержит первую Fc-область, связанную с C_{H1}, при этом первая Fc-область содержит шарнирную область иммуноглобулина и константные домены C_{H2} и C_{H3} тяжелой цепи иммуноглобулина, и где третья полипептидная цепь дополнительно содержит вторую Fc-область, связанную с C_{H1}, при этом вторая Fc-область содержит шарнирную область иммуноглобулина и константные домены C_{H2} и C_{H3} тяжелой цепи иммуноглобулина; где первая и вторая Fc-области содержат аминокислотные замены в положениях, соответствующих положениям 428 и 434 IgG1 человека в соответствии с EU-индексом, где аминокислотные замены представляют собой M428L и N434S.

В одном варианте осуществления настоящего изобретения

предусмотрен связывающий белок, содержащий четыре полипептидные цепи, которые образуют три антигенсвязывающих участка, где первая полипептидная цепь содержит структуру, представленную формулой:

V_{L2}-L_1-V_{L1}-L_2-C_L [I];

и вторая полипептидная цепь содержит структуру, представленную формулой:

V_{H1}-L_3-V_{H2}-L_4-C_{H1}-шарнир-C_{H2}-C_{H3} [II];

и третья полипептидная цепь содержит структуру, представленную формулой:

V_{H3}-C_{H1}-шарнир-C_{H2}-C_{H3} [III];

и четвертая полипептидная цепь содержит структуру, представленную формулой:

V_{L3}-C_L [IV];

где

V_{L1} представляет собой первый вариабельный домен легкой цепи иммуноглобулина;

V_{L2} представляет собой второй вариабельный домен легкой цепи иммуноглобулина;

V_{L3} представляет собой третий вариабельный домен легкой цепи иммуноглобулина;

V_{H1} представляет собой первый вариабельный домен тяжелой цепи иммуноглобулина;

V_{H2} представляет собой второй вариабельный домен тяжелой цепи иммуноглобулина;

V_{H3} представляет собой третий вариабельный домен тяжелой цепи иммуноглобулина;

C_L представляет собой константный домен легкой цепи иммуноглобулина;

C_{H1} представляет собой константный домен C_{H1} тяжелой цепи иммуноглобулина;

C_{H2} представляет собой константный домен C_{H2} тяжелой цепи иммуноглобулина;

C_{H3} представляет собой константный домен C_{H3} тяжелой цепи иммуноглобулина;

шарнир представляет собой шарнирную область

иммуноглобулина, соединяющую домены C_{H1} и C_{H2}; и

L_1, L_2, L_3 и L_4 представляют собой аминокислотные линкеры;

где полипептид формулы I и полипептид формулы II образуют перекрестно расположенную пару легкая цепь-тяжелая цепь;

где

(a) каждый из V_{L1}, V_{L2} и V_{L3} независимо представляет собой вариабельный домен, полученный из аминокислотной последовательности, изложенной в любой из SEQ ID NO: 2, 4, 10, 12, 18, 20, 26, 28, 34, 36, 42, 44, 50, 52, 58, 60, 66, 68, 74, 76, 82, 84, 90, 92, 98, 100, 106, 108, 114, 116, 122, 124, 130, 132, 138, 140, 146, 148, 154, 156, 162, 164, 170, 172, 178, 180, 186, 188, 194, 196, 202, 204, 210, 212, 218, 220, 226, 228, 233, 235, 241, 243; или

(b) каждый из V_{L1}, V_{L2} и V_{L3} независимо содержит определяющие комплементарность области вариабельного домена легкой цепи, содержащего аминокислотную последовательность, изложенную в любой из SEQ ID NO: 266-283; и

где

(a) каждый из V_{H1}, V_{H2} и V_{H3} независимо представляет собой вариабельный домен, полученный из аминокислотной последовательности, изложенной в любой из SEQ ID NO: 1, 3, 9, 11, 17, 10, 25, 27, 33, 35, 41, 43, 49, 51, 57, 59, 65, 67, 73, 75, 81, 83, 89, 91, 97, 99, 105, 107, 113, 115, 121, 123, 129, 131, 137, 139, 145, 147, 153, 155, 161, 163, 169, 171, 177, 179, 185, 187, 193, 195, 201, 203, 209, 211, 217, 219, 225, 227, 232, 234, 240, 242; или

(b) каждый из V_{H1}, V_{H2} и V_{H3} независимо содержит определяющие комплементарность области вариабельного домена тяжелой цепи, содержащего аминокислотную последовательность, изложенную в любой из SEQ ID NO: 248-265.

В некоторых вариантах осуществления домен C_{H3} второй полипептидной цепи содержит аминокислотные замены в положениях, соответствующих положениям 354 и 366 IgG1 человека в соответствии с EU-индексом, где аминокислотные замены представляют собой S354C и T366W; и где домен C_{H3} третьей полипептидной цепи содержит аминокислотные замены в положениях,

соответствующих положениям 349, 366, 368 и 407 IgG1 человека в соответствии с EU-индексом, где аминокислотные замены представляют собой Y349C, T366S, L368A и Y407V. В некоторых вариантах осуществления домен C_{H3} второй полипептидной цепи содержит аминокислотные замены в положениях, соответствующих положениям 349, 366, 368 и 407 IgG1 человека в соответствии с EU-индексом, где аминокислотные замены представляют собой Y349C, T366S, L368A и Y407V; и где домен C_{H3} третьей полипептидной цепи содержит аминокислотные замены в положениях, соответствующих положениям 354 и 366 IgG1 человека в соответствии с EU-индексом, где аминокислотные замены представляют собой S354C и T366W. В некоторых вариантах осуществления домены C_{H3} как второй, так и третьей полипептидных цепей содержат аминокислотные замены в положениях, соответствующих положениям 428 и 434 IgG1 человека в соответствии с EU-индексом, где аминокислотные замены представляют собой M428L и N434S.

В некоторых вариантах осуществления длина по меньшей мере одного из L_1, L_2, L_3 или L_4 независимо составляет 0 аминокислот. В некоторых вариантах осуществления длина каждого из L_1, L_2, L_3 или L_4 независимо составляет по меньшей мере одну аминокислоту. В некоторых вариантах осуществления L_1 содержит Asp-Lys-Thr-His-Thr (SEQ ID NO: 525).

В одном варианте осуществления настоящего изобретения предусмотрен триспецифический и/или тривалентный связывающий белок, содержащий четыре полипептидные цепи, которые образуют три антигенсвязывающих участка, которые специфически связывают три различных целевых белка HIV, где первая полипептидная цепь имеет структуру, представленную формулой:

V_{L2}-L_1-V_{L1}-L_2-C_L [I];

и вторая полипептидная цепь имеет структуру, представленную формулой:

V_{H1}-L_3-V_{H2}-L_4-C_{H1} [II];

и третья полипептидная цепь имеет структуру, представленную формулой:

V_{H3}-C_{H1} [III];

и четвертая полипептидная цепь имеет структуру,

представленную формулой:

V_{L3}-C_L [IV];

где

V_{L1} представляет собой первый вариабельный домен легкой цепи иммуноглобулина;

V_{L2} представляет собой второй вариабельный домен легкой цепи иммуноглобулина;

V_{L3} представляет собой третий вариабельный домен легкой цепи иммуноглобулина;

V_{H1} представляет собой первый вариабельный домен тяжелой цепи иммуноглобулина;

V_{H2} представляет собой второй вариабельный домен тяжелой цепи иммуноглобулина;

V_{H3} представляет собой третий вариабельный домен тяжелой цепи иммуноглобулина;

C_L представляет собой константный домен легкой цепи иммуноглобулина;

C_{H1} представляет собой константный домен C_{H1} тяжелой цепи иммуноглобулина; и

L_1, L_2, L_3 и L_4 представляют собой аминокислотные линкеры;

и где полипептид формулы I и полипептид формулы II образуют перекрестно расположенную пару легкая цепь-тяжелая цепь.

В одном варианте осуществления настоящего изобретения предусмотрен связывающий белок, содержащий четыре полипептидные цепи, которые образуют три антигенсвязывающих участка, где первая полипептидная цепь имеет структуру, представленную формулой:

V_{L2}-L_1-V_{L1}-L_2-C_L [I];

и вторая полипептидная цепь имеет структуру, представленную формулой:

V_{H1}-L_3-V_{H2}-L_4-C_{H1} [II];

и третья полипептидная цепь имеет структуру, представленную формулой:

V_{H3}-C_{H1} [III];

и четвертая полипептидная цепь имеет структуру, представленную формулой:

V_{L3}-C_L [IV];

где

V_{L1} представляет собой первый вариабельный домен легкой цепи иммуноглобулина;

V_{L2} представляет собой второй вариабельный домен легкой цепи иммуноглобулина;

V_{L3} представляет собой третий вариабельный домен легкой цепи иммуноглобулина;

V_{H1} представляет собой первый вариабельный домен тяжелой цепи иммуноглобулина;

V_{H2} представляет собой второй вариабельный домен тяжелой цепи иммуноглобулина;

V_{H3} представляет собой третий вариабельный домен тяжелой цепи иммуноглобулина;

C_L представляет собой константный домен легкой цепи иммуноглобулина;

C_{H1} представляет собой константный домен C_{H1} тяжелой цепи иммуноглобулина; и

L_1, L_2, L_3 и L_4 представляют собой аминокислотные линкеры;

где полипептид формулы I и полипептид формулы II образуют перекрестно расположенную пару легкая цепь-тяжелая цепь;

где

(a) каждый из V_{L1}, V_{L2} и V_{L3} независимо представляет собой вариабельный домен, полученный из аминокислотной последовательности, изложенной в любой из SEQ ID NO: 2, 4, 10, 12, 18, 20, 26, 28, 34, 36, 42, 44, 50, 52, 58, 60, 66, 68, 74, 76, 82, 84, 90, 92, 98, 100, 106, 108, 114, 116, 122, 124, 130, 132, 138, 140, 146, 148, 154, 156, 162, 164, 170, 172, 178, 180, 186, 188, 194, 196, 202, 204, 210,212, 218, 220, 226, 228, 233, 235, 241, 243; или

(b) каждый из V_{L1}, V_{L2} и V_{L3} независимо содержит определяющие комплементарность области вариабельного домена легкой цепи, содержащего аминокислотную последовательность, изложенную в любой из SEQ ID NO: 266-283; и

где

(a) каждый из V_{H1}, V_{H2} и V_{H3} независимо представляет собой

вариабельный домен, полученный из аминокислотной последовательности, изложенной в любой из SEQ ID NO: 1, 3, 9, 11, 17, 10, 25, 27, 33, 35, 41, 43, 49, 51, 57, 59, 65, 67, 73, 75, 81, 83, 89, 91, 97, 99, 105, 107, 113, 115, 121, 123, 129, 131, 137, 139, 145, 147, 153, 155, 161, 163, 169, 171, 177, 179, 185, 187, 193, 195, 201, 203, 209, 211, 217, 219, 225, 227, 232, 234, 240, 242; или

(b) каждый из V_{H1}, V_{H2} и V_{H3} независимо содержит определяющие комплементарность области вариабельного домена тяжелой цепи, содержащего аминокислотную последовательность, изложенную в любой из SEQ ID NO: 248-265.

В другом варианте осуществления настоящего изобретения предусмотрен связывающий белок, содержащий первую полипептидную цепь, вторую полипептидную цепь, третью полипептидную цепь и четвертую полипептидную цепь, где:

(a) первая полипептидная цепь содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 4 или аминокислотную последовательность, которая по меньшей мере на 95% идентична аминокислотной последовательности под SEQ ID NO: 4; вторая полипептидная цепь содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 3 или аминокислотную последовательность, которая по меньшей мере на 95% идентична аминокислотной последовательности под SEQ ID NO: 3; третья полипептидная цепь содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 1 или аминокислотную последовательность, которая по меньшей мере на 95% идентична аминокислотной последовательности под SEQ ID NO: 1; и четвертая полипептидная цепь содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 2 или аминокислотную последовательность, которая по меньшей мере на 95% идентична аминокислотной последовательности под SEQ ID NO: 2;

(b) первая полипептидная цепь содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 12 или аминокислотную последовательность, которая по меньшей мере на 95% идентична аминокислотной последовательности под SEQ ID NO: 12; вторая полипептидная цепь содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 11 или аминокислотную последовательность, которая

по меньшей мере на 95% идентична аминокислотной последовательности под SEQ ID NO: 11; третья полипептидная цепь содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 9 или аминокислотную последовательность, которая по меньшей мере на 95% идентична аминокислотной последовательности под SEQ ID NO: 9; и четвертая полипептидная цепь содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 10 или аминокислотную последовательность, которая по меньшей мере на 95% идентична аминокислотной последовательности под SEQ ID NO: 10;

(c) первая полипептидная цепь содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 20 или аминокислотную последовательность, которая по меньшей мере на 95% идентична аминокислотной последовательности под SEQ ID NO: 20; вторая полипептидная цепь содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 19 или аминокислотную последовательность, которая по меньшей мере на 95% идентична аминокислотной последовательности под SEQ ID NO: 19; третья полипептидная цепь содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 17 или аминокислотную последовательность, которая по меньшей мере на 95% идентична аминокислотной последовательности под SEQ ID NO: 17; и четвертая полипептидная цепь содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 18 или аминокислотную последовательность, которая по меньшей мере на 95% идентична аминокислотной последовательности под SEQ ID NO: 18;

(d) первая полипептидная цепь содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 28 или аминокислотную последовательность, которая по меньшей мере на 95% идентична аминокислотной последовательности под SEQ ID NO: 28; вторая полипептидная цепь содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 27 или аминокислотную последовательность, которая по меньшей мере на 95% идентична аминокислотной последовательности под SEQ ID NO: 27; третья полипептидная цепь содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 25 или аминокислотную последовательность, которая по меньшей мере на 95% идентична аминокислотной последовательности под SEQ ID NO: 25; и четвертая полипептидная цепь содержит аминокислотную

последовательность под SEQ ID NO: 26 или аминокислотную последовательность, которая по меньшей мере на 95% идентична аминокислотной последовательности под SEQ ID NO: 26;

(e) первая полипептидная цепь содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 36 или аминокислотную последовательность, которая по меньшей мере на 95% идентична аминокислотной последовательности под SEQ ID NO: 36; вторая полипептидная цепь содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 35 или аминокислотную последовательность, которая по меньшей мере на 95% идентична аминокислотной последовательности под SEQ ID NO: 35; третья полипептидная цепь содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 33 или аминокислотную последовательность, которая по меньшей мере на 95% идентична аминокислотной последовательности под SEQ ID NO: 33; и четвертая полипептидная цепь содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 34 или аминокислотную последовательность, которая по меньшей мере на 95% идентична аминокислотной последовательности под SEQ ID NO: 34;

(f) первая полипептидная цепь содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 44 или аминокислотную последовательность, которая по меньшей мере на 95% идентична аминокислотной последовательности под SEQ ID NO: 44; вторая полипептидная цепь содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 43 или аминокислотную последовательность, которая по меньшей мере на 95% идентична аминокислотной последовательности под SEQ ID NO: 43; третья полипептидная цепь содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 41 или аминокислотную последовательность, которая по меньшей мере на 95% идентична аминокислотной последовательности под SEQ ID NO: 41; и четвертая полипептидная цепь содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 42 или аминокислотную последовательность, которая по меньшей мере на 95% идентична аминокислотной последовательности под SEQ ID NO: 42;

(g) первая полипептидная цепь содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 52 или аминокислотную последовательность, которая по меньшей мере на 95% идентична

аминокислотной последовательности под SEQ ID NO: 52; вторая полипептидная цепь содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 51 или аминокислотную последовательность, которая по меньшей мере на 95% идентична аминокислотной последовательности под SEQ ID NO: 51; третья полипептидная цепь содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 49 или аминокислотную последовательность, которая по меньшей мере на 95% идентична аминокислотной последовательности под SEQ ID NO: 49; и четвертая полипептидная цепь содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 50 или аминокислотную последовательность, которая по меньшей мере на 95% идентична аминокислотной последовательности под SEQ ID NO: 50;

(h) первая полипептидная цепь содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 60 или аминокислотную последовательность, которая по меньшей мере на 95% идентична аминокислотной последовательности под SEQ ID NO: 60; вторая полипептидная цепь содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 59 или аминокислотную последовательность, которая по меньшей мере на 95% идентична аминокислотной последовательности под SEQ ID NO: 59; третья полипептидная цепь содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 57 или аминокислотную последовательность, которая по меньшей мере на 95% идентична аминокислотной последовательности под SEQ ID NO: 57; и четвертая полипептидная цепь содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 58 или аминокислотную последовательность, которая по меньшей мере на 95% идентична аминокислотной последовательности под SEQ ID NO: 58;

(i) первая полипептидная цепь содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 68 или аминокислотную последовательность, которая по меньшей мере на 95% идентична аминокислотной последовательности под SEQ ID NO: 68; вторая полипептидная цепь содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 67 или аминокислотную последовательность, которая по меньшей мере на 95% идентична аминокислотной последовательности под SEQ ID NO: 67; третья полипептидная цепь содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 65 или

аминокислотную последовательность, которая по меньшей мере на 95% идентична аминокислотной последовательности под SEQ ID NO: 65; и четвертая полипептидная цепь содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 66 или аминокислотную последовательность, которая по меньшей мере на 95% идентична аминокислотной последовательности под SEQ ID NO: 66;

(j) первая полипептидная цепь содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 76 или аминокислотную последовательность, которая по меньшей мере на 95% идентична аминокислотной последовательности под SEQ ID NO: 76; вторая полипептидная цепь содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 75 или аминокислотную последовательность, которая по меньшей мере на 95% идентична аминокислотной последовательности под SEQ ID NO: 75; третья полипептидная цепь содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 73 или аминокислотную последовательность, которая по меньшей мере на 95% идентична аминокислотной последовательности под SEQ ID NO: 73; и четвертая полипептидная цепь содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 74 или аминокислотную последовательность, которая по меньшей мере на 95% идентична аминокислотной последовательности под SEQ ID NO: 74;

(k) первая полипептидная цепь содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 84 или аминокислотную последовательность, которая по меньшей мере на 95% идентична аминокислотной последовательности под SEQ ID NO: 84; вторая полипептидная цепь содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 83 или аминокислотную последовательность, которая по меньшей мере на 95% идентична аминокислотной последовательности под SEQ ID NO: 83; третья полипептидная цепь содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 81 или аминокислотную последовательность, которая по меньшей мере на 95% идентична аминокислотной последовательности под SEQ ID NO: 81; и четвертая полипептидная цепь содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 82 или аминокислотную последовательность, которая по меньшей мере на 95% идентична аминокислотной последовательности под SEQ ID NO: 82;

(l) первая полипептидная цепь содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 92 или аминокислотную последовательность, которая по меньшей мере на 95% идентична аминокислотной последовательности под SEQ ID NO: 92; вторая полипептидная цепь содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 91 или аминокислотную последовательность, которая по меньшей мере на 95% идентична аминокислотной последовательности под SEQ ID NO: 91; третья полипептидная цепь содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 89 или аминокислотную последовательность, которая по меньшей мере на 95% идентична аминокислотной последовательности под SEQ ID NO: 89; и четвертая полипептидная цепь содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 90 или аминокислотную последовательность, которая по меньшей мере на 95% идентична аминокислотной последовательности под SEQ ID NO: 90;

(m) первая полипептидная цепь содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 100 или аминокислотную последовательность, которая по меньшей мере на 95% идентична аминокислотной последовательности под SEQ ID NO: 100; вторая полипептидная цепь содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 99 или аминокислотную последовательность, которая по меньшей мере на 95% идентична аминокислотной последовательности под SEQ ID NO: 99; третья полипептидная цепь содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 97 или аминокислотную последовательность, которая по меньшей мере на 95% идентична аминокислотной последовательности под SEQ ID NO: 97; и четвертая полипептидная цепь содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 98 или аминокислотную последовательность, которая по меньшей мере на 95% идентична аминокислотной последовательности под SEQ ID NO: 98;

(n) первый полипептид содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 108 или аминокислотную последовательность, которая по меньшей мере на 95% идентична аминокислотной последовательности под SEQ ID NO: 108; вторая полипептидная цепь содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 107 или аминокислотную последовательность,

которая по меньшей мере на 95% идентична аминокислотной последовательности под SEQ ID NO: 107; третья полипептидная цепь содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 105 или аминокислотную последовательность, которая по меньшей мере на 95% идентична аминокислотной последовательности под SEQ ID NO: 105; и четвертая полипептидная цепь содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 106 или аминокислотную последовательность, которая по меньшей мере на 95% идентична аминокислотной последовательности под SEQ ID NO: 106;

(o) первая полипептидная цепь содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 116 или аминокислотную последовательность, которая по меньшей мере на 95% идентична аминокислотной последовательности под SEQ ID NO: 116; вторая полипептидная цепь содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 115 или аминокислотную последовательность, которая по меньшей мере на 95% идентична аминокислотной последовательности под SEQ ID NO: 115; третья полипептидная цепь содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 113 или аминокислотную последовательность, которая по меньшей мере на 95% идентична аминокислотной последовательности под SEQ ID NO: 113; и четвертая полипептидная цепь содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 114 или аминокислотную последовательность, которая по меньшей мере на 95% идентична аминокислотной последовательности под SEQ ID NO: 114;

(p) первая полипептидная цепь содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 124 или аминокислотную последовательность, которая по меньшей мере на 95% идентична аминокислотной последовательности под SEQ ID NO: 124; вторая полипептидная цепь содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 123 или аминокислотную последовательность, которая по меньшей мере на 95% идентична аминокислотной последовательности под SEQ ID NO: 123; третья полипептидная цепь содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 121 или аминокислотную последовательность, которая по меньшей мере на 95% идентична аминокислотной последовательности под SEQ ID NO: 121; и четвертая полипептидная цепь содержит аминокислотную

последовательность под SEQ ID NO: 122 или аминокислотную последовательность, которая по меньшей мере на 95% идентична аминокислотной последовательности под SEQ ID NO: 122;

(q) первая полипептидная цепь содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 132 или аминокислотную последовательность, которая по меньшей мере на 95% идентична аминокислотной последовательности под SEQ ID NO: 132; вторая полипептидная цепь содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 131 или аминокислотную последовательность, которая по меньшей мере на 95% идентична аминокислотной последовательности под SEQ ID NO: 131; третья полипептидная цепь содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 129 или аминокислотную последовательность, которая по меньшей мере на 95% идентична аминокислотной последовательности под SEQ ID NO: 129; и четвертая полипептидная цепь содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 130 или аминокислотную последовательность, которая по меньшей мере на 95% идентична аминокислотной последовательности под SEQ ID NO: 130;

(r) первая полипептидная цепь содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 140 или аминокислотную последовательность, которая по меньшей мере на 95% идентична аминокислотной последовательности под SEQ ID NO: 140; вторая полипептидная цепь содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 139 или аминокислотную последовательность, которая по меньшей мере на 95% идентична аминокислотной последовательности под SEQ ID NO: 139; третья полипептидная цепь содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 137 или аминокислотную последовательность, которая по меньшей мере на 95% идентична аминокислотной последовательности под SEQ ID NO: 137; и четвертая полипептидная цепь содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 138 или аминокислотную последовательность, которая по меньшей мере на 95% идентична аминокислотной последовательности под SEQ ID NO: 138;

(s) первая полипептидная цепь содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 148 или аминокислотную последовательность, которая по меньшей мере на 95% идентична

аминокислотной последовательности под SEQ ID NO: 148; вторая полипептидная цепь содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 147 или аминокислотную последовательность, которая по меньшей мере на 95% идентична аминокислотной последовательности под SEQ ID NO: 147; третья полипептидная цепь содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 145 или аминокислотную последовательность, которая по меньшей мере на 95% идентична аминокислотной последовательности под SEQ ID NO: 145; и четвертая полипептидная цепь содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 146 или аминокислотную последовательность, которая по меньшей мере на 95% идентична аминокислотной последовательности под SEQ ID NO: 146;

(t) первая полипептидная цепь содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 156 или аминокислотную последовательность, которая по меньшей мере на 95% идентична аминокислотной последовательности под SEQ ID NO: 156; вторая полипептидная цепь содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 155 или аминокислотную последовательность, которая по меньшей мере на 95% идентична аминокислотной последовательности под SEQ ID NO: 155; третья полипептидная цепь содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 153 или аминокислотную последовательность, которая по меньшей мере на 95% идентична аминокислотной последовательности под SEQ ID NO: 153; и четвертая полипептидная цепь содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 154 или аминокислотную последовательность, которая по меньшей мере на 95% идентична аминокислотной последовательности под SEQ ID NO: 154;

(u) первая полипептидная цепь содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 164 или аминокислотную последовательность, которая по меньшей мере на 95% идентична аминокислотной последовательности под SEQ ID NO: 164; вторая полипептидная цепь содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 163 или аминокислотную последовательность, которая по меньшей мере на 95% идентична аминокислотной последовательности под SEQ ID NO: 163; третья полипептидная цепь содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 161

или аминокислотную последовательность, которая по меньшей мере на 95% идентична аминокислотной последовательности под SEQ ID NO: 161; и четвертая полипептидная цепь содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 162 или аминокислотную последовательность, которая по меньшей мере на 95% идентична аминокислотной последовательности под SEQ ID NO: 162;

(v) первая полипептидная цепь содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 172 или аминокислотную последовательность, которая по меньшей мере на 95% идентична аминокислотной последовательности под SEQ ID NO: 172; вторая полипептидная цепь содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 171 или аминокислотную последовательность, которая по меньшей мере на 95% идентична аминокислотной последовательности под SEQ ID NO: 171; третья полипептидная цепь содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 169 или аминокислотную последовательность, которая по меньшей мере на 95% идентична аминокислотной последовательности под SEQ ID NO: 169; и четвертая полипептидная цепь содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 170 или аминокислотную последовательность, которая по меньшей мере на 95% идентична аминокислотной последовательности под SEQ ID NO: 170;

(w) первая полипептидная цепь содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 180 или аминокислотную последовательность, которая по меньшей мере на 95% идентична аминокислотной последовательности под SEQ ID NO: 180; вторая полипептидная цепь содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 179 или аминокислотную последовательность, которая по меньшей мере на 95% идентична аминокислотной последовательности под SEQ ID NO: 179; третья полипептидная цепь содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 177 или аминокислотную последовательность, которая по меньшей мере на 95% идентична аминокислотной последовательности под SEQ ID NO: 177; и четвертая полипептидная цепь содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 178 или аминокислотную последовательность, которая по меньшей мере на 95% идентична аминокислотной последовательности под SEQ ID NO: 178;

(x) первая полипептидная цепь содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 188 или аминокислотную последовательность, которая по меньшей мере на 95% идентична аминокислотной последовательности под SEQ ID NO: 188; вторая полипептидная цепь содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 187 или аминокислотную последовательность, которая по меньшей мере на 95% идентична аминокислотной последовательности под SEQ ID NO: 187; третья полипептидная цепь содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 185 или аминокислотную последовательность, которая по меньшей мере на 95% идентична аминокислотной последовательности под SEQ ID NO: 185; и четвертая полипептидная цепь содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 186 или аминокислотную последовательность, которая по меньшей мере на 95% идентична аминокислотной последовательности под SEQ ID NO: 186;

(y) первая полипептидная цепь содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 196 или аминокислотную последовательность, которая по меньшей мере на 95% идентична аминокислотной последовательности под SEQ ID NO: 196; вторая полипептидная цепь содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 195 или аминокислотную последовательность, которая по меньшей мере на 95% идентична аминокислотной последовательности под SEQ ID NO: 195; третья полипептидная цепь содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 193 или аминокислотную последовательность, которая по меньшей мере на 95% идентична аминокислотной последовательности под SEQ ID NO: 193; и четвертая полипептидная цепь содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 194 или аминокислотную последовательность, которая по меньшей мере на 95% идентична аминокислотной последовательности под SEQ ID NO: 194;

(z) первая полипептидная цепь содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 204 или аминокислотную последовательность, которая по меньшей мере на 95% идентична аминокислотной последовательности под SEQ ID NO: 204; вторая полипептидная цепь содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 203 или аминокислотную последовательность,

которая по меньшей мере на 95% идентична аминокислотной последовательности под SEQ ID NO: 203; третья полипептидная цепь содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 201 или аминокислотную последовательность, которая по меньшей мере на 95% идентична аминокислотной последовательности под SEQ ID NO: 201; и четвертая полипептидная цепь содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 202 или аминокислотную последовательность, которая по меньшей мере на 95% идентична аминокислотной последовательности под SEQ ID NO: 202;

(aa) первая полипептидная цепь содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 212 или аминокислотную последовательность, которая по меньшей мере на 95% идентична аминокислотной последовательности под SEQ ID NO: 212; вторая полипептидная цепь содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 211 или аминокислотную последовательность, которая по меньшей мере на 95% идентична аминокислотной последовательности под SEQ ID NO: 211; третья полипептидная цепь содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 209 или аминокислотную последовательность, которая по меньшей мере на 95% идентична аминокислотной последовательности под SEQ ID NO: 209; и четвертая полипептидная цепь содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 210 или аминокислотную последовательность, которая по меньшей мере на 95% идентична аминокислотной последовательности под SEQ ID NO: 210;

(bb) первая полипептидная цепь содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 220 или аминокислотную последовательность, которая по меньшей мере на 95% идентична аминокислотной последовательности под SEQ ID NO: 220; вторая полипептидная цепь содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 219 или аминокислотную последовательность, которая по меньшей мере на 95% идентична аминокислотной последовательности под SEQ ID NO: 219; третья полипептидная цепь содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 217 или аминокислотную последовательность, которая по меньшей мере на 95% идентична аминокислотной последовательности под SEQ ID NO: 217; и четвертая полипептидная цепь содержит аминокислотную

последовательность под SEQ ID NO: 218 или аминокислотную последовательность, которая по меньшей мере на 95% идентична аминокислотной последовательности под SEQ ID NO: 218;

(cc) первая полипептидная цепь содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 228 или аминокислотную последовательность, которая по меньшей мере на 95% идентична аминокислотной последовательности под SEQ ID NO: 228; вторая полипептидная цепь содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 227 или аминокислотную последовательность, которая по меньшей мере на 95% идентична аминокислотной последовательности под SEQ ID NO: 227; третья полипептидная цепь содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 225 или аминокислотную последовательность, которая по меньшей мере на 95% идентична аминокислотной последовательности под SEQ ID NO: 225; и четвертая полипептидная цепь содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 226 или аминокислотную последовательность, которая по меньшей мере на 95% идентична аминокислотной последовательности под SEQ ID NO: 226;

(dd) первая полипептидная цепь содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 235 или аминокислотную последовательность, которая по меньшей мере на 95% идентична аминокислотной последовательности под SEQ ID NO: 235; вторая полипептидная цепь содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 234 или аминокислотную последовательность, которая по меньшей мере на 95% идентична аминокислотной последовательности под SEQ ID NO: 234; третья полипептидная цепь содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 232 или аминокислотную последовательность, которая по меньшей мере на 95% идентична аминокислотной последовательности под SEQ ID NO: 232; и четвертая полипептидная цепь содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 233 или аминокислотную последовательность, которая по меньшей мере на 95% идентична аминокислотной последовательности под SEQ ID NO: 233; или

(ee) первая полипептидная цепь содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 243 или аминокислотную последовательность, которая по меньшей мере на 95% идентична

аминокислотной последовательности под SEQ ID NO: 243; вторая полипептидная цепь содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 242 или аминокислотную последовательность, которая по меньшей мере на 95% идентична аминокислотной последовательности под SEQ ID NO: 242; третья полипептидная цепь содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 240 или аминокислотную последовательность, которая по меньшей мере на 95% идентична аминокислотной последовательности под SEQ ID NO: 240; и четвертая полипептидная цепь содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 241 или аминокислотную последовательность, которая по меньшей мере на 95% идентична аминокислотной последовательности под SEQ ID NO: 241.

В одном варианте осуществления настоящего изобретения предусмотрен связывающий белок, содержащий четыре полипептидные цепи, которые образуют три антигенсвязывающих участка, которые специфически связывают один или несколько целевых белков HIV и один или несколько целевых белков Т-клетки, где первая полипептидная цепь содержит структуру, представленную формулой:

V_{L2}-L_1-V_{L1}-L_2-C_L [I];

вторая полипептидная цепь содержит структуру, представленную формулой:

V_{H1}-L_3-V_{H2}-L_4-C_{H1} [II];

третья полипептидная цепь содержит структуру, представленную формулой:

V_{H3}-C_{H1} [III];

и четвертая полипептидная цепь содержит структуру, представленную формулой:

V_{L3}-C_L [IV];

где

V_{L1} представляет собой первый вариабельный домен легкой цепи иммуноглобулина;

V_{L2} представляет собой второй вариабельный домен легкой цепи иммуноглобулина;

V_{L3} представляет собой третий вариабельный домен легкой цепи иммуноглобулина;

V_{H1} представляет собой первый вариабельный домен тяжелой

цепи иммуноглобулина;

V_{H2} представляет собой второй вариабельный домен тяжелой цепи иммуноглобулина;

V_{H3} представляет собой третий вариабельный домен тяжелой цепи иммуноглобулина;

C_L представляет собой константный домен легкой цепи иммуноглобулина;

C_{H1} представляет собой константный домен C_{H1} тяжелой цепи иммуноглобулина; и

L_1, L_2, L_3 и L_4 представляют собой аминокислотные линкеры;

и где полипептид формулы I и полипептид формулы II образуют перекрестно расположенную пару легкая цепь-тяжелая цепь.

В некоторых вариантах осуществления вторая полипептидная цепь дополнительно содержит Fc-область, связанную с C_{H1}, при этом Fc-область содержит шарнирную область иммуноглобулина и константные домены C_{H2} и C_{H3} тяжелой цепи иммуноглобулина. В некоторых вариантах осуществления третья полипептидная цепь дополнительно содержит Fc-область, связанную с C_{H1}, при этом Fc-область содержит шарнирную область иммуноглобулина и константные домены C_{H2} и C_{H3} тяжелой цепи иммуноглобулина. В некоторых вариантах осуществления вторая полипептидная цепь дополнительно содержит первую Fc-область, связанную с C_{H1}, при этом первая Fc-область содержит шарнирную область иммуноглобулина и константные домены C_{H2} и C_{H3} тяжелой цепи иммуноглобулина, где первая Fc-область содержит аминокислотные замены в положениях, соответствующих положениям 354 и 366 IgG1 человека в соответствии с EU-индексом, где аминокислотные замены представляют собой S354C и T366W; и где третья полипептидная цепь дополнительно содержит вторую Fc-область, связанную с C_{H1}, при этом вторая Fc-область содержит шарнирную область иммуноглобулина и константные домены C_{H2} и C_{H3} тяжелой цепи иммуноглобулина, где вторая Fc-область содержит аминокислотные замены в положениях, соответствующих положениям 349, 366, 368 и 407 IgG1 человека в соответствии с EU-индексом, где аминокислотные замены представляют собой Y349C, T366S, L368A и Y407V. В некоторых вариантах осуществления вторая полипептидная

цепь дополнительно содержит первую Fc-область, связанную с C_{H1}, при этом первая Fc-область содержит шарнирную область иммуноглобулина и константные домены C_{H2} и C_{H3} тяжелой цепи иммуноглобулина, где первая Fc-область содержит аминокислотные замены в положениях, соответствующих положениям 349, 366, 368 и 407 IgG1 человека в соответствии с EU-индексом, где аминокислотные замены представляют собой Y349C, T366S, L368A и Y407V; и где третья полипептидная цепь дополнительно содержит вторую Fc-область, связанную с C_{H1}, при этом вторая Fc-область содержит шарнирную область иммуноглобулина и константные домены C_{H2} и C_{H3} тяжелой цепи иммуноглобулина, где вторая Fc-область содержит аминокислотные замены в положениях, соответствующих положениям 354 и 366 IgG1 человека в соответствии с EU-индексом, где аминокислотные замены представляют собой S354C и T366W. В некоторых вариантах осуществления вторая полипептидная цепь дополнительно содержит первую Fc-область, связанную с C_{H1}, при этом первая Fc-область содержит шарнирную область иммуноглобулина и константные домены C_{H2} и C_{H3} тяжелой цепи иммуноглобулина, и где третья полипептидная цепь дополнительно содержит вторую Fc-область, связанную с C_{H1}, при этом вторая Fc-область содержит шарнирную область иммуноглобулина и константные домены C_{H2} и C_{H3} тяжелой цепи иммуноглобулина; где первая и вторая Fc-области содержат аминокислотные замены в положениях, соответствующих положениям 428 и 434 IgG1 человека в соответствии с EU-индексом, где аминокислотные замены представляют собой M428L и N434S.

В одном варианте осуществления настоящего изобретения предусмотрен связывающий белок, содержащий четыре полипептидные цепи, которые образуют три антигенсвязывающих участка, которые специфически связывают один или несколько целевых белков HIV и один или несколько целевых белков Т-клетки, где первая полипептидная цепь содержит структуру, представленную формулой:

V_{L2}-L_1-V_{L1}-L_2-C_L [I];

вторая полипептидная цепь содержит структуру, представленную формулой:

V_{H1}-L_3-V_{H2}-L_4-C_{H1}-шарнир-C_{H2}-C_{H3} [II];

третья полипептидная цепь содержит структуру, представленную формулой:

V_{H3}-C_{H1}-шарнир-C_{H2}-C_{H3} [III];

и четвертая полипептидная цепь содержит структуру, представленную формулой:

V_{L3}-C_L [IV];

где

V_{L1} представляет собой первый вариабельный домен легкой цепи иммуноглобулина;

V_{L2} представляет собой второй вариабельный домен легкой цепи иммуноглобулина;

V_{L3} представляет собой третий вариабельный домен легкой цепи иммуноглобулина;

V_{H1} представляет собой первый вариабельный домен тяжелой цепи иммуноглобулина;

V_{H2} представляет собой второй вариабельный домен тяжелой цепи иммуноглобулина;

V_{H3} представляет собой третий вариабельный домен тяжелой цепи иммуноглобулина;

C_L представляет собой константный домен легкой цепи иммуноглобулина;

C_{H1} представляет собой константный домен C_{H1} тяжелой цепи иммуноглобулина;

C_{H2} представляет собой константный домен C_{H2} тяжелой цепи иммуноглобулина;

C_{H3} представляет собой константный домен C_{H3} тяжелой цепи иммуноглобулина;

шарнир представляет собой шарнирную область иммуноглобулина, соединяющую домены C_{H1} и C_{H2}; и

L_1, L_2, L_3 и L_4 представляют собой аминокислотные линкеры;

и где полипептид формулы I и полипептид формулы II образуют перекрестно расположенную пару легкая цепь-тяжелая цепь.

В некоторых вариантах осуществления домен C_{H3} второй полипептидной цепи содержит аминокислотные замены в положениях, соответствующих положениям 354 и 366 IgG1 человека в соответствии с EU-индексом, где аминокислотные замены

представляют собой S354C и T366W; и где домен C_{H3} третьей полипептидной цепи содержит аминокислотные замены в положениях, соответствующих положениям 349, 366, 368 и 407 IgG1 человека в соответствии с EU-индексом, где аминокислотные замены представляют собой Y349C, T366S, L368A и Y407V. В некоторых вариантах осуществления домен C_{H3} второй полипептидной цепи содержит аминокислотные замены в положениях, соответствующих положениям 349, 366, 368 и 407 IgG1 человека в соответствии с EU-индексом, где аминокислотные замены представляют собой Y349C, T366S, L368A и Y407V; и где домен C_{H3} третьей полипептидной цепи содержит аминокислотные замены в положениях, соответствующих положениям 354 и 366 IgG1 человека в соответствии с EU-индексом, где аминокислотные замены представляют собой S354C и T366W. В некоторых вариантах осуществления домены C_{H3} как второй, так и третьей полипептидных цепей содержат аминокислотные замены в положениях, соответствующих положениям 428 и 434 IgG1 человека в соответствии с EU-индексом, где аминокислотные замены представляют собой M428L и N434S.

В некоторых вариантах осуществления один или несколько целевых белков HIV выбраны из группы, состоящей из гликопротеина 120, гликопротеина 41 и гликопротеина 160. В некоторых вариантах осуществления один или несколько целевых белков Т-клетки представляют собой CD3 или CD28. В некоторых вариантах осуществления связывающий белок является триспецифическим и способен специфически связывать целевой белок HIV и два различных эпитопа на одном целевом белке Т-клетки. В некоторых вариантах осуществления связывающий белок является триспецифическим и способен специфически связывать целевой белок HIV и два различных целевых белка Т-клетки. В некоторых вариантах осуществления связывающий белок является триспецифическим и способен специфически связывать целевой белок Т-клетки и два различных эпитопа на одном целевом белке HIV. В некоторых вариантах осуществления связывающий белок является триспецифическим и способен специфически связывать целевой белок Т-клетки и два различных целевых белка HIV. В некоторых вариантах осуществления первая и вторая полипептидные цепи

образуют два антигенсвязывающих участка, которые специфически нацеливаются на два целевых белка Т-клетки, а третья и четвертая полипептидные цепи образуют антигенсвязывающий участок, который специфически связывает целевой белок HIV. В некоторых вариантах осуществления V_{L1} содержит CDR-L1, CDR-L2 и CDR-L3, содержащие последовательность, изложенную в SEQ ID NO: 266, 267 и 268 соответственно; последовательность, изложенную в SEQ ID NO: 269, 270 и 271 соответственно; последовательность, изложенную в SEQ ID NO: 500, 501 и 274 соответственно; последовательность, изложенную в SEQ ID NO: 275, 276 и 277 соответственно; последовательность, изложенную в SEQ ID NO: 281, 282 и 283 соответственно; последовательность, изложенную в SEQ ID NO: 278, 279 и 280 соответственно; последовательность, изложенную в SEQ ID NO: 488, 489 и 490 соответственно; последовательность, изложенную в SEQ ID NO: 491, 492 и 493 соответственно; или последовательность, изложенную в SEQ ID NO: 494, 495 и 496 соответственно. В некоторых вариантах осуществления V_{L1} содержит CDR-L1, CDR-L2 и CDR-L3 вариабельного домена легкой цепи, содержащего последовательность, выбранную из группы, состоящей из SEQ ID NO: 512, 513, 514, 515, 516, 517, 518, 519, 520, 521, 522, 523 и 524. В некоторых вариантах осуществления V_{L1} предусматривает вариабельный домен легкой цепи, содержащий последовательность, выбранную из группы, состоящей из SEQ ID NO: 512, 513, 514, 515, 516, 517, 518, 519, 520, 521, 522, 523 и 524. В некоторых вариантах осуществления V_{L2} содержит CDR-L1, CDR-L2 и CDR-L3, содержащие последовательность, изложенную в SEQ ID NO: 266, 267 и 268 соответственно; последовательность, изложенную в SEQ ID NO: 269, 270 и 271 соответственно; последовательность, изложенную в SEQ ID NO: 500, 501 и 274 соответственно; последовательность, изложенную в SEQ ID NO: 275, 276 и 277 соответственно; последовательность, изложенную в SEQ ID NO: 281, 282 и 283 соответственно; последовательность, изложенную в SEQ ID NO: 278, 279 и 280 соответственно; последовательность, изложенную в SEQ ID NO: 488, 489 и 490 соответственно; последовательность, изложенную в SEQ ID NO: 491, 492 и 493 соответственно; или последовательность, изложенную в

SEQ ID NO: 494, 495 и 496 соответственно. В некоторых вариантах осуществления V_{L2} содержит CDR-L1, CDR-L2 и CDR-L3 вариабельного домена легкой цепи, содержащего последовательность, выбранную из группы, состоящей из SEQ ID NO: 512, 513, 514, 515, 516, 517, 518, 519, 520, 521, 522, 523 и 524. В некоторых вариантах осуществления V_{L2} предусматривает вариабельный домен легкой цепи, содержащий последовательность, выбранную из группы, состоящей из SEQ ID NO: 512, 513, 514, 515, 516, 517, 518, 519, 520, 521, 522, 523 и 524. В некоторых вариантах осуществления V_{L3} содержит CDR-L1, CDR-L2 и CDR-L3, содержащие последовательность, изложенную в SEQ ID NO: 266, 267 и 268 соответственно; последовательность, изложенную в SEQ ID NO: 269, 270 и 271 соответственно; последовательность, изложенную в SEQ ID NO: 500, 501 и 274 соответственно; последовательность, изложенную в SEQ ID NO: 275, 276 и 277 соответственно; последовательность, изложенную в SEQ ID NO: 281, 282 и 283 соответственно; последовательность, изложенную в SEQ ID NO: 278, 279 и 280 соответственно; последовательность, изложенную в SEQ ID NO: 488, 489 и 490 соответственно; последовательность, изложенную в SEQ ID NO: 491, 492 и 493 соответственно; или последовательность, изложенную в SEQ ID NO: 494, 495 и 496 соответственно. В некоторых вариантах осуществления V_{L3} содержит CDR-L1, CDR-L2 и CDR-L3 вариабельного домена легкой цепи, содержащего последовательность, выбранную из группы, состоящей из SEQ ID NO: 512, 513, 514, 515, 516, 517, 518, 519, 520, 521, 522, 523 и 524. В некоторых вариантах осуществления V_{L3} предусматривает вариабельный домен легкой цепи, содержащий последовательность, выбранную из группы, состоящей из SEQ ID NO: 512, 513, 514, 515, 516, 517, 518, 519, 520, 521, 522, 523 и 524. В некоторых вариантах осуществления V_{H1} содержит CDR-H1, CDR-H2 и CDR-H3, содержащие последовательность, изложенную в SEQ ID NO: 248, 497 и 250 соответственно; последовательность, изложенную в SEQ ID NO: 251, 252 и 253 соответственно; последовательность, изложенную в SEQ ID NO: 254, 255 и 256 соответственно; последовательность, изложенную в SEQ ID NO: 254, 255 и 498 соответственно; последовательность, изложенную в SEQ ID NO: 257,

258 и 259 соответственно; последовательность, изложенную в SEQ ID NO: 263, 264 и 265 соответственно; последовательность, изложенную в SEQ ID NO: 499, 261 и 262 соответственно; последовательность, изложенную в SEQ ID NO: 479, 480 и 481 соответственно; последовательность, изложенную в SEQ ID NO: 482, 483 и 484 соответственно; или последовательность, изложенную в SEQ ID NO: 485, 486 и 487 соответственно. В некоторых вариантах осуществления V_{H1} содержит CDR-H1, CDR-H2 и CDR-H3 вариабельного домена тяжелой цепи, содержащего последовательность, выбранную из группы, состоящей из SEQ ID NO: 502, 503, 504, 505, 506, 507, 508, 509, 510 и 511. В некоторых вариантах осуществления V_{H1} предусматривает вариабельный домен тяжелой цепи, содержащий последовательность, выбранную из группы, состоящей из SEQ ID NO: 502, 503, 504, 505, 506, 507, 508, 509, 510 и 511. В некоторых вариантах осуществления V_{H2} содержит CDR-H1, CDR-H2 и CDR-H3, содержащие последовательность, изложенную в SEQ ID NO: 248, 497 и 250 соответственно; последовательность, изложенную в SEQ ID NO: 251, 252 и 253 соответственно; последовательность, изложенную в SEQ ID NO: 254, 255 и 256 соответственно; последовательность, изложенную в SEQ ID NO: 254, 255 и 498 соответственно; последовательность, изложенную в SEQ ID NO: 257, 258 и 259 соответственно; последовательность, изложенную в SEQ ID NO: 263, 264 и 265 соответственно; последовательность, изложенную в SEQ ID NO: 499, 261 и 262 соответственно; последовательность, изложенную в SEQ ID NO: 479, 480 и 481 соответственно; последовательность, изложенную в SEQ ID NO: 482, 483 и 484 соответственно; или последовательность, изложенную в SEQ ID NO: 485, 486 и 487 соответственно. В некоторых вариантах осуществления V_{H2} содержит CDR-H1, CDR-H2 и CDR-H3 вариабельного домена тяжелой цепи, содержащего последовательность, выбранную из группы, состоящей из SEQ ID NO: 502, 503, 504, 505, 506, 507, 508, 509, 510 и 511. В некоторых вариантах осуществления V_{H2} предусматривает вариабельный домен тяжелой цепи, содержащий последовательность, выбранную из группы, состоящей из SEQ ID NO: 502, 503, 504, 505, 506, 507, 508, 509, 510 и 511. В некоторых вариантах осуществления V_{H3} содержит CDR-H1, CDR-H2 и CDR-H3,

содержащие последовательность, изложенную в SEQ ID NO: 248, 497 и 250 соответственно; последовательность, изложенную в SEQ ID NO: 251, 252 и 253 соответственно; последовательность, изложенную в SEQ ID NO: 254, 255 и 256 соответственно; последовательность, изложенную в SEQ ID NO: 254, 255 и 498 соответственно; последовательность, изложенную в SEQ ID NO: 257, 258 и 259 соответственно; последовательность, изложенную в SEQ ID NO: 263, 264 и 265 соответственно; последовательность, изложенную в SEQ ID NO: 499, 261 и 262 соответственно; последовательность, изложенную в SEQ ID NO: 479, 480 и 481 соответственно; последовательность, изложенную в SEQ ID NO: 482, 483 и 484 соответственно; или последовательность, изложенную в SEQ ID NO: 485, 486 и 487 соответственно. В некоторых вариантах осуществления V_{H3} содержит CDR-H1, CDR-H2 и CDR-H3 вариабельного домена тяжелой цепи, содержащего последовательность, выбранную из группы, состоящей из SEQ ID NO: 502, 503, 504, 505, 506, 507, 508, 509, 510 и 511. В некоторых вариантах осуществления V_{H3} предусматривает вариабельный домен тяжелой цепи, содержащий последовательность, выбранную из группы, состоящей из SEQ ID NO: 502, 503, 504, 505, 506, 507, 508, 509, 510 и 511. В некоторых вариантах осуществления V_{L1} содержит CDR-L1, содержащую последовательность под SEQ ID NO: 488, CDR-L2, содержащую последовательность под SEQ ID NO: 489, и CDR-L3, содержащую последовательность под SEQ ID NO: 490; V_{L2} содержит CDR-L1, содержащую последовательность под SEQ ID NO: 494, CDR-L2, содержащую последовательность под SEQ ID NO: 495, и CDR-L3, содержащую последовательность под SEQ ID NO: 496; V_{L3} содержит CDR-L1, содержащую последовательность под SEQ ID NO: 269, CDR-L2, содержащую последовательность под SEQ ID NO: 270, и CDR-L3, содержащую последовательность под SEQ ID NO: 271; V_{H1} содержит CDR-H1, содержащую последовательность под SEQ ID NO: 479, CDR-H2, содержащую последовательность под SEQ ID NO: 480, и CDR-H3, содержащую последовательность под SEQ ID NO: 481; V_{H2} содержит CDR-H1, содержащую последовательность под SEQ ID NO: 485, CDR-H2, содержащую последовательность под SEQ ID NO: 486, и CDR-H3, содержащую последовательность под SEQ ID NO: 487; и V_{H3} содержит

CDR-H1, содержащую последовательность под SEQ ID NO: 251, CDR-H2, содержащую последовательность под SEQ ID NO: 252, и CDR-H3, содержащую последовательность под SEQ ID NO: 253. В некоторых вариантах осуществления V_{L1} содержит CDR-L1, CDR-L2 и CDR-L3 вариабельного домена легкой цепи, содержащего последовательность вариабельного домена легкой цепи под SEQ ID NO: 522; V_{L2} содержит CDR-L1, CDR-L2 и CDR-L3 вариабельного домена легкой цепи, содержащего последовательность вариабельного домена легкой цепи под SEQ ID NO: 524; V_{L3} содержит CDR-L1, CDR-L2 и CDR-L3 вариабельного домена легкой цепи, содержащего последовательность вариабельного домена легкой цепи под SEQ ID NO: 513; V_{H1} содержит CDR-H1, CDR-H2 и CDR-H3 вариабельного домена тяжелой цепи, содержащего последовательность вариабельного домена тяжелой цепи под SEQ ID NO: 509; V_{H2} содержит CDR-H1, CDR-H2 и CDR-H3 вариабельного домена тяжелой цепи, содержащего последовательность вариабельного домена тяжелой цепи под SEQ ID NO: 511; и V_{H3} содержит CDR-H1, CDR-H2 и CDR-H3 вариабельного домена тяжелой цепи, содержащего последовательность вариабельного домена тяжелой цепи под SEQ ID NO: 503. В некоторых вариантах осуществления V_{L1} предусматривает вариабельный домен легкой цепи, содержащий последовательность под SEQ ID NO: 522; V_{L2} предусматривает вариабельный домен легкой цепи, содержащий последовательность под SEQ ID NO: 524; V_{L3} предусматривает вариабельный домен легкой цепи, содержащий последовательность под SEQ ID NO: 513; V_{H1} предусматривает вариабельный домен тяжелой цепи, содержащий последовательность под SEQ ID NO: 509; V_{H2} предусматривает вариабельный домен тяжелой цепи, содержащий последовательность под SEQ ID NO: 511; и V_{H3} предусматривает вариабельный домен тяжелой цепи, содержащий последовательность под SEQ ID NO: 503. В некоторых вариантах осуществления V_{L1} содержит CDR-L1, содержащую последовательность под SEQ ID NO: 494, CDR-L2, содержащую последовательность под SEQ ID NO: 495, и CDR-L3, содержащую последовательность под SEQ ID NO: 496; V_{L2} содержит CDR-L1, содержащую последовательность под SEQ ID NO: 488, CDR-L2, содержащую последовательность под SEQ ID NO: 489, и CDR-L3, содержащую последовательность под SEQ

ID NO: 490; V_{L3} содержит CDR-L1, содержащую последовательность под SEQ ID NO: 269, CDR-L2, содержащую последовательность под SEQ ID NO: 270, и CDR-L3, содержащую последовательность под SEQ ID NO: 271; V_{H1} содержит CDR-H1, содержащую последовательность под SEQ ID NO: 485, CDR-H2, содержащую последовательность под SEQ ID NO: 486, и CDR-H3, содержащую последовательность под SEQ ID NO: 487; V_{H2} содержит CDR-H1, содержащую последовательность под SEQ ID NO: 479, CDR-H2, содержащую последовательность под SEQ ID NO: 480, и CDR-H3, содержащую последовательность под SEQ ID NO: 481; и V_{H3} содержит CDR-H1, содержащую последовательность под SEQ ID NO: 251, CDR-H2, содержащую последовательность под SEQ ID NO: 252, и CDR-H3, содержащую последовательность под SEQ ID NO: 253. В некоторых вариантах осуществления V_{L1} содержит CDR-L1, CDR-L2 и CDR-L3 вариабельного домена легкой цепи, содержащего последовательность вариабельного домена легкой цепи под SEQ ID NO: 524; V_{L2} содержит CDR-L1, CDR-L2 и CDR-L3 вариабельного домена легкой цепи, содержащего последовательность вариабельного домена легкой цепи под SEQ ID NO: 522; V_{L3} содержит CDR-L1, CDR-L2 и CDR-L3 вариабельного домена легкой цепи, содержащего последовательность вариабельного домена легкой цепи под SEQ ID NO: 513; V_{H1} содержит CDR-H1, CDR-H2 и CDR-H3 вариабельного домена тяжелой цепи, содержащего последовательность вариабельного домена тяжелой цепи под SEQ ID NO: 511; V_{H2} содержит CDR-H1, CDR-H2 и CDR-H3 вариабельного домена тяжелой цепи, содержащего последовательность вариабельного домена тяжелой цепи под SEQ ID NO: 509; и V_{H3} содержит CDR-H1, CDR-H2 и CDR-H3 вариабельного домена тяжелой цепи, содержащего последовательность вариабельного домена тяжелой цепи под SEQ ID NO: 503. В некоторых вариантах осуществления V_{L1} предусматривает вариабельный домен легкой цепи, содержащий последовательность под SEQ ID NO: 524; V_{L2} предусматривает вариабельный домен легкой цепи, содержащий последовательность под SEQ ID NO: 522; V_{L3} предусматривает вариабельный домен легкой цепи, содержащий последовательность под SEQ ID NO: 513; V_{H1} предусматривает вариабельный домен тяжелой цепи, содержащий последовательность под SEQ ID NO: 511;

V_{H2} предусматривает вариабельный домен тяжелой цепи, содержащий последовательность под SEQ ID NO: 509; и V_{H3} предусматривает вариабельный домен тяжелой цепи, содержащий последовательность под SEQ ID NO: 503. В некоторых вариантах осуществления длина по меньшей мере одного из L_1, L_2, L_3 или L_4 независимо составляет 0 аминокислот. В некоторых вариантах осуществления длина каждого из L_1, L_2, L_3 или L_4 независимо составляет по меньшей мере одну аминокислоту. В некоторых вариантах осуществления L_1 представляет собой Gly-Gln-Pro-Lys-Ala-Ala-Pro (SEQ ID NO: 299).

В одном варианте осуществления настоящего изобретения предусмотрен связывающий белок, содержащий четыре полипептидные цепи, которые образуют три антигенсвязывающих участка, где первая полипептидная цепь содержит структуру, представленную формулой:

V_{L2}-L_1-V_{L1}-L_2-C_L [I];

и вторая полипептидная цепь содержит структуру, представленную формулой:

V_{H1}-L_3-V_{H2}-L_4-C_{H1} [II];

и третья полипептидная цепь содержит структуру, представленную формулой:

V_{H3}-C_{H1} [III];

и четвертая полипептидная цепь содержит структуру, представленную формулой:

V_{L3}-C_L [IV];

где

V_{L1} представляет собой первый вариабельный домен легкой цепи иммуноглобулина;

V_{L2} представляет собой второй вариабельный домен легкой цепи иммуноглобулина;

V_{L3} представляет собой третий вариабельный домен легкой цепи иммуноглобулина;

V_{H1} представляет собой первый вариабельный домен тяжелой цепи иммуноглобулина;

V_{H2} представляет собой второй вариабельный домен тяжелой цепи иммуноглобулина;

V_{H3} представляет собой третий вариабельный домен тяжелой

цепи иммуноглобулина;

C_L представляет собой константный домен легкой цепи иммуноглобулина;

C_{H1} представляет собой константный домен C_{H1} тяжелой цепи иммуноглобулина; и

L_1, L_2, L_3 и L_4 представляют собой аминокислотные линкеры;

где полипептид формулы I и полипептид формулы II образуют перекрестно расположенную пару легкая цепь-тяжелая цепь;

где

(a) каждый из V_{L1}, V_{L2} и V_{L3} независимо представляет собой вариабельный домен, полученный из аминокислотной последовательности, изложенной в любой из SEQ ID NO: 303, 305, 311, 313, 319, 321, 327, 329, 335, 337, 343, 345, 351, 353, 359, 361, 367, 369, 375, 377, 383, 385, 391, 393, 399, 401, 407, 409, 415, 417, 423, 425, 431, 433, 439, 441, 447, 449, 455, 457, 463, 465, 471, 473; или

(b) каждый из V_{L1}, V_{L2} и V_{L3} независимо содержит определяющие комплементарность области вариабельного домена легкой цепи, содержащего аминокислотную последовательность, изложенную в любой из SEQ ID NO: 266-271, 275-277, 488-496; и

где

(a) каждый из V_{H1}, V_{H2} и V_{H3} независимо представляет собой вариабельный домен, полученный из аминокислотной последовательности, изложенной в любой из SEQ ID NO: 302, 304, 310, 312, 318, 320, 326, 328, 334, 336, 342, 344, 350, 352, 358, 360, 366, 368, 374, 376, 382, 384, 390, 392, 398, 400, 406, 408, 414, 416, 422, 424, 430, 432, 438, 440, 446, 448, 454, 456, 462, 464, 470, 472; или

(b) каждый из V_{H1}, V_{H2} и V_{H3} независимо содержит определяющие комплементарность области вариабельного домена тяжелой цепи, содержащего аминокислотную последовательность, изложенную в любой из SEQ ID NO: 248-253, 257-259, 479-487.

В некоторых вариантах осуществления вторая полипептидная цепь дополнительно содержит Fc-область, связанную с C_{H1}, при этом Fc-область содержит шарнирную область иммуноглобулина и константные домены C_{H2} и C_{H3} тяжелой цепи иммуноглобулина. В

некоторых вариантах осуществления третья полипептидная цепь дополнительно содержит Fc-область, связанную с C_{H1}, при этом Fc-область содержит шарнирную область иммуноглобулина и константные домены C_{H2} и C_{H3} тяжелой цепи иммуноглобулина. В некоторых вариантах осуществления вторая полипептидная цепь дополнительно содержит первую Fc-область, связанную с C_{H1}, при этом первая Fc-область содержит шарнирную область иммуноглобулина и константные домены C_{H2} и C_{H3} тяжелой цепи иммуноглобулина, где первая Fc-область содержит аминокислотные замены в положениях, соответствующих положениям 354 и 366 IgG1 человека в соответствии с EU-индексом, где аминокислотные замены представляют собой S354C и T366W; и где третья полипептидная цепь дополнительно содержит вторую Fc-область, связанную с C_{H1}, при этом вторая Fc-область содержит шарнирную область иммуноглобулина и константные домены C_{H2} и C_{H3} тяжелой цепи иммуноглобулина, где вторая Fc-область содержит аминокислотные замены в положениях, соответствующих положениям 349, 366, 368 и 407 IgG1 человека в соответствии с EU-индексом, где аминокислотные замены представляют собой Y349C, T366S, L368A и Y407V. В некоторых вариантах осуществления вторая полипептидная цепь дополнительно содержит первую Fc-область, связанную с C_{H1}, при этом первая Fc-область содержит шарнирную область иммуноглобулина и константные домены C_{H2} и C_{H3} тяжелой цепи иммуноглобулина, где первая Fc-область содержит аминокислотные замены в положениях, соответствующих положениям 349, 366, 368 и 407 IgG1 человека в соответствии с EU-индексом, где аминокислотные замены представляют собой Y349C, T366S, L368A и Y407V; и где третья полипептидная цепь дополнительно содержит вторую Fc-область, связанную с C_{H1}, при этом вторая Fc-область содержит шарнирную область иммуноглобулина и константные домены C_{H2} и C_{H3} тяжелой цепи иммуноглобулина, где вторая Fc-область содержит аминокислотные замены в положениях, соответствующих положениям 354 и 366 IgG1 человека в соответствии с EU-индексом, где аминокислотные замены представляют собой S354C и T366W. В некоторых вариантах осуществления вторая полипептидная цепь дополнительно содержит первую Fc-область, связанную с C_{H1}, при

этом первая Fc-область содержит шарнирную область иммуноглобулина и константные домены C_{H2} и C_{H3} тяжелой цепи иммуноглобулина, и где третья полипептидная цепь дополнительно содержит вторую Fc-область, связанную с C_{H1}, при этом вторая Fc-область содержит шарнирную область иммуноглобулина и константные домены C_{H2} и C_{H3} тяжелой цепи иммуноглобулина; где первая и вторая Fc-области содержат аминокислотные замены в положениях, соответствующих положениям 428 и 434 IgG1 человека в соответствии с EU-индексом, где аминокислотные замены представляют собой M428L и N434S.

В одном варианте осуществления настоящего изобретения предусмотрен связывающий белок, содержащий четыре полипептидные цепи, которые образуют три антигенсвязывающих участка, где первая полипептидная цепь содержит структуру, представленную формулой:

V_{L2}-L_1-V_{L1}-L_2-C_L [I];

и вторая полипептидная цепь содержит структуру, представленную формулой:

V_{H1}-L_3-V_{H2}-L_4-C_{H1}-шарнир-C_{H2}-C_{H3} [II];

и третья полипептидная цепь содержит структуру, представленную формулой:

V_{H3}-C_{H1}-шарнир-C_{H2}-C_{H3} [III];

и четвертая полипептидная цепь содержит структуру, представленную формулой:

V_{L3}-C_L [IV];

где

V_{L1} представляет собой первый вариабельный домен легкой цепи иммуноглобулина;

V_{L2} представляет собой второй вариабельный домен легкой цепи иммуноглобулина;

V_{L3} представляет собой третий вариабельный домен легкой цепи иммуноглобулина;

V_{H1} представляет собой первый вариабельный домен тяжелой цепи иммуноглобулина;

V_{H2} представляет собой второй вариабельный домен тяжелой цепи иммуноглобулина;

V_{H3} представляет собой третий вариабельный домен тяжелой цепи иммуноглобулина;

C_L представляет собой константный домен легкой цепи иммуноглобулина;

C_{H1} представляет собой константный домен C_{H1} тяжелой цепи иммуноглобулина;

C_{H2} представляет собой константный домен C_{H2} тяжелой цепи иммуноглобулина;

C_{H3} представляет собой константный домен C_{H3} тяжелой цепи иммуноглобулина;

шарнир представляет собой шарнирную область иммуноглобулина, соединяющую домены C_{H1} и C_{H2}; и

L_1, L_2, L_3 и L_4 представляют собой аминокислотные линкеры;

где полипептид формулы I и полипептид формулы II образуют перекрестно расположенную пару легкая цепь-тяжелая цепь;

где

(a) каждый из V_{L1}, V_{L2} и V_{L3} независимо представляет собой вариабельный домен, полученный из аминокислотной последовательности, изложенной в любой из SEQ ID NO: 303, 305, 311, 313, 319, 321, 327, 329, 335, 337, 343, 345, 351, 353, 359, 361, 367, 369, 375, 377, 383, 385, 391, 393, 399, 401, 407, 409, 415, 417, 423, 425, 431, 433, 439, 441, 447, 449, 455, 457, 463, 465, 471, 473; или

(b) каждый из V_{L1}, V_{L2} и V_{L3} независимо содержит определяющие комплементарность области вариабельного домена легкой цепи, содержащего аминокислотную последовательность, изложенную в любой из SEQ ID NO: 266-271, 275-277, 488-496; и

где

(a) каждый из V_{H1}, V_{H2} и V_{H3} независимо представляет собой вариабельный домен, полученный из аминокислотной последовательности, изложенной в любой из SEQ ID NO: 302, 304, 310, 312, 318, 320, 326, 328, 334, 336, 342, 344, 350, 352, 358, 360, 366, 368, 374, 376, 382, 384, 390, 392, 398, 400, 406, 408, 414, 416, 422, 424, 430, 432, 438, 440, 446, 448, 454, 456, 462, 464, 470, 472; или

(b) каждый из V_{H1}, V_{H2} и V_{H3} независимо содержит определяющие

комплементарность области вариабельного домена тяжелой цепи, содержащего аминокислотную последовательность, изложенную в любой из SEQ ID NO: 248-253, 257-259, 479-487.

В некоторых вариантах осуществления домен C_{H3} второй полипептидной цепи содержит аминокислотные замены в положениях, соответствующих положениям 354 и 366 IgG1 человека в соответствии с EU-индексом, где аминокислотные замены представляют собой S354C и T366W; и где домен C_{H3} третьей полипептидной цепи содержит аминокислотные замены в положениях, соответствующих положениям 349, 366, 368 и 407 IgG1 человека в соответствии с EU-индексом, где аминокислотные замены представляют собой Y349C, T366S, L368A и Y407V. В некоторых вариантах осуществления домен C_{H3} второй полипептидной цепи содержит аминокислотные замены в положениях, соответствующих положениям 349, 366, 368 и 407 IgG1 человека в соответствии с EU-индексом, где аминокислотные замены представляют собой Y349C, T366S, L368A и Y407V; и где домен C_{H3} третьей полипептидной цепи содержит аминокислотные замены в положениях, соответствующих положениям 354 и 366 IgG1 человека в соответствии с EU-индексом, где аминокислотные замены представляют собой S354C и T366W. В некоторых вариантах осуществления домены C_{H3} как второй, так и третьей полипептидных цепей содержат аминокислотные замены в положениях, соответствующих положениям 428 и 434 IgG1 человека в соответствии с EU-индексом, где аминокислотные замены представляют собой M428L и N434S.

В некоторых вариантах осуществления длина по меньшей мере одного из L_1, L_2, L_3 или L_4 независимо составляет 0 аминокислот. В некоторых вариантах осуществления длина каждого из L_1, L_2, L_3 или L_4 независимо составляет по меньшей мере одну аминокислоту. В некоторых вариантах осуществления L_1 представляет собой Gly-Gln-Pro-Lys-Ala-Ala-Pro (SEQ ID NO: 299).

В одном варианте осуществления настоящего изобретения предусмотрен связывающий белок, содержащий четыре полипептидные цепи, которые образуют три антигенсвязывающих участка, где первая полипептидная цепь имеет структуру, представленную формулой:

V_{L2}-L_1-V_{L1}-L_2-C_L [I];

и вторая полипептидная цепь имеет структуру, представленную формулой:

V_{H1}-L_3-V_{H2}-L_4-C_{H1} [II];

и третья полипептидная цепь имеет структуру, представленную формулой:

V_{H3}-C_{H1} [III];

и четвертая полипептидная цепь имеет структуру, представленную формулой:

V_{L3}-C_L [IV];

где

V_{L1} представляет собой первый вариабельный домен легкой цепи иммуноглобулина;

V_{L2} представляет собой второй вариабельный домен легкой цепи иммуноглобулина;

V_{L3} представляет собой третий вариабельный домен легкой цепи иммуноглобулина;

V_{H1} представляет собой первый вариабельный домен тяжелой цепи иммуноглобулина;

V_{H2} представляет собой второй вариабельный домен тяжелой цепи иммуноглобулина;

V_{H3} представляет собой третий вариабельный домен тяжелой цепи иммуноглобулина;

C_L представляет собой константный домен легкой цепи иммуноглобулина;

C_{H1} представляет собой константный домен C_{H1} тяжелой цепи иммуноглобулина; и

L_1, L_2, L_3 и L_4 представляют собой аминокислотные линкеры;

где полипептид формулы I и полипептид формулы II образуют перекрестно расположенную пару легкая цепь-тяжелая цепь;

где

(a) каждый из V_{L1}, V_{L2} и V_{L3} независимо представляет собой вариабельный домен, полученный из аминокислотной последовательности, изложенной в любой из SEQ ID NO: 303, 305, 311, 313, 319, 321, 327, 329, 335, 337, 343, 345, 351, 353, 359, 361, 367, 369, 375, 377, 383, 385, 391, 393, 399, 401, 407, 409,

415, 417, 423, 425, 431, 433, 439, 441, 447, 449, 455, 457, 463, 465, 471, 473; или

(b) каждый из V_{L1}, V_{L2} и V_{L3} независимо содержит определяющие комплементарность области вариабельного домена легкой цепи, содержащего аминокислотную последовательность, изложенную в любой из SEQ ID NO: 266-271, 275-277, 488-496; и

где

(a) каждый из V_{H1}, V_{H2} и V_{H3} независимо представляет собой вариабельный домен, полученный из аминокислотной последовательности, изложенной в любой из SEQ ID NO: 302, 304, 310, 312, 318, 320, 326, 328, 334, 336, 342, 344, 350, 352, 358, 360, 366, 368, 374, 376, 382, 384, 390, 392, 398, 400, 406, 408, 414, 416, 422, 424, 430, 432, 438, 440, 446, 448, 454, 456, 462, 464, 470, 472; или

(b) каждый из V_{H1}, V_{H2} и V_{H3} независимо содержит определяющие комплементарность области вариабельного домена тяжелой цепи, содержащего аминокислотную последовательность, изложенную в любой из SEQ ID NO: 248-253, 257-259, 479-487.

В другом варианте осуществления настоящего изобретения предусмотрен связывающий белок, содержащий первую полипептидную цепь, вторую полипептидную цепь, третью полипептидную цепь и четвертую полипептидную цепь, где:

(a) первая полипептидная цепь содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 305 или аминокислотную последовательность, которая по меньшей мере на 95% идентична аминокислотной последовательности под SEQ ID NO: 305; вторая полипептидная цепь содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 304 или аминокислотную последовательность, которая по меньшей мере на 95% идентична аминокислотной последовательности под SEQ ID NO: 304; третья полипептидная цепь содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 302 или аминокислотную последовательность, которая по меньшей мере на 95% идентична аминокислотной последовательности под SEQ ID NO: 302; и четвертая полипептидная цепь содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 303 или аминокислотную последовательность, которая по меньшей мере на 95% идентична

аминокислотной последовательности под SEQ ID NO: 303;

(b) первая полипептидная цепь содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 313 или аминокислотную последовательность, которая по меньшей мере на 95% идентична аминокислотной последовательности под SEQ ID NO: 313; вторая полипептидная цепь содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 312 или аминокислотную последовательность, которая по меньшей мере на 95% идентична аминокислотной последовательности под SEQ ID NO: 312; третья полипептидная цепь содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 310 или аминокислотную последовательность, которая по меньшей мере на 95% идентична аминокислотной последовательности под SEQ ID NO: 310; и четвертая полипептидная цепь содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 311 или аминокислотную последовательность, которая по меньшей мере на 95% идентична аминокислотной последовательности под SEQ ID NO: 311;

(c) первая полипептидная цепь содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 321 или аминокислотную последовательность, которая по меньшей мере на 95% идентична аминокислотной последовательности под SEQ ID NO: 321; вторая полипептидная цепь содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 320 или аминокислотную последовательность, которая по меньшей мере на 95% идентична аминокислотной последовательности под SEQ ID NO: 320; третья полипептидная цепь содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 318 или аминокислотную последовательность, которая по меньшей мере на 95% идентична аминокислотной последовательности под SEQ ID NO: 318; и четвертая полипептидная цепь содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 319 или аминокислотную последовательность, которая по меньшей мере на 95% идентична аминокислотной последовательности под SEQ ID NO: 319;

(d) первая полипептидная цепь содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 329 или аминокислотную последовательность, которая по меньшей мере на 95% идентична аминокислотной последовательности под SEQ ID NO: 329; вторая полипептидная цепь содержит аминокислотную последовательность

под SEQ ID NO: 328 или аминокислотную последовательность, которая по меньшей мере на 95% идентична аминокислотной последовательности под SEQ ID NO: 328; третья полипептидная цепь содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 326 или аминокислотную последовательность, которая по меньшей мере на 95% идентична аминокислотной последовательности под SEQ ID NO: 326; и четвертая полипептидная цепь содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 327 или аминокислотную последовательность, которая по меньшей мере на 95% идентична аминокислотной последовательности под SEQ ID NO: 327;

(e) первая полипептидная цепь содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 337 или аминокислотную последовательность, которая по меньшей мере на 95% идентична аминокислотной последовательности под SEQ ID NO: 337; вторая полипептидная цепь содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 336 или аминокислотную последовательность, которая по меньшей мере на 95% идентична аминокислотной последовательности под SEQ ID NO: 336; третья полипептидная цепь содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 334 или аминокислотную последовательность, которая по меньшей мере на 95% идентична аминокислотной последовательности под SEQ ID NO: 334; и четвертая полипептидная цепь содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 335 или аминокислотную последовательность, которая по меньшей мере на 95% идентична аминокислотной последовательности под SEQ ID NO: 335;

(f) первая полипептидная цепь содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 345 или аминокислотную последовательность, которая по меньшей мере на 95% идентична аминокислотной последовательности под SEQ ID NO: 345; вторая полипептидная цепь содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 344 или аминокислотную последовательность, которая по меньшей мере на 95% идентична аминокислотной последовательности под SEQ ID NO: 344; третья полипептидная цепь содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 342 или аминокислотную последовательность, которая по меньшей мере на 95% идентична аминокислотной последовательности под SEQ ID

NO: 342; и четвертая полипептидная цепь содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 343 или аминокислотную последовательность, которая по меньшей мере на 95% идентична аминокислотной последовательности под SEQ ID NO: 343;

(g) первая полипептидная цепь содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 353 или аминокислотную последовательность, которая по меньшей мере на 95% идентична аминокислотной последовательности под SEQ ID NO: 353; вторая полипептидная цепь содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 352 или аминокислотную последовательность, которая по меньшей мере на 95% идентична аминокислотной последовательности под SEQ ID NO: 352; третья полипептидная цепь содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 350 или аминокислотную последовательность, которая по меньшей мере на 95% идентична аминокислотной последовательности под SEQ ID NO: 350; и четвертая полипептидная цепь содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 351 или аминокислотную последовательность, которая по меньшей мере на 95% идентична аминокислотной последовательности под SEQ ID NO: 351;

(h) первая полипептидная цепь содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 361 или аминокислотную последовательность, которая по меньшей мере на 95% идентична аминокислотной последовательности под SEQ ID NO: 361; вторая полипептидная цепь содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 360 или аминокислотную последовательность, которая по меньшей мере на 95% идентична аминокислотной последовательности под SEQ ID NO: 360; третья полипептидная цепь содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 358 или аминокислотную последовательность, которая по меньшей мере на 95% идентична аминокислотной последовательности под SEQ ID NO: 358; и четвертая полипептидная цепь содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 359 или аминокислотную последовательность, которая по меньшей мере на 95% идентична аминокислотной последовательности под SEQ ID NO: 359;

(i) первая полипептидная цепь содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 369 или аминокислотную

последовательность, которая по меньшей мере на 95% идентична аминокислотной последовательности под SEQ ID NO: 369; вторая полипептидная цепь содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 368 или аминокислотную последовательность, которая по меньшей мере на 95% идентична аминокислотной последовательности под SEQ ID NO: 368; третья полипептидная цепь содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 366 или аминокислотную последовательность, которая по меньшей мере на 95% идентична аминокислотной последовательности под SEQ ID NO: 366; и четвертая полипептидная цепь содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 367 или аминокислотную последовательность, которая по меньшей мере на 95% идентична аминокислотной последовательности под SEQ ID NO: 367;

(j) первая полипептидная цепь содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 377 или аминокислотную последовательность, которая по меньшей мере на 95% идентична аминокислотной последовательности под SEQ ID NO: 377; вторая полипептидная цепь содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 376 или аминокислотную последовательность, которая по меньшей мере на 95% идентична аминокислотной последовательности под SEQ ID NO: 376; третья полипептидная цепь содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 374 или аминокислотную последовательность, которая по меньшей мере на 95% идентична аминокислотной последовательности под SEQ ID NO: 374; и четвертая полипептидная цепь содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 375 или аминокислотную последовательность, которая по меньшей мере на 95% идентична аминокислотной последовательности под SEQ ID NO: 375;

(k) первая полипептидная цепь содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 385 или аминокислотную последовательность, которая по меньшей мере на 95% идентична аминокислотной последовательности под SEQ ID NO: 385; вторая полипептидная цепь содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 384 или аминокислотную последовательность, которая по меньшей мере на 95% идентична аминокислотной последовательности под SEQ ID NO: 384; третья полипептидная цепь

содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 382 или аминокислотную последовательность, которая по меньшей мере на 95% идентична аминокислотной последовательности под SEQ ID NO: 382; и четвертая полипептидная цепь содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 383 или аминокислотную последовательность, которая по меньшей мере на 95% идентична аминокислотной последовательности под SEQ ID NO: 383;

(l) первая полипептидная цепь содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 393 или аминокислотную последовательность, которая по меньшей мере на 95% идентична аминокислотной последовательности под SEQ ID NO: 393; вторая полипептидная цепь содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 392 или аминокислотную последовательность, которая по меньшей мере на 95% идентична аминокислотной последовательности под SEQ ID NO: 392; третья полипептидная цепь содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 390 или аминокислотную последовательность, которая по меньшей мере на 95% идентична аминокислотной последовательности под SEQ ID NO: 390; и четвертая полипептидная цепь содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 391 или аминокислотную последовательность, которая по меньшей мере на 95% идентична аминокислотной последовательности под SEQ ID NO: 391;

(m) первая полипептидная цепь содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 401 или аминокислотную последовательность, которая по меньшей мере на 95% идентична аминокислотной последовательности под SEQ ID NO: 401; вторая полипептидная цепь содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 400 или аминокислотную последовательность, которая по меньшей мере на 95% идентична аминокислотной последовательности под SEQ ID NO: 400; третья полипептидная цепь содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 398 или аминокислотную последовательность, которая по меньшей мере на 95% идентична аминокислотной последовательности под SEQ ID NO: 398; и четвертая полипептидная цепь содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 399 или аминокислотную последовательность, которая по меньшей мере на 95% идентична

аминокислотной последовательности под SEQ ID NO: 399;

(n) первая полипептидная цепь содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 409 или аминокислотную последовательность, которая по меньшей мере на 95% идентична аминокислотной последовательности под SEQ ID NO: 409; вторая полипептидная цепь содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 408 или аминокислотную последовательность, которая по меньшей мере на 95% идентична аминокислотной последовательности под SEQ ID NO: 408; третья полипептидная цепь содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 406 или аминокислотную последовательность, которая по меньшей мере на 95% идентична аминокислотной последовательности под SEQ ID NO: 406; и четвертая полипептидная цепь содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 407 или аминокислотную последовательность, которая по меньшей мере на 95% идентична аминокислотной последовательности под SEQ ID NO: 407;

(p) первая полипептидная цепь содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 417 или аминокислотную последовательность, которая по меньшей мере на 95% идентична аминокислотной последовательности под SEQ ID NO: 417; вторая полипептидная цепь содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 416 или аминокислотную последовательность, которая по меньшей мере на 95% идентична аминокислотной последовательности под SEQ ID NO: 416; третья полипептидная цепь содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 414 или аминокислотную последовательность, которая по меньшей мере на 95% идентична аминокислотной последовательности под SEQ ID NO: 414; и четвертая полипептидная цепь содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 415 или аминокислотную последовательность, которая по меньшей мере на 95% идентична аминокислотной последовательности под SEQ ID NO: 415;

(q) первая полипептидная цепь содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 425 или аминокислотную последовательность, которая по меньшей мере на 95% идентична аминокислотной последовательности под SEQ ID NO: 425; вторая полипептидная цепь содержит аминокислотную последовательность

под SEQ ID NO: 424 или аминокислотную последовательность, которая по меньшей мере на 95% идентична аминокислотной последовательности под SEQ ID NO: 424; третья полипептидная цепь содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 422 или аминокислотную последовательность, которая по меньшей мере на 95% идентична аминокислотной последовательности под SEQ ID NO: 422; и четвертая полипептидная цепь содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 423 или аминокислотную последовательность, которая по меньшей мере на 95% идентична аминокислотной последовательности под SEQ ID NO: 423;

(r) первая полипептидная цепь содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 433 или аминокислотную последовательность, которая по меньшей мере на 95% идентична аминокислотной последовательности под SEQ ID NO: 433; вторая полипептидная цепь содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 432 или аминокислотную последовательность, которая по меньшей мере на 95% идентична аминокислотной последовательности под SEQ ID NO: 432; третья полипептидная цепь содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 430 или аминокислотную последовательность, которая по меньшей мере на 95% идентична аминокислотной последовательности под SEQ ID NO: 430; и четвертая полипептидная цепь содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 431 или аминокислотную последовательность, которая по меньшей мере на 95% идентична аминокислотной последовательности под SEQ ID NO: 431;

(s) первая полипептидная цепь содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 441 или аминокислотную последовательность, которая по меньшей мере на 95% идентична аминокислотной последовательности под SEQ ID NO: 441; вторая полипептидная цепь содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 440 или аминокислотную последовательность, которая по меньшей мере на 95% идентична аминокислотной последовательности под SEQ ID NO: 440; третья полипептидная цепь содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 438 или аминокислотную последовательность, которая по меньшей мере на 95% идентична аминокислотной последовательности под SEQ ID

NO: 438; и четвертая полипептидная цепь содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 439 или аминокислотную последовательность, которая по меньшей мере на 95% идентична аминокислотной последовательности под SEQ ID NO: 439;

(t) первая полипептидная цепь содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 449 или аминокислотную последовательность, которая по меньшей мере на 95% идентична аминокислотной последовательности под SEQ ID NO: 449; вторая полипептидная цепь содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 448 или аминокислотную последовательность, которая по меньшей мере на 95% идентична аминокислотной последовательности под SEQ ID NO: 448; третья полипептидная цепь содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 446 или аминокислотную последовательность, которая по меньшей мере на 95% идентична аминокислотной последовательности под SEQ ID NO: 446; и четвертая полипептидная цепь содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 447 или аминокислотную последовательность, которая по меньшей мере на 95% идентична аминокислотной последовательности под SEQ ID NO: 447;

(u) первая полипептидная цепь содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 457 или аминокислотную последовательность, которая по меньшей мере на 95% идентична аминокислотной последовательности под SEQ ID NO: 457; вторая полипептидная цепь содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 456 или аминокислотную последовательность, которая по меньшей мере на 95% идентична аминокислотной последовательности под SEQ ID NO: 456; третья полипептидная цепь содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 454 или аминокислотную последовательность, которая по меньшей мере на 95% идентична аминокислотной последовательности под SEQ ID NO: 454; и четвертая полипептидная цепь содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 455 или аминокислотную последовательность, которая по меньшей мере на 95% идентична аминокислотной последовательности под SEQ ID NO: 455;

(v) первая полипептидная цепь содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 465 или аминокислотную

последовательность, которая по меньшей мере на 95% идентична аминокислотной последовательности под SEQ ID NO: 465; вторая полипептидная цепь содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 464 или аминокислотную последовательность, которая по меньшей мере на 95% идентична аминокислотной последовательности под SEQ ID NO: 464; третья полипептидная цепь содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 462 или аминокислотную последовательность, которая по меньшей мере на 95% идентична аминокислотной последовательности под SEQ ID NO: 462; и четвертая полипептидная цепь содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 463 или аминокислотную последовательность, которая по меньшей мере на 95% идентична аминокислотной последовательности под SEQ ID NO: 463; или

(w) первая полипептидная цепь содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 473 или аминокислотную последовательность, которая по меньшей мере на 95% идентична аминокислотной последовательности под SEQ ID NO: 473; вторая полипептидная цепь содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 472 или аминокислотную последовательность, которая по меньшей мере на 95% идентична аминокислотной последовательности под SEQ ID NO: 472; третья полипептидная цепь содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 470 или аминокислотную последовательность, которая по меньшей мере на 95% идентична аминокислотной последовательности под SEQ ID NO: 470; и четвертая полипептидная цепь содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 471 или аминокислотную последовательность, которая по меньшей мере на 95% идентична аминокислотной последовательности под SEQ ID NO: 471.

В одном варианте осуществления настоящего изобретения предусмотрена выделенная молекула нуклеиновой кислоты, содержащая нуклеотидную последовательность, кодирующую связывающий белок в соответствии с вышеуказанными вариантами осуществления. В одном варианте осуществления настоящего изобретения предусмотрен вектор экспрессии, содержащий молекулу нуклеиновой кислоты в соответствии с любым из вышеуказанных вариантов осуществления. В одном варианте осуществления

настоящего изобретения предусмотрена выделенная клетка-хозяин, содержащая молекулу нуклеиновой кислоты в соответствии с любым из вышеуказанных вариантов осуществления. В одном варианте осуществления настоящего изобретения предусмотрена выделенная клетка-хозяин, содержащая вектор экспрессии в соответствии с любым из вышеуказанных вариантов осуществления. В некоторых вариантах осуществления выделенная клетка-хозяин представляет собой клетку млекопитающего или клетку насекомого. В одном варианте осуществления настоящего изобретения предусмотрена векторная система, содержащая один или несколько векторов, кодирующих первую, вторую, третью и четвертую полипептидные цепи связывающего белка в соответствии с любым из вышеуказанных вариантов осуществления. В некоторых вариантах осуществления векторная система содержит первый вектор, кодирующий первую полипептидную цепь связывающего белка, второй вектор, кодирующий вторую полипептидную цепь связывающего белка, третий вектор, кодирующий третью полипептидную цепь связывающего белка, и четвертый вектор, кодирующий четвертую полипептидную цепь связывающего белка. В некоторых вариантах осуществления векторная система содержит первый вектор, кодирующий первую и вторую полипептидные цепи связывающего белка, и второй вектор, кодирующий третью и четвертую полипептидные цепи связывающего белка. В некоторых вариантах осуществления один или несколько векторов представляют собой векторы экспрессии. В одном варианте осуществления настоящего изобретения предусмотрена выделенная клетка-хозяин, содержащая векторную систему в соответствии с любым из вышеуказанных вариантов осуществления. В некоторых вариантах осуществления выделенная клетка-хозяин представляет собой клетку млекопитающего или клетку насекомого. В одном варианте осуществления настоящего изобретения предусмотрен способ получения связывающего белка, при этом способ предусматривает: a) культивирование клетки-хозяина в соответствии с любым из вышеуказанных вариантов осуществления в условиях, при которых клетка-хозяин экспрессирует связывающий белок; и b) выделение связывающего белка из клетки-хозяина.

В одном варианте осуществления настоящего изобретения

предусмотрен способ предупреждения и/или лечения инфекции, вызываемой HIV, у пациента, предусматривающий введение пациенту терапевтически эффективного количества по меньшей мере одного связывающего белка в соответствии с любым из вышеуказанных вариантов осуществления. В некоторых вариантах осуществления связывающий белок вводят совместно со стандартным средством для антиретровирусной терапии. В некоторых вариантах осуществления введение по меньшей мере одного связывающего белка приводит к нейтрализации одного или нескольких вирионов HIV. В некоторых вариантах осуществления введение по меньшей мере одного связывающего белка приводит к устранению одной или нескольких клеток, инфицированных HIV, вызывающим латентную и/или хроническую форму инфекции, у пациента. В некоторых вариантах осуществления пациентом является человек.

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения предусмотрен связывающий белок в соответствии с любым из вышеуказанных вариантов осуществления для предупреждения или лечения инфекции, вызываемой HIV, у пациента. В некоторых вариантах осуществления связывающий белок вводят совместно со стандартным средством для антиретровирусной терапии. В некоторых вариантах осуществления связывающий белок обеспечивает нейтрализацию одного или нескольких вирионов HIV у пациента. В некоторых вариантах осуществления связывающий белок обеспечивает устранение одной или нескольких клеток, инфицированных HIV, вызывающим латентную и/или хроническую форму инфекции, у пациента. В некоторых вариантах осуществления пациентом является человек.

Конкретные варианты осуществления настоящего изобретения станут очевидными из нижеизложенных более подробного описания определенных вариантов осуществления и формулы изобретения.

Следует понимать, что один, несколько или все признаки различных вариантов осуществления, описанных в данном документе, можно комбинировать с получением других вариантов осуществления настоящего изобретения. Эти и другие аспекты настоящего изобретения будут очевидны специалисту в данной области.

КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ ГРАФИЧЕСКИХ МАТЕРИАЛОВ

На **ФИГ. 1A-D** показаны схематические представления триспецифических связывающих белков, содержащих четыре полипептидные цепи, которые образуют три антигенсвязывающих участка, которые специфически связывают три различных эпитопа на одном или нескольких антигенах, где первая пара полипептидов содержит два вариабельных домена, характеризующихся перекрестной ориентацией, которые образуют два антигенсвязывающих участка (содержащих V_{H1}-V_{L1} и V_{H2}-V_{L2}), и где вторая пара полипептидов содержит один антигенсвязывающий участок (содержащий V_{H3}-V_{L3}), в соответствии с некоторыми вариантами осуществления. На **ФИГ. 1A** показан триспецифический связывающий белок, характеризующийся модификацией "выступы-во-впадины", где выступ находится на первой паре полипептидов. На **ФИГ. 1B** показан триспецифический связывающий белок, характеризующийся модификацией "выступы-во-впадины", где выступ находится на второй паре полипептидов. На **ФИГ. 1C** показана ориентация вариабельных доменов в полипептидных цепях и ориентация выступ/впадина для связывающих белков 1-31, показанных в таблицах 1 и 2. "Тяжелая цепь A" (например, третья полипептидная цепь по настоящему изобретению) обозначает вариабельный домен тяжелой цепи A. "Легкая цепь A" (например, четвертая полипептидная цепь по настоящему изобретению) обозначает вариабельный домен легкой цепи A. "Тяжелая цепь B" (например, вторая полипептидная цепь по настоящему изобретению) обозначает вариабельный домен 1 и вариабельный домен 2 тяжелой цепи B. "Легкая цепь B" (например, первая полипептидная цепь по настоящему изобретению) обозначает вариабельный домен 1 и вариабельный домен 2 легкой цепи B. На **ФИГ. 1D** показана ориентация вариабельных доменов в полипептидных цепях и ориентация выступ/впадина для связывающих белков 32-53, показанных в таблицах 1 и 2. "Тяжелая цепь A" (например, третья полипептидная цепь по настоящему изобретению) обозначает вариабельный домен тяжелой цепи A. "Легкая цепь A" (например, четвертая полипептидная цепь по настоящему изобретению) обозначает вариабельный домен легкой цепи A. "Тяжелая цепь B" (например, вторая полипептидная цепь по настоящему изобретению) обозначает вариабельный домен 1 и вариабельный домен 2 тяжелой

цепи B. "Легкая цепь B" (например, первая полипептидная цепь по настоящему изобретению) обозначает вариабельный домен 1 и вариабельный домен 2 легкой цепи B.

На **ФИГ. 2A-B** показана очистка трех триспецифических связывающих белков сначала с помощью аффинной хроматографии, а затем с помощью препаративной эксклюзионной хроматографии. На **ФИГ. 2A** показан профиль элюирования триспецифических связывающих белков в ходе очистки с помощью аффинной хроматографии на белке A. На **ФИГ. 2B** показана очистка мономерных белков с помощью эксклюзионной хроматографии на Superdex200.

На **ФИГ. 3A-B** показана очистка исходных антител Ab к MPER, Ab "b" к CD4BS и Ab "a", направленного на V1/V2, сначала с помощью аффинной хроматографии, а затем с помощью препаративной эксклюзионной хроматографии. На **ФИГ. 3A** показан профиль элюирования исходных антител в ходе очистки с помощью аффинной хроматографии на белке A. На **ФИГ. 3B** показана очистка мономерных белков с помощью эксклюзионной хроматографии на Superdex200.

На **ФИГ. 4A-B** показаны профили эксклюзионной хроматографии биспецифических и триспецифических связывающих белков. На **ФИГ. 4A** показаны профили эксклюзионной хроматографии биспецифических связывающих белков. На **ФИГ. 4B** показаны профили эксклюзионной хроматографии триспецифических связывающих белков.

На **ФИГ. 5** показаны сенсограммы Biacore, демонстрирующие кинетику связывания трех триспецифических связывающих белков и исходного антитела Ab к MPER с пептидом, полученным из gp41 HIV (MPER-связывающий участок), определенные с помощью стандартного анализа кинетики на основе Biacore.

На **ФИГ. 6** показаны сенсограммы Biacore, демонстрирующие кинетику связывания трех триспецифических связывающих белков и исходного антитела Ab "b" к CD4BS с рекомбинантным gp120 HIV, определенные с помощью стандартного анализа кинетики на основе Biacore.

На **ФИГ. 7** показаны результаты исследования фармакокинетики (PK) указанных белков после внутривенной (IV) инъекции у макаков-резусов.

На **ФИГ. 8A-8B** показаны схематические представления

триспецифических активаторов Т-клеток в соответствии с некоторыми вариантами осуществления. Связывающие участки обозначены пунктирными кругами.

На **ФИГ. 9** показаны способности триспецифических связывающих белков, "связывающего белка 32" и "Ab "b" к CD3 x CD28/CD4BS", связывать CD3 (CD3E представляет собой белок CD3-эпсилон; CD3D представляет собой белок CD3-дельта), CD28 и стабилизированный коровый белок 3 с измененной поверхностью (RSC3) gp120, а также отрицательного контроля (IgG человека).

На **ФИГ. 10** показана активация CD8 Т-клеток с помощью триспецифических белков, "связывающего белка 32" и "Ab "b" к CD3 x CD28/CD4BS", по сравнению с исходным антителом IgG4 к CD4BS, а также отрицательным контролем (без mAb).

На **ФИГ. 11** показана активация CD4 Т-клеток с помощью триспецифических белков, "связывающего белка 32" и "Ab "b" к CD3 x CD28/CD4BS", по сравнению с исходным антителом IgG4 к CD4BS, а также отрицательным контролем (без mAb).

На **ФИГ. 12** показано подавление уровня экспрессии CD3 после активации Т-клеток с помощью триспецифических белков, "связывающего белка 32" и "Ab "b" к CD3 x CD28/CD4BS", по сравнению с исходным антителом IgG4 к CD4BS, а также отрицательным контролем (без mAb).

На **ФИГ. 13A-C** показаны результаты анализа цитотоксичности на основе сортировки флуоресцентно-активированных клеток (FACS) для триспецифических связывающих белков по отношению к латентно инфицированным HIV-1^+ Т-клеткам. На **ФИГ. 13A** показаны результаты для триспецифических связывающих белков, инкубированных с клетками CEM-BaL. На **ФИГ. 13B** показаны результаты для триспецифических связывающих белков, инкубированных с клетками ACH2. На **ФИГ. 13C** показаны результаты для триспецифических связывающих белков, инкубированных с клетками J1.1.

ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ

В настоящем изобретении предусмотрены триспецифические и/или тривалентные связывающие белки, содержащие четыре полипептидные цепи, которые образуют три антигенсвязывающих участка, которые специфически связываются с одним или

несколькими целевыми белками вируса иммунодефицита человека (HIV) и/или одним или несколькими целевыми белками Т-клеточного рецептора, где первая пара полипептидов, образующих связывающий белок, содержит два вариабельных домена, характеризующихся перекрестной ориентацией, и где вторая пара полипептидов, образующих связывающий белок, содержит один вариабельный домен.

В следующем описании изложены иллюстративные способы, параметры и т. п. Однако следует понимать, что такое описание не предусмотрено в качестве ограничения объема настоящего изобретения, а, наоборот, предусмотрено в качестве описания иллюстративных вариантов осуществления.

Определения

Используемые в соответствии с настоящим изобретением следующие термины, если не указано иное, следует понимать как имеющие следующие значения. Если контекстом не требуется иное, термины в единственном числе будут включать формы множественного числа, и термины во множественном числе будут включать форму единственного числа.

Используемый в данном документе термин "полинуклеотид" относится к полимерам в виде однонитевой или двунитевой нуклеиновой кислоты, длина которых составляет по меньшей мере 10 нуклеотидов. В определенных вариантах осуществления нуклеотиды, составляющие полинуклеотид, могут представлять собой рибонуклеотиды, или дезоксирибонуклеотиды, или модифицированную форму любого типа нуклеотида. Такие модификации включают модификации оснований, как, например, бромуридин, модификации рибозы, как, например, арабинозид и 2',3'-дидезоксирибоза, и модификации межнуклеотидных связей, как, например, фосфотиоат, фосфодитиоат, фосфоселеноат, фосфодиселеноат, фосфоанилотиоат, фосфоаниладат и фосфоамидат. Термин "полинуклеотид" конкретно подразумевает однонитевые и двунитевые формы ДНК.

"Выделенный полинуклеотид" представляет собой полинуклеотид геномного, cDNA или синтетического происхождения или некоторую их комбинацию, которая: (1) не ассоциирована со всем или частью полинуклеотида, в котором выделенный полинуклеотид встречается в природе, (2) связана с полинуклеотидом, с которым она не связана

в природе, или (3) не встречается в природе в виде части более крупной последовательности.

"Выделенный полипептид" представляет собой такой, который: (1) не содержит по меньшей мере некоторых других полипептидов, с которыми он обычно встречается, (2) фактически не содержит других полипептидов из одного и того же источника, например, от одного и того же вида, (3) экспрессируется клеткой от другого вида, (4) был отделен от по меньшей мере 50 процентов полинуклеотидов, липидов, углеводов или других веществ, с которыми он связан в природе, (5) не связан (посредством ковалентного или нековалентного взаимодействия) с частями полипептида, с которыми "выделенный полипептид" связан в природе, (6) функционально связан (посредством ковалентного или нековалентного взаимодействия) с полипептидом, с которым он не связан в природе, или (7) не встречается в природе. Такой выделенный полипептид может кодироваться геномной ДНК, cDNA, мРНК или другой РНК синтетического происхождения или любой их комбинацией. Предпочтительно выделенный полипептид не содержит в значительной степени полипептидов или других загрязнителей, которые встречаются в его природном окружении, которые бы вызывали затруднения при его применении (терапевтическом, диагностическом, профилактическом, исследовательском или ином).

Встречающиеся в природе антитела обычно предусматривают тетрамер. Каждый такой тетрамер обычно состоит из двух идентичных пар полипептидных цепей, при этом каждая пара имеет одну полноразмерную "легкую" цепь (обычно имеющую молекулярную массу приблизительно 25 кДа) и одну полноразмерную "тяжелую" цепь (обычно имеющую молекулярную массу приблизительно 50-70 кДа). Используемые в данном документе термины "тяжелая цепь" и "легкая цепь" обозначают любой полипептид иммуноглобулина, содержащий последовательность вариабельного домена, достаточную для придания специфичности в отношении целевого антигена. Аминоконцевая часть каждой легкой и тяжелой цепей обычно содержит вариабельный домен из приблизительно 100-110 аминокислот или больше, который обычно отвечает за распознавание антигена. Карбоксиконцевая часть каждой цепи обычно определяет

константный домен, ответственный за эффекторную функцию. Таким образом, во встречающемся в природе антителе полноразмерный полипептид, представляющий собой тяжелую цепь иммуноглобулина, содержит вариабельный домен (V_H) и три константных домена (C_{H1}, C_{H2} и C_{H3}), где домен V_H находится на аминоконце полипептида, а домен C_{H3} находится на карбоксильном конце, и полноразмерный полипептид, представляющий собой легкую цепь иммуноглобулина, содержит вариабельный домен (V_L) и константный домен (C_L), где домен V_L находится на аминоконце полипептида, а домен C_L находится на карбоксильном конце.

Легкие цепи человека обычно классифицируют как каппа и лямбда легкие цепи, а тяжелые цепи человека обычно классифицируют как мю, дельта, гамма, альфа или эпсилон, и они определяют изотип антитела IgM, IgD, IgG, IgA и IgE соответственно. IgG имеет несколько подклассов, в том числе без ограничения IgG1, IgG2, IgG3 и IgG4. IgM имеет подклассы, в том числе без ограничения IgM1 и IgM2. IgA аналогичным образом подразделяют на подклассы, в том числе без ограничения IgA1 и IgA2. В полноразмерных легких и тяжелых цепях вариабельные и константные домены обычно соединены с помощью "J"-области из приблизительно 12 или больше аминокислот, при этом тяжелая цепь также содержит "D"-область из приблизительно 10 или больше аминокислот. См., например, FUNDAMENTAL IMMUNOLOGY (Paul, W., ed., Raven Press, 2nd ed., 1989), которая включена посредством ссылки во всей своей полноте для всех целей. Вариабельные области каждой пары легкая/тяжелая цепь обычно образуют антигенсвязывающий участок. Вариабельные домены встречающихся в природе антител обычно характеризуются одинаковой общей структурой относительно консервативных каркасных областей (FR), соединенных с помощью трех гипервариабельных областей, также называемых определяющими комплементарность областями или CDR. CDR из двух цепей каждой пары обычно выровнены с помощью каркасных областей, что может обеспечивать возможность связывания со специфическим эпитопом. От аминоконца к карбоксильному концу вариабельные домены как легкой, так и тяжелой цепей содержат домены FR1, CDR1, FR2, CDR2, FR3, CDR3 и

FR4.

Термин "совокупность CDR" обозначает группу из трех CDR, которые содержатся в одной вариабельной области, способной связывать антиген. Точные границы этих CDR определяли по-разному в соответствии с различными системами. Система, описанная Kabat (Kabat *et al.*, SEQUENCES OF PROTEINS OF IMMUNOLOGICAL INTEREST (Национальные институты здравоохранения, Бетесда, Мэриленд. (1987) и (1991)), не только предусматривает однозначную систему нумерации остатков, применимую к любой вариабельной области антитела, но также предусматривает точные границы остатков, определяющие три CDR. Эти CDR могут называться CDR в соответствии с Kabat. Chothia и коллеги (Chothia and Lesk, 1987, *J. Mol. Biol.* 196: 901-17; Chothia *et al.*, 1989, *Nature* 342: 877-83) обнаружили, что определенные субфрагменты в пределах CDR в соответствии с Kabat принимают почти идентичные конформации пептидного каркаса, несмотря на наличие большого различия на уровне аминокислотной последовательности. Эти субфрагменты были обозначены как L1, L2 и L3 или H1, H2 и H3, где "L" и "H" обозначают области легкой цепи и тяжелой цепи соответственно. Эти области могут называться CDR в соответствии с Chothia, границы которых совпадают с CDR в соответствии с Kabat. Другие границы, определяющие CDR, которые совпадают с CDR в соответствии с Kabat, были описаны Padlan, 1995, *FASEB J.* 9: 133-39; MacCallum, 1996, *J. Mol. Biol.* 262(5): 732-45; и Lefranc, 2003, *Dev. Comp. Immunol.* 27: 55-77. Еще одни определения границ CDR могут не строго соответствовать одной из систем, приведенных в данном документе, но тем не менее будут совпадать с CDR в соответствии с Kabat, несмотря на то, что они могут быть укорочены или удлинены с учетом прогностических или экспериментальных выводов о том, что конкретные остатки или группы остатков или даже все CDR не влияют в значительной степени на связывание антигена. В способах, используемых в данном документе, могут применять CDR, определенные в соответствии с любой из этих систем, несмотря на то, что в определенных вариантах осуществления применяют CDR, определенные в соответствии с Kabat или Chothia. Идентификация прогнозируемых

CDR с помощью аминокислотной последовательности хорошо известна в данной области, например, в Martin, A.C. "Protein sequence and structure analysis of antibody variable domains" в *Antibody Engineering*, Vol. 2. Kontermann R., Dübel S., eds. Springer-Verlag, Berlin, p. 33-51 (2010). Аминокислотную последовательность вариабельного домена тяжелой и/или легкой цепи можно также исследовать с целью идентификации последовательностей CDR с помощью других традиционных способов, например, путем сравнения с известными аминокислотными последовательностями других вариабельных областей тяжелой и легкой цепей с определением областей гипервариабельности последовательности. Пронумерованные последовательности можно выравнивать вручную или путем использования программы выравнивания, такой как одна из пакета программ CLUSTAL, как описано в Thompson, 1994, *Nucleic Acids Res.* 22: 4673-80. Молекулярные модели традиционно применяют для того, чтобы правильно определить каркасные и CDR области, и таким образом скорректировать основанные на последовательности выравнивания.

Используемый в данном документе термин "Fc" обозначает молекулу, будь то в мономерной или мультимерной форме, содержащую последовательность, не являющуюся частью антигенсвязывающего фрагмента, которая получена в результате расщепления антитела или получена другими способами, и при этом она может содержать шарнирную область. Исходный иммуноглобулиновый источник нативного Fc предпочтительно происходит от человека и может представлять собой любой из иммуноглобулинов, тем не менее предпочтительными являются IgG1 и IgG2. Молекулы Fc составлены из мономерных полипептидов, которые могут быть связаны в димерные или мультимерные формы посредством ковалентной (т. е. дисульфидных связей) и нековалентной связи. Число межмолекулярных дисульфидных связей между мономерными субъединицами нативных молекул Fc варьирует от 1 до 4, в зависимости от класса (например, IgG, IgA и IgE) или подкласса (например, IgG1, IgG2, IgG3, IgA1 и IgGA2). Одним примером Fc является димер с дисульфидной связью, полученный в результате расщепления IgG папаином. Используемый в данном документе термин

"Fc" является общим для мономерных, димерных и мультимерных форм.

F(ab)-фрагмент обычно содержит одну легкую цепь и домены V_H и C_{H1} одной тяжелой цепи, где часть V_H-C_{H1} тяжелой цепи F(ab)-фрагмента не может образовывать дисульфидную связь с другим полипептидом тяжелой цепи. Как используется в данном документе, F(ab)-фрагмент также может содержать одну легкую цепь, содержащую два вариабельных домена, разделенных аминокислотным линкером, и одну тяжелую цепь, содержащую два вариабельных домена, разделенных аминокислотным линкером, и домен C_{H1}.

F(ab')-фрагмент обычно содержит одну легкую цепь и часть одной тяжелой цепи, которая содержит большую часть константной области (между доменами C_{H1} и C_{H2}), вследствие чего межцепочечная дисульфидная связь может быть образована между двумя тяжелыми цепями с образованием молекулы $F(ab')_2$.

Используемый в данном документе термин "связывающий белок" обозначает не встречающуюся в природе (или рекомбинантную или сконструированную) молекулу, которая специфически связывается с по меньшей мере одним целевым антигеном и которая содержит четыре полипептидные цепи, которые образуют по меньшей мере три антигенсвязывающих участка, где первая полипептидная цепь имеет структуру, представленную формулой:

V_{L2}-L_1-V_{L1}-L_2-C_L [I];

и вторая полипептидная цепь имеет структуру, представленную формулой:

V_{H1}-L_3-V_{H2}-L_4-C_{H1} [II];

и третья полипептидная цепь имеет структуру, представленную формулой:

V_{H3}-C_{H1} [III];

и четвертая полипептидная цепь имеет структуру, представленную формулой:

V_{L3}-C_L [IV];

где

V_{L1} представляет собой первый вариабельный домен легкой цепи иммуноглобулина;

V_{L2} представляет собой второй вариабельный домен легкой цепи

иммуноглобулина;

V_{L3} представляет собой третий вариабельный домен легкой цепи иммуноглобулина;

V_{H1} представляет собой первый вариабельный домен тяжелой цепи иммуноглобулина;

V_{H2} представляет собой второй вариабельный домен тяжелой цепи иммуноглобулина;

V_{H3} представляет собой третий вариабельный домен тяжелой цепи иммуноглобулина;

C_L представляет собой константный домен легкой цепи иммуноглобулина;

C_{H1} представляет собой константный домен C_{H1} тяжелой цепи иммуноглобулина; и

L_1, L_2, L_3 и L_4 представляют собой аминокислотные линкеры;

и где полипептид формулы I и полипептид формулы II образуют перекрестно расположенную пару легкая цепь-тяжелая цепь.

"Рекомбинантная" молекула представляет собой молекулу, которая была получена, экспрессирована, создана или выделена рекомбинантными способами.

В одном варианте осуществления настоящего изобретения предусмотрены связывающие белки, характеризующиеся биологической и иммунологической специфичностью в отношении одного-трех целевых антигенов. В другом варианте осуществления настоящего изобретения предусмотрены молекулы нуклеиновой кислоты, содержащие нуклеотидные последовательности, кодирующие полипептидные цепи, которые образуют такие связывающие белки. В другом варианте осуществления настоящего изобретения предусмотрены векторы экспрессии, содержащие молекулы нуклеиновой кислоты, содержащие нуклеотидные последовательности, кодирующие полипептидные цепи, которые образуют такие связывающие белки. В еще одном варианте осуществления настоящего изобретения предусмотрены клетки-хозяева, которые экспрессируют такие связывающие белки (т. е. содержащие молекулы нуклеиновой кислоты или векторы, кодирующие полипептидные цепи, которые образуют такие связывающие белки).

Используемый в данном документе термин "способность к

обмену" обозначает способность к взаимозамене вариабельных доменов в формате связывающего белка, при этом с сохранением укладки и наивысшей аффинности связывания. "Способность к полному обмену" относится к способности менять порядок как V_{H1}, так и V_{H2} доменов, и, следовательно, порядок V_{L1} и V_{L2} доменов, в полипептидной цепи формулы I или полипептидной цепи формулы II (т. е. обращать порядок), при этом поддерживая полную функциональность связывающего белка, о чем свидетельствует сохранение аффинности связывания. Кроме того, следует отметить, что обозначения V_H и V_L относятся лишь к положению домена в конкретной белковой цепи в конечном формате. Например, V_{H1} и V_{H2} могут быть получены из доменов V_{L1} и V_{L2} исходных антител и помещены в положения, соответствующие V_{H1} и V_{H2} связывающего белка. Аналогично, V_{L1} и V_{L2} могут быть получены из доменов V_{H1} и V_{H2} исходных антител и помещены в положения, соответствующие V_{H1} и V_{H2} связывающего белка. Таким образом, обозначения V_H и V_L относятся к положению в антителе по настоящему изобретению, а не к первоначальному положению в исходном антителе. Следовательно, домены V_H и V_L являются "способными к обмену".

Используемый в данном документе термин "антиген" или "целевой антиген" или "антиген-мишень" обозначает молекулу или часть молекулы, которая может связываться связывающим белком, и дополнительно может использоваться у животного для получения антител, способных связываться с эпитопом этого антигена. Целевой антиген может иметь один или несколько эпитопов. С учетом того, что каждый целевой антиген распознается связывающим белком, связывающий белок способен конкурировать с интактным антителом, которое распознает целевой антиген.

Используемый в данном документе термин "HIV" означает вирус иммунодефицита человека. Используемый в данном документе термин "инфекция, вызываемая HIV" в целом охватывает инфекцию у хозяина, в частности хозяина-человека, вызываемую вирусом иммунодефицита человека (HIV) из семейства ретровирусов, в том числе без ограничения HIV I, HIV II, HIV III (также известными как HTLV-II, LAV-1, LAV-2). HIV может использоваться в данном документе для обозначения любых штаммов, форм, подтипов, клад и

вариаций семейства HIV. Таким образом, лечение инфекции, вызываемой HIV, будет охватывать лечение индивидуума, который является носителем любого HIV из семейства ретровирусов, или индивидуума, у которого диагностировали активную стадию СПИДа, а также лечение или профилактику связанных со СПИДом состояний у таких индивидуумов.

Используемый в данном документе термин "СПИД" означает синдром приобретенного иммунодефицита. СПИД вызывается HIV.

Термины "CD4bs" или "CD4-связывающий участок" обозначают связывающий участок для CD4 (кластера дифференцировки 4), который представляет собой гликопротеин, обнаруживаемый на поверхности иммунных клеток, таких как Т-хелперные клетки, моноциты, макрофаги и дендритные клетки.

Термин "CD3" означает полипептид кластера дифференцировки 3, и он представляет собой поверхностный белок Т-клетки, который обычно является частью Т-клеточного рецепторного (TCR) комплекса.

"CD28" представляет собой полипептид кластера дифференцировки 28 и является поверхностным белком Т-клетки, который обеспечивает костимулирующие сигналы для активации и выживания Т-клетки.

Термин "гликопротеин 160" или "белок gp160" обозначает гликопротеиновый комплекс оболочки HIV и представляет собой гомотример, который расщепляется на субъединицы gp120 и gp41.

Термин "MPER" обозначает мембранно-проксимальную наружную область гликопротеина 41 (gp41), которая является субъединицей белкового комплекса оболочки ретровирусов, в том числе HIV.

Термин "гликан" обозначает углеводную часть гликоконъюгата, такого как гликопротеин, гликолипид или протеогликан. В раскрытых связывающих белках гликан обозначает гликопротеин gp120 оболочки HIV-1.

Термин "активатор Т-клеток" обозначает связывающие белки, направленные на иммунную систему хозяина, более конкретно на цитотоксическую активность Т-клеток, а также направленные на целевой белок HIV.

Термин "верхняя часть тримера" обозначает верхнюю часть

гликопротеина gp120 оболочки HIV-1.

Термин "моноспецифический связывающий белок" обозначает связывающий белок, который специфически связывается с одним антигеном-мишенью.

Термин "моновалентный связывающий белок" обозначает связывающий белок, который имеет один антигенсвязывающий участок.

Термин "биспецифический связывающий белок" обозначает связывающий белок, который специфически связывается с двумя различными антигенами-мишенями.

Термин "бивалентный связывающий белок" обозначает связывающий белок, который имеет два связывающих участка.

Термин "триспецифический связывающий белок" обозначает связывающий белок, который специфически связывается с тремя различными антигенами-мишенями.

Термин "тривалентный связывающий белок" обозначает связывающий белок, который имеет три связывающих участка. В конкретных вариантах осуществления тривалентный связывающий белок может связываться с одним антигеном-мишенью. В других вариантах осуществления тривалентный связывающий белок может связываться с двумя антигенами-мишенями. В других вариантах осуществления тривалентный связывающий белок может связываться с тремя антигенами-мишенями.

"Выделенный" связывающий белок представляет собой таковой, который был идентифицирован и отделен и/или извлечен из компонента своего природного окружения. Компоненты-загрязнители его природного окружения представляют собой вещества, которые бы вызывали затруднения при диагностических или терапевтических применениях связывающего белка, и могут включать ферменты, гормоны и другие растворенные вещества белковой или небелковой природы. В некоторых вариантах осуществления связывающий белок будет очищенным: (1) до более чем 95% по весу антитела, как определяется способом Лоури, и наиболее предпочтительно до более чем 99% по весу, (2) до степени, достаточной для получения по меньшей мере 15 остатков N-концевой или внутренней аминокислотной последовательности с применением секвенатора с

вращающимся стаканом, или (3) до гомогенности с помощью SDS-PAGE в восстанавливающих или невосстанавливающих условиях с применением кумасси голубого или предпочтительно серебряного красителя. Выделенные связывающие белки включают связывающий белок *in situ* в рекомбинантных клетках, поскольку по меньшей мере один компонент природного окружения связывающего белка не будет присутствовать.

Используемые в данном документе термины "в значительной степени чистый" или "в значительной степени очищенный" обозначают соединение или структуру, которая является преобладающей присутствующей структурой (т. е. в расчете на моль она более многочисленна, чем любая другая отдельная структура в композиции). В некоторых вариантах осуществления в значительной степени очищенная фракция представляет собой композицию, где структура составляет по меньшей мере приблизительно 50% (в расчете на моль) от всех присутствующих макромолекулярных структур. В других вариантах осуществления в значительной степени чистая композиция будет содержать более чем приблизительно 80%, 85%, 90%, 95% или 99% от всех макромолекулярных структур, присутствующих в композиции. В еще одних вариантах осуществления структура является очищенной до необходимой гомогенности (загрязняющие структуры не могут быть выявлены в композиции с помощью традиционных способов выявления), где композиция состоит фактически из одной макромолекулярной структуры.

Используемый в данном документе термин "нейтрализующий" связывающий белок обозначает молекулу, которая способна блокировать или в значительной степени снижать эффекторную функцию целевого антигена, с которым она связывается. Используемый в данном документе термин "в значительной степени снижать" означает снижение эффекторной функции целевого антигена по меньшей мере на 60%, предпочтительно по меньшей мере на 70%, более предпочтительно по меньшей мере на 75%, еще более предпочтительно по меньшей мере на 80%, еще более предпочтительно по меньшей мере на 85%, наиболее предпочтительно по меньшей мере на 90%.

Термин "эпитоп" подразумевает любую детерминанту, предпочтительно полипептидную детерминанту, способную специфически связываться с иммуноглобулином или Т-клеточным рецептором. В определенных вариантах осуществления эпитопные детерминанты включают химически активные поверхностные группы молекул, такие как аминокислоты, боковые цепи сахаров, фосфорильные группы или сульфонильные группы, и в определенных вариантах осуществления могут иметь специфические характеристики трехмерной структуры и/или специфические характеристики заряда. Эпитоп представляет собой область антигена, которая связывается антителом или связывающим белком. В определенных вариантах осуществления считается, что связывающий белок специфически связывает антиген, если он предпочтительно распознает свой целевой антиген в сложной смеси белков и/или макромолекул. В некоторых вариантах осуществления считается, что связывающий белок специфически связывает антиген, если равновесная константа диссоциации составляет ≤ 10^{-8} М, более предпочтительно если равновесная константа диссоциации составляет ≤ 10^{-9} М и наиболее предпочтительно если константа диссоциации составляет ≤ 10^{-10} М.

Константу диссоциации (K_D) связывающего белка можно определить, например, с помощью поверхностного плазмонного резонанса. В целом в анализе поверхностного плазмонного резонанса измеряют связывающие взаимодействия между лигандом (целевым антигеном на биосенсорной матрице) и аналитом (связывающим белком в растворе) в реальном времени с помощью поверхностного плазмонного резонанса (SPR) с применением системы BIAcore (Pharmacia Biosensor; Пискатауэй, Нью-Джерси). Поверхностный плазмонный анализ можно также выполнять посредством иммобилизации аналита (связывающего белка на биосенсорной матрице) и представления лиганда (целевого антигена). Используемый в данном документе термин "K_D" обозначает константу диссоциации взаимодействия между конкретным связывающим белком и целевым антигеном.

Используемый в данном документе термин "специфически связывается" обозначает способность связывающего белка или его

антигенсвязывающего фрагмента связываться с антигеном, содержащим эпитоп, с Kd, составляющей по меньшей мере приблизительно 1×10^{-6} М, 1×10^{-7} М, 1×10^{-8} М, 1×10^{-9} М, 1×10^{-10} М, 1×10^{-11} М, 1×10^{-12} М или больше, и/или связываться с эпитопом с аффинностью, которая по меньшей мере в два раза превышает его аффинность в отношении неспецифического антигена.

Используемый в данном документе термин "линкер" обозначает один или несколько аминокислотных остатков, вставленных между доменами иммуноглобулина для обеспечения подвижности, достаточной для того, чтобы домены легкой и тяжелой цепей сворачивались в иммуноглобулины с перекрестно расположенными двумя вариабельными областями. Линкер вставляют в переходную область между вариабельными доменами или между вариабельным и константным доменами, соответственно, на уровне последовательности. Переходную область между доменами можно идентифицировать, поскольку приблизительный размер доменов иммуноглобулина хорошо известен. Точное местоположение переходной области доменов можно определить путем определения положения пептидных отрезков, которые не образуют элементов со вторичной структурой, такой как бета-слои или альфа-спирали, как показано с помощью экспериментальных данных или как можно предположить с помощью методик моделирования или прогнозирования вторичной структуры. Линкеры, описанные в данном документе, обозначены как L_1, который расположен на легкой цепи между С-концом домена V_{L2} и N-концом домена V_{L1}; и L_2, который расположен на легкой цепи между С-концом домена V_{L1} и N-концом домена C_L. Линкеры тяжелой цепи называют как L_3, который расположен между С-концом домена V_{H1} и N-концом домена V_{H2}; и L_4, который расположен между С-концом домена V_{H2} и N-концом домена C_{H1}.

Используемый в данном документе термин "вектор" относится к любой молекуле (например, нуклеиновой кислоте, плазмиде или вирусу), используемой для переноса закодированной информации в клетку-хозяина. Термин "вектор" подразумевает молекулу нуклеиновой кислоты, которая способна транспортировать другую нуклеиновую кислоту, с которой ее связали. Одним типом вектора

является "плазмида", которая обозначает кольцевую двухнитевую молекулу ДНК, в которую могут быть вставлены дополнительные сегменты ДНК. Другим типом вектора является вирусный вектор, при этом в геном вируса могут быть вставлены дополнительные сегменты ДНК. Определенные векторы способны к автономной репликации в клетке-хозяине, в которую их вводят (например, бактериальные векторы, имеющие бактериальную точку начала репликации, и эписомные векторы для млекопитающих). Другие векторы (например, неэписомные векторы для млекопитающих) могут быть интегрированы в геном клетки-хозяина после введения в клетку-хозяина, и за счет этого они реплицируются вместе с геномом хозяина. Кроме того, определенные векторы способны управлять экспрессией генов, с которыми они функционально связаны. Такие векторы называются в данном документе "рекомбинантными векторами экспрессии" (или просто "векторами экспрессии"). Как правило, векторы экспрессии, полезные в технологиях рекомбинантных ДНК, часто находятся в форме плазмид. Термины "плазмида" и "вектор" могут использоваться взаимозаменяемо в данном документе, поскольку плазмида является наиболее широко используемой формой вектора. Однако, подразумевается, что в настоящее изобретение включены и другие формы векторов экспрессии, такие как вирусные векторы (например, ретровирусы, аденовирусы и аденоассоциированные вирусы с дефектной репликацией), которые выполняют эквивалентные функции.

Используемая в данном документе фраза "рекомбинантная клетка-хозяин" (или "клетка-хозяин") обозначает клетку, в которую был введен рекомбинантный вектор экспрессии. Подразумевается, что рекомбинантная клетка-хозяин или клетка-хозяин обозначают не только конкретную клетку субъекта, но также и потомство такой клетки. Поскольку в последующих поколениях могут возникать определенные модификации вследствие мутации либо влияний окружающей среды, такое потомство в действительности может не быть идентичным родительской клетке, однако такие клетки по-прежнему включены в объем используемого в данном документе термина "клетка-хозяин". Широкое разнообразие систем экспрессии в клетке-хозяине можно применять для экспрессии

связывающих белков, в том числе системы экспрессии на основе бактерий, дрожжей, бакуловирусов и млекопитающих (а также системы экспрессии на основе фагового дисплея). Примером подходящего бактериального вектора экспрессии является pUC19. Для рекомбинантной экспрессии связывающего белка клетку-хозяина трансформируют или трансфицируют одним или несколькими рекомбинантными векторами экспрессии, несущими фрагменты ДНК, кодирующие полипептидные цепи связывающего белка, вследствие чего полипептидные цепи экспрессируются в клетке-хозяине и предпочтительно секретируются в среду, в которой клетки-хозяева культивируются, при этом из данной среды можно извлечь связывающий белок.

Используемый в данном документе термин "трансформация" обозначает изменение генетических характеристик клетки, и при этом клетка была трансформирована, если ее модифицировали с тем, чтобы она содержала новую ДНК. Например, клетка является трансформированной, если она генетически модифицирована по сравнению с ее нативным состоянием. После трансформации трансформирующая ДНК может подвергаться рекомбинации с ДНК клетки путем физической интеграции в хромосому клетки, или может временно сохраняться в виде эписомального элемента без репликации, или может реплицироваться независимо как плазмида. Считается, что клетка является стабильно трансформированной, если ДНК реплицируется при делении клетки. Используемый в данном документе термин "трансфекция" обозначает захват чужеродной или экзогенной ДНК клеткой, и при этом клетка была "трансфицирована", если экзогенную ДНК ввели внутрь от клеточной мембраны. Ряд методик трансфекции хорошо известен из уровня техники. Такие методики можно применять для введения одной или нескольких экзогенных молекул ДНК в подходящие клетки-хозяева.

Используемый в данном документе термин "встречающийся в природе" и применяемый в отношении объекта, обозначает тот факт, что объект может обнаружиться в природе и не был подвергнут манипуляциям со стороны человека. Например, полинуклеотид или полипептид, присутствующий в организме (в том числе вирусах), который может быть выделен из природного источника и который не

был преднамеренно модифицирован человеком, является встречающимся в природе. Аналогично, используемый в данном документе термин "не встречающийся в природе" обозначает объект, который не обнаруживается в природе или который был структурно модифицирован или синтезирован человеком.

Как используется в данном документе, двадцать стандартных аминокислот и их аббревиатуры соответствуют общепринятой практике. Стереоизомеры (например, D-аминокислоты) двадцати стандартных аминокислот; не встречающиеся в природе аминокислоты и аналоги, такие как α-,α-двузамещенные аминокислоты, N-алкиламинокислоты, молочная кислота и другие нестандартные аминокислоты, также могут быть подходящими компонентами полипептидных цепей связывающих белков. Примеры нестандартных аминокислот включают 4-гидроксипролин, γ-карбоксиглутамат, ε-N,N,N-триметиллизин, ε-N-ацетиллизин, O-фосфосерин, N-ацетилсерин, N-формилметионин, 3-метилгистидин, 5-гидроксилизин, σ-N-метиларгинин и другие подобные аминокислоты и иминокислоты (например, 4-гидроксипролин). В системе обозначений полипептидов, используемой в данном документе, левостороннее направление представляет собой направление с аминоконца, а правостороннее направление представляет собой направление с карбоксильного конца в соответствии со стандартной практикой и правилами.

Встречающиеся в природе остатки можно разделить на классы на основании общих свойств боковой цепи:

(1) гидрофобные: Met, Ala, Val, Leu, Ile, Phe, Trp, Tyr, Pro;

(2) полярные гидрофобные: Arg, Asn, Asp, Gln, Glu, His, Lys, Ser, Thr;

(3) алифатические: Ala, Gly, Ile, Leu, Val, Pro;

(4) алифатические гидрофобные: Ala, Ile, Leu, Val, Pro;

(5) нейтральные гидрофильные: Cys, Ser, Thr, Asn, Gln;

(6) кислые: Asp, Glu;

(7) основные: His, Lys, Arg;

(8) остатки, которые влияют на ориентацию цепи: Gly, Pro;

(9) ароматические: His, Trp, Tyr, Phe; и

(10) ароматические гидрофобные: Phe, Trp, Tyr.

Консервативные аминокислотные замены могут включать обмен представителя одного из этих классов на другой представитель того же класса. Неконсервативные замены могут включать обмен представителя одного из этих классов на представителя другого класса.

Специалист в данной области сможет определить подходящие варианты полипептидных цепей связывающих белков с помощью общеизвестных методик. Например, специалист в данной области может идентифицировать подходящие области в полипептидной цепи, которые можно изменить без нарушения активности, путем наметки областей, которые, как предполагается, не являются важными с точки зрения активности. Альтернативно специалист в данной области может идентифицировать остатки и части молекул, которые являются консервативными среди аналогичных полипептидов. Кроме того, даже области, которые могут быть важными с точки зрения биологической активности или с точки зрения структуры, могут подвергаться консервативным аминокислотным заменам без нарушения биологической активности или без неблагоприятного воздействия на структуру полипептида.

Используемый в данном документе термин "пациент" подразумевает субъектов-людей и субъектов-животных.

Используемые в данном документе термины "лечение" или "лечить" обозначают как терапевтическое лечение, так и профилактические или предупреждающие меры. К нуждающимся в лечении относят тех, у которых имеется нарушение, а также тех, которые предрасположены к нарушению, или тех, у которых нужно предупредить нарушение. В конкретных вариантах осуществления связывающие белки можно применять для лечения людей, инфицированных HIV, или людей, предрасположенных к инфекции, вызываемой HIV, или для уменьшения тяжести инфекции, вызываемой HIV, у субъекта-человека, инфицированного HIV. Связывающие белки также можно применять для предупреждения инфекции, вызываемой HIV, у пациента-человека.

Следует понимать, что лечение людей, инфицированных HIV,

подразумевает тех субъектов, у которых имеется любая из нескольких стадий прогрессирования инфекции, вызванной HIV, которые, например, включают синдром острой первичной инфекции (который может быть бессимптомным или ассоциированным с гриппоподобным заболеванием с лихорадкой, недомоганием, диареей и неврологическими симптомами, такими как головная боль), бессимптомную инфекцию (которая представляет собой длительный латентный период с постепенным снижением числа циркулирующих $CD4^+$ Т-клеток) и СПИД (который определяется более серьезным СПИД-индикаторным заболеванием и/или снижением содержания CD4-клеток ниже уровня, который соответствует эффективной иммунной функции). Кроме того, лечение или предупреждение инфекции, вызываемой HIV, также будет охватывать лечение предположительной инфекции, вызываемой HIV, после предположительного воздействия HIV, например, посредством контакта с зараженной HIV кровью, переливания крови, обмена биологических жидкостей, "незащищенного" полового контакта с инфицированным индивидуумом, случайного укола иглой, выполнения татуировки или иглоукалывания зараженными инструментами или переноса вируса от матери к ребенку во время беременности, родов или вскоре после этого.

Используемые в данном документе термины "фармацевтическая композиция" или "терапевтическая композиция" обозначают соединение или композицию, способные индуцировать необходимый терапевтический эффект при введении пациенту должным образом.

Используемый в данном документе термин "фармацевтически приемлемый носитель" или "физиологически приемлемый носитель" обозначает одно или несколько веществ состава, подходящие для осуществления или улучшения доставки связывающего белка.

Термины "эффективное количество" и "терапевтически эффективное количество" при использовании в отношении фармацевтической композиции, содержащей один или несколько связывающих белков, обозначают количество или дозу, достаточные для получения необходимого терапевтического результата. Более конкретно, терапевтически эффективное количество представляет собой количество связывающего белка, достаточное для ингибирования, на некоторый период времени, одного или

нескольких клинически определенных патологических процессов, ассоциированных с состоянием, подлежащим лечению. Эффективное количество может меняться в зависимости от конкретного связывающего белка, подлежащего применению, а также зависит от ряда факторов и состояний, связанных с пациентом, подлежащим лечению, и тяжестью нарушения. Например, если связывающий белок подлежит введению *in vivo*, то факторы, такие как возраст, вес и состояние здоровья пациента, а также кривые "доза-эффект" и данные о токсичности, полученные в доклиническом исследовании на животных, будут входить в число таковых учитываемых факторов. Определение эффективного количества или терапевтически эффективного количества указанной фармацевтической композиции находится в пределах компетенции специалистов в данной области.

В одном варианте осуществления настоящего изобретения предусмотрена фармацевтическая композиция, содержащая фармацевтически приемлемый носитель и терапевтически эффективное количество связывающего белка.

Триспецифические и/или тривалентные связывающие белки

В одном варианте осуществления связывающий белок по настоящему изобретению представляет собой триспецифический и/или тривалентный связывающий белок, содержащий четыре полипептидные цепи, которые образуют три антигенсвязывающих участка, которые специфически связывают один или несколько (например, три различных) целевых белков HIV, где первая полипептидная цепь содержит структуру, представленную формулой:

V_{L2}-L_1-V_{L1}-L_2-C_L [I];

и вторая полипептидная цепь содержит структуру, представленную формулой:

V_{H1}-L_3-V_{H2}-L_4-C_{H1} [II];

и третья полипептидная цепь содержит структуру, представленную формулой:

V_{H3}-C_{H1} [III];

и четвертая полипептидная цепь содержит структуру, представленную формулой:

V_{L3}-C_L [IV];

где

V_{L1} представляет собой первый вариабельный домен легкой цепи иммуноглобулина;

V_{L2} представляет собой второй вариабельный домен легкой цепи иммуноглобулина;

V_{L3} представляет собой третий вариабельный домен легкой цепи иммуноглобулина;

V_{H1} представляет собой первый вариабельный домен тяжелой цепи иммуноглобулина;

V_{H2} представляет собой второй вариабельный домен тяжелой цепи иммуноглобулина;

V_{H3} представляет собой третий вариабельный домен тяжелой цепи иммуноглобулина;

C_L представляет собой константный домен легкой цепи иммуноглобулина;

C_{H1} представляет собой константный домен C_{H1} тяжелой цепи иммуноглобулина; и

L_1, L_2, L_3 и L_4 представляют собой аминокислотные линкеры;

и где полипептид формулы I и полипептид формулы II образуют перекрестно расположенную пару легкая цепь-тяжелая цепь.

В одном варианте осуществления связывающий белок по настоящему изобретению представляет собой триспецифический и/или тривалентный связывающий белок, содержащий четыре полипептидные цепи, которые образуют три антигенсвязывающих участка, которые специфически связывают один или несколько (например, три различных) целевых белков HIV, где первая полипептидная цепь содержит структуру, представленную формулой:

V_{L2}-L_1-V_{L1}-L_2-C_L [I];

и вторая полипептидная цепь содержит структуру, представленную формулой:

V_{H1}-L_3-V_{H2}-L_4-C_{H1}-шарнир-C_{H2}-C_{H3} [II];

и третья полипептидная цепь содержит структуру, представленную формулой:

V_{H3}-C_{H1}-шарнир-C_{H2}-C_{H3} [III];

и четвертая полипептидная цепь содержит структуру, представленную формулой:

V_{L3}-C_L [IV];

где

V_{L1} представляет собой первый вариабельный домен легкой цепи иммуноглобулина;

V_{L2} представляет собой второй вариабельный домен легкой цепи иммуноглобулина;

V_{L3} представляет собой третий вариабельный домен легкой цепи иммуноглобулина;

V_{H1} представляет собой первый вариабельный домен тяжелой цепи иммуноглобулина;

V_{H2} представляет собой второй вариабельный домен тяжелой цепи иммуноглобулина;

V_{H3} представляет собой третий вариабельный домен тяжелой цепи иммуноглобулина;

C_L представляет собой константный домен легкой цепи иммуноглобулина;

C_{H1} представляет собой константный домен C_{H1} тяжелой цепи иммуноглобулина;

C_{H2} представляет собой константный домен C_{H2} тяжелой цепи иммуноглобулина;

C_{H3} представляет собой константный домен C_{H3} тяжелой цепи иммуноглобулина;

шарнир представляет собой шарнирную область иммуноглобулина, соединяющую домены C_{H1} и C_{H2}; и

L_1, L_2, L_3 и L_4 представляют собой аминокислотные линкеры;

и где полипептид формулы I и полипептид формулы II образуют перекрестно расположенную пару легкая цепь-тяжелая цепь.

В некоторых вариантах осуществления первая полипептидная цепь и вторая полипептидная цепь характеризуются перекрестной ориентацией, при этом они образуют два различных антигенсвязывающих участка. В некоторых вариантах осуществления V_{H1} и V_{L1} образуют связывающую пару и образуют первый антигенсвязывающий участок. В некоторых вариантах осуществления V_{H2} и V_{L2} образуют связывающую пару и образуют второй антигенсвязывающий участок. В некоторых вариантах осуществления третий полипептид и четвертый полипептид образуют третий антигенсвязывающий участок. В некоторых вариантах осуществления

V_{H3} и V_{L3} образуют связывающую пару и образуют третий антигенсвязывающий участок.

В некоторых вариантах осуществления каждый из V_{L1}, V_{L2} и V_{L3} независимо представляет собой вариабельный домен, полученный из аминокислотной последовательности, изложенной в любой из SEQ ID NO: 2, 4, 10, 12, 18, 20, 26, 28, 34, 36, 42, 44, 50, 52, 58, 60, 66, 68, 74, 76, 82, 84, 90, 92, 98, 100, 106, 108, 114, 116, 122, 124, 130, 132, 138, 140, 146, 148, 154, 156, 162, 164, 170, 172, 178, 180, 186, 188, 194, 196, 202, 204, 210,212, 218, 220, 226, 228, 233, 235, 241, 243; и каждый из V_{H1}, V_{H2} и V_{H3} независимо представляет собой вариабельный домен, полученный из аминокислотной последовательности, изложенной в любой из SEQ ID NO:1, 3, 9, 11, 17, 10, 25, 27, 33, 35, 41, 43, 49, 51, 57, 59, 65, 67, 73, 75, 81, 83, 89, 91, 97, 99, 105, 107, 113, 115, 121, 123, 129, 131, 137, 139, 145, 147, 153, 155, 161, 163, 169, 171, 177, 179, 185, 187, 193, 195, 201, 203, 209, 211, 217, 219, 225, 227, 232, 234, 240, 242. В других вариантах осуществления каждый из V_{L1}, V_{L2} и V_{L3} независимо содержит определяющие комплементарность области вариабельного домена легкой цепи, содержащего аминокислотную последовательность, изложенную в любой из SEQ ID NO: 266-283; и каждый из V_{H1}, V_{H2} и V_{H3} независимо содержит определяющие комплементарность области вариабельного домена тяжелой цепи, содержащего аминокислотную последовательность, изложенную в любой из SEQ ID NO: 248-265. В некоторых вариантах осуществления каждый из V_{L1}, V_{L2} и V_{L3} независимо представляет собой вариабельный домен легкой цепи, содержащий последовательность вариабельного домена легкой цепи антитела "a" к CD4BS, "b" к CD4BS, к MPER, к MPER_100W, "a", направленного на V1/V2, "b", направленного на V1/V2, или направленного на V3, описанных в данном документе. В некоторых вариантах осуществления каждый из V_{H1}, V_{H2} и V_{H3} независимо представляет собой вариабельный домен тяжелой цепи, содержащий последовательность вариабельного домена тяжелой цепи антитела "a" к CD4BS, "b" к CD4BS, к MPER, к MPER_100W, "a", направленного на V1/V2, "b", направленного на V1/V2, или направленного на V3, описанных в данном документе. В некоторых

вариантах осуществления каждый из V_{L1}, V_{L2} и V_{L3} независимо представляет собой вариабельный домен легкой цепи, содержащий CDR-L1, CDR-L2 и CDR-L3 последовательности вариабельного домена легкой цепи антитела "a" к CD4BS, "b" к CD4BS, к MPER, к MPER_100W, "a", направленного на V1/V2, "b", направленного на V1/V2, или направленного на V3, описанных в данном документе. В некоторых вариантах осуществления каждый из V_{H1}, V_{H2} и V_{H3} независимо представляет собой вариабельный домен тяжелой цепи, содержащий CDR-H1, CDR-H2 и CDR-H3 последовательности вариабельного домена тяжелой цепи антитела "a" к CD4BS, "b" к CD4BS, к MPER, к MPER_100W, "a", направленного на V1/V2, "b", направленного на V1/V2, или направленного на V3, описанных в данном документе.

В некоторых вариантах осуществления каждый из V_{L1}, V_{L2} и V_{L3} независимо представляет собой вариабельный домен, полученный из аминокислотной последовательности, изложенной в любой из SEQ ID NO: 303, 305, 311, 313, 319, 321, 327, 329, 335, 337, 343, 345, 351, 353, 359, 361, 367, 369, 375, 377, 383, 385, 391, 393, 399, 401, 407, 409, 415, 417, 423, 425, 431, 433, 439, 441, 447, 449, 455, 457, 463, 465, 471, 473; и каждый из V_{H1}, V_{H2} и V_{H3} независимо представляет собой вариабельный домен, полученный из аминокислотной последовательности, изложенной в любой из SEQ ID NO: 302, 304, 310, 312, 318, 320, 326, 328, 334, 336, 342, 344, 350, 352, 358, 360, 366, 368, 374, 376, 382, 384, 390, 392, 398, 400, 406, 408, 414, 416, 422, 424, 430, 432, 438, 440, 446, 448, 454, 456, 462, 464, 470, 472. В других вариантах осуществления каждый из V_{L1}, V_{L2} и V_{L3} независимо содержит определяющие комплементарность области вариабельного домена легкой цепи, содержащего аминокислотную последовательность, изложенную в любой из SEQ ID NO: 266-271, 275-277, 488-496; и каждый из V_{H1}, V_{H2} и V_{H3} независимо содержит определяющие комплементарность области вариабельного домена тяжелой цепи, содержащего аминокислотную последовательность, изложенную в любой из SEQ ID NO: 248-253, 257-259, 479-487.

В определенных вариантах осуществления порядок доменов V_{H1} и V_{H2}, и, следовательно, порядок доменов V_{L1} и V_{L2} в полипептидной

цепи формулы I или полипептидной цепи формулы II меняется (т. е. обращенный порядок).

В некоторых вариантах осуществления первая полипептидная цепь содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 4 или аминокислотную последовательность, которая по меньшей мере на 95% идентична аминокислотной последовательности под SEQ ID NO: 4; вторая полипептидная цепь содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 3 или аминокислотную последовательность, которая по меньшей мере на 95% идентична аминокислотной последовательности под SEQ ID NO: 3; третья полипептидная цепь содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 1 или аминокислотную последовательность, которая по меньшей мере на 95% идентична аминокислотной последовательности под SEQ ID NO: 1; и четвертая полипептидная цепь содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 2 или аминокислотную последовательность, которая по меньшей мере на 95% идентична аминокислотной последовательности под SEQ ID NO: 2.

В некоторых вариантах осуществления первая полипептидная цепь содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 12 или аминокислотную последовательность, которая по меньшей мере на 95% идентична аминокислотной последовательности под SEQ ID NO: 12; вторая полипептидная цепь содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 11 или аминокислотную последовательность, которая по меньшей мере на 95% идентична аминокислотной последовательности под SEQ ID NO: 11; третья полипептидная цепь содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 9 или аминокислотную последовательность, которая по меньшей мере на 95% идентична аминокислотной последовательности под SEQ ID NO: 9; и четвертая полипептидная цепь содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 10 или аминокислотную последовательность, которая по меньшей мере на 95% идентична аминокислотной последовательности под SEQ ID NO: 10.

В других вариантах осуществления первая полипептидная цепь содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 20 или

аминокислотную последовательность, которая по меньшей мере на 95% идентична аминокислотной последовательности под SEQ ID NO: 20; вторая полипептидная цепь содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 19 или аминокислотную последовательность, которая по меньшей мере на 95% идентична аминокислотной последовательности под SEQ ID NO: 19; третья полипептидная цепь содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 17 или аминокислотную последовательность, которая по меньшей мере на 95% идентична аминокислотной последовательности под SEQ ID NO: 17; и четвертая полипептидная цепь содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 18 или аминокислотную последовательность, которая по меньшей мере на 95% идентична аминокислотной последовательности под SEQ ID NO: 18.

В других вариантах осуществления первая полипептидная цепь содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 28 или аминокислотную последовательность, которая по меньшей мере на 95% идентична аминокислотной последовательности под SEQ ID NO: 28; вторая полипептидная цепь содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 27 или аминокислотную последовательность, которая по меньшей мере на 95% идентична аминокислотной последовательности под SEQ ID NO: 27; третья полипептидная цепь содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 25 или аминокислотную последовательность, которая по меньшей мере на 95% идентична аминокислотной последовательности под SEQ ID NO: 25; и четвертая полипептидная цепь содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 26 или аминокислотную последовательность, которая по меньшей мере на 95% идентична аминокислотной последовательности под SEQ ID NO: 26.

В других вариантах осуществления первая полипептидная цепь содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 36 или аминокислотную последовательность, которая по меньшей мере на 95% идентична аминокислотной последовательности под SEQ ID NO: 36; вторая полипептидная цепь содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 35 или аминокислотную

последовательность, которая по меньшей мере на 95% идентична аминокислотной последовательности под SEQ ID NO: 35; третья полипептидная цепь содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 33 или аминокислотную последовательность, которая по меньшей мере на 95% идентична аминокислотной последовательности под SEQ ID NO: 33; и четвертая полипептидная цепь содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 34 или аминокислотную последовательность, которая по меньшей мере на 95% идентична аминокислотной последовательности под SEQ ID NO: 34.

В других вариантах осуществления первая полипептидная цепь содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 44 или аминокислотную последовательность, которая по меньшей мере на 95% идентична аминокислотной последовательности под SEQ ID NO: 44; вторая полипептидная цепь содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 43 или аминокислотную последовательность, которая по меньшей мере на 95% идентична аминокислотной последовательности под SEQ ID NO: 43; третья полипептидная цепь содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 41 или аминокислотную последовательность, которая по меньшей мере на 95% идентична аминокислотной последовательности под SEQ ID NO: 41; и четвертая полипептидная цепь содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 42 или аминокислотную последовательность, которая по меньшей мере на 95% идентична аминокислотной последовательности под SEQ ID NO: 42.

В других вариантах осуществления первая полипептидная цепь содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 52 или аминокислотную последовательность, которая по меньшей мере на 95% идентична аминокислотной последовательности под SEQ ID NO: 52; вторая полипептидная цепь содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 51 или аминокислотную последовательность, которая по меньшей мере на 95% идентична аминокислотной последовательности под SEQ ID NO: 51; третья полипептидная цепь содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 49 или аминокислотную последовательность, которая

по меньшей мере на 95% идентична аминокислотной последовательности под SEQ ID NO: 49; и четвертая полипептидная цепь содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 50 или аминокислотную последовательность, которая по меньшей мере на 95% идентична аминокислотной последовательности под SEQ ID NO: 50.

В других вариантах осуществления первая полипептидная цепь содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 60 или аминокислотную последовательность, которая по меньшей мере на 95% идентична аминокислотной последовательности под SEQ ID NO: 60; вторая полипептидная цепь содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 59 или аминокислотную последовательность, которая по меньшей мере на 95% идентична аминокислотной последовательности под SEQ ID NO: 59; третья полипептидная цепь содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 57 или аминокислотную последовательность, которая по меньшей мере на 95% идентична аминокислотной последовательности под SEQ ID NO: 57; и четвертая полипептидная цепь содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 58 или аминокислотную последовательность, которая по меньшей мере на 95% идентична аминокислотной последовательности под SEQ ID NO: 58.

В других вариантах осуществления первая полипептидная цепь содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 68 или аминокислотную последовательность, которая по меньшей мере на 95% идентична аминокислотной последовательности под SEQ ID NO: 68; вторая полипептидная цепь содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 67 или аминокислотную последовательность, которая по меньшей мере на 95% идентична аминокислотной последовательности под SEQ ID NO: 67; третья полипептидная цепь содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 65 или аминокислотную последовательность, которая по меньшей мере на 95% идентична аминокислотной последовательности под SEQ ID NO: 65; и четвертая полипептидная цепь содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 66 или аминокислотную последовательность, которая по меньшей

мере на 95% идентична аминокислотной последовательности под SEQ ID NO: 66.

В других вариантах осуществления первая полипептидная цепь содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 76 или аминокислотную последовательность, которая по меньшей мере на 95% идентична аминокислотной последовательности под SEQ ID NO: 76; вторая полипептидная цепь содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 75 или аминокислотную последовательность, которая по меньшей мере на 95% идентична аминокислотной последовательности под SEQ ID NO: 75; третья полипептидная цепь содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 73 или аминокислотную последовательность, которая по меньшей мере на 95% идентична аминокислотной последовательности под SEQ ID NO: 73; и четвертая полипептидная цепь содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 74 или аминокислотную последовательность, которая по меньшей мере на 95% идентична аминокислотной последовательности под SEQ ID NO: 74.

В других вариантах осуществления первая полипептидная цепь содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 84 или аминокислотную последовательность, которая по меньшей мере на 95% идентична аминокислотной последовательности под SEQ ID NO: 84; вторая полипептидная цепь содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 83 или аминокислотную последовательность, которая по меньшей мере на 95% идентична аминокислотной последовательности под SEQ ID NO: 83; третья полипептидная цепь содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 81 или аминокислотную последовательность, которая по меньшей мере на 95% идентична аминокислотной последовательности под SEQ ID NO: 81; и четвертая полипептидная цепь содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 82 или аминокислотную последовательность, которая по меньшей мере на 95% идентична аминокислотной последовательности под SEQ ID NO: 82.

В других вариантах осуществления первая полипептидная цепь содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 92 или

аминокислотную последовательность, которая по меньшей мере на 95% идентична аминокислотной последовательности под SEQ ID NO: 92; вторая полипептидная цепь содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 91 или аминокислотную последовательность, которая по меньшей мере на 95% идентична аминокислотной последовательности под SEQ ID NO: 91; третья полипептидная цепь содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 89 или аминокислотную последовательность, которая по меньшей мере на 95% идентична аминокислотной последовательности под SEQ ID NO: 89; и четвертая полипептидная цепь содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 90 или аминокислотную последовательность, которая по меньшей мере на 95% идентична аминокислотной последовательности под SEQ ID NO: 90.

В других вариантах осуществления первая полипептидная цепь содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 100 или аминокислотную последовательность, которая по меньшей мере на 95% идентична аминокислотной последовательности под SEQ ID NO: 100; вторая полипептидная цепь содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 99 или аминокислотную последовательность, которая по меньшей мере на 95% идентична аминокислотной последовательности под SEQ ID NO: 99; третья полипептидная цепь содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 97 или аминокислотную последовательность, которая по меньшей мере на 95% идентична аминокислотной последовательности под SEQ ID NO: 97; и четвертая полипептидная цепь содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 98 или аминокислотную последовательность, которая по меньшей мере на 95% идентична аминокислотной последовательности под SEQ ID NO: 98.

В других вариантах осуществления первый полипептид содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 108 или аминокислотную последовательность, которая по меньшей мере на 95% идентична аминокислотной последовательности под SEQ ID NO: 108; вторая полипептидная цепь содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 107 или аминокислотную

последовательность, которая по меньшей мере на 95% идентична аминокислотной последовательности под SEQ ID NO: 107; третья полипептидная цепь содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 105 или аминокислотную последовательность, которая по меньшей мере на 95% идентична аминокислотной последовательности под SEQ ID NO: 105; и четвертая полипептидная цепь содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 106 или аминокислотную последовательность, которая по меньшей мере на 95% идентична аминокислотной последовательности под SEQ ID NO: 106.

В других вариантах осуществления первая полипептидная цепь содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 116 или аминокислотную последовательность, которая по меньшей мере на 95% идентична аминокислотной последовательности под SEQ ID NO: 116; вторая полипептидная цепь содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 115 или аминокислотную последовательность, которая по меньшей мере на 95% идентична аминокислотной последовательности под SEQ ID NO: 115; третья полипептидная цепь содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 113 или аминокислотную последовательность, которая по меньшей мере на 95% идентична аминокислотной последовательности под SEQ ID NO: 113; и четвертая полипептидная цепь содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 114 или аминокислотную последовательность, которая по меньшей мере на 95% идентична аминокислотной последовательности под SEQ ID NO: 114.

В других вариантах осуществления первая полипептидная цепь содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 124 или аминокислотную последовательность, которая по меньшей мере на 95% идентична аминокислотной последовательности под SEQ ID NO: 124; вторая полипептидная цепь содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 123 или аминокислотную последовательность, которая по меньшей мере на 95% идентична аминокислотной последовательности под SEQ ID NO: 123; третья полипептидная цепь содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 121 или аминокислотную последовательность,

которая по меньшей мере на 95% идентична аминокислотной последовательности под SEQ ID NO: 121; и четвертая полипептидная цепь содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 122 или аминокислотную последовательность, которая по меньшей мере на 95% идентична аминокислотной последовательности под SEQ ID NO: 122.

В других вариантах осуществления первая полипептидная цепь содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 132 или аминокислотную последовательность, которая по меньшей мере на 95% идентична аминокислотной последовательности под SEQ ID NO: 132; вторая полипептидная цепь содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 131 или аминокислотную последовательность, которая по меньшей мере на 95% идентична аминокислотной последовательности под SEQ ID NO: 131; третья полипептидная цепь содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 129 или аминокислотную последовательность, которая по меньшей мере на 95% идентична аминокислотной последовательности под SEQ ID NO: 129; и четвертая полипептидная цепь содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 130 или аминокислотную последовательность, которая по меньшей мере на 95% идентична аминокислотной последовательности под SEQ ID NO: 130.

В других вариантах осуществления первая полипептидная цепь содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 140 или аминокислотную последовательность, которая по меньшей мере на 95% идентична аминокислотной последовательности под SEQ ID NO: 140; вторая полипептидная цепь содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 139 или аминокислотную последовательность, которая по меньшей мере на 95% идентична аминокислотной последовательности под SEQ ID NO: 139; третья полипептидная цепь содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 137 или аминокислотную последовательность, которая по меньшей мере на 95% идентична аминокислотной последовательности под SEQ ID NO: 137; и четвертая полипептидная цепь содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 138 или аминокислотную последовательность, которая по меньшей

мере на 95% идентична аминокислотной последовательности под SEQ ID NO: 138.

В других вариантах осуществления первая полипептидная цепь содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 148 или аминокислотную последовательность, которая по меньшей мере на 95% идентична аминокислотной последовательности под SEQ ID NO: 148; вторая полипептидная цепь содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 147 или аминокислотную последовательность, которая по меньшей мере на 95% идентична аминокислотной последовательности под SEQ ID NO: 147; третья полипептидная цепь содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 145 или аминокислотную последовательность, которая по меньшей мере на 95% идентична аминокислотной последовательности под SEQ ID NO: 145; и четвертая полипептидная цепь содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 146 или аминокислотную последовательность, которая по меньшей мере на 95% идентична аминокислотной последовательности под SEQ ID NO: 146.

В других вариантах осуществления первая полипептидная цепь содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 156 или аминокислотную последовательность, которая по меньшей мере на 95% идентична аминокислотной последовательности под SEQ ID NO: 156; вторая полипептидная цепь содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 155 или аминокислотную последовательность, которая по меньшей мере на 95% идентична аминокислотной последовательности под SEQ ID NO: 155; третья полипептидная цепь содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 153 или аминокислотную последовательность, которая по меньшей мере на 95% идентична аминокислотной последовательности под SEQ ID NO: 153; и четвертая полипептидная цепь содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 154 или аминокислотную последовательность, которая по меньшей мере на 95% идентична аминокислотной последовательности под SEQ ID NO: 154.

В других вариантах осуществления первая полипептидная цепь содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 164

или аминокислотную последовательность, которая по меньшей мере на 95% идентична аминокислотной последовательности под SEQ ID NO: 164; вторая полипептидная цепь содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 163 или аминокислотную последовательность, которая по меньшей мере на 95% идентична аминокислотной последовательности под SEQ ID NO: 163; третья полипептидная цепь содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 161 или аминокислотную последовательность, которая по меньшей мере на 95% идентична аминокислотной последовательности под SEQ ID NO: 161; и четвертая полипептидная цепь содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 162 или аминокислотную последовательность, которая по меньшей мере на 95% идентична аминокислотной последовательности под SEQ ID NO: 162.

В других вариантах осуществления первая полипептидная цепь содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 172 или аминокислотную последовательность, которая по меньшей мере на 95% идентична аминокислотной последовательности под SEQ ID NO: 172; вторая полипептидная цепь содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 171 или аминокислотную последовательность, которая по меньшей мере на 95% идентична аминокислотной последовательности под SEQ ID NO: 171; третья полипептидная цепь содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 169 или аминокислотную последовательность, которая по меньшей мере на 95% идентична аминокислотной последовательности под SEQ ID NO: 169; и четвертая полипептидная цепь содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 170 или аминокислотную последовательность, которая по меньшей мере на 95% идентична аминокислотной последовательности под SEQ ID NO: 170.

В других вариантах осуществления первая полипептидная цепь содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 180 или аминокислотную последовательность, которая по меньшей мере на 95% идентична аминокислотной последовательности под SEQ ID NO: 180; вторая полипептидная цепь содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 179 или аминокислотную

последовательность, которая по меньшей мере на 95% идентична аминокислотной последовательности под SEQ ID NO: 179; третья полипептидная цепь содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 177 или аминокислотную последовательность, которая по меньшей мере на 95% идентична аминокислотной последовательности под SEQ ID NO: 177; и четвертая полипептидная цепь содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 178 или аминокислотную последовательность, которая по меньшей мере на 95% идентична аминокислотной последовательности под SEQ ID NO: 178.

В других вариантах осуществления первая полипептидная цепь содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 188 или аминокислотную последовательность, которая по меньшей мере на 95% идентична аминокислотной последовательности под SEQ ID NO: 188; вторая полипептидная цепь содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 187 или аминокислотную последовательность, которая по меньшей мере на 95% идентична аминокислотной последовательности под SEQ ID NO: 187; третья полипептидная цепь содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 185 или аминокислотную последовательность, которая по меньшей мере на 95% идентична аминокислотной последовательности под SEQ ID NO: 185; и четвертая полипептидная цепь содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 186 или аминокислотную последовательность, которая по меньшей мере на 95% идентична аминокислотной последовательности под SEQ ID NO: 186.

В других вариантах осуществления первая полипептидная цепь содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 196 или аминокислотную последовательность, которая по меньшей мере на 95% идентична аминокислотной последовательности под SEQ ID NO: 196; вторая полипептидная цепь содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 195 или аминокислотную последовательность, которая по меньшей мере на 95% идентична аминокислотной последовательности под SEQ ID NO: 195; третья полипептидная цепь содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 193 или аминокислотную последовательность,

которая по меньшей мере на 95% идентична аминокислотной последовательности под SEQ ID NO: 193; и четвертая полипептидная цепь содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 194 или аминокислотную последовательность, которая по меньшей мере на 95% идентична аминокислотной последовательности под SEQ ID NO: 194.

В других вариантах осуществления первая полипептидная цепь содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 204 или аминокислотную последовательность, которая по меньшей мере на 95% идентична аминокислотной последовательности под SEQ ID NO: 204; вторая полипептидная цепь содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 203 или аминокислотную последовательность, которая по меньшей мере на 95% идентична аминокислотной последовательности под SEQ ID NO: 203; третья полипептидная цепь содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 201 или аминокислотную последовательность, которая по меньшей мере на 95% идентична аминокислотной последовательности под SEQ ID NO: 201; и четвертая полипептидная цепь содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 202 или аминокислотную последовательность, которая по меньшей мере на 95% идентична аминокислотной последовательности под SEQ ID NO: 202.

В других вариантах осуществления первая полипептидная цепь содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 212 или аминокислотную последовательность, которая по меньшей мере на 95% идентична аминокислотной последовательности под SEQ ID NO: 212; вторая полипептидная цепь содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 211 или аминокислотную последовательность, которая по меньшей мере на 95% идентична аминокислотной последовательности под SEQ ID NO: 211; третья полипептидная цепь содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 209 или аминокислотную последовательность, которая по меньшей мере на 95% идентична аминокислотной последовательности под SEQ ID NO: 209; и четвертая полипептидная цепь содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 210 или аминокислотную последовательность, которая по меньшей

мере на 95% идентична аминокислотной последовательности под SEQ ID NO: 210.

В других вариантах осуществления первая полипептидная цепь содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 220 или аминокислотную последовательность, которая по меньшей мере на 95% идентична аминокислотной последовательности под SEQ ID NO: 220; вторая полипептидная цепь содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 219 или аминокислотную последовательность, которая по меньшей мере на 95% идентична аминокислотной последовательности под SEQ ID NO: 219; третья полипептидная цепь содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 217 или аминокислотную последовательность, которая по меньшей мере на 95% идентична аминокислотной последовательности под SEQ ID NO: 217; и четвертая полипептидная цепь содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 218 или аминокислотную последовательность, которая по меньшей мере на 95% идентична аминокислотной последовательности под SEQ ID NO: 218.

В других вариантах осуществления первая полипептидная цепь содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 228 или аминокислотную последовательность, которая по меньшей мере на 95% идентична аминокислотной последовательности под SEQ ID NO: 228; вторая полипептидная цепь содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 227 или аминокислотную последовательность, которая по меньшей мере на 95% идентична аминокислотной последовательности под SEQ ID NO: 227; третья полипептидная цепь содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 225 или аминокислотную последовательность, которая по меньшей мере на 95% идентична аминокислотной последовательности под SEQ ID NO: 225; и четвертая полипептидная цепь содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 226 или аминокислотную последовательность, которая по меньшей мере на 95% идентична аминокислотной последовательности под SEQ ID NO: 226.

В других вариантах осуществления первая полипептидная цепь содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 235

или аминокислотную последовательность, которая по меньшей мере на 95% идентична аминокислотной последовательности под SEQ ID NO: 235; вторая полипептидная цепь содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 234 или аминокислотную последовательность, которая по меньшей мере на 95% идентична аминокислотной последовательности под SEQ ID NO: 234; третья полипептидная цепь содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 232 или аминокислотную последовательность, которая по меньшей мере на 95% идентична аминокислотной последовательности под SEQ ID NO: 232; и четвертая полипептидная цепь содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 233 или аминокислотную последовательность, которая по меньшей мере на 95% идентична аминокислотной последовательности под SEQ ID NO: 233.

В других вариантах осуществления первая полипептидная цепь содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 243 или аминокислотную последовательность, которая по меньшей мере на 95% идентична аминокислотной последовательности под SEQ ID NO: 243; вторая полипептидная цепь содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 242 или аминокислотную последовательность, которая по меньшей мере на 95% идентична аминокислотной последовательности под SEQ ID NO: 242; третья полипептидная цепь содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 240 или аминокислотную последовательность, которая по меньшей мере на 95% идентична аминокислотной последовательности под SEQ ID NO: 240; и четвертая полипептидная цепь содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 241 или аминокислотную последовательность, которая по меньшей мере на 95% идентична аминокислотной последовательности под SEQ ID NO: 241.

В другом варианте осуществления первая полипептидная цепь содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 305 или аминокислотную последовательность, которая по меньшей мере на 95% идентична аминокислотной последовательности под SEQ ID NO: 305; вторая полипептидная цепь содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 304 или аминокислотную

последовательность, которая по меньшей мере на 95% идентична аминокислотной последовательности под SEQ ID NO: 304; третья полипептидная цепь содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 302 или аминокислотную последовательность, которая по меньшей мере на 95% идентична аминокислотной последовательности под SEQ ID NO: 302; и четвертая полипептидная цепь содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 303 или аминокислотную последовательность, которая по меньшей мере на 95% идентична аминокислотной последовательности под SEQ ID NO: 303.

В другом варианте осуществления первая полипептидная цепь содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 313 или аминокислотную последовательность, которая по меньшей мере на 95% идентична аминокислотной последовательности под SEQ ID NO: 313; вторая полипептидная цепь содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 312 или аминокислотную последовательность, которая по меньшей мере на 95% идентична аминокислотной последовательности под SEQ ID NO: 312; третья полипептидная цепь содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 310 или аминокислотную последовательность, которая по меньшей мере на 95% идентична аминокислотной последовательности под SEQ ID NO: 310; и четвертая полипептидная цепь содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 311 или аминокислотную последовательность, которая по меньшей мере на 95% идентична аминокислотной последовательности под SEQ ID NO: 311.

В другом варианте осуществления первая полипептидная цепь содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 321 или аминокислотную последовательность, которая по меньшей мере на 95% идентична аминокислотной последовательности под SEQ ID NO: 321; вторая полипептидная цепь содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 320 или аминокислотную последовательность, которая по меньшей мере на 95% идентична аминокислотной последовательности под SEQ ID NO: 320; третья полипептидная цепь содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 318 или аминокислотную последовательность,

которая по меньшей мере на 95% идентична аминокислотной последовательности под SEQ ID NO: 318; и четвертая полипептидная цепь содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 319 или аминокислотную последовательность, которая по меньшей мере на 95% идентична аминокислотной последовательности под SEQ ID NO: 319.

В другом варианте осуществления первая полипептидная цепь содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 329 или аминокислотную последовательность, которая по меньшей мере на 95% идентична аминокислотной последовательности под SEQ ID NO: 329; вторая полипептидная цепь содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 328 или аминокислотную последовательность, которая по меньшей мере на 95% идентична аминокислотной последовательности под SEQ ID NO: 328; третья полипептидная цепь содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 326 или аминокислотную последовательность, которая по меньшей мере на 95% идентична аминокислотной последовательности под SEQ ID NO: 326; и четвертая полипептидная цепь содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 327 или аминокислотную последовательность, которая по меньшей мере на 95% идентична аминокислотной последовательности под SEQ ID NO: 327.

В другом варианте осуществления первая полипептидная цепь содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 337 или аминокислотную последовательность, которая по меньшей мере на 95% идентична аминокислотной последовательности под SEQ ID NO: 337; вторая полипептидная цепь содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 336 или аминокислотную последовательность, которая по меньшей мере на 95% идентична аминокислотной последовательности под SEQ ID NO: 336; третья полипептидная цепь содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 334 или аминокислотную последовательность, которая по меньшей мере на 95% идентична аминокислотной последовательности под SEQ ID NO: 334; и четвертая полипептидная цепь содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 335 или аминокислотную последовательность, которая по меньшей

мере на 95% идентична аминокислотной последовательности под SEQ ID NO: 335.

В другом варианте осуществления первая полипептидная цепь содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 345 или аминокислотную последовательность, которая по меньшей мере на 95% идентична аминокислотной последовательности под SEQ ID NO: 345; вторая полипептидная цепь содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 344 или аминокислотную последовательность, которая по меньшей мере на 95% идентична аминокислотной последовательности под SEQ ID NO: 344; третья полипептидная цепь содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 342 или аминокислотную последовательность, которая по меньшей мере на 95% идентична аминокислотной последовательности под SEQ ID NO: 342; и четвертая полипептидная цепь содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 343 или аминокислотную последовательность, которая по меньшей мере на 95% идентична аминокислотной последовательности под SEQ ID NO: 343.

В другом варианте осуществления первая полипептидная цепь содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 353 или аминокислотную последовательность, которая по меньшей мере на 95% идентична аминокислотной последовательности под SEQ ID NO: 353; вторая полипептидная цепь содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 352 или аминокислотную последовательность, которая по меньшей мере на 95% идентична аминокислотной последовательности под SEQ ID NO: 352; третья полипептидная цепь содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 350 или аминокислотную последовательность, которая по меньшей мере на 95% идентична аминокислотной последовательности под SEQ ID NO: 350; и четвертая полипептидная цепь содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 351 или аминокислотную последовательность, которая по меньшей мере на 95% идентична аминокислотной последовательности под SEQ ID NO: 351.

В другом варианте осуществления первая полипептидная цепь содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 361

или аминокислотную последовательность, которая по меньшей мере на 95% идентична аминокислотной последовательности под SEQ ID NO: 361; вторая полипептидная цепь содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 360 или аминокислотную последовательность, которая по меньшей мере на 95% идентична аминокислотной последовательности под SEQ ID NO: 360; третья полипептидная цепь содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 358 или аминокислотную последовательность, которая по меньшей мере на 95% идентична аминокислотной последовательности под SEQ ID NO: 358; и четвертая полипептидная цепь содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 359 или аминокислотную последовательность, которая по меньшей мере на 95% идентична аминокислотной последовательности под SEQ ID NO: 359.

В другом варианте осуществления первая полипептидная цепь содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 369 или аминокислотную последовательность, которая по меньшей мере на 95% идентична аминокислотной последовательности под SEQ ID NO: 369; вторая полипептидная цепь содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 368 или аминокислотную последовательность, которая по меньшей мере на 95% идентична аминокислотной последовательности под SEQ ID NO: 368; третья полипептидная цепь содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 366 или аминокислотную последовательность, которая по меньшей мере на 95% идентична аминокислотной последовательности под SEQ ID NO: 366; и четвертая полипептидная цепь содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 367 или аминокислотную последовательность, которая по меньшей мере на 95% идентична аминокислотной последовательности под SEQ ID NO: 367.

В другом варианте осуществления первая полипептидная цепь содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 377 или аминокислотную последовательность, которая по меньшей мере на 95% идентична аминокислотной последовательности под SEQ ID NO: 377; вторая полипептидная цепь содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 376 или аминокислотную

последовательность, которая по меньшей мере на 95% идентична аминокислотной последовательности под SEQ ID NO: 376; третья полипептидная цепь содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 374 или аминокислотную последовательность, которая по меньшей мере на 95% идентична аминокислотной последовательности под SEQ ID NO: 374; и четвертая полипептидная цепь содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 375 или аминокислотную последовательность, которая по меньшей мере на 95% идентична аминокислотной последовательности под SEQ ID NO: 375.

В другом варианте осуществления первая полипептидная цепь содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 385 или аминокислотную последовательность, которая по меньшей мере на 95% идентична аминокислотной последовательности под SEQ ID NO: 385; вторая полипептидная цепь содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 384 или аминокислотную последовательность, которая по меньшей мере на 95% идентична аминокислотной последовательности под SEQ ID NO: 384; третья полипептидная цепь содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 382 или аминокислотную последовательность, которая по меньшей мере на 95% идентична аминокислотной последовательности под SEQ ID NO: 382; и четвертая полипептидная цепь содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 383 или аминокислотную последовательность, которая по меньшей мере на 95% идентична аминокислотной последовательности под SEQ ID NO: 383.

В другом варианте осуществления первая полипептидная цепь содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 393 или аминокислотную последовательность, которая по меньшей мере на 95% идентична аминокислотной последовательности под SEQ ID NO: 393; вторая полипептидная цепь содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 392 или аминокислотную последовательность, которая по меньшей мере на 95% идентична аминокислотной последовательности под SEQ ID NO: 392; третья полипептидная цепь содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 390 или аминокислотную последовательность,

которая по меньшей мере на 95% идентична аминокислотной последовательности под SEQ ID NO: 390; и четвертая полипептидная цепь содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 391 или аминокислотную последовательность, которая по меньшей мере на 95% идентична аминокислотной последовательности под SEQ ID NO: 391.

В другом варианте осуществления первая полипептидная цепь содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 401 или аминокислотную последовательность, которая по меньшей мере на 95% идентична аминокислотной последовательности под SEQ ID NO: 401; вторая полипептидная цепь содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 400 или аминокислотную последовательность, которая по меньшей мере на 95% идентична аминокислотной последовательности под SEQ ID NO: 400; третья полипептидная цепь содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 398 или аминокислотную последовательность, которая по меньшей мере на 95% идентична аминокислотной последовательности под SEQ ID NO: 398; и четвертая полипептидная цепь содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 399 или аминокислотную последовательность, которая по меньшей мере на 95% идентична аминокислотной последовательности под SEQ ID NO: 399.

В другом варианте осуществления первая полипептидная цепь содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 409 или аминокислотную последовательность, которая по меньшей мере на 95% идентична аминокислотной последовательности под SEQ ID NO: 409; вторая полипептидная цепь содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 408 или аминокислотную последовательность, которая по меньшей мере на 95% идентична аминокислотной последовательности под SEQ ID NO: 408; третья полипептидная цепь содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 406 или аминокислотную последовательность, которая по меньшей мере на 95% идентична аминокислотной последовательности под SEQ ID NO: 406; и четвертая полипептидная цепь содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 407 или аминокислотную последовательность, которая по меньшей

мере на 95% идентична аминокислотной последовательности под SEQ ID NO: 407.

В другом варианте осуществления первая полипептидная цепь содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 417 или аминокислотную последовательность, которая по меньшей мере на 95% идентична аминокислотной последовательности под SEQ ID NO: 417; вторая полипептидная цепь содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 416 или аминокислотную последовательность, которая по меньшей мере на 95% идентична аминокислотной последовательности под SEQ ID NO: 416; третья полипептидная цепь содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 414 или аминокислотную последовательность, которая по меньшей мере на 95% идентична аминокислотной последовательности под SEQ ID NO: 414; и четвертая полипептидная цепь содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 415 или аминокислотную последовательность, которая по меньшей мере на 95% идентична аминокислотной последовательности под SEQ ID NO: 415.

В другом варианте осуществления первая полипептидная цепь содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 425 или аминокислотную последовательность, которая по меньшей мере на 95% идентична аминокислотной последовательности под SEQ ID NO: 425; вторая полипептидная цепь содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 424 или аминокислотную последовательность, которая по меньшей мере на 95% идентична аминокислотной последовательности под SEQ ID NO: 424; третья полипептидная цепь содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 422 или аминокислотную последовательность, которая по меньшей мере на 95% идентична аминокислотной последовательности под SEQ ID NO: 422; и четвертая полипептидная цепь содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 423 или аминокислотную последовательность, которая по меньшей мере на 95% идентична аминокислотной последовательности под SEQ ID NO: 423.

В другом варианте осуществления первая полипептидная цепь содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 433

или аминокислотную последовательность, которая по меньшей мере на 95% идентична аминокислотной последовательности под SEQ ID NO: 433; вторая полипептидная цепь содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 432 или аминокислотную последовательность, которая по меньшей мере на 95% идентична аминокислотной последовательности под SEQ ID NO: 432; третья полипептидная цепь содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 430 или аминокислотную последовательность, которая по меньшей мере на 95% идентична аминокислотной последовательности под SEQ ID NO: 430; и четвертая полипептидная цепь содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 431 или аминокислотную последовательность, которая по меньшей мере на 95% идентична аминокислотной последовательности под SEQ ID NO: 431.

В другом варианте осуществления первая полипептидная цепь содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 441 или аминокислотную последовательность, которая по меньшей мере на 95% идентична аминокислотной последовательности под SEQ ID NO: 441; вторая полипептидная цепь содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 440 или аминокислотную последовательность, которая по меньшей мере на 95% идентична аминокислотной последовательности под SEQ ID NO: 440; третья полипептидная цепь содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 438 или аминокислотную последовательность, которая по меньшей мере на 95% идентична аминокислотной последовательности под SEQ ID NO: 438; и четвертая полипептидная цепь содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 439 или аминокислотную последовательность, которая по меньшей мере на 95% идентична аминокислотной последовательности под SEQ ID NO: 439.

В другом варианте осуществления первая полипептидная цепь содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 449 или аминокислотную последовательность, которая по меньшей мере на 95% идентична аминокислотной последовательности под SEQ ID NO: 449; вторая полипептидная цепь содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 448 или аминокислотную

последовательность, которая по меньшей мере на 95% идентична аминокислотной последовательности под SEQ ID NO: 448; третья полипептидная цепь содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 446 или аминокислотную последовательность, которая по меньшей мере на 95% идентична аминокислотной последовательности под SEQ ID NO: 446; и четвертая полипептидная цепь содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 447 или аминокислотную последовательность, которая по меньшей мере на 95% идентична аминокислотной последовательности под SEQ ID NO: 447.

В другом варианте осуществления первая полипептидная цепь содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 457 или аминокислотную последовательность, которая по меньшей мере на 95% идентична аминокислотной последовательности под SEQ ID NO: 457; вторая полипептидная цепь содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 456 или аминокислотную последовательность, которая по меньшей мере на 95% идентична аминокислотной последовательности под SEQ ID NO: 456; третья полипептидная цепь содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 454 или аминокислотную последовательность, которая по меньшей мере на 95% идентична аминокислотной последовательности под SEQ ID NO: 454; и четвертая полипептидная цепь содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 455 или аминокислотную последовательность, которая по меньшей мере на 95% идентична аминокислотной последовательности под SEQ ID NO: 455.

В другом варианте осуществления первая полипептидная цепь содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 465 или аминокислотную последовательность, которая по меньшей мере на 95% идентична аминокислотной последовательности под SEQ ID NO: 465; вторая полипептидная цепь содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 464 или аминокислотную последовательность, которая по меньшей мере на 95% идентична аминокислотной последовательности под SEQ ID NO: 464; третья полипептидная цепь содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 462 или аминокислотную последовательность,

которая по меньшей мере на 95% идентична аминокислотной последовательности под SEQ ID NO: 462; и четвертая полипептидная цепь содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 463 или аминокислотную последовательность, которая по меньшей мере на 95% идентична аминокислотной последовательности под SEQ ID NO: 463.

В другом варианте осуществления первая полипептидная цепь содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 473 или аминокислотную последовательность, которая по меньшей мере на 95% идентична аминокислотной последовательности под SEQ ID NO: 473; вторая полипептидная цепь содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 472 или аминокислотную последовательность, которая по меньшей мере на 95% идентична аминокислотной последовательности под SEQ ID NO: 472; третья полипептидная цепь содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 470 или аминокислотную последовательность, которая по меньшей мере на 95% идентична аминокислотной последовательности под SEQ ID NO: 470; и четвертая полипептидная цепь содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 471 или аминокислотную последовательность, которая по меньшей мере на 95% идентична аминокислотной последовательности под SEQ ID NO: 471.

В других вариантах осуществления связывающий белок по настоящему изобретению представляет собой триспецифический и/или тривалентный связывающий белок, содержащий четыре полипептидные цепи, которые образуют три антигенсвязывающих участка, которые специфически связывают один или несколько (например, три) целевых антигенов HIV, где первая полипептидная цепь имеет структуру, представленную формулой:

V_{L2}-L_1-V_{L1}-L_2-C_L [I];

и вторая полипептидная цепь имеет структуру, представленную формулой:

V_{H1}-L_3-V_{H2}-L_4-C_{H1}-шарнир-C_{H2}-C_{H3} (впадина) [II];

и третья полипептидная цепь имеет структуру, представленную формулой:

V_{H3}-C_{H1}-шарнир-C_{H2}-C_{H3} (выступ) [III];

и четвертая полипептидная цепь имеет структуру, представленную формулой:

V_{L3}-C_L [IV];

где

V_{L1} представляет собой первый вариабельный домен легкой цепи иммуноглобулина;

V_{L2} представляет собой второй вариабельный домен легкой цепи иммуноглобулина;

V_{L3} представляет собой третий вариабельный домен легкой цепи иммуноглобулина;

V_{H1} представляет собой первый вариабельный домен тяжелой цепи иммуноглобулина;

V_{H2} представляет собой второй вариабельный домен тяжелой цепи иммуноглобулина;

V_{H3} представляет собой третий вариабельный домен тяжелой цепи иммуноглобулина;

C_L представляет собой константный домен легкой цепи иммуноглобулина;

C_{H1} представляет собой константный домен C_{H1} тяжелой цепи иммуноглобулина; и

L_1, L_2, L_3 и L_4 представляют собой аминокислотные линкеры;

и где полипептид формулы I и полипептид формулы II образуют перекрестно расположенную пару легкая цепь-тяжелая цепь.

В других вариантах осуществления связывающий белок по настоящему изобретению представляет собой триспецифический и/или тривалентный связывающий белок, содержащий четыре полипептидные цепи, которые образуют три антигенсвязывающих участка, которые специфически связывают один или несколько (например, три) целевых антигенов HIV, где первая полипептидная цепь имеет структуру, представленную формулой:

V_{L2}-L_1-V_{L1}-L_2-C_L [I];

и вторая полипептидная цепь имеет структуру, представленную формулой:

V_{H1}-L_3-V_{H2}-L_4-C_{H1}-шарнир-C_{H2}-C_{H3} (выступ) [II];

и третья полипептидная цепь имеет структуру, представленную формулой:

V_{H3}-C_{H1}-шарнир-C_{H2}-C_{H3} (впадина) [III];

и четвертая полипептидная цепь имеет структуру, представленную формулой:

V_{L3}-C_L [IV];

где

V_{L1} представляет собой первый вариабельный домен легкой цепи иммуноглобулина;

V_{L2} представляет собой второй вариабельный домен легкой цепи иммуноглобулина;

V_{L3} представляет собой третий вариабельный домен легкой цепи иммуноглобулина;

V_{H1} представляет собой первый вариабельный домен тяжелой цепи иммуноглобулина;

V_{H2} представляет собой второй вариабельный домен тяжелой цепи иммуноглобулина;

V_{H3} представляет собой третий вариабельный домен тяжелой цепи иммуноглобулина;

C_L представляет собой константный домен легкой цепи иммуноглобулина;

C_{H1} представляет собой константный домен C_{H1} тяжелой цепи иммуноглобулина; и

L_1, L_2, L_3 и L_4 представляют собой аминокислотные линкеры;

и где полипептид формулы I и полипептид формулы II образуют перекрестно расположенную пару легкая цепь-тяжелая цепь.

Дополнительные примеры триспецифических связывающих белков

В некоторых вариантах осуществления каждый из V_{L1}, V_{L2} и V_{L3} независимо представляет собой вариабельный домен, содержащий аминокислотную последовательность, изложенную в любой из SEQ ID NO: 512, 513, 514, 515, 516, 517, 518, 519, 520 и 521. В некоторых вариантах осуществления каждый из V_{L1}, V_{L2} и V_{L3} независимо представляет собой вариабельный домен, содержащий аминокислотную последовательность, характеризующуюся по меньшей мере приблизительно 80%, по меньшей мере приблизительно 81%, по меньшей мере приблизительно 82%, по меньшей мере приблизительно 83%, по меньшей мере приблизительно 84%, по меньшей мере приблизительно 85%, по меньшей мере приблизительно 86%, по

меньшей мере приблизительно 87%, по меньшей мере приблизительно 88%, по меньшей мере приблизительно 89%, по меньшей мере приблизительно 90%, по меньшей мере приблизительно 91%, по меньшей мере приблизительно 92%, по меньшей мере приблизительно 93%, по меньшей мере приблизительно 94%, по меньшей мере приблизительно 95%, по меньшей мере приблизительно 96%, по меньшей мере приблизительно 97%, по меньшей мере приблизительно 98% или по меньшей мере приблизительно 99% идентичностью последовательности с последовательностью, изложенной в любой из SEQ ID NO: 512, 513, 514, 515, 516, 517, 518, 519, 520 и 521.

В некоторых вариантах осуществления каждый из V_{H1}, V_{H2} и V_{H3} независимо представляет собой вариабельный домен, содержащий аминокислотную последовательность, изложенную в любой из SEQ ID NO: 502, 503, 504, 505, 506, 507 и 508. В некоторых вариантах осуществления каждый из V_{H1}, V_{H2} и V_{H3} независимо представляет собой вариабельный домен, содержащий аминокислотную последовательность, характеризующуюся по меньшей мере приблизительно 80%, по меньшей мере приблизительно 81%, по меньшей мере приблизительно 82%, по меньшей мере приблизительно 83%, по меньшей мере приблизительно 84%, по меньшей мере приблизительно 85%, по меньшей мере приблизительно 86%, по меньшей мере приблизительно 87%, по меньшей мере приблизительно 88%, по меньшей мере приблизительно 89%, по меньшей мере приблизительно 90%, по меньшей мере приблизительно 91%, по меньшей мере приблизительно 92%, по меньшей мере приблизительно 93%, по меньшей мере приблизительно 94%, по меньшей мере приблизительно 95%, по меньшей мере приблизительно 96%, по меньшей мере приблизительно 97%, по меньшей мере приблизительно 98% или по меньшей мере приблизительно 99% идентичностью последовательности с последовательностью, изложенной в любой из SEQ ID NO: 502, 503, 504, 505, 506, 507 и 508.

В некоторых вариантах осуществления каждый из V_{L1}, V_{L2} и V_{L3} содержит аминокислотную последовательность, изложенную в SEQ ID NO: 518, 519 и 512 соответственно, и каждый из V_{H1}, V_{H2} и V_{H3} содержит аминокислотную последовательность, изложенную в SEQ ID NO: 504, 506 и 502 соответственно. В некоторых вариантах

осуществления каждый из V_{L1}, V_{L2} и V_{L3} содержит аминокислотную последовательность, изложенную в SEQ ID NO: 518, 519 и 513 соответственно, и каждый из V_{H1}, V_{H2} и V_{H3} содержит аминокислотную последовательность, изложенную в SEQ ID NO: 504, 506 и 503 соответственно. В некоторых вариантах осуществления каждый из V_{L1}, V_{L2} и V_{L3} содержит аминокислотную последовательность, изложенную в SEQ ID NO: 519, 518 и 513 соответственно, и каждый из V_{H1}, V_{H2} и V_{H3} содержит аминокислотную последовательность, изложенную в SEQ ID NO: 506, 504 и 503 соответственно.

В некоторых вариантах осуществления каждый из V_{L1}, V_{L2} и V_{L3} независимо представляет собой вариабельный домен, содержащий CDR-L1, CDR-L2 и CDR-L3 вариабельного домена легкой цепи, содержащего последовательность, выбранную из группы, состоящей из SEQ ID NO: 512, 513, 514, 515, 516, 517, 518, 519, 520 и 521. В некоторых вариантах осуществления каждый из V_{H1}, V_{H2} и V_{H3} независимо представляет собой вариабельный домен, содержащий CDR-H1, CDR-H2 и CDR-H3 вариабельного домена тяжелой цепи, содержащего последовательность, выбранную из группы, состоящей из SEQ ID NO: 502, 503, 504, 505, 506, 507 и 508. В некоторых вариантах осуществления каждый из V_{L1}, V_{L2} и V_{L3} независимо представляет собой вариабельный домен, содержащий CDR-L1, CDR-L2 и CDR-L3 вариабельного домена легкой цепи, содержащего последовательность вариабельного домена легкой цепи, показанную в таблице C. В некоторых вариантах осуществления каждый из V_{H1}, V_{H2} и V_{H3} независимо представляет собой вариабельный домен, содержащий CDR-H1, CDR-H2 и CDR-H3 вариабельного домена тяжелой цепи, содержащего последовательность вариабельного домена тяжелой цепи, показанную в таблице C.

В некоторых вариантах осуществления V_{L1} представляет собой вариабельный домен, содержащий CDR-L1, CDR-L2 и CDR-L3 вариабельного домена легкой цепи, содержащего последовательность под SEQ ID NO: 518, V_{L2} представляет собой вариабельный домен, содержащий CDR-L1, CDR-L2 и CDR-L3 вариабельного домена легкой цепи, содержащего последовательность под SEQ ID NO: 519, V_{L3} представляет собой вариабельный домен, содержащий CDR-L1, CDR-L2 и CDR-L3 вариабельного домена легкой цепи, содержащего

последовательность под SEQ ID NO: 512, V_{H1} представляет собой вариабельный домен, содержащий CDR-H1, CDR-H2 и CDR-H3 вариабельного домена тяжелой цепи, содержащего последовательность под SEQ ID NO: 504, V_{H2} представляет собой вариабельный домен, содержащий CDR-H1, CDR-H2 и CDR-H3 вариабельного домена тяжелой цепи, содержащего последовательность под SEQ ID NO: 506, и V_{H3} представляет собой вариабельный домен, содержащий CDR-H1, CDR-H2 и CDR-H3 вариабельного домена тяжелой цепи, содержащего последовательность под SEQ ID NO: 502. В некоторых вариантах осуществления V_{L1} представляет собой вариабельный домен, содержащий CDR-L1, CDR-L2 и CDR-L3 вариабельного домена легкой цепи, содержащего последовательность под SEQ ID NO: 518, V_{L2} представляет собой вариабельный домен, содержащий CDR-L1, CDR-L2 и CDR-L3 вариабельного домена легкой цепи, содержащего последовательность под SEQ ID NO: 519, V_{L3} представляет собой вариабельный домен, содержащий CDR-L1, CDR-L2 и CDR-L3 вариабельного домена легкой цепи, содержащего последовательность под SEQ ID NO: 513, V_{H1} представляет собой вариабельный домен, содержащий CDR-H1, CDR-H2 и CDR-H3 вариабельного домена тяжелой цепи, содержащего последовательность под SEQ ID NO: 504, V_{H2} представляет собой вариабельный домен, содержащий CDR-H1, CDR-H2 и CDR-H3 вариабельного домена тяжелой цепи, содержащего последовательность под SEQ ID NO: 506, и V_{H3} представляет собой вариабельный домен, содержащий CDR-H1, CDR-H2 и CDR-H3 вариабельного домена тяжелой цепи, содержащего последовательность под SEQ ID NO: 503. В некоторых вариантах осуществления V_{L1} представляет собой вариабельный домен, содержащий CDR-L1, CDR-L2 и CDR-L3 вариабельного домена легкой цепи, содержащего последовательность под SEQ ID NO: 519, V_{L2} представляет собой вариабельный домен, содержащий CDR-L1, CDR-L2 и CDR-L3 вариабельного домена легкой цепи, содержащего последовательность под SEQ ID NO: 518, V_{L3} представляет собой вариабельный домен, содержащий CDR-L1, CDR-L2 и CDR-L3 вариабельного домена легкой цепи, содержащего последовательность под SEQ ID NO: 513, и V_{H1} представляет собой вариабельный домен,

содержащий CDR-H1, CDR-H2 и CDR-H3 вариабельного домена тяжелой цепи, содержащего последовательность под SEQ ID NO: 506, V_{H2} представляет собой вариабельный домен, содержащий CDR-H1, CDR-H2 и CDR-H3 вариабельного домена тяжелой цепи, содержащего последовательность под SEQ ID NO: 504, и V_{H3} представляет собой вариабельный домен, содержащий CDR-H1, CDR-H2 и CDR-H3 вариабельного домена тяжелой цепи, содержащего последовательность под SEQ ID NO: 503.

В некоторых вариантах осуществления каждый из V_{L1}, V_{L2} и V_{L3} независимо представляет собой вариабельный домен, содержащий: (a) CDR-L1, содержащую последовательность, выбранную из группы, состоящей из SEQ ID NO: 266, 269, 275, 278, 281 и 500; (b) CDR-L2, содержащую последовательность, выбранную из группы, состоящей из SEQ ID NO: 267, 270, 276, 279, 282 и 501; и/или (c) CDR-L3, содержащую последовательность, выбранную из группы, состоящей из SEQ ID NO: 268, 271, 274, 277, 280 и 283. В некоторых вариантах осуществления каждый из V_{L1}, V_{L2} и V_{L3} независимо представляет собой вариабельный домен, содержащий CDR-L1, CDR-L2 и CDR-L3, содержащие аминокислотные последовательности, показанные в таблице B. В некоторых вариантах осуществления каждый из V_{L1}, V_{L2} и V_{L3} независимо представляет собой вариабельный домен, содержащий CDR-L1, CDR-L2 и CDR-L3, содержащие последовательность, изложенную в SEQ ID NO: 266, 267 и 268 соответственно; последовательность, изложенную в SEQ ID NO: 269, 270 и 271 соответственно; последовательность, изложенную в SEQ ID NO: 500, 501 и 274 соответственно; последовательность, изложенную в SEQ ID NO: 275, 276 и 277 соответственно; последовательность, изложенную в SEQ ID NO: 281, 282 и 283 соответственно; или последовательность, изложенную в SEQ ID NO: 278, 279 и 280 соответственно.

В некоторых вариантах осуществления каждый из V_{H1}, V_{H2} и V_{H3} независимо представляет собой вариабельный домен, содержащий: (a) CDR-H1, содержащую последовательность, выбранную из группы, состоящей из SEQ ID NO: 248, 251, 254, 257, 263 и 499; (b) CDR-H2, содержащую последовательность, выбранную из группы, состоящей из SEQ ID NO: 252, 255, 258, 261, 264 и 497; и/или (c)

CDR-H3, содержащую последовательность, выбранную из группы, состоящей из SEQ ID NO: 250, 253, 256, 259, 262, 265 и 498. В некоторых вариантах осуществления каждый из V_{H1}, V_{H2} и V_{H3} независимо представляет собой вариабельный домен, содержащий CDR-H1, CDR-H2 и CDR-H3, содержащие аминокислотные последовательности, показанные в таблице B. В некоторых вариантах осуществления каждый из V_{H1}, V_{H2} и V_{H3} независимо представляет собой вариабельный домен, содержащий CDR-H1, CDR-H2 и CDR-H3, содержащие последовательность, изложенную в SEQ ID NO: 248, 497 и 250 соответственно; последовательность, изложенную в SEQ ID NO: 251, 252 и 253 соответственно; последовательность, изложенную в SEQ ID NO: 254, 255 и 256 соответственно; последовательность, изложенную в SEQ ID NO: 254, 255 и 498 соответственно; последовательность, изложенную в SEQ ID NO: 257, 258 и 259 соответственно; последовательность, изложенную в SEQ ID NO: 263, 264 и 265 соответственно; или последовательность, изложенную в SEQ ID NO: 499, 261 и 262 соответственно.

В некоторых вариантах осуществления V_{L1} содержит CDR-L1, CDR-L2 и CDR-L3, содержащие последовательность под SEQ ID NO: 500, 501 и 274 соответственно; V_{L2} содержит CDR-L1, CDR-L2 и CDR-L3, содержащие последовательность под SEQ ID NO: 275, 276 и 277 соответственно; V_{L3} содержит CDR-L1, CDR-L2 и CDR-L3, содержащие последовательность под SEQ ID NO: 266, 267 и 268 соответственно; V_{H1} содержит CDR-H1, CDR-H2 и CDR-H3, содержащие последовательность под SEQ ID NO: 254, 255 и 256 соответственно; V_{H2} содержит CDR-H1, CDR-H2 и CDR-H3, содержащие последовательность под SEQ ID NO: 257, 258 и 259 соответственно; и V_{H3} содержит CDR-H1, CDR-H2 и CDR-H3, содержащие последовательность под SEQ ID NO: 248, 497 и 250 соответственно. В некоторых вариантах осуществления V_{L1} содержит CDR-L1, CDR-L2 и CDR-L3, содержащие последовательность под SEQ ID NO: 500, 501 и 274 соответственно; V_{L2} содержит CDR-L1, CDR-L2 и CDR-L3, содержащие последовательность под SEQ ID NO: 275, 276 и 277 соответственно; V_{L3} содержит CDR-L1, CDR-L2 и CDR-L3, содержащие последовательность под SEQ ID NO: 269, 270 и 271 соответственно; V_{H1} содержит CDR-H1, CDR-H2 и CDR-H3, содержащие

последовательность под SEQ ID NO: 254, 255 и 256 соответственно; V_{H2} содержит CDR-H1, CDR-H2 и CDR-H3, содержащие последовательность под SEQ ID NO: 257, 258 и 259 соответственно; и V_{H3} содержит CDR-H1, CDR-H2 и CDR-H3, содержащие последовательность под SEQ ID NO: 251, 252 и 253 соответственно. В некоторых вариантах осуществления V_{L1} содержит CDR-L1, CDR-L2 и CDR-L3, содержащие последовательность под SEQ ID NO: 275, 276 и 277 соответственно; V_{L2} содержит CDR-L1, CDR-L2 и CDR-L3, содержащие последовательность под SEQ ID NO: 500, 501 и 274 соответственно; V_{L3} содержит CDR-L1, CDR-L2 и CDR-L3, содержащие последовательность под SEQ ID NO: 269, 270 и 271 соответственно; V_{H1} содержит CDR-H1, CDR-H2 и CDR-H3, содержащие последовательность под SEQ ID NO: 257, 258 и 259 соответственно; V_{H2} содержит CDR-H1, CDR-H2 и CDR-H3, содержащие последовательность под SEQ ID NO: 254, 255 и 256 соответственно; и V_{H3} содержит CDR-H1, CDR-H2 и CDR-H3, содержащие последовательность под SEQ ID NO: 251, 252 и 253 соответственно.

Дополнительные триспецифические связывающие белки, нацеливающиеся на один или несколько целевых белков HIV и один или несколько целевых белков Т-клетки

В некоторых вариантах осуществления связывающий белок по настоящему изобретению содержит четыре полипептидные цепи, которые образуют три антигенсвязывающих участка, которые специфически связывают один или несколько (например, один или два) целевых белков HIV и один или несколько (например, один или два) целевых белков Т-клетки, где первая полипептидная цепь имеет структуру, представленную формулой:

V_{L2}-L_1-V_{L1}-L_2-C_L [I];

вторая полипептидная цепь имеет структуру, представленную формулой:

V_{H1}-L_3-V_{H2}-L_4-C_{H1} [II];

третья полипептидная цепь имеет структуру, представленную формулой:

V_{H3}-C_{H1} [III];

и четвертая полипептидная цепь имеет структуру, представленную формулой:

V_{L3}-C_L [IV];

где

V_{L1} представляет собой первый вариабельный домен легкой цепи иммуноглобулина;

V_{L2} представляет собой второй вариабельный домен легкой цепи иммуноглобулина;

V_{L3} представляет собой третий вариабельный домен легкой цепи иммуноглобулина;

V_{H1} представляет собой первый вариабельный домен тяжелой цепи иммуноглобулина;

V_{H2} представляет собой второй вариабельный домен тяжелой цепи иммуноглобулина;

V_{H3} представляет собой третий вариабельный домен тяжелой цепи иммуноглобулина;

C_L представляет собой константный домен легкой цепи иммуноглобулина;

C_{H1} представляет собой константный домен C_{H1} тяжелой цепи иммуноглобулина; и

L_1, L_2, L_3 и L_4 представляют собой аминокислотные линкеры;

и где полипептид формулы I и полипептид формулы II образуют перекрестно расположенную пару легкая цепь-тяжелая цепь.

В некоторых вариантах осуществления связывающий белок по настоящему изобретению содержит четыре полипептидные цепи, которые образуют три антигенсвязывающих участка, которые специфически связывают один или несколько (например, один или два) целевых белков HIV и один или несколько (например, один или два) целевых белков Т-клетки, где первая полипептидная цепь имеет структуру, представленную формулой:

V_{L2}-L_1-V_{L1}-L_2-C_L [I];

вторая полипептидная цепь имеет структуру, представленную формулой:

V_{H1}-L_3-V_{H2}-L_4-C_{H1}-шарнир-C_{H2}-C_{H3} [II];

третья полипептидная цепь имеет структуру, представленную формулой:

V_{H3}-C_{H1}-шарнир-C_{H2}-C_{H3} [III];

и четвертая полипептидная цепь имеет структуру,

представленную формулой:

V_{L3}-C_L [IV];

где

V_{L1} представляет собой первый вариабельный домен легкой цепи иммуноглобулина;

V_{L2} представляет собой второй вариабельный домен легкой цепи иммуноглобулина;

V_{L3} представляет собой третий вариабельный домен легкой цепи иммуноглобулина;

V_{H1} представляет собой первый вариабельный домен тяжелой цепи иммуноглобулина;

V_{H2} представляет собой второй вариабельный домен тяжелой цепи иммуноглобулина;

V_{H3} представляет собой третий вариабельный домен тяжелой цепи иммуноглобулина;

C_L представляет собой константный домен легкой цепи иммуноглобулина;

C_{H1} представляет собой константный домен C_{H1} тяжелой цепи иммуноглобулина;

C_{H2} представляет собой константный домен C_{H2} тяжелой цепи иммуноглобулина;

C_{H3} представляет собой константный домен C_{H3} тяжелой цепи иммуноглобулина;

шарнир представляет собой шарнирную область иммуноглобулина, соединяющую домены C_{H1} и C_{H2}; и

L_1, L_2, L_3 и L_4 представляют собой аминокислотные линкеры;

и где полипептид формулы I и полипептид формулы II образуют перекрестно расположенную пару легкая цепь-тяжелая цепь.

В некоторых вариантах осуществления первая полипептидная цепь и вторая полипептидная цепь характеризуются перекрестной ориентацией, при этом они образуют два различных антигенсвязывающих участка. В некоторых вариантах осуществления V_{H1} и V_{L1} образуют связывающую пару и образуют первый антигенсвязывающий участок. В некоторых вариантах осуществления V_{H2} и V_{L2} образуют связывающую пару и образуют второй антигенсвязывающий участок. В некоторых вариантах осуществления

третий полипептид и четвертый полипептид образуют третий антигенсвязывающий участок. В некоторых вариантах осуществления V_{H3} и V_{L3} образуют связывающую пару и образуют третий антигенсвязывающий участок.

В некоторых вариантах осуществления каждый из V_{L1}, V_{L2} и V_{L3} независимо представляет собой вариабельный домен, содержащий аминокислотную последовательность, изложенную в любой из SEQ ID NO: 512, 513, 514, 515, 516, 517, 518, 519, 520, 521, 522, 523 и 524. В некоторых вариантах осуществления каждый из V_{L1}, V_{L2} и V_{L3} независимо представляет собой вариабельный домен, содержащий аминокислотную последовательность, характеризующуюся по меньшей мере приблизительно 80%, по меньшей мере приблизительно 81%, по меньшей мере приблизительно 82%, по меньшей мере приблизительно 83%, по меньшей мере приблизительно 84%, по меньшей мере приблизительно 85%, по меньшей мере приблизительно 86%, по меньшей мере приблизительно 87%, по меньшей мере приблизительно 88%, по меньшей мере приблизительно 89%, по меньшей мере приблизительно 90%, по меньшей мере приблизительно 91%, по меньшей мере приблизительно 92%, по меньшей мере приблизительно 93%, по меньшей мере приблизительно 94%, по меньшей мере приблизительно 95%, по меньшей мере приблизительно 96%, по меньшей мере приблизительно 97%, по меньшей мере приблизительно 98% или по меньшей мере приблизительно 99% идентичностью последовательности с последовательностью, изложенной в любой из SEQ ID NO: 512, 513, 514, 515, 516, 517, 518, 519, 520, 521, 522, 523 и 524.

В некоторых вариантах осуществления каждый из V_{H1}, V_{H2} и V_{H3} независимо представляет собой вариабельный домен, содержащий аминокислотную последовательность, изложенную в любой из SEQ ID NO: 502, 503, 504, 505, 506, 507, 508, 509, 510 и 511. В некоторых вариантах осуществления каждый из V_{H1}, V_{H2} и V_{H3} независимо представляет собой вариабельный домен, содержащий аминокислотную последовательность, характеризующуюся по меньшей мере приблизительно 80%, по меньшей мере приблизительно 81%, по меньшей мере приблизительно 82%, по меньшей мере приблизительно 83%, по меньшей мере приблизительно 84%, по меньшей мере

приблизительно 85%, по меньшей мере приблизительно 86%, по меньшей мере приблизительно 87%, по меньшей мере приблизительно 88%, по меньшей мере приблизительно 89%, по меньшей мере приблизительно 90%, по меньшей мере приблизительно 91%, по меньшей мере приблизительно 92%, по меньшей мере приблизительно 93%, по меньшей мере приблизительно 94%, по меньшей мере приблизительно 95%, по меньшей мере приблизительно 96%, по меньшей мере приблизительно 97%, по меньшей мере приблизительно 98% или по меньшей мере приблизительно 99% идентичностью последовательности с последовательностью, изложенной в любой из SEQ ID NO: 502, 503, 504, 505, 506, 507, 508, 509, 510 и 511.

В некоторых вариантах осуществления каждый из V_{L1}, V_{L2} и V_{L3} содержит аминокислотную последовательность, изложенную в SEQ ID NO: 522, 524 и 513 соответственно, и каждый из V_{H1}, V_{H2} и V_{H3} содержит аминокислотную последовательность, изложенную в SEQ ID NO: 509, 511 и 503 соответственно. В некоторых вариантах осуществления каждый из V_{L1}, V_{L2} и V_{L3} содержит аминокислотную последовательность, изложенную в SEQ ID NO: 524, 522 и 513 соответственно, и каждый из V_{H1}, V_{H2} и V_{H3} содержит аминокислотную последовательность, изложенную в SEQ ID NO: 511, 509 и 503 соответственно.

В некоторых вариантах осуществления каждый из V_{L1}, V_{L2} и V_{L3} независимо представляет собой вариабельный домен, содержащий CDR-L1, CDR-L2 и CDR-L3 вариабельного домена легкой цепи, содержащего последовательность, выбранную из группы, состоящей из SEQ ID NO: 512, 513, 514, 515, 516, 517, 518, 519, 520, 521, 522, 523 и 524.

В некоторых вариантах осуществления каждый из V_{H1}, V_{H2} и V_{H3} независимо представляет собой вариабельный домен, содержащий CDR-H1, CDR-H2 и CDR-H3 вариабельного домена тяжелой цепи, содержащего последовательность, выбранную из группы, состоящей из SEQ ID NO: 502, 503, 504, 505, 506, 507, 508, 509, 510 и 511.

В некоторых вариантах осуществления V_{L1} представляет собой вариабельный домен, содержащий CDR-L1, CDR-L2 и CDR-L3 вариабельного домена легкой цепи, содержащего последовательность под SEQ ID NO: 522, V_{L2} представляет собой вариабельный домен,

содержащий CDR-L1, CDR-L2 и CDR-L3 вариабельного домена легкой цепи, содержащего последовательность под SEQ ID NO: 524, V_{L3} представляет собой вариабельный домен, содержащий CDR-L1, CDR-L2 и CDR-L3 вариабельного домена легкой цепи, содержащего последовательность под SEQ ID NO: 513, V_{H1} представляет собой вариабельный домен, содержащий CDR-H1, CDR-H2 и CDR-H3 вариабельного домена тяжелой цепи, содержащего последовательность под SEQ ID NO: 509, V_{H2} представляет собой вариабельный домен, содержащий CDR-H1, CDR-H2 и CDR-H3 вариабельного домена тяжелой цепи, содержащего последовательность под SEQ ID NO: 511, и V_{H3} представляет собой вариабельный домен, содержащий CDR-H1, CDR-H2 и CDR-H3 вариабельного домена тяжелой цепи, содержащего последовательность под SEQ ID NO: 503. В некоторых вариантах осуществления V_{L1} представляет собой вариабельный домен, содержащий CDR-L1, CDR-L2 и CDR-L3 вариабельного домена легкой цепи, содержащего последовательность под SEQ ID NO: 524, V_{L2} представляет собой вариабельный домен, содержащий CDR-L1, CDR-L2 и CDR-L3 вариабельного домена легкой цепи, содержащего последовательность под SEQ ID NO: 522, V_{L3} представляет собой вариабельный домен, содержащий CDR-L1, CDR-L2 и CDR-L3 вариабельного домена легкой цепи, содержащего последовательность вариабельного домена легкой цепи под SEQ ID NO: 513, V_{H1} представляет собой вариабельный домен, содержащий CDR-H1, CDR-H2 и CDR-H3 вариабельного домена тяжелой цепи, содержащего последовательность под SEQ ID NO: 511, V_{H2} представляет собой вариабельный домен, содержащий CDR-H1, CDR-H2 и CDR-H3 вариабельного домена тяжелой цепи, содержащего последовательность под SEQ ID NO: 509, и V_{H3} представляет собой вариабельный домен, содержащий CDR-H1, CDR-H2 и CDR-H3 вариабельного домена тяжелой цепи, содержащего последовательность под SEQ ID NO: 503.

В некоторых вариантах осуществления каждый из V_{L1}, V_{L2} и V_{L3} независимо представляет собой вариабельный домен, содержащий: (a) CDR-L1, содержащую последовательность, выбранную из группы, состоящей из SEQ ID NO: 266, 269, 275, 278, 281, 488, 491, 494 и

500; (b) CDR-L2, содержащую последовательность, выбранную из группы, состоящей из SEQ ID NO: 267, 270, 276, 279, 282, 489, 492, 495 и 501; и (c) CDR-L3, содержащую последовательность, выбранную из группы, состоящей из SEQ ID NO: 268, 271, 274, 277, 280, 283, 490, 493 и 496. В некоторых вариантах осуществления каждый из V_{L1}, V_{L2} и V_{L3} независимо представляет собой вариабельный домен, содержащий CDR-L1, CDR-L2 и CDR-L3, содержащие аминокислотные последовательности, показанные в таблице B. В некоторых вариантах осуществления каждый из V_{L1}, V_{L2} и V_{L3} независимо представляет собой вариабельный домен, содержащий CDR-L1, CDR-L2 и CDR-L3, содержащие последовательность, изложенную в SEQ ID NO: 266, 267 и 268 соответственно; последовательность, изложенную в SEQ ID NO: 269, 270 и 271 соответственно; последовательность, изложенную в SEQ ID NO: 500, 501 и 274 соответственно; последовательность, изложенную в SEQ ID NO: 275, 276 и 277 соответственно; последовательность, изложенную в SEQ ID NO: 281, 282 и 283 соответственно; последовательность, изложенную в SEQ ID NO: 278, 279 и 280 соответственно; последовательность, изложенную в SEQ ID NO: 488, 489 и 490 соответственно; последовательность, изложенную в SEQ ID NO: 491, 492 и 493 соответственно; или последовательность, изложенную в SEQ ID NO: 494, 495 и 496 соответственно.

В некоторых вариантах осуществления каждый из V_{H1}, V_{H2} и V_{H3} независимо представляет собой вариабельный домен, содержащий: (a) CDR-H1, содержащую последовательность, выбранную из группы, состоящей из SEQ ID NO: 248, 251, 254, 257, 263, 479, 482, 485 и 499; (b) CDR-H2, содержащую последовательность, выбранную из группы, состоящей из SEQ ID NO: 252, 255, 258, 261, 264, 480, 483, 486 и 497; и (c) CDR-H3, содержащую последовательность, выбранную из группы, состоящей из SEQ ID NO: 250, 253, 256, 259, 262, 265, 481, 484, 487 и 498. В некоторых вариантах осуществления каждый из V_{H1}, V_{H2} и V_{H3} независимо представляет собой вариабельный домен, содержащий CDR-H1, CDR-H2 и CDR-H3, содержащие аминокислотные последовательности, показанные в таблице B. В некоторых вариантах осуществления каждый из V_{H1}, V_{H2} и V_{H3} независимо представляет собой вариабельный домен,

содержащий CDR-H1, CDR-H2 и CDR-H3, содержащие последовательность, изложенную в SEQ ID NO: 248, 497 и 250 соответственно; последовательность, изложенную в SEQ ID NO: 251, 252 и 253 соответственно; последовательность, изложенную в SEQ ID NO: 254, 255 и 256 соответственно; последовательность, изложенную в SEQ ID NO: 254, 255 и 498 соответственно; последовательность, изложенную в SEQ ID NO: 257, 258 и 259 соответственно; последовательность, изложенную в SEQ ID NO: 263, 264 и 265 соответственно; последовательность, изложенную в SEQ ID NO: 499, 261 и 262 соответственно; последовательность, изложенную в SEQ ID NO: 479, 480 и 481 соответственно; последовательность, изложенную в SEQ ID NO: 482, 483 и 484 соответственно; или последовательность, изложенную в SEQ ID NO: 485, 486 и 487 соответственно.

В некоторых вариантах осуществления V_{L1} содержит CDR-L1, CDR-L2 и CDR-L3, содержащие последовательность под SEQ ID NO: 488, 489 и 490 соответственно; V_{L2} содержит CDR-L1, CDR-L2 и CDR-L3, содержащие последовательность под SEQ ID NO: 494, 495 и 496 соответственно; V_{L3} содержит CDR-L1, CDR-L2 и CDR-L3, содержащие последовательность под SEQ ID NO: 269, 270 и 271 соответственно; V_{H1} содержит CDR-H1, CDR-H2 и CDR-H3, содержащие последовательность под SEQ ID NO: 479, 480 и 481 соответственно; V_{H2} содержит CDR-H1, CDR-H2 и CDR-H3, содержащие последовательность под SEQ ID NO: 485, 486 и 487 соответственно; и V_{H3} содержит CDR-H1, CDR-H2 и CDR-H3, содержащие последовательность под SEQ ID NO: 251, 252 и 253 соответственно. В некоторых вариантах осуществления V_{L1} содержит CDR-L1, CDR-L2 и CDR-L3, содержащие последовательность под SEQ ID NO: 494, 495 и 496 соответственно; V_{L2} содержит CDR-L1, CDR-L2 и CDR-L3, содержащие последовательность под SEQ ID NO: 488, 489 и 490 соответственно; V_{L3} содержит CDR-L1, CDR-L2 и CDR-L3, содержащие последовательность под SEQ ID NO: 269, 270 и 271 соответственно; V_{H1} содержит CDR-H1, CDR-H2 и CDR-H3, содержащие последовательность под SEQ ID NO: 485, 486 и 487 соответственно; V_{H2} содержит CDR-H1, CDR-H2 и CDR-H3, содержащие последовательность под SEQ ID NO: 479, 480 и 481 соответственно;

и V_{H3} содержит CDR-H1, CDR-H2 и CDR-H3, содержащие последовательность под SEQ ID NO: 251, 252 и 253 соответственно.

В некоторых вариантах осуществления V_{L1} и V_{H1} представляют собой вариабельные домены легкой и тяжелой цепей, содержащие последовательность вариабельного домена легкой и тяжелой цепей антитела к CD28 или к CD28_2, описанных в данном документе, V_{L2} и V_{H2} представляют собой вариабельные домены легкой и тяжелой цепей, содержащие последовательность вариабельного домена легкой и тяжелой цепей антитела к CD3, описанного в данном документе, и V_{L3} и V_{H3} представляют собой вариабельные домены легкой и тяжелой цепей, содержащие последовательность вариабельного домена легкой и тяжелой цепей антитела "a" к CD4BS, "b" к CD4BS, к MPER, к MPER_100W, "a", направленного на V1/V2, "b", направленного на V1/V2, или направленного на V3, описанных в данном документе. В некоторых вариантах осуществления V_{L1} и V_{H1} представляют собой вариабельные домены легкой и тяжелой цепей, содержащие шесть CDR антитела к CD28 или к CD28_2, описанных в данном документе, V_{L2} и V_{H2} представляют собой вариабельные домены легкой и тяжелой цепей, содержащие шесть CDR антитела к CD3, описанного в данном документе, и V_{L3} и V_{H3} представляют собой вариабельные домены легкой и тяжелой цепей, содержащие шесть CDR антитела "a" к CD4BS, "b" к CD4BS, к MPER, к MPER_100W, "a", направленного на V1/V2, "b", направленного на V1/V2, или направленного на V3, описанных в данном документе.

В некоторых вариантах осуществления V_{L1} и V_{H1} представляют собой вариабельные домены легкой и тяжелой цепей, содержащие последовательность вариабельного домена легкой и тяжелой цепей антитела к CD28 или к CD28_2, описанных в данном документе, V_{L2} и V_{H2} представляют собой вариабельные домены легкой и тяжелой цепей содержащие последовательность вариабельного домена легкой и тяжелой цепей антитела "a" к CD4BS, "b" к CD4BS, к MPER, к MPER_100W, "a", направленного на V1/V2, "b", направленного на V1/V2, или направленного на V3, описанных в данном документе, и V_{L3} и V_{H3} представляют собой вариабельные домены легкой и тяжелой цепей, содержащие последовательность вариабельного домена легкой и тяжелой цепей антитела к CD3, описанного в данном документе. В

некоторых вариантах осуществления V_{L1} и V_{H1} представляют собой вариабельные домены легкой и тяжелой цепей, содержащие шесть CDR антитела к CD28 или к CD28_2, описанных в данном документе, V_{L2} и V_{H2} представляют собой вариабельные домены легкой и тяжелой цепей, содержащие шесть CDR антитела "a" к CD4BS, "b" к CD4BS, к MPER, к MPER_100W, "a", направленного на V1/V2, "b", направленного на V1/V2, или направленного на V3, описанных в данном документе, и V_{L3} и V_{H3} представляют собой вариабельные домены легкой и тяжелой цепей, содержащие шесть CDR антитела к CD3, описанного в данном документе.

В некоторых вариантах осуществления V_{L1} и V_{H1} представляют собой вариабельные домены легкой и тяжелой цепей, содержащие последовательность вариабельного домена легкой и тяжелой цепей антитела к CD3, описанного в данном документе, V_{L2} и V_{H2} представляют собой вариабельные домены легкой и тяжелой цепей, содержащие последовательность вариабельного домена легкой и тяжелой цепей антитела к CD28 или к CD28_2, описанных в данном документе, и V_{L3} и V_{H3} представляют собой вариабельные домены легкой и тяжелой цепей, содержащие последовательность вариабельного домена легкой и тяжелой цепей антитела "a" к CD4BS, "b" к CD4BS, к MPER, к MPER_100W, "a", направленного на V1/V2, "b", направленного на V1/V2, или направленного на V3, описанных в данном документе. В некоторых вариантах осуществления V_{L1} и V_{H1} представляют собой вариабельные домены легкой и тяжелой цепей, содержащие шесть CDR антитела к CD3, описанного в данном документе, V_{L2} и V_{H2} представляют собой вариабельные домены легкой и тяжелой цепей, содержащие шесть CDR антитела к CD28 или к CD28_2, описанных в данном документе, и V_{L3} и V_{H3} представляют собой вариабельные домены легкой и тяжелой цепей, содержащие шесть CDR антитела "a" к CD4BS, "b" к CD4BS, к MPER, к MPER_100W, "a", направленного на V1/V2, "b", направленного на V1/V2, или направленного на V3, описанных в данном документе.

В некоторых вариантах осуществления V_{L1} и V_{H1} представляют собой вариабельные домены легкой и тяжелой цепей, содержащие последовательность вариабельного домена легкой и тяжелой цепей

антитела к CD3, описанного в данном документе, V_{L2} и V_{H2} представляют собой вариабельные домены легкой и тяжелой цепей, содержащие последовательность вариабельного домена легкой и тяжелой цепей антитела "a" к CD4BS, "b" к CD4BS, к MPER, к MPER_100W, "a", направленного на V1/V2, "b", направленного на V1/V2, или направленного на V3, описанных в данном документе, и V_{L3} и V_{H3} представляют собой вариабельные домены легкой и тяжелой цепей, содержащие последовательность вариабельного домена легкой и тяжелой цепей антитела к CD28 или к CD28_2, описанных в данном документе. В некоторых вариантах осуществления V_{L1} и V_{H1} представляют собой вариабельные домены легкой и тяжелой цепей, содержащие шесть CDR антитела к CD3, описанного в данном документе, V_{L2} и V_{H2} представляют собой вариабельные домены легкой и тяжелой цепей, содержащие шесть CDR антитела "a" к CD4BS, "b" к CD4BS, к MPER, к MPER_100W, "a", направленного на V1/V2, "b", направленного на V1/V2, или направленного на V3, описанных в данном документе, и V_{L3} и V_{H3} представляют собой вариабельные домены легкой и тяжелой цепей, содержащие шесть CDR антитела к CD28 и к CD28_2, описанных в данном документе.

В некоторых вариантах осуществления V_{L1} и V_{H1} представляют собой вариабельные домены легкой и тяжелой цепей, содержащие последовательность вариабельного домена легкой и тяжелой цепей антитела "a" к CD4BS, "b" к CD4BS, к MPER, к MPER_100W, "a", направленного на V1/V2, "b", направленного на V1/V2, или направленного на V3, описанных в данном документе, V_{L2} и V_{H2} представляют собой вариабельные домены легкой и тяжелой цепей, содержащие последовательность вариабельного домена легкой и тяжелой цепей антитела к CD28 или к CD28_2, описанных в данном документе, и V_{L3} и V_{H3} представляют собой вариабельные домены легкой и тяжелой цепей, содержащие последовательность вариабельного домена легкой и тяжелой цепей антитела к CD3, описанного в данном документе. В некоторых вариантах осуществления V_{L1} и V_{H1} представляют собой вариабельные домены легкой и тяжелой цепей, содержащие шесть CDR антитела "a" к CD4BS, "b" к CD4BS, к MPER, к MPER_100W, "a", направленного на V1/V2, "b", направленного на V1/V2, или направленного на V3,

описанных в данном документе, V_{L2} и V_{H2} представляют собой вариабельные домены легкой и тяжелой цепей, содержащие шесть CDR антитела к CD28 или к CD28_2, описанных в данном документе, и V_{L3} и V_{H3} представляют собой вариабельные домены легкой и тяжелой цепей, содержащие шесть CDR антитела к CD3, описанного в данном документе.

В некоторых вариантах осуществления V_{L1} и V_{H1} представляют собой вариабельные домены легкой и тяжелой цепей, содержащие последовательность вариабельного домена легкой и тяжелой цепей антитела "a" к CD4BS, "b" к CD4BS, к MPER, к MPER_100W, "a", направленного на V1/V2, "b", направленного на V1/V2, или направленного на V3, описанных в данном документе, V_{L2} и V_{H2} представляют собой вариабельные домены легкой и тяжелой цепей, содержащие последовательность вариабельного домена легкой и тяжелой цепей антитела к CD3, описанного в данном документе, и V_{L3} и V_{H3} представляют собой вариабельные домены легкой и тяжелой цепей, содержащие последовательность вариабельного домена легкой и тяжелой цепей антитела к CD28 или к CD28_2, описанных в данном документе. В некоторых вариантах осуществления V_{L1} и V_{H1} представляют собой вариабельные домены легкой и тяжелой цепей, содержащие шесть CDR антитела "a" к CD4BS, "b" к CD4BS, к MPER, к MPER_100W, "a", направленного на V1/V2, "b", направленного на V1/V2, или направленного на V3, описанных в данном документе, V_{L2} и V_{H2} представляют собой вариабельные домены легкой и тяжелой цепей, содержащие шесть CDR антитела к CD3 или к CD28_2, описанных в данном документе, и V_{L3} и V_{H3} представляют собой вариабельные домены легкой и тяжелой цепей, содержащие шесть CDR антитела к CD28 или к CD28_2, описанных в данном документе.

Целевые белки

В одном варианте осуществления связывающие белки специфически связываются с одним или несколькими целевыми белками HIV. В некоторых вариантах осуществления связывающие белки являются триспецифическими и специфически связываются с MPER белка gp41 HIV-1, CD4-связывающим участком белка gp120 HIV-1, гликаном в петле V3 белка gp120 HIV-1, верхней частью тримера, представляющего собой белок gp120 или gp160 HIV-1. В

других вариантах осуществления связывающие белки специфически связываются с одним или несколькими целевыми белками HIV и одним или несколькими целевыми белками на Т-клетке, в том числе Т-клеточным рецепторным комплексом. Эти связывающие белки, являющиеся активаторами Т-клеток, способны временно рекрутировать Т-клетки к целевым клеткам с одновременной активацией цитолитической активности Т-клеток. Триспецифические антитела, являющиеся активаторами Т-клеток, можно применять для активации резервуаров HIV-1 и перенаправления/активации Т-клеток с целью осуществления лизиса латентно инфицированных HIV-1^{+} Т-клеток. Примеры целевых белков на Т-клетках включают без ограничения CD3 и CD28, среди прочих. В некоторых вариантах осуществления триспецифические связывающие белки можно получить путем объединения антигенсвязывающих доменов двух или более моноспецифических антител (исходных антител) в одно антитело. См. международные публикации №№ WO 2011/038290 A2, WO 2013/086533 A1, WO 2013/070776 A1, WO 2012/154312 A1 и WO 2013/163427 A1, которые настоящим включены в данное раскрытие посредством ссылки. Связывающие белки по настоящему изобретению можно получить с применением доменов или последовательностей, полученных или происходящих из любого человеческого или не принадлежащего человеку антитела, в том числе, например, человеческих, мышиных или гуманизированных антител.

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения тривалентный связывающий белок способен связывать три различных антигена-мишени. В одном варианте осуществления связывающий белок является триспецифическим, и одна пара легкая цепь-тяжелая цепь способна связывать два различных антигена-мишени или эпитопы, и одна пара легкая цепь-тяжелая цепь способна связывать один антиген-мишень или эпитоп. В другом варианте осуществления связывающий белок способен связывать три различных антигена-мишени HIV, которые расположены в гликопротеиновой структуре оболочки HIV, состоящей из субъединиц gp120 и gp41. В других вариантах осуществления связывающий белок способен ингибировать функцию одного или нескольких антигенов-мишеней.

В некоторых вариантах осуществления связывающий белок по

настоящему изобретению связывает один или несколько целевых белков HIV. В некоторых вариантах осуществления связывающий белок способен специфически связывать три различных эпитопа на одном целевом белке HIV. В некоторых вариантах осуществления связывающий белок способен связывать два различных эпитопа на первом целевом белке HIV и один эпитоп на втором целевом белке HIV. В некоторых вариантах осуществления первый и второй целевые белки HIV являются различными. В некоторых вариантах осуществления связывающий белок способен специфически связывать три различных целевых белка HIV. В некоторых вариантах осуществления один или несколько целевых белков HIV представляют собой один или несколько из гликопротеина 120, гликопротеина 41 и гликопротеина 160.

В некоторых вариантах осуществления связывающий белок по настоящему изобретению связывает один или несколько целевых белков HIV и один или несколько целевых белков Т-клетки. В некоторых вариантах осуществления связывающий белок способен специфически связывать один целевой белок HIV и два различных эпитопа на одном целевом белке Т-клетки. В некоторых вариантах осуществления связывающий белок способен специфически связывать один целевой белок HIV и два различных целевых белка Т-клетки (например, CD28 и CD3). В некоторых вариантах осуществления связывающий белок способен специфически связывать один целевой белок Т-клетки и два различных эпитопа на одном целевом белке HIV. В некоторых вариантах осуществления связывающий белок способен специфически связывать один целевой белок Т-клетки и два различных целевых белка HIV. В некоторых вариантах осуществления первая и вторая полипептидные цепи связывающего белка образуют два антигенсвязывающих участка, которые специфически нацеливаются на два целевых белка Т-клетки, а третья и четвертая полипептидные цепи связывающего белка образуют антигенсвязывающий участок, который специфически связывает целевой белок HIV. В некоторых вариантах осуществления один или несколько целевых белков HIV представляют собой один или несколько из гликопротеина 120, гликопротеина 41 и гликопротеина 160. В некоторых вариантах осуществления один или

несколько целевых белков Т-клетки представляют собой один или несколько из CD3 и CD28.

Линкеры

В некоторых вариантах осуществления длина линкеров L_1, L_2, L_3 и L_4 варьирует от нуля аминокислот (длина=0) до приблизительно 100 аминокислот или менее чем 100, 50, 40, 30, 20 или 15 аминокислот или меньше. Длина линкеров также может составлять 10, 9, 8, 7, 6, 5, 4, 3, 2 или 1 аминокислоту. Все из L_1, L_2, L_3 и L_4 в одном связывающем белке могут иметь одинаковую аминокислотную последовательность или все могут иметь различные аминокислотные последовательности.

Примеры подходящих линкеров включают один остаток глицина (Gly); пептид из двух глицинов (Gly-Gly); трипептид (Gly-Gly-Gly); пептид с четырьмя остатками глицина (Gly-Gly-Gly-Gly; SEQ ID NO: 285); пептид с пятью остатками глицина (Gly-Gly-Gly-Gly-Gly; SEQ ID NO: 286); пептид с шестью остатками глицина (Gly-Gly-Gly-Gly-Gly-Gly; SEQ ID NO: 287); пептид с семью остатками глицина (Gly-Gly-Gly-Gly-Gly-Gly-Gly; SEQ ID NO: 288); пептид с восемью остатками глицина (Gly-Gly-Gly-Gly-Gly-Gly-Gly-Gly; SEQ ID NO: 289). Можно использовать другие комбинации аминокислотных остатков, как, например, пептид Gly-Gly-Gly-Gly-Ser (SEQ ID NO: 290), пептид Gly-Gly-Gly-Gly-Ser-Gly-Gly-Gly-Gly-Ser (SEQ ID NO: 291) и пептид Gly-Gly-Gly-Gly-Ser-Gly-Gly-Gly-Gly-Ser-Gly-Gly-Gly-Gly-Ser (SEQ ID NO: 292). Другие подходящие линкеры включают один остаток Ser и Val; дипептид Arg-Thr, Gln-Pro, Ser-Ser, Thr-Lys и Ser-Leu; Thr-Lys-Gly-Pro-Ser (SEQ ID NO: 293), Thr-Val-Ala-Ala-Pro (SEQ ID NO: 294), Gln-Pro-Lys-Ala-Ala (SEQ ID NO: 295), Gln-Arg-Ile-Glu-Gly (SEQ ID NO: 296); Ala-Ser-Thr-Lys-Gly-Pro-Ser (SEQ ID NO: 297), Arg-Thr-Val-Ala-Ala-Pro-Ser (SEQ ID NO: 298), Gly-Gln-Pro-Lys-Ala-Ala-Pro (SEQ ID NO: 299) и His-Ile-Asp-Ser-Pro-Asn-Lys (SEQ ID NO: 300). Вышеперечисленные примеры не предназначены для какого-либо ограничения объема настоящего изобретения, и при этом было показано, что линкеры, содержащие выбранные случайным образом аминокислоты, выбранные из группы, состоящей из валина, лейцина, изолейцина, серина, треонина, лизина, аргинина, гистидина, аспартата, глутамата,

аспарагина, глутамина, глицина и пролина, подходят для связывающих белков.

Состав и последовательность аминокислотных остатков в линкере может меняться в зависимости от типа элемента вторичной структуры, который необходимо достигнуть при помощи линкера. Например, глицин, серин и аланин являются наиболее подходящими для линкеров, характеризующихся максимальной гибкостью. Некоторые комбинации глицина, пролина, треонина и серина применимы, если необходим более жесткий и удлиненный линкер. При необходимости любой аминокислотный остаток может рассматриваться как линкер в комбинации с другими аминокислотными остатками для конструирования более длинных пептидных линкеров, в зависимости от требуемых свойств.

В некоторых вариантах осуществления длина L_1 по меньшей в два раза превышает длину L_3. В некоторых вариантах осуществления длина L_2 по меньшей в два раза превышает длину L_4. В некоторых вариантах осуществления длина L_1 по меньшей мере в два раза превышает длину L_3, а длина L_2 по меньшей мере в два раза превышает длину L_4. В некоторых вариантах осуществления длина L_1 составляет 3-12 аминокислотных остатков, длина L_2 составляет 3-14 аминокислотных остатков, длина L_3 составляет 1-8 аминокислотных остатков, и длина L_4 составляет 1-3 аминокислотных остатка. В некоторых вариантах осуществления длина L_1 составляет 5-10 аминокислотных остатков, длина L_2 составляет 5-8 аминокислотных остатков, длина L_3 составляет 1-5 аминокислотных остатков, и длина L_4 составляет 1-2 аминокислотных остатка. В некоторых вариантах осуществления длина L_1 составляет 7 аминокислотных остатков, длина L_2 составляет 5 аминокислотных остатков, длина L_3 составляет 1 аминокислотный остаток, и длина L_4 составляет 2 аминокислотных остатка.

В некоторых вариантах осуществления L_1, L_2, L_3 и/или L_4 содержат последовательность Asp-Lys-Thr-His-Thr (SEQ ID NO: 525). В некоторых вариантах осуществления L_1 содержит последовательность Asp-Lys-Thr-His-Thr (SEQ ID NO: 525). В некоторых вариантах осуществления L_3 содержит последовательность Asp-Lys-Thr-His-Thr (SEQ ID NO: 525).

В некоторых вариантах осуществления L_1, L_2, L_3 и/или L_4 содержат последовательность Gly-Gln-Pro-Lys-Ala-Ala-Pro (SEQ ID NO: 299). В некоторых вариантах осуществления L_1 содержит последовательность Gly-Gln-Pro-Lys-Ala-Ala-Pro (SEQ ID NO: 299). В некоторых вариантах осуществления L_1 содержит последовательность Gly-Gln-Pro-Lys-Ala-Ala-Pro (SEQ ID NO: 299), L_2 содержит последовательность Thr-Lys-Gly-Pro-Ser-Arg (SEQ ID NO: 526), L_3 содержит последовательность Ser, и L_4 содержит последовательность Arg-Thr. В некоторых вариантах осуществления L_3 содержит последовательность Gly-Gln-Pro-Lys-Ala-Ala-Pro (SEQ ID NO: 299). В некоторых вариантах осуществления L_1 содержит последовательность Ser, L_2 содержит последовательность Arg-Thr, L_3 содержит последовательность Gly-Gln-Pro-Lys-Ala-Ala-Pro (SEQ ID NO: 299), и L_4 содержит последовательность Thr-Lys-Gly-Pro-Ser-Arg (SEQ ID NO: 526).

Fc-области и константные домены

В некоторых вариантах осуществления связывающий белок по настоящему изобретению содержит вторую полипептидную цепь, дополнительно содержащую Fc-область, связанную с C_{H1}, при этом Fc-область содержит шарнирную область иммуноглобулина и константные домены C_{H2} и C_{H3} тяжелой цепи иммуноглобулина. В некоторых вариантах осуществления связывающий белок по настоящему изобретению содержит третью полипептидную цепь, дополнительно содержащую Fc-область, связанную с C_{H1}, при этом Fc-область содержит шарнирную область иммуноглобулина и константные домены C_{H2} и C_{H3} тяжелой цепи иммуноглобулина. В некоторых вариантах осуществления связывающий белок по настоящему изобретению содержит вторую полипептидную цепь, дополнительно содержащую Fc-область, связанную с C_{H1}, при этом Fc-область содержит шарнирную область иммуноглобулина и константные домены C_{H2} и C_{H3} тяжелой цепи иммуноглобулина, и третью полипептидную цепь, дополнительно содержащую Fc-область, связанную с C_{H1}, при этом Fc-область содержит шарнирную область иммуноглобулина и константные домены C_{H2} и C_{H3} тяжелой цепи иммуноглобулина.

Для повышения выхода связывающих белков в некоторых

вариантах осуществления домены C_{H3} могут быть изменены с помощью технологии "выступы-во-впадины", которая описана подробно с несколькими примерами, например, в международной публикации № WO 96/027011, Ridgway *et al.*, 1996, *Protein Eng.* 9: 617-21; и Merchant *et al.*, 1998, *Nat. Biotechnol.* 16: 677-81. В частности, взаимодействующие поверхности двух доменов C_{H3} изменяют для повышения гетеродимеризации обеих тяжелых цепей, содержащих эти два домена C_{H3}. Каждый из двух доменов C_{H3} (из двух тяжелых цепей) может представлять собой "выступ", тогда как другой представляет собой "впадину". Введение дисульфидного мостика дополнительно стабилизирует гетеродимеры (Merchant *et al.*, 1998; Atwell *et al.*, 1997, *J. Mol. Biol.* 270: 26-35) и повышает выход. В определенных вариантах осуществления выступ находится на второй паре полипептидов с одним вариабельным доменом. В других вариантах осуществления выступ находится на первой паре полипептидов, характеризующихся перекрестной ориентацией. В еще одних вариантах осуществления домены C_{H3} не включают "выступа-во-впадине".

В некоторых вариантах осуществления связывающий белок по настоящему изобретению содержит мутацию "выступа" на второй полипептидной цепи и мутацию "впадины" на третьей полипептидной цепи. В некоторых вариантах осуществления связывающий белок по настоящему изобретению содержит мутацию "выступа" на третьей полипептидной цепи и мутацию "впадины" на второй полипептидной цепи. В некоторых вариантах осуществления мутация "выступа" предусматривает замены в положениях, соответствующих положениям 354 и 366 IgG1 человека в соответствии с EU-индексом. В некоторых вариантах осуществления аминокислотные замены представляют собой S354C и T366W. В некоторых вариантах осуществления мутация "впадины" предусматривает замены в положениях, соответствующих положениям 349, 366, 368 и 407 IgG1 человека в соответствии с EU-индексом. В некоторых вариантах осуществления аминокислотные замены представляют собой Y349C, T366S, L368A и Y407V. В некоторых вариантах осуществления вторая полипептидная цепь дополнительно содержит первую Fc-область, связанную с C_{H1}, при этом первая Fc-область содержит шарнирную

область иммуноглобулина и константные домены C_{H2} и C_{H3} тяжелой цепи иммуноглобулина, где первая Fc-область содержит аминокислотные замены в положениях, соответствующих положениям 354 и 366 IgG1 человека в соответствии с EU-индексом, где аминокислотные замены представляют собой S354C и T366W; и где третья полипептидная цепь дополнительно содержит вторую Fc-область, связанную с C_{H1}, при этом вторая Fc-область содержит шарнирную область иммуноглобулина и константные домены C_{H2} и C_{H3} тяжелой цепи иммуноглобулина, где вторая Fc-область содержит аминокислотные замены в положениях, соответствующих положениям 349, 366, 368 и 407 IgG1 человека в соответствии с EU-индексом, где аминокислотные замены представляют собой Y349C, T366S, L368A и Y407V. В некоторых вариантах осуществления вторая полипептидная цепь дополнительно содержит первую Fc-область, связанную с C_{H1}, при этом первая Fc-область содержит шарнирную область иммуноглобулина и константные домены C_{H2} и C_{H3} тяжелой цепи иммуноглобулина, где первая Fc-область содержит аминокислотные замены в положениях, соответствующих положениям 349, 366, 368 и 407 IgG1 человека в соответствии с EU-индексом, где аминокислотные замены представляют собой Y349C, T366S, L368A и Y407V; и где третья полипептидная цепь дополнительно содержит вторую Fc-область, связанную с C_{H1}, при этом вторая Fc-область содержит шарнирную область иммуноглобулина и константные домены C_{H2} и C_{H3} тяжелой цепи иммуноглобулина, где вторая Fc-область содержит аминокислотные замены в положениях, соответствующих положениям 354 и 366 IgG1 человека в соответствии с EU-индексом, где аминокислотные замены представляют собой S354C и T366W.

В некоторых вариантах осуществления связывающий белок по настоящему изобретению содержит одну или несколько мутаций для повышения времени полужизни в сыворотке крови (см., например, Hinton, P.R. *et al.* (2006) *J. Immunol.* 176(1):346-56). В некоторых вариантах осуществления мутация предусматривает замены в положениях, соответствующих положениям 428 и 434 IgG1 человека в соответствии с EU-индексом, где аминокислотные замены представляют собой M428L и N434S. В некоторых вариантах осуществления связывающий белок содержит вторую полипептидную

цепь, дополнительно содержащую первую Fc-область, связанную с C_{H1}, при этом первая Fc-область содержит шарнирную область иммуноглобулина и константные домены C_{H2} и C_{H3} тяжелой цепи иммуноглобулина, и третью полипептидную цепь, дополнительно содержащую вторую Fc-область, связанную с C_{H1}, при этом вторая Fc-область содержит шарнирную область иммуноглобулина и константные домены C_{H2} и C_{H3} тяжелой цепи иммуноглобулина, где первая и вторая Fc-области содержат аминокислотные замены в положениях, соответствующих положениям 428 и 434 IgG1 человека в соответствии с EU-индексом, где аминокислотные замены представляют собой M428L и N434S. В некоторых вариантах осуществления связывающий белок по настоящему изобретению содержит мутации "выступов" и "впадин" и одну или несколько мутаций для повышения времени полужизни в сыворотке крови.

В некоторых вариантах осуществления C_{H1}, C_{H2}, C_{H3} и C_L триспецифических связывающих белков, описанных в данном документе, могут содержать любую из последовательностей C_{H1}, C_{H2}, C_{H3} и C_L связывающих белков 1-53.

Нуклеиновые кислоты

Стандартные технологии рекомбинантной ДНК применяют для конструирования полинуклеотидов, которые кодируют полипептиды, образующие связывающие белки, включения этих полинуклеотидов в рекомбинантные векторы экспрессии и введения таких векторов в клетки-хозяева. См., например, Sambrook *et al.*, 2001, Molecular Cloning: A Laboratory Manual (Cold Spring Harbor Laboratory Press, 3rd ed.). Ферментативные реакции и методики очистки можно выполнять в соответствии со спецификациями производителей, как обычно выполняют в данной области или как описано в настоящем документе. Если не предусмотрены конкретные определения, то терминология, используемая в контексте аналитической химии, синтетической органической химии и медицинской и фармацевтической химии, а также лабораторные процедуры и методики таковых, описанные в данном документе, являются общеизвестными и широко используемыми в данной области. Аналогично, традиционные методики можно применять для вариантов химического синтеза, вариантов химического анализа,

фармацевтического получения, составления, доставки и лечения пациентов.

Другие аспекты настоящего изобретения относятся к выделенным молекулам нуклеиновой кислоты, содержащим нуклеотидную последовательность, кодирующую любой из связывающих белков, описанных в данном документе. В некоторых вариантах осуществления выделенная нуклеиновая кислота функционально связана с гетерологичным промотором для управления транскрипцией последовательности нуклеиновой кислоты, кодирующей связывающий белок. Промотор может обозначать регуляторные последовательности нуклеиновой кислоты, которые управляют транскрипцией нуклеиновой кислоты. Первая последовательность нуклеиновой кислоты функционально связана со второй последовательностью нуклеиновой кислоты, где первая последовательность нуклеиновой кислоты расположена в функциональной связи со второй последовательностью нуклеиновой кислоты. Например, промотор функционально связан с кодирующей последовательностью связывающего белка, если промотор влияет на транскрипцию или экспрессию кодирующей последовательности. Примеры промоторов могут включать без ограничения промоторы, полученные из геномов вирусов (таких как вирус полиомы, вирус оспы кур, аденовирус (такой как аденовирус 2), вирус папилломы крупного рогатого скота, вирус саркомы птиц, цитомегаловирус, ретровирус, вирус гепатита B, вирус обезьян 40 (SV40) и т. п.), гетерологичные промоторы эукариот (такие как промотор актина, промотор иммуноглобулина, промоторы белков теплового шока и т. п.), CAG-промотор (Niwa et al., Gene 108(2):193-9, 1991), промотор фосфоглицераткиназы (PGK), индуцируемый тетрациклином промотор (Masui et al., Nucleic Acids Res. 33:e43, 2005), lac-систему, trp-систему, tac-систему, trc-систему, основные операторные и промоторные области фага лямбда, промотор 3-фосфоглицераткиназы, промоторы кислой фосфатазы дрожжей и промотор факторов альфа-спаривания дрожжей. Полинуклеотиды, кодирующие связывающие белки по настоящему изобретению, могут находиться под контролем конститутивного промотора, индуцируемого промотора или любого другого подходящего промотора, описанного в данном документе, или

другого подходящего промотора, который легко распознает специалист в данной области.

В некоторых вариантах осуществления выделенную нуклеиновую кислоту включают в вектор. В некоторых вариантах осуществления вектор представляет собой вектор экспрессии. Векторы экспрессии могут содержать одну или несколько регуляторных последовательностей, функционально связанные с полинуклеотидом, подлежащим экспрессии. Термин "регуляторная последовательность" подразумевает промоторы, энхансеры и другие элементы, контролирующие экспрессию (например, сигналы полиаденилирования). Примеры подходящих энхансеров могут включать без ограничения энхансерные последовательности из генов млекопитающих (таких как глобина, эластазы, альбумина, α-фетопротеина, инсулина и т. п.) и энхансерные последовательности из вируса эукариотических клеток (такие как энхансер SV40 на участке позднего начала репликации (100-270 п. о.), энхансер раннего промотора цитомегаловируса, энхансер полиомы на участке позднего начала репликации, энхансеры аденовирусов и т. п.). Примеры подходящих векторов могут включать, например, плазмиды, космиды, эписомы, транспозоны и вирусные векторы (например, векторы на основе аденовируса, вируса коровьей оспы, вируса Синдбиса, вируса кори, вируса герпеса, лентивируса, ретровируса, аденоассоциированного вируса и т. д.). Векторы экспрессии можно применять для трансфекции клеток-хозяев, таких как, например, клетки бактерий, клетки дрожжей, клетки насекомых и клетки млекопитающих. Биологически функциональные векторы на основе ДНК вируса и плазмидной ДНК, способные экспрессироваться и реплицироваться в хозяине, известны из уровня техники и могут применяться для трансфекции любой клетки, представляющей интерес.

Другие аспекты настоящего изобретения относятся к векторной системе, содержащей один или несколько векторов, кодирующих первую, вторую, третью и четвертую полипептидные цепи любого из связывающих белков, описанных в данном документе. В некоторых вариантах осуществления векторная система содержит первый

вектор, кодирующий первую полипептидную цепь связывающего белка, второй вектор, кодирующий вторую полипептидную цепь связывающего белка, третий вектор, кодирующий третью полипептидную цепь связывающего белка, и четвертый вектор, кодирующий четвертую полипептидную цепь связывающего белка. В некоторых вариантах осуществления векторная система содержит первый вектор, кодирующий первую и вторую полипептидные цепи связывающего белка, и второй вектор, кодирующий третью и четвертую полипептидные цепи связывающего белка. В некоторых вариантах осуществления векторная система содержит первый вектор, кодирующий первую и третью полипептидные цепи связывающего белка, и второй вектор, кодирующий вторую и четвертую полипептидные цепи связывающего белка. В некоторых вариантах осуществления векторная система содержит первый вектор, кодирующий первую и четвертую полипептидные цепи связывающего белка, и второй вектор, кодирующий вторую и третью полипептидные цепи связывающего белка. В некоторых вариантах осуществления векторная система содержит первый вектор, кодирующий первую, вторую, третью и четвертую полипептидные цепи связывающего белка. Один или несколько векторов векторной системы могут представлять собой любые из векторов, описанных в данном документе. В некоторых вариантах осуществления один или несколько векторов представляют собой векторы экспрессии.

Клетки-хозяева

Другие аспекты настоящего изобретения связаны с клеткой-хозяином (например, выделенной клеткой-хозяином), содержащей один или несколько выделенных полинуклеотидов, векторов и/или векторных систем, описанных в данном документе. В некоторых вариантах осуществления выделенную клетку-хозяина по настоящему изобретению культивируют *in vitro*. В некоторых вариантах осуществления клетка-хозяин представляет собой клетку бактерии (например, клетку *E. coli*). В некоторых вариантах осуществления клетка-хозяин представляет собой клетку дрожжей (например, клетку *S. cerevisiae*). В некоторых вариантах осуществления клетка-хозяин представляет собой клетку насекомого. Примеры клеток-хозяев насекомого могут включать, например, клетки

Drosophila (например, клетки S2), клетки *Trichoplusia ni* (например, клетки High Five™) и клетки *Spodoptera frugiperda* (например, клетки Sf21 или Sf9). В некоторых вариантах осуществления клетка-хозяин представляет собой клетку млекопитающего. Примеры клеток-хозяев млекопитающего могут включать, например, клетки эмбриональной почки человека (например, клетки 293 или 293, субклонированные для роста в суспензионной культуре), клетки Expi293™, клетки CHO, клетки почки новорожденного хомячка (например, BHK, ATCC CCL 10), клетки Сертолли мыши (например, клетки TM4), клетки почки обезьяны (например, CV1 ATCC CCL 70), клетки почки африканской зеленой обезьяны (например, VERO-76, ATCC CRL-1587), клетки карциномы шейки матки человека (например, HELA, ATCC CCL 2), клетки почки собаки (например, MDCK, ATCC CCL 34), клетки печени крысы линии Buffalo (например, BRL 3A, ATCC CRL 1442), клетки легкого человека (например, W138, ATCC CCL 75), клетки печени человека (например, Hep G2, HB 8065), клетки опухоли молочной железы мыши (например, MMT 060562, ATCC CCL51), клетки TRI, клетки MRC 5, клетки FS4, клетки линии гепатомы человека (например, Hep G2) и миеломы (например, клетки NS0 и Sp2/0).

Другие аспекты настоящего изобретения относятся к способу получения любого из связывающих белков, описанных в данном документе. В некоторых вариантах осуществления способ предусматривает: a) культивирование клетки-хозяина (например, любой из клеток-хозяев, описанных в данном документе), содержащей выделенную нуклеиновую кислоту, вектор и/или векторную систему (например, любое из выделенных нуклеиновых кислот, векторов и/или векторных систем, описанных в данном документе), в условиях, при которых клетка-хозяин экспрессирует связывающий белок; и b) выделение связывающего белка из клетки-хозяина. Способы культивирования клеток-хозяев в условиях, обеспечивающих экспрессию белка, хорошо известны рядовому специалисту в данной области. Способы выделения белков из культивируемых клеток-хозяев хорошо известны рядовому специалисту в данной области, в том числе, например, с помощью

аффинной хроматографии (например, двухстадийной аффинной хроматографии, включающей аффинную хроматографию на белке A с последующей эксклюзионной хроматографией).

Применение связывающих белков

Связывающие белки можно использовать в любом известном способе анализа, таком как анализы конкурентного связывания, прямые и непрямые сэндвич-анализы и анализы иммунопреципитации для выявления и количественного определения одного или нескольких целевых антигенов. Связывающие белки будут связывать один или несколько целевых антигенов с аффинностью, которая соответствует используемому способу анализа.

Для диагностических применений в определенных вариантах осуществления связывающие белки можно метить выявляемым фрагментом. Выявляемый фрагмент может представлять собой любой фрагмент, который способен непосредственно либо опосредованно генерировать выявляемый сигнал. Например, выявляемый фрагмент может представлять собой радиоизотоп, такой как ^{3}H, ^{14}C, ^{32}P, ^{35}S, ^{125}I, ^{99}Tc, ^{111}In или ^{67}Ga; флуоресцентное или хемилюминесцентное соединение, такое как изотиоцианат флуоресцеина, родамин или люциферин; или фермент, такой как щелочная фосфатаза, β-галактозидаза или пероксидаза хрена.

Связывающие белки также применимы для визуализации *in vivo*. Связывающий белок, меченый выявляемым фрагментом, можно вводить животному, например, в кровоток, и определять присутствие и положение меченого антитела в организме хозяина. Связывающий белок можно метить любым фрагментом, который можно выявить в организме животного либо с помощью ядерного магнитного резонанса, рентгенологического исследования, либо с помощью других способов выявления, известных из уровня техники.

Настоящее изобретение также относится к набору, содержащему связывающий белок и другие реагенты, применимые для выявления уровней целевых антигенов в биологических образцах. Такие реагенты могут включать выявляемую метку, блокирующую сыворотку крови, образцы положительного и отрицательного контроля и реагенты для выявления. В некоторых вариантах осуществления

набор содержит композицию, содержащую любой связывающий белок, полинуклеотид, вектор, векторную систему и/или клетку-хозяина, описанные в данном документе. В некоторых вариантах осуществления набор содержит контейнер и этикетку или листок-вкладыш на контейнере или связанные с контейнером. Подходящие контейнеры включают, например, бутылки, флаконы, шприцы, мешки с раствором для IV-инъекции и т. д. Контейнеры могут быть изготовлены из ряда материалов, таких как стекло или пластик. Контейнер содержит композицию, которая сама по себе или в комбинации с другой композицией является эффективной для лечения, предупреждения и/или диагностирования состояния (например, инфекции, вызываемой HIV), и может иметь стерильное входное отверстие (например, контейнер может представлять собой мешок с раствором для внутривенной инъекции или флакон с пробкой, которую можно проколоть гиподермической иглой для инъекций). В некоторых вариантах осуществления на этикетке или листке-вкладыше указывается, что композиция применяется для предупреждения, диагностирования и/или лечения предпочтительного состояния. Альтернативно или дополнительно изделие или набор может дополнительно содержать второй (или третий) контейнер, содержащий фармацевтически приемлемый буфер, такой как бактериостатическая вода для инъекций (BWFI), фосфатно-солевой буферный раствор, раствор Рингера и раствор декстрозы. Он может дополнительно включать другие вещества, необходимые с коммерческой точки зрения и с точки зрения потребителя, в том числе другие буферы, разбавители, наполнители, иглы и шприцы.

Терапевтические или фармацевтические композиции, содержащие связывающие белки, находятся в пределах объема настоящего изобретения. Такие терапевтические или фармацевтические композиции могут содержать терапевтически эффективное количество связывающего белка или конъюгата связывающего белка с лекарственным средством в смеси с фармацевтически или физиологически приемлемым веществом для составления, выбранным в соответствии со способом введения.

Приемлемые вещества для составления являются нетоксичными для потребителя при используемых дозах и концентрациях.

Фармацевтическая композиция может содержать вещества для составления, предназначенные для модификации, поддержания или сохранения, например, pH, осмолярности, вязкости, прозрачности, цвета, изотоничности, запаха, стерильности, стабильности, скорости растворения или высвобождения, всасывания или проникновения композиции. Подходящие вещества для составления включают без ограничения аминокислоты (такие как глицин, глутамин, аспарагин, аргинин или лизин), противомикробные средства, антиоксиданты (такие как аскорбиновая кислота, сульфит натрия или гидросульфит натрия), буферы (такие как борат, бикарбонат, Tris-HCl, цитраты, фосфаты или другие органические кислоты), объемообразующие вещества (такие как маннит или глицин), хелатирующие вещества (такие как этилендиаминтетрауксусная кислота (EDTA)), комплексообразующие вещества (такие как кофеин, поливинилпирролидон, бета-циклодестрин или гидроксипропил-бета-циклодекстрин), наполнители, моносахариды, дисахариды и другие углеводы (такие как глюкоза, манноза или декстрины), белки (такие как сывороточный альбумин, желатин или иммуноглобулины), красители, ароматизаторы и разбавители, эмульгаторы, гидрофильные полимеры (такие как поливинилпирролидон), низкомолекулярные полипептиды, солеобразующие противоионы (такие как натрий), консерванты (такие как хлорид бензалкония, бензойная кислота, салициловая кислота, тимеросал, фенетиловый спирт, метилпарабен, пропилпарабен, хлоргексидин, сорбиновая кислота или пероксид водорода), растворители (такие как глицерин, пропиленгликоль или полиэтиленгликоль), сахароспирты (такие как маннит или сорбит), суспендирующие вещества, поверхностно-активные вещества или смачивающие вещества (такие как разновидности плюроника; PEG; сложные эфиры сорбитана; полисорбаты, такие как полисорбат 20 или полисорбат 80; тритон; трометамин; лецитин; холестерин или тилоксапол), вещества, повышающие стабильность (такие как сахароза и сорбит), вещества, повышающие тоничность (такие как галогениды щелочных металлов - например, хлорид натрия или калия - или маннит, сорбит), среды для доставки, разбавители, вспомогательные вещества и/или фармацевтические адъюванты (см.,

например, REMINGTON'S PHARMACEUTICAL SCIENCES (18th Ed., A.R. Gennaro, ed., Mack Publishing Company 1990) и его последующие издания, которые включены в данный документ посредством ссылки для любой цели).

Оптимальную фармацевтическую композицию будет определять специалист в данной области в зависимости, например, от предполагаемого пути введения, формата доставки и требуемой дозы. На такие композиции могут оказывать влияние физическое состояние, стабильность, скорость высвобождения *in vivo* и скорость выведения *in vivo* связывающего белка.

Основная среда или носитель в фармацевтической композиции могут быть либо водными либо неводными по своей природе. Например, подходящей средой или носителем для инъекции может быть вода, физиологический солевой раствор или искусственная спинномозговая жидкость, возможно, с добавкой других веществ, общепринятых для композиций для парентерального введения. Нейтральный забуференный солевой раствор или солевой раствор, смешанный с сывороточным альбумином, представляют собой дополнительные иллюстративные среды. Другие иллюстративные фармацевтические композиции содержат буфер Tris со значением pH, составляющим приблизительно 7,0-8,5, или ацетатный буфер со значением pH, составляющим приблизительно 4,0-5,5, который может дополнительно включать сорбит или подходящий заменитель. В одном варианте осуществления настоящего изобретения композиции на основе связывающего белка могут быть получены для хранения в форме лиофилизованного порошка или водного раствора путем смешивания выбранной композиции с требуемой степенью чистоты с необходимыми веществами для составления. Кроме того, связывающий белок может быть составлен в форме лиофилизата с применением подходящих вспомогательных веществ, таких как сахароза.

Фармацевтические композиции по настоящему изобретению могут предназначаться для парентеральной или подкожной доставки. Альтернативно композиции могут предназначаться для ингаляции или для доставки через пищеварительный тракт, например, перорально. Получение таких фармацевтически приемлемых композиций находится в пределах компетенции специалиста в данной области.

Компоненты состава присутствуют в концентрациях, которые являются приемлемыми для области введения. Например, буферы используют для поддержания значения pH композиции на физиологическом уровне или при немного меньшем значении pH, обычно в диапазоне значений pH от приблизительно 5 до приблизительно 8.

Если предусмотрено парентеральное введение, то терапевтические композиции для применения могут быть в форме не содержащего пирогенов приемлемого для парентерального введения водного раствора, содержащего требуемый связывающий белок в фармацевтически приемлемой среде. Особенно подходящей средой для парентеральной инъекции является стерильная дистиллированная вода, с помощью которой связывающий белок составляют в виде стерильного изотонического раствора с подходящими консервантами. Еще один препарат может предусматривать состав на основе требуемой молекулы со средством, таким как инъецируемые микросферы, биоразлагаемые частицы, полимерные соединения (такие как полимолочная кислота или полигликолевая кислота), гранулы или липосомы, которое обеспечивает контролируемое или замедленное высвобождение продукта, который затем может быть доставлен посредством депо-инъекции. Можно также использовать гиалуроновую кислоту, и она может оказывать влияние на обеспечение длительного пребывания в кровотоке. Другие подходящие средства для введения требуемой молекулы включают имплантируемые устройства для доставки лекарственных средств.

В одном варианте осуществления фармацевтическая композиция может быть составлена для ингаляции. Например, связывающий белок может быть составлен в виде сухого порошка для ингаляции. Растворы для ингаляций на основе связывающего белка можно также составлять с пропеллентом для аэрозольной доставки. В еще одном варианте осуществления растворы можно распылять.

Также предусматривается, что определенные составы можно вводить перорально. В одном варианте осуществления настоящего изобретения связывающие белки, которые вводят таким способом, можно составлять с такими носителями, которые обычно используют при составлении твердых лекарственных форм, таких как таблетки и

капсулы, или без них. Например, капсулу можно разрабатывать с возможностью высвобождения активной части состава в момент попадания в пищеварительный тракт, где биодоступность повышается до максимума, а распад до попадания в системный кровоток сводится к минимуму. Можно включать дополнительные вещества для облегчения всасывания связывающего белка. Также можно использовать разбавители, ароматизаторы, легкоплавкие воски, растительные масла, смазывающие вещества, суспендирующие вещества, вещества для улучшения распадаемости таблеток и связывающие вещества.

Другая фармацевтическая композиция может включать эффективное количество связывающих белков в смеси с нетоксичными вспомогательными веществами, которые являются подходящими для изготовления таблеток. Путем растворения таблеток в стерильной воде или другой подходящей среде можно получить растворы в форме со стандартной дозой. Подходящие вспомогательные вещества включают без ограничения инертные разбавители, такие как карбонат кальция, карбонат или бикарбонат натрия, лактоза или фосфат кальция; или связывающие вещества, такие как крахмал, желатин или аравийская камедь; или смазывающие вещества, такие как стеарат магния, стеариновая кислота или тальк.

Дополнительные фармацевтические композиции по настоящему изобретению будут очевидны специалистам в данной области, в том числе составы, включающие связывающие белки, в форме с замедленной или контролируемой доставкой. Методики составления ряда других средств с замедленной или контролируемой доставкой, таких как липосомные носители, биоразрушаемые микрочастицы или пористые гранулы и депо-инъекции, также известны специалистам в данной области. Дополнительные примеры препаратов с замедленным высвобождением включают полупроницаемые полимерные матрицы в форме изделий определенной формы, например, пленок или микрокапсул. Матрицы с замедленным высвобождением могут включать сложные полиэфиры, гидрогели, полилактиды, сополимеры L-глуматиновой кислоты и гамма-этил-L-глутамата, сополимеры 2-гидросиэтила и метакрилата, этиленвинилацетат или поли-D(-)-3-гидроксимасляную кислоту. Композиции с замедленным

высвобождением также могут включать липосомы, которые можно получить любым из нескольких известных из уровня техники способов.

Фармацевтические композиции, подлежащие применению для введения *in vivo*, должны быть стерильными. Этого можно достичь путем фильтрации через стерильные фильтрационные мембраны. Если композиция является лиофилизованной, то стерилизация с помощью этого способа может быть проведена либо до, либо после лиофилизации и восстановления. Композиция для парентерального введения может храниться в лиофилизованной форме или в форме раствора. Кроме того, композиции для парентерального введения, как правило, помещают в контейнер, имеющий стерильное входное отверстие, например, мешок с раствором для внутривенной инъекции или флакон с пробкой, которую можно проколоть гиподермической иглой для инъекций.

После того как фармацевтическая композиция составлена, ее можно хранить в стерильных флаконах в виде раствора, суспензии, геля, эмульсии, твердого вещества или в виде обезвоженного или лиофилизированного порошка. Такие составы можно хранить либо в готовой к применению форме, либо в форме (например, лиофилизированной), требующей восстановления перед введением.

Настоящее изобретение также охватывает наборы для получения единицы для однократного введения дозы. Каждый из наборов может содержать как первый контейнер с высушенным белком, так и второй контейнер с водным составом. В объем настоящего изобретения также включены наборы, содержащие одно- и многокамерные предварительно заполненные шприцы (например, шприцы с жидкостью и шприцы с лиофилизатом).

Эффективное количество фармацевтической композиции на основе связывающего белка, подлежащей терапевтическому применению, будет зависеть, например, от терапевтического случая и целей. Специалисту в данной области будет понятно, что подходящие уровни доз для лечения будут, таким образом, меняться отчасти в зависимости от доставляемой молекулы, показания, в соответствии с которым будут применять связывающий белок, пути введения и метрических характеристик (веса тела, поверхности

тела или размера органа) и состояния (возраста и общего состояния здоровья) пациента. Соответственно врач может подобрать дозу и видоизменить путь введения для получения оптимального терапевтического эффекта.

Частота дозирования будет зависеть от фармакокинетических параметров связывающего белка в составе, подлежащем применению. Обычно врач будет вводить композицию до тех пор, пока доза не достигнет такого уровня, при котором достигается необходимый эффект. Следовательно, композицию можно вводить в виде однократной дозы, в виде двух или более доз (которые могут содержать одинаковое количество требуемой молекулы или могут не содержать его) в течение определенного периода времени или в виде непрерывной инфузии посредством имплантируемого устройства или катетера. Дополнительное уточнение подходящей дозы выполняется стандартным способом специалистами в данной области и находится в диапазоне задач, которые они обычно выполняют. Подходящие дозы можно определять с помощью соответствующих данных о дозозависимом ответе.

Путь введения фармацевтической композиции соответствует известным способам, например, перорально; посредством инъекции с помощью внутривенного, интраперитонеального, интрацеребрального (интрапаренхиматозного), интрацеребровентрикулярного, внутримышечного, внутриглазного, внутриартериального, интрапортального или внутриочагового путей; с помощью систем с замедленным высвобождением или с помощью имплантируемых устройств. При необходимости композиции можно вводить в виде болюсной инъекции или непрерывно с помощью инфузии или с помощью имплантируемого устройства.

Композицию можно вводить местно посредством имплантации мембраны, губки или другого подходящего материала, в который необходимая молекула была поглощена или инкапсулирована. Если применяют имплантируемое устройство, то устройство можно имплантировать в любую подходящую ткань или орган, и доставка требуемой молекулы может осуществляться посредством диффузии, регулируемого во времени высвобождения болюса или непрерывного введения.

Фармацевтические композиции можно применять для предупреждения и/или лечения инфекции, вызываемой HIV. Фармацевтические композиции можно применять в виде отдельного средства для терапии или в комбинации со стандартным средством для антиретровирусной терапии.

В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение относится к способу предупреждения и/или лечения инфекции, вызываемой HIV, у пациента. В некоторых вариантах осуществления способ предусматривает введение пациенту терапевтически эффективного количества по меньшей мере одного из связывающих белков, описанных в данном документе. В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере один связывающий белок вводят в комбинации со средством для антиретровирусной терапии (например, средством для терапии против HIV). В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере один связывающий белок вводят перед средством для антиретровирусной терапии. В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере один связывающий белок вводят совместно со средством для антиретровирусной терапии. В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере один связывающий белок вводят после средства для антиретровирусной терапии. В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере один связывающий белок вводят совместно с любым стандартным средством для антиретровирусной терапии, известным из уровня техники. В некоторых вариантах осуществления введение по меньшей мере одного связывающего белка приводит к нейтрализации одного или нескольких вирионов HIV. В некоторых вариантах осуществления введение по меньшей мере одного связывающего белка приводит к устранению одной или нескольких клеток, инфицированных HIV, вызывающим латентную и/или хроническую форму инфекции, у пациента. В некоторых вариантах осуществления введение по меньшей мере одного связывающего белка приводит к нейтрализации одного или нескольких вирионов HIV и приводит к устранению одной или нескольких клеток, инфицированных HIV, вызывающим латентную и/или хроническую форму инфекции, у пациента. В некоторых вариантах осуществления пациентом является человек.

Без ограничения настоящего изобретения ряд вариантов

осуществления настоящего изобретения описан ниже с целью иллюстрации.

Пункт 1. Связывающий белок, содержащий четыре полипептидные цепи, которые образуют три антигенсвязывающих участка, которые специфически связывают один или несколько целевых белков HIV, где первая полипептидная цепь содержит структуру, представленную формулой:

V_{L2}-L_1-V_{L1}-L_2-C_L [I];

и вторая полипептидная цепь содержит структуру, представленную формулой:

V_{H1}-L_3-V_{H2}-L_4-C_{H1} [II];

и третья полипептидная цепь содержит структуру, представленную формулой:

V_{H3}-C_{H1} [III];

и четвертая полипептидная цепь содержит структуру, представленную формулой:

V_{L3}-CL [IV];

где

V_{L1} представляет собой первый вариабельный домен легкой цепи иммуноглобулина;

V_{L2} представляет собой второй вариабельный домен легкой цепи иммуноглобулина;

V_{L3} представляет собой третий вариабельный домен легкой цепи иммуноглобулина;

V_{H1} представляет собой первый вариабельный домен тяжелой цепи иммуноглобулина;

V_{H2} представляет собой второй вариабельный домен тяжелой цепи иммуноглобулина;

V_{H3} представляет собой третий вариабельный домен тяжелой цепи иммуноглобулина;

C_L представляет собой константный домен легкой цепи иммуноглобулина;

C_{H1} представляет собой константный домен C_{H1} тяжелой цепи иммуноглобулина; и

L_1, L_2, L_3 и L_4 представляют собой аминокислотные линкеры;

и где полипептид формулы I и полипептид формулы II образуют

перекрестно расположенную пару легкая цепь-тяжелая цепь.

Пункт 2. Связывающий белок, содержащий четыре полипептидные цепи, которые образуют три антигенсвязывающих участка, которые специфически связывают один или несколько целевых белков HIV, где первая полипептидная цепь содержит структуру, представленную формулой:

V_{L2}-L_1-V_{L1}-L_2-C_L [I];

и вторая полипептидная цепь содержит структуру, представленную формулой:

V_{H1}-L_3-V_{H2}-L_4-C_{H1}-шарнир-C_{H2}-C_{H3} [II];

и третья полипептидная цепь содержит структуру, представленную формулой:

V_{H3}-C_{H1}-шарнир-C_{H2}-C_{H3} [III];

и четвертая полипептидная цепь содержит структуру, представленную формулой:

V_{L3}-C_L [IV];

где

V_{L1} представляет собой первый вариабельный домен легкой цепи иммуноглобулина;

V_{L2} представляет собой второй вариабельный домен легкой цепи иммуноглобулина;

V_{L3} представляет собой третий вариабельный домен легкой цепи иммуноглобулина;

V_{H1} представляет собой первый вариабельный домен тяжелой цепи иммуноглобулина;

V_{H2} представляет собой второй вариабельный домен тяжелой цепи иммуноглобулина;

V_{H3} представляет собой третий вариабельный домен тяжелой цепи иммуноглобулина;

C_L представляет собой константный домен легкой цепи иммуноглобулина;

C_{H1} представляет собой константный домен C_{H1} тяжелой цепи иммуноглобулина;

C_{H2} представляет собой константный домен C_{H2} тяжелой цепи иммуноглобулина;

C_{H3} представляет собой константный домен C_{H3} тяжелой цепи

иммуноглобулина;

шарнир представляет собой шарнирную область иммуноглобулина, соединяющую домены C_{H1} и C_{H2}; и

L_1, L_2, L_3 и L_4 представляют собой аминокислотные линкеры;

и где полипептид формулы I и полипептид формулы II образуют перекрестно расположенную пару легкая цепь-тяжелая цепь.

Пункт 3. Связывающий белок по пункту 1 или пункту 2, где один или несколько целевых белков HIV выбраны из группы, состоящей из гликопротеина 120, гликопротеина 41 и гликопротеина 60.

Пункт 4. Связывающий белок по пункту 1 или пункту 2, где связывающий белок является триспецифическим и способен специфически связывать три различных эпитопа на одном целевом белке HIV.

Пункт 5. Связывающий белок по пункту 1 или пункту 2, где связывающий белок является триспецифическим и способен специфически связывать два различных эпитопа на первом целевом белке HIV и один эпитоп на втором целевом белке HIV, где первый и второй целевые белки HIV являются различными.

Пункт 6. Связывающий белок по пункту 1 или пункту 2, где связывающий белок является триспецифическим и способен специфически связывать три различных антигена-мишени.

Пункт 7. Связывающий белок по пункту 1 или пункту 2, где связывающий белок способен ингибировать функцию одного или нескольких целевых белков HIV.

Пункт 8. Связывающий белок по любому из пунктов 1-7, где V_{L1} содержит CDR-L1, CDR-L2 и CDR-L3, содержащие последовательность, изложенную в SEQ ID NO: 266, 267 и 268 соответственно; последовательность, изложенную в SEQ ID NO: 269, 270 и 271 соответственно; последовательность, изложенную в SEQ ID NO: 500, 501 и 274 соответственно; последовательность, изложенную в SEQ ID NO: 275, 276 и 277 соответственно; последовательность, изложенную в SEQ ID NO: 281, 282 и 283 соответственно; или последовательность, изложенную в SEQ ID NO: 278, 279 и 280 соответственно.

Пункт 9. Связывающий белок по любому из пунктов 1-7, где V_{L1}

содержит CDR-L1, CDR-L2 и CDR-L3 вариабельного домена легкой цепи, содержащего последовательность, выбранную из группы, состоящей из SEQ ID NO: 512, 513, 514, 515, 516, 517, 518, 519, 520 и 521.

Пункт 10. Связывающий белок по любому из пунктов 1-9, где V_{L1} предусматривает вариабельный домен легкой цепи, содержащий последовательность, выбранную из группы, состоящей из SEQ ID NO: 512, 513, 514, 515, 516, 517, 518, 519, 520 и 521.

Пункт 11. Связывающий белок по любому из пунктов 1-10, где V_{L2} содержит CDR-L1, CDR-L2 и CDR-L3, содержащие последовательность, изложенную в SEQ ID NO: 266, 267 и 268 соответственно; последовательность, изложенную в SEQ ID NO: 269, 270 и 271 соответственно; последовательность, изложенную в SEQ ID NO: 500, 501 и 274 соответственно; последовательность, изложенную в SEQ ID NO: 275, 276 и 277 соответственно; последовательность, изложенную в SEQ ID NO: 281, 282 и 283 соответственно; или последовательность, изложенную в SEQ ID NO: 278, 279 и 280 соответственно.

Пункт 12. Связывающий белок по любому из пунктов 1-10, где V_{L2} содержит CDR-L1, CDR-L2 и CDR-L3 вариабельного домена легкой цепи, содержащего последовательность, выбранную из группы, состоящей из SEQ ID NO: 512, 513, 514, 515, 516, 517, 518, 519, 520 и 521.

Пункт 13. Связывающий белок по любому из пунктов 1-12, где V_{L2} предусматривает вариабельный домен легкой цепи, содержащий последовательность, выбранную из группы, состоящей из SEQ ID NO: 512, 513, 514, 515, 516, 517, 518, 519, 520 и 521.

Пункт 14. Связывающий белок по любому из пунктов 1-13, где V_{L3} содержит CDR-L1, CDR-L2 и CDR-L3, содержащие последовательность, изложенную в SEQ ID NO: 266, 267 и 268 соответственно; последовательность, изложенную в SEQ ID NO: 269, 270 и 271 соответственно; последовательность, изложенную в SEQ ID NO: 500, 501 и 274 соответственно; последовательность, изложенную в SEQ ID NO: 275, 276 и 277 соответственно; последовательность, изложенную в SEQ ID NO: 281, 282 и 283 соответственно; или последовательность, изложенную в SEQ ID NO:

278, 279 и 280 соответственно.

Пункт 15. Связывающий белок по любому из пунктов 1-13, где V_{L3} содержит CDR-L1, CDR-L2 и CDR-L3 вариабельного домена легкой цепи, содержащего последовательность, выбранную из группы, состоящей из SEQ ID NO: 512, 513, 514, 515, 516, 517, 518, 519, 520 и 521.

Пункт 16. Связывающий белок по любому из пунктов 1-15, где V_{L3} предусматривает вариабельный домен легкой цепи, содержащий последовательность, выбранную из группы, состоящей из SEQ ID NO: 512, 513, 514, 515, 516, 517, 518, 519, 520 и 521.

Пункт 17. Связывающий белок по любому из пунктов 1-16, где V_{H1} содержит CDR-H1, CDR-H2 и CDR-H3, содержащие последовательность, изложенную в SEQ ID NO: 248, 497 и 250 соответственно; последовательность, изложенную в SEQ ID NO: 251, 252 и 253 соответственно; последовательность, изложенную в SEQ ID NO: 254, 255 и 256 соответственно; последовательность, изложенную в SEQ ID NO: 254, 255 и 498 соответственно; последовательность, изложенную в SEQ ID NO: 257, 258 и 259 соответственно; последовательность, изложенную в SEQ ID NO: 263, 264 и 265 соответственно; или последовательность, изложенную в SEQ ID NO: 499, 261 и 262 соответственно.

Пункт 18. Связывающий белок по любому из пунктов 1-16, где V_{H1} содержит CDR-H1, CDR-H2 и CDR-H3 вариабельного домена тяжелой цепи, содержащего последовательность, выбранную из группы, состоящей из SEQ ID NO: 502, 503, 504, 505, 506, 507 и 508.

Пункт 19. Связывающий белок по любому из пунктов 1-18, где V_{H1} предусматривает вариабельный домен тяжелой цепи, содержащий последовательность, выбранную из группы, состоящей из SEQ ID NO: 502, 503, 504, 505, 506, 507 и 508.

Пункт 20. Связывающий белок по любому из пунктов 1-19, где V_{H2} содержит CDR-H1, CDR-H2 и CDR-H3, содержащие последовательность, изложенную в SEQ ID NO: 248, 497 и 250 соответственно; последовательность, изложенную в SEQ ID NO: 251, 252 и 253 соответственно; последовательность, изложенную в SEQ ID NO: 254, 255 и 256 соответственно; последовательность, изложенную в SEQ ID NO: 254, 255 и 498 соответственно;

последовательность, изложенную в SEQ ID NO: 257, 258 и 259 соответственно; последовательность, изложенную в SEQ ID NO: 263, 264 и 265 соответственно; или последовательность, изложенную в SEQ ID NO: 499, 261 и 262 соответственно.

Пункт 21. Связывающий белок по любому из пунктов 1-19, где V_{H2} содержит CDR-H1, CDR-H2 и CDR-H3 вариабельного домена тяжелой цепи, содержащего последовательность, выбранную из группы, состоящей из SEQ ID NO: 502, 503, 504, 505, 506, 507 и 508.

Пункт 22. Связывающий белок по любому из пунктов 1-21, где V_{H2} предусматривает вариабельный домен тяжелой цепи, содержащий последовательность, выбранную из группы, состоящей из SEQ ID NO: 502, 503, 504, 505, 506, 507 и 508.

Пункт 23. Связывающий белок по любому из пунктов 1-22, где V_{H3} содержит CDR-H1, CDR-H2 и CDR-H3, содержащие последовательность, изложенную в SEQ ID NO: 248, 497 и 250 соответственно; последовательность, изложенную в SEQ ID NO: 251, 252 и 253 соответственно; последовательность, изложенную в SEQ ID NO: 254, 255 и 256 соответственно; последовательность, изложенную в SEQ ID NO: 254, 255 и 498 соответственно; последовательность, изложенную в SEQ ID NO: 257, 258 и 259 соответственно; последовательность, изложенную в SEQ ID NO: 263, 264 и 265 соответственно; или последовательность, изложенную в SEQ ID NO: 499, 261 и 262 соответственно.

Пункт 24. Связывающий белок по любому из пунктов 1-22, где V_{H3} содержит CDR-H1, CDR-H2 и CDR-H3 вариабельного домена тяжелой цепи, содержащего последовательность, выбранную из группы, состоящей из SEQ ID NO: 502, 503, 504, 505, 506, 507 и 508.

Пункт 25. Связывающий белок по любому из пунктов 1-24, где V_{H3} предусматривает вариабельный домен тяжелой цепи, содержащий последовательность, выбранную из группы, состоящей из SEQ ID NO: 502, 503, 504, 505, 506, 507 и 508.

Пункт 26. Связывающий белок по любому из пунктов 1-25, где V_{L1} содержит CDR-L1, содержащую последовательность под SEQ ID NO: 500, CDR-L2, содержащую последовательность под SEQ ID NO: 501, и CDR-L3, содержащую последовательность под SEQ ID NO: 274; V_{L2} содержит CDR-L1, содержащую последовательность под SEQ ID NO:

275, CDR-L2, содержащую последовательность под SEQ ID NO: 276, и CDR-L3, содержащую последовательность под SEQ ID NO: 277; V_{L3} содержит CDR-L1, содержащую последовательность под SEQ ID NO: 266, CDR-L2, содержащую последовательность под SEQ ID NO: 267, и CDR-L3, содержащую последовательность под SEQ ID NO: 268; V_{H1} содержит CDR-H1, содержащую последовательность под SEQ ID NO: 254, CDR-H2, содержащую последовательность под SEQ ID NO: 255, и CDR-H3, содержащую последовательность под SEQ ID NO: 256; V_{H2} содержит CDR-H1, содержащую последовательность под SEQ ID NO: 257, CDR-H2, содержащую последовательность под SEQ ID NO: 258, и CDR-H3, содержащую последовательность под SEQ ID NO: 259; и V_{H3} содержит CDR-H1, содержащую последовательность под SEQ ID NO: 248, CDR-H2, содержащую последовательность под SEQ ID NO: 497, и CDR-H3, содержащую последовательность под SEQ ID NO: 250.

Пункт 27. Связывающий белок по любому из пунктов 1-25, где V_{L1} содержит CDR-L1, CDR-L2 и CDR-L3 вариабельного домена легкой цепи, содержащего последовательность вариабельного домена легкой цепи под SEQ ID NO: 518; V_{L2} содержит CDR-L1, CDR-L2 и CDR-L3 вариабельного домена легкой цепи, содержащего последовательность вариабельного домена легкой цепи под SEQ ID NO: 519; V_{L3} содержит CDR-L1, CDR-L2 и CDR-L3 вариабельного домена легкой цепи, содержащего последовательность вариабельного домена легкой цепи под SEQ ID NO: 512; V_{H1} содержит CDR-H1, CDR-H2 и CDR-H3 вариабельного домена тяжелой цепи, содержащего последовательность вариабельного домена тяжелой цепи под SEQ ID NO: 504; V_{H2} содержит CDR-H1, CDR-H2 и CDR-H3 вариабельного домена тяжелой цепи, содержащего последовательность вариабельного домена тяжелой цепи под SEQ ID NO: 506; и V_{H3} содержит CDR-H1, CDR-H2 и CDR-H3 вариабельного домена тяжелой цепи, содержащего последовательность вариабельного домена тяжелой цепи под SEQ ID NO: 502.

Пункт 28. Связывающий белок по любому из пунктов 1-27, где V_{L1} предусматривает вариабельный домен легкой цепи, содержащий последовательность под SEQ ID NO: 518; V_{L2} предусматривает вариабельный домен легкой цепи, содержащий последовательность под SEQ ID NO: 519; V_{L3} предусматривает вариабельный домен легкой

цепи, содержащий последовательность под SEQ ID NO: 512; V_{H1} предусматривает вариабельный домен тяжелой цепи, содержащий последовательность под SEQ ID NO: 504; V_{H2} предусматривает вариабельный домен тяжелой цепи, содержащий последовательность под SEQ ID NO: 506; и V_{H3} предусматривает вариабельный домен тяжелой цепи, содержащий последовательность под SEQ ID NO: 502.

Пункт 29. Связывающий белок по любому из пунктов 1-25, где V_{L1} содержит CDR-L1, содержащую последовательность под SEQ ID NO: 500, CDR-L2, содержащую последовательность под SEQ ID NO: 501, и CDR-L3, содержащую последовательность под SEQ ID NO: 274; V_{L2} содержит CDR-L1, содержащую последовательность под SEQ ID NO: 275, CDR-L2, содержащую последовательность под SEQ ID NO: 276, и CDR-L3, содержащую последовательность под SEQ ID NO: 277; V_{L3} содержит CDR-L1, содержащую последовательность под SEQ ID NO: 269, CDR-L2, содержащую последовательность под SEQ ID NO: 270, и CDR-L3, содержащую последовательность под SEQ ID NO: 271; V_{H1} содержит CDR-H1, содержащую последовательность под SEQ ID NO: 254, CDR-H2, содержащую последовательность под SEQ ID NO: 255, и CDR-H3, содержащую последовательность под SEQ ID NO: 256; V_{H2} содержит CDR-H1, содержащую последовательность под SEQ ID NO: 257, CDR-H2, содержащую последовательность под SEQ ID NO: 258, и CDR-H3, содержащую последовательность под SEQ ID NO: 259; и V_{H3} содержит CDR-H1, содержащую последовательность под SEQ ID NO: 251, CDR-H2, содержащую последовательность под SEQ ID NO: 252, и CDR-H3, содержащую последовательность под SEQ ID NO: 253.

Пункт 30. Связывающий белок по любому из пунктов 1-25, где V_{L1} содержит CDR-L1, CDR-L2 и CDR-L3 вариабельного домена легкой цепи, содержащего последовательность вариабельного домена легкой цепи под SEQ ID NO: 518; V_{L2} содержит CDR-L1, CDR-L2 и CDR-L3 вариабельного домена легкой цепи, содержащего последовательность вариабельного домена легкой цепи под SEQ ID NO: 519; V_{L3} содержит CDR-L1, CDR-L2 и CDR-L3 вариабельного домена легкой цепи, содержащего последовательность вариабельного домена легкой цепи под SEQ ID NO: 513; V_{H1} содержит CDR-H1, CDR-H2 и CDR-H3 вариабельного домена тяжелой цепи, содержащего последовательность вариабельного домена тяжелой цепи под SEQ ID

NO: 504; V_{H2} содержит CDR-H1, CDR-H2 и CDR-H3 вариабельного домена тяжелой цепи, содержащего последовательность вариабельного домена тяжелой цепи под SEQ ID NO: 506; и V_{H3} содержит CDR-H1, CDR-H2 и CDR-H3 вариабельного домена тяжелой цепи, содержащего последовательность вариабельного домена тяжелой цепи под SEQ ID NO: 503.

Пункт 31. Связывающий белок по любому из пунктов 1-25 и 29-30, где V_{L1} предусматривает вариабельный домен легкой цепи, содержащий последовательность под SEQ ID NO: 518; V_{L2} предусматривает вариабельный домен легкой цепи, содержащий последовательность под SEQ ID NO: 519; V_{L3} предусматривает вариабельный домен легкой цепи, содержащий последовательность под SEQ ID NO: 513; V_{H1} предусматривает вариабельный домен тяжелой цепи, содержащий последовательность под SEQ ID NO: 504; V_{H2} предусматривает вариабельный домен тяжелой цепи, содержащий последовательность под SEQ ID NO: 506; и V_{H3} предусматривает вариабельный домен тяжелой цепи, содержащий последовательность под SEQ ID NO: 503.

Пункт 32. Связывающий белок по любому из пунктов 1-25, где V_{L1} содержит CDR-L1, содержащую последовательность под SEQ ID NO: 275, CDR-L2, содержащую последовательность под SEQ ID NO: 276, и CDR-L3, содержащую последовательность под SEQ ID NO: 277; V_{L2} содержит CDR-L1, содержащую последовательность под SEQ ID NO: 500, CDR-L2, содержащую последовательность под SEQ ID NO: 501, и CDR-L3, содержащую последовательность под SEQ ID NO: 274; V_{L3} содержит CDR-L1, содержащую последовательность под SEQ ID NO: 269, CDR-L2, содержащую последовательность под SEQ ID NO: 270, и CDR-L3, содержащую последовательность под SEQ ID NO: 271; V_{H1} содержит CDR-H1, содержащую последовательность под SEQ ID NO: 257, CDR-H2, содержащую последовательность под SEQ ID NO: 258, и CDR-H3, содержащую последовательность под SEQ ID NO: 259; V_{H2} содержит CDR-H1, содержащую последовательность под SEQ ID NO: 254, CDR-H2, содержащую последовательность под SEQ ID NO: 255, и CDR-H3, содержащую последовательность под SEQ ID NO: 256; и V_{H3} содержит CDR-H1, содержащую последовательность под SEQ ID NO: 251, CDR-H2, содержащую последовательность под SEQ ID NO: 252, и

CDR-H3, содержащую последовательность под SEQ ID NO: 253.

Пункт 33. Связывающий белок по любому из пунктов 1-25, где V_{L1} содержит CDR-L1, CDR-L2 и CDR-L3 вариабельного домена легкой цепи, содержащего последовательность вариабельного домена легкой цепи под SEQ ID NO: 519; V_{L2} содержит CDR-L1, CDR-L2 и CDR-L3 вариабельного домена легкой цепи, содержащего последовательность вариабельного домена легкой цепи под SEQ ID NO: 518; V_{L3} содержит CDR-L1, CDR-L2 и CDR-L3 вариабельного домена легкой цепи, содержащего последовательность вариабельного домена легкой цепи под SEQ ID NO: 513; V_{H1} содержит CDR-H1, CDR-H2 и CDR-H3 вариабельного домена тяжелой цепи, содержащего последовательность вариабельного домена тяжелой цепи под SEQ ID NO: 506; V_{H2} содержит CDR-H1, CDR-H2 и CDR-H3 вариабельного домена тяжелой цепи, содержащего последовательность вариабельного домена тяжелой цепи под SEQ ID NO: 504; и V_{H3} содержит CDR-H1, CDR-H2 и CDR-H3 вариабельного домена тяжелой цепи, содержащего последовательность вариабельного домена тяжелой цепи под SEQ ID NO: 503.

Пункт 34. Связывающий белок по любому из пунктов 1-25 и 32-33, где V_{L1} предусматривает вариабельный домен легкой цепи, содержащий последовательность под SEQ ID NO: 519; V_{L2} предусматривает вариабельный домен легкой цепи, содержащий последовательность под SEQ ID NO: 518; V_{L3} предусматривает вариабельный домен легкой цепи, содержащий последовательность под SEQ ID NO: 513; V_{H1} предусматривает вариабельный домен тяжелой цепи, содержащий последовательность под SEQ ID NO: 506; V_{H2} предусматривает вариабельный домен тяжелой цепи, содержащий последовательность под SEQ ID NO: 504; и V_{H3} предусматривает вариабельный домен тяжелой цепи, содержащий последовательность под SEQ ID NO: 503.

Пункт 35. Связывающий белок по пункту 1, где вторая полипептидная цепь дополнительно содержит Fc-область, связанную с C_{H1}, при этом Fc-область содержит шарнирную область иммуноглобулина и константные домены C_{H2} и C_{H3} тяжелой цепи иммуноглобулина.

Пункт 36. Связывающий белок по пункту 1, где третья

полипептидная цепь дополнительно содержит Fc-область, связанную с C_{H1}, при этом Fc-область содержит шарнирную область иммуноглобулина и константные домены C_{H2} и C_{H3} тяжелой цепи иммуноглобулина.

Пункт 37. Связывающий белок по пункту 1, где вторая полипептидная цепь дополнительно содержит первую Fc-область, связанную с C_{H1}, при этом первая Fc-область содержит шарнирную область иммуноглобулина и константные домены C_{H2} и C_{H3} тяжелой цепи иммуноглобулина, где первая Fc-область содержит аминокислотные замены в положениях, соответствующих положениям 354 и 366 IgG1 человека в соответствии с EU-индексом, где аминокислотные замены представляют собой S354C и T366W; и где третья полипептидная цепь дополнительно содержит вторую Fc-область, связанную с C_{H1}, при этом вторая Fc-область содержит шарнирную область иммуноглобулина и константные домены C_{H2} и C_{H3} тяжелой цепи иммуноглобулина, где вторая Fc-область содержит аминокислотные замены в положениях, соответствующих положениям 349, 366, 368 и 407 IgG1 человека в соответствии с EU-индексом, где аминокислотные замены представляют собой Y349C, T366S, L368A и Y407V.

Пункт 38. Связывающий белок по пункту 1, где вторая полипептидная цепь дополнительно содержит первую Fc-область, связанную с C_{H1}, при этом первая Fc-область содержит шарнирную область иммуноглобулина и константные домены C_{H2} и C_{H3} тяжелой цепи иммуноглобулина, где первая Fc-область содержит аминокислотные замены в положениях, соответствующих положениям 349, 366, 368 и 407 IgG1 человека в соответствии с EU-индексом, где аминокислотные замены представляют собой Y349C, T366S, L368A и Y407V; и где третья полипептидная цепь дополнительно содержит вторую Fc-область, связанную с C_{H1}, при этом вторая Fc-область содержит шарнирную область иммуноглобулина и константные домены C_{H2} и C_{H3} тяжелой цепи иммуноглобулина, где вторая Fc-область содержит аминокислотные замены в положениях, соответствующих положениям 354 и 366 IgG1 человека в соответствии с EU-индексом, где аминокислотные замены представляют собой S354C и T366W.

Пункт 39. Связывающий белок по любому из пунктов 1, 37 и

38, где вторая полипептидная цепь дополнительно содержит первую Fc-область, связанную с C_{H1}, при этом первая Fc-область содержит шарнирную область иммуноглобулина и константные домены C_{H2} и C_{H3} тяжелой цепи иммуноглобулина, и где третья полипептидная цепь дополнительно содержит вторую Fc-область, связанную с C_{H1}, при этом вторая Fc-область содержит шарнирную область иммуноглобулина и константные домены C_{H2} и C_{H3} тяжелой цепи иммуноглобулина; где первая и вторая Fc-области содержат аминокислотные замены в положениях, соответствующих положениям 428 и 434 IgG1 человека в соответствии с EU-индексом, где аминокислотные замены представляют собой M428L и N434S.

Пункт 40. Связывающий белок по пункту 2, где домен C_{H3} второй полипептидной цепи содержит аминокислотные замены в положениях, соответствующих положениям 354 и 366 IgG1 человека в соответствии с EU-индексом, где аминокислотные замены представляют собой S354C и T366W; и где домен C_{H3} третьей полипептидной цепи содержит аминокислотные замены в положениях, соответствующих положениям 349, 366, 368 и 407 IgG1 человека в соответствии с EU-индексом, где аминокислотные замены представляют собой Y349C, T366S, L368A и Y407V.

Пункт 41. Связывающий белок по пункту 2, где домен C_{H3} второй полипептидной цепи содержит аминокислотные замены в положениях, соответствующих положениям 349, 366, 368 и 407 IgG1 человека в соответствии с EU-индексом, где аминокислотные замены представляют собой Y349C, T366S, L368A и Y407V; и где домен C_{H3} третьей полипептидной цепи содержит аминокислотные замены в положениях, соответствующих положениям 354 и 366 IgG1 человека в соответствии с EU-индексом, где аминокислотные замены представляют собой S354C и T366W.

Пункт 42. Связывающий белок по любому из пунктов 2, 40 и 41, где домены C_{H3} как второй, так и третьей полипептидных цепей содержат аминокислотные замены в положениях, соответствующих положениям 428 и 434 IgG1 человека в соответствии с EU-индексом, где аминокислотные замены представляют собой M428L и N434S.

Пункт 43. Связывающий белок по пункту 1 или пункту 2, где длина по меньшей мере одного из L_1, L_2, L_3 или L_4 независимо

составляет 0 аминокислот.

Пункт 44. Связывающий белок по пункту 1 или пункту 2, где длина каждого из L_1, L_2, L_3 или L_4 независимо составляет по меньшей мере одну аминокислоту.

Пункт 45. Связывающий белок по любому из пунктов 1-44, где L_1 содержит Asp-Lys-Thr-His-Thr (SEQ ID NO: 525).

Пункт 46. Связывающий белок, содержащий четыре полипептидные цепи, которые образуют три антигенсвязывающих участка, где первая полипептидная цепь содержит структуру, представленную формулой:

V_{L2}-L_1-V_{L1}-L_2-C_L [I];

и вторая полипептидная цепь содержит структуру, представленную формулой:

V_{H1}-L_3-V_{H2}-L_4-C_{H1} [II];

и третья полипептидная цепь содержит структуру, представленную формулой:

V_{H3}-C_{H1} [III];

и четвертая полипептидная цепь содержит структуру, представленную формулой:

V_{L3}-C_L [IV];

где

V_{L1} представляет собой первый вариабельный домен легкой цепи иммуноглобулина;

V_{L2} представляет собой второй вариабельный домен легкой цепи иммуноглобулина;

V_{L3} представляет собой третий вариабельный домен легкой цепи иммуноглобулина;

V_{H1} представляет собой первый вариабельный домен тяжелой цепи иммуноглобулина;

V_{H2} представляет собой второй вариабельный домен тяжелой цепи иммуноглобулина;

V_{H3} представляет собой третий вариабельный домен тяжелой цепи иммуноглобулина;

C_L представляет собой константный домен легкой цепи иммуноглобулина;

C_{H1} представляет собой константный домен C_{H1} тяжелой цепи

иммуноглобулина; и

L_1, L_2, L_3 и L_4 представляют собой аминокислотные линкеры;

где полипептид формулы I и полипептид формулы II образуют перекрестно расположенную пару легкая цепь-тяжелая цепь;

где

(a) каждый из V_{L1}, V_{L2} и V_{L3} независимо представляет собой вариабельный домен, полученный из аминокислотной последовательности, изложенной в любой из SEQ ID NO: 2, 4, 10, 12, 18, 20, 26, 28, 34, 36, 42, 44, 50, 52, 58, 60, 66, 68, 74, 76, 82, 84, 90, 92, 98, 100, 106, 108, 114, 116, 122, 124, 130, 132, 138, 140, 146, 148, 154, 156, 162, 164, 170, 172, 178, 180, 186, 188, 194, 196, 202, 204, 210,212, 218, 220, 226, 228, 233, 235, 241, 243; или

(b) каждый из V_{L1}, V_{L2} и V_{L3} независимо содержит определяющие комплементарность области вариабельного домена легкой цепи, содержащего аминокислотную последовательность, изложенную в любой из SEQ ID NO: 266-283; и

где

(a) каждый из V_{H1}, V_{H2} и V_{H3} независимо представляет собой вариабельный домен, полученный из аминокислотной последовательности, изложенной в любой из SEQ ID NO: 1, 3, 9, 11, 17, 10, 25, 27, 33, 35, 41, 43, 49, 51, 57, 59, 65, 67, 73, 75, 81, 83, 89, 91, 97, 99, 105, 107, 113, 115, 121, 123, 129, 131, 137, 139, 145, 147, 153, 155, 161, 163, 169, 171, 177, 179, 185, 187, 193, 195, 201, 203, 209, 211, 217, 219, 225, 227, 232, 234, 240, 242; или

(b) каждый из V_{H1}, V_{H2} и V_{H3} независимо содержит определяющие комплементарность области вариабельного домена тяжелой цепи, содержащего аминокислотную последовательность, изложенную в любой из SEQ ID NO: 248-265.

Пункт 47. Связывающий белок, содержащий четыре полипептидные цепи, которые образуют три антигенсвязывающих участка, где первая полипептидная цепь содержит структуру, представленную формулой:

V_{L2}-L_1-V_{L1}-L_2-C_L [I];

и вторая полипептидная цепь содержит структуру,

представленную формулой:

V_{H1}-L_3-V_{H2}-L_4-C_{H1}-шарнир-C_{H2}-C_{H3} [II];

и третья полипептидная цепь содержит структуру, представленную формулой:

V_{H3}-C_{H1}-шарнир-C_{H2}-C_{H3} [III];

и четвертая полипептидная цепь содержит структуру, представленную формулой:

V_{L3}-C_L [IV];

где

V_{L1} представляет собой первый вариабельный домен легкой цепи иммуноглобулина;

V_{L2} представляет собой второй вариабельный домен легкой цепи иммуноглобулина;

V_{L3} представляет собой третий вариабельный домен легкой цепи иммуноглобулина;

V_{H1} представляет собой первый вариабельный домен тяжелой цепи иммуноглобулина;

V_{H2} представляет собой второй вариабельный домен тяжелой цепи иммуноглобулина;

V_{H3} представляет собой третий вариабельный домен тяжелой цепи иммуноглобулина;

C_L представляет собой константный домен легкой цепи иммуноглобулина;

C_{H1} представляет собой константный домен C_{H1} тяжелой цепи иммуноглобулина;

C_{H2} представляет собой константный домен C_{H2} тяжелой цепи иммуноглобулина;

C_{H3} представляет собой константный домен C_{H3} тяжелой цепи иммуноглобулина;

шарнир представляет собой шарнирную область иммуноглобулина, соединяющую домены C_{H1} и C_{H2}; и

L_1, L_2, L_3 и L_4 представляют собой аминокислотные линкеры;

где полипептид формулы I и полипептид формулы II образуют перекрестно расположенную пару легкая цепь-тяжелая цепь;

где

(a) каждый из V_{L1}, V_{L2} и V_{L3} независимо представляет собой

вариабельный домен, полученный из аминокислотной последовательности, изложенной в любой из SEQ ID NO: 2, 4, 10, 12, 18, 20, 26, 28, 34, 36, 42, 44, 50, 52, 58, 60, 66, 68, 74, 76, 82, 84, 90, 92, 98, 100, 106, 108, 114, 116, 122, 124, 130, 132, 138, 140, 146, 148, 154, 156, 162, 164, 170, 172, 178, 180, 186, 188, 194, 196, 202, 204, 210,212, 218, 220, 226, 228, 233, 235, 241, 243; или

(b) каждый из V_{L1}, V_{L2} и V_{L3} независимо содержит определяющие комплементарность области вариабельного домена легкой цепи, содержащего аминокислотную последовательность, изложенную в любой из SEQ ID NO: 266-283; и

где

(a) каждый из V_{H1}, V_{H2} и V_{H3} независимо представляет собой вариабельный домен, полученный из аминокислотной последовательности, изложенной в любой из SEQ ID NO: 1, 3, 9, 11, 17, 10, 25, 27, 33, 35, 41, 43, 49, 51, 57, 59, 65, 67, 73, 75, 81, 83, 89, 91, 97, 99, 105, 107, 113, 115, 121, 123, 129, 131, 137, 139, 145, 147, 153, 155, 161, 163, 169, 171, 177, 179, 185, 187, 193, 195, 201, 203, 209, 211, 217, 219, 225, 227, 232, 234, 240, 242; или

(b) каждый из V_{H1}, V_{H2} и V_{H3} независимо содержит определяющие комплементарность области вариабельного домена тяжелой цепи, содержащего аминокислотную последовательность, изложенную в любой из SEQ ID NO: 248-265.

Пункт 48. Связывающий белок по пункту 46, где вторая полипептидная цепь дополнительно содержит Fc-область, связанную с C_{H1}, при этом Fc-область содержит шарнирную область иммуноглобулина и константные домены C_{H2} и C_{H3} тяжелой цепи иммуноглобулина.

Пункт 49. Связывающий белок по пункту 46, где третья полипептидная цепь дополнительно содержит Fc-область, связанную с C_{H1}, при этом Fc-область содержит шарнирную область иммуноглобулина и константные домены C_{H2} и C_{H3} тяжелой цепи иммуноглобулина.

Пункт 50. Связывающий белок по пункту 46, где вторая полипептидная цепь дополнительно содержит первую Fc-область,

связанную с C_{H1}, при этом первая Fc-область содержит шарнирную область иммуноглобулина и константные домены C_{H2} и C_{H3} тяжелой цепи иммуноглобулина, где первая Fc-область содержит аминокислотные замены в положениях, соответствующих положениям 354 и 366 IgG1 человека в соответствии с EU-индексом, где аминокислотные замены представляют собой S354C и T366W; и где третья полипептидная цепь дополнительно содержит вторую Fc-область, связанную с C_{H1}, при этом вторая Fc-область содержит шарнирную область иммуноглобулина и константные домены C_{H2} и C_{H3} тяжелой цепи иммуноглобулина, где вторая Fc-область содержит аминокислотные замены в положениях, соответствующих положениям 349, 366, 368 и 407 IgG1 человека в соответствии с EU-индексом, где аминокислотные замены представляют собой Y349C, T366S, L368A и Y407V.

Пункт 51. Связывающий белок по пункту 46, где вторая полипептидная цепь дополнительно содержит первую Fc-область, связанную с C_{H1}, при этом первая Fc-область содержит шарнирную область иммуноглобулина и константные домены C_{H2} и C_{H3} тяжелой цепи иммуноглобулина, где первая Fc-область содержит аминокислотные замены в положениях, соответствующих положениям 349, 366, 368 и 407 IgG1 человека в соответствии с EU-индексом, где аминокислотные замены представляют собой Y349C, T366S, L368A и Y407V; и где третья полипептидная цепь дополнительно содержит вторую Fc-область, связанную с C_{H1}, при этом вторая Fc-область содержит шарнирную область иммуноглобулина и константные домены C_{H2} и C_{H3} тяжелой цепи иммуноглобулина, где вторая Fc-область содержит аминокислотные замены в положениях, соответствующих положениям 354 и 366 IgG1 человека в соответствии с EU-индексом, где аминокислотные замены представляют собой S354C и T366W.

Пункт 52. Связывающий белок по любому из пунктов 46, 50 и 51, где вторая полипептидная цепь дополнительно содержит первую Fc-область, связанную с C_{H1}, при этом первая Fc-область содержит шарнирную область иммуноглобулина и константные домены C_{H2} и C_{H3} тяжелой цепи иммуноглобулина, и где третья полипептидная цепь дополнительно содержит вторую Fc-область, связанную с C_{H1}, при этом вторая Fc-область содержит шарнирную область

иммуноглобулина и константные домены C_{H2} и C_{H3} тяжелой цепи иммуноглобулина; где первая и вторая Fc-области содержат аминокислотные замены в положениях, соответствующих положениям 428 и 434 IgG1 человека в соответствии с EU-индексом, где аминокислотные замены представляют собой M428L и N434S.

Пункт 53. Связывающий белок по пункту 47, где домен C_{H3} второй полипептидной цепи содержит аминокислотные замены в положениях, соответствующих положениям 354 и 366 IgG1 человека в соответствии с EU-индексом, где аминокислотные замены представляют собой S354C и T366W; и где домен C_{H3} третьей полипептидной цепи содержит аминокислотные замены в положениях, соответствующих положениям 349, 366, 368 и 407 IgG1 человека в соответствии с EU-индексом, где аминокислотные замены представляют собой Y349C, T366S, L368A и Y407V.

Пункт 54. Связывающий белок по пункту 47, где домен C_{H3} второй полипептидной цепи содержит аминокислотные замены в положениях, соответствующих положениям 349, 366, 368 и 407 IgG1 человека в соответствии с EU-индексом, где аминокислотные замены представляют собой Y349C, T366S, L368A и Y407V; и где домен C_{H3} третьей полипептидной цепи содержит аминокислотные замены в положениях, соответствующих положениям 354 и 366 IgG1 человека в соответствии с EU-индексом, где аминокислотные замены представляют собой S354C и T366W.

Пункт 55. Связывающий белок по любому из пунктов 47, 53 и 54, где домены C_{H3} как второй, так и третьей полипептидных цепей содержат аминокислотные замены в положениях, соответствующих положениям 428 и 434 IgG1 человека в соответствии с EU-индексом, где аминокислотные замены представляют собой M428L и N434S.

Пункт 56. Связывающий белок по пункту 46 или пункту 47, где длина по меньшей мере одного из L_1, L_2, L_3 или L_4 независимо составляет 0 аминокислот.

Пункт 57. Связывающий белок по пункту 46 или пункту 47, где длина каждого из L_1, L_2, L_3 или L_4 независимо составляет по меньшей мере одну аминокислоту.

Пункт 58. Связывающий белок по любому из пунктов 46-57, где L_1 содержит Asp-Lys-Thr-His-Thr (SEQ ID NO: 525).

Пункт 59. Связывающий белок, содержащий первую полипептидную цепь, вторую полипептидную цепь, третью полипептидную цепь и четвертую полипептидную цепь, где:

(a) первая полипептидная цепь содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 4 или аминокислотную последовательность, которая по меньшей мере на 95% идентична аминокислотной последовательности под SEQ ID NO: 4; вторая полипептидная цепь содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 3 или аминокислотную последовательность, которая по меньшей мере на 95% идентична аминокислотной последовательности под SEQ ID NO: 3; третья полипептидная цепь содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 1 или аминокислотную последовательность, которая по меньшей мере на 95% идентична аминокислотной последовательности под SEQ ID NO: 1; и четвертая полипептидная цепь содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 2 или аминокислотную последовательность, которая по меньшей мере на 95% идентична аминокислотной последовательности под SEQ ID NO: 2;

(b) первая полипептидная цепь содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 12 или аминокислотную последовательность, которая по меньшей мере на 95% идентична аминокислотной последовательности под SEQ ID NO: 12; вторая полипептидная цепь содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 11 или аминокислотную последовательность, которая по меньшей мере на 95% идентична аминокислотной последовательности под SEQ ID NO: 11; третья полипептидная цепь содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 9 или аминокислотную последовательность, которая по меньшей мере на 95% идентична аминокислотной последовательности под SEQ ID NO: 9; и четвертая полипептидная цепь содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 10 или аминокислотную последовательность, которая по меньшей мере на 95% идентична аминокислотной последовательности под SEQ ID NO: 10;

(c) первая полипептидная цепь содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 20 или аминокислотную последовательность, которая по меньшей мере на 95% идентична

аминокислотной последовательности под SEQ ID NO: 20; вторая полипептидная цепь содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 19 или аминокислотную последовательность, которая по меньшей мере на 95% идентична аминокислотной последовательности под SEQ ID NO: 19; третья полипептидная цепь содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 17 или аминокислотную последовательность, которая по меньшей мере на 95% идентична аминокислотной последовательности под SEQ ID NO: 17; и четвертая полипептидная цепь содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 18 или аминокислотную последовательность, которая по меньшей мере на 95% идентична аминокислотной последовательности под SEQ ID NO: 18;

(d) первая полипептидная цепь содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 28 или аминокислотную последовательность, которая по меньшей мере на 95% идентична аминокислотной последовательности под SEQ ID NO: 28; вторая полипептидная цепь содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 27 или аминокислотную последовательность, которая по меньшей мере на 95% идентична аминокислотной последовательности под SEQ ID NO: 27; третья полипептидная цепь содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 25 или аминокислотную последовательность, которая по меньшей мере на 95% идентична аминокислотной последовательности под SEQ ID NO: 25; и четвертая полипептидная цепь содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 26 или аминокислотную последовательность, которая по меньшей мере на 95% идентична аминокислотной последовательности под SEQ ID NO: 26;

(e) первая полипептидная цепь содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 36 или аминокислотную последовательность, которая по меньшей мере на 95% идентична аминокислотной последовательности под SEQ ID NO: 36; вторая полипептидная цепь содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 35 или аминокислотную последовательность, которая по меньшей мере на 95% идентична аминокислотной последовательности под SEQ ID NO: 35; третья полипептидная цепь содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 33 или

аминокислотную последовательность, которая по меньшей мере на 95% идентична аминокислотной последовательности под SEQ ID NO: 33; и четвертая полипептидная цепь содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 34 или аминокислотную последовательность, которая по меньшей мере на 95% идентична аминокислотной последовательности под SEQ ID NO: 34;

(f) первая полипептидная цепь содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 44 или аминокислотную последовательность, которая по меньшей мере на 95% идентична аминокислотной последовательности под SEQ ID NO: 44; вторая полипептидная цепь содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 43 или аминокислотную последовательность, которая по меньшей мере на 95% идентична аминокислотной последовательности под SEQ ID NO: 43; третья полипептидная цепь содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 41 или аминокислотную последовательность, которая по меньшей мере на 95% идентична аминокислотной последовательности под SEQ ID NO: 41; и четвертая полипептидная цепь содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 42 или аминокислотную последовательность, которая по меньшей мере на 95% идентична аминокислотной последовательности под SEQ ID NO: 42;

(g) первая полипептидная цепь содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 52 или аминокислотную последовательность, которая по меньшей мере на 95% идентична аминокислотной последовательности под SEQ ID NO: 52; вторая полипептидная цепь содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 51 или аминокислотную последовательность, которая по меньшей мере на 95% идентична аминокислотной последовательности под SEQ ID NO: 51; третья полипептидная цепь содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 49 или аминокислотную последовательность, которая по меньшей мере на 95% идентична аминокислотной последовательности под SEQ ID NO: 49; и четвертая полипептидная цепь содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 50 или аминокислотную последовательность, которая по меньшей мере на 95% идентична аминокислотной последовательности под SEQ ID NO: 50;

(h) первая полипептидная цепь содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 60 или аминокислотную последовательность, которая по меньшей мере на 95% идентична аминокислотной последовательности под SEQ ID NO: 60; вторая полипептидная цепь содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 59 или аминокислотную последовательность, которая по меньшей мере на 95% идентична аминокислотной последовательности под SEQ ID NO: 59; третья полипептидная цепь содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 57 или аминокислотную последовательность, которая по меньшей мере на 95% идентична аминокислотной последовательности под SEQ ID NO: 57; и четвертая полипептидная цепь содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 58 или аминокислотную последовательность, которая по меньшей мере на 95% идентична аминокислотной последовательности под SEQ ID NO: 58;

(i) первая полипептидная цепь содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 68 или аминокислотную последовательность, которая по меньшей мере на 95% идентична аминокислотной последовательности под SEQ ID NO: 68; вторая полипептидная цепь содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 67 или аминокислотную последовательность, которая по меньшей мере на 95% идентична аминокислотной последовательности под SEQ ID NO: 67; третья полипептидная цепь содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 65 или аминокислотную последовательность, которая по меньшей мере на 95% идентична аминокислотной последовательности под SEQ ID NO: 65; и четвертая полипептидная цепь содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 66 или аминокислотную последовательность, которая по меньшей мере на 95% идентична аминокислотной последовательности под SEQ ID NO: 66;

(j) первая полипептидная цепь содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 76 или аминокислотную последовательность, которая по меньшей мере на 95% идентична аминокислотной последовательности под SEQ ID NO: 76; вторая полипептидная цепь содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 75 или аминокислотную последовательность, которая

по меньшей мере на 95% идентична аминокислотной последовательности под SEQ ID NO: 75; третья полипептидная цепь содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 73 или аминокислотную последовательность, которая по меньшей мере на 95% идентична аминокислотной последовательности под SEQ ID NO: 73; и четвертая полипептидная цепь содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 74 или аминокислотную последовательность, которая по меньшей мере на 95% идентична аминокислотной последовательности под SEQ ID NO: 74;

(k) первая полипептидная цепь содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 84 или аминокислотную последовательность, которая по меньшей мере на 95% идентична аминокислотной последовательности под SEQ ID NO: 84; вторая полипептидная цепь содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 83 или аминокислотную последовательность, которая по меньшей мере на 95% идентична аминокислотной последовательности под SEQ ID NO: 83; третья полипептидная цепь содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 81 или аминокислотную последовательность, которая по меньшей мере на 95% идентична аминокислотной последовательности под SEQ ID NO: 81; и четвертая полипептидная цепь содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 82 или аминокислотную последовательность, которая по меньшей мере на 95% идентична аминокислотной последовательности под SEQ ID NO: 82;

(l) первая полипептидная цепь содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 92 или аминокислотную последовательность, которая по меньшей мере на 95% идентична аминокислотной последовательности под SEQ ID NO: 92; вторая полипептидная цепь содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 91 или аминокислотную последовательность, которая по меньшей мере на 95% идентична аминокислотной последовательности под SEQ ID NO: 91; третья полипептидная цепь содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 89 или аминокислотную последовательность, которая по меньшей мере на 95% идентична аминокислотной последовательности под SEQ ID NO: 89; и четвертая полипептидная цепь содержит аминокислотную

последовательность под SEQ ID NO: 90 или аминокислотную последовательность, которая по меньшей мере на 95% идентична аминокислотной последовательности под SEQ ID NO: 90;

(m) первая полипептидная цепь содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 100 или аминокислотную последовательность, которая по меньшей мере на 95% идентична аминокислотной последовательности под SEQ ID NO: 100; вторая полипептидная цепь содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 99 или аминокислотную последовательность, которая по меньшей мере на 95% идентична аминокислотной последовательности под SEQ ID NO: 99; третья полипептидная цепь содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 97 или аминокислотную последовательность, которая по меньшей мере на 95% идентична аминокислотной последовательности под SEQ ID NO: 97; и четвертая полипептидная цепь содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 98 или аминокислотную последовательность, которая по меньшей мере на 95% идентична аминокислотной последовательности под SEQ ID NO: 98;

(n) первый полипептид содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 108 или аминокислотную последовательность, которая по меньшей мере на 95% идентична аминокислотной последовательности под SEQ ID NO: 108; вторая полипептидная цепь содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 107 или аминокислотную последовательность, которая по меньшей мере на 95% идентична аминокислотной последовательности под SEQ ID NO: 107; третья полипептидная цепь содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 105 или аминокислотную последовательность, которая по меньшей мере на 95% идентична аминокислотной последовательности под SEQ ID NO: 105; и четвертая полипептидная цепь содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 106 или аминокислотную последовательность, которая по меньшей мере на 95% идентична аминокислотной последовательности под SEQ ID NO: 106;

(o) первая полипептидная цепь содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 116 или аминокислотную последовательность, которая по меньшей мере на 95% идентична

аминокислотной последовательности под SEQ ID NO: 116; вторая полипептидная цепь содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 115 или аминокислотную последовательность, которая по меньшей мере на 95% идентична аминокислотной последовательности под SEQ ID NO: 115; третья полипептидная цепь содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 113 или аминокислотную последовательность, которая по меньшей мере на 95% идентична аминокислотной последовательности под SEQ ID NO: 113; и четвертая полипептидная цепь содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 114 или аминокислотную последовательность, которая по меньшей мере на 95% идентична аминокислотной последовательности под SEQ ID NO: 114;

(p) первая полипептидная цепь содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 124 или аминокислотную последовательность, которая по меньшей мере на 95% идентична аминокислотной последовательности под SEQ ID NO: 124; вторая полипептидная цепь содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 123 или аминокислотную последовательность, которая по меньшей мере на 95% идентична аминокислотной последовательности под SEQ ID NO: 123; третья полипептидная цепь содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 121 или аминокислотную последовательность, которая по меньшей мере на 95% идентична аминокислотной последовательности под SEQ ID NO: 121; и четвертая полипептидная цепь содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 122 или аминокислотную последовательность, которая по меньшей мере на 95% идентична аминокислотной последовательности под SEQ ID NO: 122;

(q) первая полипептидная цепь содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 132 или аминокислотную последовательность, которая по меньшей мере на 95% идентична аминокислотной последовательности под SEQ ID NO: 132; вторая полипептидная цепь содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 131 или аминокислотную последовательность, которая по меньшей мере на 95% идентична аминокислотной последовательности под SEQ ID NO: 131; третья полипептидная цепь содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 129

или аминокислотную последовательность, которая по меньшей мере на 95% идентична аминокислотной последовательности под SEQ ID NO: 129; и четвертая полипептидная цепь содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 130 или аминокислотную последовательность, которая по меньшей мере на 95% идентична аминокислотной последовательности под SEQ ID NO: 130;

(r) первая полипептидная цепь содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 140 или аминокислотную последовательность, которая по меньшей мере на 95% идентична аминокислотной последовательности под SEQ ID NO: 140; вторая полипептидная цепь содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 139 или аминокислотную последовательность, которая по меньшей мере на 95% идентична аминокислотной последовательности под SEQ ID NO: 139; третья полипептидная цепь содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 137 или аминокислотную последовательность, которая по меньшей мере на 95% идентична аминокислотной последовательности под SEQ ID NO: 137; и четвертая полипептидная цепь содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 138 или аминокислотную последовательность, которая по меньшей мере на 95% идентична аминокислотной последовательности под SEQ ID NO: 138;

(s) первая полипептидная цепь содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 148 или аминокислотную последовательность, которая по меньшей мере на 95% идентична аминокислотной последовательности под SEQ ID NO: 148; вторая полипептидная цепь содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 147 или аминокислотную последовательность, которая по меньшей мере на 95% идентична аминокислотной последовательности под SEQ ID NO: 147; третья полипептидная цепь содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 145 или аминокислотную последовательность, которая по меньшей мере на 95% идентична аминокислотной последовательности под SEQ ID NO: 145; и четвертая полипептидная цепь содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 146 или аминокислотную последовательность, которая по меньшей мере на 95% идентична аминокислотной последовательности под SEQ ID NO: 146;

(t) первая полипептидная цепь содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 156 или аминокислотную последовательность, которая по меньшей мере на 95% идентична аминокислотной последовательности под SEQ ID NO: 156; вторая полипептидная цепь содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 155 или аминокислотную последовательность, которая по меньшей мере на 95% идентична аминокислотной последовательности под SEQ ID NO: 155; третья полипептидная цепь содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 153 или аминокислотную последовательность, которая по меньшей мере на 95% идентична аминокислотной последовательности под SEQ ID NO: 153; и четвертая полипептидная цепь содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 154 или аминокислотную последовательность, которая по меньшей мере на 95% идентична аминокислотной последовательности под SEQ ID NO: 154;

(u) первая полипептидная цепь содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 164 или аминокислотную последовательность, которая по меньшей мере на 95% идентична аминокислотной последовательности под SEQ ID NO: 164; вторая полипептидная цепь содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 163 или аминокислотную последовательность, которая по меньшей мере на 95% идентична аминокислотной последовательности под SEQ ID NO: 163; третья полипептидная цепь содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 161 или аминокислотную последовательность, которая по меньшей мере на 95% идентична аминокислотной последовательности под SEQ ID NO: 161; и четвертая полипептидная цепь содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 162 или аминокислотную последовательность, которая по меньшей мере на 95% идентична аминокислотной последовательности под SEQ ID NO: 162;

(v) первая полипептидная цепь содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 172 или аминокислотную последовательность, которая по меньшей мере на 95% идентична аминокислотной последовательности под SEQ ID NO: 172; вторая полипептидная цепь содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 171 или аминокислотную последовательность,

которая по меньшей мере на 95% идентична аминокислотной последовательности под SEQ ID NO: 171; третья полипептидная цепь содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 169 или аминокислотную последовательность, которая по меньшей мере на 95% идентична аминокислотной последовательности под SEQ ID NO: 169; и четвертая полипептидная цепь содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 170 или аминокислотную последовательность, которая по меньшей мере на 95% идентична аминокислотной последовательности под SEQ ID NO: 170;

(w) первая полипептидная цепь содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 180 или аминокислотную последовательность, которая по меньшей мере на 95% идентична аминокислотной последовательности под SEQ ID NO: 180; вторая полипептидная цепь содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 179 или аминокислотную последовательность, которая по меньшей мере на 95% идентична аминокислотной последовательности под SEQ ID NO: 179; третья полипептидная цепь содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 177 или аминокислотную последовательность, которая по меньшей мере на 95% идентична аминокислотной последовательности под SEQ ID NO: 177; и четвертая полипептидная цепь содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 178 или аминокислотную последовательность, которая по меньшей мере на 95% идентична аминокислотной последовательности под SEQ ID NO: 178;

(x) первая полипептидная цепь содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 188 или аминокислотную последовательность, которая по меньшей мере на 95% идентична аминокислотной последовательности под SEQ ID NO: 188; вторая полипептидная цепь содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 187 или аминокислотную последовательность, которая по меньшей мере на 95% идентична аминокислотной последовательности под SEQ ID NO: 187; третья полипептидная цепь содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 185 или аминокислотную последовательность, которая по меньшей мере на 95% идентична аминокислотной последовательности под SEQ ID NO: 185; и четвертая полипептидная цепь содержит аминокислотную

последовательность под SEQ ID NO: 186 или аминокислотную последовательность, которая по меньшей мере на 95% идентична аминокислотной последовательности под SEQ ID NO: 186;

(y) первая полипептидная цепь содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 196 или аминокислотную последовательность, которая по меньшей мере на 95% идентична аминокислотной последовательности под SEQ ID NO: 196; вторая полипептидная цепь содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 195 или аминокислотную последовательность, которая по меньшей мере на 95% идентична аминокислотной последовательности под SEQ ID NO: 195; третья полипептидная цепь содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 193 или аминокислотную последовательность, которая по меньшей мере на 95% идентична аминокислотной последовательности под SEQ ID NO: 193; и четвертая полипептидная цепь содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 194 или аминокислотную последовательность, которая по меньшей мере на 95% идентична аминокислотной последовательности под SEQ ID NO: 194;

(z) первая полипептидная цепь содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 204 или аминокислотную последовательность, которая по меньшей мере на 95% идентична аминокислотной последовательности под SEQ ID NO: 204; вторая полипептидная цепь содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 203 или аминокислотную последовательность, которая по меньшей мере на 95% идентична аминокислотной последовательности под SEQ ID NO: 203; третья полипептидная цепь содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 201 или аминокислотную последовательность, которая по меньшей мере на 95% идентична аминокислотной последовательности под SEQ ID NO: 201; и четвертая полипептидная цепь содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 202 или аминокислотную последовательность, которая по меньшей мере на 95% идентична аминокислотной последовательности под SEQ ID NO: 202;

(aa) первая полипептидная цепь содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 212 или аминокислотную последовательность, которая по меньшей мере на 95% идентична

аминокислотной последовательности под SEQ ID NO: 212; вторая полипептидная цепь содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 211 или аминокислотную последовательность, которая по меньшей мере на 95% идентична аминокислотной последовательности под SEQ ID NO: 211; третья полипептидная цепь содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 209 или аминокислотную последовательность, которая по меньшей мере на 95% идентична аминокислотной последовательности под SEQ ID NO: 209; и четвертая полипептидная цепь содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 210 или аминокислотную последовательность, которая по меньшей мере на 95% идентична аминокислотной последовательности под SEQ ID NO: 210;

(bb) первая полипептидная цепь содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 220 или аминокислотную последовательность, которая по меньшей мере на 95% идентична аминокислотной последовательности под SEQ ID NO: 220; вторая полипептидная цепь содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 219 или аминокислотную последовательность, которая по меньшей мере на 95% идентична аминокислотной последовательности под SEQ ID NO: 219; третья полипептидная цепь содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 217 или аминокислотную последовательность, которая по меньшей мере на 95% идентична аминокислотной последовательности под SEQ ID NO: 217; и четвертая полипептидная цепь содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 218 или аминокислотную последовательность, которая по меньшей мере на 95% идентична аминокислотной последовательности под SEQ ID NO: 218;

(cc) первая полипептидная цепь содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 228 или аминокислотную последовательность, которая по меньшей мере на 95% идентична аминокислотной последовательности под SEQ ID NO: 228; вторая полипептидная цепь содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 227 или аминокислотную последовательность, которая по меньшей мере на 95% идентична аминокислотной последовательности под SEQ ID NO: 227; третья полипептидная цепь содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 225

или аминокислотную последовательность, которая по меньшей мере на 95% идентична аминокислотной последовательности под SEQ ID NO: 225; и четвертая полипептидная цепь содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 226 или аминокислотную последовательность, которая по меньшей мере на 95% идентична аминокислотной последовательности под SEQ ID NO: 226;

(dd) первая полипептидная цепь содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 235 или аминокислотную последовательность, которая по меньшей мере на 95% идентична аминокислотной последовательности под SEQ ID NO: 235; вторая полипептидная цепь содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 234 или аминокислотную последовательность, которая по меньшей мере на 95% идентична аминокислотной последовательности под SEQ ID NO: 234; третья полипептидная цепь содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 232 или аминокислотную последовательность, которая по меньшей мере на 95% идентична аминокислотной последовательности под SEQ ID NO: 232; и четвертая полипептидная цепь содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 233 или аминокислотную последовательность, которая по меньшей мере на 95% идентична аминокислотной последовательности под SEQ ID NO: 233; или

(ee) первая полипептидная цепь содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 243 или аминокислотную последовательность, которая по меньшей мере на 95% идентична аминокислотной последовательности под SEQ ID NO: 243; вторая полипептидная цепь содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 242 или аминокислотную последовательность, которая по меньшей мере на 95% идентична аминокислотной последовательности под SEQ ID NO: 242; третья полипептидная цепь содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 240 или аминокислотную последовательность, которая по меньшей мере на 95% идентична аминокислотной последовательности под SEQ ID NO: 240; и четвертая полипептидная цепь содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 241 или аминокислотную последовательность, которая по меньшей мере на 95% идентична аминокислотной последовательности под SEQ ID NO: 241.

Пункт 60. Связывающий белок, содержащий четыре полипептидные цепи, которые образуют три антигенсвязывающих участка, которые специфически связывают один или несколько целевых белков HIV и один или несколько целевых белков Т-клетки, где первая полипептидная цепь содержит структуру, представленную формулой:

V_{L2}-L_1-V_{L1}-L_2-C_L [I];

вторая полипептидная цепь содержит структуру, представленную формулой:

V_{H1}-L_3-V_{H2}-L_4-C_{H1} [II];

третья полипептидная цепь содержит структуру, представленную формулой:

V_{H3}-C_{H1} [III];

и четвертая полипептидная цепь содержит структуру, представленную формулой:

V_{L3}-C_L [IV];

где

V_{L1} представляет собой первый вариабельный домен легкой цепи иммуноглобулина;

V_{L2} представляет собой второй вариабельный домен легкой цепи иммуноглобулина;

V_{L3} представляет собой третий вариабельный домен легкой цепи иммуноглобулина;

V_{H1} представляет собой первый вариабельный домен тяжелой цепи иммуноглобулина;

V_{H2} представляет собой второй вариабельный домен тяжелой цепи иммуноглобулина;

V_{H3} представляет собой третий вариабельный домен тяжелой цепи иммуноглобулина;

C_L представляет собой константный домен легкой цепи иммуноглобулина;

C_{H1} представляет собой константный домен C_{H1} тяжелой цепи иммуноглобулина; и

L_1, L_2, L_3 и L_4 представляют собой аминокислотные линкеры;

и где полипептид формулы I и полипептид формулы II образуют перекрестно расположенную пару легкая цепь-тяжелая цепь.

Пункт 61. Связывающий белок, содержащий четыре полипептидные цепи, которые образуют три антигенсвязывающих участка, которые специфически связывают один или несколько целевых белков HIV и один или несколько целевых белков Т-клетки, где первая полипептидная цепь содержит структуру, представленную формулой:

V_{L2}-L_1-V_{L1}-L_2-C_L [I];

вторая полипептидная цепь содержит структуру, представленную формулой:

V_{H1}-L_3-V_{H2}-L_4-C_{H1}-шарнир-C_{H2}-C_{H3} [II];

третья полипептидная цепь содержит структуру, представленную формулой:

V_{H3}-C_{H1}-шарнир-C_{H2}-C_{H3} [III];

и четвертая полипептидная цепь содержит структуру, представленную формулой:

V_{L3}-C_L [IV];

где

V_{L1} представляет собой первый вариабельный домен легкой цепи иммуноглобулина;

V_{L2} представляет собой второй вариабельный домен легкой цепи иммуноглобулина;

V_{L3} представляет собой третий вариабельный домен легкой цепи иммуноглобулина;

V_{H1} представляет собой первый вариабельный домен тяжелой цепи иммуноглобулина;

V_{H2} представляет собой второй вариабельный домен тяжелой цепи иммуноглобулина;

V_{H3} представляет собой третий вариабельный домен тяжелой цепи иммуноглобулина;

C_L представляет собой константный домен легкой цепи иммуноглобулина;

C_{H1} представляет собой константный домен C_{H1} тяжелой цепи иммуноглобулина;

C_{H2} представляет собой константный домен C_{H2} тяжелой цепи иммуноглобулина;

C_{H3} представляет собой константный домен C_{H3} тяжелой цепи

иммуноглобулина;

шарнир представляет собой шарнирную область иммуноглобулина, соединяющую домены C_{H1} и C_{H2}; и

L_1, L_2, L_3 и L_4 представляют собой аминокислотные линкеры;

и где полипептид формулы I и полипептид формулы II образуют перекрестно расположенную пару легкая цепь-тяжелая цепь.

Пункт 62. Связывающий белок по пункту 60 или пункту 61, где один или несколько целевых белков HIV выбраны из группы, состоящей из гликопротеина 120, гликопротеина 41 и гликопротеина 160.

Пункт 63. Связывающий белок по пункту 60 или пункту 61, где один или несколько целевых белков Т-клетки представляют собой CD3 или CD28.

Пункт 64. Связывающий белок по пункту 60 или пункту 61, где связывающий белок является триспецифическим и способен специфически связывать целевой белок HIV и два различных эпитопа на одном целевом белке Т-клетки.

Пункт 65. Связывающий белок по пункту 60 или пункту 61, где связывающий белок является триспецифическим и способен специфически связывать целевой белок HIV и два различных целевых белка Т-клетки.

Пункт 66. Связывающий белок по пункту 60 или пункту 61, где связывающий белок является триспецифическим и способен специфически связывать целевой белок Т-клетки и два различных эпитопа на одном целевом белке HIV.

Пункт 67. Связывающий белок по пункту 60 или пункту 61, где связывающий белок является триспецифическим и способен специфически связывать целевой белок Т-клетки и два различных целевых белка HIV.

Пункт 68. Связывающий белок по пункту 60 или пункту 61, где первая и вторая полипептидные цепи образуют два антигенсвязывающих участка, которые специфически нацеливаются на два целевых белка Т-клетки, а третья и четвертая полипептидные цепи образуют антигенсвязывающий участок, который специфически связывает целевой белок HIV.

Пункт 69. Связывающий белок по любому из пунктов 60-68, где

V_{L1} содержит CDR-L1, CDR-L2 и CDR-L3, содержащие последовательность, изложенную в SEQ ID NO: 266, 267 и 268 соответственно; последовательность, изложенную в SEQ ID NO: 269, 270 и 271 соответственно; последовательность, изложенную в SEQ ID NO: 500, 501 и 274 соответственно; последовательность, изложенную в SEQ ID NO: 275, 276 и 277 соответственно; последовательность, изложенную в SEQ ID NO: 281, 282 и 283 соответственно; последовательность, изложенную в SEQ ID NO: 278, 279 и 280 соответственно; последовательность, изложенную в SEQ ID NO: 488, 489 и 490 соответственно; последовательность, изложенную в SEQ ID NO: 491, 492 и 493 соответственно; или последовательность, изложенную в SEQ ID NO: 494, 495 и 496 соответственно.

Пункт 70. Связывающий белок по любому из пунктов 60-68, где V_{L1} содержит CDR-L1, CDR-L2 и CDR-L3 вариабельного домена легкой цепи, содержащего последовательность, выбранную из группы, состоящей из SEQ ID NO: 512, 513, 514, 515, 516, 517, 518, 519, 520, 521, 522, 523 и 524.

Пункт 71. Связывающий белок по любому из пунктов 60-70, где V_{L1} предусматривает вариабельный домен легкой цепи, содержащий последовательность, выбранную из группы, состоящей из SEQ ID NO: 512, 513, 514, 515, 516, 517, 518, 519, 520, 521, 522, 523 и 524.

Пункт 72. Связывающий белок по любому из пунктов 60-71, где V_{L2} содержит CDR-L1, CDR-L2 и CDR-L3, содержащие последовательность, изложенную в SEQ ID NO: 266, 267 и 268 соответственно; последовательность, изложенную в SEQ ID NO: 269, 270 и 271 соответственно; последовательность, изложенную в SEQ ID NO: 500, 501 и 274 соответственно; последовательность, изложенную в SEQ ID NO: 275, 276 и 277 соответственно; последовательность, изложенную в SEQ ID NO: 281, 282 и 283 соответственно; последовательность, изложенную в SEQ ID NO: 278, 279 и 280 соответственно; последовательность, изложенную в SEQ ID NO: 488, 489 и 490 соответственно; последовательность, изложенную в SEQ ID NO: 491, 492 и 493 соответственно; или последовательность, изложенную в SEQ ID NO: 494, 495 и 496

соответственно.

Пункт 73. Связывающий белок по любому из пунктов 60-71, где V_{L2} содержит CDR-L1, CDR-L2 и CDR-L3 вариабельного домена легкой цепи, содержащего последовательность, выбранную из группы, состоящей из SEQ ID NO: 512, 513, 514, 515, 516, 517, 518, 519, 520, 521, 522, 523 и 524.

Пункт 74. Связывающий белок по любому из пунктов 60-73, где V_{L2} предусматривает вариабельный домен легкой цепи, содержащий последовательность, выбранную из группы, состоящей из SEQ ID NO: 512, 513, 514, 515, 516, 517, 518, 519, 520, 521, 522, 523 и 524.

Пункт 75. Связывающий белок по любому из пунктов 60-74, где V_{L3} содержит CDR-L1, CDR-L2 и CDR-L3, содержащие последовательность, изложенную в SEQ ID NO: 266, 267 и 268 соответственно; последовательность, изложенную в SEQ ID NO: 269, 270 и 271 соответственно; последовательность, изложенную в SEQ ID NO: 500, 501 и 274 соответственно; последовательность, изложенную в SEQ ID NO: 275, 276 и 277 соответственно; последовательность, изложенную в SEQ ID NO: 281, 282 и 283 соответственно; последовательность, изложенную в SEQ ID NO: 278, 279 и 280 соответственно; последовательность, изложенную в SEQ ID NO: 488, 489 и 490 соответственно; последовательность, изложенную в SEQ ID NO: 491, 492 и 493 соответственно; или последовательность, изложенную в SEQ ID NO: 494, 495 и 496 соответственно.

Пункт 76. Связывающий белок по любому из пунктов 60-74, где V_{L3} содержит CDR-L1, CDR-L2 и CDR-L3 вариабельного домена легкой цепи, содержащего последовательность, выбранную из группы, состоящей из SEQ ID NO: 512, 513, 514, 515, 516, 517, 518, 519, 520, 521, 522, 523 и 524.

Пункт 77. Связывающий белок по любому из пунктов 60-76, где V_{L3} предусматривает вариабельный домен легкой цепи, содержащий последовательность, выбранную из группы, состоящей из SEQ ID NO: 512, 513, 514, 515, 516, 517, 518, 519, 520, 521, 522, 523 и 524.

Пункт 78. Связывающий белок по любому из пунктов 60-77, где

V_{H1} содержит CDR-H1, CDR-H2 и CDR-H3, содержащие последовательность, изложенную в SEQ ID NO: 248, 497 и 250 соответственно; последовательность, изложенную в SEQ ID NO: 251, 252 и 253 соответственно; последовательность, изложенную в SEQ ID NO: 254, 255 и 256 соответственно; последовательность, изложенную в SEQ ID NO: 254, 255 и 498 соответственно; последовательность, изложенную в SEQ ID NO: 257, 258 и 259 соответственно; последовательность, изложенную в SEQ ID NO: 263, 264 и 265 соответственно; последовательность, изложенную в SEQ ID NO: 499, 261 и 262 соответственно; последовательность, изложенную в SEQ ID NO: 479, 480 и 481 соответственно; последовательность, изложенную в SEQ ID NO: 482, 483 и 484 соответственно; или последовательность, изложенную в SEQ ID NO: 485, 486 и 487 соответственно.

Пункт 79. Связывающий белок по любому из пунктов 60-77, где V_{H1} содержит CDR-H1, CDR-H2 и CDR-H3 вариабельного домена тяжелой цепи, содержащего последовательность, выбранную из группы, состоящей из SEQ ID NO: 502, 503, 504, 505, 506, 507, 508, 509, 510 и 511.

Пункт 80. Связывающий белок по любому из пунктов 60-79, где V_{H1} предусматривает вариабельный домен тяжелой цепи, содержащий последовательность, выбранную из группы, состоящей из SEQ ID NO: 502, 503, 504, 505, 506, 507, 508, 509, 510 и 511.

Пункт 81. Связывающий белок по любому из пунктов 60-80, где V_{H2} содержит CDR-H1, CDR-H2 и CDR-H3, содержащие последовательность, изложенную в SEQ ID NO: 248, 497 и 250 соответственно; последовательность, изложенную в SEQ ID NO: 251, 252 и 253 соответственно; последовательность, изложенную в SEQ ID NO: 254, 255 и 256 соответственно; последовательность, изложенную в SEQ ID NO: 254, 255 и 498 соответственно; последовательность, изложенную в SEQ ID NO: 257, 258 и 259 соответственно; последовательность, изложенную в SEQ ID NO: 263, 264 и 265 соответственно; последовательность, изложенную в SEQ ID NO: 499, 261 и 262 соответственно; последовательность, изложенную в SEQ ID NO: 479, 480 и 481 соответственно; последовательность, изложенную в SEQ ID NO: 482, 483 и 484

соответственно; или последовательность, изложенную в SEQ ID NO: 485, 486 и 487 соответственно.

Пункт 82. Связывающий белок по любому из пунктов 60-80, где V_{H2} содержит CDR-H1, CDR-H2 и CDR-H3 вариабельного домена тяжелой цепи, содержащего последовательность, выбранную из группы, состоящей из SEQ ID NO: 502, 503, 504, 505, 506, 507, 508, 509, 510 и 511.

Пункт 83. Связывающий белок по любому из пунктов 60-82, где V_{H2} предусматривает вариабельный домен тяжелой цепи, содержащий последовательность, выбранную из группы, состоящей из SEQ ID NO: 502, 503, 504, 505, 506, 507, 508, 509, 510 и 511.

Пункт 84. Связывающий белок по любому из пунктов 60-83, где V_{H3} содержит CDR-H1, CDR-H2 и CDR-H3, содержащие последовательность, изложенную в SEQ ID NO: 248, 497 и 250 соответственно; последовательность, изложенную в SEQ ID NO: 251, 252 и 253 соответственно; последовательность, изложенную в SEQ ID NO: 254, 255 и 256 соответственно; последовательность, изложенную в SEQ ID NO: 254, 255 и 498 соответственно; последовательность, изложенную в SEQ ID NO: 257, 258 и 259 соответственно; последовательность, изложенную в SEQ ID NO: 263, 264 и 265 соответственно; последовательность, изложенную в SEQ ID NO: 499, 261 и 262 соответственно; последовательность, изложенную в SEQ ID NO: 479, 480 и 481 соответственно; последовательность, изложенную в SEQ ID NO: 482, 483 и 484 соответственно; или последовательность, изложенную в SEQ ID NO: 485, 486 и 487 соответственно.

Пункт 85. Связывающий белок по любому из пунктов 60-83, где V_{H3} содержит CDR-H1, CDR-H2 и CDR-H3 вариабельного домена тяжелой цепи, содержащего последовательность, выбранную из группы, состоящей из SEQ ID NO: 502, 503, 504, 505, 506, 507, 508, 509, 510 и 511.

Пункт 86. Связывающий белок по любому из пунктов 60-85, где V_{H3} предусматривает вариабельный домен тяжелой цепи, содержащий последовательность, выбранную из группы, состоящей из SEQ ID NO: 502, 503, 504, 505, 506, 507, 508, 509, 510 и 511.

Пункт 87. Связывающий белок по любому из пунктов 60-86, где

V_{L1} содержит CDR-L1, содержащую последовательность под SEQ ID NO: 488, CDR-L2, содержащую последовательность под SEQ ID NO: 489, и CDR-L3, содержащую последовательность под SEQ ID NO: 490; V_{L2} содержит CDR-L1, содержащую последовательность под SEQ ID NO: 494, CDR-L2, содержащую последовательность под SEQ ID NO: 495, и CDR-L3, содержащую последовательность под SEQ ID NO: 496; V_{L3} содержит CDR-L1, содержащую последовательность под SEQ ID NO: 269, CDR-L2, содержащую последовательность под SEQ ID NO: 270, и CDR-L3, содержащую последовательность под SEQ ID NO: 271; V_{H1} содержит CDR-H1, содержащую последовательность под SEQ ID NO: 479, CDR-H2, содержащую последовательность под SEQ ID NO: 480, и CDR-H3, содержащую последовательность под SEQ ID NO: 481; V_{H2} содержит CDR-H1, содержащую последовательность под SEQ ID NO: 485, CDR-H2, содержащую последовательность под SEQ ID NO: 486, и CDR-H3, содержащую последовательность под SEQ ID NO: 487; и V_{H3} содержит CDR-H1, содержащую последовательность под SEQ ID NO: 251, CDR-H2, содержащую последовательность под SEQ ID NO: 252, и CDR-H3, содержащую последовательность под SEQ ID NO: 253.

Пункт 88. Связывающий белок по любому из пунктов 60-86, где V_{L1} содержит CDR-L1, CDR-L2 и CDR-L3 вариабельного домена легкой цепи, содержащего последовательность вариабельного домена легкой цепи под SEQ ID NO: 522; V_{L2} содержит CDR-L1, CDR-L2 и CDR-L3 вариабельного домена легкой цепи, содержащего последовательность вариабельного домена легкой цепи под SEQ ID NO: 524; V_{L3} содержит CDR-L1, CDR-L2 и CDR-L3 вариабельного домена легкой цепи, содержащего последовательность вариабельного домена легкой цепи под SEQ ID NO: 513; V_{H1} содержит CDR-H1, CDR-H2 и CDR-H3 вариабельного домена тяжелой цепи, содержащего последовательность вариабельного домена тяжелой цепи под SEQ ID NO: 509; V_{H2} содержит CDR-H1, CDR-H2 и CDR-H3 вариабельного домена тяжелой цепи, содержащего последовательность вариабельного домена тяжелой цепи под SEQ ID NO: 511; и V_{H3} содержит CDR-H1, CDR-H2 и CDR-H3 вариабельного домена тяжелой цепи, содержащего последовательность вариабельного домена тяжелой цепи под SEQ ID NO: 503.

Пункт 89. Связывающий белок по любому из пунктов 60-88, где

V_{L1} предусматривает вариабельный домен легкой цепи, содержащий последовательность под SEQ ID NO: 522; V_{L2} предусматривает вариабельный домен легкой цепи, содержащий последовательность под SEQ ID NO: 524; V_{L3} предусматривает вариабельный домен легкой цепи, содержащий последовательность под SEQ ID NO: 513; V_{H1} предусматривает вариабельный домен тяжелой цепи, содержащий последовательность под SEQ ID NO: 509; V_{H2} предусматривает вариабельный домен тяжелой цепи, содержащий последовательность под SEQ ID NO: 511; и V_{H3} предусматривает вариабельный домен тяжелой цепи, содержащий последовательность под SEQ ID NO: 503.

Пункт 90. Связывающий белок по любому из пунктов 60-86, где V_{L1} содержит CDR-L1, содержащую последовательность под SEQ ID NO: 494, CDR-L2, содержащую последовательность под SEQ ID NO: 495, и CDR-L3, содержащую последовательность под SEQ ID NO: 496; V_{L2} содержит CDR-L1, содержащую последовательность под SEQ ID NO: 488, CDR-L2, содержащую последовательность под SEQ ID NO: 489, и CDR-L3, содержащую последовательность под SEQ ID NO: 490; V_{L3} содержит CDR-L1, содержащую последовательность под SEQ ID NO: 269, CDR-L2, содержащую последовательность под SEQ ID NO: 270, и CDR-L3, содержащую последовательность под SEQ ID NO: 271; V_{H1} содержит CDR-H1, содержащую последовательность под SEQ ID NO: 485, CDR-H2, содержащую последовательность под SEQ ID NO: 486, и CDR-H3, содержащую последовательность под SEQ ID NO: 487; V_{H2} содержит CDR-H1, содержащую последовательность под SEQ ID NO: 479, CDR-H2, содержащую последовательность под SEQ ID NO: 480, и CDR-H3, содержащую последовательность под SEQ ID NO: 481; и V_{H3} содержит CDR-H1, содержащую последовательность под SEQ ID NO: 251, CDR-H2, содержащую последовательность под SEQ ID NO: 252, и CDR-H3, содержащую последовательность под SEQ ID NO: 253.

Пункт 91. Связывающий белок по любому из пунктов 60-86, где V_{L1} содержит CDR-L1, CDR-L2 и CDR-L3 вариабельного домена легкой цепи, содержащего последовательность вариабельного домена легкой цепи под SEQ ID NO: 524; V_{L2} содержит CDR-L1, CDR-L2 и CDR-L3 вариабельного домена легкой цепи, содержащего последовательность вариабельного домена легкой цепи под SEQ ID NO: 522; V_{L3} содержит CDR-L1, CDR-L2 и CDR-L3 вариабельного домена легкой цепи,

содержащего последовательность вариабельного домена легкой цепи под SEQ ID NO: 513; V_{H1} содержит CDR-H1, CDR-H2 и CDR-H3 вариабельного домена тяжелой цепи, содержащего последовательность вариабельного домена тяжелой цепи под SEQ ID NO: 511; V_{H2} содержит CDR-H1, CDR-H2 и CDR-H3 вариабельного домена тяжелой цепи, содержащего последовательность вариабельного домена тяжелой цепи под SEQ ID NO: 509; и V_{H3} содержит CDR-H1, CDR-H2 и CDR-H3 вариабельного домена тяжелой цепи, содержащего последовательность вариабельного домена тяжелой цепи под SEQ ID NO: 503.

Пункт 92. Связывающий белок по любому из пунктов 60-86 и 90-91, где V_{L1} предусматривает вариабельный домен легкой цепи, содержащий последовательность под SEQ ID NO: 524; V_{L2} предусматривает вариабельный домен легкой цепи, содержащий последовательность под SEQ ID NO: 522; V_{L3} предусматривает вариабельный домен легкой цепи, содержащий последовательность под SEQ ID NO: 513; V_{H1} предусматривает вариабельный домен тяжелой цепи, содержащий последовательность под SEQ ID NO: 511; V_{H2} предусматривает вариабельный домен тяжелой цепи, содержащий последовательность под SEQ ID NO: 509; и V_{H3} предусматривает вариабельный домен тяжелой цепи, содержащий последовательность под SEQ ID NO: 503.

Пункт 93. Связывающий белок по пункту 60, где вторая полипептидная цепь дополнительно содержит Fc-область, связанную с C_{H1}, при этом Fc-область содержит шарнирную область иммуноглобулина и константные домены C_{H2} и C_{H3} тяжелой цепи иммуноглобулина.

Пункт 94. Связывающий белок по пункту 60, где третья полипептидная цепь дополнительно содержит Fc-область, связанную с C_{H1}, при этом Fc-область содержит шарнирную область иммуноглобулина и константные домены C_{H2} и C_{H3} тяжелой цепи иммуноглобулина.

Пункт 95. Связывающий белок по пункту 60, где вторая полипептидная цепь дополнительно содержит первую Fc-область, связанную с C_{H1}, при этом первая Fc-область содержит шарнирную область иммуноглобулина и константные домены C_{H2} и C_{H3} тяжелой

цепи иммуноглобулина, где первая Fc-область содержит аминокислотные замены в положениях, соответствующих положениям 354 и 366 IgG1 человека в соответствии с EU-индексом, где аминокислотные замены представляют собой S354C и T366W; и где третья полипептидная цепь дополнительно содержит вторую Fc-область, связанную с C_{H1}, при этом вторая Fc-область содержит шарнирную область иммуноглобулина и константные домены C_{H2} и C_{H3} тяжелой цепи иммуноглобулина, где вторая Fc-область содержит аминокислотные замены в положениях, соответствующих положениям 349, 366, 368 и 407 IgG1 человека в соответствии с EU-индексом, где аминокислотные замены представляют собой Y349C, T366S, L368A и Y407V.

Пункт 96. Связывающий белок по пункту 60, где вторая полипептидная цепь дополнительно содержит первую Fc-область, связанную с C_{H1}, при этом первая Fc-область содержит шарнирную область иммуноглобулина и константные домены C_{H2} и C_{H3} тяжелой цепи иммуноглобулина, где первая Fc-область содержит аминокислотные замены в положениях, соответствующих положениям 349, 366, 368 и 407 IgG1 человека в соответствии с EU-индексом, где аминокислотные замены представляют собой Y349C, T366S, L368A и Y407V; и где третья полипептидная цепь дополнительно содержит вторую Fc-область, связанную с C_{H1}, при этом вторая Fc-область содержит шарнирную область иммуноглобулина и константные домены C_{H2} и C_{H3} тяжелой цепи иммуноглобулина, где вторая Fc-область содержит аминокислотные замены в положениях, соответствующих положениям 354 и 366 IgG1 человека в соответствии с EU-индексом, где аминокислотные замены представляют собой S354C и T366W.

Пункт 97. Связывающий белок по любому из пунктов 60, 95 и 96, где вторая полипептидная цепь дополнительно содержит первую Fc-область, связанную с C_{H1}, при этом первая Fc-область содержит шарнирную область иммуноглобулина и константные домены C_{H2} и C_{H3} тяжелой цепи иммуноглобулина, и где третья полипептидная цепь дополнительно содержит вторую Fc-область, связанную с C_{H1}, при этом вторая Fc-область содержит шарнирную область иммуноглобулина и константные домены C_{H2} и C_{H3} тяжелой цепи иммуноглобулина; где первая и вторая Fc-области содержат

аминокислотные замены в положениях, соответствующих положениям 428 и 434 IgG1 человека в соответствии с EU-индексом, где аминокислотные замены представляют собой M428L и N434S.

Пункт 98. Связывающий белок по пункту 61, где домен C_{H3} второй полипептидной цепи содержит аминокислотные замены в положениях, соответствующих положениям 354 и 366 IgG1 человека в соответствии с EU-индексом, где аминокислотные замены представляют собой S354C и T366W; и где домен C_{H3} третьей полипептидной цепи содержит аминокислотные замены в положениях, соответствующих положениям 349, 366, 368 и 407 IgG1 человека в соответствии с EU-индексом, где аминокислотные замены представляют собой Y349C, T366S, L368A и Y407V.

Пункт 99. Связывающий белок по пункту 61, где домен C_{H3} второй полипептидной цепи содержит аминокислотные замены в положениях, соответствующих положениям 349, 366, 368 и 407 IgG1 человека в соответствии с EU-индексом, где аминокислотные замены представляют собой Y349C, T366S, L368A и Y407V; и где домен C_{H3} третьей полипептидной цепи содержит аминокислотные замены в положениях, соответствующих положениям 354 и 366 IgG1 человека в соответствии с EU-индексом, где аминокислотные замены представляют собой S354C и T366W.

Пункт 100. Связывающий белок по любому из пунктов 61, 98 и 99, где домены C_{H3} как второй, так и третьей полипептидных цепей содержат аминокислотные замены в положениях, соответствующих положениям 428 и 434 IgG1 человека в соответствии с EU-индексом, где аминокислотные замены представляют собой M428L и N434S.

Пункт 101. Связывающий белок по пункту 60 или пункту 61, где длина по меньшей мере одного из L_1, L_2, L_3 или L_4 независимо составляет 0 аминокислот.

Пункт 102. Связывающий белок по пункту 60 или пункту 61, где длина каждого из L_1, L_2, L_3 или L_4 независимо составляет по меньшей мере одну аминокислоту.

Пункт 103. Связывающий белок по любому из пунктов 60-102, где L_1 представляет собой Gly-Gln-Pro-Lys-Ala-Ala-Pro (SEQ ID NO: 299).

Пункт 104. Связывающий белок, содержащий четыре

полипептидные цепи, которые образуют три антигенсвязывающих участка, где первая полипептидная цепь содержит структуру, представленную формулой:

V_{L2}-L_1-V_{L1}-L_2-C_L [I];

и вторая полипептидная цепь содержит структуру, представленную формулой:

V_{H1}-L_3-V_{H2}-L_4-C_{H1} [II];

и третья полипептидная цепь содержит структуру, представленную формулой:

V_{H3}-C_{H1} [III];

и четвертая полипептидная цепь содержит структуру, представленную формулой:

V_{L3}-C_L [IV];

где

V_{L1} представляет собой первый вариабельный домен легкой цепи иммуноглобулина;

V_{L2} представляет собой второй вариабельный домен легкой цепи иммуноглобулина;

V_{L3} представляет собой третий вариабельный домен легкой цепи иммуноглобулина;

V_{H1} представляет собой первый вариабельный домен тяжелой цепи иммуноглобулина;

V_{H2} представляет собой второй вариабельный домен тяжелой цепи иммуноглобулина;

V_{H3} представляет собой третий вариабельный домен тяжелой цепи иммуноглобулина;

C_L представляет собой константный домен легкой цепи иммуноглобулина;

C_{H1} представляет собой константный домен C_{H1} тяжелой цепи иммуноглобулина; и

L_1, L_2, L_3 и L_4 представляют собой аминокислотные линкеры;

где полипептид формулы I и полипептид формулы II образуют перекрестно расположенную пару легкая цепь-тяжелая цепь;

где

(a) каждый из V_{L1}, V_{L2} и V_{L3} независимо представляет собой вариабельный домен, полученный из аминокислотной

последовательности, изложенной в любой из SEQ ID NO: 303, 305, 311, 313, 319, 321, 327, 329, 335, 337, 343, 345, 351, 353, 359, 361, 367, 369, 375, 377, 383, 385, 391, 393, 399, 401, 407, 409, 415, 417, 423, 425, 431, 433, 439, 441, 447, 449, 455, 457, 463, 465, 471, 473; или

(b) каждый из V_{L1}, V_{L2} и V_{L3} независимо содержит определяющие комплементарность области вариабельного домена легкой цепи, содержащего аминокислотную последовательность, изложенную в любой из SEQ ID NO: 266-271, 275-277, 488-496; и

где

(a) каждый из V_{H1}, V_{H2} и V_{H3} независимо представляет собой вариабельный домен, полученный из аминокислотной последовательности, изложенной в любой из SEQ ID NO: 302, 304, 310, 312, 318, 320, 326, 328, 334, 336, 342, 344, 350, 352, 358, 360, 366, 368, 374, 376, 382, 384, 390, 392, 398, 400, 406, 408, 414, 416, 422, 424, 430, 432, 438, 440, 446, 448, 454, 456, 462, 464, 470, 472; или

(b) каждый из V_{H1}, V_{H2} и V_{H3} независимо содержит определяющие комплементарность области вариабельного домена тяжелой цепи, содержащего аминокислотную последовательность, изложенную в любой из SEQ ID NO: 248-253, 257-259, 479-487.

Пункт 105. Связывающий белок, содержащий четыре полипептидные цепи, которые образуют три антигенсвязывающих участка, где первая полипептидная цепь содержит структуру, представленную формулой:

V_{L2}-L_1-V_{L1}-L_2-C_L [I];

и вторая полипептидная цепь содержит структуру, представленную формулой:

V_{H1}-L_3-V_{H2}-L_4-C_{H1}-шарнир-C_{H2}-C_{H3} [II];

и третья полипептидная цепь содержит структуру, представленную формулой:

V_{H3}-C_{H1}-шарнир-C_{H2}-C_{H3} [III];

и четвертая полипептидная цепь содержит структуру, представленную формулой:

V_{L3}-C_L [IV];

где

V_{L1} представляет собой первый вариабельный домен легкой цепи иммуноглобулина;

V_{L2} представляет собой второй вариабельный домен легкой цепи иммуноглобулина;

V_{L3} представляет собой третий вариабельный домен легкой цепи иммуноглобулина;

V_{H1} представляет собой первый вариабельный домен тяжелой цепи иммуноглобулина;

V_{H2} представляет собой второй вариабельный домен тяжелой цепи иммуноглобулина;

V_{H3} представляет собой третий вариабельный домен тяжелой цепи иммуноглобулина;

C_L представляет собой константный домен легкой цепи иммуноглобулина;

C_{H1} представляет собой константный домен C_{H1} тяжелой цепи иммуноглобулина;

C_{H2} представляет собой константный домен C_{H2} тяжелой цепи иммуноглобулина;

C_{H3} представляет собой константный домен C_{H3} тяжелой цепи иммуноглобулина;

шарнир представляет собой шарнирную область иммуноглобулина, соединяющую домены C_{H1} и C_{H2}; и

L_1, L_2, L_3 и L_4 представляют собой аминокислотные линкеры;

где полипептид формулы I и полипептид формулы II образуют перекрестно расположенную пару легкая цепь-тяжелая цепь;

где

(a) каждый из V_{L1}, V_{L2} и V_{L3} независимо представляет собой вариабельный домен, полученный из аминокислотной последовательности, изложенной в любой из SEQ ID NO: 303, 305, 311, 313, 319, 321, 327, 329, 335, 337, 343, 345, 351, 353, 359, 361, 367, 369, 375, 377, 383, 385, 391, 393, 399, 401, 407, 409, 415, 417, 423, 425, 431, 433, 439, 441, 447, 449, 455, 457, 463, 465, 471, 473; или

(b) каждый из V_{L1}, V_{L2} и V_{L3} независимо содержит определяющие комплементарность области вариабельного домена легкой цепи, содержащего аминокислотную последовательность, изложенную в

любой из SEQ ID NO: 266-271, 275-277, 488-496; и

где

(a) каждый из V_{H1}, V_{H2} и V_{H3} независимо представляет собой вариабельный домен, полученный из аминокислотной последовательности, изложенной в любой из SEQ ID NO: 302, 304, 310, 312, 318, 320, 326, 328, 334, 336, 342, 344, 350, 352, 358, 360, 366, 368, 374, 376, 382, 384, 390, 392, 398, 400, 406, 408, 414, 416, 422, 424, 430, 432, 438, 440, 446, 448, 454, 456, 462, 464, 470, 472; или

(b) каждый из V_{H1}, V_{H2} и V_{H3} независимо содержит определяющие комплементарность области вариабельного домена тяжелой цепи, содержащего аминокислотную последовательность, изложенную в любой из SEQ ID NO: 248-253, 257-259, 479-487.

Пункт 106. Связывающий белок по пункту 104, где вторая полипептидная цепь дополнительно содержит Fc-область, связанную с C_{H1}, при этом Fc-область содержит шарнирную область иммуноглобулина и константные домены C_{H2} и C_{H3} тяжелой цепи иммуноглобулина.

Пункт 107. Связывающий белок по пункту 104, где третья полипептидная цепь дополнительно содержит Fc-область, связанную с C_{H1}, при этом Fc-область содержит шарнирную область иммуноглобулина и константные домены C_{H2} и C_{H3} тяжелой цепи иммуноглобулина.

Пункт 108. Связывающий белок по пункту 104, где вторая полипептидная цепь дополнительно содержит первую Fc-область, связанную с C_{H1}, при этом первая Fc-область содержит шарнирную область иммуноглобулина и константные домены C_{H2} и C_{H3} тяжелой цепи иммуноглобулина, где первая Fc-область содержит аминокислотные замены в положениях, соответствующих положениям 354 и 366 IgG1 человека в соответствии с EU-индексом, где аминокислотные замены представляют собой S354C и T366W; и где третья полипептидная цепь дополнительно содержит вторую Fc-область, связанную с C_{H1}, при этом вторая Fc-область содержит шарнирную область иммуноглобулина и константные домены C_{H2} и C_{H3} тяжелой цепи иммуноглобулина, где вторая Fc-область содержит аминокислотные замены в положениях, соответствующих положениям

349, 366, 368 и 407 IgG1 человека в соответствии с EU-индексом, где аминокислотные замены представляют собой Y349C, T366S, L368A и Y407V.

Пункт 109. Связывающий белок по пункту 104, где вторая полипептидная цепь дополнительно содержит первую Fc-область, связанную с C_{H1}, при этом первая Fc-область содержит шарнирную область иммуноглобулина и константные домены C_{H2} и C_{H3} тяжелой цепи иммуноглобулина, где первая Fc-область содержит аминокислотные замены в положениях, соответствующих положениям 349, 366, 368 и 407 IgG1 человека в соответствии с EU-индексом, где аминокислотные замены представляют собой Y349C, T366S, L368A и Y407V; и где третья полипептидная цепь дополнительно содержит вторую Fc-область, связанную с C_{H1}, при этом вторая Fc-область содержит шарнирную область иммуноглобулина и константные домены C_{H2} и C_{H3} тяжелой цепи иммуноглобулина, где вторая Fc-область содержит аминокислотные замены в положениях, соответствующих положениям 354 и 366 IgG1 человека в соответствии с EU-индексом, где аминокислотные замены представляют собой S354C и T366W.

Пункт 110. Связывающий белок по любому из пунктов 104, 108 и 109, где вторая полипептидная цепь дополнительно содержит первую Fc-область, связанную с C_{H1}, при этом первая Fc-область содержит шарнирную область иммуноглобулина и константные домены C_{H2} и C_{H3} тяжелой цепи иммуноглобулина, и где третья полипептидная цепь дополнительно содержит вторую Fc-область, связанную с C_{H1}, при этом вторая Fc-область содержит шарнирную область иммуноглобулина и константные домены C_{H2} и C_{H3} тяжелой цепи иммуноглобулина; где первая и вторая Fc-области содержат аминокислотные замены в положениях, соответствующих положениям 428 и 434 IgG1 человека в соответствии с EU-индексом, где аминокислотные замены представляют собой M428L и N434S.

Пункт 111. Связывающий белок по пункту 105, где домен C_{H3} второй полипептидной цепи содержит аминокислотные замены в положениях, соответствующих положениям 354 и 366 IgG1 человека в соответствии с EU-индексом, где аминокислотные замены представляют собой S354C и T366W; и где домен C_{H3} третьей полипептидной цепи содержит аминокислотные замены в положениях,

соответствующих положениям 349, 366, 368 и 407 IgG1 человека в соответствии с EU-индексом, где аминокислотные замены представляют собой Y349C, T366S, L368A и Y407V.

Пункт 112. Связывающий белок по пункту 105, где домен C_{H3} второй полипептидной цепи содержит аминокислотные замены в положениях, соответствующих положениям 349, 366, 368 и 407 IgG1 человека в соответствии с EU-индексом, где аминокислотные замены представляют собой Y349C, T366S, L368A и Y407V; и где домен C_{H3} третьей полипептидной цепи содержит аминокислотные замены в положениях, соответствующих положениям 354 и 366 IgG1 человека в соответствии с EU-индексом, где аминокислотные замены представляют собой S354C и T366W.

Пункт 113. Связывающий белок по любому из пунктов 105, 111 и 112, где домены C_{H3} как второй, так и третьей полипептидных цепей содержат аминокислотные замены в положениях, соответствующих положениям 428 и 434 IgG1 человека в соответствии с EU-индексом, где аминокислотные замены представляют собой M428L и N434S.

Пункт 114. Связывающий белок по пункту 104 или пункту 105, где длина по меньшей мере одного из L_1, L_2, L_3 или L_4 независимо составляет 0 аминокислот.

Пункт 115. Связывающий белок по пункту 104 или пункту 105, где длина каждого из L_1, L_2, L_3 или L_4 независимо составляет по меньшей мере одну аминокислоту.

Пункт 116. Связывающий белок по любому из пунктов 104-115, где L_1 представляет собой Gly-Gln-Pro-Lys-Ala-Ala-Pro (SEQ ID NO: 299).

Пункт 117. Связывающий белок, содержащий первую полипептидную цепь, вторую полипептидную цепь, третью полипептидную цепь и четвертую полипептидную цепь, где:

(a) первая полипептидная цепь содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 305 или аминокислотную последовательность, которая по меньшей мере на 95% идентична аминокислотной последовательности под SEQ ID NO: 305; вторая полипептидная цепь содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 304 или аминокислотную последовательность,

которая по меньшей мере на 95% идентична аминокислотной последовательности под SEQ ID NO: 304; третья полипептидная цепь содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 302 или аминокислотную последовательность, которая по меньшей мере на 95% идентична аминокислотной последовательности под SEQ ID NO: 302; и четвертая полипептидная цепь содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 303 или аминокислотную последовательность, которая по меньшей мере на 95% идентична аминокислотной последовательности под SEQ ID NO: 303;

(b) первая полипептидная цепь содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 313 или аминокислотную последовательность, которая по меньшей мере на 95% идентична аминокислотной последовательности под SEQ ID NO: 313; вторая полипептидная цепь содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 312 или аминокислотную последовательность, которая по меньшей мере на 95% идентична аминокислотной последовательности под SEQ ID NO: 312; третья полипептидная цепь содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 310 или аминокислотную последовательность, которая по меньшей мере на 95% идентична аминокислотной последовательности под SEQ ID NO: 310; и четвертая полипептидная цепь содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 311 или аминокислотную последовательность, которая по меньшей мере на 95% идентична аминокислотной последовательности под SEQ ID NO: 311;

(c) первая полипептидная цепь содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 321 или аминокислотную последовательность, которая по меньшей мере на 95% идентична аминокислотной последовательности под SEQ ID NO: 321; вторая полипептидная цепь содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 320 или аминокислотную последовательность, которая по меньшей мере на 95% идентична аминокислотной последовательности под SEQ ID NO: 320; третья полипептидная цепь содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 318 или аминокислотную последовательность, которая по меньшей мере на 95% идентична аминокислотной последовательности под SEQ ID NO: 318; и четвертая полипептидная цепь содержит аминокислотную

последовательность под SEQ ID NO: 319 или аминокислотную последовательность, которая по меньшей мере на 95% идентична аминокислотной последовательности под SEQ ID NO: 319;

(d) первая полипептидная цепь содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 329 или аминокислотную последовательность, которая по меньшей мере на 95% идентична аминокислотной последовательности под SEQ ID NO: 329; вторая полипептидная цепь содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 328 или аминокислотную последовательность, которая по меньшей мере на 95% идентична аминокислотной последовательности под SEQ ID NO: 328; третья полипептидная цепь содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 326 или аминокислотную последовательность, которая по меньшей мере на 95% идентична аминокислотной последовательности под SEQ ID NO: 326; и четвертая полипептидная цепь содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 327 или аминокислотную последовательность, которая по меньшей мере на 95% идентична аминокислотной последовательности под SEQ ID NO: 327;

(e) первая полипептидная цепь содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 337 или аминокислотную последовательность, которая по меньшей мере на 95% идентична аминокислотной последовательности под SEQ ID NO: 337; вторая полипептидная цепь содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 336 или аминокислотную последовательность, которая по меньшей мере на 95% идентична аминокислотной последовательности под SEQ ID NO: 336; третья полипептидная цепь содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 334 или аминокислотную последовательность, которая по меньшей мере на 95% идентична аминокислотной последовательности под SEQ ID NO: 334; и четвертая полипептидная цепь содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 335 или аминокислотную последовательность, которая по меньшей мере на 95% идентична аминокислотной последовательности под SEQ ID NO: 335;

(f) первая полипептидная цепь содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 345 или аминокислотную последовательность, которая по меньшей мере на 95% идентична

аминокислотной последовательности под SEQ ID NO: 345; вторая полипептидная цепь содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 344 или аминокислотную последовательность, которая по меньшей мере на 95% идентична аминокислотной последовательности под SEQ ID NO: 344; третья полипептидная цепь содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 342 или аминокислотную последовательность, которая по меньшей мере на 95% идентична аминокислотной последовательности под SEQ ID NO: 342; и четвертая полипептидная цепь содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 343 или аминокислотную последовательность, которая по меньшей мере на 95% идентична аминокислотной последовательности под SEQ ID NO: 343;

(g) первая полипептидная цепь содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 353 или аминокислотную последовательность, которая по меньшей мере на 95% идентична аминокислотной последовательности под SEQ ID NO: 353; вторая полипептидная цепь содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 352 или аминокислотную последовательность, которая по меньшей мере на 95% идентична аминокислотной последовательности под SEQ ID NO: 352; третья полипептидная цепь содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 350 или аминокислотную последовательность, которая по меньшей мере на 95% идентична аминокислотной последовательности под SEQ ID NO: 350; и четвертая полипептидная цепь содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 351 или аминокислотную последовательность, которая по меньшей мере на 95% идентична аминокислотной последовательности под SEQ ID NO: 351;

(h) первая полипептидная цепь содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 361 или аминокислотную последовательность, которая по меньшей мере на 95% идентична аминокислотной последовательности под SEQ ID NO: 361; вторая полипептидная цепь содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 360 или аминокислотную последовательность, которая по меньшей мере на 95% идентична аминокислотной последовательности под SEQ ID NO: 360; третья полипептидная цепь содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 358

или аминокислотную последовательность, которая по меньшей мере на 95% идентична аминокислотной последовательности под SEQ ID NO: 358; и четвертая полипептидная цепь содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 359 или аминокислотную последовательность, которая по меньшей мере на 95% идентична аминокислотной последовательности под SEQ ID NO: 359;

(i) первая полипептидная цепь содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 369 или аминокислотную последовательность, которая по меньшей мере на 95% идентична аминокислотной последовательности под SEQ ID NO: 369; вторая полипептидная цепь содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 368 или аминокислотную последовательность, которая по меньшей мере на 95% идентична аминокислотной последовательности под SEQ ID NO: 368; третья полипептидная цепь содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 366 или аминокислотную последовательность, которая по меньшей мере на 95% идентична аминокислотной последовательности под SEQ ID NO: 366; и четвертая полипептидная цепь содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 367 или аминокислотную последовательность, которая по меньшей мере на 95% идентична аминокислотной последовательности под SEQ ID NO: 367;

(j) первая полипептидная цепь содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 377 или аминокислотную последовательность, которая по меньшей мере на 95% идентична аминокислотной последовательности под SEQ ID NO: 377; вторая полипептидная цепь содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 376 или аминокислотную последовательность, которая по меньшей мере на 95% идентична аминокислотной последовательности под SEQ ID NO: 376; третья полипептидная цепь содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 374 или аминокислотную последовательность, которая по меньшей мере на 95% идентична аминокислотной последовательности под SEQ ID NO: 374; и четвертая полипептидная цепь содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 375 или аминокислотную последовательность, которая по меньшей мере на 95% идентична аминокислотной последовательности под SEQ ID NO: 375;

(k) первая полипептидная цепь содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 385 или аминокислотную последовательность, которая по меньшей мере на 95% идентична аминокислотной последовательности под SEQ ID NO: 385; вторая полипептидная цепь содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 384 или аминокислотную последовательность, которая по меньшей мере на 95% идентична аминокислотной последовательности под SEQ ID NO: 384; третья полипептидная цепь содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 382 или аминокислотную последовательность, которая по меньшей мере на 95% идентична аминокислотной последовательности под SEQ ID NO: 382; и четвертая полипептидная цепь содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 383 или аминокислотную последовательность, которая по меньшей мере на 95% идентична аминокислотной последовательности под SEQ ID NO: 383;

(l) первая полипептидная цепь содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 393 или аминокислотную последовательность, которая по меньшей мере на 95% идентична аминокислотной последовательности под SEQ ID NO: 393; вторая полипептидная цепь содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 392 или аминокислотную последовательность, которая по меньшей мере на 95% идентична аминокислотной последовательности под SEQ ID NO: 392; третья полипептидная цепь содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 390 или аминокислотную последовательность, которая по меньшей мере на 95% идентична аминокислотной последовательности под SEQ ID NO: 390; и четвертая полипептидная цепь содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 391 или аминокислотную последовательность, которая по меньшей мере на 95% идентична аминокислотной последовательности под SEQ ID NO: 391;

(m) первая полипептидная цепь содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 401 или аминокислотную последовательность, которая по меньшей мере на 95% идентична аминокислотной последовательности под SEQ ID NO: 401; вторая полипептидная цепь содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 400 или аминокислотную последовательность,

которая по меньшей мере на 95% идентична аминокислотной последовательности под SEQ ID NO: 400; третья полипептидная цепь содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 398 или аминокислотную последовательность, которая по меньшей мере на 95% идентична аминокислотной последовательности под SEQ ID NO: 398; и четвертая полипептидная цепь содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 399 или аминокислотную последовательность, которая по меньшей мере на 95% идентична аминокислотной последовательности под SEQ ID NO: 399;

(n) первая полипептидная цепь содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 409 или аминокислотную последовательность, которая по меньшей мере на 95% идентична аминокислотной последовательности под SEQ ID NO: 409; вторая полипептидная цепь содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 408 или аминокислотную последовательность, которая по меньшей мере на 95% идентична аминокислотной последовательности под SEQ ID NO: 408; третья полипептидная цепь содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 406 или аминокислотную последовательность, которая по меньшей мере на 95% идентична аминокислотной последовательности под SEQ ID NO: 406; и четвертая полипептидная цепь содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 407 или аминокислотную последовательность, которая по меньшей мере на 95% идентична аминокислотной последовательности под SEQ ID NO: 407;

(p) первая полипептидная цепь содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 417 или аминокислотную последовательность, которая по меньшей мере на 95% идентична аминокислотной последовательности под SEQ ID NO: 417; вторая полипептидная цепь содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 416 или аминокислотную последовательность, которая по меньшей мере на 95% идентична аминокислотной последовательности под SEQ ID NO: 416; третья полипептидная цепь содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 414 или аминокислотную последовательность, которая по меньшей мере на 95% идентична аминокислотной последовательности под SEQ ID NO: 414; и четвертая полипептидная цепь содержит аминокислотную

последовательность под SEQ ID NO: 415 или аминокислотную последовательность, которая по меньшей мере на 95% идентична аминокислотной последовательности под SEQ ID NO: 415;

(q) первая полипептидная цепь содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 425 или аминокислотную последовательность, которая по меньшей мере на 95% идентична аминокислотной последовательности под SEQ ID NO: 425; вторая полипептидная цепь содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 424 или аминокислотную последовательность, которая по меньшей мере на 95% идентична аминокислотной последовательности под SEQ ID NO: 424; третья полипептидная цепь содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 422 или аминокислотную последовательность, которая по меньшей мере на 95% идентична аминокислотной последовательности под SEQ ID NO: 422; и четвертая полипептидная цепь содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 423 или аминокислотную последовательность, которая по меньшей мере на 95% идентична аминокислотной последовательности под SEQ ID NO: 423;

(r) первая полипептидная цепь содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 433 или аминокислотную последовательность, которая по меньшей мере на 95% идентична аминокислотной последовательности под SEQ ID NO: 433; вторая полипептидная цепь содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 432 или аминокислотную последовательность, которая по меньшей мере на 95% идентична аминокислотной последовательности под SEQ ID NO: 432; третья полипептидная цепь содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 430 или аминокислотную последовательность, которая по меньшей мере на 95% идентична аминокислотной последовательности под SEQ ID NO: 430; и четвертая полипептидная цепь содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 431 или аминокислотную последовательность, которая по меньшей мере на 95% идентична аминокислотной последовательности под SEQ ID NO: 431;

(s) первая полипептидная цепь содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 441 или аминокислотную последовательность, которая по меньшей мере на 95% идентична

аминокислотной последовательности под SEQ ID NO: 441; вторая полипептидная цепь содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 440 или аминокислотную последовательность, которая по меньшей мере на 95% идентична аминокислотной последовательности под SEQ ID NO: 440; третья полипептидная цепь содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 438 или аминокислотную последовательность, которая по меньшей мере на 95% идентична аминокислотной последовательности под SEQ ID NO: 438; и четвертая полипептидная цепь содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 439 или аминокислотную последовательность, которая по меньшей мере на 95% идентична аминокислотной последовательности под SEQ ID NO: 439;

(t) первая полипептидная цепь содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 449 или аминокислотную последовательность, которая по меньшей мере на 95% идентична аминокислотной последовательности под SEQ ID NO: 449; вторая полипептидная цепь содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 448 или аминокислотную последовательность, которая по меньшей мере на 95% идентична аминокислотной последовательности под SEQ ID NO: 448; третья полипептидная цепь содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 446 или аминокислотную последовательность, которая по меньшей мере на 95% идентична аминокислотной последовательности под SEQ ID NO: 446; и четвертая полипептидная цепь содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 447 или аминокислотную последовательность, которая по меньшей мере на 95% идентична аминокислотной последовательности под SEQ ID NO: 447;

(u) первая полипептидная цепь содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 457 или аминокислотную последовательность, которая по меньшей мере на 95% идентична аминокислотной последовательности под SEQ ID NO: 457; вторая полипептидная цепь содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 456 или аминокислотную последовательность, которая по меньшей мере на 95% идентична аминокислотной последовательности под SEQ ID NO: 456; третья полипептидная цепь содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 454

или аминокислотную последовательность, которая по меньшей мере на 95% идентична аминокислотной последовательности под SEQ ID NO: 454; и четвертая полипептидная цепь содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 455 или аминокислотную последовательность, которая по меньшей мере на 95% идентична аминокислотной последовательности под SEQ ID NO: 455;

(v) первая полипептидная цепь содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 465 или аминокислотную последовательность, которая по меньшей мере на 95% идентична аминокислотной последовательности под SEQ ID NO: 465; вторая полипептидная цепь содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 464 или аминокислотную последовательность, которая по меньшей мере на 95% идентична аминокислотной последовательности под SEQ ID NO: 464; третья полипептидная цепь содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 462 или аминокислотную последовательность, которая по меньшей мере на 95% идентична аминокислотной последовательности под SEQ ID NO: 462; и четвертая полипептидная цепь содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 463 или аминокислотную последовательность, которая по меньшей мере на 95% идентична аминокислотной последовательности под SEQ ID NO: 463; или

(w) первая полипептидная цепь содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 473 или аминокислотную последовательность, которая по меньшей мере на 95% идентична аминокислотной последовательности под SEQ ID NO: 473; вторая полипептидная цепь содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 472 или аминокислотную последовательность, которая по меньшей мере на 95% идентична аминокислотной последовательности под SEQ ID NO: 472; третья полипептидная цепь содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 470 или аминокислотную последовательность, которая по меньшей мере на 95% идентична аминокислотной последовательности под SEQ ID NO: 470; и четвертая полипептидная цепь содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 471 или аминокислотную последовательность, которая по меньшей мере на 95% идентична аминокислотной последовательности под SEQ ID NO: 471.

Пункт 118. Выделенная молекула нуклеиновой кислоты, содержащая нуклеотидную последовательность, кодирующую связывающий белок по любому из пунктов 1-117.

Пункт 119. Вектор экспрессии, содержащий молекулу нуклеиновой кислоты по пункту 118.

Пункт 120. Выделенная клетка-хозяин, содержащая молекулу нуклеиновой кислоты по пункту 118.

Пункт 121. Выделенная клетка-хозяин, содержащая вектор экспрессии по пункту 119.

Пункт 122. Выделенная клетка-хозяин по пункту 120 или пункту 121, где клетка-хозяин представляет собой клетку млекопитающего или клетку насекомого.

Пункт 123. Векторная система, содержащая один или несколько векторов, кодирующих первую, вторую, третью и четвертую полипептидные цепи связывающего белка по любому из пунктов 1-117.

Пункт 124. Векторная система по пункту 123, где векторная система содержит первый вектор, кодирующий первую полипептидную цепь связывающего белка, второй вектор, кодирующий вторую полипептидную цепь связывающего белка, третий вектор, кодирующий третью полипептидную цепь связывающего белка, и четвертый вектор, кодирующий четвертую полипептидную цепь связывающего белка.

Пункт 125. Векторная система по пункту 123, где векторная система содержит первый вектор, кодирующий первую и вторую полипептидные цепи связывающего белка, и второй вектор, кодирующий третью и четвертую полипептидные цепи связывающего белка.

Пункт 126. Векторная система по любому из пунктов 123-125, где один или несколько векторов представляют собой векторы экспрессии.

Пункт 127. Выделенная клетка-хозяин, содержащая векторную систему по любому из пунктов 123-126.

Пункт 128. Выделенная клетка-хозяин по пункту 127, где клетка-хозяин представляет собой клетку млекопитающего или клетку насекомого.

Пункт 129. Способ получения связывающего белка, при этом способ предусматривает:

a) культивирование клетки-хозяина по любому из пунктов 120-122 и пунктов 127-128 в условиях, при которых клетка-хозяин экспрессирует связывающий белок; и

b) выделение связывающего белка из клетки-хозяина.

Пункт 130. Способ предупреждения и/или лечения инфекции, вызываемой HIV, у пациента, предусматривающий введение пациенту терапевтически эффективного количества по меньшей мере одного связывающего белка по любому из пунктов 1-117.

Пункт 131. Способ по пункту 130, где связывающий белок вводят совместно со стандартным средством для антиретровирусной терапии.

Пункт 132. Способ по пункту 130 или пункту 131, где введение по меньшей мере одного связывающего белка приводит к нейтрализации одного или нескольких вирионов HIV.

Пункт 133. Способ по любому из пунктов 130-132, где введение по меньшей мере одного связывающего белка приводит к устранению одной или нескольких клеток, инфицированных HIV, вызывающим латентную и/или хроническую форму инфекции, у пациента.

Пункт 134. Способ по любому из пунктов 130-133, где пациентом является человек.

Пункт 135. Связывающий белок по любому из пунктов 1-117 для предупреждения или лечения инфекции, вызываемой HIV, у пациента.

Пункт 136. Связывающий белок по пункту 135, где связывающий белок вводят совместно со стандартным средством для антиретровирусной терапии.

Пункт 137. Связывающий белок по пункту 135 или пункту 136, где связывающий белок обеспечивает нейтрализацию одного или нескольких вирионов HIV у пациента.

Пункт 138. Связывающий белок по любому из пунктов 135-137, где связывающий белок обеспечивает устранение одной или нескольких клеток, инфицированных HIV, вызывающим латентную и/или хроническую форму инфекции, у пациента.

Пункт 139. Связывающий белок по любому из пунктов 135-138,

где пациентом является человек.

ПРИМЕРЫ

Приведенные ниже примеры иллюстрируют конкретные варианты осуществления настоящего изобретения и различные варианты их применения. Они приведены только для пояснительных целей, и их не следует рассматривать как каким-либо образом ограничивающие объем настоящего изобретения.

Пример 1. Получение триспецифических связывающих белков, нацеливающихся на гликопротеин Env HIV-1

Гликопротеин оболочки HIV-1 (Env/gp160) расположен на поверхности вирусной частицы и состоит из гомотримера, содержащего три нековалентно связанных трансмембранных комплекса gp41 и gp120. Env обеспечивает возможность проникновения вируса в целевые клетки за счет связывания gp120 с основным рецептором HIV (CD4) и корецептором (CCR5 или CXCR4) с последующей индукцией слияния вируса с клеточной мембраной, которому способствуют конформационные изменения gp41, что приводит к попаданию вирусного капсида и доставке вирусного генома в клетку-хозяина. Кроме того, Env экспрессируется на поверхности инфицированных клеток.

На вирионе HIV-1 Env выступает в роли единственной мишени для нейтрализующих антител. Связывание нейтрализующих антител с Env вируса ингибирует прикрепление/проникновение вируса. Более того, связывание нейтрализующих антител с инфицированными HIV-1 экспрессирующими Env клетками приводит к их разрушению за счет антителозависимой клеточноопосредованной цитотоксичности (ADCC) и комплементзависимой цитотоксичности (CDC), что приводит к снижению резервуара латентного вируса. Таким образом, нейтрализующие антитела, нацеливающиеся на Env, представляют собой перспективную область для разработки противовирусного препарата. Однако в связи с высоким различием последовательностей и частотой мутаций вируса HIV-1, разработка нейтрализующих антител, нацеливающихся на Env, оказалась затруднительной из-за высокой вероятности того, что конкретный штамм HIV-1 либо не имеет эпитопа для любого конкретного нейтрализующего антитела, либо в штамме возникает мутация,

обеспечивающая устойчивость к антителу. Необходимо разработать стратегии для уменьшения нагрузки вирусных штаммов при разработке новых нейтрализующих антител, нацеливающихся на HIV-1. В исследованиях, описанных в данном документе, рассматривается разработка новых триспецифических связывающих белков, содержащих четыре полипептида, образующих три антигенсвязывающих участка, которые специфически связывают три различных эпитопа на гликопротеине Env HIV, и применение этих новых триспецифических связывающих белков в нейтрализации HIV-1.

Способы

Получение и очистка связывающих белков

Векторы, экспрессирующие триспецифические связывающие белки, конструировали путем вставки разработанных генов тяжелой и легкой цепей в вектор экспрессии у млекопитающих. Соответствующее спаривание тяжелой и легкой цепей возникало самопроизвольно, и образование гетеродимера обеспечивали с помощью мутаций "выступ-во-впадину", созданных с помощью генной инженерии в Fc-области.

Связывающие белки получали в клетках Expi293 путем котрансфекции четырьмя плазмидами экспрессии (Life Technologies, набор системы экспрессии Expi293™, № по кат. A14635). Связывающие белки очищали с применением двухстадийной схемы очистки. Сначала обеспечивали захват связывающих белков на смоле с белком A для аффинной хроматографии, промывали и затем элюировали в глицине при pH 3,0. Затем элюированные белки диализировали в PBS, концентрировали и фильтровали. Отфильтрованные антитела дополнительно очищали с применением колонки Superdex 200 для SEC с получением мономерных связывающих белков.

Измерения аффинности связывающих белков

Значения аффинности связывания триспецифических связывающих белков против HIV измеряли с помощью поверхностного плазмонного резонанса (SPR) с применением прибора Biacore3000 (GE Healthcare). Применяемым аналитическим буфером был HBS-EP (GE Healthcare).

Аффинность указанных белков в отношении участка связывания

MPER на белке gp41 HIV-1 измеряли с помощью анализа поверхностного плазмонного резонанса (SPR) с применением прибора Biacore следующим образом: сначала обеспечивали захват связывающих белков на чипе CM5 с антителом к Fc человека с последующим пропусканием различных концентраций (100 нМ - 6,25 нМ) MPER-связывающего пептида (ацетил-RRRNEQELLELDKWASLWNWFDITNWLWYIRRR-Ttds-Lys-(биотин)-NH_2) (SEQ ID NO: 284) с расходом 30 мкл в минуту, и связывание выявляли путем измерения ассоциации в течение 240 секунд и диссоциации в течение 300 секунд на Biacore 3000 при 25°C. Буфер HBS-EP применяли для разведения образца, а также в качестве подвижного буфера. Восстановление чипа выполняли с помощью 3 М $MgCl_2$ с расходом 30 мкл в минуту. Для анализа данных применяли программное обеспечение BIAevaluation v.4.1 (GE Healthcare). Данные аппроксимировали в целом с помощью 1:1 модели Лэнгмюра с массообменом. После подгонки кривой с помощью программного обеспечения значения скорости ассоциации и диссоциации при каждой концентрации MPER-связывающего пептида рассчитывали и использовали для получения значения аффинности связывания для каждого связывающего белка.

Аффинность указанных белков в отношении участка связывания CD4BS на белке gp120 HIV-1 измеряли с помощью SPR следующим образом: обеспечивали захват рекомбинантного белка gp120 HIV-1 (Thr27-Arg498) (HIV-1/клада B/C (CN54), ARCO Biosystems (№ по кат. GP4-V15227)) на чипе CM5 с последующим пропусканием различных концентраций (100 нМ - 6,25 нМ) связывающих белков, и связывание выявляли путем измерения ассоциации в течение 240 секунд и диссоциации в течение 300 секунд на Biacore 3000 при 25°C. Буфер HBS-EP применяли для разведения образца, а также в качестве подвижного буфера. Восстановление чипа выполняли с помощью 3 М $MgCl_2$ с расходом 30 мкл в минуту. Для анализа данных применяли программное обеспечение BIAevaluation v.4.1 (GE Healthcare). Данные аппроксимировали в целом с помощью 1:1 модели Лэнгмюра с массообменом. После подгонки кривой с помощью программного обеспечения значения скорости ассоциации и

диссоциации при каждой концентрации связывающего белка рассчитывали и использовали для получения значения аффинности связывания для каждого связывающего белка.

Анализы конформационной стабильности и агрегации

Конформационную стабильность триспецифических связывающих белков оценивали путем определения температуры плавления T_m и температуры начала агрегации (T_{agg}).

Измерения температуры плавления T_m выполняли с помощью дифференциальной сканирующей флуориметрии (DSF). Образцы разбавляли в буфере D-PBS (Invitrogen) до конечной концентрации, составляющей 0,2 мкг/мкл, в том числе 4X концентрированного раствора красителя SYPRO-Orange (Invitrogen, 5000X маточный раствор в DMSO) в D-PBS, в белых полуокаймленных 96-луночных планшетах (BIORAD). Все измерения проводили дважды с применением прибора для ПЦР в реальном времени MyiQ2 (BIORAD). Кривые, выраженные с помощью отрицательной первой производной (-d(RFU)/dT) кривых плавления, получали с помощью программного обеспечения iQ5 v2.1 (BIORAD). Затем данные экспортировали в Excel для определения T_m и графического представления.

Температуру плавления T_m и температуру начала агрегации (T_{agg}) также измеряли с помощью статического светорассеяния (SLS) с применением прибора Unit (Unchained Labs). 9 мкл каждого образца загружали неразбавленными в систему с несколькими кюветами. Затем образцы нагревали от 20°C до 95°C со скоростью нагревания 0,3°C/минута. Барицентрическое среднее (BCM) спектров флуоресценции триптофана использовали для измерения кривой плавления белка и определения значений T_m. Сигнал статического светорассеяния (SLS) при 266 нм использовали для измерения кривой агрегации и определения T_{agg}. Анализ данных выполняли с помощью программного обеспечения для анализа Unit v2.1.

Результаты

Разрабатывали новую стратегию для повышения эффективности нейтрализующих антител против HIV-1, одновременно ограничивая вероятность увеличения вирусной нагрузки из-за высокого различия последовательностей и/или частоты мутации вируса. Эта стратегия

предусматривала получение триспецифических связывающих белков, содержащих четыре полипептида, которые образуют три антигенсвязывающих участка, которые специфически связывают три различных эпитопа на гликопротеине Env HIV (**ФИГ. 1**). Каждый антигенсвязывающий участок содержал домен V_H и V_L от различных нейтрализующих антител к HIV-1, которые нацеливаются на различные эпитопы гликопротеина Env. Триспецифические связывающие белки содержали первую пару полипептидов, которые содержали два вариабельных домена, характеризующиеся перекрестной ориентацией, которые образовывали два различных антигенсвязывающих участка (называемые форматом Ig CODV), и вторую пару полипептидов, каждый из которых содержал по одному вариабельному домену, которые образовывали третий антигенсвязывающий участок (**ФИГ. 1A и 1B**).

Первая пара полипептидов (которые содержали два вариабельных домена) содержала первый полипептид, имеющий структуру V_{L2}-линкер-V_{L1}-линкер-константный домен легкой цепи иммуноглобулина, и второй полипептид, имеющий структуру V_{H1}-линкер-V_{H2}-линкер-C_{H1} иммуноглобулина, шарнир, константные домены C_{H2} и C_{H3} тяжелой цепи, приводя к образованию пары полипептидов, которые характеризовались перекрестной ориентацией, образующей два различных антигенсвязывающих участка: V_{H1}-V_{L1} и V_{H2}-V_{L2} (**ФИГ. 1C и 1D**, см. легкие и тяжелые цепи B). Вторая пара полипептидов (каждый из которых содержал один вариабельный домен) содержала первый полипептид, имеющий структуру V_{H3}-C_{H1} иммуноглобулина, шарнир, константные домены C_{H2} и C_{H3} тяжелой цепи, и второй полипептид, имеющий структуру V_{L3}-константный домен легкой цепи иммуноглобулина, приводя к образованию пары полипептидов, которые образовывали третий антигенсвязывающий участок: V_{H3}-V_{L3} (**ФИГ. 1C и 1D**, см. легкие и тяжелые цепи A). Кроме того, триспецифические связывающие белки конструировали таким образом, чтобы они содержали мутацию LS. Кроме того, триспецифические связывающие белки конструировали таким образом, что в одном связывающем белке один домен C_{H3} содержал мутацию выступа, а другой домен C_{H3} содержал мутацию впадины для облегчения гетеродимеризации тяжелых цепей (**ФИГ. 1**).

С помощью вышеописанного подхода к разработке тривалентных связывающих белков получали три триспецифических связывающих белка (связывающие белки 2, 3 и 24). Эти триспецифические связывающие белки создавали посредством привития на каркас триспецифического связывающего белка доменов V_H и V_L, выделенных из антител, нацеливающихся на три различные эпитопа на гликопротеине Env HIV-1: Ab к MPER (нацеливающееся на эпитоп MPER на gp41), Ab "b" к CD4BS (нацеливающееся на CD4-связывающий участок на gp120) и Ab "a", направленного на V1/V2 (нацеливающееся на домен V1/V2 на gp120). Связывающий белок 2 конструировали таким образом, что первая пара полипептидов (которые образовывали два антигенсвязывающих участка) нацеливалась на эпитопы MPER и V1/V2 гликопротеина Env HIV-1, и вторая пара полипептидов (которые образовывали один антигенсвязывающий участок) нацеливалась на эпитоп CD4BS гликопротеина Env HIV-1 (связывающий белок 2=MPER x V1/V2/CD4BS). Связывающий белок 3 конструировали таким образом, что первая пара полипептидов (которые образовывали два антигенсвязывающих участка) нацеливалась на эпитопы V1/V2 и MPER гликопротеина Env HIV-1, и вторая пара полипептидов (которые образовывали один антигенсвязывающий участок) нацеливалась на эпитоп CD4BS гликопротеина Env HIV-1 (связывающий белок 3=V1/V2 x MPER/CD4BS). Связывающий белок 24 конструировали таким образом, что первая пара полипептидов (которые образовывали два антигенсвязывающих участка) нацеливалась на эпитопы V1/V2 и CD4BS гликопротеина Env HIV-1, и вторая пара полипептидов (которые образовывали один антигенсвязывающий участок) нацеливалась на эпитоп MPER гликопротеина Env HIV-1 (связывающий белок 24=V1/V2 x CD4BS/MPER). Три триспецифических связывающих белка, а также их исходные антитела очищали на смоле с белком A для аффинной хроматографии (**ФИГ. 2A и 3A**) с последующим проведением эксклюзионной хроматографии (**ФИГ. 2B и 3B**) с получением мономерных белков, подходящих для дальнейшего определения характеристик. Все три триспецифических связывающих белка были стабильными и образовывали мономеры с высокой частотой.

Для исследования возможности разработки связывающих белков, нацеливающихся на два различных эпитопа белка Env HIV-1 (вместо трех), биспецифические связывающие белки разрабатывали на основе вышеупомянутого формата Ig CODV (см. WO 2012/135345) с применением двух различных доменов V_H и V_L от одних и тех же исходных антител, используемых для получения триспецифических связывающих белков. Однако биспецифические связывающие белки с этими конкретными вариабельными доменами не очищались столь же хорошо, как мономеры, и демонстрировали значительно повышенное образование агрегатов по сравнению с соответствующими триспецифическими связывающими белками (**ФИГ. 4A и 4B**).

Затем аффинность связывания очищенных триспецифических связывающих белков (и их исходных антител) измеряли в отношении эпитопов на gp41 и gp120 гликопротеина Env HIV-1. Сначала аффинность связывания в отношении gp41 измеряли для трех триспецифических связывающих белков, а также исходного антитела к MPER с помощью анализа Biacore с применением MPER-связывающего пептида (**ФИГ. 5**). Рассчитанная аффинность связывания для антитела к MPER составляла 18,7 нМ. Неожиданным образом, все три триспецифических связывающих белка имели более высокую аффинность в отношении MPER-связывающего пептида, чем исходное антитело (**таблица 3**), при этом связывающий белок 2 имел примерно в 3,1 раза более высокую аффинность, чем антитело к MPER (6,05 нМ по сравнению с 18,7 нМ соответственно).

Таблица 3. Показатели аффинности в отношении MPER-связывающего пептида

Антитело	**Аналит**	**ka (1/Мс)**	**kd (1/с)**	**Rmax (RU)**	**KA (1/M)**	**KD (M)**	**Хи2**	**MW MPER (кДа)**
Ab к MPER	Gp41-MPER JPT	5,85E+04	1,09E-03	47,5	5,35E+07	1,87E-08	0,55	5,25
Связывающий белок 2	Gp41-MPER JPT	1,15E+05	6,97E-04	29,0	1,65E+08	6,05E-09	0,27	2,29

Связывающий белок 3	Gp41-MPER JPT	4,67E+04	7,79E-04	38,5	6,00E+07	1,67E-08	0,41	5,14
Связывающий белок 24	Gp41-MPER JPT	6,28E+04	8,06E-04	35,5	7,80E+07	1,28E-08	0,48	5,24

Аналогично, аффинность связывания в отношении CD4-связывающего участка на gp120 измеряли для трех триспецифических связывающих белков, а также исходного антитела к CD4BS с помощью анализа Biacore (**ФИГ. 6**). Все три триспецифических связывающих белка имели аналогичную аффинность в отношении CD4-связывающего участка по сравнению с исходным антителом (**таблица 4**).

Таблица 4. Показатели аффинности в отношении CD4BS-связывающего участка

Антитело	**ka (1/Mc)**	**kd (1/c)**	**Rmax (RU)**	**KD (M)**	**Хи2**
Ab "b" к CD4BS	2,79E+05	2,32E-04	31,4	8,30E-10	1,17
Связывающий белок 2	2,31E+05	2,41E-04	34,0	1,04E-09	0,74
Связывающий белок 3	7,58E+04	2,75E-04	38,2	3,63E-09	0,19
Связывающий белок 24	1,46E+05	2,52E-04	41,6	1,73E-09	0,38

Таким образом, триспецифические связывающие белки были способны связывать оба из исследуемых целевых эпитопов на гликопротеине Env HIV-1 (**таблица 5**). Более того, все три триспецифических связывающих белка связывали целевые эпитопы со значениями аффинности, примерно равными или превышающими значения аффинности их исходных антител. Аффинность связывания Ab "a", направленного на V1/V2, а также связывающих участков Ab "a", направленного на V1/V2, в трех триспецифических связывающих белках 2, 3 и 24 нельзя было определить с помощью анализа Biacore, поскольку для этого требовался специфический белковый антиген gp120, который был недоступен.

Таблица 5. Краткое описание связывающих способностей

исследуемых связывающих белков

Образец	**Связывается ли с gp120?**	**Связывается ли с gp41?**
Ab к MPER	Нет	Да
Ab "b" к CD4BS	Да	Нет
Ab "a", направленное на V1/V2	Нет	Нет
Связывающий белок 2	Да	Да
Связывающий белок 3	Да	Да
Связывающий белок 24	Да	Да

Биофизические свойства исследовали для триспецифических связывающих белков и исходных антител (**таблица 6**). Все из исследуемых белков имели аналогичные значения стабильности и ограниченные способности образовывать агрегаты.

Таблица 6. Конформационная стабильность/агрегация связывающих белков

Образец	**T_m в DSF (°C)**	**T_m внутреннего AA Fluo (°C)**	**T_{agg} в SLS при 266 нм (°C)**
Ab к MPER	69/75	68	71
Ab "b" к CD4BS	69	66	68
Ab "a", направленное на V1/V2	69	64	67

Связывающий белок 2	60/70	54	58
Связывающий белок 3	57/70	55	56
Связывающий белок 24	56/71	53	54

Эти эксперименты показали, что стабильные мономерные триспецифические связывающие белки, нацеливающиеся на три различных эпитопа на гликопротеине Env HIV-1, можно конструировать и эффективно очищать. Кроме того, триспецифические связывающие белки сохраняли свою способность связывать свои целевые эпитопы, имея аналогичную или повышенную аффинность по сравнению с их родительскими антителами. Наконец, триспецифические связывающие белки имели подходящие биофизические свойства и характеризовались значительно меньшей агрегацией, чем соответствующие биспецифические связывающие белки.

Пример 2. Определение характеристик связывающих белков

С учетом успеха при разработке трех триспецифических связывающих белков с подходящими биофизическими свойствами и связывающими способностями (как описано в примере 1) разрабатывали и исследовали 21 дополнительный триспецифический белок. В экспериментах, описанных в данном документе, изучали способность 24 триспецифических связывающих белков нейтрализовать HIV-1 *in vitro* и фармакокинетические свойства ряда этих триспецифических связывающих белков *in vivo*.

Анализы нейтрализации выполняли с помощью анализа TZM-bl, в котором измеряли нейтрализацию как функцию от снижения экспрессии репортерного гена люциферазы светлячка (Luc), регулируемого Tat HIV-1, после одного цикла инфицирования Env-псевдотипированными вирусами. Анализы выполняли, как описано в Marcella Sarzotti-Kelsoe et al., J. Immunological Methods, 409:131-146 (2014). Результаты нейтрализации для различных антител показаны в **таблицах 8-10.**

Способы

Получение Env-псевдотипированных вирусов

Аналитическое количество Env-псевдотипированных вирусов получали в клетках 293T/17 путем котрансфекции двумя плазмидами: плазмидой, экспрессирующей Env, и плазмидой, экспрессирующей весь геном HIV-1, за исключением Env. С помощью котрансфекции этими плазмидами получали инфекционные псевдовирусные частицы, которые были способны доставлять ген Tat в целевые клетки, однако инфицирование этими псевдовирусами само по себе не могло привести к образованию инфекционного вирусного потомства.

Анализ нейтрализации вирусов

Нейтрализацию инфекции HIV с применением клеток TZM-b1 (также известных как клетки JC53BL-13) выполняли, как описано ранее (Marcella Sarzotti-Kelsoe et al., J. Immunological Methods, 409:131-146 (2014)). Вкратце, один цикл инфицирования с помощью Env-псевдотипированных вирионов HIV-1 осуществляли в клетках TZM-b1 (CXCR-4-положительный клон клеток HeLa). Клетки TZM-b1 конструировали с возможностью экспрессии CD4 и CCR5 и содержания интегрированных репортерных генов люциферазы светлячка и β-галактозидазы *E. coli* под контролем длинного концевого повтора HIV. Экспрессию репортерного гена индуцировали *in trans* с помощью вирусного белка Tat (доставляемого с помощью псевдотипированных вирусов) вскоре после одного цикла инфицирования. Люциферазную активность определяли количественно в виде относительных световых единиц (RLU), и она была прямо пропорциональна числу инфекционных вирусных частиц, присутствующих в исходном инокуляте, в пределах широкого диапазона значений. Нейтрализацию измеряли как функцию от снижения экспрессии Tat-регулируемого репортерного гена люциферазы светлячка (Luc) после введения различных концентраций указанных связывающих белков. Титры нейтрализации определяли в виде разведения белка, при котором RLU снижались на 80% по сравнению с контрольными лунками с вирусом после вычитания фоновых RLU. Анализ выполняли в 96-луночных планшетах с высокой пропускной способностью, и хорошо изученные эталонные штаммы использовали для однородности в исследованиях.

Фармакокинетические (PK) измерения

Самок индийских макаков-резусов с весом от 3 до 6 кг случайным образом распределяли на группы в соответствии с весом тела (две макаки на группу), и им внутривенно вводили указанную концентрацию связывающих белков. Кровь собирали у всех животных до инъекции в день 0 и через 30 минут, 6 часов, 1 день, 2 дня, 4 дня, 7 дней, 14 дней, 21 день и 28 дней после инъекции. Концентрацию в сыворотке крови каждого связывающего белка определяли количественно в плазме из собранной крови с помощью анализа ELISA на основе RSC3.

Результаты

21 дополнительный триспецифический связывающий белок, нацеливающийся на три различных эпитопа гликопротеина Env HIV-1, получали и очищали, как описано в примере 1. Этот 21 дополнительный триспецифический связывающий белок (связывающие белки 1 и 4-23) создавали посредством привития на каркас триспецифического связывающего белка доменов V_H и V_L, выделенных из антител, нацеливающихся на различные эпитопы HIV-1 на гликопротеине Env HIV-1: антител к MPER *Ab "a" к MPER* и *Ab "b" к MPER* (нацеливающихся на эпитоп MPER на gp41), антител к CD4BS *Ab "a" к CD4BS* и *Ab "b" к CD4BS* (нацеливающихся на CD4-связывающий участок на gp120), антител к V1/V2 *Ab "a", направленного на V1/V2*, и *Ab "b", направленного на V1/V2*, (нацеливающихся на домен V1/V2 на gp120), и антитела к V3 *Ab, направленного на V3* (нацеливающегося на петлю V3 на gp120) (**таблица 7**).

Таблица 7. Состав эпитоп-связывающих участков триспецифических связывающих белков

Связывающий белок	**Эпитоп-связывающий участок**
1	MPER x направленный на V1/V2/CD4BS
2	MPER x направленный на V1/V2/CD4BS
3	направленный на V1/V2 x MPER/CD4BS

4	MPER x направленный на V1/V2/CD4BS
5	MPER x направленный на V3/CD4BS
6	направленный на V1/V2 x MPER/CD4BS
7	направленный на V3 x направленный на V1/V2/CD4BS
8	MPER x направленный на V1/V2/CD4BS
9	MPER x направленный на V1/V2/CD4BS
10	направленный на V1/V2 x MPER/CD4BS
11	MPER x направленный на V1/V2/CD4BS
12	MPER x направленный на V3/CD4BS
13	MPER x направленный на V3/направленный на V1/V2
14	направленный на V1/V2 x MPER/CD4BS
15	MPER x направленный на V3/направленный на V1/V2
16	MPER x направленный на V3/CD4BS
17	направленный на V1/V2 x направленный на V3/CD4BS
18	направленный на V3 x MPER/CD4BS
19	направленный на V3 x направленный на V1/V2/MPER
20	направленный на V3 x направленный на V1/V2/CD4BS
21	MPER x CD4BS/направленный на

	V1/V2
22	CD4BS x MPER/направленный на V1/V2
23	CD4BS x направленный на V1/V2/MPER
24	направленный на V1/V2 x CD4BS/MPER

Способности к нейтрализации вирусов у пяти из триспецифических связывающих белков (и их исходных антител) при различных концентрациях исследовали в отношении панели из 208 различных Env-псевдотипированных вирусов HIV-1 (**таблица 8**). Опосредованную связывающими белками нейтрализацию изолятов псевдотипированного HIV-1 измеряли с помощью анализа репортерного гена люциферазы светлячка TZM-b1. Ингибирующую дозу каждого связывающего белка рассчитывали для каждого псевдотипированного вируса в виде разведения, которое обеспечивало 80% снижение люминесценции (IC_{80}) после инфекции. Неожиданным образом, геометрические средние IC_{80}, рассчитанные для каждого из исследуемых триспецифических связывающих белков, были ниже, чем таковые у исходных антител, что указывало на то, что эти триспецифические связывающие белки были более активными в отношении нейтрализации псевдотипированного HIV-1, чем их исходные нейтрализующие антитела.

Таблица 8. Показатели IC_{80} в анализе нейтрализации вирусов

	Связывающий белок						**Исходное антитело**				
	15	**1**	**2**	**19**	**20**	**3**	**Ab к MPER**	**Ab "a", направленное на V1/V2**	**Ab, направленное на V3**	**Ab "b" к CD4BS**	**Ab "a" к CD4BS**
Число вирусов	208	208	208	208	208	208	208	208	208	208	208
Всего по отношению к											

нейтрализованным											
IC_{80} <50 мкг/мл	190	202	206	198	206	206	203	151	113	202	183
IC_{80} <10 мкг/мл	180	199	206	180	206	206	193	149	109	200	175
IC_{80} <1,0 мкг/мл	166	169	191	145	188	186	61	133	98	184	108
IC_{80} <0,1 мкг/мл	122	109	136	80	144	123	10	99	72	79	10
IC_{80} <0,01 мкг/мл	74	7	70	22	54	47	5	24	26	6	0
% по отношению к нейтрализованным											
IC_{80} <50 мкг/мл	91	97	99	95	99	99	98	73	54	97	88
IC_{80} <10 мкг/мл	87	96	99	87	99	99	93	72	52	96	84
IC_{80} <1,0 мкг/мл	80	81	92	70	90	89	29	64	47	88	52
IC_{80} <0,1 мкг/мл	59	52	65	38	69	59	5	48	35	38	5
IC_{80} <0,01 мкг/мл	36	3	34	11	26	23	2	12	13	3	0
Медианная IC_{80}	0,033	0,088	0,026	0,164	0,029	0,045	1,69	0,037	0,054	0,149	0,780
Геометрическое среднее	0,033	0,135	0,028	0,199	0,034	0,051	1,34	0,063	0,057	0,144	0,814

Затем, способности к нейтрализации вирусов у большей панели триспецифических связывающих белков (и их исходных антител) при различных концентрациях исследовали в отношении 20 псевдотипированных вирусов, являющихся представителями 10 различных клад HIV-1 (**таблица 9**). Триспецифические связывающие белки обеспечивали устойчивую защиту от инфицирования этими 20 вирусами (**таблица 10**).

Таблица 9. 20 иллюстративных вирусов, используемых для анализа нейтрализации вирусов

Вирус	Клада
KER2008,12.SG3	A
620345.c1.SG3	AE
DJ263,8.SG3	AG
T266-60.SG3	AG
T278-50.SG3	AG
BL01.DG.SG3	B
BR07.DG.SG3	B
CNE57.SG3	B
H086,8.SG3	B
QH0692,42.SG3	B
SS1196,01.SG3	B
CNE21.SG3	BC
6471.V1.C16.SG3	C
CAP210.E8.SG3	C
DU156,12.SG3	C
DU422,01.SG3	C
TV1,29.SG3	C
ZM106,9.SG3	C
3817.v2.c59.SG3	CD
X2088.c9.SG3	G

Таблица 10. Показатели IC_{80} в анализе нейтрализации вирусов с 20 иллюстративными вирусами

		Всего по отношению к нейтрализованным		**% по отношению к нейтрализованным**			
	Число вирусов	IC_{80} <50 мкг/мл	IC_{80} <1 мкг/мл	IC_{80} <50 мкг/мл	IC_{80} <1 мкг/мл	Медианная IC_{80}	Геометрическое среднее

Связывающий белок 4	20	17	11	85	55	0,474	0,398
Связывающий белок 5	20	14	11	70	55	0,199	0,324
Связывающий белок 6	20	16	9	80	45	0,453	0,449
Связывающий белок 7	20	16	9	80	45	0,523	0,312
Связывающий белок 8	20	17	12	85	60	0,578	0,488
Связывающий белок 9	20	14	9	70	45	0,836	0,531
Связывающий белок 10	20	16	12	80	60	0,222	0,173
Связывающий белок 11	20	18	15	90	75	0,310	0,181
Связывающий белок 12	20	17	12	85	60	0,526	0,566
Связывающий белок 13	20	19	12	95	60	0,202	0,189
Связывающий белок 14	20	17	15	85	75	0,208	0,088
Связывающий белок 15	20	17	10	85	50	0,345	0,378
Связывающий белок 16	20	18	11	90	55	0,228	0,314
Связывающий белок 17	20	17	12	85	60	0,086	0,180
Связывающий белок 18	20	15	10	75	50	0,536	0,501
Связывающий белок 19	20	18	11	90	55	0,563	0,538
Связывающий белок 20	20	18	14	90	70	0,224	0,229
Связывающий белок 21	20	15	9	75	45	0,627	0,501
Связывающий белок 2	20	18	13	90	65	0,375	0,222
Связывающий белок 22	20	13	8	65	40	0,856	0,634
Связывающий белок 23	20	17	6	85	30	1,930	1,129

Связывающий белок 3	20	18	12	90	60	0,469	0,287
Связывающий белок 24	20	16	7	80	35	2,130	1,054
Ab "a" к MPER	20	16	8	80	40	1,007	0,981
Ab "b" к MPER	20	16	16	80	80	0,071	0,024
Ab "b" к CD4BS	20	15	9	75	45	0,181	0,399
Ab "a", направленное на V1/V2	20	11	9	55	45	0,060	0,094
Ab, направленное на V3	20	12	10	60	50	0,183	0,136
Ab "a" к CD4BS	20	10	1	50	5	1,530	1,811
Ab "b", направленное на V1/V2	20	9	9	45	45	0,051	0,039

Наконец, фармакокинетику (PK) подгруппы триспецифических связывающих белков и исходных антител исследовали у макаков-резусов. Вкратце, 10 или 20 мг/кг белков вводили внутривенно самкам макаков-резус, и выполняли анализы ELISA в плазме из образцов крови, взятых перед инъекцией, и в плазме из образцов крови, взятых во многие моменты времени после инъекции (до 42 дней) (**ФИГ. 7**). Все из триспецифических связывающих белков можно было выявить по меньшей мере через 14 дней после IV введения, при этом связывающий белок 1 оставался выявляемым по меньшей мере через 35 дней после инъекции, показывая, что связывающие белки были стабильными *in vivo*.

В совокупности эти данные свидетельствовали о том, что можно конструировать триспецифические связывающие белки с широким спектром нейтрализующего действия, которые нацеливаются на три различных эпитопа на гликопротеине Env HIV-1. Эти связывающие белки характеризовались аналогичной или повышенной специфической активностью/намного улучшенными нейтрализующими способностями (спектром действия) по сравнению с исходными

нейтрализующими антителами. Кроме того, эти триспецифические связывающие белки, по-видимому, хорошо переносились *in vivo*. Не ограничиваясь теорией, разработка триспецифических связывающих белков с широким спектром нейтрализующего действия, нацеливающихся на несколько эпитопов на HIV, может обеспечивать возможность для получения улучшенного противовирусного препарата по сравнению с моноспецифическими или биспецифическими антителами, поскольку вирусные частицы HIV менее вероятно будут устойчивыми ко всем трем антигенсвязывающим участкам на нейтрализующих триспецифических связывающих белках, чем к одному или двум антигенсвязывающим участкам на моноспецифических или биспецифических нейтрализующих антителах соответственно.

Пример 3. Определение характеристик активаторов Т-клеток

Как отмечено выше, Env экспрессируется на поверхности HIV-инфицированных клеток. В связи с этим Env может выступать в качестве мишени антитела для идентификации инфицированных клеток и индуцировать антителозависимую клеточноопосредованную цитотоксичность (ADCC) и комплементзависимую цитотоксичность (CDC), приводя к снижению резервуара латентного вируса. В исследованиях, описанных в данном документе, рассматривается разработка новых триспецифических связывающих белков (называемых "активаторами Т-клеток"), которые содержат три антигенсвязывающих участка, нацеливающиеся на три различных антигена (гликопротеин Env HIV-1, CD3 и CD28). Эти новые белки не только содержали антигенсвязывающие участки от нейтрализующих антител, но также способность связывать эффекторные Т-клетки, приводя их в непосредственную близость с инфицированными целевыми клетками, тем самым индуцируя лизис HIV-инфицированных клеток.

Способы

Связывающие свойства активаторов Т-клеток

Связывающие свойства активаторов Т-клеток измеряли с помощью анализа ELISA с применением конъюгированного с пероксидазой хрена антитела-зонда к Fab для выявления связывания активатора Т-клеток с поверхностью планшетов для ELISA, покрытых CD3, CD28 или стабилизированным коровым белком 3 с измененной

поверхностью (RSC3) gp120. Человеческий CD3ge-hIgG4 (KIH) (№ по кат.: 03-01-0051) от Cambridge Biologics, Массачусетс, США; человеческий CD28-hIgG4 (№ по кат.: 03-01-0303) от Cambridge Biologics, Массачусетс, США.

Анализ активации Т-клеток

Активацию CD4 и CD8 Т-клеток измеряли следующим образом: мононуклеарные клетки периферической крови (PBMC) обогащали из лейкоцитарных пленок, полученных от незараженных доноров (банк крови NIH), с применением магнитных гранул (Miltenyi Biotec). Эти клетки совместно культивировали в течение 14-16 часов с неинфицированными или с HIV-1-инфицированными клетками CEM в присутствии возрастающих концентраций связывающих белков (0,01-1,0 мкг/мл) с брефельдином А. Затем клетки окрашивали на предмет наличия поверхностной экспрессии Т-клеточных маркеров (CD3, CD4 и CD8) и маркеров активации (CD25 и CD69), с последующим внутриклеточным окрашиванием на предмет наличия цитокинов (IFN-γ, TNF-α и IL-2) с помощью антител, конъюгированных с флуоресцентной меткой (BD Biosciences, eBiosciences, Biolegend). Число CD4 и CD8 Т-клеток, экспрессирующих каждый цитокин или маркер активации, определяли с помощью прогона образцов на проточном цитометре LSRII и анализа данных с помощью программного обеспечения Flowjo (Treeestar).

Подавление уровня экспрессии CD3

Подавление уровня экспрессии CD3 после активации Т-клеток с помощью активаторов Т-клеток измеряли путем окрашивания активированных PBMC неконкурирующим мышиным антителом к CD3 человека и количественно определяли с помощью проточной цитометрии.

Анализ цитотоксичности

Цитотоксичность активаторов Т-клеток в отношении клеток CEM-BaL, ACH2 и J1.1 контролировали с помощью анализа проточной цитометрии следующим образом: латентно инфицированные клеточные линии (ACH2, J1.1, OM10) получали из программы "NIH AIDS Reagent Program". Активацию этих клеток выполняли с помощью культивирования клеток в присутствии или отсутствии TNF-α (10

нг/мл) в течение 14-16 часов. Активацию измеряли путем определения уровня экспрессии гликопротеина оболочки HIV на клеточной поверхности с помощью проточной цитометрии с применением конъюгированного с аллофикоцианином антитела к Env HIV (2G12). Клетки CEM-IIIb, ACH2, J1.1 и OM10 метили мембранным красителем PKH-26 (Sigma) и использовали в качестве целевых клеток в анализе цитотоксичности. Эти меченые целевые клетки совместно культивировали в течение 14-16 часов при соотношении E:T, составляющем 10:1, с обогащенными Т-клетками человека в качестве эффекторных клеток в присутствии возрастающих количеств связывающих белков. Степень клеточного лизиса в целевых клетках определяли путем окрашивания маркером живых/погибших клеток (Life technologies) и измерения числа погибших клеток в популяции меченых целевых клеток путем прогона образцов на проточном цитометре LSRII с последующим анализом с применением программного обеспечения Flowjo (Treestar).

Результаты

Изучали потенциал разработки активаторов Т-клеток с антигенсвязывающими участками, нацеливающимися как на поверхностные белки Т-клеток, так и на нейтрализующие эпитопы на HIV-1. Конструировали активаторы Т-клеток, которые содержали два антигенсвязывающих участка, нацеливающиеся на два различных Т-клеточных поверхностных рецептора (CD3 и CD28), и третий антигенсвязывающий участок, нацеливающийся на гликопротеин Env HIV-1 (**ФИГ. 8A и 8B**). Кроме того, активаторы Т-клеток конструировали таким образом, чтобы они содержали мутацию LS. Кроме того, активаторы Т-клеток конструировали таким образом, что в одном связывающем белке один домен C_{H3} содержал мутацию выступа, а другой домен C_{H3} содержал мутацию впадины для облегчения гетеродимеризации тяжелых цепей (**ФИГ. 8A и 8B**).

С применением этого подхода конструировали два активатора Т-клеток, которые нацеливались как на поверхностные белки Т-клеток, так и на гликопротеин Env HIV-1 (связывающий белок 32 и Ab "b" к CD3 x CD28/CD4BS). Эти два активатора Т-клеток создавали посредством привития на каркас триспецифического связывающего белка доменов V_H и V_L, выделенных из исходных

антител, нацеливающихся на поверхностные белки Т-клеток CD3 и CD28, и антитела к HIV-1 Ab "b" к CD4BS (нацеливающегося на CD4-связывающий участок на gp120). Связывающий белок 32 конструировали таким образом, что первая пара полипептидов (которые образовывали два антигенсвязывающих участка) нацеливалась на Т-клеточные поверхностные рецепторы CD28 и CD3, и вторая пара полипептидов (которые образовывали один антигенсвязывающий участок) нацеливалась на эпитоп CD4BS гликопротеина Env HIV-1 (связывающий белок 32=CD28 x CD3/CD4BS). Триспецифический связывающий белок Ab "b" к CD3 x CD28/CD4BS конструировали таким образом, что первая пара полипептидов (которые образовывали два антигенсвязывающих участка) нацеливалась на Т-клеточные поверхностные рецепторы CD3 и CD28, и вторая пара полипептидов (которые образовывали один антигенсвязывающий участок) нацеливалась на эпитоп CD4BS гликопротеина Env HIV-1 (**таблица 11**).

Таблица 11. Формат активаторов Т-клеток

Формат	**Название конструкции**	**Антиген группы 1**	**Антиген группы 2**	**Антиген группы 3**
Активаторы Т-клеток, триспецифические	Ab "b" к CD3 x CD28/CD4BS	CD4BS	CD3	CD28
Активаторы Т-клеток, триспецифические	Связывающий белок 32	CD4BS	CD28	CD3
Моноспецифический	IgG4 к CD4BS	CD4BS	CD4BS	-

Способность двух активаторов Т-клеток связываться с каждым из трех различных целевых антигенов исследовали с помощью анализа ELISA. Активаторы Т-клеток были способны связывать как CD3, так и CD28 поверхностные белки Т-клеток с помощью участков связывания антигенов CD3 и CD28, находящихся в любой ориентации, в группах биспецифических активаторов Т-клеток (т. е. CD3 x CD28 в случае Ab "b" к CD3 x CD28/CD4BS или CD28 x CD3 в случае связывающего белка 32). Оба активатора Т-клеток были также способны связываться с gp120 (как измеряли с помощью белка RSC3 HIV-1, варианта gp120 с отсутствующими вариабельными областями

V1, V2 и V3) (**ФИГ. 9**).

Затем исследовали влияние обоих активаторов Т-клеток в отношении активности Т-клеток. Инкубация активаторов Т-клеток с моноцитами показала, что активаторы Т-клеток индуцировали устойчивую активацию $CD8^+$ Т-клеток (**ФИГ. 10**). Аналогично активаторы Т-клеток были способны индуцировать значительную активацию $CD4^+$ Т-клеток на PBMC в отдельности, или PBMC, инкубированных с HIV-1-инфицированными клетками CEM-NKr либо CEM-BaL Т-клеточных линий (**ФИГ. 11**). Кроме того, оба активатора Т-клеток снижали уровень экспрессии на клеточной поверхности CD3 на активированных Т-клетках (**ФИГ. 12**).

Наконец, исследовали способность активаторов Т-клеток индуцировать лизис HIV-инфицированных клеток. Активаторы Т-клеток (и биспецифические связывающие белки положительного и отрицательного контроля, нацеливающиеся на CD3 и антиген HIV) инкубировали с HIV-1-инфицированными клетками CEM-BaL Т-клеточной линии. Инкубация активаторов Т-клеток с инфицированными клетками индуцировала устойчивый лизис клеток в пределах широкого диапазона концентраций (**ФИГ. 13A**). Аналогично, инкубация этих активаторов Т-клеток индуцировала лизис латентно инфицированных клеток ACH2 (**ФИГ. 13B**), а также клеток J1.1 Т-клеточной линии (**ФИГ. 13C**). Неожиданным образом, активаторы Т-клеток проявляли сопоставимую или лучшую цитотоксическую активность в отношении линий клеток, инфицированных HIV, вызывающим хроническую и латентную форму инфекции, по сравнению с биспецифическими связывающими белками.

В совокупности новые активаторы Т-клеток, описанные в данном документе, сохраняли способность своих родительских антител связывать свои целевые антигены на гликопротеине Env gp120 HIV-1 на HIV-инфицированных клетках, а также подверженные воздействию клеточной поверхности Т-клеточные белки CD3 и CD28. Активаторы Т-клеток индуцировали устойчивую активацию $CD4^+$ и $CD8^+$ Т-клеток и снижали уровень поверхностной экспрессии CD3. Наконец, эти активаторы Т-клеток индуцировали значительный лизис HIV-1-инфицированных Т-клеток. Не ограничиваясь теорией, эти активаторы Т-клеток могут обеспечивать новую стратегию для

противовирусных терапевтических средств за счет снижения/устранения резервуара латентного вируса посредством вовлечения Т-клеток у пациентов с инфекцией, вызываемой HIV/СПИД.

Несмотря на то, что настоящее изобретение включает различные варианты осуществления, следует понимать, что вариации и модификации будут очевидны специалистам в данной области. Таким образом, предполагается, что прилагаемая формула изобретения охватывает все такие эквивалентные вариации, которые попадают в пределы объема настоящего изобретения. Кроме того, названия разделов, используемые в данном документе, представлены лишь в целях систематизации, и их не следует рассматривать как каким-либо образом ограничивающие описываемый объект настоящего изобретения.

Каждый вариант осуществления, описанный в данном документе, можно объединять с любым другим вариантом осуществления или вариантами осуществления, если четко не указано противоположное. В частности, любой признак или вариант осуществления в качестве предпочтительного или преимущественного может быть объединен с другим признаком или признаками или вариантом осуществления или вариантами осуществления, указанными в качестве предпочтительных или преимущественных, если четко не указано противоположное.

Все источники литературы, цитируемые в настоящей заявке, явным образом включены посредством ссылки в данный документ.

ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТИ

Таблица 1. SEQ ID NO тяжелой и легкой цепи связывающих белков 1-53 и целевые антигены, на которые нацелены связывающие белки.

Связывающий белок	SEQ ID NO	Мишень
1	4, 3, 1, 2	MPER x направленный на V1/V2/CD4BS
2	12, 11, 9, 10	MPER x направленный на V1/V2/CD4BS
3	20, 19, 17, 18	направленный на V1/V2 x

		MPER/CD4BS
4	28, 27, 25, 26	MPER x направленный на V1/V2/CD4BS
5	36, 35, 33, 34	MPER x направленный на V3/CD4BS
6	44, 43, 41, 42	направленный на V1/V2 x MPER/CD4BS
7	52, 51, 49, 50	направленный на V3 x направленный на V1/V2/CD4BS
8	60, 59, 57, 58	MPER x направленный на V1/V2/CD4BS
9	68, 67, 65, 66	MPER x направленный на V1/V2/CD4BS
10	76, 75, 73, 74	направленный на V1/V2 x MPER/CD4BS
11	84, 83, 81, 82	MPER x направленный на V1/V2/CD4BS
12	92, 91, 89, 90	MPER x направленный на V3/CD4BS
13	100, 99, 97, 98	MPER x направленный на V3/направленный на V1/V2
14	108, 107, 105, 106	направленный на V1/V2 x MPER/CD4BS
15	116, 115, 113, 114	MPER x направленный на V3/направленный на V1/V2
16	124, 123, 121, 122	MPER x направленный на V3/CD4BS
17	132, 131, 129, 130	направленный на V1/V2 x направленный на V3/CD4BS
18	140, 139, 137, 138	направленный на V3 x MPER/CD4BS
19	148, 147, 145, 146	направленный на V3 x направленный на V1/V2/MPER
20	156, 155, 153, 154	направленный на V3 x направленный на V1/V2/CD4BS

21	164, 163, 161, 162	MPER x CD4BS/направленный на V1/V2
22	172, 171, 169, 170	CD4BS x MPER/направленный на V1/V2
23	180, 179, 177, 178	CD4BS x направленный на V1/V2/MPER
24	188, 187, 185, 186	направленный на V1/V2 x CD4BS/MPER
25	196, 195, 193, 194	MPER x направленный на V1/V2/CD4BS
26	204, 203, 201, 202	MPER x направленный на V1/V2/CD4BS
27	212, 211, 209, 210	MPER x направленный на V1/V2/CD4BS
28	220, 219, 217, 218	MPER x направленный на V1/V2/CD4BS
29	228, 227, 225, 226	MPER x направленный на V1/V2/CD4BS
30	235, 234, 232, 233	MPER x направленный на V1/V2/CD4BS
31	243, 242, 240, 241	MPER x направленный на V1/V2/CD4BS
32	305, 304, 302, 303	CD28 x CD3/CD4BS
33	313, 312, 310, 311	CD28 x CD3/CD4BS
34	321, 320, 318, 319	CD28 x CD3/направленный на V1/V2
35	329, 328, 326, 327	CD28 x CD3/направленный на V1/V2
36	337, 336, 334, 335	CD28 x CD3/CD4BS
37	345, 344, 342, 343	CD28 x CD3/CD4BS
38	353, 352, 350,	CD4BS x CD3/CD28

	351	
39	361, 360, 358, 359	CD4BS x CD3/CD28
40	369, 368, 366, 367	CD3 x CD4BS/CD28
41	377, 376, 374, 375	CD3 x CD4BS/CD28
42	385, 384, 382, 383	CD4BS x CD3/CD28
43	393, 392, 390, 391	CD4BS x CD3/CD28
44	401, 400, 398, 399	CD3 x CD4BS/CD28
45	409, 408, 406, 407	CD3 x CD4BS/CD28
46	417, 416, 414, 415	направленный на V1/V2 x CD3/CD28
47	425, 424, 422, 423	направленный на V1/V2 x CD3/CD28
48	433, 432, 430, 431	CD3 x направленный на V1/V2/CD28
49	441, 440, 438, 439	CD3 x направленный на V1/V2/CD28
50	449, 448, 446, 447	направленный на V1/V2 x CD3/CD28
51	457, 456, 454, 455	направленный на V1/V2 x CD3/CD28
52	465, 464, 462, 463	CD3 x направленный на V1/V2/CD28
53	473, 472, 470, 471	CD3 x направленный на V1/V2/CD28

Таблица 2. Последовательности тяжелой и легкой цепей связывающих белков. Последовательности CDR выделены жирным шрифтом и курсивом

Аминокислотные последовательности связывающего белка 1

Тяжелая цепь A	Qvqlvqsggqmkkpgesmriscrasgyefi***dctln***wirlapgkrp ewmg***wlkprggavnyarplqg***rvtmtrdvysdtaflelrsltvdd tavyfctr***gkncdynwdfeh***wgrgtpvivssastkgpsvfplaps skstsggtaalgclvkdyfpepvtvswnsgaltsgvhtfpavlqs sglyslssvvtvpssslgtqtyicnvnhkpsntkvdkkvepkscd kthtcppcpapellggpsvflfppkpkdtlmisrtpevtcvvvdv shedpevkfnwyvdgvevhnaktkpreeqynstyrvvsvltvlhq dwlngkeykckvsnkalpapiektiskakgqprepqvctlppsrd eltknqvslscavkgfypsdiavewesngqpennykttppvldsd gsfflvskltvdksrwqqgnvfscsvlhealhshytqkslslspg	**SEQ ID NO: 1**
Легкая цепь A	Eivltqspgtlslspgetaiisc***rtsqygsla***wyqqrpgqaprlv iy***sgstraa***gipdrfsgsrwgpdynltisnlesgdfgvyyc***qqye f***fgqgtkvqvdikrtvaapsvfifppsdeqlksgtasvvcllnnf ypreakvqwkvdnalqsgnsqesvteqdskdstyslsstltlska dyekhkvyacevthqglsspvtksfnrgec	**SEQ ID NO: 2**
Тяжелая цепь B	Evrlvesggglvkpggslrlscsas***gfdfdnaw***mtwvrqppgkgl ewvgr***itgpgegwsv***dyaesvkgrftisrdntkntlylemnnvrt edtgyyfcar***tgkyydfwsgyppgeeyfqd***wgqgtlvivssdkth tqvhltqsgpevrkpgtsvkvsckapgntlktydlhwvrsvpgqg lqwmgwishegdkkviverfkakvtidwdrstntaylqlsgltsg dtavyy***cakgskhrlrdyalydddgalnwavdvdylsnlefw***gqg tavtvssdkthtastkgpsvfplapsskstsggtaalgclvkdyf pepvtvswnsgaltsgvhtfpavlqssglyslssvvtvpssslgt qtyicnvnhkpsntkvdkkvepkscdkthtcppcpapellggpsv flfppkpkdtlmisrtpevtcvvvdvshedpevkfnwyvdgvevh naktkpreeqynstyrvvsvltvlhqdwlngkeykckvsnkalpa piektiskakgqprepqvytlppcrdeltknqvslwclvkgfyps diavewesngqpennykttppvldsdgsfflyskltvdksrwqqg nvfscsvlhealhshytqkslslspg	**SEQ ID NO: 3**
Легкая цепь B	Dfvltqsphslsvtpgesasisckss***hslihgdrnny***lawyvqkp grspqlliy***las***srasgvpdrfsgsgsdkdftlkisrvetedvgt yy***cmqgrespwtf***gqgtkvdikdktht aseltqdpavsvalkqtvtitc***rgdslrshyas***wyqkkpgqapvl lfy***gknnrps***gipdrfsgsasgnrasltitgaqaedeadyyc***ssr dksgsrlsv***fgggtkltvldkthtrtvaapsvfifppsdeqlksg	**SEQ ID NO: 4**

	tasvvcllnnfypreakvqwkvdnalqsgnsqesvteqdskdsty slsstltlskadyekhkvyacevthqglsspvtksfnrgec	
Нуклеотидные последовательности связывающего белка 1		
Тяжелая цепь A	caggtgcagctggtgcagtctggcggccagatgaagaaacccggc gagagcatgcggatcagctgcagagccagcggctacgagttcatc gactgcaccctgaactggatcagactggcccctggcaagcggcct gagtggatgggatggctgaagcctagaggcggagccgtgaactac gccagacctctgcagggcagagtgaccatgacccgggacgtgtac agcgataccgccttcctggaactgcggagcctgaccgtggatgat accgccgtgtacttctgcacccggggcaagaactgcgactacaac tgggacttcgagcactggggcagaggcacccctgtgatcgtgtca agcgcgtcgaccaagggccccagcgtgttccctctggcccctagc agcaagagcacatctggcggaacagccgccctgggctgcctcgtg aaggactactttcccgagcccgtgaccgtgtcctggaattctggc gccctgaccagcggcgtgcacacctttccagctgtgctgcagtcc agcggcctgtacagcctgagcagcgtcgtgacagtgcccagcagc tctctgggcacccagacctacatctgcaacgtgaaccacaagccc agcaacaccaaggtggacaagaaggtggaacccaagagctgcgac aagacccacacctgtccccttgtcctgccccgaactgctggga ggcccttccgtgttcctgttcccccaaagcccaaggacaccctg atgatcagccggacccccgaagtgacctgcgtggtggtggatgtg tcccacgaggaccctgaagtgaagttcaattggtacgtggacggc gtggaagtgcacaacgccaagaccaagccaagagaggaacagtac aacagcacctaccgggtggtgtccgtgctgaccgtgctgcaccag gactggctgaacggcaaagagtacaagtgcaaggtgtccaacaag gccctgcctgcccccatcgagaaaaccatcagcaaggccaagggc cagccccgcgaaccccaggtgtgcacactgcccccaagcagggac gagctgaccaagaaccaggtgtccctgagctgtgccgtgaaaggc ttctaccccctccgatatcgccgtggaatgggagagcaacggccag cccgagaacaactacaagaccacccccctgtgctggacagcgac ggctcattcttcctggtgtccaagctgacagtggacaagtcccgg tggcagcagggcaacgtgttcagctgctccgtgctgcacgaggcc ctgcacagccactacacccagaagtccctgagcctgagccccggc	**SEQ ID NO: 5**
Легкая цепь A	Gagatcgtgctgacacagagccctggcaccctgagcctgtctcca ggcgagacagccatcatcagctgccggacaagccagtacggcagc	**SEQ ID NO: 6**

	ctggcctggtatcagcagaggcctggacaggcccccagactcgtg atctacagcggcagcacaagagccgccggaatccccgatagattc agcggctccagatggggccctgactacaacctgaccatcagcaac ctggaaagcggcgacttcggcgtgtactactgccagcagtacgag ttcttcggccagggcaccaaggtgcaggtggacatcaagcgtacg gtggccgctcccagcgtgttcatcttcccacctagcgacgagcag ctgaagtccggcacagcctctgtcgtgtgcctgctgaacaacttc taccccgcgaggccaaagtgcagtggaaggtggacaacgccctg cagagcggcaacagccaggaaagcgtgaccgagcaggacagcaag gactccacctacagcctgagcagcaccctgacactgagcaaggcc gactacgagaagcacaaggtgtacgcctgcgaagtgacccaccag ggcctgtctagccccgtgaccaagagcttcaaccggggcgagtgt	
Тяжелая цепь B	gaggttagactggtggagtcaggaggggggcttgtgaagcccggt gggtctctccgcctgagctgttctgcctccggctttgatttcgat aacgcctggatgacctgggtcaggcagcctccaggtaagggactg gagtgggtgggaagaatcacaggtccaggcgagggctggtccgtg gactacgcggaatctgttaaagggcggtttacaatctcaagggac aataccaagaataccttgtatttggagatgaacaacgtgagaact gaagacaccggatattacttctgtgccagaacaggcaaatactac gacttctggtccggctatcccccctggcgaggaatattttcaagac tggggtcagggaacccttgttatcgtgtcctccgacaaaacccat acccaggtgcacctgacacagagcggacccgaagtgcggaagcct ggcacctctgtgaaggtgtcctgcaaggcccctggcaacaccctg aaaacctacgacctgcactgggtgcgcagcgtgccaggacaggga ctgcagtggatgggctggatcagccacgagggcgacaagaaagtg atcgtggaacggttcaaggccaaagtgaccatcgactgggacaga agcaccaacaccgcctacctgcagctgagcggcctgacctctggc gataccgccgtgtactactgcgccaagggcagcaagcaccggctg agagactacgccctgtacgacgatgacggcgccctgaactgggcc gtggatgtggactacctgagcaacctggaattctggggccagggc acagccgtgaccgtgtcatctgataagacccacaccgcttccacc aagggcccatcggtcttcccccctggcaccctcctccaagagcacc tctgggggcacagcggccctgggctgcctggtcaaggactacttc cccgaaccggtgacggtgtcgtggaactcaggcgccctgaccagc	**SEQ ID NO: 7**

	ggcgtgcacaccttcccggctgtcctacagtcctcaggactctac tccctcagcagcgtggtgaccgtgccctccagcagcttgggcacc cagacctacatctgcaacgtgaatcacaagcccagcaacaccaag gtggacaagaaagttgagcccaaatcttgtgacaaaactcacaca tgcccaccgtgcccagcacctgaactcctgggggggaccgtcagtc ttcctcttcccccccaaaacccaaggacaccctcatgatctcccgg acccctgaggtcacatgcgtggtggtggacgtgagccacgaagac cctgaggtcaagttcaactggtatgttgacggcgtggaggtgcat aatgccaagacaaagccgcgggaggagcagtacaacagcacgtac cgtgtggtcagcgtcctcaccgtcctgcaccaggactggctgaat ggcaaggagtacaagtgcaaggtctccaacaaagccctcccagcc cccatcgagaaaaccatctccaaagccaaagggcagccccgagaa ccacaggtgtacaccctgcccccatgccgggatgagctgaccaag aatcaagtcagcctgtggtgcctggtaaaaggcttctatcccagc gacatcgccgtggagtgggagagcaatgggcagccggagaacaac tacaagaccacgcctcccgtgctggactccgacggctccttcttc ctctactcaaaactcaccgtggacaagagcaggtggcagcagggg aacgtcttctcatgctccgtgctgcatgaggctctgcacagccac tacacgcagaagagcctctccctgtctccgggt	
Легкая цепь B	gacttcgtgctgacccagagccctcacagcctgagcgtgacacct ggcgagagcgccagcatcagctgcaagagcagccactccctgatc cacggcgaccggaacaactacctggcttggtacgtgcagaagccc ggcagatccccccagctgctgatctacctggccagcagcagagcc agcggcgtgcccgatagattttctggcagcggcagcgacaaggac ttcaccctgaagatcagccgggtggaaaccgaggacgtgggcacc tactactgtatgcagggcagagagagcccctggacctttggccag ggcaccaaggtggacatcaaggacaaaacccataccgcatccgaa ctgactcaggaccctgccgtctctgtggcactgaagcagactgtg actattacttgccgaggcgactcactgcggagccactacgcttcc tggtatcagaagaaacccggccaggcacctgtgctgctgttctac ggaaagaacaataggccatctggcatccccgaccgcttttctggc agtgcatcagggaaccgagccagtctgaccattaccggcgcccag gctgaggacgaagccgattactattgcagctcccgggataagagc ggctccagactgagcgtgttcggaggaggaactaaactgaccgtc ctcgataagacccatacccgtacggtggccgctcccagcgtgttc	**SEQ ID NO: 8**

	atcttcccacctagcgacgagcagctgaagtccggcacagcctct gtcgtgtgcctgctgaacaacttctacccccgcgaggccaaagtg cagtggaaggtggacaacgccctgcagagcggcaacagccaggaa agcgtgaccgagcaggacagcaaggactccacctacagcctgagc agcaccctgacactgagcaaggccgactacgagaagcacaaggtg tacgcctgcgaagtgacccaccagggcctgtctagccccgtgacc aagagcttcaaccggggcgagtgt	
Аминокислотные последовательности связывающего белка 2		
Тяжелая цепь A	Rahlvqsgtamkkpgasvrvscqts***gytftahi***lfwfrqapgrgl ewvgw***ikpqygav***nfgggfrdrvtltrdvyreiaymdirglkpdd tavyycar***drsygdsswalda***wgqgttvvvsaastkgpsvfplap sskstsggtaalgclvkdyfpepvtvswnsgaltsgvhtfpavlq ssglyslssvvtvpssslgtqtyicnvnhkpsntkvdkkvepksc dkthtcppcpapellggpsvflfppkpkdtlmisrtpevtcvvvd vshedpevkfnwyvdgvevhnaktkpreeqynstyrvvsvltvlh qdwlngkeykckvsnkalpapiektiskakgqprepqvctlppsr deltknqvslscavkgfypsdiavewesngqpennykttppvlds dgsfflvskltvdksrwqqgnvfscsvlhealhshytqkslslsp g	**SEQ ID NO: 9**
Легкая цепь A	yihvtqspsslsvsigdrvtincqts***qgvgsd***lhwyqhkpgrapk llihhtssvedgvpsrfsgsgf***hts***fnltisdlqaddiatyyc***qv*** ***lqf***fgrgsrlhikrtvaapsvfifppsdeqlksgtasvvcllnnf ypreakvqwkvdnalqsgnsqesvteqdskdstyslsstltlska dyekhkvyacevthqglsspvtksfnrgec	**SEQ ID NO: 10**
Тяжелая цепь B	Evrlvesggglvkpggslrlscsasgfdfdnawmtwvrqppgkgl ewvgritgpgegwsvdyaesvkgrftisrdntkntlylemnnvrt edtgyyfcartgkyydfwsgyppgeeyfqdwgqgtlvivssdkth tqvhltqsgpevrkpgtsvkvsckapgntlktydlhwvrsvpgqg lqwmgwishegdkkviverfkakvtidwdrstntaylqlsgltsg dtavyycakgskhrlrdyalydddgalnwavdvdylsnlefwgqg tavtvssdkthtastkgpsvfplapsskstsggtaalgclvkdyf pepvtvswnsgaltsgvhtfpavlqssglyslssvvtvpssslgt qtyicnvnhkpsntkvdkkvepkscdkthtcppcpapellggpsv flfppkpkdtlmisrtpevtcvvvdvshedpevkfnwyvdgvevh naktkpreeqynstyrvvsvltvlhqdwlngkeykckvsnkalpa	**SEQ ID NO: 11**

	piektiskakgqprepqvytlppcrdeltknqvslwclvkgfyps diavewesngqpennykttppvldsdgsfflyskltvdksrwqqg nvfscsvlhealhshytqkslslspg	
Легкая цепь B	dfvltqsphslsvtpgesasisckssshslihgdrnnylawyvqkp grspqlliylassrasgvpdrfsgsgsdkdftlkisrvetedvgt yycmqgrespwtfgqgtkvdikdkthtaseltqdpavsvalkqtv titcrgdslrshyaswyqkkpgqapvllfygknnrpsgipdrfsg sasgnrasltitgaqaedeadyycssrdksgsrlsvfgggtkltv ldkthtrtvaapsvfifppsdeqlksgtasvvcllnnfypreakv qwkvdnalqsgnsqesvteqdskdstyslsstltlskadyekhkv yacevthqglsspvtksfnrgec	**SEQ ID NO: 12**
Нуклеотидные последовательности связывающего белка 2		
Тяжелая цепь A	agagcccacctggtgcagtctggcaccgccatgaagaaaccaggc gcctctgtgcgggtgtcctgtcagacaagcggctacaccttcacc gcccacatcctgttctggttccggcaggcccctggcagaggactg gaatgggtgggatggatcaagccccagtatggcgccgtgaacttc ggcggaggcttccgggatagagtgaccctgacccgggacgtgtac cgcgagatcgcctacatggacatccggggcctgaagcccgatgac accgccgtgtactactgcgccagagacagaagctacggcgacagc agctgggctctggatgcttggggccagggcacaaccgtggtggtg tctgccgcctctacaaagggccccagcgtgttccctctggccccct agcagcaagagcacatctggcggaacagccgccctgggctgcctc gtgaaggactactttcccgagcccgtgaccgtgtcctggaattct ggcgccctgaccagcggcgtgcacacctttccagctgtgctgcag tccagcggcctgtacagcctgagcagcgtcgtgacagtgcccagc agctctctgggcacccagacctacatctgcaacgtgaaccacaag cccagcaacaccaaggtggacaagaaggtggaacccaagagctgc gacaagacccacacctgtccccttgtcctgccccgaactgctg ggaggcccttccgtgttcctgttccccccaaagcccaaggacacc ctgatgatcagccggaccccgaagtgacctgcgtggtggtggat gtgtcccacgaggaccctgaagtgaagttcaattggtacgtggac ggcgtggaagtgcacaacgccaagaccaagccaagagaggaacag tacaacagcacctaccgggtggtgtccgtgctgaccgtgctgcac caggactggctgaacggcaaagagtacaagtgcaaggtgtccaac aaggccctgcctgcccccatcgagaaaaccatcagcaaggccaag	**SEQ ID NO: 13**

	ggccagccccgcgaaccccaggtgtgcacactgcccccaagcagg gacgagctgaccaagaaccaggtgtccctgagctgtgccgtgaaa ggcttctaccctccgatatcgccgtggaatgggagagcaacggc cagcccgagaacaactacaagaccacccccctgtgctggacagc gacggctcattcttcctggtgtccaagctgacagtggacaagtcc cggtggcagcagggcaacgtgttcagctgctccgtgctgcacgag gccctgcacagccactacacccagaagtccctgagcctgagcccc ggc	
Легкая цепь A	tacatccacgtgacccagagccccagcagcctgtccgtgtccatc ggcgacagagtgaccatcaactgccagacctctcagggcgtgggc agcgacctgcactggtatcagcacaagcctggcagagcccccaag ctgctgatccaccacacaagcagcgtggaagatggcgtgcccagc agattttccggcagcggcttccacaccagcttcaacctgaccatc agcgatctgcaggccgacgacattgccacctactattgtcaggtg ctgcagttcttcggcagaggcagcagactgcacatcaagcgtacg gtggccgctcccagcgtgttcatcttcccacctagcgacgagcag ctgaagtccggcacagcctctgtcgtgtgcctgctgaacaacttc taccccgcgaggccaaagtgcagtggaaggtggacaacgccctg cagagcggcaacagccaggaaagcgtgaccgagcaggacagcaag gactccacctacagcctgagcagcaccctgacactgagcaaggcc gactacgagaagcacaaggtgtacgcctgcgaagtgacccaccag ggcctgtctagccccgtgaccaagagcttcaaccggggcgagtgt	**SEQ ID NO: 14**
Тяжелая цепь B	gaggttagactggtggagtcaggaggggggcttgtgaagcccggt gggtctctccgcctgagctgttctgcctccggctttgatttcgat aacgcctggatgacctgggtcaggcagcctccaggtaagggactg gagtgggtgggaagaatcacaggtccaggcgagggctggtccgtg gactacgcggaatctgttaaagggcggtttacaatctcaagggac aataccaagaataccttgtatttggagatgaacaacgtgagaact gaagacaccggatattacttctgtgccagaacaggcaaatactac gacttctggtccggctatccccctggcgaggaatattttcaagac tggggtcagggaacccttgttatcgtgtcctccgacaaaacccat acccaggtgcacctgacacagagcggacccgaagtgcggaagcct ggcacctctgtgaaggtgtcctgcaaggcccctggcaacaccctg aaaacctacgacctgcactgggtgcgcagcgtgccaggacaggga ctgcagtggatgggctggatcagccacgagggcgacaagaaagtg	**SEQ ID NO: 15**

	atcgtggaacggttcaaggccaaagtgaccatcgactgggacaga agcaccaacaccgcctacctgcagctgagcggcctgacctctggc gataccgccgtgtactactgcgccaagggcagcaagcaccggctg agagactacgccctgtacgacgatgacggcgccctgaactgggcc gtggatgtggactacctgagcaacctggaattctggggccagggc acagccgtgaccgtgtcatctgataagacccacaccgcttccacc aagggcccatcggtcttccccctggcaccctcctccaagagcacc tctgggggcacagcggccctgggctgcctggtcaaggactacttc cccgaaccggtgacggtgtcgtggaactcaggcgccctgaccagc ggcgtgcacaccttcccggctgtcctacagtcctcaggactctac tccctcagcagcgtggtgaccgtgccctccagcagcttgggcacc cagacctacatctgcaacgtgaatcacaagcccagcaacaccaag gtggacaagaaagttgagcccaaatcttgtgacaaaactcacaca tgcccaccgtgcccagcacctgaactcctgggggaccgtcagtc ttcctcttcccccaaaacccaaggacaccctcatgatctcccgg acccctgaggtcacatgcgtggtggtggacgtgagccacgaagac cctgaggtcaagttcaactggtatgttgacggcgtggaggtgcat aatgccaagacaaagccgcgggaggagcagtacaacagcacgtac cgtgtggtcagcgtcctcaccgtcctgcaccaggactggctgaat ggcaaggagtacaagtgcaaggtctccaacaaagccctcccagcc cccatcgagaaaaccatctccaaagccaaagggcagccccgagaa ccacaggtgtacaccctgcccccatgccgggatgagctgaccaag aatcaagtcagcctgtggtgcctggtaaaaggcttctatcccagc gacatcgccgtggagtgggagagcaatgggcagccggagaacaac tacaagaccacgcctcccgtgctggactccgacggctccttcttc ctctactcaaaactcaccgtggacaagagcaggtggcagcagggg aacgtcttctcatgctccgtgctgcatgaggctctgcacagccac tacacgcagaagagcctctccctgtctccgggt	
Легкая цепь B	gacttcgtgctgacccagagccctcacagcctgagcgtgacacct ggcgagagcgccagcatcagctgcaagagcagccactccctgatc cacggcgaccggaacaactacctggcttggtacgtgcagaagccc ggcagatccccccagctgctgatctacctggccagcagcagagcc agcggcgtgcccgatagattttctggcagcggcagcgacaaggac ttcaccctgaagatcagccgggtggaaaccgaggacgtgggcacc tactactgtatgcagggcagagagagcccctggacctttggccag	**SEQ ID NO: 16**

	ggcaccaaggtggacatcaaggacaaaacccataccgcatccgaa ctgactcaggaccctgccgtctctgtggcactgaagcagactgtg actattacttgccgaggcgactcactgcggagccactacgcttcc tggtatcagaagaaacccggccaggcacctgtgctgctgttctac ggaaagaacaataggccatctggcatccccgaccgcttttctggc agtgcatcagggaaccgagccagtctgaccattaccggcgcccag gctgaggacgaagccgattactattgcagctcccgggataagagc ggctccagactgagcgtgttcggaggaggaactaaactgaccgtc ctcgataagacccatacccgtacggtggccgctcccagcgtgttc atcttcccacctagcgacgagcagctgaagtccggcacagcctct gtcgtgtgcctgctgaacaacttctacccccgcgaggccaaagtg cagtggaaggtggacaacgccctgcagagcggcaacagccaggaa agcgtgaccgagcaggacagcaaggactccacctacagcctgagc agcaccctgacactgagcaaggccgactacgagaagcacaaggtg tacgcctgcgaagtgacccaccagggcctgtctagccccgtgacc aagagcttcaaccggggcgagtgt	
Аминокислотные последовательности связывающего белка 3		
Тяжелая цепь A	rahlvqsgtamkkpgasvrvscqtsgytftahilfwfrqapgrgl ewvgwikpqygavnfgggfrdrvtltrdvyreiaymdirglkpdd tavyycardrsygdsswaldawgqgttvvvsaastkgpsvfplap sskstsggtaalgclvkdyfpepvtvswnsgaltsgvhtfpavlq ssglyslssvvtvpssslgtqtyicnvnhkpsntkvdkkvepksc dkthtcppcpapellggpsvflfppkpkdtlmisrtpevtcvvvd vshedpevkfnwyvdgvevhnaktkpreeqynstyrvvsvltvlh qdwlngkeykckvsnkalpapiektiskakgqprepqvctlppsr deltknqvslscavkgfypsdiavewesngqpennykttppvlds dgsfflvskltvdksrwqqgnvfscsvlhealhshytqkslslsp g	**SEQ ID NO: 17**
Легкая цепь A	yihvtqspsslsvsigdrvtincqtsqgvgsdlhwyqhkpgrapk llihhtssvedgvpsrfsgsgfhtsfnltisdlqaddiatyycqv lqffgrgsrlhikrtvaapsvfifppsdeqlksgtasvvcllnnf ypreakvqwkvdnalqsgnsqesvteqdskdstyslsstltlska dyekhkvyacevthqglsspvtksfnrgec	**SEQ ID NO: 18**
Тяжелая цепь B	Qvhltqsgpevrkpgtsvkvsckapgntlktydlhwvrsvpgqgl qwmgwishegdkkviverfkakvtidwdrstntaylqlsgltsgd	**SEQ ID NO: 19**

	tavyycakgskhrlrdyalydddgalnwavdvdylsnlefwgqgt avtvssdkthtevrlvesggglvkpggslrlscsasgfdfdnawm twvrqppgkglewvgritgpgegwsvdyaesvkgrftisrdntkn tlylemnnvrtedtgyyfcartgkyydfwsgyppgeeyfqdwgqg tlvivssdkthtastkgpsvfplapsskstsggtaalgclvkdyf pepvtvswnsgaltsgvhtfpavlqssglyslssvvtvpssslgt qtyicnvnhkpsntkvdkkvepkscdkthtcppcpapellggpsv flfppkpkdtlmisrtpevtcvvvdvshedpevkfnwyvdgvevh naktkpreeqynstyrvvsvltvlhqdwlngkeykckvsnkalpa piektiskakgqprepqvytlppcrdeltknqvslwclvkgfyps diavewesngqpennykttppvldsdgsfflyskltvdksrwqqg nvfscsvlhealhshytqkslslspg	
Легкая цепь B	aseltqdpavsvalkqtvtitcrgdslrshyaswyqkkpgqapvl lfygknnrpsgipdrfsgsasgnrasltitgaqaedeadyycssr dksgsrlsvfgggtkltvldkthtdfvltqsphslsvtpgesasi scksshslihgdrnnylawyvqkpgrspqlliylassrasgvpdr fsgsgsdkdftlkisrvetedvgtyycmqgrespwtfgqgtkvdi kdkthtrtvaapsvfifppsdeqlksgtasvvcllnnfypreakv qwkvdnalqsgnsqesvteqdskdstyslsstltlskadyekhkv yacevthqglsspvtksfnrgec	**SEQ ID NO: 20**
Нуклеотидные последовательности связывающего белка 3		
Тяжелая цепь A	agagcccacctggtgcagtctggcaccgccatgaagaaaccaggc gcctctgtgcgggtgtcctgtcagacaagcggctacaccttcacc gcccacatcctgttctggttccggcaggcccctggcagaggactg gaatgggtgggatggatcaagccccagtatggcgccgtgaacttc ggcggaggcttccgggatagagtgaccctgacccgggacgtgtac cgcgagatcgcctacatggacatccggggcctgaagcccgatgac accgccgtgtactactgcgccagagacagaagctacggcgacagc agctgggctctggatgcttggggccagggcacaaccgtggtggtg tctgccgcctctacaaagggccccagcgtgttccctctggcccct agcagcaagagcacatctggcggaacagccgccctgggctgcctc gtgaaggactactttcccgagcccgtgaccgtgtcctggaattct ggcgccctgaccagcggcgtgcacacctttccagctgtgctgcag tccagcggcctgtacagcctgagcagcgtcgtgacagtgcccagc	**SEQ ID NO: 21**

	agctctctgggcacccagacctacatctgcaacgtgaaccacaag cccagcaacaccaaggtggacaagaaggtggaacccaagagctgc gacaagacccacacctgtccccttgtcctgccccgaactgctg ggaggcccttccgtgttcctgttccccccaaagcccaaggacacc ctgatgatcagccggaccccgaagtgacctgcgtggtggtggat gtgtcccacgaggaccctgaagtgaagttcaattggtacgtggac ggcgtggaagtgcacaacgccaagaccaagccaagagaggaacag tacaacagcacctaccgggtggtgtccgtgctgaccgtgctgcac caggactggctgaacggcaaagagtacaagtgcaaggtgtccaac aaggccctgcctgccccatcgagaaaaccatcagcaaggccaag ggccagccccgcgaaccccaggtgtgcacactgccccaagcagg gacgagctgaccaagaaccaggtgtccctgagctgtgccgtgaaa ggcttctacccctccgatatcgccgtggaatgggagagcaacggc cagcccgagaacaactacaagaccacccccctgtgctggacagc gacggctcattcttcctggtgtccaagctgacagtggacaagtcc cggtggcagcagggcaacgtgttcagctgctccgtgctgcacgag gccctgcacagccactacacccagaagtccctgagcctgagcccc ggc	
Легкая цепь A	tacatccacgtgacccagagccccagcagcctgtccgtgtccatc ggcgacagagtgaccatcaactgccagacctctcagggcgtgggc agcgacctgcactggtatcagcacaagcctggcagagccccaag ctgctgatccaccacacaagcagcgtggaagatggcgtgcccagc agattttccggcagcggcttccacaccagcttcaacctgaccatc agcgatctgcaggccgacgacattgccacctactattgtcaggtg ctgcagttcttcggcagaggcagcagactgcacatcaagcgtacg gtggccgctcccagcgtgttcatcttcccacctagcgacgagcag ctgaagtccggcacagcctctgtcgtgtgcctgctgaacaacttc taccccgcgaggccaaagtgcagtggaaggtggacaacgccctg cagagcggcaacagccaggaaagcgtgaccgagcaggacagcaag gactccacctacagcctgagcagcaccctgacactgagcaaggcc gactacgagaagcacaaggtgtacgcctgcgaagtgacccaccag ggcctgtctagccccgtgaccaagagcttcaaccggggcgagtgt	**SEQ ID NO: 22**
Тяжелая цепь B	caggtgcacctgacacagagcggacccgaagtgcggaagcctggc acctctgtgaaggtgtcctgcaaggcccctggcaacaccctgaaa acctacgacctgcactgggtgcgcagcgtgccaggacagggactg	**SEQ ID NO: 23**

	cagtggatgggctggatcagccacgagggcgacaagaaagtgatc gtggaacggttcaaggccaaagtgaccatcgactgggacagaagc accaacaccgcctacctgcagctgagcggcctgacctctggcgat accgccgtgtactactgcgccaagggcagcaagcaccggctgaga gactacgccctgtacgacgatgacggcgccctgaactgggccgtg gatgtggactacctgagcaacctggaattctggggccagggcaca gccgtgaccgtgtcatctgacaaaacccataccgaggttagactg gtggagtcaggaggggggcttgtgaagcccggtgggtctctccgc ctgagctgttctgcctccggctttgatttcgataacgcctggatg acctgggtcaggcagcctccaggtaagggactggagtgggtggga agaatcacaggtccaggcgagggctggtccgtggactacgcggaa tctgttaaagggcggtttacaatctcaagggacaataccaagaat accttgtatttggagatgaacaacgtgagaactgaagacaccgga tattacttctgtgccagaacaggcaaatactacgacttctggtcc ggctatccccctggcgaggaatattttcaagactggggtcaggga acccttgttatcgtgtcctccgataagacccacaccgcttccacc aagggcccatcggtcttccccctggcaccctcctccaagagcacc tctgggggcacagcggccctgggctgcctggtcaaggactacttc cccgaaccggtgacggtgtcgtggaactcaggcgccctgaccagc ggcgtgcacaccttcccggctgtcctacagtcctcaggactctac tccctcagcagcgtggtgaccgtgccctccagcagcttgggcacc cagacctacatctgcaacgtgaatcacaagcccagcaacaccaag gtggacaagaaagttgagcccaaatcttgtgacaaaactcacaca tgcccaccgtgcccagcacctgaactcctgggggggaccgtcagtc ttcctcttcccccccaaaacccaaggacaccctcatgatctcccgg acccctgaggtcacatgcgtggtggtggacgtgagccacgaagac cctgaggtcaagttcaactggtatgttgacggcgtggaggtgcat aatgccaagacaaagccgcgggaggagcagtacaacagcacgtac cgtgtggtcagcgtcctcaccgtcctgcaccaggactggctgaat ggcaaggagtacaagtgcaaggtctccaacaaagccctcccagcc cccatcgagaaaaccatctccaaagccaaagggcagccccgagaa ccacaggtgtacaccctgcccccatgccgggatgagctgaccaag aatcaagtcagcctgtggtgcctggtaaaaggcttctatcccagc gacatcgccgtggagtgggagagcaatgggcagccggagaacaac tacaagaccacgcctcccgtgctggactccgacggctccttcttc	

	ctctactcaaaactcaccgtggacaagagcaggtggcagcagggg aacgtcttctcatgctccgtgctgcatgaggctctgcacagccac tacacgcagaagagcctctccctgtctccgggt	
Легкая цепь B	gcatccgaactgactcaggaccctgccgtctctgtggcactgaag cagactgtgactattacttgccgaggcgactcactgcggagccac tacgcttcctggtatcagaagaaacccggccaggcacctgtgctg ctgttctacggaaagaacaataggccatctggcatccccgaccgc ttttctggcagtgcatcagggaaccgagccagtctgaccattacc ggcgcccaggctgaggacgaagccgattactattgcagctcccgg gataagagcggctccagactgagcgtgttcggaggaggaactaaa ctgaccgtcctcgacaaaacccataccgacttcgtgctgacccag agccctcacagcctgagcgtgacacctggcgagagcgccagcatc agctgcaagagcagccactccctgatccacggcgaccggaacaac tacctggcttggtacgtgcagaagcccggcagatccccccagctg ctgatctacctggccagcagcagagccagcggcgtgcccgataga ttttctggcagcggcagcgacaaggacttcaccctgaagatcagc cgggtggaaaccgaggacgtgggcacctactactgtatgcagggc agagagagcccctggacctttggccagggcaccaaggtggacatc aaggataagacccatacccgtacggtggccgctcccagcgtgttc atcttcccacctagcgacgagcagctgaagtccggcacagcctct gtcgtgtgcctgctgaacaacttctaccccgcgaggccaaagtg cagtggaaggtggacaacgccctgcagagcggcaacagccaggaa agcgtgaccgagcaggacagcaaggactccacctacagcctgagc agcaccctgacactgagcaaggccgactacgagaagcacaaggtg tacgcctgcgaagtgacccaccagggcctgtctagccccgtgacc aagagcttcaaccggggcgagtgt	**SEQ ID NO: 24**
Аминокислотные последовательности связывающего белка 4		
Тяжелая цепь A	qvqlvqsggqmkkpgesmriscrasgyefidctlnwirlapgkrp ewmgwlkprggavnyarplqgrvtmtrdvysdtaflelrsltvdd tavyfctrgkncdynwdfehwgrgtpvivssastkgpsvfplaps skstsggtaalgclvkdyfpepvtvswnsgaltsgvhtfpavlqs sglyslssvvtvpssslgtqtyicnvnhkpsntkvdkkvepkscd kthtcppcpapellggpsvflfppkpkdtlmisrtpevtcvvvdv shedpevkfnwyvdgvevhnaktkpreeqynstyrvvsvltvlhq dwlngkeykckvsnkalpapiektiskakgqprepqvctlppsrd	**SEQ ID NO: 25**

	eltknqvslscavkgfypsdiavewesngqpennykttppvldsd gsfflvskltvdksrwqqgnvfscsvmhealhnhytqkslslspg	
Легкая цепь A	Eivltqspgtlslspgetaiiscrtsqygslawyqqrpgqaprlv iysgstraagipdrfsgsrwgpdynltisnlesgdfgvyycqqye ffgqgtkvqvdikrtvaapsvfifppsdeqlksgtasvvcllnnf ypreakvqwkvdnalqsgnsqesvteqdskdstyslsstltlska dyekhkvyacevthqglsspvtksfnrgec	**SEQ ID NO: 26**
Тяжелая цепь B	evrlvesggglvkpggslrlscsasgfdfdnawmtwvrqppgkgl ewvgritgpgegwsvdyaesvkgrftisrdntkntlylemnnvrt edtgyyfcartgkyydfwwgyppgeeyfqdwgqgtlvivssdkth tqvhltqsgpevrkpgtsvkvsckapgntlktydlhwvrsvpgqg lqwmgwishegdkkviverfkakvtidwdrstntaylqlsgltsg dtavyycakgskhrlrdyalydddgalnwavdvdylsnlefwgqg tavtvssdkthtastkgpsvfplapsskstsggtaalgclvkdyf pepvtvswnsgaltsgvhtfpavlqssglyslssvvtvpssslgt qtyicnvnhkpsntkvdkkvepkscdkthtcppcpapellggpsv flfppkpkdtlmisrtpevtcvvvdvshedpevkfnwyvdgvevh naktkpreeqynstyrvvsvltvlhqdwlngkeykckvsnkalpa piektiskakgqprepqvytlppcrdeltknqvslwclvkgfyps diavewesngqpennykttppvldsdgsfflyskltvdksrwqqg nvfscsvmhealhnhytqkslslspg	**SEQ ID NO: 27**
Легкая цепь B	dfvltqsphslsvtpgesasisckssshslihgdrnnylawyvqkp grspqlliylassrasgvpdrfsgsgsdkdftlkisrvetedvgt yycmqgrespwtfgqgtkvdikdkthtaseltqdpavsvalkqtv titcrgdslrshyaswyqkkpgqapvllfygknnrpsgipdrfsg sasgnrasltitgaqaedeadyycssrdksgsrlsvfgggtkltv ldkthtrtvaapsvfifppsdeqlksgtasvvcllnnfypreakv qwkvdnalqsgnsqesvteqdskdstyslsstltlskadyekhkv yacevthqglsspvtksfnrgec	**SEQ ID NO: 28**
Нуклеотидные последовательности связывающего белка 4		
Тяжелая цепь A	caggtgcagctggtgcagtctggcggccagatgaagaaacccggc gagagcatgcggatcagctgcagagccagcggctacgagttcatc gactgcaccctgaactggatcagactggcccctggcaagcggcct gagtggatgggatggctgaagcctagaggcggagccgtgaactac gccagacctctgcagggcagagtgaccatgacccgggacgtgtac	**SEQ ID NO: 29**

	agcgataccgccttcctggaactgcggagcctgaccgtggatgat accgccgtgtacttctgcacccggggcaagaactgcgactacaac tgggacttcgagcactggggcagaggcacccctgtgatcgtgtca agcgcgtcgaccaagggccccagcgtgttccctctggcccctagc agcaagagcacatctggcggaacagccgccctgggctgcctcgtg aaggactactttcccgagcccgtgaccgtgtcctggaattctggc gccctgaccagcggcgtgcacacctttccagctgtgctgcagtcc agcggcctgtacagcctgagcagcgtcgtgacagtgcccagcagc tctctgggcacccagacctacatctgcaacgtgaaccacaagccc agcaacaccaaggtggacaagaaggtggaacccaagagctgcgac aagacccacacctgtccccttgtcctgccccgaactgctggga ggcccttccgtgttcctgttcccccaaagcccaaggacaccctg atgatcagccggaccccgaagtgacctgcgtggtggtggatgtg tcccacgaggaccctgaagtgaagttcaattggtacgtggacggc gtggaagtgcacaacgccaagaccaagccaagagaggaacagtac aacagcacctaccgggtggtgtccgtgctgaccgtgctgcaccag gactggctgaacggcaaagagtacaagtgcaaggtgtccaacaag gccctgcctgcccccatcgagaaaaccatcagcaaggccaagggc cagccccgcgaaccccaggtgtgcacactgcccccaagcagggac gagctgaccaagaaccaggtgtccctgagctgtgccgtgaaaggc ttctacccctccgatatcgccgtggaatgggagagcaacggccag cccgagaacaactacaagaccacccccctgtgctggacagcgac ggctcattcttcctggtgtccaagctgacagtggacaagtcccgg tggcagcagggcaacgtgttcagctgctccgtgatgcacgaggcc ctgcacaaccactacacccagaagtccctgagcctgagccccggc	
Легкая цепь A	Gagatcgtgctgacacagagccctggcaccctgagcctgtctcca ggcgagacagccatcatcagctgccggacaagccagtacggcagc ctggcctggtatcagcagaggcctggacaggcccccagactcgtg atctacagcggcagcacaagagccgccggaatccccgatagattc agcggctccagatggggccctgactacaacctgaccatcagcaac ctggaaagcggcgacttcggcgtgtactactgccagcagtacgag ttcttcggccagggcaccaaggtgcaggtggacatcaagcgtacg gtggccgctcccagcgtgttcatcttcccacctagcgacgagcag ctgaagtccggcacagcctctgtcgtgtgcctgctgaacaacttc tacccccgcgaggccaaagtgcagtggaaggtggacaacgccctg	**SEQ ID NO: 30**

	cagagcggcaacagccaggaaagcgtgaccgagcaggacagcaag gactccacctacagcctgagcagcaccctgacactgagcaaggcc gactacgagaagcacaaggtgtacgcctgcgaagtgacccaccag ggcctgtctagccccgtgaccaagagcttcaaccggggcgagtgt	
Тяжелая цепь B	gaggttagactggtggagtcaggaggggggcttgtgaagcccggt gggtctctccgcctgagctgttctgcctccggctttgatttcgat aacgcctggatgacctgggtcaggcagcctccaggtaagggactg gagtgggtgggaagaatcacaggtccaggcgagggctggtccgtg gactacgcggaatctgttaaagggcggtttacaatctcaagggac aataccaagaataccttgtatttggagatgaacaacgtgagaact gaagacaccggatattacttctgtgccagaacaggcaaatactac gacttctggtggggctatccccctggcgaggaatattttcaagac tggggtcagggaacccttgttatcgtgtcctccgacaaaacccat acccaggtgcacctgacacagagcggacccgaagtgcggaagcct ggcacctctgtgaaggtgtcctgcaaggcccctggcaacaccctg aaaacctacgacctgcactgggtgcgcagcgtgccaggacaggga ctgcagtggatgggctggatcagccacgagggcgacaagaaagtg atcgtggaacggttcaaggccaaagtgaccatcgactgggacaga agcaccaacaccgcctacctgcagctgagcggcctgacctctggc gataccgccgtgtactactgcgccaagggcagcaagcaccggctg agagactacgccctgtacgacgatgacggcgccctgaactgggcc gtggatgtggactacctgagcaacctggaattctggggccagggc acagccgtgaccgtgtcatctgataagacccacaccgcttccacc aagggcccatcggtcttcccccctggcaccctcctccaagagcacc tctgggggcacagcggccctgggctgcctggtcaaggactacttc cccgaaccggtgacggtgtcgtggaactcaggcgccctgaccagc ggcgtgcacaccttcccggctgtcctacagtcctcaggactctac tccctcagcagcgtggtgaccgtgccctccagcagcttgggcacc cagacctacatctgcaacgtgaatcacaagcccagcaacaccaag gtggacaagaaagttgagcccaaatcttgtgacaaaactcacaca tgcccaccgtgcccagcacctgaactcctgggggggaccgtcagtc ttcctcttcccccaaaacccaaggacaccctcatgatctcccgg acccctgaggtcacatgcgtggtggtggacgtgagccacgaagac cctgaggtcaagttcaactggtatgttgacggcgtggaggtgcat aatgccaagacaaagccgcgggaggagcagtacaacagcacgtac	**SEQ ID NO: 31**

	cgtgtggtcagcgtcctcaccgtcctgcaccaggactggctgaat ggcaaggagtacaagtgcaaggtctccaacaaagccctcccagcc cccatcgagaaaaccatctccaaagccaaagggcagccccgagaa ccacaggtgtacaccctgcccccatgccgggatgagctgaccaag aatcaagtcagcctgtggtgcctggtaaaaggcttctatcccagc gacatcgccgtggagtgggagagcaatgggcagccggagaacaac tacaagaccacgcctcccgtgctggactccgacggctccttcttc ctctactcaaaactcaccgtggacaagagcaggtggcagcagggg aacgtcttctcatgctccgtgctgcatgaggctctgcacagccac tacacgcagaagagcctctccctgtctccgggt	
Легкая цепь B	gacttcgtgctgacccagagccctcacagcctgagcgtgacacct ggcgagagcgccagcatcagctgcaagagcagccactccctgatc cacggcgaccggaacaactacctggcttggtacgtgcagaagccc ggcagatccccccagctgctgatctacctggccagcagcagagcc agcggcgtgcccgatagattttctggcagcggcagcgacaaggac ttcaccctgaagatcagccgggtggaaaccgaggacgtgggcacc tactactgtatgcagggcagagagagcccctggacctttggccag ggcaccaaggtggacatcaaggacaaaacccataccgcatccgaa ctgactcaggaccctgccgtctctgtggcactgaagcagactgtg actattacttgccgaggcgactcactgcggagccactacgcttcc tggtatcagaagaaacccggccaggcacctgtgctgctgttctac ggaaagaacaataggccatctggcatccccgaccgcttttctggc agtgcatcagggaaccgagccagtctgaccattaccggcgcccag gctgaggacgaagccgattactattgcagctcccgggataagagc ggctccagactgagcgtgttcggaggaggaactaaactgaccgtc ctcgataagacccatacccgtacggtggccgctcccagcgtgttc atcttcccacctagcgacgagcagctgaagtccggcacagcctct gtcgtgtgcctgctgaacaacttctacccccgcgaggccaaagtg cagtggaaggtggacaacgccctgcagagcggcaacagccaggaa agcgtgaccgagcaggacagcaaggactccacctacagcctgagc agcaccctgacactgagcaaggccgactacgagaagcacaaggtg tacgcctgcgaagtgacccaccagggcctgtctagccccgtgacc aagagcttcaaccggggcgagtgt	**SEQ ID NO: 32**
Аминокислотные последовательности связывающего белка 5		
Тяжелая	Qvqlvqsggqmkkpgesmriscrasgyefidctlnwirlapgkrp	**SEQ ID**

цепь A	ewmgwlkprggavnyarplqgrvtmtrdvysdtaflelrsltvdd tavyfctrgkncdynwdfehwgrgtpvivssastkgpsvfplaps skstsggtaalgclvkdyfpepvtvswnsgaltsgvhtfpavlqs sglyslssvvtvpssslgtqtyicnvnhkpsntkvdkkvepkscd kthtcppcpapellggpsvflfppkpkdtlmisrtpevtcvvvdv shedpevkfnwyvdgvevhnaktkpreeqynstyrvvsvltvlhq dwlngkeykckvsnkalpapiektiskakgqprepqvctlppsrd eltknqvslscavkgfypsdiavewesngqpennykttppvldsd gsfflvskltvdksrwqqgnvfscsvmhealhnhytqkslslspg	NO: 33
Легкая цепь A	Eivltqspgtlslspgetaiiscrtsqygslawyqqrpgqaprlv iysgstraagipdrfsgsrwgpdynltisnlesgdfgvyycqqye ffgqgtkvqvdikrtvaapsvfifppsdeqlksgtasvvcllnnf ypreakvqwkvdnalqsgnsqesvteqdskdstyslsstltlska dyekhkvyacevthqglsspvtksfnrgec	SEQ ID NO: 34
Тяжелая цепь B	Evrlvesggglvkpggslrlscsasgfdfdnawmtwvrqppgkgl ewvgritgpgegwsvdyaesvkgrftisrdntkntlylemnnvrt edtgyyfcartgkyydfwwgyppgeeyfqdwgqgtlvivssdkth tqmqlqesgpglvkpsetlsltcsvsgasisdsywswirrspgkg lewigyvhksgdtnyspslksrvnlsldtsknqvslslvaataad sgkyycartlhgrriygivafnewftyfymdvwgngtqvtvssdk thtastkgpsvfplapsskstsggtaalgclvkdyfpepvtvswn sgaltsgvhtfpavlqssglyslssvvtvpssslgtqtyicnvnh kpsntkvdkkvepkscdkthtcppcpapellggpsvflfppkpkd tlmisrtpevtcvvvdvshedpevkfnwyvdgvevhnaktkpree qynstyrvvsvltvlhqdwlngkeykckvsnkalpapiektiska kgqprepqvytlppcrdeltknqvslwclvkgfypsdiavewesn gqpennykttppvldsdgsfflyskltvdksrwqqgnvfscsvmh ealhnhytqkslslspg	SEQ ID NO: 35
Легкая цепь B	Sdisvapgetariscgekslgsravqwyqhragqapsliiynnqd rpsgiperfsgspdspfgttatltitsveagdeadyychiwdsrv ptkwvfgggttltvldkthtaseltqdpavsvalkqtvtitcrgd slrshyaswyqkkpgqapvllfygknnrpsgipdrfsgsasgnra sltitgaqaedeadyycssrdksgsrlsvfgggtkltvldkthtr tvaapsvfifppsdeqlksgtasvvcllnnfypreakvqwkvdna lqsgnsqesvteqdskdstyslsstltlskadyekhkvyacevth	SEQ ID NO: 36

	qglsspvtksfnrgec	
Нуклеотидные последовательности связывающего белка 5		
Тяжелая цепь A	Caggtgcagctggtgcagtctggcggccagatgaagaaacccggc gagagcatgcggatcagctgcagagccagcggctacgagttcatc gactgcaccctgaactggatcagactggcccctggcaagcggcct gagtggatgggatggctgaagcctagaggcggagccgtgaactac gccagacctctgcagggcagagtgaccatgacccgggacgtgtac agcgataccgccttcctggaactgcggagcctgaccgtggatgat accgccgtgtacttctgcacccggggcaagaactgcgactacaac tgggacttcgagcactggggcagaggcacccctgtgatcgtgtca agc gcgtcgaccaagggccccagcgtgttccctctggcccctagcagc aagagcacatctggcggaacagccgccctgggctgcctcgtgaag gactactttcccgagcccgtgaccgtgtcctggaattctggcgcc ctgaccagcggcgtgcacacctttccagctgtgctgcagtccagc ggcctgtacagcctgagcagcgtcgtgacagtgcccagcagctct ctgggcacccagacctacatctgcaacgtgaaccacaagcccagc aacaccaaggtggacaagaaggtggaacccaagagctgcgacaag acccacacctgtccccccttgtcctgcccccgaactgctgggaggc ccttccgtgttcctgttcccccccaaagcccaaggacaccctgatg atcagccggacccccgaagtgacctgcgtggtggtggatgtgtcc cacgaggaccctgaagtgaagttcaattggtacgtggacggcgtg gaagtgcacaacgccaagaccaagccaagagaggaacagtacaac agcacctaccgggtggtgtccgtgctgaccgtgctgcaccaggac tggctgaacggcaaagagtacaagtgcaaggtgtccaacaaggcc ctgcctgcccccatcgagaaaaccatcagcaaggccaagggccag ccccgcgaaccccaggtgtgcacactgcccccaagcagggacgag ctgaccaagaaccaggtgtccctgagctgtgccgtgaaaggcttc taccccctccgatatcgccgtggaatgggagagcaacggccagccc gagaacaactacaagaccacccccccctgtgctggacagcgacggc tcattcttcctggtgtccaagctgacagtggacaagtcccggtgg	**SEQ ID NO: 37**

	cagcagggcaacgtgttcagctgctccgtgatgcacgaggccctg cacaaccactacacccagaagtccctgagcctgagccccggc	
Легкая цепь A	Gagatcgtgctgacacagagccctggcaccctgagcctgtctcca ggcgagacagccatcatcagctgccggacaagccagtacggcagc ctggcctggtatcagcagaggcctggacaggcccccagactcgtg atctacagcggcagcacaagagccgccggaatccccgatagattc agcggctccagatggggccctgactacaacctgaccatcagcaac ctggaaagcggcgacttcggcgtgtactactgccagcagtacgag ttcttcggccagggcaccaaggtgcaggtggacatcaagcgtacg gtggccgctcccagcgtgttcatcttcccacctagcgacgagcag ctgaagtccggcacagcctctgtcgtgtgcctgctgaacaacttc taccccgcgaggccaaagtgcagtggaaggtggacaacgccctg cagagcggcaacagccaggaaagcgtgaccgagcaggacagcaag gactccacctacagcctgagcagcaccctgacactgagcaaggcc gactacgagaagcacaaggtgtacgcctgcgaagtgacccaccag ggcctgtctagccccgtgaccaagagcttcaaccggggcgagtgt	**SEQ ID NO: 38**
Тяжелая цепь B	gaggttagactggtggagtcaggaggggggcttgtgaagcccggt gggtctctccgcctgagctgttctgcctccggctttgatttcgat aacgcctggatgacctgggtcaggcagcctccaggtaagggactg gagtgggtgggaagaatcacaggtccaggcgagggctggtccgtg gactacgcggaatctgttaaagggcggtttacaatctcaagggac aataccaagaataccttgtatttggagatgaacaacgtgagaact gaagacaccggatattacttctgtgccagaacaggcaaatactac gacttctggtggggctatccccctggcgaggaatattttcaagac tggggtcagggaacccttgttatcgtgtcctccgacaaaacccat acccagatgcagctgcaggagagcggccctggactcgtgaagccc agcgagaccctgagcctgacatgcagcgtgagcggcgccagcatc agcgacagctactggagctggatcaggaggagccctggcaagggc ctggagtggatcggctacgtgcacaagagcggcgacaccaactac agcccctccctgaagtccagggtgaacctgtccctggacaccagc aagaaccaggtgagcctgtccctggtggctgccacagctgctgac agcggcaagtactactgtgccaggaccctgcacggcaggaggatc tacggcatcgtggccttcaacgagtggttcacctacttctacatg gacgtgtggggcaacggcacccaggtgaccgtgagctccgataag acccacaccgcttccaccaagggcccatcggtcttccccctggca	**SEQ ID NO: 39**

	ccctcctccaagagcacctctgggggcacagcggccctgggctgc ctggtcaaggactacttccccgaaccggtgacggtgtcgtggaac tcaggcgccctgaccagcggcgtgcacaccttcccggctgtccta cagtcctcaggactctactccctcagcagcgtggtgaccgtgccc tccagcagcttgggcacccagacctacatctgcaacgtgaatcac aagcccagcaacaccaaggtggacaagaaagttgagcccaaatct tgtgacaaaactcacacatgcccaccgtgcccagcacctgaactc ctgggggaccgtcagtcttcctcttcccccaaaacccaaggac accctcatgatctcccggaccctgaggtcacatgcgtggtggtg gacgtgagccacgaagaccctgaggtcaagttcaactggtatgtt gacggcgtggaggtgcataatgccaagacaaagccgcgggaggag cagtacaacagcacgtaccgtgtggtcagcgtcctcaccgtcctg caccaggactggctgaatggcaaggagtacaagtgcaaggtctcc aacaaagccctcccagccccatcgagaaaaccatctccaaagcc aaagggcagccccgagaaccacaggtgtacaccctgcccccatgc cgggatgagctgaccaagaatcaagtcagcctgtggtgcctggta aaaggcttctatcccagcgacatcgccgtggagtgggagagcaat gggcagccggagaacaactacaagaccacgcctcccgtgctggac tccgacggctccttcttcctctactcaaaactcaccgtggacaag agcaggtggcagcaggggaacgtcttctcatgctccgtgatgcat gaggctctgcacaaccactacacgcagaagagcctctccctgtct ccgggt	
Легкая цепь B	tccgacatcagcgtggcccccggagagacagccaggatctcctgc ggcgagaagagcctgggaagcagggctgtgcagtggtaccaacac agggccggacaggctcccagcctgatcatctacaacaaccaggac aggcccagcggcatccctgagaggttcagcggaagccccgacagc cccttcggaaccacagccaccctgaccatcacaagcgtggaagcc ggcgacgaggccgactactactgccacatctgggacagcagggtg cccaccaagtgggtgtttggcggcggcaccaccctgaccgtgctg gacaaaacccataccgcatccgaactgactcaggaccctgccgtc tctgtggcactgaagcagactgtgactattacttgccgaggcgac tcactgcggagccactacgcttcctggtatcagaagaaacccggc caggcacctgtgctgctgttctacggaaagaacaataggccatct ggcatccccgaccgcttttctggcagtgcatcagggaaccgagcc agtctgaccattaccggcgcccaggctgaggacgaagccgattac	**SEQ ID NO: 40**

	tattgcagctcccgggataagagcggctccagactgagcgtgttc ggaggaggaactaaactgaccgtcctcgataagacccatacccgt acggtggccgctcccagcgtgttcatcttcccacctagcgacgag cagctgaagtccggcacagcctctgtcgtgtgcctgctgaacaac ttctacccccgcgaggccaaagtgcagtggaaggtggacaacgcc ctgcagagcggcaacagccaggaaagcgtgaccgagcaggacagc aaggactccacctacagcctgagcagcaccctgacactgagcaag gccgactacgagaagcacaaggtgtacgcctgcgaagtgacccac cagggcctgtctagccccgtgaccaagagcttcaaccggggcgag tgt	
Аминокислотные последовательности связывающего белка 6		
Тяжелая цепь A	Qvqlvqsggqmkkpgesmriscrasgyefidctlnwirlapgkrp ewmgwlkprggavnyarplqgrvtmtrdvysdtaflelrsltvdd tavyfctrgkncdynwdfehwgrgtpvivssastkgpsvfplaps skstsggtaalgclvkdyfpepvtvswnsgaltsgvhtfpavlqs sglyslssvvtvpssslgtqtyicnvnhkpsntkvdkkvepkscd kthtcppcpapellggpsvflfppkpkdtlmisrtpevtcvvvdv shedpevkfnwyvdgvevhnaktkpreeqynstyrvvsvltvlhq dwlngkeykckvsnkalpapiektiskakgqprepqvctlppsrd eltknqvslscavkgfypsdiavewesngqpennykttppvldsd gsfflvskltvdksrwqqgnvfscsvmhealhnhytqkslslspg	**SEQ ID NO: 41**
Легкая цепь A	Eivltqspgtlslspgetaiiscrtsqygslawyqqrpgqaprlv iysgstraagipdrfsgsrwgpdynltisnlesgdfgvyycqqye ffgqgtkvqvdikrtvaapsvfifppsdeqlksgtasvvcllnnf ypreakvqwkvdnalqsgnsqesvteqdskdstyslsstltlska dyekhkvyacevthqglsspvtksfnrgec	**SEQ ID NO: 42**
Тяжелая цепь B	Qvhltqsgpevrkpgtsvkvsckapgntlktydlhwvrsvpgqgl qwmgwishegdkkviverfkakvtidwdrstntaylqlsgltsgd tavyycakgskhrlrdyalydddgalnwavdvdylsnlefwgqgt avtvssdkthtevrlvesggglvkpggslrlscsasgfdfdnawm twvrqppgkglewvgritgpgegwsvdyaesvkgrftisrdntkn tlylemnnvrtedtgyyfcartgkyydfwwgyppgeeyfqdwgqg tlvivssdkthtastkgpsvfplapsskstsggtaalgclvkdyf pepvtvswnsgaltsgvhtfpavlqssglyslssvvtvpssslgt qtyicnvnhkpsntkvdkkvepkscdkthtcppcpapellggpsv	**SEQ ID NO: 43**

	flfppkpkdtlmisrtpevtcvvvdvshedpevkfnwyvdgvevh naktkpreeqynstyrvvsvltvlhqdwlngkeykckvsnkalpa piektiskakgqprepqvytlppcrdeltknqvslwclvkgfyps diavewesngqpennykttppvldsdgsfflyskltvdksrwqqg nvfscsvmhealhnhytqkslslspg	
Легкая цепь B	Aseltqdpavsvalkqtvtitcrgdslrshyaswyqkkpgqapvl lfygknnrpsgipdrfsgsasgnrasltitgaqaedeadyycssr dksgsrlsvfgggtkltvldkthtdfvltqsphslsvtpgesasi scksshslihgdrnnylawyvqkpgrspqlliylassrasgvpdr fsgsgsdkdftlkisrvetedvgtyycmqgrespwtfgqgtkvdi kdkthtrtvaapsvfifppsdeqlksgtasvvcllnnfypreakv qwkvdnalqsgnsqesvteqdskdstyslsstltlskadyekhkv yacevthqglsspvtksfnrgec	**SEQ ID NO: 44**
Нуклеотидные последовательности связывающего белка 6		
Тяжелая цепь A	caggtgcagctggtgcagtctggcggccagatgaagaaacccggc gagagcatgcggatcagctgcagagccagcggctacgagttcatc gactgcaccctgaactggatcagactggcccctggcaagcggcct gagtggatgggatggctgaagcctagaggcggagccgtgaactac gccagacctctgcagggcagagtgaccatgacccgggacgtgtac agcgataccgccttcctggaactgcggagcctgaccgtggatgat accgccgtgtacttctgcacccggggcaagaactgcgactacaac tgggacttcgagcactggggcagaggcacccctgtgatcgtgtca agcgcgtcgaccaagggccccagcgtgttcctctggccctagc agcaagagcacatctggcggaacagccgccctgggctgcctcgtg aaggactactttcccgagcccgtgaccgtgtcctggaattctggc gccctgaccagcggcgtgcacaccttccagctgtgctgcagtcc agcggcctgtacagcctgagcagcgtcgtgacagtgcccagcagc tctctgggcacccagacctacatctgcaacgtgaaccacaagccc agcaacaccaaggtggacaagaaggtggaacccaagagctgcgac aagacccacacctgtccccttgtcctgccccgaactgctggga ggcccttccgtgttcctgttcccccaaagcccaaggacaccctg atgatcagccggacccccgaagtgacctgcgtggtggtggatgtg tcccacgaggaccctgaagtgaagttcaattggtacgtggacggc gtggaagtgcacaacgccaagaccaagccaagagaggaacagtac aacagcacctaccgggtggtgtccgtgctgaccgtgctgcaccag	**SEQ ID NO: 45**

	gactggctgaacggcaaagagtacaagtgcaaggtgtccaacaag gccctgcctgcccccatcgagaaaaccatcagcaaggccaagggc cagccccgcgaaccccaggtgtgcacactgcccccaagcagggac gagctgaccaagaaccaggtgtccctgagctgtgccgtgaaaggc ttctacccctccgatatcgccgtggaatgggagagcaacggccag cccgagaacaactacaagaccacccccccctgtgctggacagcgac ggctcattcttcctggtgtccaagctgacagtggacaagtcccgg tggcagcagggcaacgtgttcagctgctccgtgatgcacgaggcc ctgcacaaccactacacccagaagtccctgagcctgagccccggc	
Легкая цепь A	gagatcgtgctgacacagagccctggcaccctgagcctgtctcca ggcgagacagccatcatcagctgccggacaagccagtacggcagc ctggcctggtatcagcagaggcctggacaggcccccagactcgtg atctacagcggcagcacaagagccgccggaatccccgatagattc agcggctccagatggggccctgactacaacctgaccatcagcaac ctggaaagcggcgacttcggcgtgtactactgccagcagtacgag ttcttcggccagggcaccaaggtgcaggtggacatcaagcgtacg gtggccgctcccagcgtgttcatcttcccacctagcgacgagcag ctgaagtccggcacagcctctgtcgtgtgcctgctgaacaacttc taccccgcgaggccaaagtgcagtggaaggtggacaacgccctg cagagcggcaacagccaggaaagcgtgaccgagcaggacagcaag gactccacctacagcctgagcagcaccctgacactgagcaaggcc gactacgagaagcacaaggtgtacgcctgcgaagtgacccaccag ggcctgtctagccccgtgaccaagagcttcaaccggggcgagtgt	**SEQ ID NO: 46**
Тяжелая цепь B	caggtgcacctgacacagagcggacccgaagtgcggaagcctggc acctctgtgaaggtgtcctgcaaggcccctggcaacaccctgaaa acctacgacctgcactgggtgcgcagcgtgccaggacagggactg cagtggatgggctggatcagccacgagggcgacaagaaagtgatc gtggaacggttcaaggccaaagtgaccatcgactgggacagaagc accaacaccgcctacctgcagctgagcggcctgacctctggcgat accgccgtgtactactgcgccaagggcagcaagcaccggctgaga gactacgccctgtacgacgatgacggcgccctgaactgggccgtg gatgtggactacctgagcaacctggaattctggggccagggcaca gccgtgaccgtgtcatctgacaaaacccataccgaggttagactg gtggagtcaggaggggggcttgtgaagcccggtgggtctctccgc ctgagctgttctgcctccggctttgatttcgataacgcctggatg	**SEQ ID NO: 47**

	acctgggtcaggcagcctccaggtaagggactggagtgggtggga agaatcacaggtccaggcgagggctggtccgtggactacgcggaa tctgttaaagggcggtttacaatctcaagggacaataccaagaat accttgtatttggagatgaacaacgtgagaactgaagacaccgga tattacttctgtgccagaacaggcaaatactacgacttctggtgg ggctatccccctggcgaggaatattttcaagactggggtcaggga acccttgttatcgtgtcctccgataagacccacaccgcttccacc aagggcccatcggtcttcccccctggcaccctcctccaagagcacc tctgggggcacagcggccctgggctgcctggtcaaggactacttc cccgaaccggtgacggtgtcgtggaactcaggcgccctgaccagc ggcgtgcacaccttcccggctgtcctacagtcctcaggactctac tccctcagcagcgtggtgaccgtgccctccagcagcttgggcacc cagacctacatctgcaacgtgaatcacaagcccagcaacaccaag gtggacaagaaagttgagcccaaatcttgtgacaaaactcacaca tgcccaccgtgcccagcacctgaactcctgggggggaccgtcagtc ttcctcttcccccccaaaacccaaggacaccctcatgatctcccgg acccctgaggtcacatgcgtggtggtggacgtgagccacgaagac cctgaggtcaagttcaactggtatgttgacggcgtggaggtgcat aatgccaagacaaagccgcgggaggagcagtacaacagcacgtac cgtgtggtcagcgtcctcaccgtcctgcaccaggactggctgaat ggcaaggagtacaagtgcaaggtctccaacaaagccctcccagcc cccatcgagaaaaccatctccaaagccaaagggcagccccgagaa ccacaggtgtacaccctgcccccatgccgggatgagctgaccaag aatcaagtcagcctgtggtgcctggtaaaaggcttctatcccagc gacatcgccgtggagtgggagagcaatgggcagccggagaacaac tacaagaccacgcctcccgtgctggactccgacggctccttcttc ctctactcaaaactcaccgtggacaagagcaggtggcagcagggg aacgtcttctcatgctccgtgatgcatgaggctctgcacaaccac tacacgcagaagagcctctccctgtctccgggt	
Легкая цепь B	Gcatccgaactgactcaggaccctgccgtctctgtggcactgaag cagactgtgactattacttgccgaggcgactcactgcggagccac tacgcttcctggtatcagaagaaacccggccaggcacctgtgctg ctgttctacggaaagaacaataggccatctggcatccccgaccgc ttttctggcagtgcatcagggaaccgagccagtctgaccattacc ggcgcccaggctgaggacgaagccgattactattgcagctcccgg	**SEQ ID NO: 48**

	gataagagcggctccagactgagcgtgttcggaggaggaactaaa ctgaccgtcctcgacaaaacccataccgacttcgtgctgacccag agccctcacagcctgagcgtgacacctggcgagagcgccagcatc agctgcaagagcagccactccctgatccacggcgaccggaacaac tacctggcttggtacgtgcagaagcccggcagatccccccagctg ctgatctacctggccagcagcagagccagcggcgtgcccgataga ttttctggcagcggcagcgacaaggacttcaccctgaagatcagc cgggtggaaaccgaggacgtgggcacctactactgtatgcagggc agagagagcccctggacctttggccagggcaccaaggtggacatc aaggataagacccatacccgtacggtggccgctcccagcgtgttc atcttcccacctagcgacgagcagctgaagtccggcacagcctct gtcgtgtgcctgctgaacaacttctacccccgcgaggccaaagtg cagtggaaggtggacaacgccctgcagagcggcaacagccaggaa agcgtgaccgagcaggacagcaaggactccacctacagcctgagc agcaccctgacactgagcaaggccgactacgagaagcacaaggtg tacgcctgcgaagtgacccaccagggcctgtctagccccgtgacc aagagcttcaaccggggcgagtgt	
Аминокислотные последовательности связывающего белка 7		
Тяжелая цепь A	Qvqlvqsggqmkkpgesmriscrasgyefidctlnwirlapgkrp ewmgwlkprggavnyarplqgrvtmtrdvysdtaflelrsltvdd tavyfctrgkncdynwdfehwgrgtpvivssastkgpsvfplaps skstsggtaalgclvkdyfpepvtvswnsgaltsgvhtfpavlqs sglyslssvvtvpssslgtqtyicnvnhkpsntkvdkkvepkscd kthtcppcpapellggpsvflfppkpkdtlmisrtpevtcvvvdv shedpevkfnwyvdgvevhnaktkpreeqynstyrvvsvltvlhq dwlngkeykckvsnkalpapiektiskakgqprepqvctlppsrd eltknqvslscavkgfypsdiavewesngqpennykttppvldsd gsfflvskltvdksrwqqgnvfscsvmhealhnhytqkslslspg	**SEQ ID NO: 49**
Легкая цепь A	Eivltqspgtlslspgetaiiscrtsqygslawyqqrpgqaprlv iysgstraagipdrfsgsrwgpdynltisnlesgdfgvyycqqye ffgqgtkvqvdikrtvaapsvfifppsdeqlksgtasvvcllnnf ypreakvqwkvdnalqsgnsqesvteqdskdstyslsstltlska dyekhkvyacevthqglsspvtksfnrgec	**SEQ ID NO: 50**
Тяжелая	qmqlqesgpglvkpsetlsltcsvsgasisdsywswirrspgkgl	**SEQ ID**

цепь B	ewigyvhksgdtnyspslksrvnlsldtsknqvslslvaataads gkyycartlhgrriygivafnewftyfymdvwgngtqvtvssdkt htQvhltqsgpevrkpgtsvkvsckapgntlktydlhwvrsvpgq glqwmgwishegdkkviverfkakvtidwdrstntaylqlsglts gdtavyycakgskhrlrdyalydddgalnwavdvdylsnlefwgq gtavtvssdkthtastkgpsvfplapsskstsggtaalgclvkdy fpepvtvswnsgaltsgvhtfpavlqssglyslssvvtvpssslg tqtyicnvnhkpsntkvdkkvepkscdkthtcppcpapellggps vflfppkpkdtlmisrtpevtcvvvdvshedpevkfnwyvdgvev hnaktkpreeqynstyrvvsvltvlhqdwlngkeykckvsnkalp apiektiskakgqprepqvytlppcrdeltknqvslwclvkgfyp sdiavewesngqpennykttppvldsdgsfflyskltvdksrwqq gnvfscsvmhealhnhytqkslslspg	NO: 51
Легкая цепь B	Dfvltqsphslsvtpgesasisckssshslihgdrnnylawyvqkp grspqlliylassrasgvpdrfsgsgsdkdftlkisrvetedvgt yycmqgrespwtfgqgtkvdikdkthtsdisvapgetariscgek slgsravqwyqhragqapsliiynnqdrpsgiperfsgspdspfg ttatltitsveagdeadyychiwdsrvptkwvfgggttltvldkt htrtvaapsvfifppsdeqlksgtasvvcllnnfypreakvqwkv dnalqsgnsqesvteqdskdstyslsstltlskadyekhkvyace vthqglsspvtksfnrgec	SEQ ID NO: 52
Нуклеотидные последовательности связывающего белка 7		
Тяжелая цепь A	caggtgcagctggtgcagtctggcggccagatgaagaaacccggc gagagcatgcggatcagctgcagagccagcggctacgagttcatc gactgcaccctgaactggatcagactggcccctggcaagcggcct gagtggatgggatggctgaagcctagaggcggagccgtgaactac gccagacctctgcagggcagagtgaccatgacccgggacgtgtac agcgataccgccttcctggaactgcggagcctgaccgtggatgat accgccgtgtacttctgcacccggggcaagaactgcgactacaac tgggacttcgagcactggggcagaggcacccctgtgatcgtgtca agcgcgtcgaccaagggccccagcgtgttcctctggccctagc agcaagagcacatctggcggaacagccgccctgggctgcctcgtg aaggactactttcccgagcccgtgaccgtgtcctggaattctggc gccctgaccagcggcgtgcacacctttccagctgtgctgcagtcc agcggcctgtacagcctgagcagcgtcgtgacagtgcccagcagc	SEQ ID NO: 53

	tctctgggcacccagacctacatctgcaacgtgaaccacaagccc agcaacaccaaggtggacaagaaggtggaacccaagagctgcgac aagacccacacctgtccccttgtcctgccccgaactgctggga ggcccttccgtgttcctgttccccccaaagcccaaggacaccctg atgatcagccggaccccgaagtgacctgcgtggtggtggatgtg tcccacgaggaccctgaagtgaagttcaattggtacgtggacggc gtggaagtgcacaacgccaagaccaagccaagagaggaacagtac aacagcacctaccgggtggtgtccgtgctgaccgtgctgcaccag gactggctgaacggcaaagagtacaagtgcaaggtgtccaacaag gccctgcctgccccatcgagaaaaccatcagcaaggccaagggc cagccccgcgaaccccaggtgtgcacactgccccaagcagggac gagctgaccaagaaccaggtgtccctgagctgtgccgtgaaaggc ttctaccctccgatatcgccgtggaatgggagagcaacggccag cccgagaacaactacaagaccacccccctgtgctggacagcgac ggctcattcttcctggtgtccaagctgacagtggacaagtcccgg tggcagcagggcaacgtgttcagctgctccgtgatgcacgaggcc ctgcacaaccactacacccagaagtccctgagcctgagccccggc	
Легкая цепь A	gagatcgtgctgacacagagccctggcaccctgagcctgtctcca ggcgagacagccatcatcagctgccggacaagccagtacggcagc ctggcctggtatcagcagaggcctggacaggcccccagactcgtg atctacagcggcagcacaagagccgccggaatccccgatagattc agcggctccagatggggccctgactacaacctgaccatcagcaac ctggaaagcggcgacttcggcgtgtactactgccagcagtacgag ttcttcggccagggcaccaaggtgcaggtggacatcaagcgtacg gtggccgctcccagcgtgttcatcttcccacctagcgacgagcag ctgaagtccggcacagcctctgtcgtgtgcctgctgaacaacttc taccccgcgaggccaaagtgcagtggaaggtggacaacgccctg cagagcggcaacagccaggaaagcgtgaccgagcaggacagcaag gactccacctacagcctgagcagcaccctgacactgagcaaggcc gactacgagaagcacaaggtgtacgcctgcgaagtgacccaccag ggcctgtctagccccgtgaccaagagcttcaaccggggcgagtgt	**SEQ ID NO: 54**
Тяжелая цепь B	cagatgcagctgcaggagagcggccctggactcgtgaagcccagc gagaccctgagcctgacatgcagcgtgagcggcgccagcatcagc gacagctactggagctggatcaggaggagccctggcaagggcctg gagtggatcggctacgtgcacaagagcggcgacaccaactacagc	**SEQ ID NO: 55**

ccctccctgaagtccagggtgaacctgtccctggacaccagcaag
aaccaggtgagcctgtccctggtggctgccacagctgctgacagc
ggcaagtactactgtgccaggaccctgcacggcaggaggatctac
ggcatcgtggccttcaacgagtggttcacctacttctacatggac
gtgtggggcaacggcacccaggtgaccgtgagctccgacaaaacc
catacccaggtgcacctgacacagagcggacccgaagtgcggaag
cctggcacctctgtgaaggtgtcctgcaaggcccctggcaacacc
ctgaaaacctacgacctgcactgggtgcgcagcgtgccaggacag
ggactgcagtggatgggctggatcagccacgagggcgacaagaaa
gtgatcgtggaacggttcaaggccaaagtgaccatcgactgggac
agaagcaccaacaccgcctacctgcagctgagcggcctgacctct
ggcgataccgccgtgtactactgcgccaagggcagcaagcaccgg
ctgagagactacgccctgtacgacgatgacggcgccctgaactgg
gccgtggatgtggactacctgagcaacctggaattctggggccag
ggcacagccgtgaccgtgtcatctgataagacccacaccgcttcc
accaagggcccatcggtcttcccccctggcaccctcctccaagagc
acctctgggggcacagcggccctgggctgcctggtcaaggactac
ttccccgaaccggtgacggtgtcgtggaactcaggcgccctgacc
agcggcgtgcacaccttcccggctgtcctacagtcctcaggactc
tactccctcagcagcgtggtgaccgtgccctccagcagcttgggc
acccagacctacatctgcaacgtgaatcacaagcccagcaacacc
aaggtggacaagaaagttgagcccaaatcttgtgacaaaactcac
acatgcccaccgtgcccagcacctgaactcctgggggggaccgtca
gtcttcctcttcccccccaaaacccaaggacaccctcatgatctcc
cggacccctgaggtcacatgcgtggtggtggacgtgagccacgaa
gaccctgaggtcaagttcaactggtatgttgacggcgtggaggtg
cataatgccaagacaaagccgcgggaggagcagtacaacagcacg
taccgtgtggtcagcgtcctcaccgtcctgcaccaggactggctg
aatggcaaggagtacaagtgcaaggtctccaacaaagccctccca
gcccccatcgagaaaaccatctccaaagccaaagggcagccccga
gaaccacaggtgtacaccctgcccccatgccgggatgagctgacc
aagaatcaagtcagcctgtggtgcctggtaaaaggcttctatccc
agcgacatcgccgtggagtgggagagcaatgggcagccggagaac
aactacaagaccacgcctcccgtgctggactccgacggctccttc
ttcctctactcaaaactcaccgtggacaagagcaggtggcagcag

	gggaacgtcttctcatgctccgtgatgcatgaggctctgcacaac cactacacgcagaagagcctctccctgtctccgggt	
Легкая цепь B	Gacttcgtgctgacccagagccctcacagcctgagcgtgacacct ggcgagagcgccagcatcagctgcaagagcagccactccctgatc cacggcgaccggaacaactacctggcttggtacgtgcagaagccc ggcagatccccccagctgctgatctacctggccagcagcagagcc agcggcgtgcccgatagattttctggcagcggcagcgacaaggac ttcaccctgaagatcagccgggtggaaaccgaggacgtgggcacc tactactgtatgcagggcagagagagccccctggacctttggccag ggcaccaaggtggacatcaaggacaaaacccatacctccgacatc agcgtggcccccggagagacagccaggatctcctgcggcgagaag agcctgggaagcagggctgtgcagtggtaccaacacagggccgga caggctcccagcctgatcatctacaacaaccaggacaggcccagc ggcatccctgagaggttcagcggaagccccgacagccccttcgga accacagccaccctgaccatcacaagcgtggaagccggcgacgag gccgactactactgccacatctgggacagcagggtgcccaccaag tgggtgtttggcggcggcaccaccctgaccgtgctggataagacc catacccgtacggtggccgctcccagcgtgttcatcttcccacct agcgacgagcagctgaagtccggcacagcctctgtcgtgtgcctg ctgaacaacttctaccccgcgaggccaaagtgcagtggaaggtg gacaacgccctgcagagcggcaacagccaggaaagcgtgaccgag caggacagcaaggactccacctacagcctgagcagcaccctgaca ctgagcaaggccgactacgagaagcacaaggtgtacgcctgcgaa gtgacccaccagggcctgtctagccccgtgaccaagagcttcaac cggggcgagtgt	SEQ ID NO: 56
Аминокислотные последовательности связывающего белка 8		
Тяжелая цепь A	Rahlvqsgtamkkpgasvrvscqtsgytftahilfwfrqapgrgl ewvgwikpqygavnfgggfrdrvtltrdvyreiaymdirglkpdd tavyycardrsygdsswaldawgqgttvvvsaastkgpsvfplap sskstsggtaalgclvkdyfpepvtvswnsgaltsgvhtfpavlq ssglyslssvvtvpssslgtqtyicnvnhkpsntkvdkkvepksc dkthtcppcpapellggpsvflfppkpkdtlmisrtpevtcvvvd vshedpevkfnwyvdgvevhnaktkpreeqynstyrvvsvltvlh qdwlngkeykckvsnkalpapiektiskakgqprepqvctlppsr deltknqvslscavkgfypsdiavewesngqpennykttppvlds	SEQ ID NO: 57

	dgsfflvskltvdksrwqqgnvfscsvlhealhshytqkslslsp g	
Легкая цепь A	Yihvtqspsslsvsigdrvtincqtsqgvgsdlhwyqhkpgrapk llihhtssvedgvpsrfsgsgfhtsfnltisdlqaddiatyycqv lqffgrgsrlhikrtvaapsvfifppsdeqlksgtasvvcllnnf ypreakvqwkvdnalqsgnsqesvteqdskdstyslsstltlska dyekhkvyacevthqglsspvtksfnrgec	SEQ ID NO: 58
Тяжелая цепь B	Evrlvesggglvkpggslrlscsasgfdfdnawmtwvrqppgkgl ewvgritgpgegwsvdyaesvkgrftisrdntkntlylemnnvrt edtgyyfcartgkyydfwwgyppgeeyfqdwgqgtlvivssdkth tqvqlvesgggvvqpgtslrlscaasqfrfdgygmhwvrqapgkg lewvasishdgikkyhaekvwgrftisrdnskntlylqmnslrpe dtalyycakdlredeceewwsdyydfgkqlpcaksrgglvgiadn wgqgtmvtvssdkthtastkgpsvfplapsskstsggtaalgclv kdyfpepvtvswnsgaltsgvhtfpavlqssglyslssvvtvpss slgtqtyicnvnhkpsntkvdkkvepkscdkthtcppcpapellg gpsvflfppkpkdtlmisrtpevtcvvvdvshedpevkfnwyvdg vevhnaktkpreeqynstyrvvsvltvlhqdwlngkeykckvsnk alpapiektiskakgqprepqvytlppcrdeltknqvslwclvkg fypsdiavewesngqpennykttppvldsdgsfflyskltvdksr wqqgnvfscsvmhealhnhytqkslslspg	SEQ ID NO: 59
Легкая цепь B	Qsvltqppsvsaapgqkvtiscsgntsnignnfvswyqqrpgrap qlliyetdkrpsgipdrfsasksgtsgtlaitglqtgdeadyyca twaaslssarvfgtgtkvivldkthtaseltqdpavsvalkqtvt itcrgdslrshyaswyqkkpgqapvllfygknnrpsgipdrfsgs asgnrasltitgaqaedeadyycssrdksgsrlsvfgggtkltvl dkthtrtvaapsvfifppsdeqlksgtasvvcllnnfypreakvq wkvdnalqsgnsqesvteqdskdstyslsstltlskadyekhkvy acevthqglsspvtksfnrgec	SEQ ID NO: 60
Нуклеотидные последовательности связывающего белка 8		
Тяжелая цепь A	agagcccacctggtgcagtctggcaccgccatgaagaaaccaggc gcctctgtgcgggtgtcctgtcagacaagcggctacaccttcacc gcccacatcctgttctggttccggcaggcccctggcagaggactg gaatgggtgggatggatcaagccccagtatggcgccgtgaacttc ggcggaggcttccgggatagagtgaccctgacccgggacgtgtac	SEQ ID NO: 61

	cgcgagatcgcctacatggacatccggggcctgaagcccgatgac accgccgtgtactactgcgccagagacagaagctacggcgacagc agctgggctctggatgcttggggccagggcacaaccgtggtggtg tctgccgcctctacaaagggccccagcgtgttccctctggccct agcagcaagagcacatctggcggaacagccgccctgggctgcctc gtgaaggactactttcccgagcccgtgaccgtgtcctggaattct ggcgccctgaccagcggcgtgcacacctttccagctgtgctgcag tccagcggcctgtacagcctgagcagcgtcgtgacagtgcccagc agctctctgggcacccagacctacatctgcaacgtgaaccacaag cccagcaacaccaaggtggacaagaaggtggaacccaagagctgc gacaagacccacacctgtccccttgtcctgccccgaactgctg ggaggcccttccgtgttcctgttcccccaaagcccaaggacacc ctgatgatcagccggaccccgaagtgacctgcgtggtggtggat gtgtcccacgaggaccctgaagtgaagttcaattggtacgtggac ggcgtggaagtgcacaacgccaagaccaagccaagagaggaacag tacaacagcacctaccgggtggtgtccgtgctgaccgtgctgcac caggactggctgaacggcaaagagtacaagtgcaaggtgtccaac aaggccctgcctgcccccatcgagaaaaccatcagcaaggccaag ggccagccccgcgaaccccaggtgtgcacactgcccccaagcagg gacgagctgaccaagaaccaggtgtccctgagctgtgccgtgaaa ggcttctacccctccgatatcgccgtggaatgggagagcaacggc cagcccgagaacaactacaagaccacccccctgtgctggacagc gacggctcattcttcctggtgtccaagctgacagtggacaagtcc cggtggcagcagggcaacgtgttcagctgctccgtgatgcacgag gccctgcacaaccactacacccagaagtccctgagcctgagcccc ggcaag	
Легкая цепь A	Tacatccacgtgacccagagccccagcagcctgtccgtgtccatc ggcgacagagtgaccatcaactgccagacctctcagggcgtgggc agcgacctgcactggtatcagcacaagcctggcagagccccaag ctgctgatccaccacacaagcagcgtggaagatggcgtgcccagc agattttccggcagcggcttccacaccagcttcaacctgaccatc agcgatctgcaggccgacgacattgccacctactattgtcaggtg ctgcagttcttcggcagaggcagcagactgcacatcaagcgtacg gtggccgctcccagcgtgttcatcttcccacctagcgacgagcag ctgaagtccggcacagcctctgtcgtgtgcctgctgaacaacttc	**SEQ ID NO: 62**

	tacccccgcgaggccaaagtgcagtggaaggtggacaacgccctg cagagcggcaacagccaggaaagcgtgaccgagcaggacagcaag gactccacctacagcctgagcagcaccctgacactgagcaaggcc gactacgagaagcacaaggtgtacgcctgcgaagtgacccaccag ggcctgtctagccccgtgaccaagagcttcaaccggggcgagtgt	
Тяжелая цепь B	gaggttagactggtggagtcaggaggggggcttgtgaagcccggt gggtctctccgcctgagctgttctgcctccggctttgatttcgat aacgcctggatgacctgggtcaggcagcctccaggtaagggactg gagtgggtgggaagaatcacaggtccaggcgagggctggtccgtg gactacgcggaatctgttaaagggcggtttacaatctcaagggac aataccaagaataccttgtatttggagatgaacaacgtgagaact gaagacaccggatattacttctgtgccagaacaggcaaatactac gacttctggtggggctatccccctggcgaggaatattttcaagac tggggtcagggaacccttgttatcgtgtcctccgacaaaacccat acccaggtgcagttggtggagtctgggggaggcgtggtccagcct gggacgtccctgagactctcctgtgcagcctctcaattcaggttt gatggttatggcatgcactgggtccgccaggccccaggcaagggg ctggagtgggtggcatctatatcacatgatggaattaaaaagtat cacgcagaaaaagtgtggggccgcttcaccatctccagagacaat tccaagaacacactgtatctacaaatgaacagcctgcgacctgag gacacggctctctactactgtgcgaaagatttgcgagaagacgaa tgtgaagagtggtggtcggattattacgattttgggaaacaactc ccttgcgcaaagtcacgcggcggcttggttggaattgctgataac tggggccaagggacaatggtcaccgtctcttcagataagacccac accgcttccaccaagggcccatcggtcttccccctggcaccctcc tccaagagcacctctgggggcacagcggccctgggctgcctggtc aaggactacttccccgaaccggtgacggtgtcgtggaactcaggc gccctgaccagcggcgtgcacaccttcccggctgtcctacagtcc tcaggactctactccctcagcagcgtggtgaccgtgccctccagc agcttgggcacccagacctacatctgcaacgtgaatcacaagccc agcaacaccaaggtggacaagaaagttgagcccaaatcttgtgac aaaactcacacatgcccaccgtgcccagcacctgaactcctgggg ggaccgtcagtcttcctcttcccccaaaacccaaggacaccctc atgatctcccggaccccctgaggtcacatgcgtggtggtggacgtg agccacgaagaccctgaggtcaagttcaactggtatgttgacggc	**SEQ ID NO: 63**

	gtggaggtgcataatgccaagacaaagccgcgggaggagcagtac aacagcacgtaccgtgtggtcagcgtcctcaccgtcctgcaccag gactggctgaatggcaaggagtacaagtgcaaggtctccaacaaa gccctcccagcccccatcgagaaaaccatctccaaagccaaaggg cagccccgagaaccacaggtgtacaccctgcccccatgccgggat gagctgaccaagaatcaagtcagcctgtggtgcctggtaaaaggc ttctatcccagcgacatcgccgtggagtgggagagcaatgggcag ccggagaacaactacaagaccacgcctcccgtgctggactccgac ggctccttcttcctctactcaaaactcaccgtggacaagagcagg tggcagcaggggaacgtcttctcatgctccgtgatgcatgaggct ctgcacaaccactacacgcagaagagcctctccctgtctccgggt	
Легкая цепь B	Cagtctgtgctgacgcagccgccctcagtgtctgcggccccagga cagaaggtcaccatctcctgctctggaaacacctccaacattggc aataattttgtgtcctggtatcaacagcgccccggcagagccccc caactcctcatttatgaaactgacaagcgaccctcagggattcct gaccgattctctgcttccaagtctggtacgtcaggcaccctggcc atcaccgggctgcagactggggacgaggccgattattactgcgcc acatgggctgccagcctgagttccgcgcgtgtcttcggaactggg accaaggtcatcgtcctggacaaaacccataccgcatccgaactg actcaggaccctgccgtctctgtggcactgaagcagactgtgact attacttgccgaggcgactcactgcggagccactacgcttcctgg tatcagaagaaacccggccaggcacctgtgctgctgttctacgga aagaacaataggccatctggcatccccgaccgcttttctggcagt gcatcagggaaccgagccagtctgaccattaccggcgcccaggct gaggacgaagccgattactattgcagctcccgggataagagcggc tccagactgagcgtgttcggaggaggaactaaactgaccgtcctc gataagacccatacccgtacggtggccgctcccagcgtgttcatc ttcccacctagcgacgagcagctgaagtccggcacagcctctgtc gtgtgcctgctgaacaacttctacccccgcgaggccaaagtgcag tggaaggtggacaacgccctgcagagcggcaacagccaggaaagc gtgaccgagcaggacagcaaggactccacctacagcctgagcagc accctgacactgagcaaggccgactacgagaagcacaaggtgtac gcctgcgaagtgacccaccagggcctgtctagccccgtgaccaag agcttcaaccggggcgagtgt	**SEQ ID NO: 64**
Аминокислотные последовательности связывающего белка 9		

Тяжелая цепь A	Qvqlvqsggqmkkpgesmriscrasgyefidctlnwirlapgkrp ewmgwlkprggavnyarplqgrvtmtrdvysdtaflelrsltvdd tavyfctrgkncdynwdfehwgrgtpvivssastkgpsvfplaps skstsggtaalgclvkdyfpepvtvswnsgaltsgvhtfpavlqs sglyslssvvtvpssslgtqtyicnvnhkpsntkvdkkvepkscd kthtcppcpapellggpsvflfppkpkdtlmisrtpevtcvvvdv shedpevkfnwyvdgvevhnaktkpreeqynstyrvvsvltvlhq dwlngkeykckvsnkalpapiektiskakgqprepqvctlppsrd eltknqvslscavkgfypsdiavewesngqpennykttppvldsd gsfflvskltvdksrwqqgnvfscsvmhealhnhytqkslslspg	**SEQ ID NO: 65**
Легкая цепь A	Eivltqspgtlslspgetaiiscrtsqygslawyqqrpgqaprlv iysgstraagipdrfsgsrwgpdynltisnlesgdfgvyycqqye ffgqgtkvqvdikrtvaapsvfifppsdeqlksgtasvvcllnnf ypreakvqwkvdnalqsgnsqesvteqdskdstyslsstltlska dyekhkvyacevthqglsspvtksfnrgec	**SEQ ID NO: 66**
Тяжелая цепь B	Evrlvesggglvkpggslrlscsasgfdfdnawmtwvrqppgkgl ewvgritgpgegwsvdyaesvkgrftisrdntkntlylemnnvrt edtgyyfcartgkyydfwwgyppgeeyfqdwgqgtlvivssdkth tqvqlvesgggvvqpgtslrlscaasqfrfdgygmhwvrqapgkg lewvasishdgikkyhaekvwgrftisrdnskntlylqmnslrpe dtalyycakdlredeceewwsdyydfgkqlpcaksrgglvgiadn wgqgtmvtvssdkthtastkgpsvfplapsskstsggtaalgclv kdyfpepvtvswnsgaltsgvhtfpavlqssglyslssvvtvpss slgtqtyicnvnhkpsntkvdkkvepkscdkthtcppcpapellg gpsvflfppkpkdtlmisrtpevtcvvvdvshedpevkfnwyvdg vevhnaktkpreeqynstyrvvsvltvlhqdwlngkeykckvsnk alpapiektiskakgqprepqvytlppcrdeltknqvslwclvkg fypsdiavewesngqpennykttppvldsdgsfflyskltvdksr wqqgnvfscsvmhealhnhytqkslslspg	**SEQ ID NO: 67**
Легкая цепь B	qsvltqppsvsaapgqkvtiscsgntsnignnfvswyqqrpgrap qlliyetdkrpsgipdrfsasksgtsgtlaitglqtgdeadyyca twaaslssarvfgtgtkvivldkthtaseltqdpavsvalkqtvt itcrgdslrshyaswyqkkpgqapvllfygknnrpsgipdrfsgs asgnrasltitgaqaedeadyycssrdksgsrlsvfgggtkltvl dkthtrtvaapsvfifppsdeqlksgtasvvcllnnfypreakvq	**SEQ ID NO: 68**

	wkvdnalqsgnsqesvteqdskdstyslsstltlskadyekhkvy acevthqglsspvtksfnrgec	
Нуклеотидные последовательности связывающего белка 9		
Тяжелая цепь A	caggtgcagctggtgcagtctggcggccagatgaagaaacccggc gagagcatgcggatcagctgcagagccagcggctacgagttcatc gactgcaccctgaactggatcagactggcccctggcaagcggcct gagtggatgggatggctgaagcctagaggcggagccgtgaactac gccagacctctgcagggcagagtgaccatgacccgggacgtgtac agcgataccgccttcctggaactgcggagcctgaccgtggatgat accgccgtgtacttctgcacccggggcaagaactgcgactacaac tgggacttcgagcactggggcagaggcacccctgtgatcgtgtca agcgcgtcgaccaagggccccagcgtgttccctctggcccctagc agcaagagcacatctggcggaacagccgccctgggctgcctcgtg aaggactactttcccgagcccgtgaccgtgtcctggaattctggc gccctgaccagcggcgtgcacacctttccagctgtgctgcagtcc agcggcctgtacagcctgagcagcgtcgtgacagtgcccagcagc tctctgggcacccagacctacatctgcaacgtgaaccacaagccc agcaacaccaaggtggacaagaaggtggaacccaagagctgcgac aagacccacacctgtccccttgtcctgccccgaactgctggga ggcccttccgtgttcctgttcccccaaagcccaaggacaccctg atgatcagccggacccccgaagtgacctgcgtggtggtggatgtg tcccacgaggaccctgaagtgaagttcaattggtacgtggacggc gtggaagtgcacaacgccaagaccaagccaagagaggaacagtac aacagcacctaccgggtggtgtccgtgctgaccgtgctgcaccag gactggctgaacggcaaagagtacaagtgcaaggtgtccaacaag gccctgcctgcccccatcgagaaaaccatcagcaaggccaagggc cagccccgcgaaccccaggtgtgcacactgcccccaagcagggac gagctgaccaagaaccaggtgtccctgagctgtgccgtgaaaggc ttctaccccctccgatatcgccgtggaatgggagagcaacggccag cccgagaacaactacaagaccacccccccctgtgctggacagcgac ggctcattcttcctggtgtccaagctgacagtggacaagtcccgg tggcagcagggcaacgtgttcagctgctccgtgatgcacgaggcc ctgcacaaccactacacccagaagtccctgagcctgagccccggc	**SEQ ID NO: 69**
Легкая	gagatcgtgctgacacagagccctggcaccctgagcctgtctcca	**SEQ ID**

цепь A	ggcgagacagccatcatcagctgccggacaagccagtacggcagc ctggcctggtatcagcagaggcctggacaggcccccagactcgtg atctacagcggcagcacaagagccgccggaatccccgatagattc agcggctccagatggggccctgactacaacctgaccatcagcaac ctggaaagcggcgacttcggcgtgtactactgccagcagtacgag ttcttcggccagggcaccaaggtgcaggtggacatcaagcgtacg gtggccgctcccagcgtgttcatcttcccacctagcgacgagcag ctgaagtccggcacagcctctgtcgtgtgcctgctgaacaacttc taccccgcgaggccaaagtgcagtggaaggtggacaacgccctg cagagcggcaacagccaggaaagcgtgaccgagcaggacagcaag gactccacctacagcctgagcagcaccctgacactgagcaaggcc gactacgagaagcacaaggtgtacgcctgcgaagtgacccaccag ggcctgtctagccccgtgaccaagagcttcaaccggggcgagtgt	NO: 70
Тяжелая цепь B	gaggttagactggtggagtcaggaggggggcttgtgaagcccggt gggtctctccgcctgagctgttctgcctccggctttgatttcgat aacgcctggatgacctgggtcaggcagcctccaggtaagggactg gagtgggtgggaagaatcacaggtccaggcgagggctggtccgtg gactacgcggaatctgttaaagggcggtttacaatctcaagggac aataccaagaataccttgtatttggagatgaacaacgtgagaact gaagacaccggatattacttctgtgccagaacaggcaaatactac gacttctggtggggctatcccctggcgaggaatattttcaagac tggggtcagggaacccttgttatcgtgtcctccgacaaaacccat acccaggtgcagttggtggagtctgggggaggcgtggtccagcct gggacgtccctgagactctcctgtgcagcctctcaattcaggttt gatggttatggcatgcactgggtccgccaggccccaggcaagggg ctggagtgggtggcatctatatcacatgatggaattaaaaagtat cacgcagaaaaagtgtggggccgcttcaccatctccagagacaat tccaagaacacactgtatctacaaatgaacagcctgcgacctgag gacacggctctctactactgtgcgaaagatttgcgagaagacgaa tgtgaagagtggtggtcggattattacgattttgggaaacaactc ccttgcgcaaagtcacgcggcggcttggttggaattgctgataac tggggccaagggacaatggtcaccgtctcttcagataagacccac accgcttccaccaagggcccatcggtcttcccccctggcaccctcc tccaagagcacctctgggggcacagcggccctgggctgcctggtc aaggactacttccccgaaccggtgacggtgtcgtggaactcaggc	SEQ ID NO: 71

	gccctgaccagcggcgtgcacaccttcccggctgtcctacagtcc tcaggactctactccctcagcagcgtggtgaccgtgccctccagc agcttgggcacccagacctacatctgcaacgtgaatcacaagccc agcaacaccaaggtggacaagaaagttgagcccaaatcttgtgac aaaactcacacatgcccaccgtgcccagcacctgaactcctgggg ggaccgtcagtcttcctcttcccccaaaacccaaggacaccctc atgatctcccggaccccctgaggtcacatgcgtggtggtggacgtg agccacgaagaccctgaggtcaagttcaactggtatgttgacggc gtggaggtgcataatgccaagacaaagccgcgggaggagcagtac aacagcacgtaccgtgtggtcagcgtcctcaccgtcctgcaccag gactggctgaatggcaaggagtacaagtgcaaggtctccaacaaa gccctcccagccccccatcgagaaaaccatctccaaagccaaaggg cagccccgagaaccacaggtgtacaccctgcccccatgccgggat gagctgaccaagaatcaagtcagcctgtggtgcctggtaaaaggc ttctatcccagcgacatcgccgtggagtgggagagcaatgggcag ccggagaacaactacaagaccacgcctcccgtgctggactccgac ggctccttcttcctctactcaaaactcaccgtggacaagagcagg tggcagcaggggaacgtcttctcatgctccgtgatgcatgaggct ctgcacaaccactacacgcagaagagcctctccctgtctccgggt	
Легкая цепь B	cagtctgtgctgacgcagccgccctcagtgtctgcggccccagga cagaaggtcaccatctcctgctctggaaacacctccaacattggc aataattttgtgtcctggtatcaacagcgccccggcagagccccc caactcctcatttatgaaactgacaagcgaccctcagggattcct gaccgattctctgcttccaagtctggtacgtcaggcaccctggcc atcaccgggctgcagactggggacgaggccgattattactgcgcc acatgggctgccagcctgagttccgcgcgtgtcttcggaactggg accaaggtcatcgtcctg gacaaaacccataccgcatccgaactgactcaggaccctgccgtc tctgtggcactgaagcagactgtgactattacttgccgaggcgac tcactgcggagccactacgcttcctggtatcagaagaaacccggc caggcacctgtgctgctgttctacggaaagaacaataggccatct ggcatccccgaccgcttttctggcagtgcatcagggaaccgagcc agtctgaccattaccggcgcccaggctgaggacgaagccgattac tattgcagctcccgggataagagcggctccagactgagcgtgttc ggaggaggaactaaactgaccgtcctcgataagacccatacccgt	**SEQ ID NO: 72**

	acggtggccgctcccagcgtgttcatcttcccacctagcgacgag cagctgaagtccggcacagcctctgtcgtgtgcctgctgaacaac ttctacccccgcgaggccaaagtgcagtggaaggtggacaacgcc ctgcagagcggcaacagccaggaaagcgtgaccgagcaggacagc aaggactccacctacagcctgagcagcaccctgacactgagcaag gccgactacgagaagcacaaggtgtacgcctgcgaagtgacccac cagggcctgtctagccccgtgaccaagagcttcaaccggggcgag tgt	
Аминокислотные последовательности связывающего белка 10		
Тяжелая цепь A	Qvqlvqsggqmkkpgesmriscrasgyefidctlnwirlapgkrp ewmgwlkprggavnyarplqgrvtmtrdvysdtaflelrsltvdd tavyfctrgkncdynwdfehwgrgtpvivssastkgpsvfplaps skstsggtaalgclvkdyfpepvtvswnsgaltsgvhtfpavlqs sglyslssvvtvpssslgtqtyicnvnhkpsntkvdkkvepkscd kthtcppcpapellggpsvflfppkpkdtlmisrtpevtcvvvdv shedpevkfnwyvdgvevhnaktkpreeqynstyrvvsvltvlhq dwlngkeykckvsnkalpapiektiskakgqprepqvctlppsrd eltknqvslscavkgfypsdiavewesngqpennykttppvldsd gsfflvskltvdksrwqqgnvfscsvmhealhnhytqkslslspg	**SEQ ID NO: 73**
Легкая цепь A	Eivltqspgtlslspgetaiiscrtsqygslawyqqrpgqaprlv iysgstraagipdrfsgsrwgpdynltisnlesgdfgvyycqqye ffgqgtkvqvdikrtvaapsvfifppsdeqlksgtasvvcllnnf ypreakvqwkvdnalqsgnsqesvteqdskdstyslsstltlska dyekhkvyacevthqglsspvtksfnrgec	**SEQ ID NO: 74**
Тяжелая цепь B	qvqlvesgggvvqpgtslrlscaasqfrfdgygmhwvrqapgkgl ewvasishdgikkyhaekvwgrftisrdnskntlylqmnslrped talyycakdlredeceewwsdyydfgkqlpcaksrgglvgiadnw gqgtmvtvssdkthtevrlvesggglvkpggslrlscsasgfdfd nawmtwvrqppgkglewvgritgpgegwsvdyaesvkgrftisrd ntkntlylemnnvrtedtgyyfcartgkyydfwwgyppgeeyfqd wgqgtlvivssdkthtastkgpsvfplapsskstsggtaalgclv kdyfpepvtvswnsgaltsgvhtfpavlqssglyslssvvtvpss slgtqtyicnvnhkpsntkvdkkvepkscdkthtcppcpapellg gpsvflfppkpkdtlmisrtpevtcvvvdvshedpevkfnwyvdg vevhnaktkpreeqynstyrvvsvltvlhqdwlngkeykckvsnk	**SEQ ID NO: 75**

	alpapiektiskakgqprepqvytlppcrdeltknqvslwclvkg fypsdiavewesngqpennykttppvldsdgsfflyskltvdksr wqqgnvfscsvmhealhnhytqkslslspg	
Легкая цепь B	aseltqdpavsvalkqtvtitcrgdslrshyaswyqkkpgqapvl lfygknnrpsgipdrfsgsasgnrasltitgaqaedeadyycssr dksgsrlsvfgggtkltvldkthtqsvltqppsvsaapgqkvtis csgntsnignnfvswyqqrpgrapqlliyetdkrpsgipdrfsas ksgtsgtlaitglqtgdeadyycatwaaslssarvfgtgtkvivl dkthtrtvaapsvfifppsdeqlksgtasvvcllnnfypreakvq wkvdnalqsgnsqesvteqdskdstyslsstltlskadyekhkvy acevthqglsspvtksfnrgec	**SEQ ID NO: 76**
Нуклеотидные последовательности связывающего белка 10		
Тяжелая цепь A	caggtgcagctggtgcagtctggcggccagatgaagaaacccggc gagagcatgcggatcagctgcagagccagcggctacgagttcatc gactgcaccctgaactggatcagactggcccctggcaagcggcct gagtggatgggatggctgaagcctagaggcggagccgtgaactac gccagacctctgcagggcagagtgaccatgacccgggacgtgtac agcgataccgccttcctggaactgcggagcctgaccgtggatgat accgccgtgtacttctgcacccggggcaagaactgcgactacaac tgggacttcgagcactggggcagaggcacccctgtgatcgtgtca agcgcgtcgaccaagggccccagcgtgttccctctggccctagc agcaagagcacatctggcggaacagccgccctgggctgcctcgtg aaggactactttcccgagcccgtgaccgtgtcctggaattctggc gccctgaccagcggcgtgcacacctttccagctgtgctgcagtcc agcggcctgtacagcctgagcagcgtcgtgacagtgcccagcagc tctctgggcacccagacctacatctgcaacgtgaaccacaagccc agcaacaccaaggtggacaagaaggtggaacccaagagctgcgac aagacccacacctgtccccttgtcctgccccgaactgctggga ggcccttccgtgttcctgttcccccaaagcccaaggacaccctg atgatcagccggacccccgaagtgacctgcgtggtggtggatgtg tcccacgaggaccctgaagtgaagttcaattggtacgtggacggc gtggaagtgcacaacgccaagaccaagccaagagaggaacagtac aacagcacctaccgggtggtgtccgtgctgaccgtgctgcaccag gactggctgaacggcaaagagtacaagtgcaaggtgtccaacaag gccctgcctgcccccatcgagaaaaccatcagcaaggccaagggc	**SEQ ID NO: 77**

	cagccccgcgaaccccaggtgtgcacactgcccccaagcagggac gagctgaccaagaaccaggtgtccctgagctgtgccgtgaaaggc ttctacccctccgatatcgccgtggaatgggagagcaacggccag cccgagaacaactacaagaccacccccccctgtgctggacagcgac ggctcattcttcctggtgtccaagctgacagtggacaagtcccgg tggcagcagggcaacgtgttcagctgctccgtgatgcacgaggcc ctgcacaaccactacacccagaagtccctgagcctgagccccggc	
Легкая цепь A	gagatcgtgctgacacagagccctggcaccctgagcctgtctcca ggcgagacagccatcatcagctgccggacaagccagtacggcagc ctggcctggtatcagcagaggcctggacaggcccccagactcgtg atctacagcggcagcacaagagccgccggaatccccgatagattc agcggctccagatggggccctgactacaacctgaccatcagcaac ctggaaagcggcgacttcggcgtgtactactgccagcagtacgag ttcttcggccagggcaccaaggtgcaggtggacatcaagcgtacg gtggccgctcccagcgtgttcatcttcccacctagcgacgagcag ctgaagtccggcacagcctctgtcgtgtgcctgctgaacaacttc taccccgcgaggccaaagtgcagtggaaggtggacaacgccctg cagagcggcaacagccaggaaagcgtgaccgagcaggacagcaag gactccacctacagcctgagcagcaccctgacactgagcaaggcc gactacgagaagcacaaggtgtacgcctgcgaagtgacccaccag ggcctgtctagccccgtgaccaagagcttcaaccggggcgagtgt	**SEQ ID NO:78**
Тяжелая цепь B	caggtgcagttggtggagtctgggggaggcgtggtccagcctggg acgtccctgagactctcctgtgcagcctctcaattcaggtttgat ggttatggcatgcactgggtccgccaggccccaggcaaggggctg gagtgggtggcatctatatcacatgatggaattaaaaagtatcac gcagaaaaagtgtggggccgcttcaccatctccagagacaattcc aagaacacactgtatctacaaatgaacagcctgcgacctgaggac acggctctctactactgtgcgaaagatttgcgagaagacgaatgt gaagagtggtggtcggattattacgattttgggaaacaactccct tgcgcaaagtcacgcggcggcttggttggaattgctgataactgg ggccaagggacaatggtcaccgtctcttcagacaaaacccatacc gaggttagactggtggagtcaggaggggggcttgtgaagcccggt gggtctctccgcctgagctgttctgcctccggctttgatttcgat aacgcctggatgacctgggtcaggcagcctccaggtaagggactg gagtgggtgggaagaatcacaggtccaggcgagggctggtccgtg	**SEQ ID NO: 79**

	gactacgcggaatctgttaaagggcggtttacaatctcaagggac aataccaagaataccttgtatttggagatgaacaacgtgagaact gaagacaccggatattacttctgtgccagaacaggcaaatactac gacttctggtccggctatccccctggcgaggaatattttcaagac tggggtcagggaacccttgttatcgtgtcctccgataagacccac accgcttccaccaagggcccatcggtcttccccctggcaccctcc tccaagagcacctctgggggcacagcggccctgggctgcctggtc aaggactacttccccgaaccggtgacggtgtcgtggaactcaggc gccctgaccagcggcgtgcacaccttcccggctgtcctacagtcc tcaggactctactccctcagcagcgtggtgaccgtgccctccagc agcttgggcacccagacctacatctgcaacgtgaatcacaagccc agcaacaccaaggtggacaagaaagttgagcccaaatcttgtgac aaaactcacacatgcccaccgtgcccagcacctgaactcctgggg ggaccgtcagtcttcctcttcccccaaaacccaaggacaccctc atgatctcccggaccccctgaggtcacatgcgtggtggtggacgtg agccacgaagaccctgaggtcaagttcaactggtatgttgacggc gtggaggtgcataatgccaagacaaagccgcgggaggagcagtac aacagcacgtaccgtgtggtcagcgtcctcaccgtcctgcaccag gactggctgaatggcaaggagtacaagtgcaaggtctccaacaaa gccctcccagccccccatcgagaaaaccatctccaaagccaaaggg cagccccgagaaccacaggtgtacaccctgcccccatgccgggat gagctgaccaagaatcaagtcagcctgtggtgcctggtaaaaggc ttctatcccagcgacatcgccgtggagtgggagagcaatgggcag ccggagaacaactacaagaccacgcctcccgtgctggactccgac ggctccttcttcctctactcaaaactcaccgtggacaagagcagg tggcagcaggggaacgtcttctcatgctccgtgatgcatgaggct ctgcacaaccactacacgcagaagagcctctccctgtctccgggt	
Легкая цепь B	gcatccgaactgactcaggaccctgccgtctctgtggcactgaag cagactgtgactattacttgccgaggcgactcactgcggagccac tacgcttcctggtatcagaagaaacccggccaggcacctgtgctg ctgttctacggaaagaacaataggccatctggcatccccgaccgc ttttctggcagtgcatcagggaaccgagccagtctgaccattacc ggcgcccaggctgaggacgaagccgattactattgcagctcccgg gataagagcggctccagactgagcgtgttcggaggaggaactaaa ctgaccgtcctcgacaaaacccatacc	**SEQ ID NO: 80**

	cagtctgtgctgacgcagccgccctcagtgtctgcggccccagga cagaaggtcaccatctcctgctctggaaacacctccaacattggc aataattttgtgtcctggtatcaacagcgccccggcagagccccc caactcctcatttatgaaactgacaagcgaccctcagggattcct gaccgattctctgcttccaagtctggtacgtcaggcaccctggcc atcaccgggctgcagactggggacgaggccgattattactgcgcc acatgggctgccagcctgagttccgcgcgtgtcttcggaactggg accaaggtcatcgtcctg gataagacccatacccgtacggtggccgctcccagcgtgttcatc ttcccacctagcgacgagcagctgaagtccggcacagcctctgtc gtgtgcctgctgaacaacttctacccccgcgaggccaaagtgcag tggaaggtggacaacgccctgcagagcggcaacagccaggaaagc gtgaccgagcaggacagcaaggactccacctacagcctgagcagc accctgacactgagcaaggccgactacgagaagcacaaggtgtac gcctgcgaagtgacccaccagggcctgtctagccccgtgaccaag agcttcaaccggggcgagtgt	
Аминокислотные последовательности связывающего белка 11		
Тяжелая цепь A	Rahlvqsgtamkkpgasvrvscqtsgytftahilfwfrqapgrgl ewvgwikpqygavnfgggfrdrvtltrdvyreiaymdirglkpdd tavyycardrsygdsswaldawgqgttvvvsaastkgpsvfplap sskstsggtaalgclvkdyfpepvtvswnsgaltsgvhtfpavlq ssglyslssvvtvpssslgtqtyicnvnhkpsntkvdkkvepksc dkthtcppcpapellggpsvflfppkpkdtlmisrtpevtcvvvd vshedpevkfnwyvdgvevhnaktkpreeqynstyrvvsvltvlh qdwlngkeykckvsnkalpapiektiskakgqprepqvctlppsr deltknqvslscavkgfypsdiavewesngqpennykttppvlds dgsfflvskltvdksrwqqgnvfscsvmhealhnhytqkslslsp g	**SEQ ID NO: 81**
Легкая цепь A	yihvtqspsslsvsigdrvtincqtsqgvgsdlhwyqhkpgrapk llihhtssvedgvpsrfsgsgfhtsfnltisdlqaddiatyycqv lqffgrgsrlhikrtvaapsvfifppsdeqlksgtasvvcllnnf ypreakvqwkvdnalqsgnsqesvteqdskdstyslsstltlska dyekhkvyacevthqglsspvtksfnrgec	**SEQ ID NO: 82**
Тяжелая цепь B	evrlvesggglvkpggslrlscsasgfdfdnawmtwvrqppgkgl ewvgritgpgegwsvdyaesvkgrftisrdntkntlylemnnvrt	**SEQ ID NO: 83**

	edtgyyfcartgkyydfwwgyppgeeyfqdwgqgtlvivssdkth tqvhltqsgpevrkpgtsvkvsckapgntlktydlhwvrsvpgqg lqwmgwishegdkkviverfkakvtidwdrstntaylqlsgltsg dtavyycakgskhrlrdyalydddgalnwavdvdylsnlefwgqg tavtvssdkthtastkgpsvfplapsskstsggtaalgclvkdyf pepvtvswnsgaltsgvhtfpavlqssglyslssvvtvpssslgt qtyicnvnhkpsntkvdkkvepkscdkthtcppcpapellggpsv flfppkpkdtlmisrtpevtcvvvdvshedpevkfnwyvdgvevh naktkpreeqynstyrvvsvltvlhqdwlngkeykckvsnkalpa piektiskakgqprepqvytlppcrdeltknqvslwclvkgfyps diavewesngqpennykttppvldsdgsfflyskltvdksrwqqg nvfscsvmhealhnhytqkslslspg	
Легкая цепь B	dfvltqsphslsvtpgesasisckssshslihgdrnnylawyvqkp grspqlliylassrasgvpdrfsgsgsdkdftlkisrvetedvgt yycmqgrespwtfgqgtkvdikdkthtaseltqdpavsvalkqtv titcrgdslrshyaswyqkkpgqapvllfygknnrpsgipdrfsg sasgnrasltitgaqaedeadyycssrdksgsrlsvfgggtkltv ldkthtrtvaapsvfifppsdeqlksgtasvvcllnnfypreakv qwkvdnalqsgnsqesvteqdskdstyslsstltlskadyekhkv yacevthqglsspvtksfnrgec	**SEQ ID NO: 84**
Нуклеотидные последовательности связывающего белка 11		
Тяжелая цепь A	agagcccacctggtgcagtctggcaccgccatgaagaaaccaggc gcctctgtgcgggtgtcctgtcagacaagcggctacaccttcacc gcccacatcctgttctggttccggcaggcccctggcagaggactg gaatgggtgggatggatcaagccccagtatggcgccgtgaacttc ggcggaggcttccgggatagagtgaccctgacccgggacgtgtac cgcgagatcgcctacatggacatccggggcctgaagcccgatgac accgccgtgtactactgcgccagagacagaagctacggcgacagc agctgggctctggatgcttggggccagggcacaaccgtggtggtg tctgccgcctctacaaagggccccagcgtgttccctctggccccct agcagcaagagcacatctggcggaacagccgccctgggctgcctc gtgaaggactactttcccgagcccgtgaccgtgtcctggaattct ggcgccctgaccagcggcgtgcacacctttccagctgtgctgcag tccagcggcctgtacagcctgagcagcgtcgtgacagtgcccagc agctctctgggcacccagacctacatctgcaacgtgaaccacaag	**SEQ ID NO: 85**

	cccagcaacaccaaggtggacaagaaggtggaacccaagagctgc gacaagacccacacctgtccccttgtcctgccccgaactgctg ggaggcccttccgtgttcctgttccccccaaagcccaaggacacc ctgatgatcagccggaccccgaagtgacctgcgtggtggtggat gtgtcccacgaggaccctgaagtgaagttcaattggtacgtggac ggcgtggaagtgcacaacgccaagaccaagccaagagaggaacag tacaacagcacctaccgggtggtgtccgtgctgaccgtgctgcac caggactggctgaacggcaaagagtacaagtgcaaggtgtccaac aaggccctgcctgccccatcgagaaaaccatcagcaaggccaag ggccagccccgcgaaccccaggtgtgcacactgccccaagcagg gacgagctgaccaagaaccaggtgtccctgagctgtgccgtgaaa ggcttctaccctccgatatcgccgtggaatgggagagcaacggc cagcccgagaacaactacaagaccacccccctgtgctggacagc gacggctcattcttcctggtgtccaagctgacagtggacaagtcc cggtggcagcagggcaacgtgttcagctgctccgtgatgcacgag gccctgcacaaccactacacccagaagtccctgagcctgagcccc ggcaag	
Легкая цепь A	tacatccacgtgacccagagccccagcagcctgtccgtgtccatc ggcgacagagtgaccatcaactgccagacctctcagggcgtgggc agcgacctgcactggtatcagcacaagcctggcagagcccccaag ctgctgatccaccacacaagcagcgtggaagatggcgtgcccagc agattttccggcagcggcttccacaccagcttcaacctgaccatc agcgatctgcaggccgacgacattgccacctactattgtcaggtg ctgcagttcttcggcagaggcagcagactgcacatcaagcgtacg gtggccgctcccagcgtgttcatcttcccacctagcgacgagcag ctgaagtccggcacagcctctgtcgtgtgcctgctgaacaacttc taccccgcgaggccaaagtgcagtggaaggtggacaacgccctg cagagcggcaacagccaggaaagcgtgaccgagcaggacagcaag gactccacctacagcctgagcagcaccctgacactgagcaaggcc gactacgagaagcacaaggtgtacgcctgcgaagtgacccaccag ggcctgtctagccccgtgaccaagagcttcaaccggggcgagtgt	**SEQ ID NO: 86**
Тяжелая цепь B	gaggttagactggtggagtcaggaggggggcttgtgaagcccggt gggtctctccgcctgagctgttctgcctccggctttgatttcgat aacgcctggatgacctgggtcaggcagcctccaggtaagggactg gagtgggtgggaagaatcacaggtccaggcgagggctggtccgtg	**SEQ ID NO: 87**

gactacgcggaatctgttaaagggcggtttacaatctcaagggac
aataccaagaataccttgtatttggagatgaacaacgtgagaact
gaagacaccggatattacttctgtgccagaacaggcaaatactac
gacttctggtggggctatccccctggcgaggaatattttcaagac
tggggtcagggaacccttgttatcgtgtcctccgacaaaacccat
acccaggtgcacctgacacagagcggacccgaagtgcggaagcct
ggcacctctgtgaaggtgtcctgcaaggcccctggcaacaccctg
aaaacctacgacctgcactgggtgcgcagcgtgccaggacaggga
ctgcagtggatgggctggatcagccacgagggcgacaagaaagtg
atcgtggaacggttcaaggccaaagtgaccatcgactgggacaga
agcaccaacaccgcctacctgcagctgagcggcctgacctctggc
gataccgccgtgtactactgcgccaagggcagcaagcaccggctg
agagactacgccctgtacgacgatgacggcgccctgaactgggcc
gtggatgtggactacctgagcaacctggaattctggggccagggc
acagccgtgaccgtgtcatctgataagacccacaccgcttccacc
aagggcccatcggtcttcccccctggcaccctcctccaagagcacc
tctgggggcacagcggccctgggctgcctggtcaaggactacttc
cccgaaccggtgacggtgtcgtggaactcaggcgccctgaccagc
ggcgtgcacaccttcccggctgtcctacagtcctcaggactctac
tccctcagcagcgtggtgaccgtgccctccagcagcttgggcacc
cagacctacatctgcaacgtgaatcacaagcccagcaacaccaag
gtggacaagaaagttgagcccaaatcttgtgacaaaactcacaca
tgcccaccgtgcccagcacctgaactcctgggggggaccgtcagtc
ttcctcttcccccccaaaacccaaggacaccctcatgatctcccgg
acccctgaggtcacatgcgtggtggtggacgtgagccacgaagac
cctgaggtcaagttcaactggtatgttgacggcgtggaggtgcat
aatgccaagacaaagccgcgggaggagcagtacaacagcacgtac
cgtgtggtcagcgtcctcaccgtcctgcaccaggactggctgaat
ggcaaggagtacaagtgcaaggtctccaacaaagccctcccagcc
cccatcgagaaaaccatctccaaagccaaagggcagccccgagaa
ccacaggtgtacaccctgcccccatgccgggatgagctgaccaag
aatcaagtcagcctgtggtgcctggtaaaaggcttctatcccagc
gacatcgccgtggagtgggagagcaatgggcagccggagaacaac
tacaagaccacgcctcccgtgctggactccgacggctccttcttc
ctctactcaaaactcaccgtggacaagagcaggtggcagcagggg

	aacgtcttctcatgctccgtgatgcatgaggctctgcacaaccac tacacgcagaagagcctctccctgtctccgggt	
Легкая цепь B	gacttcgtgctgacccagagccctcacagcctgagcgtgacacct ggcgagagcgccagcatcagctgcaagagcagccactccctgatc cacggcgaccggaacaactacctggcttggtacgtgcagaagccc ggcagatccccccagctgctgatctacctggccagcagcagagcc agcggcgtgcccgatagattttctggcagcggcagcgacaaggac ttcaccctgaagatcagccgggtggaaaccgaggacgtgggcacc tactactgtatgcagggcagagagagccccctggacctttggccag ggcaccaaggtggacatcaaggacaaaacccataccgcatccgaa ctgactcaggaccctgccgtctctgtggcactgaagcagactgtg actattacttgccgaggcgactcactgcggagccactacgcttcc tggtatcagaagaaacccggccaggcacctgtgctgctgttctac ggaaagaacaataggccatctggcatccccgaccgcttttctggc agtgcatcagggaaccgagccagtctgaccattaccggcgcccag gctgaggacgaagccgattactattgcagctcccgggataagagc ggctccagactgagcgtgttcggaggaggaactaaactgaccgtc ctcgataagacccatacccgtacggtggccgctcccagcgtgttc atcttcccacctagcgacgagcagctgaagtccggcacagcctct gtcgtgtgcctgctgaacaacttctacccccgcgaggccaaagtg cagtggaaggtggacaacgccctgcagagcggcaacagccaggaa agcgtgaccgagcaggacagcaaggactccacctacagcctgagc agcaccctgacactgagcaaggccgactacgagaagcacaaggtg tacgcctgcgaagtgacccaccagggcctgtctagccccgtgacc aagagcttcaaccggggcgagtgt	SEQ ID NO: 88
Аминокислотные последовательности связывающего белка 12		
Тяжелая цепь A	Rahlvqsgtamkkpgasvrvscqtsgytftahilfwfrqapgrgl ewvgwikpqygavnfgggfrdrvtltrdvyreiaymdirglkpdd tavyycardrsygdsswaldawgqgttvvvsaastkgpsvfplap sskstsggtaalgclvkdyfpepvtvswnsgaltsgvhtfpavlq ssglyslssvvtvpssslgtqtyicnvnhkpsntkvdkkvepksc dkthtcppcpapellggpsvflfppkpkdtlmisrtpevtcvvvd vshedpevkfnwyvdgvevhnaktkpreeqynstyrvvsvltvlh qdwlngkeykckvsnkalpapiektiskakgqprepqvctlppsr deltknqvslscavkgfypsdiavewesngqpennykttppvlds	SEQ ID NO: 89

	dgsfflvskltvdksrwqqgnvfscsvmhealhnhytqkslslsp g	
Легкая цепь A	yihvtqspsslsvsigdrvtincqtsqgvgsdlhwyqhkpgrapk llihhtssvedgvpsrfsgsgfhtsfnltisdlqaddiatyycqv lqffgrgsrlhikrtvaapsvfifppsdeqlksgtasvvcllnnf ypreakvqwkvdnalqsgnsqesvteqdskdstyslsstltlska dyekhkvyacevthqglsspvtksfnrgec	**SEQ ID NO:90**
Тяжелая цепь B	evrlvesggglvkpggslrlscsasgfdfdnawmtwvrqppgkgl ewvgritgpgegwsvdyaesvkgrftisrdntkntlylemnnvrt edtgyyfcartgkyydfwwgyppgeeyfqdwgqgtlvivssdkth tqmqlqesgpglvkpsetlsltcsvsgasisdsywswirrspgkg lewigyvhksgdtnyspslksrvnlsldtsknqvslslvaataad sgkyycartlhgrriygivafnewftyfymdvwgngtqvtvssdk thtastkgpsvfplapsskstsggtaalgclvkdyfpepvtvswn sgaltsgvhtfpavlqssglyslssvvtvpssslgtqtyicnvnh kpsntkvdkkvepkscdkthtcppcpapellggpsvflfppkpkd tlmisrtpevtcvvvdvshedpevkfnwyvdgvevhnaktkpree qynstyrvvsvltvlhqdwlngkeykckvsnkalpapiektiska kgqprepqvytlppcrdeltknqvslwclvkgfypsdiavewesn gqpennykttppvldsdgsfflyskltvdksrwqqgnvfscsvmh ealhnhytqkslslspg	**SEQ ID NO: 91**
Легкая цепь B	sdisvapgetariscgekslgsravqwyqhragqapsliiynnqd rpsgiperfsgspdspfgttatltitsveagdeadyychiwdsrv ptkwvfgggttltvldkthtaseltqdpavsvalkqtvtitcrgd slrshyaswyqkkpgqapvllfygknnrpsgipdrfsgsasgnra sltitgaqaedeadyycssrdksgsrlsvfgggtkltvldkthtr tvaapsvfifppsdeqlksgtasvvcllnnfypreakvqwkvdna lqsgnsqesvteqdskdstyslsstltlskadyekhkvyacevth qglsspvtksfnrgec	**SEQ ID NO: 92**
Нуклеотидные последовательности связывающего белка 12		
Тяжелая цепь A	agagcccacctggtgcagtctggcaccgccatgaagaaaccaggc gcctctgtgcgggtgtcctgtcagacaagcggctacaccttcacc gcccacatcctgttctggttccggcaggcccctggcagaggactg gaatgggtgggatggatcaagccccagtatggcgccgtgaacttc ggcggaggcttccgggatagagtgaccctgacccgggacgtgtac	**SEQ ID NO: 93**

	cgcgagatcgcctacatggacatccggggcctgaagcccgatgac accgccgtgtactactgcgccagagacagaagctacggcgacagc agctgggctctggatgcttggggccagggcacaaccgtggtggtg tctgccgcctctacaaagggccccagcgtgttccctctggccct agcagcaagagcacatctggcggaacagccgccctgggctgcctc gtgaaggactactttcccgagcccgtgaccgtgtcctggaattct ggcgccctgaccagcggcgtgcacacctttccagctgtgctgcag tccagcggcctgtacagcctgagcagcgtcgtgacagtgcccagc agctctctgggcacccagacctacatctgcaacgtgaaccacaag cccagcaacaccaaggtggacaagaaggtggaacccaagagctgc gacaagacccacacctgtccccttgtcctgccccgaactgctg ggaggcccttccgtgttcctgttcccccaaagcccaaggacacc ctgatgatcagccggaccccgaagtgacctgcgtggtggtggat gtgtcccacgaggaccctgaagtgaagttcaattggtacgtggac ggcgtggaagtgcacaacgccaagaccaagccaagagaggaacag tacaacagcacctaccgggtggtgtccgtgctgaccgtgctgcac caggactggctgaacggcaaagagtacaagtgcaaggtgtccaac aaggccctgcctgcccccatcgagaaaaccatcagcaaggccaag ggccagccccgcgaaccccaggtgtgcacactgcccccaagcagg gacgagctgaccaagaaccaggtgtccctgagctgtgccgtgaaa ggcttctacccctccgatatcgccgtggaatgggagagcaacggc cagcccgagaacaactacaagaccacccccctgtgctggacagc gacggctcattcttcctggtgtccaagctgacagtggacaagtcc cggtggcagcagggcaacgtgttcagctgctccgtgatgcacgag gccctgcacaaccactacacccagaagtccctgagcctgagcccc ggcaag	
Легкая цепь A	tacatccacgtgacccagagccccagcagcctgtccgtgtccatc ggcgacagagtgaccatcaactgccagacctctcagggcgtgggc agcgacctgcactggtatcagcacaagcctggcagagccccaag ctgctgatccaccacacaagcagcgtggaagatggcgtgcccagc agattttccggcagcggcttccacaccagcttcaacctgaccatc agcgatctgcaggccgacgacattgccacctactattgtcaggtg ctgcagttcttcggcagaggcagcagactgcacatcaagcgtacg gtggccgctcccagcgtgttcatcttcccacctagcgacgagcag ctgaagtccggcacagcctctgtcgtgtgcctgctgaacaacttc	**SEQ ID NO: 94**

	tacccccgcgaggccaaagtgcagtggaaggtggacaacgccctg cagagcggcaacagccaggaaagcgtgaccgagcaggacagcaag gactccacctacagcctgagcagcaccctgacactgagcaaggcc gactacgagaagcacaaggtgtacgcctgcgaagtgacccaccag ggcctgtctagccccgtgaccaagagcttcaaccggggcgagtgt	
Тяжелая цепь B	gaggttagactggtggagtcaggaggggggcttgtgaagcccggt gggtctctccgcctgagctgttctgcctccggctttgatttcgat aacgcctggatgacctgggtcaggcagcctccaggtaagggactg gagtgggtgggaagaatcacaggtccaggcgagggctggtccgtg gactacgcggaatctgttaaagggcggtttacaatctcaagggac aataccaagaataccttgtatttggagatgaacaacgtgagaact gaagacaccggatattacttctgtgccagaacaggcaaatactac gacttctggtggggctatccccctggcgaggaatattttcaagac tggggtcagggaacccttgttatcgtgtcctccgacaaaacccat acccagatgcagctgcaggagagcggccctggactcgtgaagccc agcgagaccctgagcctgacatgcagcgtgagcggcgccagcatc agcgacagctactggagctggatcaggaggagccctggcaagggc ctggagtggatcggctacgtgcacaagagcggcgacaccaactac agcccctccctgaagtccagggtgaacctgtccctggacaccagc aagaaccaggtgagcctgtccctggtggctgccacagctgctgac agcggcaagtactactgtgccaggaccctgcacggcaggaggatc tacggcatcgtggccttcaacgagtggttcacctacttctacatg gacgtgtggggcaacggcacccaggtgaccgtgagctccgataag acccacaccgcttccaccaagggcccatcggtcttcccccctggca ccctcctccaagagcacctctgggggcacagcggccctgggctgc ctggtcaaggactacttccccgaaccggtgacggtgtcgtggaac tcaggcgccctgaccagcggcgtgcacaccttcccggctgtccta cagtcctcaggactctactccctcagcagcgtggtgaccgtgccc tccagcagcttgggcacccagacctacatctgcaacgtgaatcac aagcccagcaacaccaaggtggacaagaaagttgagcccaaatct tgtgacaaaactcacacatgcccaccgtgcccagcacctgaactc ctgggggaccgtcagtcttcctcttcccccaaaacccaaggac accctcatgatctcccggaccctgaggtcacatgcgtggtggtg gacgtgagccacgaagaccctgaggtcaagttcaactggtatgtt gacggcgtggaggtgcataatgccaagacaaagccgcgggaggag	**SEQ ID NO: 95**

	cagtacaacagcacgtaccgtgtggtcagcgtcctcaccgtcctg caccaggactggctgaatggcaaggagtacaagtgcaaggtctcc aacaaagccctcccagcccccatcgagaaaaccatctccaaagcc aaagggcagccccgagaaccacaggtgtacaccctgcccccatgc cgggatgagctgaccaagaatcaagtcagcctgtggtgcctggta aaaggcttctatcccagcgacatcgccgtggagtgggagagcaat gggcagccggagaacaactacaagaccacgcctcccgtgctggac tccgacggctccttcttcctctactcaaaactcaccgtggacaag agcaggtggcagcaggggaacgtcttctcatgctccgtgatgcat gaggctctgcacaaccactacacgcagaagagcctctccctgtct ccgggt	
Легкая цепь B	tccgacatcagcgtggcccccggagagacagccaggatctcctgc ggcgagaagagcctgggaagcagggctgtgcagtggtaccaacac agggccggacaggctcccagcctgatcatctacaacaaccaggac aggcccagcggcatccctgagaggttcagcggaagccccgacagc cccttcggaaccacagccaccctgaccatcacaagcgtggaagcc ggcgacgaggccgactactactgccacatctgggacagcagggtg cccaccaagtgggtgtttggcggcggcaccaccctgaccgtgctg gacaaaacccataccgcatccgaactgactcaggaccctgccgtc tctgtggcactgaagcagactgtgactattacttgccgaggcgac tcactgcggagccactacgcttcctggtatcagaagaaacccggc caggcacctgtgctgctgttctacggaaagaacaataggccatct ggcatccccgaccgcttttctggcagtgcatcagggaaccgagcc agtctgaccattaccggcgcccaggctgaggacgaagccgattac tattgcagctcccgggataagagcggctccagactgagcgtgttc ggaggaggaactaaactgaccgtcctcgataagacccatacccgt acggtggccgctcccagcgtgttcatcttcccacctagcgacgag cagctgaagtccggcacagcctctgtcgtgtgcctgctgaacaac ttctacccccgcgaggccaaagtgcagtggaaggtggacaacgcc ctgcagagcggcaacagccaggaaagcgtgaccgagcaggacagc aaggactccacctacagcctgagcagcaccctgacactgagcaag gccgactacgagaagcacaaggtgtacgcctgcgaagtgacccac cagggcctgtctagccccgtgaccaagagcttcaaccggggcgag tgt	**SEQ ID NO: 96**
Аминокислотные последовательности связывающего белка 13		

Тяжелая цепь A	qvhltqsgpevrkpgtsvkvsckapgntlktydlhwvrsvpgqgl qwmgwishegdkkviverfkakvtidwdrstntaylqlsgltsgd tavyycakgskhrlrdyalydddgalnwavdvdylsnlefwgqgt avtvssastkgpsvfplapsskstsggtaalgclvkdyfpepvtv swnsgaltsgvhtfpavlqssglyslssvvtvpssslgtqtyicn vnhkpsntkvdkkvepkscdkthtcppcpapellggpsvflfppk pkdtlmisrtpevtcvvvdvshedpevkfnwyvdgvevhnaktkp reeqynstyrvvsvltvlhqdwlngkeykckvsnkalpapiekti skakgqprepqvctlppsrdeltknqvslscavkgfypsdiavew esngqpennykttppvldsdgsfflvskltvdksrwqqgnvfscs vmhealhnhytqkslslspg	SEQ ID NO: 97
Легкая цепь A	dfvltqsphslsvtpgesasisckssshslihgdrnnylawyvqkp grspqlliylassrasgvpdrfsgsgsdkdftlkisrvetedvgt yycmqgrespwtfgqgtkvdikrtvaapsvfifppsdeqlksgta svvcllnnfypreakvqwkvdnalqsgnsqesvteqdskdstysl sstltlskadyekhkvyacevthqglsspvtksfnrgec	SEQ ID NO: 98
Тяжелая цепь B	evrlvesggglvkpggslrlscsasgfdfdnawmtwvrqppgkgl ewvgritgpgegwsvdyaesvkgrftisrdntkntlylemnnvrt edtgyyfcartgkyydfwwgyppgeeyfqdwgqgtlvivssdkth tqmqlqesgpglvkpsetlsltcsvsgasisdsywswirrspgkg lewigyvhksgdtnyspslksrvnlsldtsknqvslslvaataad sgkyycartlhgrriygivafnewftyfymdvwgngtqvtvssdk thtastkgpsvfplapsskstsggtaalgclvkdyfpepvtvswn sgaltsgvhtfpavlqssglyslssvvtvpssslgtqtyicnvnh kpsntkvdkkvepkscdkthtcppcpapellggpsvflfppkpkd tlmisrtpevtcvvvdvshedpevkfnwyvdgvevhnaktkpree qynstyrvvsvltvlhqdwlngkeykckvsnkalpapiektiska kgqprepqvytlppcrdeltknqvslwclvkgfypsdiavewesn gqpennykttppvldsdgsfflyskltvdksrwqqgnvfscsvmh ealhnhytqkslslspg	SEQ ID NO: 99
Легкая цепь B	sdisvapgetariscgekslgsravqwyqhragqapsliiynnqd rpsgiperfsgspdspfgttatltitsveagdeadyychiwdsrv ptkwvfgggttltvldkthtaseltqdpavsvalkqtvtitcrgd slrshyaswyqkkpgqapvllfygknnrpsgipdrfsgsasgnra sltitgaqaedeadyycssrdksgsrlsvfgggtkltvldkthtr	SEQ ID NO: 100

	tvaapsvfifppsdeqlksgtasvvcllnnfypreakvqwkvdna lqsgnsqesvteqdskdstyslsstltlskadyekhkvyacevth qglsspvtksfnrgec	
Нуклеотидные последовательности связывающего белка 13		
Тяжелая цепь A	caggtgcacctgacacagagcggacccgaagtgcggaagcctggc acctctgtgaaggtgtcctgcaaggcccctggcaacaccctgaaa acctacgacctgcactgggtgcgcagcgtgccaggacagggactg cagtggatgggctggatcagccacgagggcgacaagaaagtgatc gtggaacggttcaaggccaaagtgaccatcgactgggacagaagc accaacaccgcctacctgcagctgagcggcctgacctctggcgat accgccgtgtactactgcgccaagggcagcaagcaccggctgaga gactacgccctgtacgacgatgacggcgccctgaactgggccgtg gatgtggactacctgagcaacctggaattctggggccagggcaca gccgtgaccgtgtcatctgcttcgaccaagggccccagcgtgttc cctctggcccctagcagcaagagcacatctggcggaacagccgcc ctgggctgcctcgtgaaggactactttcccgagcccgtgaccgtg tcctggaattctggcgccctgaccagcggcgtgcacacctttcca gctgtgctgcagtccagcggcctgtacagcctgagcagcgtcgtg acagtgcccagcagctctctgggcacccagacctacatctgcaac gtgaaccacaagcccagcaacaccaaggtggacaagaaggtggaa cccaagagctgcgacaagacccacacctgtccccttgtcctgcc cccgaactgctgggaggcccttccgtgttcctgttcccccaaag cccaaggacaccctgatgatcagccggacccccgaagtgacctgc gtggtggtggatgtgtcccacgaggaccctgaagtgaagttcaat tggtacgtggacggcgtggaagtgcacaacgccaagaccaagcca agagaggaacagtacaacagcacctaccgggtggtgtccgtgctg accgtgctgcaccaggactggctgaacggcaaagagtacaagtgc aaggtgtccaacaaggccctgcctgcccccatcgagaaaaccatc agcaaggccaagggccagccccgcgaaccccaggtgtgcacactg cccccaagcagggacgagctgaccaagaaccaggtgtccctgagc tgtgccgtgaaaggcttctacccctccgatatcgccgtggaatgg gagagcaacggccagcccgagaacaactacaagaccacccccct gtgctggacagcgacggctcattcttcctggtgtccaagctgaca gtggacaagtcccggtggcagcagggcaacgtgttcagctgctcc gtgatgcacgaggccctgcacaaccactacacccagaagtccctg	**SEQ ID NO: 101**

	agcctgagccccggcaag	
Легкая цепь A	gacttcgtgctgacccagagccctcacagcctgagcgtgacacct ggcgagagcgccagcatcagctgcaagagcagccactccctgatc cacggcgaccggaacaactacctggcttggtacgtgcagaagccc ggcagatccccccagctgctgatctacctggccagcagcagagcc agcggcgtgcccgatagattttctggcagcggcagcgacaaggac ttcaccctgaagatcagccgggtggaaaccgaggacgtgggcacc tactactgtatgcagggcagagagagcccctggacctttggccag ggcaccaaggtggacatcaagcgtacggtggccgctcccagcgtg ttcatcttcccacctagcgacgagcagctgaagtccggcacagcc tctgtcgtgtgcctgctgaacaacttctacccccgcgaggccaaa gtgcagtggaaggtggacaacgccctgcagagcggcaacagccag gaaagcgtgaccgagcaggacagcaaggactccacctacagcctg agcagcaccctgacactgagcaaggccgactacgagaagcacaag gtgtacgcctgcgaagtgacccaccagggcctgtctagccccgtg accaagagcttcaaccggggcgagtgt	SEQ ID NO: 102
Тяжелая цепь B	gaggttagactggtggagtcaggaggggggcttgtgaagcccggt gggtctctccgcctgagctgttctgcctccggctttgatttcgat aacgcctggatgacctgggtcaggcagcctccaggtaagggactg gagtgggtgggaagaatcacaggtccaggcgagggctggtccgtg gactacgcggaatctgttaaagggcggtttacaatctcaagggac aataccaagaataccttgtatttggagatgaacaacgtgagaact gaagacaccggatattacttctgtgccagaacaggcaaatactac gacttctggtggggctatccccctggcgaggaatattttcaagac tggggtcagggaacccttgttatcgtgtcctccgacaaaacccat acccagatgcagctgcaggagagcggccctggactcgtgaagccc agcgagaccctgagcctgacatgcagcgtgagcggcgccagcatc agcgacagctactggagctggatcaggaggagccctggcaagggc ctggagtggatcggctacgtgcacaagagcggcgacaccaactac agcccctccctgaagtccagggtgaacctgtccctggacaccagc aagaaccaggtgagcctgtccctggtggctgccacagctgctgac agcggcaagtactactgtgccaggaccctgcacggcaggaggatc tacggcatcgtggccttcaacgagtggttcacctacttctacatg gacgtgtggggcaacggcacccaggtgaccgtgagctccgataag acccacaccgcttccaccaagggcccatcggtcttccccctggca	SEQ ID NO: 103

	ccctcctccaagagcacctctgggggcacagcggccctgggctgc ctggtcaaggactacttccccgaaccggtgacggtgtcgtggaac tcaggcgccctgaccagcggcgtgcacaccttcccggctgtccta cagtcctcaggactctactccctcagcagcgtggtgaccgtgccc tccagcagcttgggcacccagacctacatctgcaacgtgaatcac aagcccagcaacaccaaggtggacaagaaagttgagcccaaatct tgtgacaaaactcacacatgcccaccgtgcccagcacctgaactc ctgggggaccgtcagtcttcctcttcccccaaaacccaaggac accctcatgatctcccggaccctgaggtcacatgcgtggtggtg gacgtgagccacgaagaccctgaggtcaagttcaactggtatgtt gacggcgtggaggtgcataatgccaagacaaagccgcgggaggag cagtacaacagcacgtaccgtgtggtcagcgtcctcaccgtcctg caccaggactggctgaatggcaaggagtacaagtgcaaggtctcc aacaaagccctcccagccccatcgagaaaaccatctccaaagcc aaagggcagccccgagaaccacaggtgtacaccctgcccccatgc cgggatgagctgaccaagaatcaagtcagcctgtggtgcctggta aaaggcttctatcccagcgacatcgccgtggagtgggagagcaat gggcagccggagaacaactacaagaccacgcctcccgtgctggac tccgacggctccttcttcctctactcaaaactcaccgtggacaag agcaggtggcagcaggggaacgtcttctcatgctccgtgatgcat gaggctctgcacaaccactacacgcagaagagcctctccctgtct ccgggt	
Легкая цепь B	tccgacatcagcgtggcccccggagagacagccaggatctcctgc ggcgagaagagcctgggaagcagggctgtgcagtggtaccaacac agggccggacaggctcccagcctgatcatctacaacaaccaggac aggcccagcggcatccctgagaggttcagcggaagccccgacagc cccttcggaaccacagccaccctgaccatcacaagcgtggaagcc ggcgacgaggccgactactactgccacatctgggacagcagggtg cccaccaagtgggtgtttggcggcggcaccaccctgaccgtgctg gacaaaacccataccgcatccgaactgactcaggaccctgccgtc tctgtggcactgaagcagactgtgactattacttgccgaggcgac tcactgcggagccactacgcttcctggtatcagaagaaacccggc caggcacctgtgctgctgttctacggaaagaacaataggccatct ggcatccccgaccgcttttctggcagtgcatcagggaaccgagcc agtctgaccattaccggcgcccaggctgaggacgaagccgattac	**SEQ ID NO: 104**

	tattgcagctcccgggataagagcggctccagactgagcgtgttc ggaggaggaactaaactgaccgtcctcgataagacccatacccgt acggtggccgctcccagcgtgttcatcttcccacctagcgacgag cagctgaagtccggcacagcctctgtcgtgtgcctgctgaacaac ttctacccccgcgaggccaaagtgcagtggaaggtggacaacgcc ctgcagagcggcaacagccaggaaagcgtgaccgagcaggacagc aaggactccacctacagcctgagcagcaccctgacactgagcaag gccgactacgagaagcacaaggtgtacgcctgcgaagtgacccac cagggcctgtctagccccgtgaccaagagcttcaaccggggcgag tgt	
Аминокислотные последовательности связывающего белка 14		
Тяжелая цепь A	Rahlvqsgtamkkpgasvrvscqtsgytftahilfwfrqapgrgl ewvgwikpqygavnfgggfrdrvtltrdvyreiaymdirglkpdd tavyycardrsygdsswaldawgqgttvvvsaastkgpsvfplap sskstsggtaalgclvkdyfpepvtvswnsgaltsgvhtfpavlq ssglyslssvvtvpssslgtqtyicnvnhkpsntkvdkkvepksc dkthtcppcpapellggpsvflfppkpkdtlmisrtpevtcvvvd vshedpevkfnwyvdgvevhnaktkpreeqynstyrvvsvltvlh qdwlngkeykckvsnkalpapiektiskakgqprepqvctlppsr deltknqvslscavkgfypsdiavewesngqpennykttppvlds dgsfflvskltvdksrwqqgnvfscsvmhealhnhytqkslslsp g	**SEQ ID NO: 105**
Легкая цепь A	yihvtqspsslsvsigdrvtincqtsqgvgsdlhwyqhkpgrapk llihhtssvedgvpsrfsgsgfhtsfnltisdlqaddiatyycqv lqffgrgsrlhikrtvaapsvfifppsdeqlksgtasvvcllnnf ypreakvqwkvdnalqsgnsqesvteqdskdstyslsstltlska dyekhkvyacevthqglsspvtksfnrgec	**SEQ ID NO: 106**
Тяжелая цепь B	Qvhltqsgpevrkpgtsvkvsckapgntlktydlhwvrsvpgqgl qwmgwishegdkkviverfkakvtidwdrstntaylqlsgltsgd tavyycakgskhrlrdyalydddgalnwavdvdylsnlefwgqgt avtvssdkthtevrlvesggglvkpggslrlscsasgfdfdnawm twvrqppgkglewvgritgpgegwsvdyaesvkgrftisrdntkn tlylemnnvrtedtgyyfcartgkyydfwwgyppgeeyfqdwgqg tlvivssdkthtastkgpsvfplapsskstsggtaalgclvkdyf pepvtvswnsgaltsgvhtfpavlqssglyslssvvtvpssslgt	**SEQ ID NO: 107**

	qtyicnvnhkpsntkvdkkvepkscdkthtcppcpapellggpsv flfppkpkdtlmisrtpevtcvvvdvshedpevkfnwyvdgvevh naktkpreeqynstyrvvsvltvlhqdwlngkeykckvsnkalpa piektiskakgqprepqvytlppcrdeltknqvslwclvkgfyps diavewesngqpennykttppvldsdgsfflyskltvdksrwqqg nvfscsvmhealhnhytqkslslspg	
Легкая цепь B	aseltqdpavsvalkqtvtitcrgdslrshyaswyqkkpgqapvl lfygknnrpsgipdrfsgsasgnrasltitgaqaedeadyycssr dksgsrlsvfgggtkltvldkthtdfvltqsphslsvtpgesasi scksshslihgdrnnylawyvqkpgrspqlliylassrasgvpdr fsgsgsdkdftlkisrvetedvgtyycmqgrespwtfgqgtkvdi kdkthtrtvaapsvfifppsdeqlksgtasvvcllnnfypreakv qwkvdnalqsgnsqesvteqdskdstyslsstltlskadyekhkv yacevthqglsspvtksfnrgec	**SEQ ID NO: 108**
Нуклеотидные последовательности связывающего белка 14		
Тяжелая цепь A	agagcccacctggtgcagtctggcaccgccatgaagaaaccaggc gcctctgtgcgggtgtcctgtcagacaagcggctacaccttcacc gcccacatcctgttctggttccggcaggcccctggcagaggactg gaatgggtgggatggatcaagccccagtatggcgccgtgaacttc ggcggaggcttccgggatagagtgaccctgacccgggacgtgtac cgcgagatcgcctacatggacatccggggcctgaagcccgatgac accgccgtgtactactgcgccagagacagaagctacggcgacagc agctgggctctggatgcttggggccagggcacaaccgtggtggtg tctgccgcctctacaaagggccccagcgtgttccctctggccct agcagcaagagcacatctggcggaacagccgccctgggctgcctc gtgaaggactactttcccgagcccgtgaccgtgtcctggaattct ggcgccctgaccagcggcgtgcacaccttccagctgtgctgcag tccagcggcctgtacagcctgagcagcgtcgtgacagtgcccagc agctctctgggcacccagacctacatctgcaacgtgaaccacaag cccagcaacaccaaggtggacaagaaggtggaacccaagagctgc gacaagacccacacctgtccccttgtcctgccccgaactgctg ggaggcccttccgtgttcctgttcccccaaagcccaaggacacc ctgatgatcagccggaccccgaagtgacctgcgtggtggtggat gtgtcccacgaggaccctgaagtgaagttcaattggtacgtggac ggcgtggaagtgcacaacgccaagaccaagccaagagaggaacag	**SEQ ID NO: 109**

	tacaacagcacctaccgggtggtgtccgtgctgaccgtgctgcac caggactggctgaacggcaaagagtacaagtgcaaggtgtccaac aaggccctgcctgcccccatcgagaaaaccatcagcaaggccaag ggccagccccgcgaaccccaggtgtgcacactgcccccaagcagg gacgagctgaccaagaaccaggtgtccctgagctgtgccgtgaaa ggcttctacccctccgatatcgccgtggaatgggagagcaacggc cagcccgagaacaactacaagaccacccccccctgtgctggacagc gacggctcattcttcctggtgtccaagctgacagtggacaagtcc cggtggcagcagggcaacgtgttcagctgctccgtgatgcacgag gccctgcacaaccactacacccagaagtccctgagcctgagcccc ggcaag	
Легкая цепь A	tacatccacgtgacccagagccccagcagcctgtccgtgtccatc ggcgacagagtgaccatcaactgccagacctctcagggcgtgggc agcgacctgcactggtatcagcacaagcctggcagagcccccaag ctgctgatccaccacacaagcagcgtggaagatggcgtgcccagc agattttccggcagcggcttccacaccagcttcaacctgaccatc agcgatctgcaggccgacgacattgccacctactattgtcaggtg ctgcagttcttcggcagaggcagcagactgcacatcaagcgtacg gtggccgctcccagcgtgttcatcttcccacctagcgacgagcag ctgaagtccggcacagcctctgtcgtgtgcctgctgaacaacttc taccccgcgaggccaaagtgcagtggaaggtggacaacgccctg cagagcggcaacagccaggaaagcgtgaccgagcaggacagcaag gactccacctacagcctgagcagcaccctgacactgagcaaggcc gactacgagaagcacaaggtgtacgcctgcgaagtgacccaccag ggcctgtctagccccgtgaccaagagcttcaaccggggcgagtgt	**SEQ ID NO: 110**
Тяжелая цепь B	caggtgcacctgacacagagcggacccgaagtgcggaagcctggc acctctgtgaaggtgtcctgcaaggcccctggcaacaccctgaaa acctacgacctgcactgggtgcgcagcgtgccaggacagggactg cagtggatgggctggatcagccacgagggcgacaagaaagtgatc gtggaacggttcaaggccaaagtgaccatcgactgggacagaagc accaacaccgcctacctgcagctgagcggcctgacctctggcgat accgccgtgtactactgcgccaagggcagcaagcaccggctgaga gactacgccctgtacgacgatgacggcgccctgaactgggccgtg gatgtggactacctgagcaacctggaattctggggccagggcaca gccgtgaccgtgtcatctgacaaaacccataccgaggttagactg	**SEQ ID NO: 111**

	gtggagtcaggaggggggcttgtgaagcccggtgggtctctccgc ctgagctgttctgcctccggctttgatttcgataacgcctggatg acctgggtcaggcagcctccaggtaagggactggagtgggtggga agaatcacaggtccaggcgagggctggtccgtggactacgcggaa tctgttaaagggcggtttacaatctcaagggacaataccaagaat accttgtatttggagatgaacaacgtgagaactgaagacaccgga tattacttctgtgccagaacaggcaaatactacgacttctggtgg ggctatccccctggcgaggaatattttcaagactggggtcaggga acccttgttatcgtgtcctccgataagacccacaccgcttccacc aagggcccatcggtcttcccccctggcaccctcctccaagagcacc tctgggggcacagcggccctgggctgcctggtcaaggactacttc cccgaaccggtgacggtgtcgtggaactcaggcgccctgaccagc ggcgtgcacaccttcccggctgtcctacagtcctcaggactctac tccctcagcagcgtggtgaccgtgccctccagcagcttgggcacc cagacctacatctgcaacgtgaatcacaagcccagcaacaccaag gtggacaagaaagttgagcccaaatcttgtgacaaaactcacaca tgcccaccgtgcccagcacctgaactcctgggggggaccgtcagtc ttcctcttcccccaaaacccaaggacaccctcatgatctcccgg acccctgaggtcacatgcgtggtggtggacgtgagccacgaagac cctgaggtcaagttcaactggtatgttgacggcgtggaggtgcat aatgccaagacaaagccgcgggaggagcagtacaacagcacgtac cgtgtggtcagcgtcctcaccgtcctgcaccaggactggctgaat ggcaaggagtacaagtgcaaggtctccaacaaagccctcccagcc cccatcgagaaaaccatctccaaagccaaagggcagccccgagaa ccacaggtgtacaccctgcccccatgccgggatgagctgaccaag aatcaagtcagcctgtggtgcctggtaaaaggcttctatcccagc gacatcgccgtggagtgggagagcaatgggcagccggagaacaac tacaagaccacgcctcccgtgctggactccgacggctccttcttc ctctactcaaaactcaccgtggacaagagcaggtggcagcagggg aacgtcttctcatgctccgtgatgcatgaggctctgcacaaccac tacacgcagaagagcctctccctgtctccgggt	
Легкая цепь B	gcatccgaactgactcaggaccctgccgtctctgtggcactgaag cagactgtgactattacttgccgaggcgactcactgcggagccac tacgcttcctggtatcagaagaaacccggccaggcacctgtgctg ctgttctacggaaagaacaataggccatctggcatccccgaccgc	**SEQ ID NO: 112**

	ttttctggcagtgcatcagggaaccgagccagtctgaccattacc ggcgcccaggctgaggacgaagccgattactattgcagctcccgg gataagagcggctccagactgagcgtgttcggaggaggaactaaa ctgaccgtcctcgacaaaacccataccgacttcgtgctgacccag agccctcacagcctgagcgtgacacctggcgagagcgccagcatc agctgcaagagcagccactccctgatccacggcgaccggaacaac tacctggcttggtacgtgcagaagcccggcagatccccccagctg ctgatctacctggccagcagcagagccagcggcgtgcccgataga ttttctggcagcggcagcgacaaggacttcaccctgaagatcagc cgggtggaaaccgaggacgtgggcacctactactgtatgcagggc agagagagcccctggacctttggccagggcaccaaggtggacatc aaggataagacccatacccgtacggtggccgctcccagcgtgttc atcttcccacctagcgacgagcagctgaagtccggcacagcctct gtcgtgtgcctgctgaacaacttctacccccgcgaggccaaagtg cagtggaaggtggacaacgccctgcagagcggcaacagccaggaa agcgtgaccgagcaggacagcaaggactccacctacagcctgagc agcaccctgacactgagcaaggccgactacgagaagcacaaggtg tacgcctgcgaagtgacccaccagggcctgtctagccccgtgacc aagagcttcaaccggggcgagtgt	
Аминокислотные последовательности связывающего белка 15		
Тяжелая цепь A	qvhltqsgpevrkpgtsvkvsckapgntlktydlhwvrsvpgqgl qwmgwishegdkkviverfkakvtidwdrstntaylqlsgltsgd tavyycakgskhrlrdyalydddgalnwavdvdylsnlefwgqgt avtvssastkgpsvfplapsskstsggtaalgclvkdyfpepvtv swnsgaltsgvhtfpavlqssglyslssvvtvpssslgtqtyicn vnhkpsntkvdkkvepkscdkthtcppcpapellggpsvflfppk pkdtlmisrtpevtcvvvdvshedpevkfnwyvdgvevhnaktkp reeqynstyrvvsvltvlhqdwlngkeykckvsnkalpapiekti skakgqprepqvctlppsrdeltknqvslscavkgfypsdiavew esngqpennykttppvldsdgsfflvskltvdksrwqqgnvfscs vmhealhnhytqkslslspg	**SEQ ID NO: 113**
Легкая цепь A	dfvltqsphslsvtpgesasisckssshslihgdrnnylawyvqkp grspqlliylassrasgvpdrfsgsgsdkdftlkisrvetedvgt yycmqgrespwtfgqgtkvdikrtvaapsvfifppsdeqlksgta svvcllnnfypreakvqwkvdnalqsgnsqesvteqdskdstysl	**SEQ ID NO: 114**

	sstltlskadyekhkvyacevthqglsspvtksfnrgec	
Тяжелая цепь B	Evrlvesggglvkpggslrlscsasgfdfdnawmtwvrqppgkgl ewvgritgpgegwsvdyaesvkgrftisrdntkntlylemnnvrt edtgyyfcartgkyydfwsgyppgeeyfqdwgqgtlvivssdkth tqmqlqesgpglvkpsetlsltcsvsgasisdsywswirrspgkg lewigyvhksgdtnyspslksrvnlsldtsknqvslslvaataad sgkyycartlhgrriygivafnewftyfymdvwgngtqvtvssdk thtastkgpsvfplapsskstsggtaalgclvkdyfpepvtvswn sgaltsgvhtfpavlqssglyslssvvtvpssslgtqtyicnvnh kpsntkvdkkvepkscdkthtcppcpapellggpsvflfppkpkd tlmisrtpevtcvvvdvshedpevkfnwyvdgvevhnaktkpree qynstyrvvsvltvlhqdwlngkeykckvsnkalpapiektiska kgqprepqvytlppcrdeltknqvslwclvkgfypsdiavewesn gqpennykttppvldsdgsfflyskltvdksrwqqgnvfscsvmh ealhnhytqkslslspg	**SEQ ID NO: 115**
Легкая цепь B	sdisvapgetariscgekslgsravqwyqhragqapsliiynnqd rpsgiperfsgspdspfgttatltitsveagdeadyychiwdsrv ptkwvfgggttltvldkthtaseltqdpavsvalkqtvtitcrgd slrshyaswyqkkpgqapvllfygknnrpsgipdrfsgsasgnra sltitgaqaedeadyycssrdksgsrlsvfgggtkltvldkthtr tvaapsvfifppsdeqlksgtasvvcllnnfypreakvqwkvdna lqsgnsqesvteqdskdstyslsstltlskadyekhkvyacevth qglsspvtksfnrgec	**SEQ ID NO: 116**
Нуклеотидные последовательности связывающего белка 15		
Тяжелая цепь A	caggtgcacctgacacagagcggacccgaagtgcggaagcctggc acctctgtgaaggtgtcctgcaaggcccctggcaacaccctgaaa acctacgacctgcactgggtgcgcagcgtgccaggacagggactg cagtggatgggctggatcagccacgagggcgacaagaaagtgatc gtggaacggttcaaggccaaagtgaccatcgactgggacagaagc accaacaccgcctacctgcagctgagcggcctgacctctggcgat accgccgtgtactactgcgccaagggcagcaagcaccggctgaga gactacgccctgtacgacgatgacggcgccctgaactgggccgtg gatgtggactacctgagcaacctggaattctggggccagggcaca gccgtgaccgtgtcatctgcttcgaccaagggccccagcgtgttc cctctggcccctagcagcaagagcacatctggcggaacagccgcc	**SEQ ID NO: 117**

	ctgggctgcctcgtgaaggactactttcccgagcccgtgaccgtg tcctggaattctggcgccctgaccagcggcgtgcacacctttcca gctgtgctgcagtccagcggcctgtacagcctgagcagcgtcgtg acagtgcccagcagctctctgggcacccagacctacatctgcaac gtgaaccacaagcccagcaacaccaaggtggacaagaaggtggaa cccaagagctgcgacaagacccacacctgtccccccttgtcctgcc cccgaactgctgggaggcccttccgtgttcctgttcccccccaaag cccaaggacaccctgatgatcagccggacccccgaagtgacctgc gtggtggtggatgtgtcccacgaggaccctgaagtgaagttcaat tggtacgtggacggcgtggaagtgcacaacgccaagaccaagcca agagaggaacagtacaacagcacctaccgggtggtgtccgtgctg accgtgctgcaccaggactggctgaacggcaaagagtacaagtgc aaggtgtccaacaaggccctgcctgcccccatcgagaaaaccatc agcaaggccaagggccagccccgcgaaccccaggtgtgcacactg cccccaagcagggacgagctgaccaagaaccaggtgtccctgagc tgtgccgtgaaaggcttctacccctccgatatcgccgtggaatgg gagagcaacggccagcccgagaacaactacaagaccacccccccct gtgctggacagcgacggctcattcttcctggtgtccaagctgaca gtggacaagtcccggtggcagcagggcaacgtgttcagctgctcc gtgatgcacgaggccctgcacaaccactacacccagaagtccctg agcctgagccccggcaag	
Легкая цепь A	gacttcgtgctgacccagagccctcacagcctgagcgtgacacct ggcgagagcgccagcatcagctgcaagagcagccactccctgatc cacggcgaccggaacaactacctggcttggtacgtgcagaagccc ggcagatccccccagctgctgatctacctggccagcagcagagcc agcggcgtgcccgatagattttctggcagcggcagcgacaaggac ttcaccctgaagatcagccgggtggaaaccgaggacgtgggcacc tactactgtatgcagggcagagagagcccctggacctttggccag ggcaccaaggtggacatcaagcgtacggtggccgctcccagcgtg ttcatcttcccacctagcgacgagcagctgaagtccggcacagcc tctgtcgtgtgcctgctgaacaacttctaccccgcgaggccaaa gtgcagtggaaggtggacaacgccctgcagagcggcaacagccag gaaagcgtgaccgagcaggacagcaaggactccacctacagcctg agcagcaccctgacactgagcaaggccgactacgagaagcacaag gtgtacgcctgcgaagtgacccaccagggcctgtctagccccgtg	**SEQ ID NO: 118**

	accaagagcttcaaccggggcgagtgt	
Тяжелая цепь B	gaggttagactggtggagtcaggaggggggcttgtgaagcccggt gggtctctccgcctgagctgttctgcctccggctttgatttcgat aacgcctggatgacctgggtcaggcagcctccaggtaagggactg gagtgggtgggaagaatcacaggtccaggcgagggctggtccgtg gactacgcggaatctgttaaagggcggtttacaatctcaagggac aataccaagaataccttgtatttggagatgaacaacgtgagaact gaagacaccggatattacttctgtgccagaacaggcaaatactac gacttctggtccggctatccccctggcgaggaatattttcaagac tggggtcagggaacccttgttatcgtgtcctccgacaaaacccat acccagatgcagctgcaggagagcggccctggactcgtgaagccc agcgagaccctgagcctgacatgcagcgtgagcggcgccagcatc agcgacagctactggagctggatcaggaggagccctggcaagggc ctggagtggatcggctacgtgcacaagagcggcgacaccaactac agcccctccctgaagtccagggtgaacctgtccctggacaccagc aagaaccaggtgagcctgtccctggtggctgccacagctgctgac agcggcaagtactactgtgccaggaccctgcacggcaggaggatc tacggcatcgtggccttcaacgagtggttcacctacttctacatg gacgtgtggggcaacggcacccaggtgaccgtgagctccgataag acccacaccgcttccaccaagggcccatcggtcttcccccctggca ccctcctccaagagcacctctgggggcacagcggccctgggctgc ctggtcaaggactacttccccgaaccggtgacggtgtcgtggaac tcaggcgccctgaccagcggcgtgcacaccttcccggctgtccta cagtcctcaggactctactccctcagcagcgtggtgaccgtgccc tccagcagcttgggcacccagacctacatctgcaacgtgaatcac aagcccagcaacaccaaggtggacaagaaagttgagcccaaatct tgtgacaaaactcacacatgcccaccgtgcccagcacctgaactc ctgggggaccgtcagtcttcctcttcccccaaaacccaaggac accctcatgatctcccggaccctgaggtcacatgcgtggtggtg gacgtgagccacgaagaccctgaggtcaagttcaactggtatgtt gacggcgtggaggtgcataatgccaagacaaagccgcgggaggag cagtacaacagcacgtaccgtgtggtcagcgtcctcaccgtcctg caccaggactggctgaatggcaaggagtacaagtgcaaggtctcc aacaaagccctcccagcccccatcgagaaaaccatctccaaagcc aaagggcagccccgagaaccacaggtgtacaccctgcccccatgc	**SEQ ID NO: 119**

	cgggatgagctgaccaagaatcaagtcagcctgtggtgcctggta aaaggcttctatcccagcgacatcgccgtggagtgggagagcaat gggcagccggagaacaactacaagaccacgcctcccgtgctggac tccgacggctccttcttcctctactcaaaactcaccgtggacaag agcaggtggcagcaggggaacgtcttctcatgctccgtgatgcat gaggctctgcacaaccactacacgcagaagagcctctccctgtct ccgggt	
Легкая цепь B	tccgacatcagcgtggcccccggagagacagccaggatctcctgc ggcgagaagagcctgggaagcagggctgtgcagtggtaccaacac agggccggacaggctcccagcctgatcatctacaacaaccaggac aggcccagcggcatccctgagaggttcagcggaagccccgacagc cccttcggaaccacagccaccctgaccatcacaagcgtggaagcc ggcgacgaggccgactactactgccacatctgggacagcagggtg cccaccaagtgggtgtttggcggcggcaccaccctgaccgtgctg gacaaaacccataccgcatccgaactgactcaggaccctgccgtc tctgtggcactgaagcagactgtgactattacttgccgaggcgac tcactgcggagccactacgcttcctggtatcagaagaaacccggc caggcacctgtgctgctgttctacggaaagaacaataggccatct ggcatccccgaccgcttttctggcagtgcatcagggaaccgagcc agtctgaccattaccggcgcccaggctgaggacgaagccgattac tattgcagctcccgggataagagcggctccagactgagcgtgttc ggaggaggaactaaactgaccgtcctcgataagacccatacccgt acggtggccgctcccagcgtgttcatcttcccacctagcgacgag cagctgaagtccggcacagcctctgtcgtgtgcctgctgaacaac ttctacccccgcgaggccaaagtgcagtggaaggtggacaacgcc ctgcagagcggcaacagccaggaaagcgtgaccgagcaggacagc aaggactccacctacagcctgagcagcaccctgacactgagcaag gccgactacgagaagcacaaggtgtacgcctgcgaagtgacccac cagggcctgtctagccccgtgaccaagagcttcaaccggggcgag tgt	**SEQ ID NO: 120**
Аминокислотные последовательности связывающего белка 16		
Тяжелая цепь A	Rahlvqsgtamkkpgasvrvscqtsgytftahilfwfrqapgrgl ewvgwikpqygavnfgggfrdrvtltrdvyreiaymdirglkpdd tavyycardrsygdsswaldawgqgttvvvsaastkgpsvfplap sskstsggtaalgclvkdyfpepvtvswnsgaltsgvhtfpavlq	**SEQ ID NO: 121**

	ssglyslssvvtvpssslgtqtyicnvnhkpsntkvdkkvepksc dkthtcppcpapellggpsvflfppkpkdtlmisrtpevtcvvvd vshedpevkfnwyvdgvevhnaktkpreeqynstyrvvsvltvlh qdwlngkeykckvsnkalpapiektiskakgqprepqvctlppsr deltknqvslscavkgfypsdiavewesngqpennykttppvlds dgsfflvskltvdksrwqqgnvfscsvmhealhnhytqkslslsp g	
Легкая цепь A	yihvtqspsslsvsigdrvtincqtsqgvgsdlhwyqhkpgrapk llihhtssvedgvpsrfsgsgfhtsfnltisdlqaddiatyycqv lqffgrgsrlhikrtvaapsvfifppsdeqlksgtasvvcllnnf ypreakvqwkvdnalqsgnsqesvteqdskdstyslsstltlska dyekhkvyacevthqglsspvtksfnrgec	**SEQ ID NO: 122**
Тяжелая цепь B	Evrlvesggglvkpggslrlscsasgfdfdnawmtwvrqppgkgl ewvgritgpgegwsvdyaesvkgrftisrdntkntlylemnnvrt edtgyyfcartgkyydfwsgyppgeeyfqdwgqgtlvivssdkth tqmqlqesgpglvkpsetlsltcsvsgasisdsywswirrspgkg lewigyvhksgdtnyspslksrvnlsldtsknqvslslvaataad sgkyycartlhgrriygivafnewftyfymdvwgngtqvtvssdk thtastkgpsvfplapsskstsggtaalgclvkdyfpepvtvswn sgaltsgvhtfpavlqssglyslssvvtvpssslgtqtyicnvnh kpsntkvdkkvepkscdkthtcppcpapellggpsvflfppkpkd tlmisrtpevtcvvvdvshedpevkfnwyvdgvevhnaktkpree qynstyrvvsvltvlhqdwlngkeykckvsnkalpapiektiska kgqprepqvytlppcrdeltknqvslwclvkgfypsdiavewesn gqpennykttppvldsdgsfflyskltvdksrwqqgnvfscsvmh ealhnhytqkslslspg	**SEQ ID NO: 123**
Легкая цепь B	sdisvapgetariscgekslgsravqwyqhragqapsliiynnqd rpsgiperfsgspdspfgttatltitsveagdeadyychiwdsrv ptkwvfgggttltvldkthtaseltqdpavsvalkqtvtitcrgd slrshyaswyqkkpgqapvllfygknnrpsgipdrfsgsasgnra sltitgaqaedeadyycssrdksgsrlsvfgggtkltvldkthtr tvaapsvfifppsdeqlksgtasvvcllnnfypreakvqwkvdna lqsgnsqesvteqdskdstyslsstltlskadyekhkvyacevth qglsspvtksfnrgec	**SEQ ID NO: 124**

Нуклеотидные последовательности связывающего белка 16		
Тяжелая цепь A	agagcccacctggtgcagtctggcaccgccatgaagaaaccaggc gcctctgtgcgggtgtcctgtcagacaagcggctacaccttcacc gcccacatcctgttctggttccggcaggcccctggcagaggactg gaatgggtgggatggatcaagccccagtatggcgccgtgaacttc ggcggaggcttccgggatagagtgaccctgacccgggacgtgtac cgcgagatcgcctacatggacatccggggcctgaagcccgatgac accgccgtgtactactgcgccagagacagaagctacggcgacagc agctgggctctggatgcttggggccagggcacaaccgtggtggtg tctgccgcctctacaaagggccccagcgtgttccctctggccct agcagcaagagcacatctggcggaacagccgccctgggctgcctc gtgaaggactactttcccgagcccgtgaccgtgtcctggaattct ggcgccctgaccagcggcgtgcacacctttccagctgtgctgcag tccagcggcctgtacagcctgagcagcgtcgtgacagtgcccagc agctctctgggcacccagacctacatctgcaacgtgaaccacaag cccagcaacaccaaggtggacaagaaggtggaacccaagagctgc gacaagacccacacctgtccccttgtcctgccccgaactgctg ggaggcccttccgtgttcctgttcccccaaagcccaaggacacc ctgatgatcagccggaccccgaagtgacctgcgtggtggtggat gtgtcccacgaggaccctgaagtgaagttcaattggtacgtggac ggcgtggaagtgcacaacgccaagaccaagccaagagaggaacag tacaacagcacctaccgggtggtgtccgtgctgaccgtgctgcac caggactggctgaacggcaaagagtacaagtgcaaggtgtccaac aaggccctgcctgcccccatcgagaaaaccatcagcaaggccaag ggccagccccgcgaaccccaggtgtgcacactgcccccaagcagg gacgagctgaccaagaaccaggtgtccctgagctgtgccgtgaaa ggcttctaccccctccgatatcgccgtggaatgggagagcaacggc cagcccgagaacaactacaagaccacccccccctgtgctggacagc gacggctcattcttcctggtgtccaagctgacagtggacaagtcc cggtggcagcagggcaacgtgttcagctgctccgtgatgcacgag gccctgcacaaccactacacccagaagtccctgagcctgagcccc ggcaag	SEQ ID NO: 125
Легкая цепь A	tacatccacgtgacccagagccccagcagcctgtccgtgtccatc ggcgacagagtgaccatcaactgccagacctctcagggcgtgggc agcgacctgcactggtatcagcacaagcctggcagagcccccaag	SEQ ID NO: 126

	ctgctgatccaccacacaagcagcgtggaagatggcgtgcccagc agattttccggcagcggcttccacaccagcttcaacctgaccatc agcgatctgcaggccgacgacattgccacctactattgtcaggtg ctgcagttcttcggcagaggcagcagactgcacatcaagcgtacg gtggccgctcccagcgtgttcatcttcccacctagcgacgagcag ctgaagtccggcacagcctctgtcgtgtgcctgctgaacaacttc taccccgcgaggccaaagtgcagtggaaggtggacaacgccctg cagagcggcaacagccaggaaagcgtgaccgagcaggacagcaag gactccacctacagcctgagcagcaccctgacactgagcaaggcc gactacgagaagcacaaggtgtacgcctgcgaagtgacccaccag ggcctgtctagccccgtgaccaagagcttcaaccggggcgagtgt	
Тяжелая цепь B	gaggttagactggtggagtcaggaggggggcttgtgaagcccggt gggtctctccgcctgagctgttctgcctccggctttgatttcgat aacgcctggatgacctgggtcaggcagcctccaggtaagggactg gagtgggtgggaagaatcacaggtccaggcgagggctggtccgtg gactacgcggaatctgttaaagggcggtttacaatctcaagggac aataccaagaataccttgtatttggagatgaacaacgtgagaact gaagacaccggatattacttctgtgccagaacaggcaaatactac gacttctggtccggctatccccctggcgaggaatattttcaagac tggggtcagggaacccttgttatcgtgtcctccgacaaaacccat acccagatgcagctgcaggagagcggccctggactcgtgaagccc agcgagaccctgagcctgacatgcagcgtgagcggcgccagcatc agcgacagctactggagctggatcaggaggagccctggcaagggc ctggagtggatcggctacgtgcacaagagcggcgacaccaactac agcccctccctgaagtccagggtgaacctgtccctggacaccagc aagaaccaggtgagcctgtccctggtggctgccacagctgctgac agcggcaagtactactgtgccaggaccctgcacggcaggaggatc tacggcatcgtggccttcaacgagtggttcacctacttctacatg gacgtgtggggcaacggcacccaggtgaccgtgagctccgataag acccacaccgcttccaccaagggcccatcggtcttcccccctggca ccctcctccaagagcacctctgggggcacagcggccctgggctgc ctggtcaaggactacttccccgaaccggtgacggtgtcgtggaac tcaggcgccctgaccagcggcgtgcacaccttcccggctgtccta cagtcctcaggactctactccctcagcagcgtggtgaccgtgccc tccagcagcttgggcacccagacctacatctgcaacgtgaatcac	**SEQ ID NO: 127**

	aagcccagcaacaccaaggtggacaagaaagttgagcccaaatct tgtgacaaaactcacacatgcccaccgtgcccagcacctgaactc ctgggggaccgtcagtcttcctcttcccccaaaacccaaggac accctcatgatctcccggaccctgaggtcacatgcgtggtggtg gacgtgagccacgaagaccctgaggtcaagttcaactggtatgtt gacggcgtggaggtgcataatgccaagacaaagccgcgggaggag cagtacaacagcacgtaccgtgtggtcagcgtcctcaccgtcctg caccaggactggctgaatggcaaggagtacaagtgcaaggtctcc aacaaagccctcccagccccatcgagaaaaccatctccaaagcc aaagggcagccccgagaaccacaggtgtacaccctgcccccatgc cgggatgagctgaccaagaatcaagtcagcctgtggtgcctggta aaaggcttctatcccagcgacatcgccgtggagtgggagagcaat gggcagccggagaacaactacaagaccacgcctcccgtgctggac tccgacggctccttcttcctctactcaaaactcaccgtggacaag agcaggtggcagcaggggaacgtcttctcatgctccgtgatgcat gaggctctgcacaaccactacacgcagaagagcctctccctgtct ccgggt	
Легкая цепь B	tccgacatcagcgtggcccccggagagacagccaggatctcctgc ggcgagaagagcctgggaagcagggctgtgcagtggtaccaacac agggccggacaggctcccagcctgatcatctacaacaaccaggac aggcccagcggcatccctgagaggttcagcggaagccccgacagc cccttcggaaccacagccaccctgaccatcacaagcgtggaagcc ggcgacgaggccgactactactgccacatctgggacagcagggtg cccaccaagtgggtgtttggcggcggcaccaccctgaccgtgctg gacaaaacccataccgcatccgaactgactcaggaccctgccgtc tctgtggcactgaagcagactgtgactattacttgccgaggcgac tcactgcggagccactacgcttcctggtatcagaagaaacccggc caggcacctgtgctgctgttctacggaaagaacaataggccatct ggcatccccgaccgcttttctggcagtgcatcagggaaccgagcc agtctgaccattaccggcgcccaggctgaggacgaagccgattac tattgcagctcccgggataagagcggctccagactgagcgtgttc ggaggaggaactaaactgaccgtcctcgataagacccatacccgt acggtggccgctcccagcgtgttcatcttcccacctagcgacgag cagctgaagtccggcacagcctctgtcgtgtgcctgctgaacaac ttctacccccgcgaggccaaagtgcagtggaaggtggacaacgcc	**SEQ ID NO: 128**

	ctgcagagcggcaacagccaggaaagcgtgaccgagcaggacagc aaggactccacctacagcctgagcagcaccctgacactgagcaag gccgactacgagaagcacaaggtgtacgcctgcgaagtgacccac cagggcctgtctagccccgtgaccaagagcttcaaccggggcgag tgt	
Аминокислотные последовательности связывающего белка 17		
Тяжелая цепь A	Rahlvqsgtamkkpgasvrvscqtsgytftahilfwfrqapgrgl ewvgwikpqygavnfgggfrdrvtltrdvyreiaymdirglkpdd tavyycardrsygdsswaldawgqgttvvvsaastkgpsvfplap sskstsggtaalgclvkdyfpepvtvswnsgaltsgvhtfpavlq ssglyslssvvtvpssslgtqtyicnvnhkpsntkvdkkvepksc dkthtcppcpapellggpsvflfppkpkdtlmisrtpevtcvvvd vshedpevkfnwyvdgvevhnaktkpreeqynstyrvvsvltvlh qdwlngkeykckvsnkalpapiektiskakgqprepqvctlppsr deltknqvslscavkgfypsdiavewesngqpennykttppvlds dgsfflvskltvdksrwqqgnvfscsvmhealhnhytqkslslsp g	**SEQ ID NO: 129**
Легкая цепь A	yihvtqspsslsvsigdrvtincqtsqgvgsdlhwyqhkpgrapk llihhtssvedgvpsrfsgsgfhtsfnltisdlqaddiatyycqv lqffgrgsrlhikrtvaapsvfifppsdeqlksgtasvvcllnnf ypreakvqwkvdnalqsgnsqesvteqdskdstyslsstltlska dyekhkvyacevthqglsspvtksfnrgec	**SEQ ID NO: 130**
Тяжелая цепь B	qvhltqsgpevrkpgtsvkvsckapgntlktydlhwvrsvpgqgl qwmgwishegdkkviverfkakvtidwdrstntaylqlsgltsgd tavyycakgskhrlrdyalydddgalnwavdvdylsnlefwgqgt avtvssdkthtqmqlqesgpglvkpsetlsltcsvsgasisdsyw swirrspgkglewigyvhksgdtnyspslksrvnlsldtsknqvs lslvaataadsgkyycartlhgrriygivafnewftyfymdvwgn gtqvtvssdkthtastkgpsvfplapsskstsggtaalgclvkdy fpepvtvswnsgaltsgvhtfpavlqssglyslssvvtvpssslg tqtyicnvnhkpsntkvdkkvepkscdkthtcppcpapellggps vflfppkpkdtlmisrtpevtcvvvdvshedpevkfnwyvdgvev hnaktkpreeqynstyrvvsvltvlhqdwlngkeykckvsnkalp apiektiskakgqprepqvytlppcrdeltknqvslwclvkgfyp sdiavewesngqpennykttppvldsdgsfflyskltvdksrwqq	**SEQ ID NO: 131**

	gnvfscsvmhealhnhytqkslslspg	
Легкая цепь B	sdisvapgetariscgekslgsravqwyqhragqapsliiynnqd rpsgiperfsgspdspfgttatltitsveagdeadyychiwdsrv ptkwvfgggttltvldkthtdfvltqsphslsvtpgesasiscks shslihgdrnnylawyvqkpgrspqlliylassrasgvpdrfsgs gsdkdftlkisrvetedvgtyycmqgrespwtfgqgtkvdikdkt htrtvaapsvfifppsdeqlksgtasvvcllnnfypreakvqwkv dnalqsgnsqesvteqdskdstyslsstltlskadyekhkvyace vthqglsspvtksfnrgec	**SEQ ID NO: 132**
Нуклеотидные последовательности связывающего белка 17		
Тяжелая цепь A	agagcccacctggtgcagtctggcaccgccatgaagaaaccaggc gcctctgtgcgggtgtcctgtcagacaagcggctacaccttcacc gcccacatcctgttctggttccggcaggcccctggcagaggactg gaatgggtgggatggatcaagccccagtatggcgccgtgaacttc ggcggaggcttccgggatagagtgaccctgacccgggacgtgtac cgcgagatcgcctacatggacatccggggcctgaagcccgatgac accgccgtgtactactgcgccagagacagaagctacggcgacagc agctgggctctggatgcttggggccagggcacaaccgtggtggtg tctgccgcctctacaaagggccccagcgtgttccctctggccccct agcagcaagagcacatctggcggaacagccgccctgggctgcctc gtgaaggactactttcccgagcccgtgaccgtgtcctggaattct ggcgccctgaccagcggcgtgcacacctttccagctgtgctgcag tccagcggcctgtacagcctgagcagcgtcgtgacagtgcccagc agctctctgggcacccagacctacatctgcaacgtgaaccacaag cccagcaacaccaaggtggacaagaaggtggaacccaagagctgc gacaagacccacacctgtccccttgtcctgccccgaactgctg ggaggcccttccgtgttcctgttcccccaaagcccaaggacacc ctgatgatcagccggaccccgaagtgacctgcgtggtggtggat gtgtcccacgaggaccctgaagtgaagttcaattggtacgtggac ggcgtggaagtgcacaacgccaagaccaagccaagagaggaacag tacaacagcacctaccgggtggtgtccgtgctgaccgtgctgcac caggactggctgaacggcaaagagtacaagtgcaaggtgtccaac aaggccctgcctgcccccatcgagaaaaccatcagcaaggccaag ggccagccccgcgaaccccaggtgtgcacactgcccccaagcagg gacgagctgaccaagaaccaggtgtccctgagctgtgccgtgaaa	**SEQ ID NO: 133**

	ggcttctaccctccgatatcgccgtggaatgggagagcaacggc cagcccgagaacaactacaagaccacccccctgtgctggacagc gacggctcattcttcctggtgtccaagctgacagtggacaagtcc cggtggcagcagggcaacgtgttcagctgctccgtgatgcacgag gccctgcacaaccactacacccagaagtccctgagcctgagcccc ggcaag	
Легкая цепь A	tacatccacgtgacccagagccccagcagcctgtccgtgtccatc ggcgacagagtgaccatcaactgccagacctctcagggcgtgggc agcgacctgcactggtatcagcacaagcctggcagagcccccaag ctgctgatccaccacacaagcagcgtggaagatggcgtgcccagc agattttccggcagcggcttccacaccagcttcaacctgaccatc agcgatctgcaggccgacgacattgccacctactattgtcaggtg ctgcagttcttcggcagaggcagcagactgcacatcaagcgtacg gtggccgctcccagcgtgttcatcttcccacctagcgacgagcag ctgaagtccggcacagcctctgtcgtgtgcctgctgaacaacttc taccccgcgaggccaaagtgcagtggaaggtggacaacgccctg cagagcggcaacagccaggaaagcgtgaccgagcaggacagcaag gactccacctacagcctgagcagcaccctgacactgagcaaggcc gactacgagaagcacaaggtgtacgcctgcgaagtgacccaccag ggcctgtctagccccgtgaccaagagcttcaaccggggcgagtgt	**SEQ ID NO: 134**
Тяжелая цепь B	caggtgcacctgacacagagcggacccgaagtgcggaagcctggc acctctgtgaaggtgtcctgcaaggcccctggcaacaccctgaaa acctacgacctgcactgggtgcgcagcgtgccaggacagggactg cagtggatgggctggatcagccacgagggcgacaagaaagtgatc gtggaacggttcaaggccaaagtgaccatcgactgggacagaagc accaacaccgcctacctgcagctgagcggcctgacctctggcgat accgccgtgtactactgcgccaagggcagcaagcaccggctgaga gactacgccctgtacgacgatgacggcgccctgaactgggccgtg gatgtggactacctgagcaacctggaattctggggccagggcaca gccgtgaccgtgtcatctgacaaaacccatacccagatgcagctg caggagagcggccctggactcgtgaagcccagcgagaccctgagc ctgacatgcagcgtgagcggcgccagcatcagcgacagctactgg agctggatcaggaggagccctggcaagggcctggagtggatcggc tacgtgcacaagagcggcgacaccaactacagcccctccctgaag tccagggtgaacctgtccctggacaccagcaagaaccaggtgagc	**SEQ ID NO: 135**

	ctgtccctggtggctgccacagctgctgacagcggcaagtactac tgtgccaggaccctgcacggcaggaggatctacggcatcgtggcc ttcaacgagtggttcacctacttctacatggacgtgtggggcaac ggcacccaggtgaccgtgagctccgataagacccacaccgcttcc accaagggcccatcggtcttcccccctggcaccctcctccaagagc acctctgggggcacagcggccctgggctgcctggtcaaggactac ttccccgaaccggtgacggtgtcgtggaactcaggcgccctgacc agcggcgtgcacaccttcccggctgtcctacagtcctcaggactc tactccctcagcagcgtggtgaccgtgccctccagcagcttgggc acccagacctacatctgcaacgtgaatcacaagcccagcaacacc aaggtggacaagaaagttgagcccaaatcttgtgacaaaactcac acatgcccaccgtgcccagcacctgaactcctgggggaccgtca gtcttcctcttcccccaaaacccaaggacaccctcatgatctcc cggacccctgaggtcacatgcgtggtggtggacgtgagccacgaa gaccctgaggtcaagttcaactggtatgttgacggcgtggaggtg cataatgccaagacaaagccgcgggaggagcagtacaacagcacg taccgtgtggtcagcgtcctcaccgtcctgcaccaggactggctg aatggcaaggagtacaagtgcaaggtctccaacaaagccctccca gcccccatcgagaaaaccatctccaaagccaaagggcagccccga gaaccacaggtgtacaccctgcccccatgccgggatgagctgacc aagaatcaagtcagcctgtggtgcctggtaaaaggcttctatccc agcgacatcgccgtggagtgggagagcaatgggcagccggagaac aactacaagaccacgcctcccgtgctggactccgacggctccttc ttcctctactcaaaactcaccgtggacaagagcaggtggcagcag gggaacgtcttctcatgctccgtgatgcatgaggctctgcacaac cactacacgcagaagagcctctccctgtctccgggt	
Легкая цепь B	tccgacatcagcgtggcccccggagagacagccaggatctcctgc ggcgagaagagcctgggaagcagggctgtgcagtggtaccaacac agggccggacaggctcccagcctgatcatctacaacaaccaggac aggcccagcggcatccctgagaggttcagcggaagccccgacagc cccttcggaaccacagccaccctgaccatcacaagcgtggaagcc ggcgacgaggccgactactactgccacatctgggacagcagggtg cccaccaagtgggtgtttggcggcggcaccaccctgaccgtgctg gacaaaacccataccgacttcgtgctgacccagagccctcacagc ctgagcgtgacacctggcgagagcgccagcatcagctgcaagagc	**SEQ ID NO: 136**

	agccactccctgatccacggcgaccggaacaactacctggcttgg tacgtgcagaagcccggcagatccccccagctgctgatctacctg gccagcagcagagccagcggcgtgcccgatagattttctggcagc ggcagcgacaaggacttcaccctgaagatcagccgggtggaaacc gaggacgtgggcacctactactgtatgcagggcagagagagcccc tggacctttggccagggcaccaaggtggacatcaaggataagacc catacccgtacggtggccgctcccagcgtgttcatcttcccacct agcgacgagcagctgaagtccggcacagcctctgtcgtgtgcctg ctgaacaacttctacccccgcgaggccaaagtgcagtggaaggtg gacaacgccctgcagagcggcaacagccaggaaagcgtgaccgag caggacagcaaggactccacctacagcctgagcagcaccctgaca ctgagcaaggccgactacgagaagcacaaggtgtacgcctgcgaa gtgacccaccagggcctgtctagccccgtgaccaagagcttcaac cggggcgagtgt	
Аминокислотные последовательности связывающего белка 18		
Тяжелая цепь A	Rahlvqsgtamkkpgasvrvscqtsgytftahilfwfrqapgrgl ewvgwikpqygavnfgggfrdrvtltrdvyreiaymdirglkpdd tavyycardrsygdsswaldawgqgttvvvsaastkgpsvfplap sskstsggtaalgclvkdyfpepvtvswnsgaltsgvhtfpavlq ssglyslssvvtvpssslgtqtyicnvnhkpsntkvdkkvepksc dkthtcppcpapellggpsvflfppkpkdtlmisrtpevtcvvvd vshedpevkfnwyvdgvevhnaktkpreeqynstyrvvsvltvlh qdwlngkeykckvsnkalpapiektiskakgqprepqvctlppsr deltknqvslscavkgfypsdiavewesngqpennykttppvlds dgsfflvskltvdksrwqqgnvfscsvmhealhnhytqkslslsp g	**SEQ ID NO: 137**
Легкая цепь A	yihvtqspsslsvsigdrvtincqtsqgvgsdlhwyqhkpgrapk llihhtssvedgvpsrfsgsgfhtsfnltisdlqaddiatyycqv lqffgrgsrlhikrtvaapsvfifppsdeqlksgtasvvcllnnf ypreakvqwkvdnalqsgnsqesvteqdskdstyslsstltlska dyekhkvyacevthqglsspvtksfnrgec	**SEQ ID NO: 138**
Тяжелая цепь B	qmqlqesgpglvkpsetlsltcsvsgasisdsywswirrspgkgl ewigyvhksgdtnyspslksrvnlsldtsknqvslslvaataads gkyycartlhgrriygivafnewftyfymdvwgngtqvtvssdkt htevrlvesggglvkpggslrlscsasgfdfdnawmtwvrqppgk	**SEQ ID NO: 139**

	glewvgritgpgegwsvdyaesvkgrftisrdntkntlylemnnv rtedtgyyfcartgkyydfwsgyppgeeyfqdwgqgtlvivssdk thtastkgpsvfplapsskstsggtaalgclvkdyfpepvtvswn sgaltsgvhtfpavlqssglyslssvvtvpssslgtqtyicnvnh kpsntkvdkkvepkscdkthtcppcpapellggpsvflfppkpkd tlmisrtpevtcvvvdvshedpevkfnwyvdgvevhnaktkpree qynstyrvvsvltvlhqdwlngkeykckvsnkalpapiektiska kgqprepqvytlppcrdeltknqvslwclvkgfypsdiavewesn gqpennykttppvldsdgsfflyskltvdksrwqqgnvfscsvmh ealhnhytqkslslspg	
Легкая цепь B	aseltqdpavsvalkqtvtitcrgdslrshyaswyqkkpgqapvl lfygknnrpsgipdrfsgsasgnrasltitgaqaedeadyycssr dksgsrlsvfgggtkltvldkthtsdisvapgetariscgekslg sravqwyqhragqapsliiynnqdrpsgiperfsgspdspfgtta tltitsveagdeadyychiwdsrvptkwvfgggttltvldkthtr tvaapsvfifppsdeqlksgtasvvcllnnfypreakvqwkvdna lqsgnsqesvteqdskdstyslsstltlskadyekhkvyacevth qglsspvtksfnrgec	**SEQ ID NO: 140**
Нуклеотидные последовательности связывающего белка 18		
Тяжелая цепь A	agagcccacctggtgcagtctggcaccgccatgaagaaaccaggc gcctctgtgcgggtgtcctgtcagacaagcggctacaccttcacc gcccacatcctgttctggttccggcaggcccctggcagaggactg gaatgggtgggatggatcaagccccagtatggcgccgtgaacttc ggcggaggcttccgggatagagtgaccctgacccgggacgtgtac cgcgagatcgcctacatggacatccggggcctgaagcccgatgac accgccgtgtactactgcgccagagacagaagctacggcgacagc agctgggctctggatgcttggggccagggcacaaccgtggtggtg tctgccgcctctacaaagggccccagcgtgttccctctggccct agcagcaagagcacatctggcggaacagccgccctgggctgcctc gtgaaggactactttcccgagcccgtgaccgtgtcctggaattct ggcgccctgaccagcggcgtgcacacctttccagctgtgctgcag tccagcggcctgtacagcctgagcagcgtcgtgacagtgcccagc agctctctgggcacccagacctacatctgcaacgtgaaccacaag cccagcaacaccaaggtggacaagaaggtggaacccaagagctgc gacaagacccacacctgtccccttgtcctgccccgaactgctg	**SEQ ID NO: 141**

	ggaggcccttccgtgttcctgttccccccaaagcccaaggacacc ctgatgatcagccggaccccccgaagtgacctgcgtggtggtggat gtgtcccacgaggaccctgaagtgaagttcaattggtacgtggac ggcgtggaagtgcacaacgccaagaccaagccaagagaggaacag tacaacagcacctaccgggtggtgtccgtgctgaccgtgctgcac caggactggctgaacggcaaagagtacaagtgcaaggtgtccaac aaggccctgcctgccccccatcgagaaaaccatcagcaaggccaag ggccagccccgcgaaccccaggtgtgcacactgcccccaagcagg gacgagctgaccaagaaccaggtgtccctgagctgtgccgtgaaa ggcttctacccctccgatatcgccgtggaatgggagagcaacggc cagcccgagaacaactacaagaccacccccccctgtgctggacagc gacggctcattcttcctggtgtccaagctgacagtggacaagtcc cggtggcagcagggcaacgtgttcagctgctccgtgatgcacgag gccctgcacaaccactacacccagaagtccctgagcctgagcccc ggcaag	
Легкая цепь A	tacatccacgtgacccagagccccagcagcctgtccgtgtccatc ggcgacagagtgaccatcaactgccagacctctcagggcgtgggc agcgacctgcactggtatcagcacaagcctggcagagcccccaag ctgctgatccaccacacaagcagcgtggaagatggcgtgcccagc agattttccggcagcggcttccacaccagcttcaacctgaccatc agcgatctgcaggccgacgacattgccacctactattgtcaggtg ctgcagttcttcggcagaggcagcagactgcacatcaagcgtacg gtggccgctcccagcgtgttcatcttcccacctagcgacgagcag ctgaagtccggcacagcctctgtcgtgtgcctgctgaacaacttc taccccgcgaggccaaagtgcagtggaaggtggacaacgccctg cagagcggcaacagccaggaaagcgtgaccgagcaggacagcaag gactccacctacagcctgagcagcaccctgacactgagcaaggcc gactacgagaagcacaaggtgtacgcctgcgaagtgacccaccag ggcctgtctagccccgtgaccaagagcttcaaccggggcgagtgt	**SEQ ID NO: 142**
Тяжелая цепь B	cagatgcagctgcaggagagcggccctggactcgtgaagcccagc gagaccctgagcctgacatgcagcgtgagcggcgccagcatcagc gacagctactggagctggatcaggaggagccctggcaagggcctg gagtggatcggctacgtgcacaagagcggcgacaccaactacagc ccctccctgaagtccagggtgaacctgtccctggacaccagcaag aaccaggtgagcctgtccctggtggctgccacagctgctgacagc	**SEQ ID NO: 143**

	ggcaagtactactgtgccaggaccctgcacggcaggaggatctac ggcatcgtggccttcaacgagtggttcacctacttctacatggac gtgtggggcaacggcacccaggtgaccgtgagctccgacaaaacc cataccgaggttagactggtggagtcaggaggggggcttgtgaag cccggtgggtctctccgcctgagctgttctgcctccggctttgat ttcgataacgcctggatgacctgggtcaggcagcctccaggtaag ggactggagtgggtgggaagaatcacaggtccaggcgagggctgg tccgtggactacgcggaatctgttaaagggcggtttacaatctca agggacaataccaagaataccttgtatttggagatgaacaacgtg agaactgaagacaccggatattacttctgtgccagaacaggcaaa tactacgacttctggtccggctatccccctggcgaggaatatttt caagactggggtcagggaacccttgttatcgtgtcctccgataag acccacaccgcttccaccaagggcccatcggtcttcccccctggca ccctcctccaagagcacctctgggggcacagcggccctgggctgc ctggtcaaggactacttccccgaaccggtgacggtgtcgtggaac tcaggcgccctgaccagcggcgtgcacaccttcccggctgtccta cagtcctcaggactctactccctcagcagcgtggtgaccgtgccc tccagcagcttgggcacccagacctacatctgcaacgtgaatcac aagcccagcaacaccaaggtggacaagaaagttgagcccaaatct tgtgacaaaactcacacatgcccaccgtgcccagcacctgaactc ctgggggaccgtcagtcttcctcttcccccaaaacccaaggac accctcatgatctcccggaccctgaggtcacatgcgtggtggtg gacgtgagccacgaagaccctgaggtcaagttcaactggtatgtt gacggcgtggaggtgcataatgccaagacaaagccgcgggaggag cagtacaacagcacgtaccgtgtggtcagcgtcctcaccgtcctg caccaggactggctgaatggcaaggagtacaagtgcaaggtctcc aacaaagccctcccagcccccatcgagaaaaccatctccaaagcc aaagggcagccccgagaaccacaggtgtacaccctgcccccatgc cgggatgagctgaccaagaatcaagtcagcctgtggtgcctggta aaaggcttctatcccagcgacatcgccgtggagtgggagagcaat gggcagccggagaacaactacaagaccacgcctcccgtgctggac tccgacggctccttcttcctctactcaaaactcaccgtggacaag agcaggtggcagcaggggaacgtcttctcatgctccgtgatgcat gaggctctgcacaaccactacacgcagaagagcctctccctgtct ccgggt	

Легкая цепь B	gcatccgaactgactcaggaccctgccgtctctgtggcactgaag cagactgtgactattacttgccgaggcgactcactgcggagccac tacgcttcctggtatcagaagaaacccggccaggcacctgtgctg ctgttctacggaaagaacaataggccatctggcatccccgaccgc ttttctggcagtgcatcagggaaccgagccagtctgaccattacc ggcgcccaggctgaggacgaagccgattactattgcagctcccgg gataagagcggctccagactgagcgtgttcggaggaggaactaaa ctgaccgtcctcgacaaaacccatacctccgacatcagcgtggcc cccggagagacagccaggatctcctgcggcgagaagagcctggga agcagggctgtgcagtggtaccaacacagggccggacaggctccc agcctgatcatctacaacaaccaggacaggcccagcggcatccct gagaggttcagcggaagccccgacagccccttcggaaccacagcc accctgaccatcacaagcgtggaagccggcgacgaggccgactac tactgccacatctgggacagcagggtgcccaccaagtgggtgttt ggcggcggcaccaccctgaccgtgctggataagacccatacccgt acggtggccgctcccagcgtgttcatcttcccacctagcgacgag cagctgaagtccggcacagcctctgtcgtgtgcctgctgaacaac ttctacccccgcgaggccaaagtgcagtggaaggtggacaacgcc ctgcagagcggcaacagccaggaaagcgtgaccgagcaggacagc aaggactccacctacagcctgagcagcaccctgacactgagcaag gccgactacgagaagcacaaggtgtacgcctgcgaagtgacccac cagggcctgtctagccccgtgaccaagagcttcaaccggggcgag tgt	SEQ ID NO: 144
Аминокислотные последовательности связывающего белка 19		
Тяжелая цепь A	evrlvesggglvkpggslrlscsasgfdfdnawmtwvrqppgkgl ewvgritgpgegwsvdyaesvkgrftisrdntkntlylemnnvrt edtgyyfcartgkyydfwsgyppgeeyfqdwgqgtlvivssastk gpsvfplapsskstsggtaalgclvkdyfpepvtvswnsgaltsg vhtfpavlqssglyslssvvtvpssslgtqtyicnvnhkpsntkv dkkvepkscdkthtcppcpapellggpsvflfppkpkdtlmisrt pevtcvvvdvshedpevkfnwyvdgvevhnaktkpreeqynstyr vvsvltvlhqdwlngkeykckvsnkalpapiektiskakgqprep qvctlppsrdeltknqvslscavkgfypsdiavewesngqpenny kttppvldsdgsfflvskltvdksrwqqgnvfscsvmhealhnhy tqkslslspg	SEQ ID NO: 145

Легкая цепь A	aseltqdpavsvalkqtvtitcrgdslrshyaswyqkkpgqapvl lfygknnrpsgipdrfsgsasgnrasltitgaqaedeadyycssr dksgsrlsvfgggtkltvlsqpkaapsvtlfppsseelqankatl vclisdfypgavtvawkadsspvkagvetttpskqsnnkyaassy lsltpeqwkshrsyscqvthegstvektvaptecs	SEQ ID NO: 146
Тяжелая цепь B	qmqlqesgpglvkpsetlsltcsvsgasisdsywswirrspgkgl ewigyvhksgdtnyspslksrvnlsldtsknqvslslvaataads gkyycartlhgrriygivafnewftyfymdvwgngtqvtvssdkt htQvhltqsgpevrkpgtsvkvsckapgntlktydlhwvrsvpgq glqwmgwishegdkkviverfkakvtidwdrstntaylqlsglts gdtavyycakgskhrlrdyalydddgalnwavdvdylsnlefwgq gtavtvssdkthtastkgpsvfplapsskstsggtaalgclvkdy fpepvtvswnsgaltsgvhtfpavlqssglyslssvvtvpssslg tqtyicnvnhkpsntkvdkkvepkscdkthtcppcpapellggps vflfppkpkdtlmisrtpevtcvvvdvshedpevkfnwyvdgvev hnaktkpreeqynstyrvvsvltvlhqdwlngkeykckvsnkalp apiektiskakgqprepqvytlppcrdeltknqvslwclvkgfyp sdiavewesngqpennykttppvldsdgsfflyskltvdksrwqq gnvfscsvmhealhnhytqkslslspg	SEQ ID NO: 147
Легкая цепь B	dfvltqsphslsvtpgesasisckssshslihgdrnnylawyvqkp grspqlliylassrasgvpdrfsgsgsdkdftlkisrvetedvgt yycmqgrespwtfgqgtkvdikdkthtsdisvapgetariscgek slgsravqwyqhragqapsliiynnqdrpsgiperfsgspdspfg ttatltitsveagdeadyychiwdsrvptkwvfgggttltvldkt htrtvaapsvfifppsdeqlksgtasvvcllnnfypreakvqwkv dnalqsgnsqesvteqdskdstyslsstltlskadyekhkvyace vthqglsspvtksfnrgec	SEQ ID NO: 148
Нуклеотидные последовательности связывающего белка 19		
Тяжелая цепь A	gaggttagactggtggagtcaggaggggggcttgtgaagcccggt gggtctctccgcctgagctgttctgcctccggctttgatttcgat aacgcctggatgacctgggtcaggcagcctccaggtaagggactg gagtgggtgggaagaatcacaggtccaggcgagggctggtccgtg gactacgcggaatctgttaaagggcggtttacaatctcaagggac aataccaagaataccttgtatttggagatgaacaacgtgagaact gaagacaccggatattacttctgtgccagaacaggcaaatactac	SEQ ID NO: 149

	gacttctggtccggctatccccctggcgaggaatattttcaagac tggggtcagggaacccttgttatcgtgtcctccgcgtcgaccaag ggccccagcgtgttccctctggcccctagcagcaagagcacatct ggcggaacagccgccctgggctgcctcgtgaaggactactttccc gagcccgtgaccgtgtcctggaattctggcgccctgaccagcggc gtgcacacctttccagctgtgctgcagtccagcggcctgtacagc ctgagcagcgtcgtgacagtgcccagcagctctctgggcacccag acctacatctgcaacgtgaaccacaagcccagcaacaccaaggtg gacaagaaggtggaacccaagagctgcgacaagacccacacctgt ccccccttgtcctgcccccgaactgctgggaggcccttccgtgttc ctgttcccccccaaagcccaaggacaccctgatgatcagccggacc cccgaagtgacctgcgtggtggtggatgtgtcccacgaggaccct gaagtgaagttcaattggtacgtggacggcgtggaagtgcacaac gccaagaccaagccaagagaggaacagtacaacagcacctaccgg gtggtgtccgtgctgaccgtgctgcaccaggactggctgaacggc aaagagtacaagtgcaaggtgtccaacaaggccctgcctgccccc atcgagaaaaccatcagcaaggccaagggccagccccgcgaaccc caggtgtgcacactgcccccaagcagggacgagctgaccaagaac caggtgtccctgagctgtgccgtgaaaggcttctacccctccgat atcgccgtggaatgggagagcaacggccagcccgagaacaactac aagaccacccccctgtgctggacagcgacggctcattcttcctg gtgtccaagctgacagtggacaagtcccggtggcagcagggcaac gtgttcagctgctccgtgatgcacgaggccctgcacaaccactac acccagaagtccctgagcctgagccccggcaag	
Легкая цепь A	gcatccgaactgactcaggaccctgccgtctctgtggcactgaag cagactgtgactattacttgccgaggcgactcactgcggagccac tacgcttcctggtatcagaagaaacccggccaggcacctgtgctg ctgttctacggaaagaacaataggccatctggcatccccgaccgc ttttctggcagtgcatcagggaaccgagccagtctgaccattacc ggcgcccaggctgaggacgaagccgattactattgcagctcccgg gataagagcggctccagactgagcgtgttcggaggaggaactaaa ctgaccgtcctcagtcagcccaaggctgcccccctcggtcactctg ttcccgccctcgagtgaggagcttcaagccaacaaggccacactg gtgtgtctcataagtgacttctacccgggagccgtgacagtggcc tggaaggcagatagcagccccgtcaaggcgggagtggagaccacc	**SEQ ID NO: 150**

	acaccctccaaacaaagcaacaacaagtacgcggccagcagctac ctgagcctgacgcctgagcagtggaagtcccacagaagctacagc tgccaggtcacgcatgaagggagcaccgtggagaagacagtggcc cctacagaatgttca	
Тяжелая цепь B	cagatgcagctgcaggagagcggccctggactcgtgaagcccagc gagaccctgagcctgacatgcagcgtgagcggcgccagcatcagc gacagctactggagctggatcaggaggagccctggcaagggcctg gagtggatcggctacgtgcacaagagcggcgacaccaactacagc ccctccctgaagtccagggtgaacctgtccctggacaccagcaag aaccaggtgagcctgtccctggtggctgccacagctgctgacagc ggcaagtactactgtgccaggaccctgcacggcaggaggatctac ggcatcgtggccttcaacgagtggttcacctacttctacatggac gtgtggggcaacggcacccaggtgaccgtgagctccgacaaaacc catacccaggtgcacctgacacagagcggacccgaagtgcggaag cctggcacctctgtgaaggtgtcctgcaaggcccctggcaacacc ctgaaaacctacgacctgcactgggtgcgcagcgtgccaggacag ggactgcagtggatgggctggatcagccacgagggcgacaagaaa gtgatcgtggaacggttcaaggccaaagtgaccatcgactgggac agaagcaccaacaccgcctacctgcagctgagcggcctgacctct ggcgataccgccgtgtactactgcgccaagggcagcaagcaccgg ctgagagactacgccctgtacgacgatgacggcgccctgaactgg gccgtggatgtggactacctgagcaacctggaattctggggccag ggcacagccgtgaccgtgtcatctgataagacccacaccgcttcc accaagggcccatcggtcttccccctggcaccctcctccaagagc acctctgggggcacagcggccctgggctgcctggtcaaggactac ttccccgaaccggtgacggtgtcgtggaactcaggcgccctgacc agcggcgtgcacaccttcccggctgtcctacagtcctcaggactc tactccctcagcagcgtggtgaccgtgccctccagcagcttgggc acccagacctacatctgcaacgtgaatcacaagcccagcaacacc aaggtggacaagaaagttgagcccaaatcttgtgacaaaactcac acatgcccaccgtgcccagcacctgaactcctgggggggaccgtca gtcttcctcttcccccaaaacccaaggacaccctcatgatctcc cggacccctgaggtcacatgcgtggtggtggacgtgagccacgaa gaccctgaggtcaagttcaactggtatgttgacggcgtggaggtg cataatgccaagacaaagccgcgggaggagcagtacaacagcacg	**SEQ ID NO: 151**

	taccgtgtggtcagcgtcctcaccgtcctgcaccaggactggctg aatggcaaggagtacaagtgcaaggtctccaacaaagccctccca gcccccatcgagaaaaccatctccaaagccaaagggcagccccga gaaccacaggtgtacaccctgcccccatgccgggatgagctgacc aagaatcaagtcagcctgtggtgcctggtaaaaggcttctatccc agcgacatcgccgtggagtgggagagcaatgggcagccggagaac aactacaagaccacgcctcccgtgctggactccgacggctccttc ttcctctactcaaaactcaccgtggacaagagcaggtggcagcag gggaacgtcttctcatgctccgtgatgcatgaggctctgcacaac cactacacgcagaagagcctctccctgtctccgggt	
Легкая цепь B	gacttcgtgctgacccagagccctcacagcctgagcgtgacacct ggcgagagcgccagcatcagctgcaagagcagccactccctgatc cacggcgaccggaacaactacctggcttggtacgtgcagaagccc ggcagatccccccagctgctgatctacctggccagcagcagagcc agcggcgtgcccgatagattttctggcagcggcagcgacaaggac ttcaccctgaagatcagccgggtggaaaccgaggacgtgggcacc tactactgtatgcagggcagagagagcccctggacctttggccag ggcaccaaggtggacatcaaggacaaaacccatacctccgacatc agcgtggcccccggagagacagccaggatctcctgcggcgagaag agcctgggaagcagggctgtgcagtggtaccaacacagggccgga caggctcccagcctgatcatctacaacaaccaggacaggcccagc ggcatccctgagaggttcagcggaagccccgacagccccttcgga accacagccaccctgaccatcacaagcgtggaagccggcgacgag gccgactactactgccacatctgggacagcagggtgcccaccaag tgggtgtttggcggcggcaccaccctgaccgtgctggataagacc catacccgtacggtggccgctcccagcgtgttcatcttcccacct agcgacgagcagctgaagtccggcacagcctctgtcgtgtgcctg ctgaacaacttctaccccgcgaggccaaagtgcagtggaaggtg gacaacgccctgcagagcggcaacagccaggaaagcgtgaccgag caggacagcaaggactccacctacagcctgagcagcaccctgaca ctgagcaaggccgactacgagaagcacaaggtgtacgcctgcgaa gtgacccaccagggcctgtctagccccgtgaccaagagcttcaac cggggcgagtgt	**SEQ ID NO: 152**
Аминокислотные последовательности связывающего белка 20		
Тяжелая	Rahlvqsgtamkkpgasvrvscqtsgytftahilfwfrqapgrgl	**SEQ ID**

цепь A	ewvgwikpqygavnfgggfrdrvtltrdvyreiaymdirglkpdd tavyycardrsygdsswaldawgqgttvvvsaastkgpsvfplap sskstsggtaalgclvkdyfpepvtvswnsgaltsgvhtfpavlq ssglyslssvvtvpssslgtqtyicnvnhkpsntkvdkkvepksc dkthtcppcpapellggpsvflfppkpkdtlmisrtpevtcvvvd vshedpevkfnwyvdgvevhnaktkpreeqynstyrvvsvltvlh qdwlngkeykckvsnkalpapiektiskakgqprepqvctlppsr deltknqvslscavkgfypsdiavewesngqpennykttppvlds dgsfflvskltvdksrwqqgnvfscsvmhealhnhytqkslslsp g	**NO: 153**
Легкая цепь A	yihvtqspsslsvsigdrvtincqtsqgvgsdlhwyqhkpgrapk llihhtssvedgvpsrfsgsgfhtsfnltisdlqaddiatyycqv lqffgrgsrlhikrtvaapsvfifppsdeqlksgtasvvcllnnf ypreakvqwkvdnalqsgnsqesvteqdskdstyslsstltlska dyekhkvyacevthqglsspvtksfnrgec	**SEQ ID NO: 154**
Тяжелая цепь B	qmqlqesgpglvkpsetlsltcsvsgasisdsywswirrspgkgl ewigyvhksgdtnyspslksrvnlsldtsknqvslslvaataads gkyycartlhgrriygivafnewftyfymdvwgngtqvtvssdkt htQvhltqsgpevrkpgtsvkvsckapgntlktydlhwvrsvpgq glqwmgwishegdkkviverfkakvtidwdrstntaylqlsglts gdtavyycakgskhrlrdyalydddgalnwavdvdylsnlefwgq gtavtvssdkthtastkgpsvfplapsskstsggtaalgclvkdy fpepvtvswnsgaltsgvhtfpavlqssglyslssvvtvpssslg tqtyicnvnhkpsntkvdkkvepkscdkthtcppcpapellggps vflfppkpkdtlmisrtpevtcvvvdvshedpevkfnwyvdgvev hnaktkpreeqynstyrvvsvltvlhqdwlngkeykckvsnkalp apiektiskakgqprepqvytlppcrdeltknqvslwclvkgfyp sdiavewesngqpennykttppvldsdgsfflyskltvdksrwqq gnvfscsvmhealhnhytqkslslspg	**SEQ ID NO: 155**
Легкая цепь B	dfvltqsphslsvtpgesasisckssshslihgdrnnylawyvqkp grspqlliylassrasgvpdrfsgsgsdkdftlkisrvetedvgt yycmqgrespwtfgqgtkvdikdkthtsdisvapgetariscgek slgsravqwyqhragqapsliiynnqdrpsgiperfsgspdspfg ttatltitsveagdeadyychiwdsrvptkwvfgggttltvldkt htrtvaapsvfifppsdeqlksgtasvvcllnnfypreakvqwkv	**SEQ ID NO: 156**

	dnalqsgnsqesvteqdskdstyslsstltlskadyekhkvyace vthqglsspvtksfnrgec	
Нуклеотидные последовательности связывающего белка 20		
Тяжелая цепь A	agagcccacctggtgcagtctggcaccgccatgaagaaaccaggc gcctctgtgcgggtgtcctgtcagacaagcggctacaccttcacc gcccacatcctgttctggttccggcaggcccctggcagaggactg gaatgggtgggatggatcaagccccagtatggcgccgtgaacttc ggcggaggcttccgggatagagtgaccctgacccgggacgtgtac cgcgagatcgcctacatggacatccggggcctgaagcccgatgac accgccgtgtactactgcgccagagacagaagctacggcgacagc agctgggctctggatgcttggggccagggcacaaccgtggtggtg tctgccgcctctacaaagggccccagcgtgttccctctggcccct agcagcaagagcacatctggcggaacagccgccctgggctgcctc gtgaaggactactttcccgagcccgtgaccgtgtcctggaattct ggcgccctgaccagcggcgtgcacacctttccagctgtgctgcag tccagcggcctgtacagcctgagcagcgtcgtgacagtgcccagc agctctctgggcacccagacctacatctgcaacgtgaaccacaag cccagcaacaccaaggtggacaagaaggtggaacccaagagctgc gacaagacccacacctgtccccttgtcctgccccgaactgctg ggaggcccttccgtgttcctgttcccccaaagcccaaggacacc ctgatgatcagccggaccccgaagtgacctgcgtggtggtggat gtgtcccacgaggaccctgaagtgaagttcaattggtacgtggac ggcgtggaagtgcacaacgccaagaccaagccaagagaggaacag tacaacagcacctaccgggtggtgtccgtgctgaccgtgctgcac caggactggctgaacggcaaagagtacaagtgcaaggtgtccaac aaggccctgcctgcccccatcgagaaaaccatcagcaaggccaag ggccagccccgcgaaccccaggtgtgcacactgcccccaagcagg gacgagctgaccaagaaccaggtgtccctgagctgtgccgtgaaa ggcttctaccccctccgatatcgccgtggaatgggagagcaacggc cagcccgagaacaactacaagaccacccccccctgtgctggacagc gacggctcattcttcctggtgtccaagctgacagtggacaagtcc cggtggcagcagggcaacgtgttcagctgctccgtgatgcacgag gccctgcacaaccactacacccagaagtccctgagcctgagcccc ggcaag	**SEQ ID NO: 157**
Легкая	tacatccacgtgacccagagccccagcagcctgtccgtgtccatc	**SEQ ID**

цепь A	ggcgacagagtgaccatcaactgccagacctctcagggcgtgggc agcgacctgcactggtatcagcacaagcctggcagagcccccaag ctgctgatccaccacacaagcagcgtggaagatggcgtgcccagc agattttccggcagcggcttccacaccagcttcaacctgaccatc agcgatctgcaggccgacgacattgccacctactattgtcaggtg ctgcagttcttcggcagaggcagcagactgcacatcaagcgtacg gtggccgctcccagcgtgttcatcttcccacctagcgacgagcag ctgaagtccggcacagcctctgtcgtgtgcctgctgaacaacttc taccccgcgaggccaaagtgcagtggaaggtggacaacgccctg cagagcggcaacagccaggaaagcgtgaccgagcaggacagcaag gactccacctacagcctgagcagcaccctgacactgagcaaggcc gactacgagaagcacaaggtgtacgcctgcgaagtgacccaccag ggcctgtctagccccgtgaccaagagcttcaaccggggcgagtgt	NO: 158
Тяжелая цепь B	cagatgcagctgcaggagagcggccctggactcgtgaagcccagc gagaccctgagcctgacatgcagcgtgagcggcgccagcatcagc gacagctactggagctggatcaggaggagccctggcaagggcctg gagtggatcggctacgtgcacaagagcggcgacaccaactacagc ccctccctgaagtccagggtgaacctgtccctggacaccagcaag aaccaggtgagcctgtccctggtggctgccacagctgctgacagc ggcaagtactactgtgccaggaccctgcacggcaggaggatctac ggcatcgtggccttcaacgagtggttcacctacttctacatggac gtgtggggcaacggcacccaggtgaccgtgagctccgacaaaacc catacccaggtgcacctgacacagagcggacccgaagtgcggaag cctggcacctctgtgaaggtgtcctgcaaggcccctggcaacacc ctgaaaacctacgacctgcactgggtgcgcagcgtgccaggacag ggactgcagtggatgggctggatcagccacgagggcgacaagaaa gtgatcgtggaacggttcaaggccaaagtgaccatcgactgggac agaagcaccaacaccgcctacctgcagctgagcggcctgacctct ggcgataccgccgtgtactactgcgccaagggcagcaagcaccgg ctgagagactacgccctgtacgacgatgacggcgccctgaactgg gccgtggatgtggactacctgagcaacctggaattctggggccag ggcacagccgtgaccgtgtcatctgataagacccacaccgcttcc accaagggcccatcggtcttcccccctggcaccctcctccaagagc acctctgggggcacagcggccctgggctgcctggtcaaggactac ttccccgaaccggtgacggtgtcgtggaactcaggcgccctgacc	SEQ ID NO: 159

	agcggcgtgcacaccttcccggctgtcctacagtcctcaggactc tactccctcagcagcgtggtgaccgtgccctccagcagcttgggc acccagacctacatctgcaacgtgaatcacaagcccagcaacacc aaggtggacaagaaagttgagcccaaatcttgtgacaaaactcac acatgcccaccgtgcccagcacctgaactcctgggggggaccgtca gtcttcctcttcccccaaaacccaaggacaccctcatgatctcc cggacccctgaggtcacatgcgtggtggtggacgtgagccacgaa gaccctgaggtcaagttcaactggtatgttgacggcgtggaggtg cataatgccaagacaaagccgcgggaggagcagtacaacagcacg taccgtgtggtcagcgtcctcaccgtcctgcaccaggactggctg aatggcaaggagtacaagtgcaaggtctccaacaaagccctccca gccccatcgagaaaaccatctccaaagccaaagggcagccccga gaaccacaggtgtacaccctgcccccatgccgggatgagctgacc aagaatcaagtcagcctgtggtgcctggtaaaaggcttctatccc agcgacatcgccgtggagtgggagagcaatgggcagccggagaac aactacaagaccacgcctcccgtgctggactccgacggctccttc ttcctctactcaaaactcaccgtggacaagagcaggtggcagcag gggaacgtcttctcatgctccgtgatgcatgaggctctgcacaac cactacacgcagaagagcctctccctgtctccgggt	
Легкая цепь B	gacttcgtgctgacccagagccctcacagcctgagcgtgacacct ggcgagagcgccagcatcagctgcaagagcagccactccctgatc cacggcgaccggaacaactacctggcttggtacgtgcagaagccc ggcagatccccccagctgctgatctacctggccagcagcagagcc agcggcgtgcccgatagattttctggcagcggcagcgacaaggac ttcaccctgaagatcagccgggtggaaaccgaggacgtgggcacc tactactgtatgcagggcagagagagcccctggacctttggccag ggcaccaaggtggacatcaaggacaaaacccatacctccgacatc agcgtggcccccggagagacagccaggatctcctgcggcgagaag agcctgggaagcagggctgtgcagtggtaccaacacagggccgga caggctcccagcctgatcatctacaacaaccaggacaggcccagc ggcatccctgagaggttcagcggaagccccgacagccccttcgga accacagccaccctgaccatcacaagcgtggaagccggcgacgag gccgactactactgccacatctgggacagcagggtgcccaccaag tgggtgtttggcggcggcaccaccctgaccgtgctggataagacc catacccgtacggtggccgctcccagcgtgttcatcttcccacct	**SEQ ID NO: 160**

	agcgacgagcagctgaagtccggcacagcctctgtcgtgtgcctg ctgaacaacttctacccccgcgaggccaaagtgcagtggaaggtg gacaacgccctgcagagcggcaacagccaggaaagcgtgaccgag caggacagcaaggactccacctacagcctgagcagcaccctgaca ctgagcaaggccgactacgagaagcacaaggtgtacgcctgcgaa gtgacccaccagggcctgtctagccccgtgaccaagagcttcaac cggggcgagtgt	
Аминокислотные последовательности связывающего белка 21		
Тяжелая цепь A	qvhltqsgpevrkpgtsvkvsckapgntlktydlhwvrsvpgqgl qwmgwishegdkkviverfkakvtidwdrstntaylqlsgltsgd tavyycakgskhrlrdyalydddgalnwavdvdylsnlefwgqgt avtvssastkgpsvfplapsskstsggtaalgclvkdyfpepvtv swnsgaltsgvhtfpavlqssglyslssvvtvpssslgtqtyicn vnhkpsntkvdkkvepkscdkthtcppcpapellggpsvflfppk pkdtlmisrtpevtcvvvdvshedpevkfnwyvdgvevhnaktkp reeqynstyrvvsvltvlhqdwlngkeykckvsnkalpapiekti skakgqprepqvctlppsrdeltknqvslscavkgfypsdiavew esngqpennykttppvldsdgsfflvskltvdksrwqqgnvfscs vmhealhnhytqkslslspg	**SEQ ID NO: 161**
Легкая цепь A	dfvltqsphslsvtpgesasisckssshslihgdrnnylawyvqkp grspqlliylassrasgvpdrfsgsgsdkdftlkisrvetedvgt yycmqgrespwtfgqgtkvdikrtvaapsvfifppsdeqlksgta svvcllnnfypreakvqwkvdnalqsgnsqesvteqdskdstysl sstltlskadyekhkvyacevthqglsspvtksfnrgec	**SEQ ID NO: 162**
Тяжелая цепь B	Evrlvesggglvkpggslrlscsasgfdfdnawmtwvrqppgkgl ewvgritgpgegwsvdyaesvkgrftisrdntkntlylemnnvrt edtgyyfcartgkyydfwsgyppgeeyfqdwgqgtlvivssdkth t rahlvqsgtamkkpgasvrvscqtsgytftahilfwfrqapgrgl ewvgwikpqygavnfgggfrdrvtltrdvyreiaymdirglkpdd tavyycardrsygdsswaldawgqgttvvvsadkthtastkgpsv fplapsskstsggtaalgclvkdyfpepvtvswnsgaltsgvhtf pavlqssglyslssvvtvpssslgtqtyicnvnhkpsntkvdkkv epkscdkthtcppcpapellggpsvflfppkpkdtlmisrtpevt cvvvdvshedpevkfnwyvdgvevhnaktkpreeqynstyrvvsv	**SEQ ID NO: 163**

	ltvlhqdwlngkeykckvsnkalpapiektiskakgqprepqvyt lppcrdeltknqvslwclvkgfypsdiavewesngqpennykttp pvldsdgsfflyskltvdksrwqqgnvfscsvmhealhnhytqks lslspg	
Легкая цепь B	yihvtqspsslsvsigdrvtincqtsqgvgsdlhwyqhkpgrapk llihhtssvedgvpsrfsgsgfhtsfnltisdlqaddiatyycqv lqffgrgsrlhikdkthtaseltqdpavsvalkqtvtitcrgdsl rshyaswyqkkpgqapvllfygknnrpsgipdrfsgsasgnrasl titgaqaedeadyycssrdksgsrlsvfgggtkltvldkthtrtv aapsvfifppsdeqlksgtasvvcllnnfypreakvqwkvdnalq sgnsqesvteqdskdstyslsstltlskadyekhkvyacevthqg lsspvtksfnrgec	**SEQ ID NO: 164**
Нуклеотидные последовательности связывающего белка 21		
Тяжелая цепь A	caggtgcacctgacacagagcggacccgaagtgcggaagcctggc acctctgtgaaggtgtcctgcaaggcccctggcaacaccctgaaa acctacgacctgcactgggtgcgcagcgtgccaggacagggactg cagtggatgggctggatcagccacgagggcgacaagaaagtgatc gtggaacggttcaaggccaaagtgaccatcgactgggacagaagc accaacaccgcctacctgcagctgagcggcctgacctctggcgat accgccgtgtactactgcgccaagggcagcaagcaccggctgaga gactacgccctgtacgacgatgacggcgccctgaactgggccgtg gatgtggactacctgagcaacctggaattctggggccagggcaca gccgtgaccgtgtcatctgcttcgaccaagggccccagcgtgttc cctctggcccctagcagcaagagcacatctggcggaacagccgcc ctgggctgcctcgtgaaggactactttcccgagcccgtgaccgtg tcctggaattctggcgccctgaccagcggcgtgcacacctttcca gctgtgctgcagtccagcggcctgtacagcctgagcagcgtcgtg acagtgcccagcagctctctgggcacccagacctacatctgcaac gtgaaccacaagcccagcaacaccaaggtggacaagaaggtggaa cccaagagctgcgacaagacccacacctgtccccttgtcctgcc cccgaactgctgggaggcccttccgtgttcctgttcccccaaag cccaaggacaccctgatgatcagccggaccccgaagtgacctgc gtggtggtggatgtgtcccacgaggaccctgaagtgaagttcaat tggtacgtggacggcgtggaagtgcacaacgccaagaccaagcca agagaggaacagtacaacagcacctaccgggtggtgtccgtgctg	**SEQ ID NO: 165**

	accgtgctgcaccaggactggctgaacggcaaagagtacaagtgc aaggtgtccaacaaggccctgcctgcccccatcgagaaaaccatc agcaaggccaagggccagccccgcgaaccccaggtgtgcacactg cccccaagcagggacgagctgaccaagaaccaggtgtccctgagc tgtgccgtgaaaggcttctacccctccgatatcgccgtggaatgg gagagcaacggccagcccgagaacaactacaagaccacccccccct gtgctggacagcgacggctcattcttcctggtgtccaagctgaca gtggacaagtcccggtggcagcagggcaacgtgttcagctgctcc gtgatgcacgaggccctgcacaaccactacacccagaagtccctg agcctgagccccggcaag	
Легкая цепь A	gacttcgtgctgacccagagccctcacagcctgagcgtgacacct ggcgagagcgccagcatcagctgcaagagcagccactccctgatc cacggcgaccggaacaactacctggcttggtacgtgcagaagccc ggcagatcccccccagctgctgatctacctggccagcagcagagcc agcggcgtgcccgatagattttctggcagcggcagcgacaaggac ttcaccctgaagatcagccgggtggaaaccgaggacgtgggcacc tactactgtatgcagggcagagagagcccctggacctttggccag ggcaccaaggtggacatcaagcgtacggtggccgctcccagcgtg ttcatcttcccacctagcgacgagcagctgaagtccggcacagcc tctgtcgtgtgcctgctgaacaacttctacccccgcgaggccaaa gtgcagtggaaggtggacaacgccctgcagagcggcaacagccag gaaagcgtgaccgagcaggacagcaaggactccacctacagcctg agcagcaccctgacactgagcaaggccgactacgagaagcacaag gtgtacgcctgcgaagtgacccaccagggcctgtctagccccgtg accaagagcttcaaccggggcgagtgt	**SEQ ID NO: 166**
Тяжелая цепь B	gaggttagactggtggagtcaggaggggggcttgtgaagcccggt gggtctctccgcctgagctgttctgcctccggctttgatttcgat aacgcctggatgacctgggtcaggcagcctccaggtaagggactg gagtgggtgggaagaatcacaggtccaggcgagggctggtccgtg gactacgcggaatctgttaaagggcggtttacaatctcaagggac aataccaagaataccttgtatttggagatgaacaacgtgagaact gaagacaccggatattacttctgtgccagaacaggcaaatactac gacttctggtccggctatccccctggcgaggaatattttcaagac tggggtcagggaacccttgttatcgtgtcctccgacaaaacccat accagagcccacctggtgcagtctggcaccgccatgaagaaacca	**SEQ ID NO: 167**

	ggcgcctctgtgcgggtgtcctgtcagacaagcggctacaccttc accgcccacatcctgttctggttccggcaggcccctggcagagga ctggaatgggtgggatggatcaagccccagtatggcgccgtgaac ttcggcggaggcttccgggatagagtgaccctgacccgggacgtg taccgcgagatcgcctacatggacatccggggcctgaagcccgat gacaccgccgtgtactactgcgccagagacagaagctacggcgac agcagctgggctctggatgcttggggccagggcacaaccgtggtg gtgtctgccgataagacccacaccgcttccaccaagggcccatcg gtcttccccctggcaccctcctccaagagcacctctgggggcaca gcggccctgggctgcctggtcaaggactacttccccgaaccggtg acggtgtcgtggaactcaggcgccctgaccagcggcgtgcacacc ttcccggctgtcctacagtcctcaggactctactccctcagcagc gtggtgaccgtgccctccagcagcttgggcacccagacctacatc tgcaacgtgaatcacaagcccagcaacaccaaggtggacaagaaa gttgagcccaaatcttgtgacaaaactcacacatgcccaccgtgc ccagcacctgaactcctgggggggaccgtcagtcttcctcttcccc ccaaaacccaaggacaccctcatgatctcccggaccccctgaggtc acatgcgtggtggtggacgtgagccacgaagaccctgaggtcaag ttcaactggtatgttgacggcgtggaggtgcataatgccaagaca aagccgcgggaggagcagtacaacagcacgtaccgtgtggtcagc gtcctcaccgtcctgcaccaggactggctgaatggcaaggagtac aagtgcaaggtctccaacaaagccctcccagcccccatcgagaaa accatctccaaagccaaagggcagccccgagaaccacaggtgtac accctgcccccatgccgggatgagctgaccaagaatcaagtcagc ctgtggtgcctggtaaaaggcttctatcccagcgacatcgccgtg gagtgggagagcaatgggcagccggagaacaactacaagaccacg cctcccgtgctggactccgacggctccttcttcctctactcaaaa ctcaccgtggacaagagcaggtggcagcaggggaacgtcttctca tgctccgtgatgcatgaggctctgcacaaccactacacgcagaag agcctctccctgtctccgggt	
Легкая цепь B	tacatccacgtgacccagagccccagcagcctgtccgtgtccatc ggcgacagagtgaccatcaactgccagacctctcagggcgtgggc agcgacctgcactggtatcagcacaagcctggcagagcccccaag ctgctgatccaccacacaagcagcgtggaagatggcgtgcccagc agattttccggcagcggcttccacaccagcttcaacctgaccatc	**SEQ ID NO: 168**

	agcgatctgcaggccgacgacattgccacctactattgtcaggtg ctgcagttcttcggcagaggcagcagactgcacatcaaggacaaa acccataccgcatccgaactgactcaggaccctgccgtctctgtg gcactgaagcagactgtgactattacttgccgaggcgactcactg cggagccactacgcttcctggtatcagaagaaacccggccaggca cctgtgctgctgttctacggaaagaacaataggccatctggcatc cccgaccgcttttctggcagtgcatcagggaaccgagccagtctg accattaccggcgcccaggctgaggacgaagccgattactattgc agctcccgggataagagcggctccagactgagcgtgttcggagga ggaactaaactgaccgtcctcgataagacccatacccgtacggtg gccgctcccagcgtgttcatcttcccacctagcgacgagcagctg aagtccggcacagcctctgtcgtgtgcctgctgaacaacttctac ccccgcgaggccaaagtgcagtggaaggtggacaacgccctgcag agcggcaacagccaggaaagcgtgaccgagcaggacagcaaggac tccacctacagcctgagcagcaccctgacactgagcaaggccgac tacgagaagcacaaggtgtacgcctgcgaagtgacccaccagggc ctgtctagccccgtgaccaagagcttcaaccggggcgagtgt	
Аминокислотные последовательности связывающего белка 22		
Тяжелая цепь A	qvhltqsgpevrkpgtsvkvsckapgntlktydlhwvrsvpgqgl qwmgwishegdkkviverfkakvtidwdrstntaylqlsgltsgd tavyycakgskhrlrdyalydddgalnwavdvdylsnlefwgqgt avtvssastkgpsvfplapsskstsggtaalgclvkdyfpepvtv swnsgaltsgvhtfpavlqssglyslssvvtvpssslgtqtyicn vnhkpsntkvdkkvepkscdkthtcppcpapellggpsvflfppk pkdtlmisrtpevtcvvvdvshedpevkfnwyvdgvevhnaktkp reeqynstyrvvsvltvlhqdwlngkeykckvsnkalpapiekti skakgqprepqvctlppsrdeltknqvslscavkgfypsdiavew esngqpennykttppvldsdgsfflvskltvdksrwqqgnvfscs vmhealhnhytqkslslspg	**SEQ ID NO: 169**
Легкая цепь A	dfvltqsphslsvtpgesasiscksshslihgdrnnylawyvqkp grspqlliylassrasgvpdrfsgsgsdkdftlkisrvetedvgt yycmqgrespwtfgqgtkvdikrtvaapsvfifppsdeqlksgta svvcllnnfypreakvqwkvdnalqsgnsqesvteqdskdstysl sstltlskadyekhkvyacevthqglsspvtksfnrgec	**SEQ ID NO: 170**
Тяжелая	rahlvqsgtamkkpgasvrvscqtsgytftahilfwfrqapgrgl	**SEQ ID**

цепь B	ewvgwikpqygavnfgggfrdrvtltrdvyreiaymdirglkpdd tavyycardrsygdsswaldawgqgttvvvsadkthtevrlvesg gglvkpggslrlscsasgfdfdnawmtwvrqppgkglewvgritg pgegwsvdyaesvkgrftisrdntkntlylemnnvrtedtgyyfc artgkyydfwsgyppgeeyfqdwgqgtlvivssdkthtastkgps vfplapsskstsggtaalgclvkdyfpepvtvswnsgaltsgvht fpavlqssglyslssvvtvpssslgtqtyicnvnhkpsntkvdkk vepkscdkthtcppcpapellggpsvflfppkpkdtlmisrtpev tcvvvdvshedpevkfnwyvdgvevhnaktkpreeqynstyrvvs vltvlhqdwlngkeykckvsnkalpapiektiskakgqprepqvy tlppcrdeltknqvslwclvkgfypsdiavewesngqpennyktt ppvldsdgsf	**NO: 171**
Легкая цепь B	aseltqdpavsvalkqtvtitcrgdslrshyaswyqkkpgqapvl lfygknnrpsgipdrfsgsasgnrasltitgaqaedeadyycssr dksgsrlsvfgggtkltvl dktht Yihvtqspsslsvsigdrvtincqtsqgvgsdlhwyqhkpgrapk llihhtssvedgvpsrfsgsgfhtsfnltisdlqaddiatyycqv lqffgrgsrlhik dkthtrtvaapsvfifppsdeqlksgtasvvcllnnfypreakvq wkvdnalqsgnsqesvteqdskdstyslsstltlskadyekhkvy acevthqglsspvtksfnrgec	**SEQ ID NO: 172**
Нуклеотидные последовательности связывающего белка 22		
Тяжелая цепь A	caggtgcacctgacacagagcggacccgaagtgcggaagcctggc acctctgtgaaggtgtcctgcaaggcccctggcaacaccctgaaa acctacgacctgcactgggtgcgcagcgtgccaggacagggactg cagtggatgggctggatcagccacgagggcgacaagaaagtgatc gtggaacggttcaaggccaaagtgaccatcgactgggacagaagc accaacaccgcctacctgcagctgagcggcctgacctctggcgat accgccgtgtactactgcgccaagggcagcaagcaccggctgaga gactacgccctgtacgacgatgacggcgccctgaactgggccgtg gatgtggactacctgagcaacctggaattctggggccagggcaca gccgtgaccgtgtcatctgcttcgaccaagggccccagcgtgttc cctctggcccctagcagcaagagcacatctggcggaacagccgcc ctgggctgcctcgtgaaggactactttcccgagcccgtgaccgtg tcctggaattctggcgccctgaccagcggcgtgcacacctttcca	**SEQ ID NO: 173**

	gctgtgctgcagtccagcggcctgtacagcctgagcagcgtcgtg acagtgcccagcagctctctgggcacccagacctacatctgcaac gtgaaccacaagcccagcaacaccaaggtggacaagaaggtggaa cccaagagctgcgacaagacccacacctgtccccccttgtcctgcc cccgaactgctgggaggcccttccgtgttcctgttcccccccaaag cccaaggacaccctgatgatcagccggacccccgaagtgacctgc gtggtggtggatgtgtcccacgaggaccctgaagtgaagttcaat tggtacgtggacggcgtggaagtgcacaacgccaagaccaagcca agagaggaacagtacaacagcacctaccgggtggtgtccgtgctg accgtgctgcaccaggactggctgaacggcaaagagtacaagtgc aaggtgtccaacaaggccctgcctgcccccatcgagaaaaccatc agcaaggccaagggccagccccgcgaaccccaggtgtgcacactg cccccaagcagggacgagctgaccaagaaccaggtgtccctgagc tgtgccgtgaaaggcttctaccctccgatatcgccgtggaatgg gagagcaacggccagcccgagaacaactacaagaccacccccccct gtgctggacagcgacggctcattcttcctggtgtccaagctgaca gtggacaagtcccggtggcagcagggcaacgtgttcagctgctcc gtgatgcacgaggccctgcacaaccactacacccagaagtccctg agcctgagccccggcaag	
Легкая цепь A	gacttcgtgctgacccagagccctcacagcctgagcgtgacacct ggcgagagcgccagcatcagctgcaagagcagccactccctgatc cacggcgaccggaacaactacctggcttggtacgtgcagaagccc ggcagatccccccagctgctgatctacctggccagcagcagagcc agcggcgtgcccgatagattttctggcagcggcagcgacaaggac ttcaccctgaagatcagccgggtggaaaccgaggacgtgggcacc tactactgtatgcagggcagagagagcccctggacctttggccag ggcaccaaggtggacatcaagcgtacggtggccgctcccagcgtg ttcatcttcccacctagcgacgagcagctgaagtccggcacagcc tctgtcgtgtgcctgctgaacaacttctacccccgcgaggccaaa gtgcagtggaaggtggacaacgccctgcagagcggcaacagccag gaaagcgtgaccgagcaggacagcaaggactccacctacagcctg agcagcaccctgacactgagcaaggccgactacgagaagcacaag gtgtacgcctgcgaagtgacccaccagggcctgtctagccccgtg accaagagcttcaaccggggcgagtgt	**SEQ ID NO: 174**
Тяжелая	agagcccacctggtgcagtctggcaccgccatgaagaaaccaggc	**SEQ ID**

цепь B	gcctctgtgcgggtgtcctgtcagacaagcggctacaccttcacc gcccacatcctgttctggttccggcaggcccctggcagaggactg gaatgggtgggatggatcaagccccagtatggcgccgtgaacttc ggcggaggcttccgggatagagtgaccctgacccgggacgtgtac cgcgagatcgcctacatggacatccggggcctgaagcccgatgac accgccgtgtactactgcgccagagacagaagctacggcgacagc agctgggctctggatgcttggggccagggcacaaccgtggtggtg tctgccgacaaaacccataccgaggttagactggtggagtcagga ggggggcttgtgaagcccggtgggtctctccgcctgagctgttct gcctccggctttgatttcgataacgcctggatgacctgggtcagg cagcctccaggtaagggactggagtgggtgggaagaatcacaggt ccaggcgagggctggtccgtggactacgcggaatctgttaaaggg cggtttacaatctcaagggacaataccaagaataccttgtatttg gagatgaacaacgtgagaactgaagacaccggatattacttctgt gccagaacaggcaaatactacgacttctggtccggctatccccct ggcgaggaatattttcaagactggggtcagggaacccttgttatc gtgtcctccgataagacccacaccgcttccaccaagggcccatcg gtcttcccccctggcaccctcctccaagagcacctctgggggcaca gcggccctgggctgcctggtcaaggactacttccccgaaccggtg acggtgtcgtggaactcaggcgccctgaccagcggcgtgcacacc ttcccggctgtcctacagtcctcaggactctactccctcagcagc gtggtgaccgtgccctccagcagcttgggcacccagacctacatc tgcaacgtgaatcacaagcccagcaacaccaaggtggacaagaaa gttgagcccaaatcttgtgacaaaactcacacatgcccaccgtgc ccagcacctgaactcctgggggggaccgtcagtcttcctcttcccc ccaaaacccaaggacaccctcatgatctcccggaccccctgaggtc acatgcgtggtggtggacgtgagccacgaagaccctgaggtcaag ttcaactggtatgttgacggcgtggaggtgcataatgccaagaca aagccgcgggaggagcagtacaacagcacgtaccgtgtggtcagc gtcctcaccgtcctgcaccaggactggctgaatggcaaggagtac aagtgcaaggtctccaacaaagccctcccagcccccatcgagaaa accatctccaaagccaaagggcagccccgagaaccacaggtgtac accctgcccccatgccgggatgagctgaccaagaatcaagtcagc ctgtggtgcctggtaaaaggcttctatcccagcgacatcgccgtg gagtgggagagcaatgggcagccggagaacaactacaagaccacg	NO: 175

	cctcccgtgctggactccgacggctccttcttcctctactcaaaa ctcaccgtggacaagagcaggtggcagcaggggaacgtcttctca tgctccgtgatgcatgaggctctgcacaaccactacacgcagaag agcctctccctgtctccgggt	
Легкая цепь B	gcatccgaactgactcaggaccctgccgtctctgtggcactgaag cagactgtgactattacttgccgaggcgactcactgcggagccac tacgcttcctggtatcagaagaaacccggccaggcacctgtgctg ctgttctacggaaagaacaataggccatctggcatccccgaccgc ttttctggcagtgcatcagggaaccgagccagtctgaccattacc ggcgcccaggctgaggacgaagccgattactattgcagctcccgg gataagagcggctccagactgagcgtgttcggaggaggaactaaa ctgaccgtcctcgacaaaacccatacctacatccacgtgacccag agccccagcagcctgtccgtgtccatcggcgacagagtgaccatc aactgccagacctctcagggcgtgggcagcgacctgcactggtat cagcacaagcctggcagagcccccaagctgctgatccaccacaca agcagcgtggaagatggcgtgcccagcagattttccggcagcggc ttccacaccagcttcaacctgaccatcagcgatctgcaggccgac gacattgccacctactattgtcaggtgctgcagttcttcggcaga ggcagcagactgcacatcaaggataagacccatacccgtacggtg gccgctcccagcgtgttcatcttcccacctagcgacgagcagctg aagtccggcacagcctctgtcgtgtgcctgctgaacaacttctac ccccgcgaggccaaagtgcagtggaaggtggacaacgccctgcag agcggcaacagccaggaaagcgtgaccgagcaggacagcaaggac tccacctacagcctgagcagcaccctgacactgagcaaggccgac tacgagaagcacaaggtgtacgcctgcgaagtgacccaccagggc ctgtctagccccgtgaccaagagcttcaaccggggcgagtgt	**SEQ ID NO: 176**
Аминокислотные последовательности связывающего белка 23		
Тяжелая цепь A	evrlvesggglvkpggslrlscsasgfdfdnawmtwvrqppgkgl ewvgritgpgegwsvdyaesvkgrftisrdntkntlylemnnvrt edtgyyfcartgkyydfwsgyppgeeyfqdwgqgtlvivssastk gpsvfplapsskstsggtaalgclvkdyfpepvtvswnsgaltsg vhtfpavlqssglyslssvvtvpssslgtqtyicnvnhkpsntkv dkkvepkscdkthtcppcpapellggpsvflfppkpkdtlmisrt pevtcvvvdvshedpevkfnwyvdgvevhnaktkpreeqynstyr vvsvltvlhqdwlngkeykckvsnkalpapiektiskakgqprep	**SEQ ID NO: 177**

	qvctlppsrdeltknqvslscavkgfypsdiavewesngqpenny kttppvldsdgsfflvskltvdksrwqqgnvfscsvmhealhnhy tqkslslspg	
Легкая цепь A	Aseltqdpavsvalkqtvtitcrgdslrshyaswyqkkpgqapvl lfygknnrpsgipdrfsgsasgnrasltitgaqaedeadyycssr dksgsrlsvfgggtkltvlsqpkaapsvtlfppsseelqankatl vclisdfypgavtvawkadsspvkagvetttpskqsnnkyaassy lsltpeqwkshrsyscqvthegstvektvaptecs	SEQ ID NO: 178
Тяжелая цепь B	rahlvqsgtamkkpgasvrvscqtsgytftahilfwfrqapgrgl ewvgwikpqygavnfgggfrdrvtltrdvyreiaymdirglkpdd tavyycardrsygdsswaldawgqgttvvvsadkthtQvhltqsg pevrkpgtsvkvsckapgntlktydlhwvrsvpgqglqwmgwish egdkkviverfkakvtidwdrstntaylqlsgltsgdtavyycak gskhrlrdyalydddgalnwavdvdylsnlefwgqgtavtvssdk thtastkgpsvfplapsskstsggtaalgclvkdyfpepvtvswn sgaltsgvhtfpavlqssglyslssvvtvpssslgtqtyicnvnh kpsntkvdkkvepkscdkthtcppcpapellggpsvflfppkpkd tlmisrtpevtcvvvdvshedpevkfnwyvdgvevhnaktkpree qynstyrvvsvltvlhqdwlngkeykckvsnkalpapiektiska kgqprepqvytlppcrdeltknqvslwclvkgfypsdiavewesn gqpennykttppvldsdgsfflyskltvdksrwqqgnvfscsvmh ealhnhytqkslslspg	SEQ ID NO: 179
Легкая цепь B	dfvltqsphslsvtpgesasisckssshslihgdrnnylawyvqkp grspqlliylassrasgvpdrfsgsgsdkdftlkisrvetedvgt yycmqgrespwtfgqgtkvdikdktht yihvtqspsslsvsigdrvtincqtsqgvgsdlhwyqhkpgrapk llihhtssvedgvpsrfsgsgfhtsfnltisdlqaddiatyycqv lqffgrgsrlhikdkthtrtvaapsvfifppsdeqlksgtasvvc llnnfypreakvqwkvdnalqsgnsqesvteqdskdstyslsstl tlskadyekhkvyacevthqglsspvtksfnrgec	SEQ ID NO: 180
Нуклеотидные последовательности связывающего белка 23		
Тяжелая цепь A	gaggttagactggtggagtcaggaggggggcttgtgaagcccggt gggtctctccgcctgagctgttctgcctccggctttgatttcgat aacgcctggatgacctgggtcaggcagcctccaggtaagggactg gagtgggtgggaagaatcacaggtccaggcgagggctggtccgtg	SEQ ID NO: 181

	gactacgcggaatctgttaaagggcggtttacaatctcaagggac aataccaagaataccttgtatttggagatgaacaacgtgagaact gaagacaccggatattacttctgtgccagaacaggcaaatactac gacttctggtccggctatccccctggcgaggaatattttcaagac tggggtcagggaacccttgttatcgtgtcctccgcgtcgaccaag ggccccagcgtgttccctctggcccctagcagcaagagcacatct ggcggaacagccgccctgggctgcctcgtgaaggactactttccc gagcccgtgaccgtgtcctggaattctggcgccctgaccagcggc gtgcacacctttccagctgtgctgcagtccagcggcctgtacagc ctgagcagcgtcgtgacagtgcccagcagctctctgggcacccag acctacatctgcaacgtgaaccacaagcccagcaacaccaaggtg gacaagaaggtggaacccaagagctgcgacaagacccacacctgt ccccccttgtcctgcccccgaactgctgggaggcccttccgtgttc ctgttcccccccaaagcccaaggacaccctgatgatcagccggacc cccgaagtgacctgcgtggtggtggatgtgtcccacgaggaccct gaagtgaagttcaattggtacgtggacggcgtggaagtgcacaac gccaagaccaagccaagagaggaacagtacaacagcacctaccgg gtggtgtccgtgctgaccgtgctgcaccaggactggctgaacggc aaagagtacaagtgcaaggtgtccaacaaggccctgcctgccccc atcgagaaaaccatcagcaaggccaagggccagccccgcgaaccc caggtgtgcacactgcccccaagcagggacgagctgaccaagaac caggtgtccctgagctgtgccgtgaaaggcttctacccctccgat atcgccgtggaatgggagagcaacggccagcccgagaacaactac aagaccacccccccctgtgctggacagcgacggctcattcttcctg gtgtccaagctgacagtggacaagtcccggtggcagcagggcaac gtgttcagctgctccgtgatgcacgaggccctgcacaaccactac acccagaagtccctgagcctgagccccggcaag	
Легкая цепь A	gcatccgaactgactcaggaccctgccgtctctgtggcactgaag cagactgtgactattacttgccgaggcgactcactgcggagccac tacgcttcctggtatcagaagaaacccggccaggcacctgtgctg ctgttctacggaaagaacaataggccatctggcatccccgaccgc ttttctggcagtgcatcagggaaccgagccagtctgaccattacc ggcgcccaggctgaggacgaagccgattactattgcagctcccgg gataagagcggctccagactgagcgtgttcggaggaggaactaaa ctgaccgtcctcagtcagcccaaggctgccccctcggtcactctg	**SEQ ID NO: 182**

	ttcccgccctcgagtgaggagcttcaagccaacaaggccacactg gtgtgtctcataagtgacttctacccgggagccgtgacagtggcc tggaaggcagatagcagccccgtcaaggcgggagtggagaccacc acaccctccaaacaaagcaacaacaagtacgcggccagcagctac ctgagcctgacgcctgagcagtggaagtcccacagaagctacagc tgccaggtcacgcatgaagggagcaccgtggagaagacagtggcc cctacagaatgttca	
Тяжелая цепь B	agagcccacctggtgcagtctggcaccgccatgaagaaaccaggc gcctctgtgcgggtgtcctgtcagacaagcggctacaccttcacc gcccacatcctgttctggttccggcaggcccctggcagaggactg gaatgggtgggatggatcaagccccagtatggcgccgtgaacttc ggcggaggcttccgggatagagtgaccctgacccgggacgtgtac cgcgagatcgcctacatggacatccggggcctgaagcccgatgac accgccgtgtactactgcgccagagacagaagctacggcgacagc agctgggctctggatgcttggggccagggcacaaccgtggtggtg tctgccgacaaaacccatacccaggtgcacctgacacagagcgga cccgaagtgcggaagcctggcacctctgtgaaggtgtcctgcaag gcccctggcaacaccctgaaaacctacgacctgcactgggtgcgc agcgtgccaggacagggactgcagtggatgggctggatcagccac gagggcgacaagaaagtgatcgtggaacggttcaaggccaaagtg accatcgactgggacagaagcaccaacaccgcctacctgcagctg agcggcctgacctctggcgataccgccgtgtactactgcgccaag ggcagcaagcaccggctgagagactacgccctgtacgacgatgac ggcgccctgaactgggccgtggatgtggactacctgagcaacctg gaattctggggccagggcacagccgtgaccgtgtcatctgataag acccacaccgcttccaccaagggcccatcggtcttcccccctggca ccctcctccaagagcacctctgggggcacagcggccctgggctgc ctggtcaaggactacttccccgaaccggtgacggtgtcgtggaac tcaggcgccctgaccagcggcgtgcacaccttcccggctgtcctа cagtcctcaggactctactccctcagcagcgtggtgaccgtgccc tccagcagcttgggcacccagacctacatctgcaacgtgaatcac aagcccagcaacaccaaggtggacaagaaagttgagcccaaatct tgtgacaaaactcacacatgcccaccgtgcccagcacctgaactc ctgggggggaccgtcagtcttcctcttcccccaaaacccaaggac accctcatgatctcccggacccctgaggtcacatgcgtggtggtg	**SEQ ID NO: 183**

	gacgtgagccacgaagaccctgaggtcaagttcaactggtatgtt gacggcgtggaggtgcataatgccaagacaaagccgcgggaggag cagtacaacagcacgtaccgtgtggtcagcgtcctcaccgtcctg caccaggactggctgaatggcaaggagtacaagtgcaaggtctcc aacaaagccctcccagcccccatcgagaaaaccatctccaaagcc aaagggcagccccgagaaccacaggtgtacaccctgcccccatgc cgggatgagctgaccaagaatcaagtcagcctgtggtgcctggta aaaggcttctatcccagcgacatcgccgtggagtgggagagcaat gggcagccggagaacaactacaagaccacgcctcccgtgctggac tccgacggctccttcttcctctactcaaaactcaccgtggacaag agcaggtggcagcaggggaacgtcttctcatgctccgtgatgcat gaggctctgcacaaccactacacgcagaagagcctctccctgtct ccgggt	
Легкая цепь B	gacttcgtgctgacccagagccctcacagcctgagcgtgacacct ggcgagagcgccagcatcagctgcaagagcagccactccctgatc cacggcgaccggaacaactacctggcttggtacgtgcagaagccc ggcagatccccccagctgctgatctacctggccagcagcagagcc agcggcgtgcccgatagattttctggcagcggcagcgacaaggac ttcaccctgaagatcagccgggtggaaaccgaggacgtgggcacc tactactgtatgcagggcagagagagcccctggacctttggccag ggcaccaaggtggacatcaaggacaaaacccatacctacatccac gtgacccagagccccagcagcctgtccgtgtccatcggcgacaga gtgaccatcaactgccagacctctcagggcgtgggcagcgacctg cactggtatcagcacaagcctggcagagcccccaagctgctgatc caccacacaagcagcgtggaagatggcgtgcccagcagattttcc ggcagcggcttccacaccagcttcaacctgaccatcagcgatctg caggccgacgacattgccacctactattgtcaggtgctgcagttc ttcggcagaggcagcagactgcacatcaaggataagacccatacc cgtacggtggccgctcccagcgtgttcatcttcccacctagcgac gagcagctgaagtccggcacagcctctgtcgtgtgcctgctgaac aacttctaccccgcgaggccaaagtgcagtggaaggtggacaac gccctgcagagcggcaacagccaggaaagcgtgaccgagcaggac agcaaggactccacctacagcctgagcagcaccctgacactgagc aaggccgactacgagaagcacaaggtgtacgcctgcgaagtgacc caccagggcctgtctagccccgtgaccaagagcttcaaccggggc	**SEQ ID NO: 184**

	gagtgt	
Аминокислотные последовательности связывающего белка 24		
Тяжелая цепь A	evrlvesggglvkpggslrlscsasgfdfdnawmtwvrqppgkgl ewvgritgpgegwsvdyaesvkgrftisrdntkntlylemnnvrt edtgyyfcartgkyydfwsgyppgeeyfqdwgqgtlvivssastk gpsvfplapsskstsggtaalgclvkdyfpepvtvswnsgaltsg vhtfpavlqssglyslssvvtvpssslgtqtyicnvnhkpsntkv dkkvepkscdkthtcppcpapellggpsvflfppkpkdtlmisrt pevtcvvvdvshedpevkfnwyvdgvevhnaktkpreeqynstyr vvsvltvlhqdwlngkeykckvsnkalpapiektiskakgqprep qvctlppsrdeltknqvslscavkgfypsdiavewesngqpenny kttppvldsdgsfflvskltvdksrwqqgnvfscsvmhealhnhy tqkslslspg	**SEQ ID NO: 185**
Легкая цепь A	aseltqdpavsvalkqtvtitcrgdslrshyaswyqkkpgqapvl lfygknnrpsgipdrfsgsasgnrasltitgaqaedeadyycssr dksgsrlsvfgggtkltvlsqpkaapsvtlfppsseelqankatl vclisdfypgavtvawkadsspvkagvetttpskqsnnkyaassy lsltpeqwkshrsyscqvthegstvektvaptecs	**SEQ ID NO: 186**
Тяжелая цепь B	Qvhltqsgpevrkpgtsvkvsckapgntlktydlhwvrsvpgqgl qwmgwishegdkkviverfkakvtidwdrstntaylqlsgltsgd tavyycakgskhrlrdyalydddgalnwavdvdylsnlefwgqgt avtvss dkthtrahlvqsgtamkkpgasvrvscqtsgytftahilfwfrqa pgrglewvgwikpqygavnfgggfrdrvtltrdvyreiaymdirg lkpddtavyycardrsygdsswaldawgqgttvvvsadkthtast kgpsvfplapsskstsggtaalgclvkdyfpepvtvswnsgalts gvhtfpavlqssglyslssvvtvpssslgtqtyicnvnhkpsntk vdkkvepkscdkthtcppcpapellggpsvflfppkpkdtlmisr tpevtcvvvdvshedpevkfnwyvdgvevhnaktkpreeqynsty rvvsvltvlhqdwlngkeykckvsnkalpapiektiskakgqpre pqvytlppcrdeltknqvslwclvkgfypsdiavewesngqpenn ykttppvldsdgsfflyskltvdksrwqqgnvfscsvmhealhnh ytqkslslspg	**SEQ ID NO: 187**
Легкая цепь B	yihvtqspsslsvsigdrvtincqtsqgvgsdlhwyqhkpgrapk llihhtssvedgvpsrfsgsgfhtsfnltisdlqaddiatyycqv	**SEQ ID NO: 188**

	lqffgrgsrlhikdkthtdfvltqsphslsvtpgesasisckssh slihgdrnnylawyvqkpgrspqlliylassrasgvpdrfsgsgs dkdftlkisrvetedvgtyycmqgrespwtfgqgtkvdikdktht rtvaapsvfifppsdeqlksgtasvvcllnnfypreakvqwkvdn alqsgnsqesvteqdskdstyslsstltlskadyekhkvyacevt hqglsspvtksfnrgec	
Нуклеотидные последовательности связывающего белка 24		
Тяжелая цепь A	gaggttagactggtggagtcaggaggggggcttgtgaagcccggt gggtctctccgcctgagctgttctgcctccggctttgatttcgat aacgcctggatgacctgggtcaggcagcctccaggtaagggactg gagtgggtgggaagaatcacaggtccaggcgagggctggtccgtg gactacgcggaatctgttaaagggcggtttacaatctcaagggac aataccaagaataccttgtatttggagatgaacaacgtgagaact gaagacaccggatattacttctgtgccagaacaggcaaatactac gacttctggtccggctatccccctggcgaggaatattttcaagac tggggtcagggaacccttgttatcgtgtcctccgcgtcgaccaag ggccccagcgtgttccctctggcccctagcagcaagagcacatct ggcggaacagccgccctgggctgcctcgtgaaggactactttccc gagcccgtgaccgtgtcctggaattctggcgccctgaccagcggc gtgcacacctttccagctgtgctgcagtccagcggcctgtacagc ctgagcagcgtcgtgacagtgcccagcagctctctgggcacccag acctacatctgcaacgtgaaccacaagcccagcaacaccaaggtg gacaagaaggtggaacccaagagctgcgacaagacccacacctgt ccccccttgtcctgcccccgaactgctgggaggcccttccgtgttc ctgttcccccccaaagcccaaggacaccctgatgatcagccggacc cccgaagtgacctgcgtggtggtggatgtgtcccacgaggaccct gaagtgaagttcaattggtacgtggacggcgtggaagtgcacaac gccaagaccaagccaagagaggaacagtacaacagcacctaccgg gtggtgtccgtgctgaccgtgctgcaccaggactggctgaacggc aaagagtacaagtgcaaggtgtccaacaaggccctgcctgccccc atcgagaaaaccatcagcaaggccaagggccagccccgcgaaccc caggtgtgcacactgcccccaagcagggacgagctgaccaagaac caggtgtccctgagctgtgccgtgaaaggcttctacccctccgat atcgccgtggaatgggagagcaacggccagcccgagaacaactac aagaccacccccccctgtgctggacagcgacggctcattcttcctg	**SEQ ID NO: 189**

	gtgtccaagctgacagtggacaagtcccggtggcagcagggcaac gtgttcagctgctccgtgatgcacgaggccctgcacaaccactac acccagaagtccctgagcctgagccccggcaag	
Легкая цепь A	gcatccgaactgactcaggaccctgccgtctctgtggcactgaag cagactgtgactattacttgccgaggcgactcactgcggagccac tacgcttcctggtatcagaagaaacccggccaggcacctgtgctg ctgttctacggaaagaacaataggccatctggcatccccgaccgc ttttctggcagtgcatcagggaaccgagccagtctgaccattacc ggcgcccaggctgaggacgaagccgattactattgcagctcccgg gataagagcggctccagactgagcgtgttcggaggaggaactaaa ctgaccgtcctcagtcagcccaaggctgccccctcggtcactctg ttcccgccctcgagtgaggagcttcaagccaacaaggccacactg gtgtgtctcataagtgacttctacccgggagccgtgacagtggcc tggaaggcagatagcagccccgtcaaggcgggagtggagaccacc acaccctccaaacaaagcaacaacaagtacgcggccagcagctac ctgagcctgacgcctgagcagtggaagtcccacagaagctacagc tgccaggtcacgcatgaagggagcaccgtggagaagacagtggcc cctacagaatgttca	**SEQ ID NO: 190**
Тяжелая цепь B	tacatccacgtgacccagagccccagcagcctgtccgtgtccatc ggcgacagagtgaccatcaactgccagacctctcagggcgtgggc agcgacctgcactggtatcagcacaagcctggcagagcccccaag ctgctgatccaccacacaagcagcgtggaagatggcgtgcccagc agattttccggcagcggcttccacaccagcttcaacctgaccatc agcgatctgcaggccgacgacattgccacctactattgtcaggtg ctgcagttcttcggcagaggcagcagactgcacatcaaggacaaa acccataccgacttcgtgctgacccagagccctcacagcctgagc gtgacacctggcgagagcgccagcatcagctgcaagagcagccac tccctgatccacggcgaccggaacaactacctggcttggtacgtg cagaagcccggcagatccccccagctgctgatctacctggccagc agcagagccagcggcgtgcccgatagattttctggcagcggcagc gacaaggacttcaccctgaagatcagccgggtggaaaccgaggac gtgggcacctactactgtatgcagggcagagagagcccctggacc tttggccagggcaccaaggtggacatcaaggataagacccatacc cgtacggtggccgctcccagcgtgttcatcttcccacctagcgac gagcagctgaagtccggcacagcctctgtcgtgtgcctgctgaac	**SEQ ID NO: 191**

	aacttctacccccgcgaggccaaagtgcagtggaaggtggacaac gccctgcagagcggcaacagccaggaaagcgtgaccgagcaggac agcaaggactccacctacagcctgagcagcaccctgacactgagc aaggccgactacgagaagcacaaggtgtacgcctgcgaagtgacc caccagggcctgtctagccccgtgaccaagagcttcaaccggggc gagtgt	
Легкая цепь B	tacatccacgtgacccagagccccagcagcctgtccgtgtccatc ggcgacagagtgaccatcaactgccagacctctcagggcgtgggc agcgacctgcactggtatcagcacaagcctggcagagcccccaag ctgctgatccaccacacaagcagcgtggaagatggcgtgcccagc agattttccggcagcggcttccacaccagcttcaacctgaccatc agcgatctgcaggccgacgacattgccacctactattgtcaggtg ctgcagttcttcggcagaggcagcagactgcacatcaaggacaaa acccataccgacttcgtgctgacccagagccctcacagcctgagc gtgacacctggcgagagcgccagcatcagctgcaagagcagccac tccctgatccacggcgaccggaacaactacctggcttggtacgtg cagaagcccggcagatccccccagctgctgatctacctggccagc agcagagccagcggcgtgcccgatagattttctggcagcggcagc gacaaggacttcaccctgaagatcagccgggtggaaaccgaggac gtgggcacctactactgtatgcagggcagagagagcccctggacc tttggccagggcaccaaggtggacatcaaggataagacccatacc cgtacggtggccgctcccagcgtgttcatcttcccacctagcgac gagcagctgaagtccggcacagcctctgtcgtgtgcctgctgaac aacttctacccccgcgaggccaaagtgcagtggaaggtggacaac gccctgcagagcggcaacagccaggaaagcgtgaccgagcaggac agcaaggactccacctacagcctgagcagcaccctgacactgagc aaggccgactacgagaagcacaaggtgtacgcctgcgaagtgacc caccagggcctgtctagccccgtgaccaagagcttcaaccggggc gagtgt	**SEQ ID NO: 192**
Аминокислотные последовательности связывающего белка 25		
Тяжелая цепь A	qvqlvqsggqmkkpgesmriscrasgyefi***dctln***wirlapgkrp ewmg***wlkprggavnyarplqg***rvtmtrdvysdtaflelrsltvdd tavyfctr***gkncdynwdfeh***wgrgtpvivssastkgpsvfplaps skstsggtaalgclvkdyfpepvtvswnsgaltsgvhtfpavlqs sglyslssvvtvpssslgtqtyicnvnhkpsntkvdkkvepkscd	**SEQ ID NO:193**

	kthtcppcpapellggpsvflfppkpkdtlmisrtpevtcvvvdv shedpevkfnwyvdgvevhnaktkpreeqynstyrvvsvltvlhq dwlngkeykckvsnkalpapiektiskakgqprepqvctlppsrd eltknqvslscavkgfypsdiavewesngqpennykttppvldsd gsfflvskltvdksrwqqgnvfscsvlhealhshytqkslslspg	
Легкая цепь A	eivltqspgtlslspgetaiisc***rtsqygsla***wyqqrpgqaprlv iy***sgstraa***gipdrfsgsrwgpdynltisnlesgdfgvyyc***qqye f***fgqgtkvqvdikrtvaapsvfifppsdeqlksgtasvvcllnnf ypreakvqwkvdnalqsgnsqesvteqdskdstyslsstltlska dyekhkvyacevthqglsspvtksfnrgec	**SEQ ID NO: 194**
Тяжелая цепь B	evrlvesggglvkpggslrlscsasgfdfdnawmtwvrqppgkgl ewvgritgpgegwsvdyaesvkgrftisrdntkntlylemnnvrt edtgyyfcartgkyydfwsgyppgeeyfqdwgqgtlvivssdkth tqvqlvesgggvvqpgtslrlscaasqfrfdgygmhwvrqapgkg lewvasishdgikkyhaekvwgrftisrdnskntlylqmnslrpe dtalyycakdlredeceewwsdyydfgkqlpcaksrgglvgiadn wgqgtmvtvssdkthtastkgpsvfplapsskstsggtaalgclv kdyfpepvtvswnsgaltsgvhtfpavlqssglyslssvvtvpss slgtqtyicnvnhkpsntkvdkkvepkscdkthtcppcpapellg gpsvflfppkpkdtlmisrtpevtcvvvdvshedpevkfnwyvdg vevhnaktkpreeqynstyrvvsvltvlhqdwlngkeykckvsnk alpapiektiskakgqprepqvytlppcrdeltknqvslwclvkg fypsdiavewesngqpennykttppvldsdgsfflyskltvdksr wqqgnvfscsvlhealhshytqkslslspg	**SEQ ID NO: 195**
Легкая цепь B	qsvltqppsvsaapgqkvtiscsgntsnignnfvswyqqrpgrap qlliyetdkrpsgipdrfsasksgtsgtlaitglqtgdeadyyca twaaslssarvfgtgtkvivldkthtaseltqdpavsvalkqtvt itcrgdslrshyaswyqkkpgqapvllfygknnrpsgipdrfsgs asgnrasltitgaqaedeadyycssrdksgsrlsvfgggtkltvl dkthtrtvaapsvfifppsdeqlksgtasvvcllnnfypreakvq wkvdnalqsgnsqesvteqdskdstyslsstltlskadyekhkvy acevthqglsspvtksfnrgec	**SEQ ID NO: 196**
Нуклеотидные последовательности связывающего белка 25		
Тяжелая цепь A	caggtgcagctggtgcagtctggcggccagatgaagaaacccggc gagagcatgcggatcagctgcagagccagcggctacgagttcatc	**SEQ ID NO: 197**

	gactgcaccctgaactggatcagactggcccctggcaagcggcct gagtggatgggatggctgaagcctagaggcggagccgtgaactac gccagacctctgcagggcagagtgaccatgacccgggacgtgtac agcgataccgccttcctggaactgcggagcctgaccgtggatgat accgccgtgtacttctgcacccggggcaagaactgcgactacaac tgggacttcgagcactggggcagaggcacccctgtgatcgtgtca agcgcgtcgaccaagggccccagcgtgttccctctggcccctagc agcaagagcacatctggcggaacagccgccctgggctgcctcgtg aaggactactttcccgagcccgtgaccgtgtcctggaattctggc gccctgaccagcggcgtgcacacctttccagctgtgctgcagtcc agcggcctgtacagcctgagcagcgtcgtgacagtgcccagcagc tctctgggcacccagacctacatctgcaacgtgaaccacaagccc agcaacaccaaggtggacaagaaggtggaacccaagagctgcgac aagacccacacctgtccccttgtcctgccccgaactgctggga ggcccttccgtgttcctgttcccccaaagcccaaggacaccctg atgatcagccggaccccgaagtgacctgcgtggtggtggatgtg tcccacgaggaccctgaagtgaagttcaattggtacgtggacggc gtggaagtgcacaacgccaagaccaagccaagagaggaacagtac aacagcacctaccgggtggtgtccgtgctgaccgtgctgcaccag gactggctgaacggcaaagagtacaagtgcaaggtgtccaacaag gccctgcctgccccatcgagaaaaccatcagcaaggccaagggc cagccccgcgaaccccaggtgtgcacactgccccaagcagggac gagctgaccaagaaccaggtgtccctgagctgtgccgtgaaaggc ttctacccctccgatatcgccgtggaatgggagagcaacggccag cccgagaacaactacaagaccacccccctgtgctggacagcgac ggctcattcttcctggtgtccaagctgacagtggacaagtcccgg tggcagcagggcaacgtgttcagctgctccgtgctgcatgaggct ctgcacagccactacacgcagaagagcctctccctgtctccgggt	
Легкая цепь A	Gagatcgtgctgacacagagccctggcaccctgagcctgtctcca ggcgagacagccatcatcagctgccggacaagccagtacggcagc ctggcctggtatcagcagaggcctggacaggcccccagactcgtg atctacagcggcagcacaagagccgccggaatccccgatagattc agcggctccagatggggccctgactacaacctgaccatcagcaac ctggaaagcggcgacttcggcgtgtactactgccagcagtacgag ttcttcggccagggcaccaaggtgcaggtggacatcaagcgtacg	**SEQ ID NO: 198**

	gtggccgctcccagcgtgttcatcttcccacctagcgacgagcag ctgaagtccggcacagcctctgtcgtgtgcctgctgaacaacttc taccccgcgaggccaaagtgcagtggaaggtggacaacgccctg cagagcggcaacagccaggaaagcgtgaccgagcaggacagcaag gactccacctacagcctgagcagcaccctgacactgagcaaggcc gactacgagaagcacaaggtgtacgcctgcgaagtgacccaccag ggcctgtctagccccgtgaccaagagcttcaaccggggcgagtgt	
Тяжелая цепь B	gaggttagactggtggagtcaggaggggggcttgtgaagcccggt gggtctctccgcctgagctgttctgcctccggctttgatttcgat aacgcctggatgacctgggtcaggcagcctccaggtaagggactg gagtgggtgggaagaatcacaggtccaggcgagggctggtccgtg gactacgcggaatctgttaaagggcggtttacaatctcaagggac aataccaagaataccttgtatttggagatgaacaacgtgagaact gaagacaccggatattacttctgtgccagaacaggcaaatactac gacttctggtccggctatcccccctggcgaggaatattttcaagac tggggtcagggaacccttgttatcgtgtcctccgacaaaacccat acccaggtgcagttggtggagtctgggggaggcgtggtccagcct gggacgtccctgagactctcctgtgcagcctctcaattcaggttt gatggttatggcatgcactgggtccgccaggccccaggcaagggg ctggagtgggtggcatctatatcacatgatggaattaaaaagtat cacgcagaaaaagtgtggggccgcttcaccatctccagagacaat tccaagaacacactgtatctacaaatgaacagcctgcgacctgag gacacggctctctactactgtgcgaaagatttgcgagaagacgaa tgtgaagagtggtggtcggattattacgattttgggaaacaactc ccttgcgcaaagtcacgcggcggcttggttggaattgctgataac tggggccaagggacaatggtcaccgtctcttcagataagacccac accgcttccaccaagggcccatcggtcttcccccctggcaccctcc tccaagagcacctctgggggcacagcggccctgggctgcctggtc aaggactacttccccgaaccggtgacggtgtcgtggaactcaggc gccctgaccagcggcgtgcacaccttcccggctgtcctacagtcc tcaggactctactccctcagcagcgtggtgaccgtgccctccagc agcttgggcacccagacctacatctgcaacgtgaatcacaagccc agcaacaccaaggtggacaagaaagttgagcccaaatcttgtgac aaaactcacacatgcccaccgtgcccagcacctgaactcctgggg ggaccgtcagtcttcctcttcccccaaaacccaaggacaccctc	**SEQ ID NO: 199**

	atgatctcccggacccctgaggtcacatgcgtggtggtggacgtg agccacgaagaccctgaggtcaagttcaactggtatgttgacggc gtggaggtgcataatgccaagacaaagccgcgggaggagcagtac aacagcacgtaccgtgtggtcagcgtcctcaccgtcctgcaccag gactggctgaatggcaaggagtacaagtgcaaggtctccaacaaa gccctcccagcccccatcgagaaaaccatctccaaagccaaaggg cagccccgagaaccacaggtgtacaccctgcccccatgccgggat gagctgaccaagaatcaagtcagcctgtggtgcctggtaaaaggc ttctatcccagcgacatcgccgtggagtgggagagcaatgggcag ccggagaacaactacaagaccacgcctcccgtgctggactccgac ggctccttcttcctctactcaaaactcaccgtggacaagagcagg tggcagcaggggaacgtcttctcatgctccgtgctgcatgaggct ctgcacagccactacacgcagaagagcctctccctgtctccgggt	
Легкая цепь B	cagtctgtgctgacgcagccgccctcagtgtctgcggccccagga cagaaggtcaccatctcctgctctggaaacacctccaacattggc aataattttgtgtcctggtatcaacagcgccccggcagagccccc caactcctcatttatgaaactgacaagcgaccctcagggattcct gaccgattctctgcttccaagtctggtacgtcaggcaccctggcc atcaccgggctgcagactggggacgaggccgattattactgcgcc acatgggctgccagcctgagttccgcgcgtgtcttcggaactggg accaaggtcatcgtcctggacaaaacccataccgcatccgaactg actcaggaccctgccgtctctgtggcactgaagcagactgtgact attacttgccgaggcgactcactgcggagccactacgcttcctgg tatcagaagaaacccggccaggcacctgtgctgctgttctacgga aagaacaataggccatctggcatccccgaccgcttttctggcagt gcatcagggaaccgagccagtctgaccattaccggcgcccaggct gaggacgaagccgattactattgcagctcccgggataagagcggc tccagactgagcgtgttcggaggaggaactaaactgaccgtcctc gataagacccatacccgtacggtggccgctcccagcgtgttcatc ttcccacctagcgacgagcagctgaagtccggcacagcctctgtc gtgtgcctgctgaacaacttctacccccgcgaggccaaagtgcag tggaaggtggacaacgccctgcagagcggcaacagccaggaaagc gtgaccgagcaggacagcaaggactccacctacagcctgagcagc accctgacactgagcaaggccgactacgagaagcacaaggtgtac gcctgcgaagtgacccaccagggcctgtctagccccgtgaccaag	**SEQ ID NO: 200**

	agcttcaaccggggcgagtgt	
Аминокислотные последовательности связывающего белка 26		
Тяжелая цепь A	Rahlvqsgtamkkpgasvrvscqts***gytftahi***lfwfrqapgrgl ewvgw***ikpqygav***nfgggfrdrvtltrdvyreiaymdirglkpdd tavyycar***drsygdsswalda***wgqgttvvvsaastkgpsvfplap sskstsggtaalgclvkdyfpepvtvswnsgaltsgvhtfpavlq ssglyslssvvtvpssslgtqtyicnvnhkpsntkvdkkvepksc dkthtcppcpapellggpsvflfppkpkdtlmisrtpevtcvvvd vshedpevkfnwyvdgvevhnaktkpreeqynstyrvvsvltvlh qdwlngkeykckvsnkalpapiektiskakgqprepqvctlppsr deltknqvslscavkgfypsdiavewesngqpennykttppvlds dgsfflvskltvdksrwqqgnvfscsvlhealhshytqkslslsp g	**SEQ ID NO: 201**
Легкая цепь A	yihvtqspsslsvsigdrvtincqts***qgvgsd***lhwyqhkpgrapk llihhtssvedgvpsrfsgsgf***hts***fnltisdlqaddiatyyc***qv lqff***grgsrlhikrtvaapsvfifppsdeqlksgtasvvcllnnf ypreakvqwkvdnalqsgnsqesvteqdskdstyslsstltlska dyekhkvyacevthqglsspvtksfnrgec	**SEQ ID NO:202**
Тяжелая цепь B	evrlvesggglvkpggslrlscsasgfdfdnawmtwvrqppgkgl ewvgritgpgegwsvdyaesvkgrftisrdntkntlylemnnvrt edtgyyfcartgkyydfwsgyppgeeyfqdwgqgtlvivssdkth tqvqlvesgggvvqpgtslrlscaasqfrfdgygmhwvrqapgkg lewvasishdgikkyhaekvwgrftisrdnskntlylqmnslrpe dtalyycakdlredeceewwsdyydfgkqlpcaksrgglvgiadn wgqgtmvtvssdkthtastkgpsvfplapsskstsggtaalgclv kdyfpepvtvswnsgaltsgvhtfpavlqssglyslssvvtvpss slgtqtyicnvnhkpsntkvdkkvepkscdkthtcppcpapellg gpsvflfppkpkdtlmisrtpevtcvvvdvshedpevkfnwyvdg vevhnaktkpreeqynstyrvvsvltvlhqdwlngkeykckvsnk alpapiektiskakgqprepqvytlppcrdeltknqvslwclvkg fypsdiavewesngqpennykttppvldsdgsfflyskltvdksr wqqgnvfscsvlhealhshytqkslslspg	**SEQ ID NO: 203**
Легкая цепь B	qsvltqppsvsaapgqkvtiscsgntsnignnfvswyqqrpgrap qlliyetdkrpsgipdrfsasksgtsgtlaitglqtgdeadyyca twaaslssarvfgtgtkvivldkthtaseltqdpavsvalkqtvt	**SEQ ID NO: 204**

	itcrgdslrshyaswyqkkpgqapvllfygknnrpsgipdrfsgs asgnrasltitgaqaedeadyycssrdksgsrlsvfgggtkltvl dkthtrtvaapsvfifppsdeqlksgtasvvcllnnfypreakvq wkvdnalqsgnsqesvteqdskdstyslsstltlskadyekhkvy acevthqglsspvtksfnrgec	
Нуклеотидные последовательности связывающего белка 26		
Тяжелая цепь A	agagcccacctggtgcagtctggcaccgccatgaagaaaccaggc gcctctgtgcgggtgtcctgtcagacaagcggctacaccttcacc gcccacatcctgttctggttccggcaggcccctggcagaggactg gaatgggtgggatggatcaagccccagtatggcgccgtgaacttc ggcggaggcttccgggatagagtgaccctgacccgggacgtgtac cgcgagatcgcctacatggacatccggggcctgaagcccgatgac accgccgtgtactactgcgccagagacagaagctacggcgacagc agctgggctctggatgcttggggccagggcacaaccgtggtggtg tctgccgcctctacaaagggccccagcgtgttccctctggccccct agcagcaagagcacatctggcggaacagccgccctgggctgcctc gtgaaggactactttcccgagcccgtgaccgtgtcctggaattct ggcgccctgaccagcggcgtgcacacctttccagctgtgctgcag tccagcggcctgtacagcctgagcagcgtcgtgacagtgcccagc agctctctgggcacccagacctacatctgcaacgtgaaccacaag cccagcaacaccaaggtggacaagaaggtggaacccaagagctgc gacaagacccacacctgtccccttgtcctgccccgaactgctg ggaggcccttccgtgttcctgttccccccaaagcccaaggacacc ctgatgatcagccggaccccgaagtgacctgcgtggtggtggat gtgtcccacgaggaccctgaagtgaagttcaattggtacgtggac ggcgtggaagtgcacaacgccaagaccaagccaagagaggaacag tacaacagcacctaccgggtggtgtccgtgctgaccgtgctgcac caggactggctgaacggcaaagagtacaagtgcaaggtgtccaac aaggccctgcctgcccccatcgagaaaaccatcagcaaggccaag ggccagccccgcgaaccccaggtgtgcacactgcccccaagcagg gacgagctgaccaagaaccaggtgtccctgagctgtgccgtgaaa ggcttctaccccctccgatatcgccgtggaatgggagagcaacggc cagcccgagaacaactacaagaccacccccccctgtgctggacagc gacggctcattcttcctggtgtccaagctgacagtggacaagtcc cggtggcagcagggcaacgtgttcagctgctccgtgctgcatgag	**SEQ ID NO: 205**

	gctctgcacagccactacacgcagaagagcctctccctgtctccg ggt	
Легкая цепь A	tacatccacgtgacccagagccccagcagcctgtccgtgtccatc ggcgacagagtgaccatcaactgccagacctctcagggcgtgggc agcgacctgcactggtatcagcacaagcctggcagagcccccaag ctgctgatccaccacacaagcagcgtggaagatggcgtgcccagc agattttccggcagcggcttccacaccagcttcaacctgaccatc agcgatctgcaggccgacgacattgccacctactattgtcaggtg ctgcagttcttcggcagaggcagcagactgcacatcaagcgtacg gtggccgctcccagcgtgttcatcttcccacctagcgacgagcag ctgaagtccggcacagcctctgtcgtgtgcctgctgaacaacttc taccccgcgaggccaaagtgcagtggaaggtggacaacgccctg cagagcggcaacagccaggaaagcgtgaccgagcaggacagcaag gactccacctacagcctgagcagcaccctgacactgagcaaggcc gactacgagaagcacaaggtgtacgcctgcgaagtgacccaccag ggcctgtctagccccgtgaccaagagcttcaaccggggcgagtgt	SEQ ID NO: 206
Тяжелая цепь B	gaggttagactggtggagtcaggaggggggcttgtgaagcccggt gggtctctccgcctgagctgttctgcctccggctttgatttcgat aacgcctggatgacctgggtcaggcagcctccaggtaagggactg gagtgggtgggaagaatcacaggtccaggcgagggctggtccgtg gactacgcggaatctgttaaagggcggtttacaatctcaagggac aataccaagaataccttgtatttggagatgaacaacgtgagaact gaagacaccggatattacttctgtgccagaacaggcaaatactac gacttctggtccggctatcccccctggcgaggaatattttcaagac tggggtcagggaacccttgttatcgtgtcctccgacaaaacccat acccaggtgcagttggtggagtctgggggaggcgtggtccagcct gggacgtccctgagactctcctgtgcagcctctcaattcaggttt gatggttatggcatgcactgggtccgccaggccccaggcaagggg ctggagtgggtggcatctatatcacatgatggaattaaaaagtat cacgcagaaaaagtgtggggccgcttcaccatctccagagacaat tccaagaacacactgtatctacaaatgaacagcctgcgacctgag gacacggctctctactactgtgcgaaagatttgcgagaagacgaa tgtgaagagtggtggtcggattattacgattttgggaaacaactc ccttgcgcaaagtcacgcggcggcttggttggaattgctgataac tggggccaagggacaatggtcaccgtctcttcagataagacccac	SEQ ID NO: 207

	accgcttccaccaagggcccatcggtcttccccctggcaccctcc tccaagagcacctctgggggcacagcggccctgggctgcctggtc aaggactacttccccgaaccggtgacggtgtcgtggaactcaggc gccctgaccagcggcgtgcacaccttcccggctgtcctacagtcc tcaggactctactccctcagcagcgtggtgaccgtgccctccagc agcttgggcacccagacctacatctgcaacgtgaatcacaagccc agcaacaccaaggtggacaagaaagttgagcccaaatcttgtgac aaaactcacacatgcccaccgtgcccagcacctgaactcctgggg ggaccgtcagtcttcctcttcccccaaaacccaaggacaccctc atgatctcccggaccccctgaggtcacatgcgtggtggtggacgtg agccacgaagaccctgaggtcaagttcaactggtatgttgacggc gtggaggtgcataatgccaagacaaagccgcgggaggagcagtac aacagcacgtaccgtgtggtcagcgtcctcaccgtcctgcaccag gactggctgaatggcaaggagtacaagtgcaaggtctccaacaaa gccctcccagcccccatcgagaaaaccatctccaaagccaaaggg cagccccgagaaccacaggtgtacaccctgcccccatgccgggat gagctgaccaagaatcaagtcagcctgtggtgcctggtaaaaggc ttctatcccagcgacatcgccgtggagtgggagagcaatgggcag ccggagaacaactacaagaccacgcctcccgtgctggactccgac ggctccttcttcctctactcaaaactcaccgtggacaagagcagg tggcagcaggggaacgtcttctcatgctccgtgctgcatgaggct ctgcacagccactacacgcagaagagcctctccctgtctccgggt	
Легкая цепь B	cagtctgtgctgacgcagccgccctcagtgtctgcggccccagga cagaaggtcaccatctcctgctctggaaacacctccaacattggc aataattttgtgtcctggtatcaacagcgccccggcagagccccc caactcctcatttatgaaactgacaagcgaccctcagggattcct gaccgattctctgcttccaagtctggtacgtcaggcaccctggcc atcaccgggctgcagactggggacgaggccgattattactgcgcc acatgggctgccagcctgagttccgcgcgtgtcttcggaactggg accaaggtcatcgtcctggacaaaacccataccgcatccgaactg actcaggaccctgccgtctctgtggcactgaagcagactgtgact attacttgccgaggcgactcactgcggagccactacgcttcctgg tatcagaagaaacccggccaggcacctgtgctgctgttctacgga aagaacaataggccatctggcatccccgaccgcttttctggcagt gcatcagggaaccgagccagtctgaccattaccggcgcccaggct	**SEQ ID NO: 208**

	gaggacgaagccgattactattgcagctcccgggataagagcggc tccagactgagcgtgttcggaggaggaactaaactgaccgtcctc gataagacccatacccgtacggtggccgctcccagcgtgttcatc ttcccacctagcgacgagcagctgaagtccggcacagcctctgtc gtgtgcctgctgaacaacttctacccccgcgaggccaaagtgcag tggaaggtggacaacgccctgcagagcggcaacagccaggaaagc gtgaccgagcaggacagcaaggactccacctacagcctgagcagc accctgacactgagcaaggccgactacgagaagcacaaggtgtac gcctgcgaagtgacccaccagggcctgtctagccccgtgaccaag agcttcaaccggggcgagtgt	
Аминокислотные последовательности связывающего белка 27		
Тяжелая цепь A	Rahlvqsgtamkkpgasvrvscqts***gytftahi***lfwfrqapgrgl ewvgw***ikpqygav***nfgggfrdrvtltrdvyreiaymdirglkpdd tavyycar***drsygdsswalda***wgqgttvvvsaastkgpsvfplap sskstsggtaalgclvkdyfpepvtvswnsgaltsgvhtfpavlq ssglyslssvvtvpssslgtqtyicnvnhkpsntkvdkkvepksc dkthtcppcpapellggpsvflfppkpkdtlmisrtpevtcvvvd vshedpevkfnwyvdgvevhnaktkpreeqynstyrvvsvltvlh qdwlngkeykckvsnkalpapiektiskakgqprepqvctlppsr deltknqvslscavkgfypsdiavewesngqpennykttppvlds dgsfflvskltvdksrwqqgnvfscsvlhealhshytqkslslsp g	**SEQ ID NO: 209**
Легкая цепь A	yihvtqspsslsvsigdrvtincqtsqgvgsdlhwyqhkpgrapk llihhtssvedgvpsrfsgsgfhtsfqltisdlqaddiatyycqv lqffgrgsrlhikrtvaapsvfifppsdeqlksgtasvvcllnnf ypreakvqwkvdnalqsgnsqesvteqdskdstyslsstltlska dyekhkvyacevthqglsspvtksfnrgec	**SEQ ID NO: 210**
Тяжелая цепь B	Evrlvesggglvkpggslrlscsasgfdfdnawmtwvrqppgkgl ewvgritgpgegwsvdyaesvkgrftisrdntkntlylemnnvrt edtgyyfcartgkyydfwsgyppgeeyfqdwgqgtlvivssdkth tqvhltqsgpevrkpgtsvkvsckapgntlktydlhwvrsvpgqg lqwmgwishegdkkviverfkakvtidwdrstntaylqlsgltsg dtavyycakgskhrlrdyalydddgalnwavdvdylsnlefwgqg tavtvssdkthtastkgpsvfplapsskstsggtaalgclvkdyf pepvtvswnsgaltsgvhtfpavlqssglyslssvvtvpssslgt	**SEQ ID NO: 211**

	qtyicnvnhkpsntkvdkkvepkscdkthtcppcpapellggpsv flfppkpkdtlmisrtpevtcvvvdvshedpevkfnwyvdgvevh naktkpreeqynstyrvvsvltvlhqdwlngkeykckvsnkalpa piektiskakgqprepqvytlppcrdeltknqvslwclvkgfyps diavewesngqpennykttppvldsdgsfflyskltvdksrwqqg nvfscsvlhealhshytqkslslspg	
Легкая цепь B	dfvltqsphslsvtpgesasisckssshslihgdrnnylawyvqkp grspqlliylassrasgvpdrfsgsgsdkdftlkisrvetedvgt yycmqgrespwtfgqgtkvdikdkthtaseltqdpavsvalkqtv titcrgdslrshyaswyqkkpgqapvllfygknnrpsgipdrfsg sasgnrasltitgaqaedeadyycssrdksgsrlsvfgggtkltv ldkthtrtvaapsvfifppsdeqlksgtasvvcllnnfypreakv qwkvdnalqsgnsqesvteqdskdstyslsstltlskadyekhkv yacevthqglsspvtksfnrgec	**SEQ ID NO: 212**
Нуклеотидные последовательности связывающего белка 27		
Тяжелая цепь A	agagcccacctggtgcagtctggcaccgccatgaagaaaccaggc gcctctgtgcgggtgtcctgtcagacaagcggctacaccttcacc gcccacatcctgttctggttccggcaggcccctggcagaggactg gaatgggtgggatggatcaagccccagtatggcgccgtgaacttc ggcggaggcttccgggatagagtgaccctgacccgggacgtgtac cgcgagatcgcctacatggacatccggggcctgaagcccgatgac accgccgtgtactactgcgccagagacagaagctacggcgacagc agctgggctctggatgcttggggccagggcacaaccgtggtggtg tctgccgcctctacaaagggccccagcgtgttccctctggccct agcagcaagagcacatctggcggaacagccgccctgggctgcctc gtgaaggactactttcccgagcccgtgaccgtgtcctggaattct ggcgccctgaccagcggcgtgcacaccttccagctgtgctgcag tccagcggcctgtacagcctgagcagcgtcgtgacagtgcccagc agctctctgggcacccagacctacatctgcaacgtgaaccacaag cccagcaacaccaaggtggacaagaaggtggaacccaagagctgc gacaagacccacacctgtccccttgtcctgccccgaactgctg ggaggcccttccgtgttcctgttcccccaaagcccaaggacacc ctgatgatcagccggaccccgaagtgacctgcgtggtggtggat gtgtcccacgaggaccctgaagtgaagttcaattggtacgtggac ggcgtggaagtgcacaacgccaagaccaagccaagagaggaacag	**SEQ ID NO: 213**

	tacaacagcacctaccgggtggtgtccgtgctgaccgtgctgcac caggactggctgaacggcaaagagtacaagtgcaaggtgtccaac aaggccctgcctgcccccatcgagaaaaccatcagcaaggccaag ggccagccccgcgaaccccaggtgtgcacactgcccccaagcagg gacgagctgaccaagaaccaggtgtccctgagctgtgccgtgaaa ggcttctacccctccgatatcgccgtggaatgggagagcaacggc cagcccgagaacaactacaagaccacccccccctgtgctggacagc gacggctcattcttcctggtgtccaagctgacagtggacaagtcc cggtggcagcagggcaacgtgttcagctgctccgtgctgcacgag gccctgcacagccactacacccagaagtccctgagcctgagcccc ggc	
Легкая цепь A	tacatccacgtgacccagagccccagcagcctgtccgtgtccatc ggcgacagagtgaccatcaactgccagacctctcagggcgtgggc agcgacctgcactggtatcagcacaagcctggcagagcccccaag ctgctgatccaccacacaagcagcgtggaagatggcgtgcccagc agattttccggcagcggcttccacaccagcttccagctgaccatc agcgatctgcaggccgacgacattgccacctactattgtcaggtg ctgcagttcttcggcagaggcagcagactgcacatcaagcgtacg gtggccgctcccagcgtgttcatcttcccacctagcgacgagcag ctgaagtccggcacagcctctgtcgtgtgcctgctgaacaacttc taccccgcgaggccaaagtgcagtggaaggtggacaacgccctg cagagcggcaacagccaggaaagcgtgaccgagcaggacagcaag gactccacctacagcctgagcagcaccctgacactgagcaaggcc gactacgagaagcacaaggtgtacgcctgcgaagtgacccaccag ggcctgtctagccccgtgaccaagagcttcaaccggggcgagtgt	**SEQ ID NO: 214**
Тяжелая цепь B	gaggttagactggtggagtcaggaggggggcttgtgaagcccggt gggtctctccgcctgagctgttctgcctccggctttgatttcgat aacgcctggatgacctgggtcaggcagcctccaggtaagggactg gagtgggtgggaagaatcacaggtccaggcgagggctggtccgtg gactacgcggaatctgttaaagggcggtttacaatctcaagggac aataccaagaataccttgtatttggagatgaacaacgtgagaact gaagacaccggatattacttctgtgccagaacaggcaaatactac gacttctggtccggctatccccctggcgaggaatattttcaagac tggggtcagggaacccttgttatcgtgtcctccgacaaaacccat acccaggtgcacctgacacagagcggacccgaagtgcggaagcct	**SEQ ID NO: 215**

	ggcacctctgtgaaggtgtcctgcaaggcccctggcaacaccctg aaaacctacgacctgcactgggtgcgcagcgtgccaggacaggga ctgcagtggatgggctggatcagccacgagggcgacaagaaagtg atcgtggaacggttcaaggccaaagtgaccatcgactgggacaga agcaccaacaccgcctacctgcagctgagcggcctgacctctggc gataccgccgtgtactactgcgccaagggcagcaagcaccggctg agagactacgccctgtacgacgatgacggcgccctgaactgggcc gtggatgtggactacctgagcaacctggaattctggggccagggc acagccgtgaccgtgtcatctgataagacccacaccgcttccacc aagggcccatcggtcttcccccctggcaccctcctccaagagcacc tctgggggcacagcggccctgggctgcctggtcaaggactacttc cccgaaccggtgacggtgtcgtggaactcaggcgccctgaccagc ggcgtgcacaccttcccggctgtcctacagtcctcaggactctac tccctcagcagcgtggtgaccgtgccctccagcagcttgggcacc cagacctacatctgcaacgtgaatcacaagcccagcaacaccaag gtggacaagaaagttgagcccaaatcttgtgacaaaactcacaca tgcccaccgtgcccagcacctgaactcctgggggggaccgtcagtc ttcctcttcccccaaaacccaaggacaccctcatgatctcccgg acccctgaggtcacatgcgtggtggtggacgtgagccacgaagac cctgaggtcaagttcaactggtatgttgacggcgtggaggtgcat aatgccaagacaaagccgcgggaggagcagtacaacagcacgtac cgtgtggtcagcgtcctcaccgtcctgcaccaggactggctgaat ggcaaggagtacaagtgcaaggtctccaacaaagccctcccagcc cccatcgagaaaaccatctccaaagccaaagggcagccccgagaa ccacaggtgtacaccctgcccccatgccgggatgagctgaccaag aatcaagtcagcctgtggtgcctggtaaaaggcttctatcccagc gacatcgccgtggagtgggagagcaatgggcagccggagaacaac tacaagaccacgcctcccgtgctggactccgacggctccttcttc ctctactcaaaactcaccgtggacaagagcaggtggcagcagggg aacgtcttctcatgctccgtgctgcatgaggctctgcacagccac tacacgcagaagagcctctccctgtctccgggt	
Легкая цепь B	gacttcgtgctgacccagagccctcacagcctgagcgtgacacct ggcgagagcgccagcatcagctgcaagagcagccactccctgatc cacggcgaccggaacaactacctggcttggtacgtgcagaagccc ggcagatccccccagctgctgatctacctggccagcagcagagcc	**SEQ ID NO: 216**

	agcggcgtgcccgatagattttctggcagcggcagcgacaaggac ttcaccctgaagatcagccgggtggaaaccgaggacgtgggcacc tactactgtatgcagggcagagagagcccctggacctttggccag ggcaccaaggtggacatcaaggacaaaacccataccgcatccgaa ctgactcaggaccctgccgtctctgtggcactgaagcagactgtg actattacttgccgaggcgactcactgcggagccactacgcttcc tggtatcagaagaaacccggccaggcacctgtgctgctgttctac ggaaagaacaataggccatctggcatccccgaccgcttttctggc agtgcatcagggaaccgagccagtctgaccattaccggcgcccag gctgaggacgaagccgattactattgcagctcccgggataagagc ggctccagactgagcgtgttcggaggaggaactaaactgaccgtc ctcgataagacccatacccgtacggtggccgctcccagcgtgttc atcttcccacctagcgacgagcagctgaagtccggcacagcctct gtcgtgtgcctgctgaacaacttctacccccgcgaggccaaagtg cagtggaaggtggacaacgccctgcagagcggcaacagccaggaa agcgtgaccgagcaggacagcaaggactccacctacagcctgagc agcaccctgacactgagcaaggccgactacgagaagcacaaggtg tacgcctgcgaagtgacccaccagggcctgtctagccccgtgacc aagagcttcaaccggggcgagtgt	
Аминокислотные последовательности связывающего белка 28		
Тяжелая цепь A	Rahlvqsgtamkkpgasvrvscqts***gytftahi***lfwfrqapgrgl ewvgw***ikpqygav***nfgggfrdrvtltrdvyreiaymdirglkpdd tavyycar***drsygdsswalda***wgqgttvvvsaastkgpsvfplap sskstsggtaalgclvkdyfpepvtvswnsgaltsgvhtfpavlq ssglyslssvvtvpssslgtqtyicnvnhkpsntkvdkkvepksc dkthtcppcpapellggpsvflfppkpkdtlmisrtpevtcvvvd vshedpevkfnwyvdgvevhnaktkpreeqynstyrvvsvltvlh qdwlngkeykckvsnkalpapiektiskakgqprepqvctlppsr deltknqvslscavkgfypsdiavewesngqpennykttppvlds dgsfflvskltvdksrwqqgnvfscsvlhealhshytqkslslsp g	**SEQ ID NO: 217**
Легкая цепь A	yihvtqspsslsvsigdrvtincqtsqgvgsdlhwyqhkpgrapk llihhtssveegvpsrfsgsgfhtsfnltisdlqaddiatyycqv lqffgrgsrlhikrtvaapsvfifppsdeqlksgtasvvcllnnf ypreakvqwkvdnalqsgnsqesvteqdskdstyslsstltlska	**SEQ ID NO: 218**

	dyekhkvyacevthqglsspvtksfnrgec	
Тяжелая цепь B	Evrlvesggglvkpggslrlscsasgfdfdnawmtwvrqppgkgl ewvgritgpgegwsvdyaesvkgrftisrdntkntlylemnnvrt edtgyyfcartgkyydfwsgyppgeeyfqdwgqgtlvivssdkth tqvhltqsgpevrkpgtsvkvsckapgntlktydlhwvrsvpgqg lqwmgwishegdkkviverfkakvtidwdrstntaylqlsgltsg dtavyycakgskhrlrdyalydddgalnwavdvdylsnlefwgqg tavtvssdkthtastkgpsvfplapsskstsggtaalgclvkdyf pepvtvswnsgaltsgvhtfpavlqssglyslssvvtvpssslgt qtyicnvnhkpsntkvdkkvepkscdkthtcppcpapellggpsv flfppkpkdtlmisrtpevtcvvvdvshedpevkfnwyvdgvevh naktkpreeqynstyrvvsvltvlhqdwlngkeykckvsnkalpa piektiskakgqprepqvytlppcrdeltknqvslwclvkgfyps diavewesngqpennykttppvldsdgsfflyskltvdksrwqqg nvfscsvlhealhshytqkslslspg	**SEQ ID NO: 219**
Легкая цепь B	dfvltqsphslsvtpgesasisckssshslihgdrnnylawyvqkp grspqlliylassrasgvpdrfsgsgsdkdftlkisrvetedvgt yycmqgrespwtfgqgtkvdikdkthtaseltqdpavsvalkqtv titcrgdslrshyaswyqkkpgqapvllfygknnrpsgipdrfsg sasgnrasltitgaqaedeadyycssrdksgsrlsvfgggtkltv ldkthtrtvaapsvfifppsdeqlksgtasvvcllnnfypreakv qwkvdnalqsgnsqesvteqdskdstyslsstltlskadyekhkv yacevthqglsspvtksfnrgec	**SEQ ID NO: 220**
Нуклеотидные последовательности связывающего белка 28		
Тяжелая цепь A	agagcccacctggtgcagtctggcaccgccatgaagaaaccaggc gcctctgtgcgggtgtcctgtcagacaagcggctacaccttcacc gcccacatcctgttctggttccggcaggcccctggcagaggactg gaatgggtgggatggatcaagccccagtatggcgccgtgaacttc ggcggaggcttccgggatagagtgaccctgacccgggacgtgtac cgcgagatcgcctacatggacatccggggcctgaagcccgatgac accgccgtgtactactgcgccagagacagaagctacggcgacagc agctgggctctggatgcttggggccagggcacaaccgtggtggtg tctgccgcctctacaaagggccccagcgtgttccctctggcccct agcagcaagagcacatctggcggaacagccgccctgggctgcctc gtgaaggactactttcccgagcccgtgaccgtgtcctggaattct	**SEQ ID NO: 221**

	ggcgccctgaccagcggcgtgcacacctttccagctgtgctgcag tccagcggcctgtacagcctgagcagcgtcgtgacagtgcccagc agctctctgggcacccagacctacatctgcaacgtgaaccacaag cccagcaacaccaaggtggacaagaaggtggaacccaagagctgc gacaagacccacacctgtccccttgtcctgccccgaactgctg ggaggcccttccgtgttcctgttccccccaaagcccaaggacacc ctgatgatcagccggaccccgaagtgacctgcgtggtggtggat gtgtcccacgaggaccctgaagtgaagttcaattggtacgtggac ggcgtggaagtgcacaacgccaagaccaagccaagagaggaacag tacaacagcacctaccgggtggtgtccgtgctgaccgtgctgcac caggactggctgaacggcaaagagtacaagtgcaaggtgtccaac aaggccctgcctgccccatcgagaaaaccatcagcaaggccaag ggccagccccgcgaaccccaggtgtgcacactgccccaagcagg gacgagctgaccaagaaccaggtgtccctgagctgtgccgtgaaa ggcttctacccctccgatatcgccgtggaatgggagagcaacggc cagcccgagaacaactacaagaccacccccccctgtgctggacagc gacggctcattcttcctggtgtccaagctgacagtggacaagtcc cggtggcagcagggcaacgtgttcagctgctccgtgctgcacgag gccctgcacagccactacacccagaagtccctgagcctgagcccc ggc	
Легкая цепь A	tacatccacgtgacccagagccccagcagcctgtccgtgtccatc ggcgacagagtgaccatcaactgccagacctctcagggcgtgggc agcgacctgcactggtatcagcacaagcctggcagagcccccaag ctgctgatccaccacacaagcagcgtggaagaaggcgtgcccagc agattttccggcagcggcttccacaccagcttcaacctgaccatc agcgatctgcaggccgacgacattgccacctactattgtcaggtg ctgcagttcttcggcagaggcagcagactgcacatcaagcgtacg gtggccgctcccagcgtgttcatcttcccacctagcgacgagcag ctgaagtccggcacagcctctgtcgtgtgcctgctgaacaacttc taccccgcgaggccaaagtgcagtggaaggtggacaacgccctg cagagcggcaacagccaggaaagcgtgaccgagcaggacagcaag gactccacctacagcctgagcagcaccctgacactgagcaaggcc gactacgagaagcacaaggtgtacgcctgcgaagtgacccaccag ggcctgtctagccccgtgaccaagagcttcaaccggggcgagtgt	**SEQ ID NO: 222**
Тяжелая	gaggttagactggtggagtcaggaggggggcttgtgaagcccggt	**SEQ ID**

цепь B	gggtctctccgcctgagctgttctgcctccggctttgatttcgat aacgcctggatgacctgggtcaggcagcctccaggtaagggactg gagtgggtgggaagaatcacaggtccaggcgagggctggtccgtg gactacgcggaatctgttaaagggcggtttacaatctcaagggac aataccaagaataccttgtatttggagatgaacaacgtgagaact gaagacaccggatattacttctgtgccagaacaggcaaatactac gacttctggtccggctatccccctggcgaggaatattttcaagac tggggtcagggaacccttgttatcgtgtcctccgacaaaacccat acccaggtgcacctgacacagagcggacccgaagtgcggaagcct ggcacctctgtgaaggtgtcctgcaaggcccctggcaacaccctg aaaacctacgacctgcactgggtgcgcagcgtgccaggacaggga ctgcagtggatgggctggatcagccacgagggcgacaagaaagtg atcgtggaacggttcaaggccaaagtgaccatcgactgggacaga agcaccaacaccgcctacctgcagctgagcggcctgacctctggc gataccgccgtgtactactgcgccaagggcagcaagcaccggctg agagactacgccctgtacgacgatgacggcgccctgaactgggcc gtggatgtggactacctgagcaacctggaattctggggccagggc acagccgtgaccgtgtcatctgataagacccacaccgcttccacc aagggcccatcggtcttcccccctggcaccctcctccaagagcacc tctgggggcacagcggccctgggctgcctggtcaaggactacttc cccgaaccggtgacggtgtcgtggaactcaggcgccctgaccagc ggcgtgcacaccttcccggctgtcctacagtcctcaggactctac tccctcagcagcgtggtgaccgtgccctccagcagcttgggcacc cagacctacatctgcaacgtgaatcacaagcccagcaacaccaag gtggacaagaaagttgagcccaaatcttgtgacaaaactcacaca tgcccaccgtgcccagcacctgaactcctgggggggaccgtcagtc ttcctcttcccccaaaacccaaggacaccctcatgatctcccgg acccctgaggtcacatgcgtggtggtggacgtgagccacgaagac cctgaggtcaagttcaactggtatgttgacggcgtggaggtgcat aatgccaagacaaagccgcgggaggagcagtacaacagcacgtac cgtgtggtcagcgtcctcaccgtcctgcaccaggactggctgaat ggcaaggagtacaagtgcaaggtctccaacaaagccctcccagcc cccatcgagaaaaccatctccaaagccaaagggcagccccgagaa ccacaggtgtacaccctgcccccatgccgggatgagctgaccaag aatcaagtcagcctgtggtgcctggtaaaaggcttctatcccagc	NO: 223

	gacatcgccgtggagtgggagagcaatgggcagccggagaacaac tacaagaccacgcctcccgtgctggactccgacggctccttcttc ctctactcaaaactcaccgtggacaagagcaggtggcagcagggg aacgtcttctcatgctccgtgctgcatgaggctctgcacagccac tacacgcagaagagcctctccctgtctccgggt	
Легкая цепь B	gacttcgtgctgacccagagccctcacagcctgagcgtgacacct ggcgagagcgccagcatcagctgcaagagcagccactccctgatc cacggcgaccggaacaactacctggcttggtacgtgcagaagccc ggcagatccccccagctgctgatctacctggccagcagcagagcc agcggcgtgcccgatagattttctggcagcggcagcgacaaggac ttcaccctgaagatcagccgggtggaaaccgaggacgtgggcacc tactactgtatgcagggcagagagagcccctggacctttggccag ggcaccaaggtggacatcaaggacaaaacccataccgcatccgaa ctgactcaggaccctgccgtctctgtggcactgaagcagactgtg actattacttgccgaggcgactcactgcggagccactacgcttcc tggtatcagaagaaacccggccaggcacctgtgctgctgttctac ggaaagaacaataggccatctggcatccccgaccgcttttctggc agtgcatcagggaaccgagccagtctgaccattaccggcgcccag gctgaggacgaagccgattactattgcagctcccgggataagagc ggctccagactgagcgtgttcggaggaggaactaaactgaccgtc ctcgataagacccatacccgtacggtggccgctcccagcgtgttc atcttcccacctagcgacgagcagctgaagtccggcacagcctct gtcgtgtgcctgctgaacaacttctacccccgcgaggccaaagtg cagtggaaggtggacaacgccctgcagagcggcaacagccaggaa agcgtgaccgagcaggacagcaaggactccacctacagcctgagc agcaccctgacactgagcaaggccgactacgagaagcacaaggtg tacgcctgcgaagtgacccaccagggcctgtctagccccgtgacc aagagcttcaaccggggcgagtgt	**SEQ ID NO: 224**
Аминокислотные последовательности связывающего белка 29		
Тяжелая цепь A	Rahlvqsgtamkkpgasvrvscqts***gytftahi***lfwfrqapgrgl ewvgw***ikpqygav***nfgggfrdrvtltrdvyreiaymdirglkpdd tavyycar***drsygdsswalda***wgqgttvvvsaastkgpsvfplap sskstsggtaalgclvkdyfpepvtvswnsgaltsgvhtfpavlq ssglyslssvvtvpssslgtqtyicnvnhkpsntkvdkkvepksc dkthtcppcpapellggpsvflfppkpkdtlmisrtpevtcvvvd	**SEQ ID NO: 225**

	vshedpevkfnwyvdgvevhnaktkpreeqynstyrvvsvltvlh qdwlngkeykckvsnkalpapiektiskakgqprepqvctlppsr deltknqvslscavkgfypsdiavewesngqpennykttppvlds dgsfflvskltvdksrwqqgnvfscsvlhealhshytqkslslsp g	
Легкая цепь A	yihvtqspsslsvsigdrvtincqtsqgvgsdlhwyqhkpgrapk llihhtssvedavpsrfsgsgfhtsfnltisdlqaddiatyycqv lqffgrgsrlhikrtvaapsvfifppsdeqlksgtasvvcllnnf ypreakvqwkvdnalqsgnsqesvteqdskdstyslsstltlska dyekhkvyacevthqglsspvtksfnrgec	SEQ ID NO: 226
Тяжелая цепь B	Evrlvesggglvkpggslrlscsasgfdfdnawmtwvrqppgkgl ewvgritgpgegwsvdyaesvkgrftisrdntkntlylemnnvrt edtgyyfcartgkyydfwsgyppgeeyfqdwgqgtlvivssdkth tqvhltqsgpevrkpgtsvkvsckapgntlktydlhwvrsvpgqg lqwmgwishegdkkviverfkakvtidwdrstntaylqlsgltsg dtavyycakgskhrlrdyalydddgalnwavdvdylsnlefwgqg tavtvssdkthtastkgpsvfplapsskstsggtaalgclvkdyf pepvtvswnsgaltsgvhtfpavlqssglyslssvvtvpssslgt qtyicnvnhkpsntkvdkkvepkscdkthtcppcpapellggpsv flfppkpkdtlmisrtpevtcvvvdvshedpevkfnwyvdgvevh naktkpreeqynstyrvvsvltvlhqdwlngkeykckvsnkalpa piektiskakgqprepqvytlppcrdeltknqvslwclvkgfyps diavewesngqpennykttppvldsdgsfflyskltvdksrwqqg nvfscsvlhealhshytqkslslspg	SEQ ID NO: 227
Легкая цепь B	dfvltqsphslsvtpgesasisckssshslihgdrnnylawyvqkp grspqlliylassrasgvpdrfsgsgsdkdftlkisrvetedvgt yycmqgrespwtfgqgtkvdikdkthtaseltqdpavsvalkqtv titcrgdslrshyaswyqkkpgqapvllfygknnrpsgipdrfsg sasgnrasltitgaqaedeadyycssrdksgsrlsvfgggtkltv ldkthtrtvaapsvfifppsdeqlksgtasvvcllnnfypreakv qwkvdnalqsgnsqesvteqdskdstyslsstltlskadyekhkv yacevthqglsspvtksfnrgec	SEQ ID NO: 228
Нуклеотидные последовательности связывающего белка 29		
Тяжелая цепь A	agagcccacctggtgcagtctggcaccgccatgaagaaaccaggc gcctctgtgcgggtgtcctgtcagacaagcggctacaccttcacc	SEQ ID NO: 229

	gcccacatcctgttctggttccggcaggcccctggcagaggactg gaatgggtgggatggatcaagccccagtatggcgccgtgaacttc ggcggaggcttccgggatagagtgaccctgacccgggacgtgtac cgcgagatcgcctacatggacatccggggcctgaagcccgatgac accgccgtgtactactgcgccagagacagaagctacggcgacagc agctgggctctggatgcttggggccagggcacaaccgtggtggtg tctgccgcctctacaaagggccccagcgtgttccctctggccct agcagcaagagcacatctggcggaacagccgccctgggctgcctc gtgaaggactactttcccgagcccgtgaccgtgtcctggaattct ggcgccctgaccagcggcgtgcacacctttccagctgtgctgcag tccagcggcctgtacagcctgagcagcgtcgtgacagtgcccagc agctctctgggcacccagacctacatctgcaacgtgaaccacaag cccagcaacaccaaggtggacaagaaggtggaacccaagagctgc gacaagacccacacctgtccccttgtcctgccccgaactgctg ggaggcccttccgtgttcctgttcccccaaagcccaaggacacc ctgatgatcagccggaccccgaagtgacctgcgtggtggtggat gtgtcccacgaggaccctgaagtgaagttcaattggtacgtggac ggcgtggaagtgcacaacgccaagaccaagccaagagaggaacag tacaacagcacctaccgggtggtgtccgtgctgaccgtgctgcac caggactggctgaacggcaaagagtacaagtgcaaggtgtccaac aaggccctgcctgcccccatcgagaaaaccatcagcaaggccaag ggccagccccgcgaaccccaggtgtgcacactgcccccaagcagg gacgagctgaccaagaaccaggtgtccctgagctgtgccgtgaaa ggcttctacccctccgatatcgccgtggaatgggagagcaacggc cagcccgagaacaactacaagaccacccccccctgtgctggacagc gacggctcattcttcctggtgtccaagctgacagtggacaagtcc cggtggcagcagggcaacgtgttcagctgctccgtgctgcacgag gccctgcacagccactacacccagaagtccctgagcctgagcccc ggc	
Легкая цепь A	tacatccacgtgacccagagccccagcagcctgtccgtgtccatc ggcgacagagtgaccatcaactgccagacctctcagggcgtgggc agcgacctgcactggtatcagcacaagcctggcagagcccccaag ctgctgatccaccacacaagcagcgtggaagatgccgtgcccagc agattttccggcagcggcttccacaccagcttcaacctgaccatc agcgatctgcaggccgacgacattgccacctactattgtcaggtg	**SEQ ID NO: 230**

	ctgcagttcttcggcagaggcagcagactgcacatcaagcgtacg gtggccgctcccagcgtgttcatcttcccacctagcgacgagcag ctgaagtccggcacagcctctgtcgtgtgcctgctgaacaacttc taccccgcgaggccaaagtgcagtggaaggtggacaacgccctg cagagcggcaacagccaggaaagcgtgaccgagcaggacagcaag gactccacctacagcctgagcagcaccctgacactgagcaaggcc gactacgagaagcacaaggtgtacgcctgcgaagtgacccaccag ggcctgtctagccccgtgaccaagagcttcaaccggggcgagtgt	
Тяжелая цепь B	gaggttagactggtggagtcaggaggggggcttgtgaagcccggt gggtctctccgcctgagctgttctgcctccggctttgatttcgat aacgcctggatgacctgggtcaggcagcctccaggtaagggactg gagtgggtgggaagaatcacaggtccaggcgagggctggtccgtg gactacgcggaatctgttaaagggcggtttacaatctcaagggac aataccaagaataccttgtatttggagatgaacaacgtgagaact gaagacaccggatattacttctgtgccagaacaggcaaatactac gacttctggtccggctatccccctggcgaggaatattttcaagac tggggtcagggaacccttgttatcgtgtcctccgacaaaacccat acccaggtgcacctgacacagagcggacccgaagtgcggaagcct ggcacctctgtgaaggtgtcctgcaaggcccctggcaacaccctg aaaacctacgacctgcactgggtgcgcagcgtgccaggacaggga ctgcagtggatgggctggatcagccacgagggcgacaagaaagtg atcgtggaacggttcaaggccaaagtgaccatcgactgggacaga agcaccaacaccgcctacctgcagctgagcggcctgacctctggc gataccgccgtgtactactgcgccaagggcagcaagcaccggctg agagactacgccctgtacgacgatgacggcgccctgaactgggcc gtggatgtggactacctgagcaacctggaattctggggccagggc acagccgtgaccgtgtcatctgataagacccacaccgcttccacc aagggcccatcggtcttcccccctggcaccctcctccaagagcacc tctgggggcacagcggccctgggctgcctggtcaaggactacttc cccgaaccggtgacggtgtcgtggaactcaggcgccctgaccagc ggcgtgcacaccttcccggctgtcctacagtcctcaggactctac tccctcagcagcgtggtgaccgtgccctccagcagcttgggcacc cagacctacatctgcaacgtgaatcacaagcccagcaacaccaag gtggacaagaaagttgagcccaaatcttgtgacaaaactcacaca tgcccaccgtgcccagcacctgaactcctgggggggaccgtcagtc	**SEQ ID NO: 231**

	ttcctcttcccccaaaacccaaggacaccctcatgatctcccgg acccctgaggtcacatgcgtggtggtggacgtgagccacgaagac cctgaggtcaagttcaactggtatgttgacggcgtggaggtgcat aatgccaagacaaagccgcgggaggagcagtacaacagcacgtac cgtgtggtcagcgtcctcaccgtcctgcaccaggactggctgaat ggcaaggagtacaagtgcaaggtctccaacaaagccctcccagcc cccatcgagaaaaccatctccaaagccaaagggcagccccgagaa ccacaggtgtacaccctgcccccatgccgggatgagctgaccaag aatcaagtcagcctgtggtgcctggtaaaaggcttctatcccagc gacatcgccgtggagtgggagagcaatgggcagccggagaacaac tacaagaccacgcctcccgtgctggactccgacggctccttcttc ctctactcaaaactcaccgtggacaagagcaggtggcagcagggg aacgtcttctcatgctccgtgctgcatgaggctctgcacagccac tacacgcagaagagcctctccctgtctccgggt	
Легкая цепь B	gacttcgtgctgacccagagccctcacagcctgagcgtgacacct ggcgagagcgccagcatcagctgcaagagcagccactccctgatc cacggcgaccggaacaactacctggcttggtacgtgcagaagccc ggcagatccccccagctgctgatctacctggccagcagcagagcc agcggcgtgcccgatagattttctggcagcggcagcgacaaggac ttcaccctgaagatcagccgggtggaaaccgaggacgtgggcacc tactactgtatgcagggcagagagagcccctggacctttggccag ggcaccaaggtggacatcaaggacaaaacccataccgcatccgaa ctgactcaggaccctgccgtctctgtggcactgaagcagactgtg actattacttgccgaggcgactcactgcggagccactacgcttcc tggtatcagaagaaacccggccaggcacctgtgctgctgttctac ggaaagaacaataggccatctggcatccccgaccgcttttctggc agtgcatcagggaaccgagccagtctgaccattaccggcgcccag gctgaggacgaagccgattactattgcagctcccgggataagagc ggctccagactgagcgtgttcggaggaggaactaaactgaccgtc ctcgataagacccatacccgtacggtggccgctcccagcgtgttc atcttcccacctagcgacgagcagctgaagtccggcacagcctct gtcgtgtgcctgctgaacaacttctacccccgcgaggccaaagtg cagtggaaggtggacaacgccctgcagagcggcaacagccaggaa agcgtgaccgagcaggacagcaaggactccacctacagcctgagc agcaccctgacactgagcaaggccgactacgagaagcacaaggtg	**SEQ ID NO: 301**

	tacgcctgcgaagtgacccaccagggcctgtctagccccgtgacc aagagcttcaaccggggcgagtgt	
Аминокислотные последовательности связывающего белка 30		
Тяжелая цепь A	Rahlvqsgtamkkpgasvrvscqts***gytftahi***lfwfrqapgrgl ewvgw***ikpqygav***nfgggfrdrvtltrdvyreiaymdirglkpdd tavyycar***drsygdsswalda***wgqgttvvvsaastkgpsvfplap sskstsggtaalgclvkdyfpepvtvswnsgaltsgvhtfpavlq ssglyslssvvtvpssslgtqtyicnvnhkpsntkvdkkvepksc dkthtcppcpapellggpsvflfppkpkdtlmisrtpevtcvvvd vshedpevkfnwyvdgvevhnaktkpreeqynstyrvvsvltvlh qdwlngkeykckvsnkalpapiektiskakgqprepqvctlppsr deltknqvslscavkgfypsdiavewesngqpennykttppvlds dgsfflvskltvdksrwqqgnvfscsvlhealhshytqkslslsp g	**SEQ ID NO: 232**
Легкая цепь A	yihvtqspsslsvsigdrvtincqtsqgvgsdlhwyqhkpgrapk llihhtssveegvpsrfsgsgfhtsfqltisdlqaddiatyycqv lqffgrgsrlhikrtvaapsvfifppsdeqlksgtasvvcllnnf ypreakvqwkvdnalqsgnsqesvteqdskdstyslsstltlska dyekhkvyacevthqglsspvtksfnrgec	**SEQ ID NO: 233**
Тяжелая цепь B	Evrlvesggglvkpggslrlscsasgfdfdnawmtwvrqppgkgl ewvgritgpgegwsvdyaesvkgrftisrdntkntlylemnnvrt edtgyyfcartgkyydfwsgyppgeeyfqdwgqgtlvivssdkth tqvhltqsgpevrkpgtsvkvsckapgntlktydlhwvrsvpgqg lqwmgwishegdkkviverfkakvtidwdrstntaylqlsgltsg dtavyycakgskhrlrdyalydddgalnwavdvdylsnlefwgqg tavtvssdkthtastkgpsvfplapsskstsggtaalgclvkdyf pepvtvswnsgaltsgvhtfpavlqssglyslssvvtvpssslgt qtyicnvnhkpsntkvdkkvepkscdkthtcppcpapellggpsv flfppkpkdtlmisrtpevtcvvvdvshedpevkfnwyvdgvevh naktkpreeqynstyrvvsvltvlhqdwlngkeykckvsnkalpa piektiskakgqprepqvytlppcrdeltknqvslwclvkgfyps diavewesngqpennykttppvldsdgsfflyskltvdksrwqqg nvfscsvlhealhshytqkslslspg	**SEQ ID NO: 234**
Легкая цепь B	dfvltqsphslsvtpgesasisckssshslihgdrnnylawyvqkp grspqlliylassrasgvpdrfsgsgsdkdftlkisrvetedvgt	**SEQ ID NO: 235**

	yycmqgrespwtfgqgtkvdikdkthtaseltqdpavsvalkqtv titcrgdslrshyaswyqkkpgqapvllfygknnrpsgipdrfsg sasgnrasltitgaqaedeadyycssrdksgsrlsvfgggtkltv ldkthtrtvaapsvfifppsdeqlksgtasvvcllnnfypreakv qwkvdnalqsgnsqesvteqdskdstyslsstltlskadyekhkv yacevthqglsspvtksfnrgec	
Нуклеотидные последовательности связывающего белка 30		
Тяжелая цепь A	agagcccacctggtgcagtctggcaccgccatgaagaaaccaggc gcctctgtgcgggtgtcctgtcagacaagcggctacaccttcacc gcccacatcctgttctggttccggcaggcccctggcagaggactg gaatgggtgggatggatcaagccccagtatggcgccgtgaacttc ggcggaggcttccgggatagagtgaccctgacccgggacgtgtac cgcgagatcgcctacatggacatccggggcctgaagcccgatgac accgccgtgtactactgcgccagagacagaagctacggcgacagc agctgggctctggatgcttggggccagggcacaaccgtggtggtg tctgccgcctctacaaagggccccagcgtgttccctctggccct agcagcaagagcacatctggcggaacagccgccctgggctgcctc gtgaaggactactttcccgagcccgtgaccgtgtcctggaattct ggcgccctgaccagcggcgtgcacacctttccagctgtgctgcag tccagcggcctgtacagcctgagcagcgtcgtgacagtgcccagc agctctctgggcacccagacctacatctgcaacgtgaaccacaag cccagcaacaccaaggtggacaagaaggtggaacccaagagctgc gacaagacccacacctgtccccttgtcctgccccgaactgctg ggaggcccttccgtgttcctgttccccccaaagcccaaggacacc ctgatgatcagccggaccccgaagtgacctgcgtggtggtggat gtgtcccacgaggaccctgaagtgaagttcaattggtacgtggac ggcgtggaagtgcacaacgccaagaccaagccaagagaggaacag tacaacagcacctaccgggtggtgtccgtgctgaccgtgctgcac caggactggctgaacggcaaagagtacaagtgcaaggtgtccaac aaggccctgcctgcccccatcgagaaaaccatcagcaaggccaag ggccagccccgcgaaccccaggtgtgcacactgccccaagcagg gacgagctgaccaagaaccaggtgtccctgagctgtgccgtgaaa ggcttctacccctccgatatcgccgtggaatgggagagcaacggc cagcccgagaacaactacaagaccacccccccctgtgctggacagc gacggctcattcttcctggtgtccaagctgacagtggacaagtcc	**SEQ ID NO: 236**

	cggtggcagcagggcaacgtgttcagctgctccgtgctgcacgag gccctgcacagccactacacccagaagtccctgagcctgagcccc ggc	
Легкая цепь A	tacatccacgtgacccagagccccagcagcctgtccgtgtccatc ggcgacagagtgaccatcaactgccagacctctcagggcgtgggc agcgacctgcactggtatcagcacaagcctggcagagcccccaag ctgctgatccaccacacaagcagcgtggaagaaggcgtgcccagc agattttccggcagcggcttccacaccagcttccagctgaccatc agcgatctgcaggccgacgacattgccacctactattgtcaggtg ctgcagttcttcggcagaggcagcagactgcacatcaagcgtacg gtggccgctcccagcgtgttcatcttcccacctagcgacgagcag ctgaagtccggcacagcctctgtcgtgtgcctgctgaacaacttc tacccccgcgaggccaaagtgcagtggaaggtggacaacgccctg cagagcggcaacagccaggaaagcgtgaccgagcaggacagcaag gactccacctacagcctgagcagcaccctgacactgagcaaggcc gactacgagaagcacaaggtgtacgcctgcgaagtgacccaccag ggcctgtctagccccgtgaccaagagcttcaaccggggcgagtgt	SEQ ID NO: 237
Тяжелая цепь B	gaggttagactggtggagtcaggaggggggcttgtgaagcccggt gggtctctccgcctgagctgttctgcctccggctttgatttcgat aacgcctggatgacctgggtcaggcagcctccaggtaagggactg gagtgggtgggaagaatcacaggtccaggcgagggctggtccgtg gactacgcggaatctgttaaagggcggtttacaatctcaagggac aataccaagaataccttgtatttggagatgaacaacgtgagaact gaagacaccggatattacttctgtgccagaacaggcaaatactac gacttctggtccggctatccccctggcgaggaatattttcaagac tggggtcagggaacccttgttatcgtgtcctccgacaaaacccat acccaggtgcacctgacacagagcggacccgaagtgcggaagcct ggcacctctgtgaaggtgtcctgcaaggcccctggcaacaccctg aaaacctacgacctgcactgggtgcgcagcgtgccaggacaggga ctgcagtggatgggctggatcagccacgagggcgacaagaaagtg atcgtggaacggttcaaggccaaagtgaccatcgactgggacaga agcaccaacaccgcctacctgcagctgagcggcctgacctctggc gataccgccgtgtactactgcgccaagggcagcaagcaccggctg agagactacgccctgtacgacgatgacggcgccctgaactgggcc gtggatgtggactacctgagcaacctggaattctggggccagggc	SEQ ID NO: 238

	acagccgtgaccgtgtcatctgataagacccacaccgcttccacc aagggcccatcggtcttcccctggcaccctcctccaagagcacc tctgggggcacagcggccctgggctgcctggtcaaggactacttc cccgaaccggtgacggtgtcgtggaactcaggcgccctgaccagc ggcgtgcacaccttcccggctgtcctacagtcctcaggactctac tccctcagcagcgtggtgaccgtgccctccagcagcttgggcacc cagacctacatctgcaacgtgaatcacaagcccagcaacaccaag gtggacaagaaagttgagcccaaatcttgtgacaaaactcacaca tgcccaccgtgcccagcacctgaactcctgggggaccgtcagtc ttcctcttcccccaaaacccaaggacaccctcatgatctcccgg acccctgaggtcacatgcgtggtggtggacgtgagccacgaagac cctgaggtcaagttcaactggtatgttgacggcgtggaggtgcat aatgccaagacaaagccgcgggaggagcagtacaacagcacgtac cgtgtggtcagcgtcctcaccgtcctgcaccaggactggctgaat ggcaaggagtacaagtgcaaggtctccaacaaagccctcccagcc cccatcgagaaaaccatctccaaagccaaagggcagccccgagaa ccacaggtgtacaccctgcccccatgccgggatgagctgaccaag aatcaagtcagcctgtggtgcctggtaaaaggcttctatcccagc gacatcgccgtggagtgggagagcaatgggcagccggagaacaac tacaagaccacgcctcccgtgctggactccgacggctccttcttc ctctactcaaaactcaccgtggacaagagcaggtggcagcagggg aacgtcttctcatgctccgtgctgcatgaggctctgcacagccac tacacgcagaagagcctctccctgtctccgggt	
Легкая цепь B	Gacttcgtgctgacccagagccctcacagcctgagcgtgacacct ggcgagagcgccagcatcagctgcaagagcagccactccctgatc cacggcgaccggaacaactacctggcttggtacgtgcagaagccc ggcagatccccccagctgctgatctacctggccagcagcagagcc agcggcgtgcccgatagattttctggcagcggcagcgacaaggac ttcaccctgaagatcagccgggtggaaaccgaggacgtgggcacc tactactgtatgcagggcagagagagcccctggacctttggccag ggcaccaaggtggacatcaaggacaaaacccataccgcatccgaa ctgactcaggaccctgccgtctctgtggcactgaagcagactgtg actattacttgccgaggcgactcactgcggagccactacgcttcc tggtatcagaagaaacccggccaggcacctgtgctgctgttctac ggaaagaacaataggccatctggcatccccgaccgcttttctggc	**SEQ ID NO: 239**

	agtgcatcagggaaccgagccagtctgaccattaccggcgcccag gctgaggacgaagccgattactattgcagctcccgggataagagc ggctccagactgagcgtgttcggaggaggaactaaactgaccgtc ctcgataagacccatacccgtacggtggccgctcccagcgtgttc atcttcccacctagcgacgagcagctgaagtccggcacagcctct gtcgtgtgcctgctgaacaacttctacccccgcgaggccaaagtg cagtggaaggtggacaacgccctgcagagcggcaacagccaggaa agcgtgaccgagcaggacagcaaggactccacctacagcctgagc agcaccctgacactgagcaaggccgactacgagaagcacaaggtg tacgcctgcgaagtgacccaccagggcctgtctagccccgtgacc aagagcttcaaccggggcgagtgt	
Аминокислотные последовательности связывающего белка 31		
Тяжелая цепь A	Rahlvqsgtamkkpgasvrvscqts***gytftahi***lfwfrqapgrgl ewvgw***ikpqygav***nfgggfrdrvtltrdvyreiaymdirglkpdd tavyycar***drsygdsswalda***wgqgttvvvsaastkgpsvfplap sskstsggtaalgclvkdyfpepvtvswnsgaltsgvhtfpavlq ssglyslssvvtvpssslgtqtyicnvnhkpsntkvdkkvepksc dkthtcppcpapellggpsvflfppkpkdtlmisrtpevtcvvvd vshedpevkfnwyvdgvevhnaktkpreeqynstyrvvsvltvlh qdwlngkeykckvsnkalpapiektiskakgqprepqvctlppsr deltknqvslscavkgfypsdiavewesngqpennykttppvlds dgsfflvskltvdksrwqqgnvfscsvlhealhshytqkslslsp g	**SEQ ID NO: 240**
Легкая цепь A	Yihvtqspsslsvsigdrvtincqtsqgvgsdlhwyqhkpgrapk llihhtssvedavpsrfsgsgfhtsfqltisdlqaddiatyycqv lqffgrgsrlhikrtvaapsvfifppsdeqlksgtasvvcllnnf ypreakvqwkvdnalqsgnsqesvteqdskdstyslsstltlska dyekhkvyacevthqglsspvtksfnrgec	**SEQ ID NO: 241**
Тяжелая цепь B	Evrlvesggglvkpggslrlscsasgfdfdnawmtwvrqppgkgl ewvgritgpgegwsvdyaesvkgrftisrdntkntlylemnnvrt edtgyyfcartgkyydfwsgyppgeeyfqdwgqgtlvivssdkth tqvhltqsgpevrkpgtsvkvsckapgntlktydlhwvrsvpgqg lqwmgwishegdkkviverfkakvtidwdrstntaylqlsgltsg dtavyycakgskhrlrdyalydddgalnwavdvdylsnlefwgqg tavtvssdkthtastkgpsvfplapsskstsggtaalgclvkdyf	**SEQ ID NO: 242**

	pepvtvswnsgaltsgvhtfpavlqssglyslssvvtvpssslgt qtyicnvnhkpsntkvdkkvepkscdkthtcppcpapellggpsv flfppkpkdtlmisrtpevtcvvvdvshedpevkfnwyvdgvevh naktkpreeqynstyrvvsvltvlhqdwlngkeykckvsnkalpa piektiskakgqprepqvytlppcrdeltknqvslwclvkgfyps diavewesngqpennykttppvldsdgsfflyskltvdksrwqqg nvfscsvlhealhshytqkslslspg	
Легкая цепь B	dfvltqsphslsvtpgesasisckssshslihgdrnnylawyvqkp grspqlliylassrasgvpdrfsgsgsdkdftlkisrvetedvgt yycmqgrespwtfgqgtkvdikdkthtaseltqdpavsvalkqtv titcrgdslrshyaswyqkkpgqapvllfygknnrpsgipdrfsg sasgnrasltitgaqaedeadyycssrdksgsrlsvfgggtkltv ldkthtrtvaapsvfifppsdeqlksgtasvvcllnnfypreakv qwkvdnalqsgnsqesvteqdskdstyslsstltlskadyekhkv yacevthqglsspvtksfnrgec	**SEQ ID NO: 243**
Нуклеотидные последовательности связывающего белка 31		
Тяжелая цепь A	agagcccacctggtgcagtctggcaccgccatgaagaaaccaggc gcctctgtgcgggtgtcctgtcagacaagcggctacaccttcacc gcccacatcctgttctggttccggcaggcccctggcagaggactg gaatgggtgggatggatcaagccccagtatggcgccgtgaacttc ggcggaggcttccgggatagagtgaccctgacccgggacgtgtac cgcgagatcgcctacatggacatccggggcctgaagcccgatgac accgccgtgtactactgcgccagagacagaagctacggcgacagc agctgggctctggatgcttggggccagggcacaaccgtggtggtg tctgccgcctctacaaagggccccagcgtgttccctctggccct agcagcaagagcacatctggcggaacagccgccctgggctgcctc gtgaaggactactttcccgagcccgtgaccgtgtcctggaattct ggcgccctgaccagcggcgtgcacaccttccagctgtgctgcag tccagcggcctgtacagcctgagcagcgtcgtgacagtgcccagc agctctctgggcacccagacctacatctgcaacgtgaaccacaag cccagcaacaccaaggtggacaagaaggtggaacccaagagctgc gacaagacccacacctgtccccttgtcctgccccgaactgctg ggaggcccttccgtgttcctgttcccccaaagcccaaggacacc ctgatgatcagccggaccccgaagtgacctgcgtggtggtggat gtgtcccacgaggaccctgaagtgaagttcaattggtacgtggac	**SEQ ID NO: 244**

	ggcgtggaagtgcacaacgccaagaccaagccaagagaggaacag tacaacagcacctaccgggtggtgtccgtgctgaccgtgctgcac caggactggctgaacggcaaagagtacaagtgcaaggtgtccaac aaggccctgcctgcccccatcgagaaaaccatcagcaaggccaag ggccagccccgcgaaccccaggtgtgcacactgcccccaagcagg gacgagctgaccaagaaccaggtgtccctgagctgtgccgtgaaa ggcttctacccctccgatatcgccgtggaatgggagagcaacggc cagcccgagaacaactacaagaccacccccccctgtgctggacagc gacggctcattcttcctggtgtccaagctgacagtggacaagtcc cggtggcagcagggcaacgtgttcagctgctccgtgctgcacgag gccctgcacagccactacacccagaagtccctgagcctgagcccc ggc	
Легкая цепь A	tacatccacgtgacccagagccccagcagcctgtccgtgtccatc ggcgacagagtgaccatcaactgccagacctctcagggcgtgggc agcgacctgcactggtatcagcacaagcctggcagagcccccaag ctgctgatccaccacacaagcagcgtggaagatgccgtgcccagc agattttccggcagcggcttccacaccagcttccagctgaccatc agcgatctgcaggccgacgacattgccacctactattgtcaggtg ctgcagttcttcggcagaggcagcagactgcacatcaagcgtacg gtggccgctcccagcgtgttcatcttcccacctagcgacgagcag ctgaagtccggcacagcctctgtcgtgtgcctgctgaacaacttc taccccgcgaggccaaagtgcagtggaaggtggacaacgccctg cagagcggcaacagccaggaaagcgtgaccgagcaggacagcaag gactccacctacagcctgagcagcaccctgacactgagcaaggcc gactacgagaagcacaaggtgtacgcctgcgaagtgacccaccag ggcctgtctagccccgtgaccaagagcttcaaccggggcgagtgt	**SEQ ID NO: 245**
Тяжелая цепь B	gaggttagactggtggagtcaggaggggggcttgtgaagcccggt gggtctctccgcctgagctgttctgcctccggctttgatttcgat aacgcctggatgacctgggtcaggcagcctccaggtaagggactg gagtgggtgggaagaatcacaggtccaggcgagggctggtccgtg gactacgcggaatctgttaaagggcggtttacaatctcaagggac aataccaagaataccttgtatttggagatgaacaacgtgagaact gaagacaccggatattacttctgtgccagaacaggcaaatactac gacttctggtccggctatccccctggcgaggaatattttcaagac tggggtcagggaacccttgttatcgtgtcctccgacaaaacccat	**SEQ ID NO: 246**

	acccaggtgcacctgacacagagcggacccgaagtgcggaagcct ggcacctctgtgaaggtgtcctgcaaggcccctggcaacaccctg aaaacctacgacctgcactgggtgcgcagcgtgccaggacaggga ctgcagtggatgggctggatcagccacgagggcgacaagaaagtg atcgtggaacggttcaaggccaaagtgaccatcgactgggacaga agcaccaacaccgcctacctgcagctgagcggcctgacctctggc gataccgccgtgtactactgcgccaagggcagcaagcaccggctg agagactacgccctgtacgacgatgacggcgccctgaactgggcc gtggatgtggactacctgagcaacctggaattctggggccagggc acagccgtgaccgtgtcatctgataagacccacaccgcttccacc aagggcccatcggtcttcccccctggcaccctcctccaagagcacc tctgggggcacagcggccctgggctgcctggtcaaggactacttc cccgaaccggtgacggtgtcgtggaactcaggcgccctgaccagc ggcgtgcacaccttcccggctgtcctacagtcctcaggactctac tccctcagcagcgtggtgaccgtgccctccagcagcttgggcacc cagacctacatctgcaacgtgaatcacaagcccagcaacaccaag gtggacaagaaagttgagcccaaatcttgtgacaaaactcacaca tgcccaccgtgcccagcacctgaactcctgggggggaccgtcagtc ttcctcttcccccaaaacccaaggacaccctcatgatctcccgg acccctgaggtcacatgcgtggtggtggacgtgagccacgaagac cctgaggtcaagttcaactggtatgttgacggcgtggaggtgcat aatgccaagacaaagccgcgggaggagcagtacaacagcacgtac cgtgtggtcagcgtcctcaccgtcctgcaccaggactggctgaat ggcaaggagtacaagtgcaaggtctccaacaaagccctcccagcc cccatcgagaaaaccatctccaaagccaaagggcagccccgagaa ccacaggtgtacaccctgcccccatgccgggatgagctgaccaag aatcaagtcagcctgtggtgcctggtaaaaggcttctatcccagc gacatcgccgtggagtgggagagcaatgggcagccggagaacaac tacaagaccacgcctcccgtgctggactccgacggctccttcttc ctctactcaaaactcaccgtggacaagagcaggtggcagcagggg aacgtcttctcatgctccgtgctgcatgaggctctgcacagccac tacacgcagaagagcctctccctgtctccgggt	
Легкая цепь B	Gacttcgtgctgacccagagccctcacagcctgagcgtgacacct ggcgagagcgccagcatcagctgcaagagcagccactccctgatc cacggcgaccggaacaactacctggcttggtacgtgcagaagccc	**SEQ ID NO: 247**

	ggcagatccccccagctgctgatctacctggccagcagcagagcc agcggcgtgcccgatagattttctggcagcggcagcgacaaggac ttcaccctgaagatcagccgggtggaaaccgaggacgtgggcacc tactactgtatgcagggcagagagagcccctggacctttggccag ggcaccaaggtggacatcaaggacaaaacccataccgcatccgaa ctgactcaggaccctgccgtctctgtggcactgaagcagactgtg actattacttgccgaggcgactcactgcggagccactacgcttcc tggtatcagaagaaacccggccaggcacctgtgctgctgttctac ggaaagaacaataggccatctggcatccccgaccgcttttctggc agtgcatcagggaaccgagccagtctgaccattaccggcgcccag gctgaggacgaagccgattactattgcagctcccgggataagagc ggctccagactgagcgtgttcggaggaggaactaaactgaccgtc ctcgataagacccatacccgtacggtggccgctcccagcgtgttc atcttcccacctagcgacgagcagctgaagtccggcacagcctct gtcgtgtgcctgctgaacaacttctacccccgcgaggccaaagtg cagtggaaggtggacaacgccctgcagagcggcaacagccaggaa agcgtgaccgagcaggacagcaaggactccacctacagcctgagc agcaccctgacactgagcaaggccgactacgagaagcacaaggtg tacgcctgcgaagtgacccaccagggcctgtctagccccgtgacc aagagcttcaaccggggcgagtgt	
Аминокислотные последовательности связывающего белка 32		
Тяжелая цепь A	Rahlvqsgtamkkpgasvrvscqtsgytftahilfwfrqapgrgl ewvgwikpqygavnfgggfrdrvtltrdvyreiaymdirglkpdd tavyycardrsygdsswaldawgqgttvvvsaastkgpsvfplap csrstsestaalgclvkdyfpepvtvswnsgaltsgvhtfpavlq ssglyslssvvtvpssslgtktytcnvdhkpsntkvdkrveskyg ppcppcpapeflggpsvflfppkpkdtlmisrtpevtcvvvdvsq edpevqfnwyvdgvevhnaktkpreeqfnstyrvvsvltvlhqdw lngkeykckvsnkglpssiektiskakgqprepqvytlppcqeem tknqvslwclvkgfypsdiavewesngqpennykttppvldsdgs fflyskltvdksrwqegnvfscsvmhealhnhytqkslslslgk	**SEQ ID NO: 302**
Легкая цепь A	Yihvtqspsslsvsigdrvtincqtsqgvgsdlhwyqhkpgrapk llihhtssvedgvpsrfsgsgfhtsfnltisdlqaddiatyycqv lqffgrgsrlhikrtvaapsvfifppsdeqlksgtasvvcllnnf ypreakvqwkvdnalqsgnsqesvteqdskdstyslsstltlska	**SEQ ID NO: 303**

	dyekhkvyacevthqglsspvtksfnrgec	
Тяжелая цепь B	Qvqlvqsgaevvkpgasvkvsckas***gytftsyy***ihwvrqapgqgl ewigs***iypgnvnt***nyaqkfqgratltvdtsistaymelsrlrsdd tavyyc***trshygldwnfdv***wgkgttvtvsssqvqlvesgggvvqp grslrlscaas***gftftkaw***mhwvrqapgkqlewvaq***ikdksns***ya tyyadsvkgrftisrddskntlylqmnslraedtavyyc***rgvyya*** ***lspfdy***wgqgtlvtvssrtastkgpsvfplapcsrstsestaalg clvkdyfpepvtvswnsgaltsgvhtfpavlqssglyslssvvtv pssslgtktytcnvdhkpsntkvdkrveskygppcppcpapeflg gpsvflfppkpkdtlmisrtpevtcvvvdvsqedpevqfnwyvdg vevhnaktkpreeqfnstyrvvsvltvlhqdwlngkeykckvsnk glpssiektiskakgqprepqvctlppsqeemtknqvslscavkg fypsdiavewesngqpennykttppvldsdgsfflvskltvdksr wqegnvfscsvmhealhnhytqkslslslgk	**SEQ ID NO: 304**
Легкая цепь B	Divmtqtplslsvtpgqpasisckss***qslvhnnanty***lswylqkp gqspqsliy***kvs***nrfsgvpdrfsgsgsgtdftlkisrveaedvgv yyc***gqgtqyp***ftfgsgtkveikgqpkaapdiqmtqspsslsasvg drvtitcqas***qniyvw***lnwyqqkpgkapklliykasnlhtgvpsr fsgsgsgtdftltisslqpediatyyc***qqgqtypyt***fgqgtklei ktkgpsrtvaapsvfifppsdeqlksgtasvvcllnnfypreakv qwkvdnalqsgnsqesvteqdskdstyslsstltlskadyekhkv yacevthqglsspvtksfnrgec	**SEQ ID NO: 305**
Нуклеотидные последовательности связывающего белка 32		
Тяжелая цепь A	agagcccacctggtgcagtctggcaccgccatgaagaaaccaggc gcctctgtgcgggtgtcctgtcagacaagcggctacaccttcacc gcccacatcctgttctggttccggcaggcccctggcagaggactg gaatgggtgggatggatcaagccccagtatggcgccgtgaacttc ggcggaggcttccgggatagagtgaccctgacccgggacgtgtac cgcgagatcgcctacatggacatccggggcctgaagcccgatgac accgccgtgtactactgcgccagagacagaagctacggcgacagc agctgggctctggatgcttggggccagggcacaaccgtggtggtg tctgccgcctctacaaagggcccctcggtgttcccctctggccct tgcagcagaagcaccagcgaatctacagccgccctgggctgcctc gtgaaggactactttcccgagcccgtgaccgtgtcctggaactct ggcgctctgacaagcggcgtgcacacctttccagccgtgctccag	**SEQ ID NO: 306**

	agcagcggcctgtactctctgagcagcgtcgtgacagtgcccagc agcagcctgggcaccaagacctacacctgtaacgtggaccacaag cccagcaacaccaaggtggacaagcgggtggaatctaagtacggc cctccctgccctccttgcccagcccctgaatttctgggcggaccc tccgtgttcctgttcccccccaaagcccaaggacaccctgatgatc agccggaccccccgaagtgacctgcgtggtggtggatgtgtcccag gaagatcccgaggtgcagttcaattggtacgtggacggcgtggaa gtgcacaacgccaagaccaagcccagagaggaacagttcaacagc acctaccgggtggtgtccgtgctgaccgtgctgcaccaggactgg ctgaacggcaaagagtacaagtgcaaggtgtccaacaagggcctg cccagctccatcgagaaaaccatcagcaaggccaagggccagccc cgcgagcctcaagtgtataccctgccccctgccaggaagagatg accaagaaccaggtgtccctgtggtgtctcgtgaaaggcttctac cccagcgacattgccgtggaatgggagagcaacggccagcccgag aacaactacaagaccacccccccctgtgctggacagcgacggctca ttcttcctgtactccaagctgaccgtggacaagagccggtggcag gaaggcaacgtgttcagctgctccgtgatgcacgaggccctgcac aaccactacacccagaagtccctgtctctgtccctgggcaag	
Легкая цепь A	Tacatccacgtgacccagagccccagcagcctgtccgtgtccatc ggcgacagagtgaccatcaactgccagacctctcagggcgtgggc agcgacctgcactggtatcagcacaagcctggcagagccccaag ctgctgatccaccacacaagcagcgtggaagatggcgtgcccagc agattttccggcagcggcttccacaccagcttcaacctgaccatc agcgatctgcaggccgacgacattgccacctactattgtcaggtg ctgcagttcttcggcagaggcagcagactgcacatcaagcgtacg gtggccgctcccagcgtgttcatcttcccacctagcgacgagcag ctgaagtccggcacagcctctgtcgtgtgcctgctgaacaacttc taccccgcgaggccaaagtgcagtggaaggtggacaacgccctg cagagcggcaacagccaggaaagcgtgaccgagcaggacagcaag gactccacctacagcctgagcagcaccctgacactgagcaaggcc gactacgagaagcacaaggtgtacgcctgcgaagtgacccaccag ggcctgtctagccccgtgaccaagagcttcaaccggggcgagtgt	**SEQ ID NO: 307**
Тяжелая цепь B	caggtgcagctggtgcagtctggcgccgaggtcgtgaaacctggc gcctctgtgaaggtgtcctgcaaggccagcggctacacctttacc agctactacatccactgggtgcgccaggcccctggacagggactg	**SEQ ID NO: 308**

gaatggatcggcagcatctaccccggcaacgtgaacaccaactac
gcccagaagttccagggcagagccaccctgaccgtggacaccagc
atcagcaccgcctacatggaactgagccggctgagaagcgacgac
accgccgtgtactactgcacccggtcccactacggcctggattgg
aacttcgacgtgtggggcaagggcaccaccgtgacagtgtctagc
agccaggtgcagctggtggaatctggcggcggagtggtgcagcct
ggcagaagcctgagactgagctgtgccgccagcggcttcaccttc
accaaggcctggatgcactgggtgcgccaggcccctggaaagcag
ctggaatgggtggcccagatcaaggacaagagcaacagctacgcc
acctactacgccgacagcgtgaagggccggttcaccatcagccgg
gacgacagcaagaacaccctgtacctgcagatgaacagcctgcgg
gccgaggacaccgccgtgtactactgtcggggcgtgtactatgcc
ctgagccccttcgattactggggccagggaaccctcgtgaccgtg
tctagtcggaccgccagcacaaagggcccatcggtgttccctctg
gccccttgcagcagaagcaccagcgaatctacagccgccctgggc
tgcctcgtgaaggactactttcccgagcccgtgaccgtgtcctgg
aactctggcgctctgacaagcggcgtgcacacctttccagccgtg
ctccagagcagcggcctgtactctctgagcagcgtcgtgacagtg
cccagcagcagcctgggcaccaagacctacacctgtaacgtggac
cacaagcccagcaacaccaaggtggacaagcgggtggaatctaag
tacggccctccctgccctccttgcccagcccctgaatttctgggc
ggaccctccgtgttcctgttcccccaaagcccaaggacaccctg
atgatcagccggaccccgaagtgacctgcgtggtggtggatgtg
tcccaggaagatcccgaggtgcagttcaattggtacgtggacggc
gtggaagtgcacaacgccaagaccaagcccagagaggaacagttc
aacagcacctaccgggtggtgtccgtgctgaccgtgctgcaccag
gactggctgaacggcaaagagtacaagtgcaaggtgtccaacaag
ggcctgcccagctccatcgagaaaaccatcagcaaggccaagggc
cagccccgcgagcctcaagtgtgtaccctgccccctagccaggaa
gagatgaccaagaaccaggtgtccctgagctgtgccgtgaaaggc
ttctaccccagcgacattgccgtggaatgggagagcaacggccag
cccgagaacaactacaagaccacccccccctgtgctggacagcgac
ggctcattcttcctggtgtccaagctgaccgtggacaagagccgg
tggcaggaaggcaacgtgttcagctgctccgtgatgcacgaggcc
ctgcacaaccactacacccagaagtccctgtctctgtccctgggc

	aag	
Легкая цепь B	gacatcgtgatgacccagacccccctgagcctgagcgtgacacct ggacagcctgccagcatcagctgcaagagcagccagagcctggtg cacaacaacgccaacacctacctgagctggtatctgcagaagccc ggccagagcccccagtccctgatctacaaggtgtccaacagattc agcggcgtgcccgacagattctccggcagcggctctggcaccgac ttcaccctgaagatcagccgggtggaagccgaggacgtgggcgtg tactattgtggccagggcacccagtacccccttcacctttggcagc ggcaccaaggtggaaatcaagggccagcccaaggccgccccccgac atccagatgacccagagccccagcagcctgtctgccagcgtgggc gacagagtgaccatcacctgtcaggccagccagaacatctacgtg tggctgaactggtatcagcagaagcccggcaaggcccccaagctg ctgatctacaaggccagcaacctgcacaccggcgtgcccagcaga ttttctggcagcggctccggcaccgacttcaccctgacaatcagc tccctgcagcccgaggacattgccacctactactgccagcagggc cagacctacccctacacctttggccagggcaccaagctggaaatc aagaccaagggccccagccgtacggtggccgctcccagcgtgttc atcttcccacctagcgacgagcagctgaagtccggcacagcctct gtcgtgtgcctgctgaacaacttctacccccgcgaggccaaagtg cagtggaaggtggacaacgccctgcagagcggcaacagccaggaa agcgtgaccgagcaggacagcaaggactccacctacagcctgagc agcaccctgacactgagcaaggccgactacgagaagcacaaggtg tacgcctgcgaagtgacccaccagggcctgtctagccccgtgacc aagagcttcaaccggggcgagtgt	**SEQ ID NO: 309**
Аминокислотные последовательности связывающего белка 33		
Тяжелая цепь A	Rahlvqsgtamkkpgasvrvscqtsgytftahilfwfrqapgrgl ewvgwikpqygavnfgggfrdrvtltrdvyreiaymdirglkpdd tavyycardrsygdsswaldawgqgttvvvsaastkgpsvfplap csrstsestaalgclvkdyfpepvtvswnsgaltsgvhtfpavlq ssglyslssvvtvpssslgtktytcnvdhkpsntkvdkrveskyg ppcppcpapeflggpsvflfppkpkdtlmisrtpevtcvvvdvsq edpevqfnwyvdgvevhnaktkpreeqfnstyrvvsvltvlhqdw lngkeykckvsnkglpssiektiskakgqprepqvytlppcqeem tknqvslwclvkgfypsdiavewesngqpennykttppvldsdgs	**SEQ ID NO: 310**

	fflyskltvdksrwqegnvfscsvmhealhnhytqkslslslgk	
Легкая цепь A	Yihvtqspsslsvsigdrvtincqtsqgvgsdlhwyqhkpgrapk llihhtssvedgvpsrfsgsgfhtsfnltisdlqaddiatyycqv lqffgrgsrlhikrtvaapsvfifppsdeqlksgtasvvcllnnf ypreakvqwkvdnalqsgnsqesvteqdskdstyslsstltlska dyekhkvyacevthqglsspvtksfnrgec	**SEQ ID NO: 311**
Тяжелая цепь B	Qvqlqesgpglvkpsqtlsltctvsgfslsdygvhwvrqppgkgl ewlgviwagggtnynpslksrktiskdtsknqvslklssvtaadt avyycardkgysyyysmdywgqgttvtvsssqvqlvesgggvvqp grslrlscaasgftftkawmhwvrqapgkqlewvaqikdksnsya tyyadsvkgrftisrddskntlylqmnslraedtavyycrgvyya lspfdywgqgtlvtvssrtastkgpsvfplapcsrstsestaalg clvkdyfpepvtvswnsgaltsgvhtfpavlqssglyslssvvtv pssslgtktytcnvdhkpsntkvdkrveskygppcppcpapeflg gpsvflfppkpkdtlmisrtpevtcvvvdvsqedpevqfnwyvdg vevhnaktkpreeqfnstyrvvsvltvlhqdwlngkeykckvsnk glpssiektiskakgqprepqvctlppsqeemtknqvslscavkg fypsdiavewesngqpennykttppvldsdgsfflvskltvdksr wqegnvfscsvmhealhnhytqkslslslgk	**SEQ ID NO: 312**
Легкая цепь B	Divmtqtplslsvtpgqpasisckssqslvhnnantylswylqkp gqspqsliykvsnrfsgvpdrfsgsgsgtdftlkisrveaedvgv yycgqgtqypftfgsgtkveikgqpkaapdivltqspaslavspg qratitcrasesveyyvtslmqwyqqkpgqppkllifaasnvesg vparfsgsgsgtdftltinpveandvanyycqqsrkvpytfgqgt kleiktkgpsrtvaapsvfifppsdeqlksgtasvvcllnnfypr eakvqwkvdnalqsgnsqesvteqdskdstyslsstltlskadye khkvyacevthqglsspvtksfnrgec	**SEQ ID NO: 313**
Нуклеотидные последовательности связывающего белка 33		
Тяжелая цепь A	agagcccacctggtgcagtctggcaccgccatgaagaaaccaggc gcctctgtgcgggtgtcctgtcagacaagcggctacaccttcacc gcccacatcctgttctggttccggcaggcccctggcagaggactg gaatgggtgggatggatcaagccccagtatggcgccgtgaacttc ggcggaggcttccgggatagagtgaccctgacccgggacgtgtac cgcgagatcgcctacatggacatccggggcctgaagcccgatgac accgccgtgtactactgcgccagagacagaagctacggcgacagc	**SEQ ID NO: 314**

	agctgggctctggatgcttggggccagggcacaaccgtggtggtg tctgccgcctctacaaagggcccctcggtgttccctctggcccct tgcagcagaagcaccagcgaatctacagccgccctgggctgcctc gtgaaggactactttcccgagcccgtgaccgtgtcctggaactct ggcgctctgacaagcggcgtgcacacctttccagccgtgctccag agcagcggcctgtactctctgagcagcgtcgtgacagtgcccagc agcagcctgggcaccaagacctacacctgtaacgtggaccacaag cccagcaacaccaaggtggacaagcgggtggaatctaagtacggc cctccctgccctccttgcccagcccctgaatttctgggcggaccc tccgtgttcctgttcccccccaaagcccaaggacaccctgatgatc agccggacccccgaagtgacctgcgtggtggtggatgtgtcccag gaagatcccgaggtgcagttcaattggtacgtggacggcgtggaa gtgcacaacgccaagaccaagcccagagaggaacagttcaacagc acctaccgggtggtgtccgtgctgaccgtgctgcaccaggactgg ctgaacggcaaagagtacaagtgcaaggtgtccaacaagggcctg cccagctccatcgagaaaaccatcagcaaggccaagggccagccc cgcgagcctcaagtgtataccctgccccccttgccaggaagagatg accaagaaccaggtgtccctgtggtgtctcgtgaaaggcttctac cccagcgacattgccgtggaatgggagagcaacggccagcccgag aacaactacaagaccacccccccctgtgctggacagcgacggctca ttcttcctgtactccaagctgaccgtggacaagagccggtggcag gaaggcaacgtgttcagctgctccgtgatgcacgaggccctgcac aaccactacacccagaagtccctgtctctgtccctgggcaag	
Легкая цепь A	Tacatccacgtgacccagagccccagcagcctgtccgtgtccatc ggcgacagagtgaccatcaactgccagacctctcagggcgtgggc agcgacctgcactggtatcagcacaagcctggcagagcccccaag ctgctgatccaccacacaagcagcgtggaagatggcgtgcccagc agattttccggcagcggcttccacaccagcttcaacctgaccatc agcgatctgcaggccgacgacattgccacctactattgtcaggtg ctgcagttcttcggcagaggcagcagactgcacatcaagcgtacg gtggccgctcccagcgtgttcatcttcccacctagcgacgagcag ctgaagtccggcacagcctctgtcgtgtgcctgctgaacaacttc taccccgcgaggccaaagtgcagtggaaggtggacaacgccctg cagagcggcaacagccaggaaagcgtgaccgagcaggacagcaag gactccacctacagcctgagcagcaccctgacactgagcaaggcc	**SEQ ID NO: 315**

	gactacgagaagcacaaggtgtacgcctgcgaagtgacccaccag ggcctgtctagccccgtgaccaagagcttcaaccggggcgagtgt	
Тяжелая цепь B	caggtgcagctgcaggaatctggccctggcctcgtgaagcctagc cagaccctgagcctgacctgtaccgtgtccggcttcagcctgagc gactacggcgtgcactgggtgcgccagccacctggaaaaggcctg gaatggctgggcgtgatctgggctggcggaggcaccaactacaac cccagcctgaagtccagaaagaccatcagcaaggacaccagcaag aaccaggtgtccctgaagctgagcagcgtgacagccgccgatacc gccgtgtactactgcgccagagacaagggctacagctactactac agcatggactactggggccagggcaccaccgtgaccgtgtcatcc tctcaggtgcagctggtggaatctggcggcggagtggtgcagcct ggcagaagcctgagactgagctgtgccgccagcggcttcaccttc accaaggcctggatgcactgggtgcgccaggcccctggaaagcag ctggaatgggtggcccagatcaaggacaagagcaacagctacgcc acctactacgccgacagcgtgaagggccggttcaccatcagccgg gacgacagcaagaacaccctgtacctgcagatgaacagcctgcgg gccgaggacaccgccgtgtactactgtcggggcgtgtactatgcc ctgagccccttcgattactggggccagggaaccctcgtgaccgtg tctagtcggaccgcttcgaccaagggcccatcggtgttccctctg gccccttgcagcagaagcaccagcgaatctacagccgccctgggc tgcctcgtgaaggactactttcccgagcccgtgaccgtgtcctgg aactctggcgctctgacaagcggcgtgcacacctttccagccgtg ctccagagcagcggcctgtactctctgagcagcgtcgtgacagtg cccagcagcagcctgggcaccaagacctacacctgtaacgtggac cacaagcccagcaacaccaaggtggacaagcgggtggaatctaag tacggccctccctgccctccttgcccagcccctgaatttctgggc ggaccctccgtgttcctgttcccccccaaagcccaaggacaccctg atgatcagccggaccccccgaagtgacctgcgtggtggtggatgtg tcccaggaagatcccgaggtgcagttcaattggtacgtggacggc gtggaagtgcacaacgccaagaccaagcccagagaggaacagttc aacagcacctaccgggtggtgtccgtgctgaccgtgctgcaccag gactggctgaacggcaaagagtacaagtgcaaggtgtccaacaag ggcctgcccagctccatcgagaaaaccatcagcaaggccaagggc cagccccgcgagcctcaagtgtgtaccctgcccccctagccaggaa gagatgaccaagaaccaggtgtccctgagctgtgccgtgaaaggc	**SEQ ID NO: 316**

	ttctaccccagcgacattgccgtggaatgggagagcaacggccag cccgagaacaactacaagaccacccccccctgtgctggacagcgac ggctcattcttcctggtgtccaagctgaccgtggacaagagccgg tggcaggaaggcaacgtgttcagctgctccgtgatgcacgaggcc ctgcacaaccactacacccagaagtccctgtctctgtccctgggc aag	
Легкая цепь B	gacatcgtgatgacccagacccccctgagcctgagcgtgacacct ggacagcctgccagcatcagctgcaagagcagccagagcctggtg cacaacaacgccaacacctacctgagctggtatctgcagaagccc ggccagagcccccagtccctgatctacaaggtgtccaacagattc agcggcgtgcccgacagattctccggcagcggctctggcaccgac ttcaccctgaagatcagccgggtggaagccgaggacgtgggcgtg tactattgtggccagggcacccagtacccccttcacctttggcagc ggcaccaaggtggaaatcaagggccagcccaaggccgcccccgac atcgtgctgacacagagccctgctagcctggccgtgtctcctgga cagagggccaccatcacctgtagagccagcgagagcgtggaatat tacgtgaccagcctgatgcagtggtatcagcagaagcccggccag ccccccaagctgctgattttcgccgccagcaacgtggaaagcggc gtgccagccagattttccggcagcggctctggcaccgacttcacc ctgaccatcaaccccgtggaagccaacgacgtggccaactactac tgccagcagagccggaaggtgccctacacctttggccagggcacc aagctggaaatcaagaccaagggccccagccgtacggtggccgct cccagcgtgttcatcttcccacctagcgacgagcagctgaagtcc ggcacagcctctgtcgtgtgcctgctgaacaacttctaccccgc gaggccaaagtgcagtggaaggtggacaacgccctgcagagcggc aacagccaggaaagcgtgaccgagcaggacagcaaggactccacc tacagcctgagcagcaccctgacactgagcaaggccgactacgag aagcacaaggtgtacgcctgcgaagtgacccaccagggcctgtct agccccgtgaccaagagcttcaaccggggcgagtgt	**SEQ ID NO: 317**
Аминокислотные последовательности связывающего белка 34		
Тяжелая цепь A	Qvhltqsgpevrkpgtsvkvsckapgntlktydlhwvrsvpgqgl qwmgwishegdkkviverfkakvtidwdrstntaylqlsgltsgd tavyycakgskhrlrdyalydddgalnwavdvdylsnlefwgqgt avtvssastkgpsvfplapcsrstsestaalgclvkdyfpepvtv swnsgaltsgvhtfpavlqssglyslssvvtvpssslgtktytcn	**SEQ ID NO:318**

	vdhkpsntkvdkrveskygppcppcpapeflggpsvflfppkpkd tlmisrtpevtcvvvdvsqedpevqfnwyvdgvevhnaktkpree qfnstyrvvsvltvlhqdwlngkeykckvsnkglpssiektiska kgqprepqvytlppcqeemtknqvslwclvkgfypsdiavewesn gqpennykttppvldsdgsfflyskltvdksrwqegnvfscsvmh ealhnhytqkslslslgk	
Легкая цепь A	Dfvltqsphslsvtpgesasisckssshslihgdrnnylawyvqkp grspqlliylassrasgvpdrfsgsgsdkdftlkisrvetedvgt yycmqgrespwtfgqgtkvdikrtvaapsvfifppsdeqlksgta svvcllnnfypreakvqwkvdnalqsgnsqesvteqdskdstysl sstltlskadyekhkvyacevthqglsspvtksfnrgec	SEQ ID NO: 319
Тяжелая цепь B	Qvqlvqsgaevvkpgasvkvsckas***gytftsyy***ihwvrqapgqgl ewigs***iypgnvnt***nyaqkfqgratltvdtsistaymelsrlrsdd tavyyc***trshygldwnfdv***wgkgttvtvsssqvqlvesgggvvqp grslrlscaas***gftftkaw***mhwvrqapgkqlewvaq***ikdksns***ya tyyadsvkgrftisrddskntlylqmnslraedtavyyc***rgvyya lspfdy***wgqgtlvtvssrtastkgpsvfplapcsrstsestaalg clvkdyfpepvtvswnsgaltsgvhtfpavlqssglyslssvvtv pssslgtktytcnvdhkpsntkvdkrveskygppcppcpapeflg gpsvflfppkpkdtlmisrtpevtcvvvdvsqedpevqfnwyvdg vevhnaktkpreeqfnstyrvvsvltvlhqdwlngkeykckvsnk glpssiektiskakgqprepqvctlppsqeemtknqvslscavkg fypsdiavewesngqpennykttppvldsdgsfflvskltvdksr wqegnvfscsvmhealhnhytqkslslslgk	SEQ ID NO: 320
Легкая цепь B	Divmtqtplslsvtpgqpasisckss***qslvhnnanty***lswylqkp gqspqsliy***kvs***nrfsgvpdrfsgsgsgtdftlkisrveaedvgv yyc***gqgtqyp***ftfgsgtkveikgqpkaapdiqmtqspsslsasvg drvtitcqas***qniyvw***lnwyqqkpgkapkllliy***kas***nlhtgvpsr fsgsgsgtdftltisslqpediatyyc***qqgqtypyt***fgqgtklei ktkgpsrtvaapsvfifppsdeqlksgtasvvcllnnfypreakv qwkvdnalqsgnsqesvteqdskdstyslsstltlskadyekhkv yacevthqglsspvtksfnrgec	SEQ ID NO: 321
Нуклеотидные последовательности связывающего белка 34		
Тяжелая цепь A	caggtgcacctgacacagagcggacccgaagtgcggaagcctggc acctctgtgaaggtgtcctgcaaggcccctggcaacaccctgaaa	SEQ ID NO: 322

	acctacgacctgcactgggtgcgcagcgtgccaggacagggactg cagtggatgggctggatcagccacgagggcgacaagaaagtgatc gtggaacggttcaaggccaaagtgaccatcgactgggacagaagc accaacaccgcctacctgcagctgagcggcctgacctctggcgat accgccgtgtactactgcgccaagggcagcaagcaccggctgaga gactacgccctgtacgacgatgacggcgccctgaactgggccgtg gatgtggactacctgagcaacctggaattctggggccagggcaca gccgtgaccgtgtcatctgcttcgaccaagggcccctcggtgttc cctctggccccttgcagcagaagcaccagcgaatctacagccgcc ctgggctgcctcgtgaaggactactttcccgagcccgtgaccgtg tcctggaactctggcgctctgacaagcggcgtgcacacctttcca gccgtgctccagagcagcggcctgtactctctgagcagcgtcgtg acagtgcccagcagcagcctgggcaccaagacctacacctgtaac gtggaccacaagcccagcaacaccaaggtggacaagcgggtggaa tctaagtacggccctccctgccctccttgcccagcccctgaattt ctgggcggaccctccgtgttcctgttcccccaaagcccaaggac accctgatgatcagccggaccccgaagtgacctgcgtggtggtg gatgtgtcccaggaagatcccgaggtgcagttcaattggtacgtg gacggcgtggaagtgcacaacgccaagaccaagcccagagaggaa cagttcaacagcacctaccgggtggtgtccgtgctgaccgtgctg caccaggactggctgaacggcaaagagtacaagtgcaaggtgtcc aacaagggcctgcccagctccatcgagaaaaccatcagcaaggcc aagggccagccccgcgagcctcaagtgtataccctgccccttgc caggaagagatgaccaagaaccaggtgtccctgtggtgtctcgtg aaaggcttctaccccagcgacattgccgtggaatgggagagcaac ggccagcccgagaacaactacaagaccacccccctgtgctggac agcgacggctcattcttcctgtactccaagctgaccgtggacaag agccggtggcaggaaggcaacgtgttcagctgctccgtgatgcac gaggccctgcacaaccactacacccagaagtccctgtctctgtcc ctgggcaag	
Легкая цепь A	gacttcgtgctgacccagagccctcacagcctgagcgtgacacct ggcgagagcgccagcatcagctgcaagagcagccactccctgatc cacggcgaccggaacaactacctggcttggtacgtgcagaagccc ggcagatccccccagctgctgatctacctggccagcagcagagcc agcggcgtgcccgatagattttctggcagcggcagcgacaaggac	**SEQ ID NO: 323**

	ttcaccctgaagatcagccgggtggaaaccgaggacgtgggcacc tactactgtatgcagggcagagagagcccctggacctttggccag ggcaccaaggtggacatcaagcgtacggtggccgctcccagcgtg ttcatcttcccacctagcgacgagcagctgaagtccggcacagcc tctgtcgtgtgcctgctgaacaacttctacccccgcgaggccaaa gtgcagtggaaggtggacaacgccctgcagagcggcaacagccag gaaagcgtgaccgagcaggacagcaaggactccacctacagcctg agcagcaccctgacactgagcaaggccgactacgagaagcacaag gtgtacgcctgcgaagtgacccaccagggcctgtctagccccgtg accaagagcttcaaccggggcgagtgt	
Тяжелая цепь B	caggtgcagctggtgcagtctggcgccgaggtcgtgaaacctggc gcctctgtgaaggtgtcctgcaaggccagcggctacacctttacc agctactacatccactgggtgcgccaggcccctggacagggactg gaatggatcggcagcatctaccccggcaacgtgaacaccaactac gcccagaagttccagggcagagccaccctgaccgtggacaccagc atcagcaccgcctacatggaactgagccggctgagaagcgacgac accgccgtgtactactgcacccggtcccactacggcctggattgg aacttcgacgtgtggggcaagggcaccaccgtgacagtgtctagc agccaggtgcagctggtggaatctggcggcggagtggtgcagcct ggcagaagcctgagactgagctgtgccgccagcggcttcaccttc accaaggcctggatgcactgggtgcgccaggcccctggaaagcag ctggaatgggtggcccagatcaaggacaagagcaacagctacgcc acctactacgccgacagcgtgaagggccggttcaccatcagccgg gacgacagcaagaacaccctgtacctgcagatgaacagcctgcgg gccgaggacaccgccgtgtactactgtcggggcgtgtactatgcc ctgagccccttcgattactggggccagggaaccctcgtgaccgtg tctagtcggaccgccagcacaaagggcccatcggtgttccctctg gcccccttgcagcagaagcaccagcgaatctacagccgccctgggc tgcctcgtgaaggactactttcccgagcccgtgaccgtgtcctgg aactctggcgctctgacaagcggcgtgcacacctttccagccgtg ctccagagcagcggcctgtactctctgagcagcgtcgtgacagtg cccagcagcagcctgggcaccaagacctacacctgtaacgtggac cacaagcccagcaacaccaaggtggacaagcgggtggaatctaag tacggccctccctgccctccttgcccagcccctgaatttctgggc ggaccctccgtgttcctgttcccccccaaagcccaaggacaccctg	**SEQ ID NO: 324**

	atgatcagccggacccccgaagtgacctgcgtggtggtggatgtg tcccaggaagatcccgaggtgcagttcaattggtacgtggacggc gtggaagtgcacaacgccaagaccaagcccagagaggaacagttc aacagcacctaccgggtggtgtccgtgctgaccgtgctgcaccag gactggctgaacggcaaagagtacaagtgcaaggtgtccaacaag ggcctgcccagctccatcgagaaaaccatcagcaaggccaagggc cagccccgcgagcctcaagtgtgtaccctgccccctagccaggaa gagatgaccaagaaccaggtgtccctgagctgtgccgtgaaaggc ttctaccccagcgacattgccgtggaatgggagagcaacggccag cccgagaacaactacaagaccacccccccctgtgctggacagcgac ggctcattcttcctggtgtccaagctgaccgtggacaagagccgg tggcaggaaggcaacgtgttcagctgctccgtgatgcacgaggcc ctgcacaaccactacacccagaagtccctgtctctgtccctgggc aag	
Легкая цепь B	gacatcgtgatgacccagacccccctgagcctgagcgtgacacct ggacagcctgccagcatcagctgcaagagcagccagagcctggtg cacaacaacgccaacacctacctgagctggtatctgcagaagccc ggccagagcccccagtccctgatctacaaggtgtccaacagattc agcggcgtgcccgacagattctccggcagcggctctggcaccgac ttcaccctgaagatcagccgggtggaagccgaggacgtgggcgtg tactattgtggccagggcacccagtacccccttcacctttggcagc ggcaccaaggtggaaatcaagggccagcccaaggccgcccccgac atccagatgacccagagccccagcagcctgtctgccagcgtgggc gacagagtgaccatcacctgtcaggccagccagaacatctacgtg tggctgaactggtatcagcagaagcccggcaaggcccccaagctg ctgatctacaaggccagcaacctgcacaccggcgtgcccagcaga ttttctggcagcggctccggcaccgacttcaccctgacaatcagc tccctgcagcccgaggacattgccacctactactgccagcagggc cagacctacccctacacctttggccagggcaccaagctggaaatc aagaccaagggccccagccgtacggtggccgctcccagcgtgttc atcttcccacctagcgacgagcagctgaagtccggcacagcctct gtcgtgtgcctgctgaacaacttctaccccgcgaggccaaagtg cagtggaaggtggacaacgccctgcagagcggcaacagccaggaa agcgtgaccgagcaggacagcaaggactccacctacagcctgagc agcaccctgacactgagcaaggccgactacgagaagcacaaggtg	**SEQ ID NO: 325**

	tacgcctgcgaagtgacccaccagggcctgtctagccccgtgacc aagagcttcaaccggggcgagtgt	
Аминокислотные последовательности связывающего белка 35		
Тяжелая цепь A	Qvhltqsgpevrkpgtsvkvsckapgntlktydlhwvrsvpgqgl qwmgwishegdkkviverfkakvtidwdrstntaylqlsgltsgd tavyycakgskhrlrdyalydddgalnwavdvdylsnlefwgqgt avtvssastkgpsvfplapcsrstsestaalgclvkdyfpepvtv swnsgaltsgvhtfpavlqssglyslssvvtvpssslgtktytcn vdhkpsntkvdkrveskygppcppcpapeflggpsvflfppkpkd tlmisrtpevtcvvvdvsqedpevqfnwyvdgvevhnaktkpree qfnstyrvvsvltvlhqdwlngkeykckvsnkglpssiektiska kgqprepqvytlppcqeemtknqvslwclvkgfypsdiavewesn gqpennykttppvldsdgsfflyskltvdksrwqegnvfscsvmh ealhnhytqkslslslgk	**SEQ ID NO: 326**
Легкая цепь A	Dfvltqsphslsvtpgesasisckssshslihgdrnnylawyvqkp grspqlliylassrasgvpdrfsgsgsdkdftlkisrvetedvgt yycmqgrespwtfgqgtkvdikrtvaapsvfifppsdeqlksgta svvcllnnfypreakvqwkvdnalqsgnsqesvteqdskdstysl sstltlskadyekhkvyacevthqglsspvtksfnrgec	**SEQ ID NO:327**
Тяжелая цепь B	Qvqlqesgpglvkpsqtlsltctvsgfslsdygvhwvrqppgkgl ewlgviwagggtnynpslksrktiskdtsknqvslklssvtaadt avyycardkgysyyysmdywgqgttvtvsssqvqlvesgggvvqp grslrlscaasgftftkawmhwvrqapgkqlewvaqikdksnsya tyyadsvkgrftisrddskntlylqmnslraedtavyycrgvyya lspfdywgqgtlvtvssrtastkgpsvfplapcsrstsestaalg clvkdyfpepvtvswnsgaltsgvhtfpavlqssglyslssvvtv pssslgtktytcnvdhkpsntkvdkrveskygppcppcpapeflg gpsvflfppkpkdtlmisrtpevtcvvvdvsqedpevqfnwyvdg vevhnaktkpreeqfnstyrvvsvltvlhqdwlngkeykckvsnk glpssiektiskakgqprepqvctlppsqeemtknqvslscavkg fypsdiavewesngqpennykttppvldsdgsfflvskltvdksr wqegnvfscsvmhealhnhytqkslslslgk	**SEQ ID NO: 328**
Легкая цепь B	Divmtqtplslsvtpgqpasisckssqslvhnnantylswylqkp gqspqsliykvsnrfsgvpdrfsgsgsgtdftlkisrveaedvgv yycgqgtqypftfgsgtkveikgqpkaapdivltqspaslavspg	**SEQ ID NO: 329**

	qratitcrasesveyyvtslmqwyqqkpgqppkllifaasnvesg vparfsgsgsgtdftltinpveandvanyycqqsrkvpytfgqgt kleiktkgpsrtvaapsvfifppsdeqlksgtasvvcllnnfypr eakvqwkvdnalqsgnsqesvteqdskdstyslsstltlskadye khkvyacevthqglsspvtksfnrgec	
Нуклеотидные последовательности связывающего белка 35		
Тяжелая цепь A	caggtgcacctgacacagagcggacccgaagtgcggaagcctggc acctctgtgaaggtgtcctgcaaggcccctggcaacaccctgaaa acctacgacctgcactgggtgcgcagcgtgccaggacagggactg cagtggatgggctggatcagccacgagggcgacaagaaagtgatc gtggaacggttcaaggccaaagtgaccatcgactgggacagaagc accaacaccgcctacctgcagctgagcggcctgacctctggcgat accgccgtgtactactgcgccaagggcagcaagcaccggctgaga gactacgccctgtacgacgatgacggcgccctgaactgggccgtg gatgtggactacctgagcaacctggaattctggggccagggcaca gccgtgaccgtgtcatctgcttcgaccaagggcccctcggtgttc cctctggccccttgcagcagaagcaccagcgaatctacagccgcc ctgggctgcctcgtgaaggactactttcccgagcccgtgaccgtg tcctggaactctggcgctctgacaagcggcgtgcacacctttcca gccgtgctccagagcagcggcctgtactctctgagcagcgtcgtg acagtgcccagcagcagcctgggcaccaagacctacacctgtaac gtggaccacaagcccagcaacaccaaggtggacaagcgggtggaa tctaagtacggccctccctgccctccttgcccagcccctgaattt ctgggcggaccctccgtgttcctgttccccccaaagcccaaggac accctgatgatcagccggaccccccgaagtgacctgcgtggtggtg gatgtgtcccaggaagatcccgaggtgcagttcaattggtacgtg gacggcgtggaagtgcacaacgccaagaccaagcccagagaggaa cagttcaacagcacctaccgggtggtgtccgtgctgaccgtgctg caccaggactggctgaacggcaaagagtacaagtgcaaggtgtcc aacaagggcctgcccagctccatcgagaaaaccatcagcaaggcc aagggccagccccgcgagcctcaagtgtataccctgcccccttgc caggaagagatgaccaagaaccaggtgtccctgtggtgtctcgtg aaaggcttctaccccagcgacattgccgtggaatgggagagcaac ggccagcccgagaacaactacaagaccacccccccctgtgctggac agcgacggctcattcttcctgtactccaagctgaccgtggacaag	**SEQ ID NO: 330**

	agccggtggcaggaaggcaacgtgttcagctgctccgtgatgcac gaggccctgcacaaccactacacccagaagtccctgtctctgtcc ctgggcaag	
Легкая цепь A	gacttcgtgctgacccagagccctcacagcctgagcgtgacacct ggcgagagcgccagcatcagctgcaagagcagccactccctgatc cacggcgaccggaacaactacctggcttggtacgtgcagaagccc ggcagatccccccagctgctgatctacctggccagcagcagagcc agcggcgtgcccgatagattttctggcagcggcagcgacaaggac ttcaccctgaagatcagccgggtggaaaccgaggacgtgggcacc tactactgtatgcagggcagagagagcccctggacctttggccag ggcaccaaggtggacatcaagcgtacggtggccgctcccagcgtg ttcatcttcccacctagcgacgagcagctgaagtccggcacagcc tctgtcgtgtgcctgctgaacaacttctacccccgcgaggccaaa gtgcagtggaaggtggacaacgccctgcagagcggcaacagccag gaaagcgtgaccgagcaggacagcaaggactccacctacagcctg agcagcaccctgacactgagcaaggccgactacgagaagcacaag gtgtacgcctgcgaagtgacccaccagggcctgtctagccccgtg accaagagcttcaaccggggcgagtgt	**SEQ ID NO: 331**
Тяжелая цепь B	caggtgcagctgcaggaatctggccctggcctcgtgaagcctagc cagaccctgagcctgacctgtaccgtgtccggcttcagcctgagc gactacggcgtgcactgggtgcgccagccacctggaaaaggcctg gaatggctgggcgtgatctgggctggcggaggcaccaactacaac cccagcctgaagtccagaaagaccatcagcaaggacaccagcaag aaccaggtgtccctgaagctgagcagcgtgacagccgccgatacc gccgtgtactactgcgccagagacaagggctacagctactactac agcatggactactggggccagggcaccaccgtgaccgtgtcatcc tctcaggtgcagctggtggaatctggcggcggagtggtgcagcct ggcagaagcctgagactgagctgtgccgccagcggcttcaccttc accaaggcctggatgcactgggtgcgccaggcccctggaaagcag ctggaatgggtggcccagatcaaggacaagagcaacagctacgcc acctactacgccgacagcgtgaagggccggttcaccatcagccgg gacgacagcaagaacaccctgtacctgcagatgaacagcctgcgg gccgaggacaccgccgtgtactactgtcggggcgtgtactatgcc ctgagccccttcgattactggggccagggaaccctcgtgaccgtg tctagtcggaccgcttcgaccaagggcccatcggtgttccctctg	**SEQ ID NO: 332**

	gcccctgcagcagaagcaccagcgaatctacagccgccctgggc tgcctcgtgaaggactactttcccgagcccgtgaccgtgtcctgg aactctggcgctctgacaagcggcgtgcacacctttccagccgtg ctccagagcagcggcctgtactctctgagcagcgtcgtgacagtg cccagcagcagcctgggcaccaagacctacacctgtaacgtggac cacaagcccagcaacaccaaggtggacaagcgggtggaatctaag tacggccctccctgccctccttgcccagcccctgaatttctgggc ggaccctccgtgttcctgttcccccccaaagcccaaggacaccctg atgatcagccggaccccccgaagtgacctgcgtggtggtggatgtg tcccaggaagatcccgaggtgcagttcaattggtacgtggacggc gtggaagtgcacaacgccaagaccaagcccagagaggaacagttc aacagcacctaccgggtggtgtccgtgctgaccgtgctgcaccag gactggctgaacggcaaagagtacaagtgcaaggtgtccaacaag ggcctgcccagctccatcgagaaaaccatcagcaaggccaagggc cagccccgcgagcctcaagtgtgtaccctgccccctagccaggaa gagatgaccaagaaccaggtgtccctgagctgtgccgtgaaaggc ttctaccccagcgacattgccgtggaatgggagagcaacggccag cccgagaacaactacaagaccacccccccctgtgctggacagcgac ggctcattcttcctggtgtccaagctgaccgtggacaagagccgg tggcaggaaggcaacgtgttcagctgctccgtgatgcacgaggcc ctgcacaaccactacacccagaagtccctgtctctgtccctgggc aag	
Легкая цепь B	gacatcgtgatgacccagacccccctgagcctgagcgtgacacct ggacagcctgccagcatcagctgcaagagcagccagagcctggtg cacaacaacgccaacacctacctgagctggtatctgcagaagccc ggccagagcccccagtccctgatctacaaggtgtccaacagattc agcggcgtgcccgacagattctccggcagcggctctggcaccgac ttcaccctgaagatcagccgggtggaagccgaggacgtgggcgtg tactattgtggccagggcacccagtacccccttcacctttggcagc ggcaccaaggtggaaatcaagggccagcccaaggccgccccccgac atcgtgctgacacagagccctgctagcctggccgtgtctcctgga cagagggccaccatcacctgtagagccagcgagagcgtggaatat tacgtgaccagcctgatgcagtggtatcagcagaagcccggccag ccccccaagctgctgattttcgccgccagcaacgtggaaagcggc gtgccagccagattttccggcagcggctctggcaccgacttcacc	**SEQ ID NO: 333**

	ctgaccatcaaccccgtggaagccaacgacgtggccaactactac tgccagcagagccggaaggtgccctacacctttggccagggcacc aagctggaaatcaagaccaagggccccagccgtacggtggccgct cccagcgtgttcatcttcccacctagcgacgagcagctgaagtcc ggcacagcctctgtcgtgtgcctgctgaacaacttctacccccgc gaggccaaagtgcagtggaaggtggacaacgccctgcagagcggc aacagccaggaaagcgtgaccgagcaggacagcaaggactccacc tacagcctgagcagcaccctgacactgagcaaggccgactacgag aagcacaaggtgtacgcctgcgaagtgacccaccagggcctgtct agccccgtgaccaagagcttcaaccggggcgagtgt	
Аминокислотные последовательности связывающего белка 36		
Тяжелая цепь A	Qvqlvqsggqmkkpgesmriscrasgyefidctlnwirlapgkrp ewmgwlkprggavnyarplqgrvtmtrdvysdtaflelrsltvdd tavyfctrgkncdynwdfehwgrgtpvivssastkgpsvfplapc srstsestaalgclvkdyfpepvtvswnsgaltsgvhtfpavlqs sglyslssvvtvpssslgtktytcnvdhkpsntkvdkrveskygp pcppcpapeflggpsvflfppkpkdtlmisrtpevtcvvvdvsqe dpevqfnwyvdgvevhnaktkpreeqfnstyrvvsvltvlhqdwl ngkeykckvsnkglpssiektiskakgqprepqvytlppcqeemt knqvslwclvkgfypsdiavewesngqpennykttppvldsdgsf flyskltvdksrwqegnvfscsvmhealhnhytqkslslslgk	**SEQ ID NO: 334**
Легкая цепь A	Eivltqspgtlslspgetaiiscrtsqygslawyqqrpgqaprlv iysgstraagipdrfsgsrwgpdynltisnlesgdfgvyycqqye ffgqgtkvqvdikrtvaapsvfifppsdeqlksgtasvvcllnnf ypreakvqwkvdnalqsgnsqesvteqdskdstyslsstltlska dyekhkvyacevthqglsspvtksfnrgec	**SEQ ID NO: 335**
Тяжелая цепь B	Qvqlvqsgaevvkpgasvkvsckas***gytftsyy***ihwvrqapgqgl ewigs***iypgnvnt***nyaqkfqgratltvdtsistaymelsrlrsdd tavyyc***trshygldwnfdv***wgkgttvtvsssqvqlvesgggvvqp grslrlscaas***gftftkaw***mhwvrqapgkqlewvaq***ikdksns***ya tyyadsvkgrftisrddskntlylqmnslraedtavyyc***rgvyya*** ***lspfdy***wgqgtlvtvssrtastkgpsvfplapcsrstsestaalg clvkdyfpepvtvswnsgaltsgvhtfpavlqssglyslssvvtv pssslgtktytcnvdhkpsntkvdkrveskygppcppcpapeflg gpsvflfppkpkdtlmisrtpevtcvvvdvsqedpevqfnwyvdg	**SEQ ID NO: 336**

	vevhnaktkpreeqfnstyrvvsvltvlhqdwlngkeykckvsnk glpssiektiskakgqprepqvctlppsqeemtknqvslscavkg fypsdiavewesngqpennykttppvldsdgsfflvskltvdksr wqegnvfscsvmhealhnhytqkslslslgk	
Легкая цепь B	Divmtqtplslsvtpgqpasisckss***qslvhnnanty***lswylqkp gqspqsliy***kvs***nrfsgvpdrfsgsgsgtdftlkisrveaedvgv yyc***gqgtqyp***ftfgsgtkveikgqpkaapdiqmtqspsslsasvg drvtitcqas***qniyvw***lnwyqqkpgkapklliy***kas***nlhtgvpsr fsgsgsgtdftltisslqpediatyyc***qqgqtypyt***fgqgtklei ktkgpsrtvaapsvfifppsdeqlksgtasvvcllnnfypreakv qwkvdnalqsgnsqesvteqdskdstyslsstltlskadyekhkv yacevthqglsspvtksfnrgec	**SEQ ID NO: 337**
Нуклеотидные последовательности связывающего белка 36		
Тяжелая цепь A	caggtgcagctggtgcagtctggcggccagatgaagaaacccggc gagagcatgcggatcagctgcagagccagcggctacgagttcatc gactgcaccctgaactggatcagactggcccctggcaagcggcct gagtggatgggatggctgaagcctagaggcggagccgtgaactac gccagacctctgcagggcagagtgaccatgacccgggacgtgtac agcgataccgccttcctggaactgcggagcctgaccgtggatgat accgccgtgtacttctgcacccggggcaagaactgcgactacaac tgggacttcgagcactggggcagaggcacccctgtgatcgtgtca agcgcgtcgaccaagggcccctcggtgttcctctggccccttgc agcagaagcaccagcgaatctacagccgccctgggctgcctcgtg aaggactactttcccgagcccgtgaccgtgtcctggaactctggc gctctgacaagcggcgtgcacacctttccagccgtgctccagagc agcggcctgtactctctgagcagcgtcgtgacagtgcccagcagc agcctgggcaccaagacctacacctgtaacgtggaccacaagccc agcaacaccaaggtggacaagcgggtggaatctaagtacggccct ccctgccctccttgcccagcccctgaatttctgggcggaccctcc gtgttcctgttcccccccaaagcccaaggacaccctgatgatcagc cggacccccgaagtgacctgcgtggtggtggatgtgtcccaggaa gatcccgaggtgcagttcaattggtacgtggacggcgtggaagtg cacaacgccaagaccaagcccagagaggaacagttcaacagcacc taccgggtggtgtccgtgctgaccgtgctgcaccaggactggctg aacggcaaagagtacaagtgcaaggtgtccaacaagggcctgccc	**SEQ ID NO: 338**

	agctccatcgagaaaaccatcagcaaggccaagggccagccccgc gagcctcaagtgtataccctgccccttgccaggaagagatgacc aagaaccaggtgtccctgtggtgtctcgtgaaaggcttctacccc agcgacattgccgtggaatgggagagcaacggccagcccgagaac aactacaagaccacccccccctgtgctggacagcgacggctcattc ttcctgtactccaagctgaccgtggacaagagccggtggcaggaa ggcaacgtgttcagctgctccgtgatgcacgaggccctgcacaac cactacacccagaagtccctgtctctgtccctgggcaag	
Легкая цепь A	Gagatcgtgctgacacagagccctggcaccctgagcctgtctcca ggcgagacagccatcatcagctgccggacaagccagtacggcagc ctggcctggtatcagcagaggcctggacaggcccccagactcgtg atctacagcggcagcacaagagccgccggaatccccgatagattc agcggctccagatggggccctgactacaacctgaccatcagcaac ctggaaagcggcgacttcggcgtgtactactgccagcagtacgag ttcttcggccagggcaccaaggtgcaggtggacatcaagcgtacg gtggccgctcccagcgtgttcatcttcccacctagcgacgagcag ctgaagtccggcacagcctctgtcgtgtgcctgctgaacaacttc taccccgcgaggccaaagtgcagtggaaggtggacaacgccctg cagagcggcaacagccaggaaagcgtgaccgagcaggacagcaag gactccacctacagcctgagcagcaccctgacactgagcaaggcc gactacgagaagcacaaggtgtacgcctgcgaagtgacccaccag ggcctgtctagccccgtgaccaagagcttcaaccggggcgagtgt	**SEQ ID NO: 339**
Тяжелая цепь B	caggtgcagctggtgcagtctggcgccgaggtcgtgaaacctggc gcctctgtgaaggtgtcctgcaaggccagcggctacacctttacc agctactacatccactgggtgcgccaggcccctggacagggactg gaatggatcggcagcatctaccccggcaacgtgaacaccaactac gcccagaagttccagggcagagccaccctgaccgtggacaccagc atcagcaccgcctacatggaactgagccggctgagaagcgacgac accgccgtgtactactgcacccggtcccactacggcctggattgg aacttcgacgtgtggggcaagggcaccaccgtgacagtgtctagc agccaggtgcagctggtggaatctggcggcggagtggtgcagcct ggcagaagcctgagactgagctgtgccgccagcggcttcaccttc accaaggcctggatgcactgggtgcgccaggcccctggaaagcag ctggaatgggtggcccagatcaaggacaagagcaacagctacgcc acctactacgccgacagcgtgaagggccggttcaccatcagccgg	**SEQ ID NO: 340**

	gacgacagcaagaacaccctgtacctgcagatgaacagcctgcgg gccgaggacaccgccgtgtactactgtcggggcgtgtactatgcc ctgagccccttcgattactggggccagggaaccctcgtgaccgtg tctagtcggaccgccagcacaaagggcccatcggtgttccctctg gcccccttgcagcagaagcaccagcgaatctacagccgccctgggc tgcctcgtgaaggactactttcccgagcccgtgaccgtgtcctgg aactctggcgctctgacaagcggcgtgcacacctttccagccgtg ctccagagcagcggcctgtactctctgagcagcgtcgtgacagtg cccagcagcagcctgggcaccaagacctacacctgtaacgtggac cacaagcccagcaacaccaaggtggacaagcgggtggaatctaag tacggccctccctgccctccttgcccagcccctgaatttctgggc ggaccctccgtgttcctgttcccccaaagcccaaggacaccctg atgatcagccggaccccgaagtgacctgcgtggtggtggatgtg tcccaggaagatcccgaggtgcagttcaattggtacgtggacggc gtggaagtgcacaacgccaagaccaagcccagagaggaacagttc aacagcacctaccgggtggtgtccgtgctgaccgtgctgcaccag gactggctgaacggcaaagagtacaagtgcaaggtgtccaacaag ggcctgcccagctccatcgagaaaaccatcagcaaggccaagggc cagccccgcgagcctcaagtgtgtaccctgccccctagccaggaa gagatgaccaagaaccaggtgtccctgagctgtgccgtgaaaggc ttctaccccagcgacattgccgtggaatgggagagcaacggccag cccgagaacaactacaagaccacccccctgtgctggacagcgac ggctcattcttcctggtgtccaagctgaccgtggacaagagccgg tggcaggaaggcaacgtgttcagctgctccgtgatgcacgaggcc ctgcacaaccactacacccagaagtccctgtctctgtccctgggc aag	
Легкая цепь B	gacatcgtgatgacccagacccccctgagcctgagcgtgacacct ggacagcctgccagcatcagctgcaagagcagccagagcctggtg cacaacaacgccaacacctacctgagctggtatctgcagaagccc ggccagagcccccagtccctgatctacaaggtgtccaacagattc agcggcgtgcccgacagattctccggcagcggctctggcaccgac ttcaccctgaagatcagccgggtggaagccgaggacgtgggcgtg tactattgtggccagggcacccagtacccccttcacctttggcagc ggcaccaaggtggaaatcaagggccagcccaaggccgccccccgac atccagatgacccagagccccagcagcctgtctgccagcgtgggc	**SEQ ID NO: 341**

	gacagagtgaccatcacctgtcaggccagccagaacatctacgtg tggctgaactggtatcagcagaagcccggcaaggcccccaagctg ctgatctacaaggccagcaacctgcacaccggcgtgcccagcaga ttttctggcagcggctccggcaccgacttcaccctgacaatcagc tccctgcagcccgaggacattgccacctactactgccagcagggc cagacctacccctacaccttttggccagggcaccaagctggaaatc aagaccaagggccccagccgtacggtggccgctcccagcgtgttc atcttcccacctagcgacgagcagctgaagtccggcacagcctct gtcgtgtgcctgctgaacaacttctacccccgcgaggccaaagtg cagtggaaggtggacaacgccctgcagagcggcaacagccaggaa agcgtgaccgagcaggacagcaaggactccacctacagcctgagc agcaccctgacactgagcaaggccgactacgagaagcacaaggtg tacgcctgcgaagtgacccaccagggcctgtctagccccgtgacc aagagcttcaaccggggcgagtgt	
Аминокислотные последовательности связывающего белка 37		
Тяжелая цепь A	Qvqlvqsggqmkkpgesmriscrasgyefidctlnwirlapgkrp ewmgwlkprggavnyarplqgrvtmtrdvysdtaflelrsltvdd tavyfctrgkncdynwdfehwgrgtpvivssastkgpsvfplapc srstsestaalgclvkdyfpepvtvswnsgaltsgvhtfpavlqs sglyslssvvtvpssslgtktytcnvdhkpsntkvdkrveskygp pcppcpapeflggpsvflfppkpkdtlmisrtpevtcvvvdvsqe dpevqfnwyvdgvevhnaktkpreeqfnstyrvvsvltvlhqdwl ngkeykckvsnkglpssiektiskakgqprepqvytlppcqeemt knqvslwclvkgfypsdiavewesngqpennykttppvldsdgsf flyskltvdksrwqegnvfscsvmhealhnhytqkslslslgk	**SEQ ID NO: 342**
Легкая цепь A	Eivltqspgtlslspgetaiiscrtsqygslawyqqrpgqaprlv iysgstraagipdrfsgsrwgpdynltisnlesgdfgvyycqqye ffgqgtkvqvdikrtvaapsvfifppsdeqlksgtasvvcllnnf ypreakvqwkvdnalqsgnsqesvteqdskdstyslsstltlska dyekhkvyacevthqglsspvtksfnrgec	**SEQ ID NO: 343**
Тяжелая цепь B	Qvqlqesgpglvkpsqtlsltctvsgfslsdygvhwvrqppgkgl ewlgviwagggtnynpslksrktiskdtsknqvslklssvtaadt avyycardkgysyyysmdywgqgttvtvsssqvqlvesgggvvqp grslrlscaasgftftkawmhwvrqapgkqlewvaqikdksnsya tyyadsvkgrftisrddskntlylqmnslraedtavyycrgvyya	**SEQ ID NO:344**

	lspfdywgqgtlvtvssrtastkgpsvfplapcsrstsestaalg clvkdyfpepvtvswnsgaltsgvhtfpavlqssglyslssvvtv pssslgtktytcnvdhkpsntkvdkrveskygppcppcpapeflg gpsvflfppkpkdtlmisrtpevtcvvvdvsqedpevqfnwyvdg vevhnaktkpreeqfnstyrvvsvltvlhqdwlngkeykckvsnk glpssiektiskakgqprepqvctlppsqeemtknqvslscavkg fypsdiavewesngqpennykttppvldsdgsfflvskltvdksr wqegnvfscsvmhealhnhytqkslslslgk	
Легкая цепь B	Divmtqtplslsvtpgqpasisckssqslvhnnantylswylqkp gqspqsliykvsnrfsgvpdrfsgsgsgtdftlkisrveaedvgv yycgqgtqypftfgsgtkveikgqpkaapdivltqspaslavspg qratitcrasesveyyvtslmqwyqqkpgqppkllifaasnvesg vparfsgsgsgtdftltinpveandvanyycqqsrkvpytfgqgt kleiktkgpsrtvaapsvfifppsdeqlksgtasvvcllnnfypr eakvqwkvdnalqsgnsqesvteqdskdstyslsstltlskadye khkvyacevthqglsspvtksfnrgec	**SEQ ID NO: 345**
Нуклеотидные последовательности связывающего белка 37		
Тяжелая цепь A	caggtgcagctggtgcagtctggcggccagatgaagaaacccggc gagagcatgcggatcagctgcagagccagcggctacgagttcatc gactgcaccctgaactggatcagactggcccctggcaagcggcct gagtggatgggatggctgaagcctagaggcggagccgtgaactac gccagacctctgcagggcagagtgaccatgacccgggacgtgtac agcgataccgccttcctggaactgcggagcctgaccgtggatgat accgccgtgtacttctgcacccggggcaagaactgcgactacaac tgggacttcgagcactggggcagaggcacccctgtgatcgtgtca agcgcgtcgaccaagggcccctcggtgttccctctggcccccttgc agcagaagcaccagcgaatctacagccgccctgggctgcctcgtg aaggactactttcccgagcccgtgaccgtgtcctggaactctggc gctctgacaagcggcgtgcacacctttccagccgtgctccagagc agcggcctgtactctctgagcagcgtcgtgacagtgcccagcagc agcctgggcaccaagacctacacctgtaacgtggaccacaagccc agcaacaccaaggtggacaagcgggtggaatctaagtacggccct ccctgccctccttgcccagcccctgaatttctgggcggaccctcc gtgttcctgttcccccccaaagcccaaggacaccctgatgatcagc cggacccccgaagtgacctgcgtggtggtggatgtgtcccaggaa	**SEQ ID NO: 346**

	gatcccgaggtgcagttcaattggtacgtggacggcgtggaagtg cacaacgccaagaccaagcccagagaggaacagttcaacagcacc taccgggtggtgtccgtgctgaccgtgctgcaccaggactggctg aacggcaaagagtacaagtgcaaggtgtccaacaagggcctgccc agctccatcgagaaaaccatcagcaaggccaagggccagccccgc gagcctcaagtgtataccctgccccttgccaggaagagatgacc aagaaccaggtgtccctgtggtgtctcgtgaaaggcttctacccc agcgacattgccgtggaatgggagagcaacggccagcccgagaac aactacaagaccacccccccctgtgctggacagcgacggctcattc ttcctgtactccaagctgaccgtggacaagagccggtggcaggaa ggcaacgtgttcagctgctccgtgatgcacgaggccctgcacaac cactacacccagaagtccctgtctctgtccctgggcaag	
Легкая цепь A	Gagatcgtgctgacacagagccctggcaccctgagcctgtctcca ggcgagacagccatcatcagctgccggacaagccagtacggcagc ctggcctggtatcagcagaggcctggacaggcccccagactcgtg atctacagcggcagcacaagagccgccggaatccccgatagattc agcggctccagatggggccctgactacaacctgaccatcagcaac ctggaaagcggcgacttcggcgtgtactactgccagcagtacgag ttcttcggccagggcaccaaggtgcaggtggacatcaagcgtacg gtggccgctcccagcgtgttcatcttcccacctagcgacgagcag ctgaagtccggcacagcctctgtcgtgtgcctgctgaacaacttc taccccgcgaggccaaagtgcagtggaaggtggacaacgccctg cagagcggcaacagccaggaaagcgtgaccgagcaggacagcaag gactccacctacagcctgagcagcaccctgacactgagcaaggcc gactacgagaagcacaaggtgtacgcctgcgaagtgacccaccag ggcctgtctagccccgtgaccaagagcttcaaccggggcgagtgt	**SEQ ID NO: 347**
Тяжелая цепь B	caggtgcagctgcaggaatctggccctggcctcgtgaagcctagc cagaccctgagcctgacctgtaccgtgtccggcttcagcctgagc gactacggcgtgcactgggtgcgccagccacctggaaaaggcctg gaatggctgggcgtgatctgggctggcggaggcaccaactacaac cccagcctgaagtccagaaagaccatcagcaaggacaccagcaag aaccaggtgtccctgaagctgagcagcgtgacagccgccgatacc gccgtgtactactgcgccagagacaagggctacagctactactac agcatggactactggggccagggcaccaccgtgaccgtgtcatcc tctcaggtgcagctggtggaatctggcggcggagtggtgcagcct	**SEQ ID NO: 348**

	ggcagaagcctgagactgagctgtgccgccagcggcttcaccttc accaaggcctggatgcactgggtgcgccaggcccctggaaagcag ctggaatgggtggcccagatcaaggacaagagcaacagctacgcc acctactacgccgacagcgtgaagggccggttcaccatcagccgg gacgacagcaagaacaccctgtacctgcagatgaacagcctgcgg gccgaggacaccgccgtgtactactgtcggggcgtgtactatgcc ctgagccccttcgattactggggccagggaaccctcgtgaccgtg tctagtcggaccgcttcgaccaagggcccatcggtgttccctctg gcccccttgcagcagaagcaccagcgaatctacagccgccctgggc tgcctcgtgaaggactactttcccgagcccgtgaccgtgtcctgg aactctggcgctctgacaagcggcgtgcacacctttccagccgtg ctccagagcagcggcctgtactctctgagcagcgtcgtgacagtg cccagcagcagcctgggcaccaagacctacacctgtaacgtggac cacaagcccagcaacaccaaggtggacaagcgggtggaatctaag tacggccctccctgccctccttgcccagcccctgaatttctgggc ggaccctccgtgttcctgttcccccaaagcccaaggacaccctg atgatcagccggaccccgaagtgacctgcgtggtggtggatgtg tcccaggaagatcccgaggtgcagttcaattggtacgtggacggc gtggaagtgcacaacgccaagaccaagcccagagaggaacagttc aacagcacctaccgggtggtgtccgtgctgaccgtgctgcaccag gactggctgaacggcaaagagtacaagtgcaaggtgtccaacaag ggcctgcccagctccatcgagaaaaccatcagcaaggccaagggc cagccccgcgagcctcaagtgtgtaccctgccccctagccaggaa gagatgaccaagaaccaggtgtccctgagctgtgccgtgaaaggc ttctaccccagcgacattgccgtggaatgggagagcaacggccag cccgagaacaactacaagaccacccccctgtgctggacagcgac ggctcattcttcctggtgtccaagctgaccgtggacaagagccgg tggcaggaaggcaacgtgttcagctgctccgtgatgcacgaggcc ctgcacaaccactacacccagaagtccctgtctctgtccctgggc aag	
Легкая цепь B	gacatcgtgatgacccagacccccctgagcctgagcgtgacacct ggacagcctgccagcatcagctgcaagagcagccagagcctggtg cacaacaacgccaacacctacctgagctggtatctgcagaagccc ggccagagcccccagtccctgatctacaaggtgtccaacagattc agcggcgtgcccgacagattctccggcagcggctctggcaccgac	**SEQ ID NO: 349**

	ttcaccctgaagatcagccgggtggaagccgaggacgtgggcgtg tactattgtggccagggcacccagtacccccttcacctttggcagc ggcaccaaggtggaaatcaagggccagcccaaggccgcccccgac atcgtgctgacacagagccctgctagcctggccgtgtctcctgga cagagggccaccatcacctgtagagccagcgagagcgtggaatat tacgtgaccagcctgatgcagtggtatcagcagaagcccggccag ccccccaagctgctgattttcgccgccagcaacgtggaaagcggc gtgccagccagattttccggcagcggctctggcaccgacttcacc ctgaccatcaaccccgtggaagccaacgacgtggccaactactac tgccagcagagccggaaggtgccctacacctttggccagggcacc aagctggaaatcaagaccaagggccccagccgtacggtggccgct cccagcgtgttcatcttcccacctagcgacgagcagctgaagtcc ggcacagcctctgtcgtgtgcctgctgaacaacttctacccccgc gaggccaaagtgcagtggaaggtggacaacgccctgcagagcggc aacagccaggaaagcgtgaccgagcaggacagcaaggactccacc tacagcctgagcagcaccctgacactgagcaaggccgactacgag aagcacaaggtgtacgcctgcgaagtgacccaccagggcctgtct agccccgtgaccaagagcttcaaccggggcgagtgt	
Аминокислотные последовательности связывающего белка 38		
Тяжелая цепь A	Qvqlvqsgaevvkpgasvkvsckasgytftsyyihwvrqapgqgl ewigsiypgnvntnyaqkfqgratltvdtsistaymelsrlrsdd tavyyctrshygldwnfdvwgkgttvtvssastkgpsvfplapcs rstsestaalgclvkdyfpepvtvswnsgaltsgvhtfpavlqss glyslssvvtvpssslgtktytcnvdhkpsntkvdkrveskygpp cppcpapeflggpsvflfppkpkdtlmisrtpevtcvvvdvsqed pevqfnwyvdgvevhnaktkpreeqfnstyrvvsvltvlhqdwln gkeykckvsnkglpssiektiskakgqprepqvytlppcqeemtk nqvslwclvkgfypsdiavewesngqpennykttppvldsdgsff lyskltvdksrwqegnvfscsvmhealhnhytqkslslslgk	**SEQ ID NO: 350**
Легкая цепь A	Diqmtqspsslsasvgdrvtitcqasqniyvwlnwyqqkpgkapk lliykasnlhtgvpsrfsgsgsgtdftltisslqpediatyycqq ggtypytfgqgtkleikrtvaapsvfifppsdeqlksgtasvvcl lnnfypreakvqwkvdnalqsgnsqesvteqdskdstyslsstlt lskadyekhkvyacevthqglsspvtksfnrgec	**SEQ ID NO: 351**

Тяжелая цепь B	Rahlvqsgtamkkpgasvrvscqtsgytftahilfwfrqapgrgl ewvgwikpqygavnfgggfrdrvtltrdvyreiaymdirglkpdd tavyycardrsygdsswaldawgqgttvvvsasqvqlvesgggvv qpgrslrlscaasgftftkawmhwvrqapgkqlewvaqikdksns yatyyadsvkgrftisrddskntlylqmnslraedtavyycrgvy yalspfdywgqgtlvtvssrtastkgpsvfplapcsrstsestaa lgclvkdyfpepvtvswnsgaltsgvhtfpavlqssglyslssvv tvpssslgtktytcnvdhkpsntkvdkrveskygppcppcpapef lggpsvflfppkpkdtlmisrtpevtcvvvdvsqedpevqfnwyv dgvevhnaktkpreeqfnstyrvvsvltvlhqdwlngkeykckvs nkglpssiektiskakgqprepqvctlppsqeemtknqvslscav kgfypsdiavewesngqpennykttppvldsdgsfflvskltvdk srwqegnvfscsvmhealhnhytqkslslslgk	**SEQ ID NO: 352**
Легкая цепь B	Divmtqtplslsvtpgqpasisckssqslvhnnantylswylqkp gqspqsliykvsnrfsgvpdrfsgsgsgtdftlkisrveaedvgv yycgqgtqypftfgsgtkveikgqpkaapyihvtqspsslsvsig drvtincqtsqgvgsdlhwyqhkpgrapkllihhtssvedgvpsr fsgsgfhtsfnltisdlqaddiatyycqvlqffgrgsrlhiktkg psrtvaapsvfifppsdeqlksgtasvvcllnnfypreakvqwkv dnalqsgnsqesvteqdskdstyslsstltlskadyekhkvyace vthqglsspvtksfnrgec	**SEQ ID NO: 353**
Нуклеотидные последовательности связывающего белка 38		
Тяжелая цепь A	caggtgcagctggtgcagtctggcgccgaggtcgtgaaacctggc gcctctgtgaaggtgtcctgcaaggccagcggctacacctttacc agctactacatccactgggtgcgccaggcccctggacagggactg gaatggatcggcagcatctaccccggcaacgtgaacaccaactac gcccagaagttccagggcagagccaccctgaccgtggacaccagc atcagcaccgcctacatggaactgagccggctgagaagcgacgac accgccgtgtactactgcacccggtcccactacggcctggattgg aacttcgacgtgtggggcaagggcaccaccgtgacagtgtctagc gcgtcgaccaagggcccctcggtgttcccctctggcccccttgcagc agaagcaccagcgaatctacagccgccctgggctgcctcgtgaag gactactttcccgagcccgtgaccgtgtcctggaactctggcgct ctgacaagcggcgtgcacacctttccagccgtgctccagagcagc ggcctgtactctctgagcagcgtcgtgacagtgcccagcagcagc	**SEQ ID NO: 354**

	ctgggcaccaagacctacacctgtaacgtggaccacaagcccagc aacaccaaggtggacaagcgggtggaatctaagtacggccctccc tgccctccttgcccagcccctgaatttctgggcggaccctccgtg ttcctgttcccccccaaagcccaaggacaccctgatgatcagccgg acccccgaagtgacctgcgtggtggtggatgtgtcccaggaagat cccgaggtgcagttcaattggtacgtggacggcgtggaagtgcac aacgccaagaccaagcccagagaggaacagttcaacagcacctac cgggtggtgtccgtgctgaccgtgctgcaccaggactggctgaac ggcaaagagtacaagtgcaaggtgtccaacaagggcctgcccagc tccatcgagaaaaccatcagcaaggccaagggccagccccgcgag cctcaagtgtataccctgccccccttgccaggaagagatgaccaag aaccaggtgtccctgtggtgtctcgtgaaaggcttctaccccagc gacattgccgtggaatgggagagcaacggccagcccgagaacaac tacaagaccacccccccctgtgctggacagcgacggctcattcttc ctgtactccaagctgaccgtggacaagagccggtggcaggaaggc aacgtgttcagctgctccgtgatgcacgaggccctgcacaaccac tacacccagaagtccctgtctctgtccctgggcaag	
Легкая цепь A	Gacatccagatgacccagagccccagcagcctgtctgccagcgtg ggcgacagagtgaccatcacctgtcaggccagccagaacatctac gtgtggctgaactggtatcagcagaagcccggcaaggcccccaag ctgctgatctacaaggccagcaacctgcacaccggcgtgcccagc agattttctggcagcggctccggcaccgacttcaccctgacaatc agctccctgcagcccgaggacattgccacctactactgccagcag ggccagacctacccctacacctttggccagggcaccaagctggaa atcaagcgtacggtggccgctcccagcgtgttcatcttcccacct agcgacgagcagctgaagtccggcacagcctctgtcgtgtgcctg ctgaacaacttctaccccgcgaggccaaggtgcagtggaaggtg gacaatgccctgcagagcggcaacagccaggaaagcgtgaccgag caggacagcaaggactccacctacagcctgagcagcaccctgacc ctgagcaaggccgactacgagaagcacaaggtgtacgcctgcgaa gtgacccaccagggcctgtctagccccgtgaccaagagcttcaac cggggcgagtgt	**SEQ ID NO: 355**
Тяжелая цепь B	agagcccacctggtgcagtctggcaccgccatgaagaaaccaggc gcctctgtgcgggtgtcctgtcagacaagcggctacaccttcacc gcccacatcctgttctggttccggcaggcccctggcagaggactg	**SEQ ID NO: 356**

gaatgggtgggatggatcaagccccagtatggcgccgtgaacttc
ggcggaggcttccgggatagagtgaccctgacccgggacgtgtac
cgcgagatcgcctacatggacatccggggcctgaagcccgatgac
accgccgtgtactactgcgccagagacagaagctacggcgacagc
agctgggctctggatgcttggggccagggcacaaccgtggtggtg
tctgcctctcaggtgcagctggtggaatctggcggcggagtggtg
cagcctggcagaagcctgagactgagctgtgccgccagcggcttc
accttcaccaaggcctggatgcactgggtgcgccaggcccctgga
aagcagctggaatgggtggcccagatcaaggacaagagcaacagc
tacgccacctactacgccgacagcgtgaagggccggttcaccatc
agccgggacgacagcaagaacaccctgtacctgcagatgaacagc
ctgcgggccgaggacaccgccgtgtactactgtcggggcgtgtac
tatgccctgagccccttcgattactggggccagggaaccctcgtg
accgtgtctagtcggaccgcttcgaccaagggcccatcggtgttc
cctctggccccttgcagcagaagcaccagcgaatctacagccgcc
ctgggctgcctcgtgaaggactactttcccgagcccgtgaccgtg
tcctggaactctggcgctctgacaagcggcgtgcacacctttcca
gccgtgctccagagcagcggcctgtactctctgagcagcgtcgtg
acagtgcccagcagcagcctgggcaccaagacctacacctgtaac
gtggaccacaagcccagcaacaccaaggtggacaagcgggtggaa
tctaagtacggccctccctgccctccttgcccagcccctgaattt
ctgggcggaccctccgtgttcctgttccccccaaagcccaaggac
accctgatgatcagccggaccccccgaagtgacctgcgtggtggtg
gatgtgtcccaggaagatcccgaggtgcagttcaattggtacgtg
gacggcgtggaagtgcacaacgccaagaccaagcccagagaggaa
cagttcaacagcacctaccgggtggtgtccgtgctgaccgtgctg
caccaggactggctgaacggcaaagagtacaagtgcaaggtgtcc
aacaagggcctgcccagctccatcgagaaaaccatcagcaaggcc
aagggccagccccgcgagcctcaagtgtgtaccctgcccccctagc
caggaagagatgaccaagaaccaggtgtccctgagctgtgccgtg
aaaggcttctaccccagcgacattgccgtggaatgggagagcaac
ggccagcccgagaacaactacaagaccacccccccctgtgctggac
agcgacggctcattcttcctggtgtccaagctgaccgtggacaag
agccggtggcaggaaggcaacgtgttcagctgctccgtgatgcac
gaggccctgcacaaccactacacccagaagtccctgtctctgtcc

	ctgggcaag	
Легкая цепь B	Gacatcgtgatgacccagacccccctgagcctgagcgtgacacct ggacagcctgccagcatcagctgcaagagcagccagagcctggtg cacaacaacgccaacacctacctgagctggtatctgcagaagccc ggccagagcccccagtccctgatctacaaggtgtccaacagattc agcggcgtgcccgacagattctccggcagcggctctggcaccgac ttcaccctgaagatcagccgggtggaagccgaggacgtgggcgtg tactattgtggccagggcacccagtacccccttcacctttggcagc ggcaccaaggtggaaatcaagggccagcccaaggccgccccctac atccacgtgacccagagccccagcagcctgtccgtgtccatcggc gacagagtgaccatcaactgccagacctctcagggcgtgggcagc gacctgcactggtatcagcacaagcctggcagagcccccaagctg ctgatccaccacacaagcagcgtggaagatggcgtgcccagcaga ttttccggcagcggcttccacaccagcttcaacctgaccatcagc gatctgcaggccgacgacattgccacctactattgtcaggtgctg cagttcttcggcagaggcagcagactgcacatcaagaccaagggc cccagccgtacggtggccgctcccagcgtgttcatcttcccacct agcgacgagcagctgaagtccggcacagcctctgtcgtgtgcctg ctgaacaacttctaccccgcgaggccaaagtgcagtggaaggtg gacaacgccctgcagagcggcaacagccaggaaagcgtgaccgag caggacagcaaggactccacctacagcctgagcagcaccctgaca ctgagcaaggccgactacgagaagcacaaggtgtacgcctgcgaa gtgacccaccagggcctgtctagccccgtgaccaagagcttcaac cggggcgagtgt	**SEQ ID NO: 357**
Аминокислотные последовательности связывающего белка 39		
Тяжелая цепь A	Qvqlvqsgaevvkpgasvkvsckasgytftsyyihwvrqapgqgl ewigsiypgnvntnyaqkfqgratltvdtsistaymelsrlrsdd tavyyctrshygldwnfdvwgkgttvtvssastkgpsvfplapcs rstsestaalgclvkdyfpepvtvswnsgaltsgvhtfpavlqss glyslssvvtvpssslgtktytcnvdhkpsntkvdkrveskygpp cppcpapeflggpsvflfppkpkdtlmisrtpevtcvvvdvsqed pevqfnwyvdgvevhnaktkpreeqfnstyrvvsvltvlhqdwln gkeykckvsnkglpssiektiskakgqprepqvytlppcqeemtk nqvslwclvkgfypsdiavewesngqpennykttppvldsdgsff lyskltvdksrwqegnvfscsvmhealhnhytqkslslslgk	**SEQ ID NO: 358**

Легкая цепь A	Diqmtqspsslsasvgdrvtitcqasqniyvwlnwyqqkpgkapk lliykasnlhtgvpsrfsgsgsgtdftltisslqpediatyycqq gqtypytfgqgtkleikrtvaapsvfifppsdeqlksgtasvvcl lnnfypreakvqwkvdnalqsgnsqesvteqdskdstyslsstlt lskadyekhkvyacevthqglsspvtksfnrgec	**SEQ ID NO: 359**
Тяжелая цепь B	Rahlvqsgtamkkpgasvrvscqtsgytftahilfwfrqapgrgl ewvgwikpqygavnfgggfrdrvtltrdvyreiaymdirglkpdd tavyycardrsygdsswaldawgqgttvvvsadkthtqvqlvesg ggvvqpgrslrlscaasgftftkawmhwvrqapgkqlewvaqikd ksnsyatyyadsvkgrftisrddskntlylqmnslraedtavyyc rgvyyalspfdywgqgtlvtvssdkthtastkgpsvfplapcsrs tsestaalgclvkdyfpepvtvswnsgaltsgvhtfpavlqssgl yslssvvtvpssslgtktytcnvdhkpsntkvdkrveskygppcp pcpapeflggpsvflfppkpkdtlmisrtpevtcvvvdvsqedpe vqfnwyvdgvevhnaktkpreeqfnstyrvvsvltvlhqdwlngk eykckvsnkglpssiektiskakgqprepqvctlppsqeemtknq vslscavkgfypsdiavewesngqpennykttppvldsdgsfflv skltvdksrwqegnvfscsvmhealhnhytqkslslslgk	**SEQ ID NO: 360**
Легкая цепь B	Divmtqtplslsvtpgqpasisckssqslvhnnantylswylqkp gqspqsliykvsnrfsgvpdrfsgsgsgtdftlkisrveaedvgv yycgqgtqypftfgsgtkveikdkthtyihvtqspsslsvsigdr vtincqtsqgvgsdlhwyqhkpgrapkllihhtssvedgvpsrfs gsgfhtsfnltisdlqaddiatyycqvlqffgrgsrlhikdktht rtvaapsvfifppsdeqlksgtasvvcllnnfypreakvqwkvdn alqsgnsqesvteqdskdstyslsstltlskadyekhkvyacevt hqglsspvtksfnrgec	**SEQ ID NO: 361**
Нуклеотидные последовательности связывающего белка 39		
Тяжелая цепь A	caggtgcagctggtgcagtctggcgccgaggtcgtgaaacctggc gcctctgtgaaggtgtcctgcaaggccagcggctacacctttacc agctactacatccactgggtgcgccaggcccctggacagggactg gaatggatcggcagcatctaccccggcaacgtgaacaccaactac gcccagaagttccagggcagagccaccctgaccgtggacaccagc atcagcaccgcctacatggaactgagccggctgagaagcgacgac accgccgtgtactactgcacccggtcccactacggcctggattgg aacttcgacgtgtggggcaagggcaccaccgtgacagtgtctagc	**SEQ ID NO: 362**

	gcgtcgaccaagggcccctcggtgttccctctggcccccttgcagc agaagcaccagcgaatctacagccgccctgggctgcctcgtgaag gactactttcccgagcccgtgaccgtgtcctggaactctggcgct ctgacaagcggcgtgcacacctttccagccgtgctccagagcagc ggcctgtactctctgagcagcgtcgtgacagtgcccagcagcagc ctgggcaccaagacctacacctgtaacgtggaccacaagcccagc aacaccaaggtggacaagcgggtggaatctaagtacggccctccc tgccctccttgcccagcccctgaatttctgggcggaccctccgtg ttcctgttcccccccaaagcccaaggacaccctgatgatcagccgg acccccgaagtgacctgcgtggtggtggatgtgtcccaggaagat cccgaggtgcagttcaattggtacgtggacggcgtggaagtgcac aacgccaagaccaagcccagagaggaacagttcaacagcacctac cgggtggtgtccgtgctgaccgtgctgcaccaggactggctgaac ggcaaagagtacaagtgcaaggtgtccaacaagggcctgcccagc tccatcgagaaaaccatcagcaaggccaagggccagccccgcgag cctcaagtgtataccctgccccccttgccaggaagagatgaccaag aaccaggtgtccctgtggtgtctcgtgaaaggcttctaccccagc gacattgccgtggaatgggagagcaacggccagcccgagaacaac tacaagaccacccccccctgtgctggacagcgacggctcattcttc ctgtactccaagctgaccgtggacaagagccggtggcaggaaggc aacgtgttcagctgctccgtgatgcacgaggccctgcacaaccac tacacccagaagtccctgtctctgtccctgggcaag	
Легкая цепь A	gacatccagatgacccagagccccagcagcctgtctgccagcgtg ggcgacagagtgaccatcacctgtcaggccagccagaacatctac gtgtggctgaactggtatcagcagaagcccggcaaggcccccaag ctgctgatctacaaggccagcaacctgcacaccggcgtgcccagc agattttctggcagcggctccggcaccgacttcaccctgacaatc agctccctgcagcccgaggacattgccacctactactgccagcag ggccagacctacccctacacctttggccagggcaccaagctggaa atcaagcgtacggtggccgctcccagcgtgttcatcttcccacct agcgacgagcagctgaagtccggcacagcctctgtcgtgtgcctg ctgaacaacttctacccccgcgaggccaaggtgcagtggaaggtg gacaatgccctgcagagcggcaacagccaggaaagcgtgaccgag caggacagcaaggactccacctacagcctgagcagcaccctgacc ctgagcaaggccgactacgagaagcacaaggtgtacgcctgcgaa	**SEQ ID NO: 363**

	gtgacccaccagggcctgtctagccccgtgaccaagagcttcaac cggggcgagtgt	
Тяжелая цепь B	agagcccacctggtgcagtctggcaccgccatgaagaaaccaggc gcctctgtgcgggtgtcctgtcagacaagcggctacaccttcacc gcccacatcctgttctggttccggcaggcccctggcagaggactg gaatgggtgggatggatcaagccccagtatggcgccgtgaacttc ggcggaggcttccgggatagagtgaccctgacccgggacgtgtac cgcgagatcgcctacatggacatccggggcctgaagcccgatgac accgccgtgtactactgcgccagagacagaagctacggcgacagc agctgggctctggatgcttggggccagggcacaaccgtggtggtg tctgccgacaaaacccatacccaggtgcagctggtggaatctggc ggcggagtggtgcagcctggcagaagcctgagactgagctgtgcc gccagcggcttcaccttcaccaaggcctggatgcactgggtgcgc caggcccctggaaagcagctggaatgggtggcccagatcaaggac aagagcaacagctacgccacctactacgccgacagcgtgaagggc cggttcaccatcagccgggacgacagcaagaacaccctgtacctg cagatgaacagcctgcgggccgaggacaccgccgtgtactactgt cggggcgtgtactatgccctgagccccttcgattactggggccag ggaaccctcgtgaccgtgtctagtgataagacccacaccgcttcg accaagggcccatcggtgttcccctctggcccccttgcagcagaagc accagcgaatctacagccgccctgggctgcctcgtgaaggactac tttcccgagcccgtgaccgtgtcctggaactctggcgctctgaca agcggcgtgcacacctttccagccgtgctccagagcagcggcctg tactctctgagcagcgtcgtgacagtgcccagcagcagcctgggc accaagacctacacctgtaacgtggaccacaagcccagcaacacc aaggtggacaagcgggtggaatctaagtacggccctccctgccct ccttgcccagcccctgaatttctgggcggaccctccgtgttcctg ttcccccaaagcccaaggacaccctgatgatcagccggacccccc gaagtgacctgcgtggtggtggatgtgtcccaggaagatcccgag gtgcagttcaattggtacgtggacggcgtggaagtgcacaacgcc aagaccaagcccagagaggaacagttcaacagcacctaccgggtg gtgtccgtgctgaccgtgctgcaccaggactggctgaacggcaaa gagtacaagtgcaaggtgtccaacaagggcctgcccagctccatc gagaaaaccatcagcaaggccaagggccagccccgcgagcctcaa gtgtgtaccctgccccctagccaggaagagatgaccaagaaccag	**SEQ ID NO: 364**

	gtgtccctgagctgtgccgtgaaaggcttctaccccagcgacatt gccgtggaatgggagagcaacggccagcccgagaacaactacaag accacccccccctgtgctggacagcgacggctcattcttcctggtg tccaagctgaccgtggacaagagccggtggcaggaaggcaacgtg ttcagctgctccgtgatgcacgaggccctgcacaaccactacacc cagaagtccctgtctctgtccctgggcaag	
Легкая цепь B	gacatcgtgatgacccagacccccctgagcctgagcgtgacacct ggacagcctgccagcatcagctgcaagagcagccagagcctggtg cacaacaacgccaacacctacctgagctggtatctgcagaagccc ggccagagcccccagtccctgatctacaaggtgtccaacagattc agcggcgtgcccgacagattctccggcagcggctctggcaccgac ttcaccctgaagatcagccgggtggaagccgaggacgtgggcgtg tactattgtggccagggcacccagtacccccttcacctttggcagc ggcaccaaggtggaaatcaaggacaaaacccatacctacatccac gtgacccagagccccagcagcctgtccgtgtccatcggcgacaga gtgaccatcaactgccagacctctcagggcgtgggcagcgacctg cactggtatcagcacaagcctggcagagcccccaagctgctgatc caccacacaagcagcgtggaagatggcgtgcccagcagattttcc ggcagcggcttccacaccagcttcaacctgaccatcagcgatctg caggccgacgacattgccacctactattgtcaggtgctgcagttc ttcggcagaggcagcagactgcacatcaaggataagacccatacc cgtacggtggccgctcccagcgtgttcatcttcccacctagcgac gagcagctgaagtccggcacagcctctgtcgtgtgcctgctgaac aacttctacccccgcgaggccaaagtgcagtggaaggtggacaac gccctgcagagcggcaacagccaggaaagcgtgaccgagcaggac agcaaggactccacctacagcctgagcagcaccctgacactgagc aaggccgactacgagaagcacaaggtgtacgcctgcgaagtgacc caccagggcctgtctagccccgtgaccaagagcttcaaccggggc gagtgt	**SEQ ID NO: 365**
Аминокислотные последовательности связывающего белка 40		
Тяжелая цепь A	Qvqlvqsgaevvkpgasvkvsckasgytftsyyihwvrqapgqgl ewigsiypgnvntnyaqkfqgratltvdtsistaymelsrlrsdd tavyyctrshygldwnfdvwgkgttvtvssastkgpsvfplapcs rstsestaalgclvkdyfpepvtvswnsgaltsgvhtfpavlqss glyslssvvtvpssslgtktytcnvdhkpsntkvdkrveskygpp	**SEQ ID NO: 366**

	cppcpapeflggpsvflfppkpkdtlmisrtpevtcvvvdvsqed pevqfnwyvdgvevhnaktkpreeqfnstyrvvsvltvlhqdwln gkeykckvsnkglpssiektiskakgqprepqvytlppcqeemtk nqvslwclvkgfypsdiavewesngqpennykttppvldsdgsff lyskltvdksrwqegnvfscsvmhealhnhytqkslslslgk	
Легкая цепь A	Diqmtqspsslsasvgdrvtitcqasqniyvwlnwyqqkpgkapk lliykasnlhtgvpsrfsgsgsgtdftltisslqpediatyycqq gqtypytfgqgtkleikrtvaapsvfifppsdeqlksgtasvvcl lnnfypreakvqwkvdnalqsgnsqesvteqdskdstyslsstlt lskadyekhkvyacevthqglsspvtksfnrgec	**SEQ ID NO: 367**
Тяжелая цепь B	Qvqlvesgggvvqpgrslrlscaasgftftkawmhwvrqapgkql ewvaqikdksnsyatyyadsvkgrftisrddskntlylqmnslra edtavyycrgvyyalspfdywgqgtlvtvsssrahlvqsgtamkk pgasvrvscqtsgytftahilfwfrqapgrglewvgwikpqygav nfgggfrdrvtltrdvyreiaymdirglkpddtavyycardrsyg dsswaldawgqgttvvvsartastkgpsvfplapcsrstsestaa lgclvkdyfpepvtvswnsgaltsgvhtfpavlqssglyslssvv tvpssslgtktytcnvdhkpsntkvdkrveskygppcppcpapef lggpsvflfppkpkdtlmisrtpevtcvvvdvsqedpevqfnwyv dgvevhnaktkpreeqfnstyrvvsvltvlhqdwlngkeykckvs nkglpssiektiskakgqprepqvctlppsqeemtknqvslscav kgfypsdiavewesngqpennykttppvldsdgsfflvskltvdk srwqegnvfscsvmhealhnhytqkslslslgk	**SEQ ID NO: 368**
Легкая цепь B	Yihvtqspsslsvsigdrvtincqtsqgvgsdlhwyqhkpgrapk llihhtssvedgvpsrfsgsgfhtsfnltisdlqaddiatyycqv lqffgrgsrlhikgqpkaapdivmtqtplslsvtpgqpasiscks sqslvhnnantylswylqkpgqspqsliykvsnrfsgvpdrfsgs gsgtdftlkisrveaedvgvyycgqgtqypftfgsgtkveiktkg psrtvaapsvfifppsdeqlksgtasvvcllnnfypreakvqwkv dnalqsgnsqesvteqdskdstyslsstltlskadyekhkvyace vthqglsspvtksfnrgec	**SEQ ID NO: 369**
Нуклеотидные последовательности связывающего белка 40		
Тяжелая цепь A	caggtgcagctggtgcagtctggcgccgaggtcgtgaaacctggc gcctctgtgaaggtgtcctgcaaggccagcggctacacctttacc agctactacatccactgggtgcgccaggcccctggacagggactg	**SEQ ID NO: 370**

	gaatggatcggcagcatctaccccggcaacgtgaacaccaactac gcccagaagttccagggcagagccaccctgaccgtggacaccagc atcagcaccgcctacatggaactgagccggctgagaagcgacgac accgccgtgtactactgcacccggtcccactacggcctggattgg aacttcgacgtgtggggcaagggcaccaccgtgacagtgtctagc gcgtcgaccaagggcccctcggtgttccctctggccccttgcagc agaagcaccagcgaatctacagccgccctgggctgcctcgtgaag gactactttcccgagcccgtgaccgtgtcctggaactctggcgct ctgacaagcggcgtgcacacctttccagccgtgctccagagcagc ggcctgtactctctgagcagcgtcgtgacagtgcccagcagcagc ctgggcaccaagacctacacctgtaacgtggaccacaagcccagc aacaccaaggtggacaagcgggtggaatctaagtacggccctccc tgccctccttgcccagcccctgaatttctgggcggaccctccgtg ttcctgttcccccaaagcccaaggacaccctgatgatcagccgg acccccgaagtgacctgcgtggtggtggatgtgtcccaggaagat cccgaggtgcagttcaattggtacgtggacggcgtggaagtgcac aacgccaagaccaagcccagagaggaacagttcaacagcacctac cgggtggtgtccgtgctgaccgtgctgcaccaggactggctgaac ggcaaagagtacaagtgcaaggtgtccaacaagggcctgcccagc tccatcgagaaaaccatcagcaaggccaagggccagccccgcgag cctcaagtgtataccctgccccttgccaggaagagatgaccaag aaccaggtgtccctgtggtgtctcgtgaaaggcttctaccccagc gacattgccgtggaatgggagagcaacggccagcccgagaacaac tacaagaccacccccctgtgctggacagcgacggctcattcttc ctgtactccaagctgaccgtggacaagagccggtggcaggaaggc aacgtgttcagctgctccgtgatgcacgaggccctgcacaaccac tacacccagaagtccctgtctctgtccctgggcaag	
Легкая цепь A	gacatccagatgacccagagccccagcagcctgtctgccagcgtg ggcgacagagtgaccatcacctgtcaggccagccagaacatctac gtgtggctgaactggtatcagcagaagcccggcaaggcccccaag ctgctgatctacaaggccagcaacctgcacaccggcgtgcccagc agattttctggcagcggctccggcaccgacttcaccctgacaatc agctccctgcagcccgaggacattgccacctactactgccagcag ggccagacctacccctacacctttggccagggcaccaagctggaa atcaagcgtacggtggccgctcccagcgtgttcatcttcccacct	**SEQ ID NO: 371**

	agcgacgagcagctgaagtccggcacagcctctgtcgtgtgcctg ctgaacaacttctacccccgcgaggccaaggtgcagtggaaggtg gacaatgccctgcagagcggcaacagccaggaaagcgtgaccgag caggacagcaaggactccacctacagcctgagcagcaccctgacc ctgagcaaggccgactacgagaagcacaaggtgtacgcctgcgaa gtgacccaccagggcctgtctagccccgtgaccaagagcttcaac cggggcgagtgt	
Тяжелая цепь B	caggtgcagctggtggaatctggcggcggagtggtgcagcctggc agaagcctgagactgagctgtgccgccagcggcttcaccttcacc aaggcctggatgcactgggtgcgccaggcccctggaaagcagctg gaatgggtggcccagatcaaggacaagagcaacagctacgccacc tactacgccgacagcgtgaagggccggttcaccatcagccgggac gacagcaagaacaccctgtacctgcagatgaacagcctgcgggcc gaggacaccgccgtgtactactgtcggggcgtgtactatgccctg agcccccttcgattactggggccagggaaccctcgtgaccgtgtct agtagcagagcccacctggtgcagtctggcaccgccatgaagaaa ccaggcgcctctgtgcgggtgtcctgtcagacaagcggctacacc ttcaccgcccacatcctgttctggttccggcaggcccctggcaga ggactggaatgggtgggatggatcaagccccagtatggcgccgtg aacttcggcggaggcttccgggatagagtgaccctgacccgggac gtgtaccgcgagatcgcctacatggacatccggggcctgaagccc gatgacaccgccgtgtactactgcgccagagacagaagctacggc gacagcagctgggctctggatgcttggggccagggcacaaccgtg gtggtgtctgcccggaccgccagcacaaagggcccatcggtgttc cctctggcccccttgcagcagaagcaccagcgaatctacagccgcc ctgggctgcctcgtgaaggactactttcccgagcccgtgaccgtg tcctggaactctggcgctctgacaagcggcgtgcacaccttccca gccgtgctccagagcagcggcctgtactctctgagcagcgtcgtg acagtgcccagcagcagcctgggcaccaagacctacacctgtaac gtggaccacaagcccagcaacaccaaggtggacaagcgggtggaa tctaagtacggccctccctgccctccttgcccagcccctgaatttt ctgggcggaccctccgtgttcctgttcccccaaagcccaaggac accctgatgatcagccggaccccgaagtgacctgcgtggtggtg gatgtgtcccaggaagatcccgaggtgcagttcaattggtacgtg gacggcgtggaagtgcacaacgccaagaccaagcccagagaggaa	**SEQ ID NO: 372**

	cagttcaacagcacctaccgggtggtgtccgtgctgaccgtgctg caccaggactggctgaacggcaaagagtacaagtgcaaggtgtcc aacaagggcctgcccagctccatcgagaaaaccatcagcaaggcc aagggccagccccgcgagcctcaagtgtgtaccctgccccctagc caggaagagatgaccaagaaccaggtgtccctgagctgtgccgtg aaaggcttctaccccagcgacattgccgtggaatgggagagcaac ggccagcccgagaacaactacaagaccacccccccctgtgctggac agcgacggctcattcttcctggtgtccaagctgaccgtggacaag agccggtggcaggaaggcaacgtgttcagctgctccgtgatgcac gaggccctgcacaaccactacacccagaagtccctgtctctgtcc ctgggcaag	
Легкая цепь B	tacatccacgtgacccagagccccagcagcctgtccgtgtccatc ggcgacagagtgaccatcaactgccagacctctcagggcgtgggc agcgacctgcactggtatcagcacaagcctggcagagccccaag ctgctgatccaccacacaagcagcgtggaagatggcgtgcccagc agattttccggcagcggcttccacaccagcttcaacctgaccatc agcgatctgcaggccgacgacattgccacctactattgtcaggtg ctgcagttcttcggcagaggcagcagactgcacatcaagggccag cccaaggccgcccccgacatcgtgatgacccagacccccctgagc ctgagcgtgacacctggacagcctgccagcatcagctgcaagagc agccagagcctggtgcacaacaacgccaacacctacctgagctgg tatctgcagaagcccggccagagcccccagtccctgatctacaag gtgtccaacagattcagcggcgtgcccgacagattctccggcagc ggctctggcaccgacttcaccctgaagatcagccgggtggaagcc gaggacgtgggcgtgtactattgtggccagggcacccagtacccc ttcacctttggcagcggcaccaaggtggaaatcaagaccaagggc cccagccgtacggtggccgctcccagcgtgttcatcttcccacct agcgacgagcagctgaagtccggcacagcctctgtcgtgtgcctg ctgaacaacttctaccccccgcgaggccaaagtgcagtggaaggtg gacaacgccctgcagagcggcaacagccaggaaagcgtgaccgag caggacagcaaggactccacctacagcctgagcagcaccctgaca ctgagcaaggccgactacgagaagcacaaggtgtacgcctgcgaa gtgacccaccagggcctgtctagccccgtgaccaagagcttcaac cggggcgagtgt	**SEQ ID NO: 373**
Аминокислотные последовательности связывающего белка 41		

Тяжелая цепь A	Qvqlvqsgaevvkpgasvkvsckasgytftsyyihwvrqapgqgl ewigsiypgnvntnyaqkfqgratltvdtsistaymelsrlrsdd tavyyctrshygldwnfdvwgkgttvtvssastkgpsvfplapcs rstsestaalgclvkdyfpepvtvswnsgaltsgvhtfpavlqss glyslssvvtvpssslgtktytcnvdhkpsntkvdkrveskygpp cppcpapeflggpsvflfppkpkdtlmisrtpevtcvvvdvsqed pevqfnwyvdgvevhnaktkpreeqfnstyrvvsvltvlhqdwln gkeykckvsnkglpssiektiskakgqprepqvytlppcqeemtk nqvslwclvkgfypsdiavewesngqpennykttppvldsdgsff lyskltvdksrwqegnvfscsvmhealhnhytqkslslslgk	SEQ ID NO: 374
Легкая цепь A	Diqmtqspsslsasvgdrvtitcqasqniyvwlnwyqqkpgkapk lliykasnlhtgvpsrfsgsgsgtdftltisslqpediatyycqq ggtypytfgqgtkleikrtvaapsvfifppsdeqlksgtasvvcl lnnfypreakvqwkvdnalqsgnsqesvteqdskdstyslsstlt lskadyekhkvyacevthqglsspvtksfnrgec	SEQ ID NO: 375
Тяжелая цепь B	qvqlvesgggvvqpgrslrlscaasgftftkawmhwvrqapgkql ewvaqikdksnsyatyyadsvkgrftisrddskntlylqmnslra edtavyycrgvyyalspfdywgqgtlvtvssdkthtrahlvqsgt amkkpgasvrvscqtsgytftahilfwfrqapgrglewvgwikpq ygavnfgggfrdrvtltrdvyreiaymdirglkpddtavyycard rsygdsswaldawgqgttvvvsadkthtastkgpsvfplapcsrs tsestaalgclvkdyfpepvtvswnsgaltsgvhtfpavlqssgl yslssvvtvpssslgtktytcnvdhkpsntkvdkrveskygppcp pcpapeflggpsvflfppkpkdtlmisrtpevtcvvvdvsqedpe vqfnwyvdgvevhnaktkpreeqfnstyrvvsvltvlhqdwlngk eykckvsnkglpssiektiskakgqprepqvctlppsqeemtknq vslscavkgfypsdiavewesngqpennykttppvldsdgsfflv skltvdksrwqegnvfscsvmhealhnhytqkslslslgk	SEQ ID NO: 376
Легкая цепь B	Yihvtqspsslsvsigdrvtincqtsqgvgsdlhwyqhkpgrapk llihhtssvedgvpsrfsgsgfhtsfnltisdlqaddiatyycqv lqffgrgsrlhikdkthtdivmtqtplslsvtpgqpasisckssq slvhnnantylswylqkpgqspqsliykvsnrfsgvpdrfsgsgs gtdftlkisrveaedvgvyycgqgtqypftfgsgtkveikdktht rtvaapsvfifppsdeqlksgtasvvcllnnfypreakvqwkvdn alqsgnsqesvteqdskdstyslsstltlskadyekhkvyacevt	SEQ ID NO: 377

	hqglsspvtksfnrgec	
Нуклеотидные последовательности связывающего белка 41		
Тяжелая цепь A	caggtgcagctggtgcagtctggcgccgaggtcgtgaaacctggc gcctctgtgaaggtgtcctgcaaggccagcggctacacctttacc agctactacatccactgggtgcgccaggcccctggacagggactg gaatggatcggcagcatctaccccggcaacgtgaacaccaactac gcccagaagttccagggcagagccaccctgaccgtggacaccagc atcagcaccgcctacatggaactgagccggctgagaagcgacgac accgccgtgtactactgcacccggtcccactacggcctggattgg aacttcgacgtgtggggcaagggcaccaccgtgacagtgtctagc gcgtcgaccaagggcccctcggtgttcctctggcccttgcagc agaagcaccagcgaatctacagccgccctgggctgcctcgtgaag gactactttcccgagcccgtgaccgtgtcctggaactctggcgct ctgacaagcggcgtgcacacctttccagccgtgctccagagcagc ggcctgtactctctgagcagcgtcgtgacagtgcccagcagcagc ctgggcaccaagacctacacctgtaacgtggaccacaagcccagc aacaccaaggtggacaagcgggtggaatctaagtacggccctccc tgccctccttgcccagcccctgaatttctgggcggaccctccgtg ttcctgttcccccaaagcccaaggacaccctgatgatcagccgg acccccgaagtgacctgcgtggtggtggatgtgtcccaggaagat cccgaggtgcagttcaattggtacgtggacggcgtggaagtgcac aacgccaagaccaagcccagagaggaacagttcaacagcacctac cgggtggtgtccgtgctgaccgtgctgcaccaggactggctgaac ggcaaagagtacaagtgcaaggtgtccaacaagggcctgcccagc tccatcgagaaaaccatcagcaaggccaagggccagccccgcgag cctcaagtgtataccctgccccccttgccaggaagagatgaccaag aaccaggtgtccctgtggtgtctcgtgaaaggcttctaccccagc gacattgccgtggaatgggagagcaacggccagcccgagaacaac tacaagaccacccccccctgtgctggacagcgacggctcattcttc ctgtactccaagctgaccgtggacaagagccggtggcaggaaggc aacgtgttcagctgctccgtgatgcacgaggccctgcacaaccac tacacccagaagtccctgtctctgtccctgggcaag	**SEQ ID NO: 378**
Легкая цепь A	gacatccagatgacccagagccccagcagcctgtctgccagcgtg ggcgacagagtgaccatcacctgtcaggccagccagaacatctac gtgtggctgaactggtatcagcagaagcccggcaaggcccccaag	**SEQ ID NO: 379**

	ctgctgatctacaaggccagcaacctgcacaccggcgtgcccagc agattttctggcagcggctccggcaccgacttcaccctgacaatc agctccctgcagcccgaggacattgccacctactactgccagcag ggccagacctacccctacacctttggccagggcaccaagctggaa atcaagcgtacggtggccgctcccagcgtgttcatcttcccacct agcgacgagcagctgaagtccggcacagcctctgtcgtgtgcctg ctgaacaacttctacccccgcgaggccaaggtgcagtggaaggtg gacaatgccctgcagagcggcaacagccaggaaagcgtgaccgag caggacagcaaggactccacctacagcctgagcagcaccctgacc ctgagcaaggccgactacgagaagcacaaggtgtacgcctgcgaa gtgacccaccagggcctgtctagccccgtgaccaagagcttcaac cggggcgagtgt	
Тяжелая цепь B	caggtgcagctggtggaatctggcggcggagtggtgcagcctggc agaagcctgagactgagctgtgccgccagcggcttcaccttcacc aaggcctggatgcactgggtgcgccaggcccctggaaagcagctg gaatgggtggcccagatcaaggacaagagcaacagctacgccacc tactacgccgacagcgtgaagggccggttcaccatcagccgggac gacagcaagaacaccctgtacctgcagatgaacagcctgcgggcc gaggacaccgccgtgtactactgtcggggcgtgtactatgccctg agcccccttcgattactggggccagggaaccctcgtgaccgtgtct agtgacaaaacccataccagagcccacctggtgcagtctggcacc gccatgaagaaaccaggcgcctctgtgcgggtgtcctgtcagaca agcggctacaccttcaccgcccacatcctgttctggttccggcag gcccctggcagaggactggaatgggtgggatggatcaagccccag tatggcgccgtgaacttcggcggaggcttccgggatagagtgacc ctgacccgggacgtgtaccgcgagatcgcctacatggacatccgg ggcctgaagcccgatgacaccgccgtgtactactgcgccagagac agaagctacggcgacagcagctgggctctggatgcttggggccag ggcacaaccgtggtggtgtctgccgataagacccacaccgccagc acaaagggcccatcggtgttccctctggcccccttgcagcagaagc accagcgaatctacagccgccctgggctgcctcgtgaaggactac tttcccgagcccgtgaccgtgtcctggaactctggcgctctgaca agcggcgtgcacacctttccagccgtgctccagagcagcggcctg tactctctgagcagcgtcgtgacagtgcccagcagcagcctgggc accaagacctacacctgtaacgtggaccacaagcccagcaacacc	**SEQ ID NO: 380**

	aaggtggacaagcgggtggaatctaagtacggccctccctgccct ccttgcccagcccctgaatttctgggcggaccctccgtgttcctg ttcccccaaagcccaaggacaccctgatgatcagccggacccc gaagtgacctgcgtggtggtggatgtgtcccaggaagatcccgag gtgcagttcaattggtacgtggacggcgtggaagtgcacaacgcc aagaccaagcccagagaggaacagttcaacagcacctaccgggtg gtgtccgtgctgaccgtgctgcaccaggactggctgaacggcaaa gagtacaagtgcaaggtgtccaacaagggcctgcccagctccatc gagaaaaccatcagcaaggccaagggccagccccgcgagcctcaa gtgtgtaccctgccccctagccaggaagagatgaccaagaaccag gtgtccctgagctgtgccgtgaaaggcttctaccccagcgacatt gccgtggaatgggagagcaacggccagcccgagaacaactacaag accacccccccctgtgctggacagcgacggctcattcttcctggtg tccaagctgaccgtggacaagagccggtggcaggaaggcaacgtg ttcagctgctccgtgatgcacgaggccctgcacaaccactacacc cagaagtccctgtctctgtccctgggcaag	
Легкая цепь B	tacatccacgtgacccagagccccagcagcctgtccgtgtccatc ggcgacagagtgaccatcaactgccagacctctcagggcgtgggc agcgacctgcactggtatcagcacaagcctggcagagcccccaag ctgctgatccaccacacaagcagcgtggaagatggcgtgcccagc agattttccggcagcggcttccacaccagcttcaacctgaccatc agcgatctgcaggccgacgacattgccacctactattgtcaggtg ctgcagttcttcggcagaggcagcagactgcacatcaaggacaaa acccataccgacatcgtgatgacccagacccccctgagcctgagc gtgacacctggacagcctgccagcatcagctgcaagagcagccag agcctggtgcacaacaacgccaacacctacctgagctggtatctg cagaagcccggccagagcccccagtccctgatctacaaggtgtcc aacagattcagcggcgtgcccgacagattctccggcagcggctct ggcaccgacttcaccctgaagatcagccgggtggaagccgaggac gtgggcgtgtactattgtggccagggcacccagtacccccttcacc tttggcagcggcaccaaggtggaaatcaaggataagacccatacc cgtacggtggccgctcccagcgtgttcatcttcccacctagcgac gagcagctgaagtccggcacagcctctgtcgtgtgcctgctgaac aacttctacccccgcgaggccaaagtgcagtggaaggtggacaac gccctgcagagcggcaacagccaggaaagcgtgaccgagcaggac	**SEQ ID NO: 381**

	agcaaggactccacctacagcctgagcagcaccctgacactgagc aaggccgactacgagaagcacaaggtgtacgcctgcgaagtgacc caccagggcctgtctagccccgtgaccaagagcttcaaccggggc gagtgt	
Аминокислотные последовательности связывающего белка 42		
Тяжелая цепь A	Qvqlqesgpglvkpsqtlsltctvsgfslsdygvhwvrqppgkgl ewlgviwagggtnynpslksrktiskdtsknqvslklssvtaadt avyycardkgysyyysmdywgqgttvtvssastkgpsvfplapcs rstsestaalgclvkdyfpepvtvswnsgaltsgvhtfpavlqss glyslssvvtvpssslgtktytcnvdhkpsntkvdkrveskygpp cppcpapeflggpsvflfppkpkdtlmisrtpevtcvvvdvsqed pevqfnwyvdgvevhnaktkpreeqfnstyrvvsvltvlhqdwln gkeykckvsnkglpssiektiskakgqprepqvytlppcqeemtk nqvslwclvkgfypsdiavewesngqpennykttppvldsdgsff lyskltvdksrwqegnvfscsvmhealhnhytqkslslslgk	**SEQ ID NO: 382**
Легкая цепь A	Divltqspaslavspgqratitcrasesveyyvtslmqwyqqkpg qppkllifaasnvesgvparfsgsgsgtdftltinpveandvany ycqqsrkvpytfgqgtkleikrtvaapsvfifppsdeqlksgtas vvcllnnfypreakvqwkvdnalqsgnsqesvteqdskdstysls stltlskadyekhkvyacevthqglsspvtksfnrgec	**SEQ ID NO: 383**
Тяжелая цепь B	Rahlvqsgtamkkpgasvrvscqtsgytftahilfwfrqapgrgl ewvgwikpqygavnfgggfrdrvtltrdvyreiaymdirglkpdd tavyycardrsygdsswaldawgqgttvvvsasqvqlvesgggvv qpgrslrlscaasgftftkawmhwvrqapgkqlewvaqikdksns yatyyadsvkgrftisrddskntlylqmnslraedtavyycrgvy yalspfdywgqgtlvtvssrtastkgpsvfplapcsrstsestaa lgclvkdyfpepvtvswnsgaltsgvhtfpavlqssglyslssvv tvpssslgtktytcnvdhkpsntkvdkrveskygppcppcpapef lggpsvflfppkpkdtlmisrtpevtcvvvdvsqedpevqfnwyv dgvevhnaktkpreeqfnstyrvvsvltvlhqdwlngkeykckvs nkglpssiektiskakgqprepqvctlppsqeemtknqvslscav kgfypsdiavewesngqpennykttppvldsdgsfflvskltvdk srwqegnvfscsvmhealhnhytqkslslslgk	**SEQ ID NO: 384**
Легкая цепь B	Divmtqtplslsvtpgqpasisckssqslvhnnantylswylqkp gqspqsliykvsnrfsgvpdrfsgsgsgtdftlkisrveaedvgv	**SEQ ID NO: 385**

	yycgqgtqypftfgsgtkveikgqpkaapyihvtqspsslsvsig drvtincqtsqgvgsdlhwyqhkpgrapkllihhtssvedgvpsr fsgsgfhtsfnltisdlqaddiatyycqvlqffgrgsrlhiktkg psrtvaapsvfifppsdeqlksgtasvvcllnnfypreakvqwkv dnalqsgnsqesvteqdskdstyslsstltlskadyekhkvyace vthqglsspvtksfnrgec	
Нуклеотидные последовательности связывающего белка 42		
Тяжелая цепь A	caggtgcagctgcaggaatctggccctggcctcgtgaagcctagc cagaccctgagcctgacctgtaccgtgtccggcttcagcctgagc gactacggcgtgcactgggtgcgccagccacctggaaaaggcctg gaatggctgggcgtgatctgggctggcggaggcaccaactacaac cccagcctgaagtccagaaagaccatcagcaaggacaccagcaag aaccaggtgtccctgaagctgagcagcgtgacagccgccgatacc gccgtgtactactgcgccagagacaagggctacagctactactac agcatggactactggggccagggcaccaccgtgaccgtgtcatcc gcgtcgaccaagggcccctcggtgttcctctggccccttgcagc agaagcaccagcgaatctacagccgccctgggctgcctcgtgaag gactactttcccgagcccgtgaccgtgtcctggaactctggcgct ctgacaagcggcgtgcacacctttccagccgtgctccagagcagc ggcctgtactctctgagcagcgtcgtgacagtgcccagcagcagc ctgggcaccaagacctacacctgtaacgtggaccacaagcccagc aacaccaaggtggacaagcgggtggaatctaagtacggccctccc tgccctccttgcccagcccctgaatttctgggcggaccctccgtg ttcctgttcccccccaaagcccaaggacaccctgatgatcagccgg acccccgaagtgacctgcgtggtggtggatgtgtcccaggaagat cccgaggtgcagttcaattggtacgtggacggcgtggaagtgcac aacgccaagaccaagcccagagaggaacagttcaacagcacctac cgggtggtgtccgtgctgaccgtgctgcaccaggactggctgaac ggcaaagagtacaagtgcaaggtgtccaacaagggcctgcccagc tccatcgagaaaaccatcagcaaggccaagggccagccccgcgag cctcaagtgtataccctgccccccttgccaggaagagatgaccaag aaccaggtgtccctgtggtgtctcgtgaaaggcttctaccccagc gacattgccgtggaatgggagagcaacggccagcccgagaacaac tacaagaccacccccccctgtgctggacagcgacggctcattcttc ctgtactccaagctgaccgtggacaagagccggtggcaggaaggc	**SEQ ID NO: 386**

	aacgtgttcagctgctccgtgatgcacgaggccctgcacaaccac tacacccagaagtccctgtctctgtccctgggcaag	
Легкая цепь A	gacatcgtgctgacacagagccctgctagcctggccgtgtctcct ggacagagggccaccatcacctgtagagccagcgagagcgtggaa tattacgtgaccagcctgatgcagtggtatcagcagaagcccggc cagccccccaagctgctgattttcgccgccagcaacgtggaaagc ggcgtgccagccagattttccggcagcggctctggcaccgacttc accctgaccatcaaccccgtggaagccaacgacgtggccaactac tactgccagcagagccggaaggtgccctacacctttggccagggc accaagctggaaatcaagcgtacggtggccgctcccagcgtgttc atcttcccacctagcgacgagcagctgaagtccggcacagcctct gtcgtgtgcctgctgaacaacttctacccccgcgaggccaaggtg cagtggaaggtggacaatgccctgcagagcggcaacagccaggaa agcgtgaccgagcaggacagcaaggactccacctacagcctgagc agcaccctgaccctgagcaaggccgactacgagaagcacaaggtg tacgcctgcgaagtgacccaccagggcctgtctagccccgtgacc aagagcttcaaccggggcgagtgt	SEQ ID NO: 387
Тяжелая цепь B	agagcccacctggtgcagtctggcaccgccatgaagaaaccaggc gcctctgtgcgggtgtcctgtcagacaagcggctacaccttcacc gcccacatcctgttctggttccggcaggcccctggcagaggactg gaatgggtgggatggatcaagccccagtatggcgccgtgaacttc ggcggaggcttccgggatagagtgaccctgacccgggacgtgtac cgcgagatcgcctacatggacatccggggcctgaagcccgatgac accgccgtgtactactgcgccagagacagaagctacggcgacagc agctgggctctggatgcttggggccagggcacaaccgtggtggtg tctgcctctcaggtgcagctggtggaatctggcggcggagtggtg cagcctggcagaagcctgagactgagctgtgccgccagcggcttc accttcaccaaggcctggatgcactgggtgcgccaggcccctgga aagcagctggaatgggtggcccagatcaaggacaagagcaacagc tacgccacctactacgccgacagcgtgaagggccggttcaccatc agccgggacgacagcaagaacaccctgtacctgcagatgaacagc ctgcgggccgaggacaccgccgtgtactactgtcggggcgtgtac tatgccctgagccccttcgattactggggccagggaaccctcgtg accgtgtctagtcggaccgcttcgaccaagggcccatcggtgttc cctctggccccttgcagcagaagcaccagcgaatctacagccgcc	SEQ ID NO: 388

	ctgggctgcctcgtgaaggactactttcccgagcccgtgaccgtg tcctggaactctggcgctctgacaagcggcgtgcacacctttcca gccgtgctccagagcagcggcctgtactctctgagcagcgtcgtg acagtgcccagcagcagcctgggcaccaagacctacacctgtaac gtggaccacaagcccagcaacaccaaggtggacaagcgggtggaa tctaagtacggccctccctgccctccttgcccagcccctgaattt ctgggcggaccctccgtgttcctgttccccccaaagcccaaggac accctgatgatcagccggaccccgaagtgacctgcgtggtggtg gatgtgtcccaggaagatcccgaggtgcagttcaattggtacgtg gacggcgtggaagtgcacaacgccaagaccaagcccagagaggaa cagttcaacagcacctaccgggtggtgtccgtgctgaccgtgctg caccaggactggctgaacggcaaagagtacaagtgcaaggtgtcc aacaagggcctgcccagctccatcgagaaaaccatcagcaaggcc aagggccagccccgcgagcctcaagtgtgtaccctgccccctagc caggaagagatgaccaagaaccaggtgtccctgagctgtgccgtg aaaggcttctaccccagcgacattgccgtggaatgggagagcaac ggccagcccgagaacaactacaagaccacccccccctgtgctggac agcgacggctcattcttcctggtgtccaagctgaccgtggacaag agccggtggcaggaaggcaacgtgttcagctgctccgtgatgcac gaggccctgcacaaccactacacccagaagtccctgtctctgtcc ctgggcaag	
Легкая цепь B	gacatcgtgatgacccagacccccctgagcctgagcgtgacacct ggacagcctgccagcatcagctgcaagagcagccagagcctggtg cacaacaacgccaacacctacctgagctggtatctgcagaagccc ggccagagcccccagtccctgatctacaaggtgtccaacagattc agcggcgtgcccgacagattctccggcagcggctctggcaccgac ttcaccctgaagatcagccgggtggaagccgaggacgtgggcgtg tactattgtggccagggcacccagtacccccttcacctttggcagc ggcaccaaggtggaaatcaagggccagcccaaggccgccccctac atccacgtgacccagagccccagcagcctgtccgtgtccatcggc gacagagtgaccatcaactgccagacctctcagggcgtgggcagc gacctgcactggtatcagcacaagcctggcagagcccccaagctg ctgatccaccacacaagcagcgtggaagatggcgtgcccagcaga ttttccggcagcggcttccacaccagcttcaacctgaccatcagc gatctgcaggccgacgacattgccacctactattgtcaggtgctg	**SEQ ID NO: 389**

	cagttcttcggcagaggcagcagactgcacatcaagaccaagggc cccagccgtacggtggccgctcccagcgtgttcatcttcccacct agcgacgagcagctgaagtccggcacagcctctgtcgtgtgcctg ctgaacaacttctacccccgcgaggccaaagtgcagtggaaggtg gacaacgccctgcagagcggcaacagccaggaaagcgtgaccgag caggacagcaaggactccacctacagcctgagcagcaccctgaca ctgagcaaggccgactacgagaagcacaaggtgtacgcctgcgaa gtgacccaccagggcctgtctagccccgtgaccaagagcttcaac cggggcgagtgt	
Аминокислотные последовательности связывающего белка 43		
Тяжелая цепь A	Qvqlqesgpglvkpsqtlsltctvsgfslsdygvhwvrqppgkgl ewlgviwagggtnynpslksrktiskdtsknqvslklssvtaadt avyycardkgysyyysmdywgqgttvtvssastkgpsvfplapcs rstsestaalgclvkdyfpepvtvswnsgaltsgvhtfpavlqss glyslssvvtvpssslgtktytcnvdhkpsntkvdkrveskygpp cppcpapeflggpsvflfppkpkdtlmisrtpevtcvvvdvsqed pevqfnwyvdgvevhnaktkpreeqfnstyrvvsvltvlhqdwln gkeykckvsnkglpssiektiskakgqprepqvytlppcqeemtk nqvslwclvkgfypsdiavewesngqpennykttppvldsdgsff lyskltvdksrwqegnvfscsvmhealhnhytqkslslslgk	**SEQ ID NO: 390**
Легкая цепь A	Divltqspaslavspgqratitcrasesveyyvtslmqwyqqkpg qppkllifaasnvesgvparfsgsgsgtdftltinpveandvany ycqqsrkvpytfgqgtkleikrtvaapsvfifppsdeqlksgtas vvcllnnfypreakvqwkvdnalqsgnsqesvteqdskdstysls stltlskadyekhkvyacevthqglsspvtksfnrgec	**SEQ ID NO:391**
Тяжелая цепь B	Rahlvqsgtamkkpgasvrvscqtsgytftahilfwfrqapgrgl ewvgwikpqygavnfgggfrdrvtltrdvyreiaymdirglkpdd tavyycardrsygdsswaldawgqgttvvvsadkthtqvqlvesg ggvvqpgrslrlscaasgftftkawmhwvrqapgkqlewvaqikd ksnsyatyyadsvkgrftisrddskntlylqmnslraedtavyyc rgvyyalspfdywgqgtlvtvssdkthtastkgpsvfplapcsrs tsestaalgclvkdyfpepvtvswnsgaltsgvhtfpavlqssgl yslssvvtvpssslgtktytcnvdhkpsntkvdkrveskygppcp pcpapeflggpsvflfppkpkdtlmisrtpevtcvvvdvsqedpe vqfnwyvdgvevhnaktkpreeqfnstyrvvsvltvlhqdwlngk	**SEQ ID NO: 392**

	eykckvsnkglpssiektiskakgqprepqvctlppsqeemtknq vslscavkgfypsdiavewesngqpennykttppvldsdgsfflv skltvdksrwqegnvfscsvmhealhnhytqkslslslgk	
Легкая цепь B	Divmtqtplslsvtpgqpasisckssqslvhnnantylswylqkp gqspqsliykvsnrfsgvpdrfsgsgsgtdftlkisrveaedvgv yycgqgtqypftfgsgtkveikdkthtyihvtqspsslsvsigdr vtincqtsqgvgsdlhwyqhkpgrapkllihhtssvedgvpsrfs gsgfhtsfnltisdlqaddiatyycqvlqffgrgsrlhikdktht rtvaapsvfifppsdeqlksgtasvvcllnnfypreakvqwkvdn alqsgnsqesvteqdskdstyslsstltlskadyekhkvyacevt hqglsspvtksfnrgec	**SEQ ID NO: 393**
Нуклеотидные последовательности связывающего белка 43		
Тяжелая цепь A	caggtgcagctgcaggaatctggccctggcctcgtgaagcctagc cagaccctgagcctgacctgtaccgtgtccggcttcagcctgagc gactacggcgtgcactgggtgcgccagccacctggaaaaggcctg gaatggctgggcgtgatctgggctggcggaggcaccaactacaac cccagcctgaagtccagaaagaccatcagcaaggacaccagcaag aaccaggtgtccctgaagctgagcagcgtgacagccgccgatacc gccgtgtactactgcgccagagacaagggctacagctactactac agcatggactactggggccagggcaccaccgtgaccgtgtcatcc gcgtcgaccaagggcccctcggtgttcctctggccccttgcagc agaagcaccagcgaatctacagccgccctgggctgcctcgtgaag gactactttcccgagcccgtgaccgtgtcctggaactctggcgct ctgacaagcggcgtgcacacctttccagccgtgctccagagcagc ggcctgtactctctgagcagcgtcgtgacagtgcccagcagcagc ctgggcaccaagacctacacctgtaacgtggaccacaagcccagc aacaccaaggtggacaagcgggtggaatctaagtacggccctccc tgccctccttgcccagcccctgaatttctgggcggaccctccgtg ttcctgttcccccccaaagcccaaggacaccctgatgatcagccgg acccccgaagtgacctgcgtggtggtggatgtgtcccaggaagat cccgaggtgcagttcaattggtacgtggacggcgtggaagtgcac aacgccaagaccaagcccagagaggaacagttcaacagcacctac cgggtggtgtccgtgctgaccgtgctgcaccaggactggctgaac ggcaaagagtacaagtgcaaggtgtccaacaagggcctgcccagc tccatcgagaaaaccatcagcaaggccaagggccagccccgcgag	**SEQ ID NO: 394**

	cctcaagtgtataccctgccccttgccaggaagagatgaccaag aaccaggtgtccctgtggtgtctcgtgaaaggcttctaccccagc gacattgccgtggaatgggagagcaacggccagcccgagaacaac tacaagaccacccccctgtgctggacagcgacggctcattcttc ctgtactccaagctgaccgtggacaagagccggtggcaggaaggc aacgtgttcagctgctccgtgatgcacgaggccctgcacaaccac tacacccagaagtccctgtctctgtccctgggcaag	
Легкая цепь A	gacatcgtgctgacacagagccctgctagcctggccgtgtctcct ggacagagggccaccatcacctgtagagccagcgagagcgtggaa tattacgtgaccagcctgatgcagtggtatcagcagaagcccggc cagccccccaagctgctgattttcgccgccagcaacgtggaaagc ggcgtgccagccagattttccggcagcggctctggcaccgacttc accctgaccatcaaccccgtggaagccaacgacgtggccaactac tactgccagcagagccggaaggtgccctacacctttggccagggc accaagctggaaatcaagcgtacggtggccgctcccagcgtgttc atcttcccacctagcgacgagcagctgaagtccggcacagcctct gtcgtgtgcctgctgaacaacttctacccccgcgaggccaaggtg cagtggaaggtggacaatgccctgcagagcggcaacagccaggaa agcgtgaccgagcaggacagcaaggactccacctacagcctgagc agcaccctgaccctgagcaaggccgactacgagaagcacaaggtg tacgcctgcgaagtgacccaccagggcctgtctagccccgtgacc aagagcttcaaccggggcgagtgt	**SEQ ID NO: 395**
Тяжелая цепь B	agagcccacctggtgcagtctggcaccgccatgaagaaaccaggc gcctctgtgcgggtgtcctgtcagacaagcggctacaccttcacc gcccacatcctgttctggttccggcaggcccctggcagaggactg gaatgggtgggatggatcaagccccagtatggcgccgtgaacttc ggcggaggcttccgggatagagtgaccctgacccgggacgtgtac cgcgagatcgcctacatggacatccggggcctgaagcccgatgac accgccgtgtactactgcgccagagacagaagctacggcgacagc agctgggctctggatgcttggggccagggcacaaccgtggtggtg tctgccgacaaaacccatacccaggtgcagctggtggaatctggc ggcggagtggtgcagcctggcagaagcctgagactgagctgtgcc gccagcggcttcaccttcaccaaggcctggatgcactgggtgcgc caggcccctggaaagcagctggaatgggtggcccagatcaaggac aagagcaacagctacgccacctactacgccgacagcgtgaagggc	**SEQ ID NO: 396**

	cggttcaccatcagccgggacgacagcaagaacaccctgtacctg cagatgaacagcctgcgggccgaggacaccgccgtgtactactgt cggggcgtgtactatgccctgagccccttcgattactggggccag ggaaccctcgtgaccgtgtctagtgataagacccacaccgcttcg accaagggcccatcggtgttcctctggccccttgcagcagaagc accagcgaatctacagccgccctgggctgcctcgtgaaggactac tttcccgagcccgtgaccgtgtcctggaactctggcgctctgaca agcggcgtgcacacctttccagccgtgctccagagcagcggcctg tactctctgagcagcgtcgtgacagtgcccagcagcagcctgggc accaagacctacacctgtaacgtggaccacaagcccagcaacacc aaggtggacaagcgggtggaatctaagtacggccctccctgccct ccttgcccagcccctgaatttctgggcggaccctccgtgttcctg ttcccccaaagcccaaggacaccctgatgatcagccggacccccc gaagtgacctgcgtggtggtggatgtgtcccaggaagatcccgag gtgcagttcaattggtacgtggacggcgtggaagtgcacaacgcc aagaccaagcccagagaggaacagttcaacagcacctaccgggtg gtgtccgtgctgaccgtgctgcaccaggactggctgaacggcaaa gagtacaagtgcaaggtgtccaacaagggcctgcccagctccatc gagaaaaccatcagcaaggccaagggccagccccgcgagcctcaa gtgtgtaccctgccccctagccaggaagagatgaccaagaaccag gtgtccctgagctgtgccgtgaaaggcttctaccccagcgacatt gccgtggaatgggagagcaacggccagcccgagaacaactacaag accacccccccctgtgctggacagcgacggctcattcttcctggtg tccaagctgaccgtggacaagagccggtggcaggaaggcaacgtg ttcagctgctccgtgatgcacgaggccctgcacaaccactacacc cagaagtccctgtctctgtccctgggcaag	
Легкая цепь B	gacatcgtgatgacccagacccccctgagcctgagcgtgacacct ggacagcctgccagcatcagctgcaagagcagccagagcctggtg cacaacaacgccaacacctacctgagctggtatctgcagaagccc ggccagagcccccagtccctgatctacaaggtgtccaacagattc agcggcgtgcccgacagattctccggcagcggctctggcaccgac ttcaccctgaagatcagccgggtggaagccgaggacgtgggcgtg tactattgtggccagggcacccagtacccccttcacctttggcagc ggcaccaaggtggaaatcaaggacaaaacccatacctacatccac gtgacccagagccccagcagcctgtccgtgtccatcggcgacaga	**SEQ ID NO: 397**

	gtgaccatcaactgccagacctctcagggcgtgggcagcgacctg cactggtatcagcacaagcctggcagagcccccaagctgctgatc caccacacaagcagcgtggaagatggcgtgcccagcagattttcc ggcagcggcttccacaccagcttcaacctgaccatcagcgatctg caggccgacgacattgccacctactattgtcaggtgctgcagttc ttcggcagaggcagcagactgcacatcaaggataagacccatacc cgtacggtggccgctcccagcgtgttcatcttcccacctagcgac gagcagctgaagtccggcacagcctctgtcgtgtgcctgctgaac aacttctacccccgcgaggccaaagtgcagtggaaggtggacaac gccctgcagagcggcaacagccaggaaagcgtgaccgagcaggac agcaaggactccacctacagcctgagcagcaccctgacactgagc aaggccgactacgagaagcacaaggtgtacgcctgcgaagtgacc caccagggcctgtctagccccgtgaccaagagcttcaaccggggc gagtgt	
Аминокислотные последовательности связывающего белка 44		
Тяжелая цепь A	Qvqlqesgpglvkpsqtlsltctvsgfslsdygvhwvrqppgkgl ewlgviwagggtnynpslksrktiskdtsknqvslklssvtaadt avyycardkgysyyysmdywgqgttvtvssastkgpsvfplapcs rstsestaalgclvkdyfpepvtvswnsgaltsgvhtfpavlqss glyslssvvtvpssslgtktytcnvdhkpsntkvdkrveskygpp cppcpapeflggpsvflfppkpkdtlmisrtpevtcvvvdvsqed pevqfnwyvdgvevhnaktkpreeqfnstyrvvsvltvlhqdwln gkeykckvsnkglpssiektiskakgqprepqvytlppcqeemtk nqvslwclvkgfypsdiavewesngqpennykttppvldsdgsff lyskltvdksrwqegnvfscsvmhealhnhytqkslslslgk	**SEQ ID NO: 398**
Легкая цепь A	Divltqspaslavspgqratitcrasesveyyvtslmqwyqqkpg qppkllifaasnvesgvparfsgsgsgtdftltinpveandvany ycqqsrkvpytfgqgtkleikrtvaapsvfifppsdeqlksgtas vvcllnnfypreakvqwkvdnalqsgnsqesvteqdskdstysls stltlskadyekhkvyacevthqglsspvtksfnrgec	**SEQ ID NO: 399**
Тяжелая цепь B	Qvqlvesgggvvqpgrslrlscaasgftftkawmhwvrqapgkql ewvaqikdksnsyatyyadsvkgrftisrddskntlylqmnslra edtavyycrgvyyalspfdywgqgtlvtvsssrahlvqsgtamkk pgasvrvscqtsgytftahilfwfrqapgrglewvgwikpqygav nfgggfrdrvtltrdvyreiaymdirglkpddtavyycardrsyg	**SEQ ID NO: 400**

	dsswaldawgqgttvvvsartastkgpsvfplapcsrstsestaa lgclvkdyfpepvtvswnsgaltsgvhtfpavlqssglyslssvv tvpssslgtktytcnvdhkpsntkvdkrveskygppcppcpapef lggpsvflfppkpkdtlmisrtpevtcvvvdvsqedpevqfnwyv dgvevhnaktkpreeqfnstyrvvsvltvlhqdwlngkeykckvs nkglpssiektiskakgqprepqvctlppsqeemtknqvslscav kgfypsdiavewesngqpennykttppvldsdgsfflvskltvdk srwqegnvfscsvmhealhnhytqkslslslgk	
Легкая цепь B	Yihvtqspsslsvsigdrvtincqtsqgvgsdlhwyqhkpgrapk llihhtssvedgvpsrfsgsgfhtsfnltisdlqaddiatyycqv lqffgrgsrlhikgqpkaapdivmtqtplslsvtpgqpasiscks sqslvhnnantylswylqkpgqspqsliykvsnrfsgvpdrfsgs gsgtdftlkisrveaedvgvyycgqgtqypftfgsgtkveiktkg psrtvaapsvfifppsdeqlksgtasvvcllnnfypreakvqwkv dnalqsgnsqesvteqdskdstyslsstltlskadyekhkvyace vthqglsspvtksfnrgec	**SEQ ID NO: 401**
Нуклеотидные последовательности связывающего белка 44		
Тяжелая цепь A	caggtgcagctgcaggaatctggccctggcctcgtgaagcctagc cagaccctgagcctgacctgtaccgtgtccggcttcagcctgagc gactacggcgtgcactgggtgcgccagccacctggaaaaggcctg gaatggctgggcgtgatctgggctggcggaggcaccaactacaac cccagcctgaagtccagaaagaccatcagcaaggacaccagcaag aaccaggtgtccctgaagctgagcagcgtgacagccgccgatacc gccgtgtactactgcgccagagacaagggctacagctactactac agcatggactactggggccagggcaccaccgtgaccgtgtcatcc gcgtcgaccaagggcccctcggtgttccctctggccccttgcagc agaagcaccagcgaatctacagccgccctgggctgcctcgtgaag gactactttcccgagcccgtgaccgtgtcctggaactctggcgct ctgacaagcggcgtgcacacctttccagccgtgctccagagcagc ggcctgtactctctgagcagcgtcgtgacagtgcccagcagcagc ctgggcaccaagacctacacctgtaacgtggaccacaagcccagc aacaccaaggtggacaagcgggtggaatctaagtacggccctccc tgccctccttgcccagcccctgaatttctgggcggaccctccgtg ttcctgttcccccccaaagcccaaggacaccctgatgatcagccgg acccccgaagtgacctgcgtggtggtggatgtgtcccaggaagat	**SEQ ID NO: 402**

	cccgaggtgcagttcaattggtacgtggacggcgtggaagtgcac aacgccaagaccaagcccagagaggaacagttcaacagcacctac cgggtggtgtccgtgctgaccgtgctgcaccaggactggctgaac ggcaaagagtacaagtgcaaggtgtccaacaagggcctgcccagc tccatcgagaaaaccatcagcaaggccaagggccagccccgcgag cctcaagtgtataccctgccccccttgccaggaagagatgaccaag aaccaggtgtccctgtggtgtctcgtgaaaggcttctaccccagc gacattgccgtggaatgggagagcaacggccagcccgagaacaac tacaagaccacccccccctgtgctggacagcgacggctcattcttc ctgtactccaagctgaccgtggacaagagccggtggcaggaaggc aacgtgttcagctgctccgtgatgcacgaggccctgcacaaccac tacacccagaagtccctgtctctgtccctgggcaag	
Легкая цепь A	gacatcgtgctgacacagagccctgctagcctggccgtgtctcct ggacagagggccaccatcacctgtagagccagcgagagcgtggaa tattacgtgaccagcctgatgcagtggtatcagcagaagcccggc cagccccccaagctgctgattttcgccgccagcaacgtggaaagc ggcgtgccagccagattttccggcagcggctctggcaccgacttc accctgaccatcaaccccgtggaagccaacgacgtggccaactac tactgccagcagagccggaaggtgccctacacctttggccagggc accaagctggaaatcaagcgtacggtggccgctcccagcgtgttc atcttcccacctagcgacgagcagctgaagtccggcacagcctct gtcgtgtgcctgctgaacaacttctaccccgcgaggccaaggtg cagtggaaggtggacaatgccctgcagagcggcaacagccaggaa agcgtgaccgagcaggacagcaaggactccacctacagcctgagc agcaccctgaccctgagcaaggccgactacgagaagcacaaggtg tacgcctgcgaagtgacccaccagggcctgtctagccccgtgacc aagagcttcaaccggggcgagtgt	SEQ ID NO: 403
Тяжелая цепь B	caggtgcagctggtggaatctggcggcggagtggtgcagcctggc agaagcctgagactgagctgtgccgccagcggcttcaccttcacc aaggcctggatgcactgggtgcgccaggcccctggaaagcagctg gaatgggtggcccagatcaaggacaagagcaacagctacgccacc tactacgccgacagcgtgaagggccggttcaccatcagccgggac gacagcaagaacaccctgtacctgcagatgaacagcctgcgggcc gaggacaccgccgtgtactactgtcggggcgtgtactatgccctg	SEQ ID NO: 404

	agcccctttcgattactggggccagggaaccctcgtgaccgtgtct agtagcagagcccacctggtgcagtctggcaccgccatgaagaaa ccaggcgcctctgtgcgggtgtcctgtcagacaagcggctacacc ttcaccgcccacatcctgttctggttccggcaggcccctggcaga ggactggaatgggtgggatggatcaagccccagtatggcgccgtg aacttcggcggaggcttccgggatagagtgaccctgacccgggac gtgtaccgcgagatcgcctacatggacatccggggcctgaagccc gatgacaccgccgtgtactactgcgccagagacagaagctacggc gacagcagctgggctctggatgcttggggccagggcacaaccgtg gtggtgtctgcccggaccgccagcacaaagggcccatcggtgttc cctctggccccttgcagcagaagcaccagcgaatctacagccgcc ctgggctgcctcgtgaaggactactttcccgagcccgtgaccgtg tcctggaactctggcgctctgacaagcggcgtgcacacctttcca gccgtgctccagagcagcggcctgtactctctgagcagcgtcgtg acagtgcccagcagcagcctgggcaccaagacctacacctgtaac gtggaccacaagcccagcaacaccaaggtggacaagcgggtggaa tctaagtacggccctccctgccctccttgcccagcccctgaattt ctgggcggaccctccgtgttcctgttccccccaaagcccaaggac accctgatgatcagccggaccccccgaagtgacctgcgtggtggtg gatgtgtcccaggaagatcccgaggtgcagttcaattggtacgtg gacggcgtggaagtgcacaacgccaagaccaagcccagagaggaa cagttcaacagcacctaccgggtggtgtccgtgctgaccgtgctg caccaggactggctgaacggcaaagagtacaagtgcaaggtgtcc aacaagggcctgcccagctccatcgagaaaaccatcagcaaggcc aagggccagccccgcgagcctcaagtgtgtaccctgccccctagc caggaagagatgaccaagaaccaggtgtccctgagctgtgccgtg aaaggcttctaccccagcgacattgccgtggaatgggagagcaac ggccagcccgagaacaactacaagaccacccccccctgtgctggac agcgacggctcattcttcctggtgtccaagctgaccgtggacaag agccggtggcaggaaggcaacgtgttcagctgctccgtgatgcac gaggccctgcacaaccactacacccagaagtccctgtctctgtcc ctgggcaag	
Легкая цепь B	tacatccacgtgacccagagccccagcagcctgtccgtgtccatc ggcgacagagtgaccatcaactgccagacctctcagggcgtgggc agcgacctgcactggtatcagcacaagcctggcagagcccccaag	**SEQ ID NO: 405**

	ctgctgatccaccacacaagcagcgtggaagatggcgtgcccagc agattttccggcagcggcttccacaccagcttcaacctgaccatc agcgatctgcaggccgacgacattgccacctactattgtcaggtg ctgcagttcttcggcagaggcagcagactgcacatcaagggccag cccaaggccgcccccgacatcgtgatgacccagacccccctgagc ctgagcgtgacacctggacagcctgccagcatcagctgcaagagc agccagagcctggtgcacaacaacgccaacacctacctgagctgg tatctgcagaagcccggccagagcccccagtccctgatctacaag gtgtccaacagattcagcggcgtgcccgacagattctccggcagc ggctctggcaccgacttcaccctgaagatcagccgggtggaagcc gaggacgtgggcgtgtactattgtggccagggcacccagtacccc ttcacctttggcagcggcaccaaggtggaaatcaagaccaagggc cccagccgtacggtggccgctcccagcgtgttcatcttcccacct agcgacgagcagctgaagtccggcacagcctctgtcgtgtgcctg ctgaacaacttctacccccgcgaggccaaagtgcagtggaaggtg gacaacgccctgcagagcggcaacagccaggaaagcgtgaccgag caggacagcaaggactccacctacagcctgagcagcaccctgaca ctgagcaaggccgactacgagaagcacaaggtgtacgcctgcgaa gtgacccaccagggcctgtctagccccgtgaccaagagcttcaac cggggcgagtgt	
Аминокислотные последовательности связывающего белка 45		
Тяжелая цепь A	Qvqlqesgpglvkpsqtlsltctvsgfslsdygvhwvrqppgkgl ewlgviwagggtnynpslksrktiskdtsknqvslklssvtaadt avyycardkgysyyysmdywgqgttvtvssastkgpsvfplapcs rstsestaalgclvkdyfpepvtvswnsgaltsgvhtfpavlqss glyslssvvtvpssslgtktytcnvdhkpsntkvdkrveskygpp cppcpapeflggpsvflfppkpkdtlmisrtpevtcvvvdvsqed pevqfnwyvdgvevhnaktkpreeqfnstyrvvsvltvlhqdwln gkeykckvsnkglpssiektiskakgqprepqvytlppcqeemtk nqvslwclvkgfypsdiavewesngqpennykttppvldsdgsff lyskltvdksrwqegnvfscsvmhealhnhytqkslslslgk	**SEQ ID NO: 406**
Легкая цепь A	Divltqspaslavspgqratitcrasesveyyvtslmqwyqqkpg qppkllifaasnvesgvparfsgsgsgtdftltinpveandvany ycqqsrkvpytfgqgtkleikrtvaapsvfifppsdeqlksgtas vvcllnnfypreakvqwkvdnalqsgnsqesvteqdskdstysls	**SEQ ID NO: 407**

	stltlskadyekhkvyacevthqglsspvtksfnrgec	
Тяжелая цепь B	qvqlvesgggvvqpgrslrlscaasgftftkawmhwvrqapgkql ewvaqikdksnsyatyyadsvkgrftisrddskntlylqmnslra edtavyycrgvyyalspfdywgqgtlvtvssdkthtrahlvqsgt amkkpgasvrvscqtsgytftahilfwfrqapgrglewvgwikpq ygavnfgggfrdrvtltrdvyreiaymdirglkpddtavyycard rsygdsswaldawgqgttvvvsadkthtastkgpsvfplapcsrs tsestaalgclvkdyfpepvtvswnsgaltsgvhtfpavlqssgl yslssvvtvpssslgtktytcnvdhkpsntkvdkrveskygppcp pcpapeflggpsvflfppkpkdtlmisrtpevtcvvvdvsqedpe vqfnwyvdgvevhnaktkpreeqfnstyrvvsvltvlhqdwlngk eykckvsnkglpssiektiskakgqprepqvctlppsqeemtknq vslscavkgfypsdiavewesngqpennykttppvldsdgsfflv skltvdksrwqegnvfscsvmhealhnhytqkslslslgk	**SEQ ID NO: 408**
Легкая цепь B	Yihvtqspsslsvsigdrvtincqtsqgvgsdlhwyqhkpgrapk llihhtssvedgvpsrfsgsgfhtsfnltisdlqaddiatyycqv lqffgrgsrlhikdkthtdivmtqtplslsvtpgqpasisckssq slvhnnantylswylqkpgqspqsliykvsnrfsgvpdrfsgsgs gtdftlkisrveaedvgvyycgqgtqypftfgsgtkveikdktht rtvaapsvfifppsdeqlksgtasvvcllnnfypreakvqwkvdn alqsgnsqesvteqdskdstyslsstltlskadyekhkvyacevt hqglsspvtksfnrgec	**SEQ ID NO: 409**
Нуклеотидные последовательности связывающего белка 45		
Тяжелая цепь A	caggtgcagctgcaggaatctggccctggcctcgtgaagcctagc cagaccctgagcctgacctgtaccgtgtccggcttcagcctgagc gactacggcgtgcactgggtgcgccagccacctggaaaaggcctg gaatggctgggcgtgatctgggctggcggaggcaccaactacaac cccagcctgaagtccagaaagaccatcagcaaggacaccagcaag aaccaggtgtccctgaagctgagcagcgtgacagccgccgatacc gccgtgtactactgcgccagagacaagggctacagctactactac agcatggactactggggccagggcaccaccgtgaccgtgtcatcc gcgtcgaccaagggcccctcggtgttccctctggcccccttgcagc agaagcaccagcgaatctacagccgccctgggctgcctcgtgaag gactactttcccgagcccgtgaccgtgtcctggaactctggcgct ctgacaagcggcgtgcacacctttccagccgtgctccagagcagc	**SEQ ID NO: 410**

	ggcctgtactctctgagcagcgtcgtgacagtgcccagcagcagc ctgggcaccaagacctacacctgtaacgtggaccacaagcccagc aacaccaaggtggacaagcgggtggaatctaagtacggccctccc tgccctccttgcccagcccctgaatttctgggcggaccctccgtg ttcctgttcccccccaaagcccaaggacaccctgatgatcagccgg acccccgaagtgacctgcgtggtggtggatgtgtcccaggaagat cccgaggtgcagttcaattggtacgtggacggcgtggaagtgcac aacgccaagaccaagcccagagaggaacagttcaacagcacctac cgggtggtgtccgtgctgaccgtgctgcaccaggactggctgaac ggcaaagagtacaagtgcaaggtgtccaacaagggcctgcccagc tccatcgagaaaaccatcagcaaggccaagggccagccccgcgag cctcaagtgtataccctgccccccttgccaggaagagatgaccaag aaccaggtgtccctgtggtgtctcgtgaaaggcttctaccccagc gacattgccgtggaatgggagagcaacggccagcccgagaacaac tacaagaccacccccccctgtgctggacagcgacggctcattcttc ctgtactccaagctgaccgtggacaagagccggtggcaggaaggc aacgtgttcagctgctccgtgatgcacgaggccctgcacaaccac tacacccagaagtccctgtctctgtccctgggcaag	
Легкая цепь A	gacatcgtgctgacacagagccctgctagcctggccgtgtctcct ggacagagggccaccatcacctgtagagccagcgagagcgtggaa tattacgtgaccagcctgatgcagtggtatcagcagaagcccggc cagccccccaagctgctgattttcgccgccagcaacgtggaaagc ggcgtgccagccagattttccggcagcggctctggcaccgacttc accctgaccatcaaccccgtggaagccaacgacgtggccaactac tactgccagcagagccggaaggtgccctacacctttggccagggc accaagctggaaatcaagcgtacggtggccgctcccagcgtgttc atcttcccacctagcgacgagcagctgaagtccggcacagcctct gtcgtgtgcctgctgaacaacttctacccccgcgaggccaaggtg cagtggaaggtggacaatgccctgcagagcggcaacagccaggaa agcgtgaccgagcaggacagcaaggactccacctacagcctgagc agcaccctgaccctgagcaaggccgactacgagaagcacaaggtg tacgcctgcgaagtgacccaccagggcctgtctagccccgtgacc aagagcttcaaccggggcgagtgt	**SEQ ID NO: 411**
Тяжелая цепь B	caggtgcagctggtggaatctggcggcggagtggtgcagcctggc agaagcctgagactgagctgtgccgccagcggcttcaccttcacc	**SEQ ID NO: 412**

aaggcctggatgcactgggtgcgccaggcccctggaaagcagctg
gaatgggtggcccagatcaaggacaagagcaacagctacgccacc
tactacgccgacagcgtgaagggccggttcaccatcagccgggac
gacagcaagaacaccctgtacctgcagatgaacagcctgcgggcc
gaggacaccgccgtgtactactgtcggggcgtgtactatgccctg
agcccccttcgattactggggccagggaaccctcgtgaccgtgtct
agtgacaaaacccataccagagcccacctggtgcagtctggcacc
gccatgaagaaaccaggcgcctctgtgcgggtgtcctgtcagaca
agcggctacaccttcaccgcccacatcctgttctggttccggcag
gcccctggcagaggactggaatgggtgggatggatcaagccccag
tatggcgccgtgaacttcggcggaggcttccgggatagagtgacc
ctgacccgggacgtgtaccgcgagatcgcctacatggacatccgg
ggcctgaagcccgatgacaccgccgtgtactactgcgccagagac
agaagctacggcgacagcagctgggctctggatgcttggggccag
ggcacaaccgtggtggtgtctgccgataagacccacaccgccagc
acaaagggcccatcggtgttccctctggccccttgcagcagaagc
accagcgaatctacagccgccctgggctgcctcgtgaaggactac
tttcccgagcccgtgaccgtgtcctggaactctggcgctctgaca
agcggcgtgcacacctttccagccgtgctccagagcagcggcctg
tactctctgagcagcgtcgtgacagtgcccagcagcagcctgggc
accaagacctacacctgtaacgtggaccacaagcccagcaacacc
aaggtggacaagcgggtggaatctaagtacggccctccctgccct
ccttgcccagcccctgaatttctgggcggaccctccgtgttcctg
ttcccccaaagcccaaggacaccctgatgatcagccggacccccc
gaagtgacctgcgtggtggtggatgtgtcccaggaagatcccgag
gtgcagttcaattggtacgtggacggcgtggaagtgcacaacgcc
aagaccaagcccagagaggaacagttcaacagcacctaccgggtg
gtgtccgtgctgaccgtgctgcaccaggactggctgaacggcaaa
gagtacaagtgcaaggtgtccaacaagggcctgcccagctccatc
gagaaaaccatcagcaaggccaagggccagccccgcgagcctcaa
gtgtgtaccctgccccctagccaggaagagatgaccaagaaccag
gtgtccctgagctgtgccgtgaaaggcttctaccccagcgacatt
gccgtggaatgggagagcaacggccagcccgagaacaactacaag
accacccccccctgtgctggacagcgacggctcattcttcctggtg
tccaagctgaccgtggacaagagccggtggcaggaaggcaacgtg

	ttcagctgctccgtgatgcacgaggccctgcacaaccactacacc cagaagtccctgtctctgtccctgggcaag	
Легкая цепь B	tacatccacgtgacccagagccccagcagcctgtccgtgtccatc ggcgacagagtgaccatcaactgccagacctctcagggcgtgggc agcgacctgcactggtatcagcacaagcctggcagagcccccaag ctgctgatccaccacacaagcagcgtggaagatggcgtgcccagc agattttccggcagcggcttccacaccagcttcaacctgaccatc agcgatctgcaggccgacgacattgccacctactattgtcaggtg ctgcagttcttcggcagaggcagcagactgcacatcaaggacaaa acccataccgacatcgtgatgacccagacccccctgagcctgagc gtgacacctggacagcctgccagcatcagctgcaagagcagccag agcctggtgcacaacaacgccaacacctacctgagctggtatctg cagaagcccggccagagcccccagtccctgatctacaaggtgtcc aacagattcagcggcgtgcccgacagattctccggcagcggctct ggcaccgacttcaccctgaagatcagccgggtggaagccgaggac gtgggcgtgtactattgtggccagggcacccagtacccccttcacc tttggcagcggcaccaaggtggaaatcaaggataagacccatacc cgtacggtggccgctcccagcgtgttcatcttcccacctagcgac gagcagctgaagtccggcacagcctctgtcgtgtgcctgctgaac aacttctacccccgcgaggccaaagtgcagtggaaggtggacaac gccctgcagagcggcaacagccaggaaagcgtgaccgagcaggac agcaaggactccacctacagcctgagcagcaccctgacactgagc aaggccgactacgagaagcacaaggtgtacgcctgcgaagtgacc caccagggcctgtctagccccgtgaccaagagcttcaaccggggc gagtgt	**SEQ ID NO: 413**
Аминокислотные последовательности связывающего белка 46		
Тяжелая цепь A	Qvqlvqsgaevvkpgasvkvsckasgytftsyyihwvrqapgqgl ewigsiypgnvntnyaqkfqgratltvdtsistaymelsrlrsdd tavyyctrshygldwnfdvwgkgttvtvssastkgpsvfplapcs rstsestaalgclvkdyfpepvtvswnsgaltsgvhtfpavlqss glyslssvvtvpssslgtktytcnvdhkpsntkvdkrveskygpp cppcpapeflggpsvflfppkpkdtlmisrtpevtcvvvdvsqed pevqfnwyvdgvevhnaktkpreeqfnstyrvvsvltvlhqdwln gkeykckvsnkglpssiektiskakgqprepqvytlppcqeemtk nqvslwclvkgfypsdiavewesngqpennykttppvldsdgsff	**SEQ ID NO: 414**

	lyskltvdksrwqegnvfscsvmhealhnhytqkslslslgk	
Легкая цепь A	Diqmtqspsslsasvgdrvtitcqasqniyvwlnwyqqkpgkapk lliykasnlhtgvpsrfsgsgsgtdftltisslqpediatyycqq gqtypytfgqgtkleikrtvaapsvfifppsdeqlksgtasvvcl lnnfypreakvqwkvdnalqsgnsqesvteqdskdstyslsstlt lskadyekhkvyacevthqglsspvtksfnrgec	SEQ ID NO: 415
Тяжелая цепь B	Qvhltqsgpevrkpgtsvkvsckapgntlktydlhwvrsvpgqgl qwmgwishegdkkviverfkakvtidwdrstntaylqlsgltsgd tavyycakgskhrlrdyalydddgalnwavdvdylsnlefwgqgt avtvsssqvqlvesgggvvqpgrslrlscaasgftftkawmhwvr qapgkqlewvaqikdksnsyatyyadsvkgrftisrddskntlyl qmnslraedtavyycrgvyyalspfdywgqgtlvtvssrtastkg psvfplapcsrstsestaalgclvkdyfpepvtvswnsgaltsgv htfpavlqssglyslssvvtvpssslgtktytcnvdhkpsntkvd krveskygppcppcpapeflggpsvflfppkpkdtlmisrtpevt cvvvdvsqedpevqfnwyvdgvevhnaktkpreeqfnstyrvvsv ltvlhqdwlngkeykckvsnkglpssiektiskakgqprepqvct lppsqeemtknqvslscavkgfypsdiavewesngqpennykttp pvldsdgsfflvskltvdksrwqegnvfscsvmhealhnhytqks lslslgk	SEQ ID NO: 416
Легкая цепь B	Divmtqtplslsvtpgqpasisckssqslvhnnantylswylqkp gqspqsliykvsnrfsgvpdrfsgsgsgtdftlkisrveaedvgv yycgqgtqypftfgsgtkveikgqpkaapdfvltqsphslsvtpg esasiscksshslihgdrnnylawyvqkpgrspqlliylassras gvpdrfsgsgsdkdftlkisrvetedvgtyycmqgrespwtfgqg tkvdiktkgpsrtvaapsvfifppsdeqlksgtasvvcllnnfyp reakvqwkvdnalqsgnsqesvteqdskdstyslsstltlskady ekhkvyacevthqglsspvtksfnrgec	SEQ ID NO: 417
Нуклеотидные последовательности связывающего белка 46		
Тяжелая цепь A	caggtgcagctggtgcagtctggcgccgaggtcgtgaaacctggc gcctctgtgaaggtgtcctgcaaggccagcggctacacctttacc agctactacatccactgggtgcgccaggcccctggacagggactg gaatggatcggcagcatctaccccggcaacgtgaacaccaactac gcccagaagttccagggcagagccaccctgaccgtggacaccagc atcagcaccgcctacatggaactgagccggctgagaagcgacgac	SEQ ID NO: 418

	accgccgtgtactactgcacccggtcccactacggcctggattgg aacttcgacgtgtggggcaagggcaccaccgtgacagtgtctagc gcgtcgaccaagggcccctcggtgttcctctggccccttgcagc agaagcaccagcgaatctacagccgccctgggctgcctcgtgaag gactactttcccgagcccgtgaccgtgtcctggaactctggcgct ctgacaagcggcgtgcacacctttccagccgtgctccagagcagc ggcctgtactctctgagcagcgtcgtgacagtgcccagcagcagc ctgggcaccaagacctacacctgtaacgtggaccacaagcccagc aacaccaaggtggacaagcgggtggaatctaagtacggccctccc tgccctccttgcccagcccctgaatttctgggcggaccctccgtg ttcctgttcccccaaagcccaaggacaccctgatgatcagccgg acccccgaagtgacctgcgtggtggtggatgtgtcccaggaagat cccgaggtgcagttcaattggtacgtggacggcgtggaagtgcac aacgccaagaccaagcccagagaggaacagttcaacagcacctac cgggtggtgtccgtgctgaccgtgctgcaccaggactggctgaac ggcaaagagtacaagtgcaaggtgtccaacaagggcctgcccagc tccatcgagaaaaccatcagcaaggccaagggccagccccgcgag cctcaagtgtataccctgccccccttgccaggaagagatgaccaag aaccaggtgtccctgtggtgtctcgtgaaaggcttctaccccagc gacattgccgtggaatgggagagcaacggccagcccgagaacaac tacaagaccacccccccctgtgctggacagcgacggctcattcttc ctgtactccaagctgaccgtggacaagagccggtggcaggaaggc aacgtgttcagctgctccgtgatgcacgaggccctgcacaaccac tacacccagaagtccctgtctctgtccctgggcaag	
Легкая цепь A	gacatccagatgacccagagccccagcagcctgtctgccagcgtg ggcgacagagtgaccatcacctgtcaggccagccagaacatctac gtgtggctgaactggtatcagcagaagcccggcaaggcccccaag ctgctgatctacaaggccagcaacctgcacaccggcgtgcccagc agattttctggcagcggctccggcaccgacttcaccctgacaatc agctccctgcagcccgaggacattgccacctactactgccagcag ggccagacctacccctacacctttggccagggcaccaagctggaa atcaagcgtacggtggccgctcccagcgtgttcatcttcccacct agcgacgagcagctgaagtccggcacagcctctgtcgtgtgcctg ctgaacaacttctacccccgcgaggccaaggtgcagtggaaggtg gacaatgccctgcagagcggcaacagccaggaaagcgtgaccgag	**SEQ ID NO: 419**

	caggacagcaaggactccacctacagcctgagcagcaccctgacc ctgagcaaggccgactacgagaagcacaaggtgtacgcctgcgaa gtgacccaccagggcctgtctagccccgtgaccaagagcttcaac cggggcgagtgt	
Тяжелая цепь B	caggtgcacctgacacagagcggacccgaagtgcggaagcctggc acctctgtgaaggtgtcctgcaaggcccctggcaacaccctgaaa acctacgacctgcactgggtgcgcagcgtgccaggacagggactg cagtggatgggctggatcagccacgagggcgacaagaaagtgatc gtggaacggttcaaggccaaagtgaccatcgactgggacagaagc accaacaccgcctacctgcagctgagcggcctgacctctggcgat accgccgtgtactactgcgccaagggcagcaagcaccggctgaga gactacgccctgtacgacgatgacggcgccctgaactgggccgtg gatgtggactacctgagcaacctggaattctggggccagggcaca gccgtgaccgtgtcatcttctcaggtgcagctggtggaatctggc ggcggagtggtgcagcctggcagaagcctgagactgagctgtgcc gccagcggcttcaccttcaccaaggcctggatgcactgggtgcgc caggcccctggaaagcagctggaatgggtggcccagatcaaggac aagagcaacagctacgccacctactacgccgacagcgtgaagggc cggttcaccatcagccgggacgacagcaagaacaccctgtacctg cagatgaacagcctgcgggccgaggacaccgccgtgtactactgt cggggcgtgtactatgccctgagccccttcgattactggggccag ggaaccctcgtgaccgtgtctagtcggaccgcttcgaccaagggc ccatcggtgttccctctggccccttgcagcagaagcaccagcgaa tctacagccgccctgggctgcctcgtgaaggactactttcccgag cccgtgaccgtgtcctggaactctggcgctctgacaagcggcgtg cacacctttccagccgtgctccagagcagcggcctgtactctctg agcagcgtcgtgacagtgcccagcagcagcctgggcaccaagacc tacacctgtaacgtggaccacaagcccagcaacaccaaggtggac aagcgggtggaatctaagtacggccctccctgccctccttgccca gcccctgaatttctgggcggaccctccgtgttcctgttccccccca aagcccaaggacaccctgatgatcagccggaccccgaagtgacc tgcgtggtggtggatgtgtcccaggaagatcccgaggtgcagttc aattggtacgtggacggcgtggaagtgcacaacgccaagaccaag cccagagaggaacagttcaacagcacctaccgggtggtgtccgtg ctgaccgtgctgcaccaggactggctgaacggcaaagagtacaag	**SEQ ID NO: 420**

	tgcaaggtgtccaacaagggcctgcccagctccatcgagaaaacc atcagcaaggccaagggccagccccgcgagcctcaagtgtgtacc ctgccccctagccaggaagagatgaccaagaaccaggtgtccctg agctgtgccgtgaaaggcttctaccccagcgacattgccgtggaa tgggagagcaacggccagcccgagaacaactacaagaccaccccc cctgtgctggacagcgacggctcattcttcctggtgtccaagctg accgtggacaagagccggtggcaggaaggcaacgtgttcagctgc tccgtgatgcacgaggccctgcacaaccactacacccagaagtcc ctgtctctgtccctgggcaag	
Легкая цепь B	gacatcgtgatgacccagacccccctgagcctgagcgtgacacct ggacagcctgccagcatcagctgcaagagcagccagagcctggtg cacaacaacgccaacacctacctgagctggtatctgcagaagccc ggccagagcccccagtccctgatctacaaggtgtccaacagattc agcggcgtgcccgacagattctccggcagcggctctggcaccgac ttcaccctgaagatcagccgggtggaagccgaggacgtgggcgtg tactattgtggccagggcacccagtacccccttcacctttggcagc ggcaccaaggtggaaatcaagggccagcccaaggccgcccccgac ttcgtgctgacccagagccctcacagcctgagcgtgacacctggc gagagcgccagcatcagctgcaagagcagccactccctgatccac ggcgaccggaacaactacctggcttggtacgtgcagaagcccggc agatccccccagctgctgatctacctggccagcagcagagccagc ggcgtgcccgatagattttctggcagcggcagcgacaaggacttc accctgaagatcagccgggtggaaaccgaggacgtgggcacctac tactgtatgcagggcagagagagcccctggacctttggccagggc accaaggtggacatcaagaccaagggccccagccgtacggtggcc gctcccagcgtgttcatcttcccacctagcgacgagcagctgaag tccggcacagcctctgtcgtgtgcctgctgaacaacttctacccc cgcgaggccaaagtgcagtggaaggtggacaacgccctgcagagc ggcaacagccaggaaagcgtgaccgagcaggacagcaaggactcc acctacagcctgagcagcaccctgacactgagcaaggccgactac gagaagcacaaggtgtacgcctgcgaagtgacccaccagggcctg tctagccccgtgaccaagagcttcaaccggggcgagtgt	**SEQ ID NO: 421**
Аминокислотные последовательности связывающего белка 47		
Тяжелая цепь A	Qvqlvqsgaevvkpgasvkvsckasgytftsyyihwvrqapgqgl ewigsiypgnvntnyaqkfqgratltvdtsistaymelsrlrsdd	**SEQ ID NO: 422**

	tavyyctrshygldwnfdvwgkgttvtvssastkgpsvfplapcs rstsestaalgclvkdyfpepvtvswnsgaltsgvhtfpavlqss glyslssvvtvpssslgtktytcnvdhkpsntkvdkrveskygpp cppcpapeflggpsvflfppkpkdtlmisrtpevtcvvvdvsqed pevqfnwyvdgvevhnaktkpreeqfnstyrvvsvltvlhqdwln gkeykckvsnkglpssiektiskakgqprepqvytlppcqeemtk nqvslwclvkgfypsdiavewesngqpennykttppvldsdgsff lyskltvdksrwqegnvfscsvmhealhnhytqkslslslgk	
Легкая цепь A	Diqmtqspsslsasvgdrvtitcqasqniyvwlnwyqqkpgkapk lliykasnlhtgvpsrfsgsgsgtdftltisslqpediatyycqq ggtypytfgqgtkleikrtvaapsvfifppsdeqlksgtasvvcl lnnfypreakvqwkvdnalqsgnsqesvteqdskdstyslsstlt lskadyekhkvyacevthqglsspvtksfnrgec	**SEQ ID NO: 423**
Тяжелая цепь B	Qvhltqsgpevrkpgtsvkvsckapgntlktydlhwvrsvpgqgl qwmgwishegdkkviverfkakvtidwdrstntaylqlsgltsgd tavyycakgskhrlrdyalydddgalnwavdvdylsnlefwgqgt avtvssdkthtqvqlvesgggvvqpgrslrlscaasgftftkawm hwvrqapgkqlewvaqikdksnsyatyyadsvkgrftisrddskn tlylqmnslraedtavyycrgvyyalspfdywgqgtlvtvssdkt htastkgpsvfplapcsrstsestaalgclvkdyfpepvtvswns galtsgvhtfpavlqssglyslssvvtvpssslgtktytcnvdhk psntkvdkrveskygppcppcpapeflggpsvflfppkpkdtlmi srtpevtcvvvdvsqedpevqfnwyvdgvevhnaktkpreeqfns tyrvvsvltvlhqdwlngkeykckvsnkglpssiektiskakgqp repqvctlppsqeemtknqvslscavkgfypsdiavewesngqpe nnykttppvldsdgsfflvskltvdksrwqegnvfscsvmhealh nhytqkslslslgk	**SEQ ID NO: 424**
Легкая цепь B	Divmtqtplslsvtpgqpasisckssqslvhnnantylswylqkp gqspqsliykvsnrfsgvpdrfsgsgsgtdftlkisrveaedvgv yycgqgtqypftfgsgtkveikdkthtdfvltqsphslsvtpges asisckssshslihgdrnnylawyvqkpgrspqlliylassrasgv pdrfsgsgsdkdftlkisrvetedvgtyycmqgrespwtfgqgtk vdikdkthtrtvaapsvfifppsdeqlksgtasvvcllnnfypre akvqwkvdnalqsgnsqesvteqdskdstyslsstltlskadyek hkvyacevthqglsspvtksfnrgec	**SEQ ID NO: 425**

Нуклеотидные последовательности связывающего белка 47		
Тяжелая цепь A	caggtgcagctggtgcagtctggcgccgaggtcgtgaaacctggc gcctctgtgaaggtgtcctgcaaggccagcggctacacctttacc agctactacatccactgggtgcgccaggcccctggacagggactg gaatggatcggcagcatctaccccggcaacgtgaacaccaactac gcccagaagttccagggcagagccaccctgaccgtggacaccagc atcagcaccgcctacatggaactgagccggctgagaagcgacgac accgccgtgtactactgcacccggtcccactacggcctggattgg aacttcgacgtgtggggcaagggcaccaccgtgacagtgtctagc gcgtcgaccaagggcccctcggtgttccctctggcccccttgcagc agaagcaccagcgaatctacagccgccctgggctgcctcgtgaag gactactttcccgagcccgtgaccgtgtcctggaactctggcgct ctgacaagcggcgtgcacacctttccagccgtgctccagagcagc ggcctgtactctctgagcagcgtcgtgacagtgcccagcagcagc ctgggcaccaagacctacacctgtaacgtggaccacaagcccagc aacaccaaggtggacaagcgggtggaatctaagtacggccctccc tgccctccttgcccagcccctgaatttctgggcggaccctccgtg ttcctgttcccccccaaagcccaaggacaccctgatgatcagccgg acccccgaagtgacctgcgtggtggtggatgtgtcccaggaagat cccgaggtgcagttcaattggtacgtggacggcgtggaagtgcac aacgccaagaccaagcccagagaggaacagttcaacagcacctac cgggtggtgtccgtgctgaccgtgctgcaccaggactggctgaac ggcaaagagtacaagtgcaaggtgtccaacaagggcctgcccagc tccatcgagaaaaccatcagcaaggccaagggccagccccgcgag cctcaagtgtataccctgccccccttgccaggaagagatgaccaag aaccaggtgtccctgtggtgtctcgtgaaaggcttctaccccagc gacattgccgtggaatgggagagcaacggccagcccgagaacaac tacaagaccacccccccctgtgctggacagcgacggctcattcttc ctgtactccaagctgaccgtggacaagagccggtggcaggaaggc aacgtgttcagctgctccgtgatgcacgaggccctgcacaaccac tacacccagaagtccctgtctctgtccctgggcaag	SEQ ID NO: 426
Легкая цепь A	gacatccagatgacccagagccccagcagcctgtctgccagcgtg ggcgacagagtgaccatcacctgtcaggccagccagaacatctac gtgtggctgaactggtatcagcagaagcccggcaaggcccccaag ctgctgatctacaaggccagcaacctgcacaccggcgtgcccagc	SEQ ID NO: 427

	agattttctggcagcggctccggcaccgacttcaccctgacaatc agctccctgcagcccgaggacattgccacctactactgccagcag ggccagacctacccctacacctttggccagggcaccaagctggaa atcaagcgtacggtggccgctcccagcgtgttcatcttcccacct agcgacgagcagctgaagtccggcacagcctctgtcgtgtgcctg ctgaacaacttctacccccgcgaggccaaggtgcagtggaaggtg gacaatgccctgcagagcggcaacagccaggaaagcgtgaccgag caggacagcaaggactccacctacagcctgagcagcaccctgacc ctgagcaaggccgactacgagaagcacaaggtgtacgcctgcgaa gtgacccaccagggcctgtctagccccgtgaccaagagcttcaac cggggcgagtgt	
Тяжелая цепь B	caggtgcacctgacacagagcggacccgaagtgcggaagcctggc acctctgtgaaggtgtcctgcaaggcccctggcaacaccctgaaa acctacgacctgcactgggtgcgcagcgtgccaggacagggactg cagtggatgggctggatcagccacgagggcgacaagaaagtgatc gtggaacggttcaaggccaaagtgaccatcgactgggacagaagc accaacaccgcctacctgcagctgagcggcctgacctctggcgat accgccgtgtactactgcgccaagggcagcaagcaccggctgaga gactacgccctgtacgacgatgacggcgccctgaactgggccgtg gatgtggactacctgagcaacctggaattctggggccagggcaca gccgtgaccgtgtcatctgacaaaacccatacccaggtgcagctg gtggaatctggcggcggagtggtgcagcctggcagaagcctgaga ctgagctgtgccgccagcggcttcaccttcaccaaggcctggatg cactgggtgcgccaggcccctggaaagcagctggaatgggtggcc cagatcaaggacaagagcaacagctacgccacctactacgccgac agcgtgaagggccggttcaccatcagccgggacgacagcaagaac accctgtacctgcagatgaacagcctgcgggccgaggacaccgcc gtgtactactgtcggggcgtgtactatgccctgagccccttcgat tactggggccagggaaccctcgtgaccgtgtctagtgataagacc cacaccgcttcgaccaagggcccatcggtgttccctctggcccct tgcagcagaagcaccagcgaatctacagccgccctgggctgcctc gtgaaggactactttcccgagcccgtgaccgtgtcctggaactct ggcgctctgacaagcggcgtgcacacctttccagccgtgctccag agcagcggcctgtactctctgagcagcgtcgtgacagtgcccagc	**SEQ ID NO: 428**

	agcagcctgggcaccaagacctacacctgtaacgtggaccacaag cccagcaacaccaaggtggacaagcgggtggaatctaagtacggc cctccctgccctccttgcccagcccctgaatttctgggcggaccc tccgtgttcctgttcccccccaaagcccaaggacaccctgatgatc agccggacccccgaagtgacctgcgtggtggtggatgtgtcccag gaagatcccgaggtgcagttcaattggtacgtggacggcgtggaa gtgcacaacgccaagaccaagcccagagaggaacagttcaacagc acctaccgggtggtgtccgtgctgaccgtgctgcaccaggactgg ctgaacggcaaagagtacaagtgcaaggtgtccaacaagggcctg cccagctccatcgagaaaaccatcagcaaggccaagggccagccc cgcgagcctcaagtgtgtaccctgcccccctagccaggaagagatg accaagaaccaggtgtccctgagctgtgccgtgaaaggcttctac cccagcgacattgccgtggaatgggagagcaacggccagcccgag aacaactacaagaccacccccccctgtgctggacagcgacggctca ttcttcctggtgtccaagctgaccgtggacaagagccggtggcag gaaggcaacgtgttcagctgctccgtgatgcacgaggccctgcac aaccactacacccagaagtccctgtctctgtccctgggcaag	
Легкая цепь B	gacatcgtgatgacccagacccccctgagcctgagcgtgacacct ggacagcctgccagcatcagctgcaagagcagccagagcctggtg cacaacaacgccaacacctacctgagctggtatctgcagaagccc ggccagagcccccagtccctgatctacaaggtgtccaacagattc agcggcgtgcccgacagattctccggcagcggctctggcaccgac ttcaccctgaagatcagccgggtggaagccgaggacgtgggcgtg tactattgtggccagggcacccagtacccccttcacctttggcagc ggcaccaaggtggaaatcaaggacaaaacccataccgacttcgtg ctgacccagagccctcacagcctgagcgtgacacctggcgagagc gccagcatcagctgcaagagcagccactccctgatccacggcgac cggaacaactacctggcttggtacgtgcagaagcccggcagatcc ccccagctgctgatctacctggccagcagcagagccagcggcgtg cccgatagattttctggcagcggcagcgacaaggacttcaccctg aagatcagccgggtggaaaccgaggacgtgggcacctactactgt atgcagggcagagagagcccctggacctttggccagggcaccaag gtggacatcaaggataagacccatacccgtacggtggccgctccc agcgtgttcatcttcccacctagcgacgagcagctgaagtccggc acagcctctgtcgtgtgcctgctgaacaacttctacccccgcgag	**SEQ ID NO: 429**

	gccaaagtgcagtggaaggtggacaacgccctgcagagcggcaac agccaggaaagcgtgaccgagcaggacagcaaggactccacctac agcctgagcagcaccctgacactgagcaaggccgactacgagaag cacaaggtgtacgcctgcgaagtgacccaccagggcctgtctagc cccgtgaccaagagcttcaaccggggcgagtgt	
Аминокислотные последовательности связывающего белка 48		
Тяжелая цепь A	Qvqlvqsgaevvkpgasvkvsckasgytftsyyihwvrqapgqgl ewigsiypgnvntnyaqkfqgratltvdtsistaymelsrlrsdd tavyyctrshygldwnfdvwgkgttvtvssastkgpsvfplapcs rstsestaalgclvkdyfpepvtvswnsgaltsgvhtfpavlqss glyslssvvtvpssslgtktytcnvdhkpsntkvdkrveskygpp cppcpapeflggpsvflfppkpkdtlmisrtpevtcvvvdvsqed pevqfnwyvdgvevhnaktkpreeqfnstyrvvsvltvlhqdwln gkeykckvsnkglpssiektiskakgqprepqvytlppcqeemtk nqvslwclvkgfypsdiavewesngqpennykttppvldsdgsff lyskltvdksrwqegnvfscsvmhealhnhytqkslslslgk	**SEQ ID NO: 430**
Легкая цепь A	Diqmtqspsslsasvgdrvtitcqasqniyvwlnwyqqkpgkapk lliykasnlhtgvpsrfsgsgsgtdftltisslqpediatyycqq gqtypytfgqgtkleikrtvaapsvfifppsdeqlksgtasvvcl lnnfypreakvqwkvdnalqsgnsqesvteqdskdstyslsstlt lskadyekhkvyacevthqglsspvtksfnrgec	**SEQ ID NO: 431**
Тяжелая цепь B	Qvqlvesgggvvqpgrslrlscaasgftftkawmhwvrqapgkql ewvaqikdksnsyatyyadsvkgrftisrddskntlylqmnslra edtavyycrgvyyalspfdywgqgtlvtvsssqvhltqsgpevrk pgtsvkvsckapgntlktydlhwvrsvpgqglqwmgwishegdkk viverfkakvtidwdrstntaylqlsgltsgdtavyycakgskhr lrdyalydddgalnwavdvdylsnlefwgqgtavtvssrtastkg psvfplapcsrstsestaalgclvkdyfpepvtvswnsgaltsgv htfpavlqssglyslssvvtvpssslgtktytcnvdhkpsntkvd krveskygppcppcpapeflggpsvflfppkpkdtlmisrtpevt cvvvdvsqedpevqfnwyvdgvevhnaktkpreeqfnstyrvvsv ltvlhqdwlngkeykckvsnkglpssiektiskakgqprepqvct lppsqeemtknqvslscavkgfypsdiavewesngqpennykttp pvldsdgsfflvskltvdksrwqegnvfscsvmhealhnhytqks lslslgk	**SEQ ID NO: 432**

Легкая цепь B	Dfvltqsphslsvtpgesasiscksshslihgdrnnylawyvqkp grspqlliylassrasgvpdrfsgsgsdkdftlkisrvetedvgt yycmqgrespwtfgqgtkvdikgqpkaapdivmtqtplslsvtpg qpasisckssqslvhnnantylswylqkpgqspqsliykvsnrfs gvpdrfsgsgsgtdftlkisrveaedvgvyycgqgtqypftfgsg tkveiktkgpsrtvaapsvfifppsdeqlksgtasvvcllnnfyp reakvqwkvdnalqsgnsqesvteqdskdstyslsstltlskady ekhkvyacevthqglsspvtksfnrgec	**SEQ ID NO: 433**
Нуклеотидные последовательности связывающего белка 48		
Тяжелая цепь A	caggtgcagctggtgcagtctggcgccgaggtcgtgaaacctggc gcctctgtgaaggtgtcctgcaaggccagcggctacacctttacc agctactacatccactgggtgcgccaggcccctggacagggactg gaatggatcggcagcatctaccccggcaacgtgaacaccaactac gcccagaagttccagggcagagccaccctgaccgtggacaccagc atcagcaccgcctacatggaactgagccggctgagaagcgacgac accgccgtgtactactgcacccggtcccactacggcctggattgg aacttcgacgtgtggggcaagggcaccaccgtgacagtgtctagc gcgtcgaccaagggcccctcggtgttcctctggccccttgcagc agaagcaccagcgaatctacagccgccctgggctgcctcgtgaag gactactttcccgagcccgtgaccgtgtcctggaactctggcgct ctgacaagcggcgtgcacacctttccagccgtgctccagagcagc ggcctgtactctctgagcagcgtcgtgacagtgcccagcagcagc ctgggcaccaagacctacacctgtaacgtggaccacaagcccagc aacaccaaggtggacaagcgggtggaatctaagtacggccctccc tgccctccttgcccagcccctgaatttctgggcggaccctccgtg ttcctgttcccccccaaagcccaaggacaccctgatgatcagccgg acccccgaagtgacctgcgtggtggtggatgtgtcccaggaagat cccgaggtgcagttcaattggtacgtggacggcgtggaagtgcac aacgccaagaccaagcccagagaggaacagttcaacagcacctac cgggtggtgtccgtgctgaccgtgctgcaccaggactggctgaac ggcaaagagtacaagtgcaaggtgtccaacaagggcctgcccagc tccatcgagaaaaccatcagcaaggccaagggccagccccgcgag cctcaagtgtataccctgcccccttgccaggaagagatgaccaag aaccaggtgtccctgtggtgtctcgtgaaaggcttctaccccagc gacattgccgtggaatgggagagcaacggccagcccgagaacaac	**SEQ ID NO: 434**

	tacaagaccacccccccctgtgctggacagcgacggctcattcttc ctgtactccaagctgaccgtggacaagagccggtggcaggaaggc aacgtgttcagctgctccgtgatgcacgaggccctgcacaaccac tacacccagaagtccctgtctctgtccctgggcaag	
Легкая цепь A	gacatccagatgacccagagccccagcagcctgtctgccagcgtg ggcgacagagtgaccatcacctgtcaggccagccagaacatctac gtgtggctgaactggtatcagcagaagcccggcaaggcccccaag ctgctgatctacaaggccagcaacctgcacaccggcgtgcccagc agattttctggcagcggctccggcaccgacttcaccctgacaatc agctccctgcagcccgaggacattgccacctactactgccagcag ggccagacctacccctacacctttggccagggcaccaagctggaa atcaagcgtacggtggccgctcccagcgtgttcatcttcccacct agcgacgagcagctgaagtccggcacagcctctgtcgtgtgcctg ctgaacaacttctacccccgcgaggccaaggtgcagtggaaggtg gacaatgccctgcagagcggcaacagccaggaaagcgtgaccgag caggacagcaaggactccacctacagcctgagcagcaccctgacc ctgagcaaggccgactacgagaagcacaaggtgtacgcctgcgaa gtgacccaccagggcctgtctagccccgtgaccaagagcttcaac cggggcgagtgt	**SEQ ID NO: 435**
Тяжелая цепь B	caggtgcagctggtggaatctggcggcggagtggtgcagcctggc agaagcctgagactgagctgtgccgccagcggcttcaccttcacc aaggcctggatgcactgggtgcgccaggcccctggaaagcagctg gaatgggtggcccagatcaaggacaagagcaacagctacgccacc tactacgccgacagcgtgaagggccggttcaccatcagccgggac gacagcaagaacaccctgtacctgcagatgaacagcctgcgggcc gaggacaccgccgtgtactactgtcggggcgtgtactatgccctg agccccttcgattactggggccagggaaccctcgtgaccgtgtct agtagccaggtgcacctgacacagagcggacccgaagtgcggaag cctggcacctctgtgaaggtgtcctgcaaggcccctggcaacacc ctgaaaacctacgacctgcactgggtgcgcagcgtgccaggacag ggactgcagtggatgggctggatcagccacgagggcgacaagaaa gtgatcgtggaacggttcaaggccaaagtgaccatcgactgggac agaagcaccaacaccgcctacctgcagctgagcggcctgacctct ggcgataccgccgtgtactactgcgccaagggcagcaagcaccgg ctgagagactacgccctgtacgacgatgacggcgccctgaactgg	**SEQ ID NO: 436**

	gccgtggatgtggactacctgagcaacctggaattctggggccag ggcacagccgtgaccgtgtcatctcggaccgccagcacaaagggc ccatcggtgttccctctggccccttgcagcagaagcaccagcgaa tctacagccgccctgggctgcctcgtgaaggactactttcccgag cccgtgaccgtgtcctggaactctggcgctctgacaagcggcgtg cacacctttccagccgtgctccagagcagcggcctgtactctctg agcagcgtcgtgacagtgcccagcagcagcctgggcaccaagacc tacacctgtaacgtggaccacaagcccagcaacaccaaggtggac aagcgggtggaatctaagtacggccctccctgccctccttgccca gcccctgaatttctgggcggaccctccgtgttcctgttccccccca aagcccaaggacaccctgatgatcagccggacccccgaagtgacc tgcgtggtggtggatgtgtcccaggaagatcccgaggtgcagttc aattggtacgtggacggcgtggaagtgcacaacgccaagaccaag cccagagaggaacagttcaacagcacctaccgggtggtgtccgtg ctgaccgtgctgcaccaggactggctgaacggcaaagagtacaag tgcaaggtgtccaacaagggcctgcccagctccatcgagaaaacc atcagcaaggccaagggccagccccgcgagcctcaagtgtgtacc ctgccccctagccaggaagagatgaccaagaaccaggtgtccctg agctgtgccgtgaaaggcttctaccccagcgacattgccgtggaa tgggagagcaacggccagcccgagaacaactacaagaccacccccc cctgtgctggacagcgacggctcattcttcctggtgtccaagctg accgtggacaagagccggtggcaggaaggcaacgtgttcagctgc tccgtgatgcacgaggccctgcacaaccactacacccagaagtcc ctgtctctgtccctgggcaag	
Легкая цепь B	gacttcgtgctgacccagagccctcacagcctgagcgtgacacct ggcgagagcgccagcatcagctgcaagagcagccactccctgatc cacggcgaccggaacaactacctggcttggtacgtgcagaagccc ggcagatccccccagctgctgatctacctggccagcagcagagcc agcggcgtgcccgatagattttctggcagcggcagcgacaaggac ttcaccctgaagatcagccgggtggaaaccgaggacgtgggcacc tactactgtatgcagggcagagagagcccctggacctttggccag ggcaccaaggtggacatcaagggccagcccaaggccgcccccgac atcgtgatgacccagacccccctgagcctgagcgtgacacctgga cagcctgccagcatcagctgcaagagcagccagagcctggtgcac aacaacgccaacacctacctgagctggtatctgcagaagcccggc	**SEQ ID NO: 437**

	cagagcccccagtccctgatctacaaggtgtccaacagattcagc ggcgtgcccgacagattctccggcagcggctctggcaccgacttc accctgaagatcagccgggtggaagccgaggacgtgggcgtgtac tattgtggccagggcacccagtacccccttcacctttggcagcggc accaaggtggaaatcaagaccaagggccccagccgtacggtggcc gctcccagcgtgttcatcttcccacctagcgacgagcagctgaag tccggcacagcctctgtcgtgtgcctgctgaacaacttctacccc cgcgaggccaaagtgcagtggaaggtggacaacgccctgcagagc ggcaacagccaggaaagcgtgaccgagcaggacagcaaggactcc acctacagcctgagcagcaccctgacactgagcaaggccgactac gagaagcacaaggtgtacgcctgcgaagtgacccaccagggcctg tctagccccgtgaccaagagcttcaaccggggcgagtgt	
Аминокислотные последовательности связывающего белка 49		
Тяжелая цепь A	Qvqlvqsgaevvkpgasvkvsckasgytftsyyihwvrqapgqgl ewigsiypgnvntnyaqkfqgratltvdtsistaymelsrlrsdd tavyyctrshygldwnfdvwgkgttvtvssastkgpsvfplapcs rstsestaalgclvkdyfpepvtvswnsgaltsgvhtfpavlqss glyslssvvtvpssslgtktytcnvdhkpsntkvdkrveskygpp cppcpapeflggpsvflfppkpkdtlmisrtpevtcvvvdvsqed pevqfnwyvdgvevhnaktkpreeqfnstyrvvsvltvlhqdwln gkeykckvsnkglpssiektiskakgqprepqvytlppcqeemtk nqvslwclvkgfypsdiavewesngqpennykttppvldsdgsff lyskltvdksrwqegnvfscsvmhealhnhytqkslslslgk	**SEQ ID NO: 438**
Легкая цепь A	Diqmtqspsslsasvgdrvtitcqasqniyvwlnwyqqkpgkapk lliykasnlhtgvpsrfsgsgsgtdftltisslqpediatyycqq gqtypytfgqgtkleikrtvaapsvfifppsdeqlksgtasvvcl lnnfypreakvqwkvdnalqsgnsqesvteqdskdstyslsstlt lskadyekhkvyacevthqglsspvtksfnrgec	**SEQ ID NO: 439**
Тяжелая цепь B	Qvqlvesgggvvqpgrslrlscaasgftftkawmhwvrqapgkql ewvaqikdksnsyatyyadsvkgrftisrddskntlylqmnslra edtavyycrgvyyalspfdywgqgtlvtvssdkthtqvhltqsgp evrkpgtsvkvsckapgntlktydlhwvrsvpgqglqwmgwishe gdkkviverfkakvtidwdrstntaylqlsgltsgdtavyycakg skhrlrdyalydddgalnwavdvdylsnlefwgqgtavtvssdkt htastkgpsvfplapcsrstsestaalgclvkdyfpepvtvswns	**SEQ ID NO: 440**

	galtsgvhtfpavlqssglyslssvvtvpssslgtktytcnvdhk psntkvdkrveskygppcppcpapeflggpsvflfppkpkdtlmi srtpevtcvvvdvsqedpevqfnwyvdgvevhnaktkpreeqfns tyrvvsvltvlhqdwlngkeykckvsnkglpssiektiskakgqp repqvctlppsqeemtknqvslscavkgfypsdiavewesngqpe nnykttppvldsdgsfflvskltvdksrwqegnvfscsvmhealh nhytqkslslslgk	
Легкая цепь B	Dfvltqsphslsvtpgesasisckssshslihgdrnnylawyvqkp grspqlliylassrasgvpdrfsgsgsdkdftlkisrvetedvgt yycmqgrespwtfgqgtkvdikdkthtdivmtqtplslsvtpgqp asisckssqslvhnnantylswylqkpgqspqsliykvsnrfsgv pdrfsgsgsgtdftlkisrveaedvgvyycgqgtqypftfgsgtk veikdkthtrtvaapsvfifppsdeqlksgtasvvcllnnfypre akvqwkvdnalqsgnsqesvteqdskdstyslsstltlskadyek hkvyacevthqglsspvtksfnrgec	**SEQ ID NO: 441**
Нуклеотидные последовательности связывающего белка 49		
Тяжелая цепь A	caggtgcagctggtgcagtctggcgccgaggtcgtgaaacctggc gcctctgtgaaggtgtcctgcaaggccagcggctacacctttacc agctactacatccactgggtgcgccaggcccctggacagggactg gaatggatcggcagcatctaccccggcaacgtgaacaccaactac gcccagaagttccagggcagagccaccctgaccgtggacaccagc atcagcaccgcctacatggaactgagccggctgagaagcgacgac accgccgtgtactactgcacccggtcccactacggcctggattgg aacttcgacgtgtggggcaagggcaccaccgtgacagtgtctagc gcgtcgaccaagggcccctcggtgttcctctggccccttgcagc agaagcaccagcgaatctacagccgccctgggctgcctcgtgaag gactactttcccgagcccgtgaccgtgtcctggaactctggcgct ctgacaagcggcgtgcacacctttccagccgtgctccagagcagc ggcctgtactctctgagcagcgtcgtgacagtgcccagcagcagc ctgggcaccaagacctacacctgtaacgtggaccacaagcccagc aacaccaaggtggacaagcgggtggaatctaagtacggccctccc tgccctccttgcccagcccctgaatttctgggcggaccctccgtg ttcctgttcccccccaaagcccaaggacaccctgatgatcagccgg acccccgaagtgacctgcgtggtggtggatgtgtcccaggaagat cccgaggtgcagttcaattggtacgtggacggcgtggaagtgcac	**SEQ ID NO: 442**

	aacgccaagaccaagcccagagaggaacagttcaacagcacctac cgggtggtgtccgtgctgaccgtgctgcaccaggactggctgaac ggcaaagagtacaagtgcaaggtgtccaacaagggcctgcccagc tccatcgagaaaaccatcagcaaggccaagggccagccccgcgag cctcaagtgtataccctgccccccttgccaggaagagatgaccaag aaccaggtgtccctgtggtgtctcgtgaaaggcttctaccccagc gacattgccgtggaatgggagagcaacggccagcccgagaacaac tacaagaccacccccccctgtgctggacagcgacggctcattcttc ctgtactccaagctgaccgtggacaagagccggtggcaggaaggc aacgtgttcagctgctccgtgatgcacgaggccctgcacaaccac tacacccagaagtccctgtctctgtccctgggcaag	
Легкая цепь A	gacatccagatgacccagagccccagcagcctgtctgccagcgtg ggcgacagagtgaccatcacctgtcaggccagccagaacatctac gtgtggctgaactggtatcagcagaagcccggcaaggcccccaag ctgctgatctacaaggccagcaacctgcacaccggcgtgcccagc agattttctggcagcggctccggcaccgacttcaccctgacaatc agctccctgcagcccgaggacattgccacctactactgccagcag ggccagacctacccctacacctttggccagggcaccaagctggaa atcaagcgtacggtggccgctcccagcgtgttcatcttcccacct agcgacgagcagctgaagtccggcacagcctctgtcgtgtgcctg ctgaacaacttctacccccgcgaggccaaggtgcagtggaaggtg gacaatgccctgcagagcggcaacagccaggaaagcgtgaccgag caggacagcaaggactccacctacagcctgagcagcaccctgacc ctgagcaaggccgactacgagaagcacaaggtgtacgcctgcgaa gtgacccaccagggcctgtctagccccgtgaccaagagcttcaac cggggcgagtgt	**SEQ ID NO: 443**
Тяжелая цепь B	caggtgcagctggtggaatctggcggcggagtggtgcagcctggc agaagcctgagactgagctgtgccgccagcggcttcaccttcacc aaggcctggatgcactgggtgcgccaggcccctggaaagcagctg gaatgggtggcccagatcaaggacaagagcaacagctacgccacc tactacgccgacagcgtgaagggccggttcaccatcagccgggac gacagcaagaacaccctgtacctgcagatgaacagcctgcgggcc gaggacaccgccgtgtactactgtcggggcgtgtactatgccctg agccccttcgattactggggccagggaaccctcgtgaccgtgtct agtgacaaaacccatacccaggtgcacctgacacagagcggaccc	**SEQ ID NO: 444**

	gaagtgcggaagcctggcacctctgtgaaggtgtcctgcaaggcc cctggcaacaccctgaaaacctacgacctgcactgggtgcgcagc gtgccaggacagggactgcagtggatgggctggatcagccacgag ggcgacaagaaagtgatcgtggaacggttcaaggccaaagtgacc atcgactgggacagaagcaccaacaccgcctacctgcagctgagc ggcctgacctctggcgataccgccgtgtactactgcgccaagggc agcaagcaccggctgagagactacgccctgtacgacgatgacggc gccctgaactgggccgtggatgtggactacctgagcaacctggaa ttctggggccagggcacagccgtgaccgtgtcatctgataagacc cacaccgccagcacaaagggcccatcggtgttccctctggccccct tgcagcagaagcaccagcgaatctacagccgccctgggctgcctc gtgaaggactactttcccgagcccgtgaccgtgtcctggaactct ggcgctctgacaagcggcgtgcacacctttccagccgtgctccag agcagcggcctgtactctctgagcagcgtcgtgacagtgcccagc agcagcctgggcaccaagacctacacctgtaacgtggaccacaag cccagcaacaccaaggtggacaagcgggtggaatctaagtacggc cctccctgccctccttgcccagcccctgaatttctgggcggaccc tccgtgttcctgttcccccccaaagcccaaggacaccctgatgatc agccggacccccgaagtgacctgcgtggtggtggatgtgtcccag gaagatcccgaggtgcagttcaattggtacgtggacggcgtggaa gtgcacaacgccaagaccaagcccagagaggaacagttcaacagc acctaccgggtggtgtccgtgctgaccgtgctgcaccaggactgg ctgaacggcaaagagtacaagtgcaaggtgtccaacaagggcctg cccagctccatcgagaaaaccatcagcaaggccaagggccagccc cgcgagcctcaagtgtgtaccctgccccctagccaggaagagatg accaagaaccaggtgtccctgagctgtgccgtgaaaggcttctac cccagcgacattgccgtggaatgggagagcaacggccagcccgag aacaactacaagaccacccccccctgtgctggacagcgacggctca ttcttcctggtgtccaagctgaccgtggacaagagccggtggcag gaaggcaacgtgttcagctgctccgtgatgcacgaggccctgcac aaccactacacccagaagtccctgtctctgtccctgggcaag	
Легкая цепь B	gacttcgtgctgacccagagccctcacagcctgagcgtgacacct ggcgagagcgccagcatcagctgcaagagcagccactccctgatc cacggcgaccggaacaactacctggcttggtacgtgcagaagccc ggcagatccccccagctgctgatctacctggccagcagcagagcc	**SEQ ID NO: 445**

	agcggcgtgcccgatagattttctggcagcggcagcgacaaggac ttcaccctgaagatcagccgggtggaaaccgaggacgtgggcacc tactactgtatgcagggcagagagagcccctggacctttggccag ggcaccaaggtggacatcaaggacaaaacccataccgacatcgtg atgacccagacccccctgagcctgagcgtgacacctggacagcct gccagcatcagctgcaagagcagccagagcctggtgcacaacaac gccaacacctacctgagctggtatctgcagaagcccggccagagc ccccagtccctgatctacaaggtgtccaacagattcagcggcgtg cccgacagattctccggcagcggctctggcaccgacttcaccctg aagatcagccgggtggaagccgaggacgtgggcgtgtactattgt ggccagggcacccagtacccccttcacctttggcagcggcaccaag gtggaaatcaaggataagacccatacccgtacggtggccgctccc agcgtgttcatcttcccacctagcgacgagcagctgaagtccggc acagcctctgtcgtgtgcctgctgaacaacttctacccccgcgag gccaaagtgcagtggaaggtggacaacgccctgcagagcggcaac agccaggaaagcgtgaccgagcaggacagcaaggactccacctac agcctgagcagcaccctgacactgagcaaggccgactacgagaag cacaaggtgtacgcctgcgaagtgacccaccagggcctgtctagc cccgtgaccaagagcttcaaccggggcgagtgt	
Аминокислотные последовательности связывающего белка 50		
Тяжелая цепь A	Qvqlqesgpglvkpsqtlsltctvsgfslsdygvhwvrqppgkgl ewlgviwagggtnynpslksrktiskdtsknqvslklssvtaadt avyycardkgysyyysmdywgqgttvtvssastkgpsvfplapcs rstsestaalgclvkdyfpepvtvswnsgaltsgvhtfpavlqss glyslssvvtvpssslgtktytcnvdhkpsntkvdkrveskygpp cppcpapeflggpsvflfppkpkdtlmisrtpevtcvvvdvsqed pevqfnwyvdgvevhnaktkpreeqfnstyrvvsvltvlhqdwln gkeykckvsnkglpssiektiskakgqprepqvytlppcqeemtk nqvslwclvkgfypsdiavewesngqpennykttppvldsdgsff lyskltvdksrwqegnvfscsvmhealhnhytqkslslslgk	**SEQ ID NO: 446**
Легкая цепь A	Divltqspaslavspgqratitcrasesveyyvtslmqwyqqkpg qppkllifaasnvesgvparfsgsgsgtdftltinpveandvany ycqqsrkvpytfgqgtkleikrtvaapsvfifppsdeqlksgtas vvcllnnfypreakvqwkvdnalqsgnsqesvteqdskdstysls stltlskadyekhkvyacevthqglsspvtksfnrgec	**SEQ ID NO: 447**

Тяжелая цепь B	Qvhltqsgpevrkpgtsvkvsckapgntlktydlhwvrsvpgqgl qwmgwishegdkkviverfkakvtidwdrstntaylqlsgltsgd tavyycakgskhrlrdyalydddgalnwavdvdylsnlefwgqgt avtvsssqvqlvesgggvvqpgrslrlscaasgftftkawmhwvr qapgkqlewvaqikdksnsyatyyadsvkgrftisrddskntlyl qmnslraedtavyycrgvyyalspfdywgqgtlvtvssrtastkg psvfplapcsrstsestaalgclvkdyfpepvtvswnsgaltsgv htfpavlqssglyslssvvtvpssslgtktytcnvdhkpsntkvd krveskygppcppcpapeflggpsvflfppkpkdtlmisrtpevt cvvvdvsqedpevqfnwyvdgvevhnaktkpreeqfnstyrvvsv ltvlhqdwlngkeykckvsnkglpssiektiskakgqprepqvct lppsqeemtknqvslscavkgfypsdiavewesngqpennykttp pvldsdgsfflvskltvdksrwqegnvfscsvmhealhnhytqks lslslgk	**SEQ ID NO: 448**
Легкая цепь B	Divmtqtplslsvtpgqpasisckssqslvhnnantylswylqkp gqspqsliykvsnrfsgvpdrfsgsgsgtdftlkisrveaedvgv yycgqgtqypftfgsgtkveikgqpkaapdfvltqsphslsvtpg esasiscksshslihgdrnnylawyvqkpgrspqlliylassras gvpdrfsgsgsdkdftlkisrvetedvgtyycmqgrespwtfgqg tkvdiktkgpsrtvaapsvfifppsdeqlksgtasvvcllnnfyp reakvqwkvdnalqsgnsqesvteqdskdstyslsstltlskady ekhkvyacevthqglsspvtksfnrgec	**SEQ ID NO: 449**
Нуклеотидные последовательности связывающего белка 50		
Тяжелая цепь A	caggtgcagctgcaggaatctggccctggcctcgtgaagcctagc cagaccctgagcctgacctgtaccgtgtccggcttcagcctgagc gactacggcgtgcactgggtgcgccagccacctggaaaaggcctg gaatggctgggcgtgatctgggctggcggaggcaccaactacaac cccagcctgaagtccagaaagaccatcagcaaggacaccagcaag aaccaggtgtccctgaagctgagcagcgtgacagccgccgatacc gccgtgtactactgcgccagagacaagggctacagctactactac agcatggactactggggccagggcaccaccgtgaccgtgtcatcc gcgtcgaccaagggcccctcggtgttccctctggcccccttgcagc agaagcaccagcgaatctacagccgccctgggctgcctcgtgaag gactactttcccgagcccgtgaccgtgtcctggaactctggcgct ctgacaagcggcgtgcacacctttccagccgtgctccagagcagc	**SEQ ID NO: 450**

	ggcctgtactctctgagcagcgtcgtgacagtgcccagcagcagc ctgggcaccaagacctacacctgtaacgtggaccacaagcccagc aacaccaaggtggacaagcgggtggaatctaagtacggccctccc tgccctccttgcccagcccctgaatttctgggcggaccctccgtg ttcctgttcccccccaaagcccaaggacaccctgatgatcagccgg acccccgaagtgacctgcgtggtggtggatgtgtcccaggaagat cccgaggtgcagttcaattggtacgtggacggcgtggaagtgcac aacgccaagaccaagcccagagaggaacagttcaacagcacctac cgggtggtgtccgtgctgaccgtgctgcaccaggactggctgaac ggcaaagagtacaagtgcaaggtgtccaacaagggcctgcccagc tccatcgagaaaaccatcagcaaggccaagggccagccccgcgag cctcaagtgtataccctgccccccttgccaggaagagatgaccaag aaccaggtgtccctgtggtgtctcgtgaaaggcttctaccccagc gacattgccgtggaatgggagagcaacggccagcccgagaacaac tacaagaccacccccccctgtgctggacagcgacggctcattcttc ctgtactccaagctgaccgtggacaagagccggtggcaggaaggc aacgtgttcagctgctccgtgatgcacgaggccctgcacaaccac tacacccagaagtccctgtctctgtccctgggcaag	
Легкая цепь A	gacatcgtgctgacacagagccctgctagcctggccgtgtctcct ggacagagggccaccatcacctgtagagccagcgagagcgtggaa tattacgtgaccagcctgatgcagtggtatcagcagaagcccggc cagccccccaagctgctgattttcgccgccagcaacgtggaaagc ggcgtgccagccagattttccggcagcggctctggcaccgacttc accctgaccatcaaccccgtggaagccaacgacgtggccaactac tactgccagcagagccggaaggtgccctacacctttggccagggc accaagctggaaatcaagcgtacggtggccgctcccagcgtgttc atcttcccacctagcgacgagcagctgaagtccggcacagcctct gtcgtgtgcctgctgaacaacttctaccccccgcgaggccaaggtg cagtggaaggtggacaatgccctgcagagcggcaacagccaggaa agcgtgaccgagcaggacagcaaggactccacctacagcctgagc agcaccctgaccctgagcaaggccgactacgagaagcacaaggtg tacgcctgcgaagtgacccaccagggcctgtctagccccgtgacc aagagcttcaaccggggcgagtgt	**SEQ ID NO: 451**
Тяжелая цепь B	caggtgcacctgacacagagcggacccgaagtgcggaagcctggc acctctgtgaaggtgtcctgcaaggcccctggcaacaccctgaaa	**SEQ ID NO: 452**

	acctacgacctgcactgggtgcgcagcgtgccaggacagggactg cagtggatgggctggatcagccacgagggcgacaagaaagtgatc gtggaacggttcaaggccaaagtgaccatcgactgggacagaagc accaacaccgcctacctgcagctgagcggcctgacctctggcgat accgccgtgtactactgcgccaagggcagcaagcaccggctgaga gactacgccctgtacgacgatgacggcgccctgaactgggccgtg gatgtggactacctgagcaacctggaattctggggccagggcaca gccgtgaccgtgtcatcttctcaggtgcagctggtggaatctggc ggcggagtggtgcagcctggcagaagcctgagactgagctgtgcc gccagcggcttcaccttcaccaaggcctggatgcactgggtgcgc caggcccctggaaagcagctggaatgggtggcccagatcaaggac aagagcaacagctacgccacctactacgccgacagcgtgaagggc cggttcaccatcagccgggacgacagcaagaacaccctgtacctg cagatgaacagcctgcgggccgaggacaccgccgtgtactactgt cggggcgtgtactatgccctgagccccttcgattactggggccag ggaaccctcgtgaccgtgtctagtcggaccgcttcgaccaagggc ccatcggtgttccctctggccccttgcagcagaagcaccagcgaa tctacagccgccctgggctgcctcgtgaaggactactttcccgag cccgtgaccgtgtcctggaactctggcgctctgacaagcggcgtg cacacctttccagccgtgctccagagcagcggcctgtactctctg agcagcgtcgtgacagtgcccagcagcagcctgggcaccaagacc tacacctgtaacgtggaccacaagcccagcaacaccaaggtggac aagcgggtggaatctaagtacggccctccctgccctccttgccca gcccctgaatttctgggcggaccctccgtgttcctgttcccccca aagcccaaggacaccctgatgatcagccggacccccgaagtgacc tgcgtggtggtggatgtgtcccaggaagatcccgaggtgcagttc aattggtacgtggacggcgtggaagtgcacaacgccaagaccaag cccagagaggaacagttcaacagcacctaccgggtggtgtccgtg ctgaccgtgctgcaccaggactggctgaacggcaaagagtacaag tgcaaggtgtccaacaagggcctgcccagctccatcgagaaaacc atcagcaaggccaagggccagccccgcgagcctcaagtgtgtacc ctgccccctagccaggaagagatgaccaagaaccaggtgtccctg agctgtgccgtgaaaggcttctaccccagcgacattgccgtggaa tgggagagcaacggccagcccgagaacaactacaagaccaccccc cctgtgctggacagcgacggctcattcttcctggtgtccaagctg	

	accgtggacaagagccggtggcaggaaggcaacgtgttcagctgc tccgtgatgcacgaggccctgcacaaccactacacccagaagtcc ctgtctctgtccctgggcaag	
Легкая цепь B	gacatcgtgatgacccagacccccctgagcctgagcgtgacacct ggacagcctgccagcatcagctgcaagagcagccagagcctggtg cacaacaacgccaacacctacctgagctggtatctgcagaagccc ggccagagcccccagtccctgatctacaaggtgtccaacagattc agcggcgtgcccgacagattctccggcagcggctctggcaccgac ttcaccctgaagatcagccgggtggaagccgaggacgtgggcgtg tactattgtggccagggcacccagtacccccttcacctttggcagc ggcaccaaggtggaaatcaagggccagcccaaggccgcccccgac ttcgtgctgacccagagccctcacagcctgagcgtgacacctggc gagagcgccagcatcagctgcaagagcagccactccctgatccac ggcgaccggaacaactacctggcttggtacgtgcagaagcccggc agatccccccagctgctgatctacctggccagcagcagagccagc ggcgtgcccgatagattttctggcagcggcagcgacaaggacttc accctgaagatcagccgggtggaaaccgaggacgtgggcacctac tactgtatgcagggcagagagagcccctggacctttggccagggc accaaggtggacatcaagaccaagggccccagccgtacggtggcc gctcccagcgtgttcatcttcccacctagcgacgagcagctgaag tccggcacagcctctgtcgtgtgcctgctgaacaacttctacccc cgcgaggccaaagtgcagtggaaggtggacaacgccctgcagagc ggcaacagccaggaaagcgtgaccgagcaggacagcaaggactcc acctacagcctgagcagcaccctgacactgagcaaggccgactac gagaagcacaaggtgtacgcctgcgaagtgacccaccagggcctg tctagccccgtgaccaagagcttcaaccggggcgagtgt	**SEQ ID NO: 453**
Аминокислотные последовательности связывающего белка 51		
Тяжелая цепь A	Qvqlqesgpglvkpsqtlsltctvsgfslsdygvhwvrqppgkgl ewlgviwagggtnynpslksrktiskdtsknqvslklssvtaadt avyycardkgysyyysmdywgqgttvtvssastkgpsvfplapcs rstsestaalgclvkdyfpepvtvswnsgaltsgvhtfpavlqss glyslssvvtvpssslgtktytcnvdhkpsntkvdkrveskygpp cppcpapeflggpsvflfppkpkdtlmisrtpevtcvvvdvsqed pevqfnwyvdgvevhnaktkpreeqfnstyrvvsvltvlhqdwln gkeykckvsnkglpssiektiskakgqprepqvytlppcqeemtk	**SEQ ID NO: 454**

	nqvslwclvkgfypsdiavewesngqpennykttppvldsdgsff lyskltvdksrwqegnvfscsvmhealhnhytqkslslslgk	
Легкая цепь A	Divltqspaslavspgqratitcrasesveyyvtslmqwyqqkpg qppkllifaasnvesgvparfsgsgsgtdftltinpveandvany ycqqsrkvpytfgqgtkleikrtvaapsvfifppsdeqlksgtas vvcllnnfypreakvqwkvdnalqsgnsqesvteqdskdstysls stltlskadyekhkvyacevthqglsspvtksfnrgec	SEQ ID NO: 455
Тяжелая цепь B	Qvhltqsgpevrkpgtsvkvsckapgntlktydlhwvrsvpgqgl qwmgwishegdkkviverfkakvtidwdrstntaylqlsgltsgd tavyycakgskhrlrdyalydddgalnwavdvdylsnlefwgqgt avtvssdkthtqvqlvesgggvvqpgrslrlscaasgftftkawm hwvrqapgkqlewvaqikdksnsyatyyadsvkgrftisrddskn tlylqmnslraedtavyycrgvyyalspfdywgqgtlvtvssdkt htastkgpsvfplapcsrstsestaalgclvkdyfpepvtvswns galtsgvhtfpavlqssglyslssvvtvpssslgtktytcnvdhk psntkvdkrveskygppcppcpapeflggpsvflfppkpkdtlmi srtpevtcvvvdvsqedpevqfnwyvdgvevhnaktkpreeqfns tyrvvsvltvlhqdwlngkeykckvsnkglpssiektiskakgqp repqvctlppsqeemtknqvslscavkgfypsdiavewesngqpe nnykttppvldsdgsfflvskltvdksrwqegnvfscsvmhealh nhytqkslslslgk	SEQ ID NO: 456
Легкая цепь B	Divmtqtplslsvtpgqpasisckssqslvhnnantylswylqkp gqspqsliykvsnrfsgvpdrfsgsgsgtdftlkisrveaedvgv yycgqgtqypftfgsgtkveikdkthtdfvltqsphslsvtpges asiscksshslihgdrnnylawyvqkpgrspqlliylassrasgv pdrfsgsgsdkdftlkisrvetedvgtyycmqgrespwtfgqgtk vdikdkthtrtvaapsvfifppsdeqlksgtasvvcllnnfypre akvqwkvdnalqsgnsqesvteqdskdstyslsstltlskadyek hkvyacevthqglsspvtksfnrgec	SEQ ID NO: 457
Нуклеотидные последовательности связывающего белка 51		
Тяжелая цепь A	caggtgcagctgcaggaatctggccctggcctcgtgaagcctagc cagaccctgagcctgacctgtaccgtgtccggcttcagcctgagc gactacggcgtgcactgggtgcgccagccacctggaaaaggcctg gaatggctgggcgtgatctgggctggcggaggcaccaactacaac cccagcctgaagtccagaaagaccatcagcaaggacaccagcaag	SEQ ID NO: 458

	aaccaggtgtccctgaagctgagcagcgtgacagccgccgatacc gccgtgtactactgcgccagagacaagggctacagctactactac agcatggactactggggccagggcaccaccgtgaccgtgtcatcc gcgtcgaccaagggcccctcggtgttcctctggccccttgcagc agaagcaccagcgaatctacagccgccctgggctgcctcgtgaag gactactttcccgagcccgtgaccgtgtcctggaactctggcgct ctgacaagcggcgtgcacacctttccagccgtgctccagagcagc ggcctgtactctctgagcagcgtcgtgacagtgcccagcagcagc ctgggcaccaagacctacacctgtaacgtggaccacaagcccagc aacaccaaggtggacaagcgggtggaatctaagtacggccctccc tgccctccttgcccagcccctgaatttctgggcggaccctccgtg ttcctgttcccccccaaagcccaaggacaccctgatgatcagccgg acccccgaagtgacctgcgtggtggtggatgtgtcccaggaagat cccgaggtgcagttcaattggtacgtggacggcgtggaagtgcac aacgccaagaccaagcccagagaggaacagttcaacagcacctac cgggtggtgtccgtgctgaccgtgctgcaccaggactggctgaac ggcaaagagtacaagtgcaaggtgtccaacaagggcctgcccagc tccatcgagaaaaccatcagcaaggccaagggccagccccgcgag cctcaagtgtataccctgccccccttgccaggaagagatgaccaag aaccaggtgtccctgtggtgtctcgtgaaaggcttctaccccagc gacattgccgtggaatgggagagcaacggccagcccgagaacaac tacaagaccacccccccctgtgctggacagcgacggctcattcttc ctgtactccaagctgaccgtggacaagagccggtggcaggaaggc aacgtgttcagctgctccgtgatgcacgaggccctgcacaaccac tacacccagaagtccctgtctctgtccctgggcaag	
Легкая цепь A	gacatcgtgctgacacagagccctgctagcctggccgtgtctcct ggacagagggccaccatcacctgtagagccagcgagagcgtggaa tattacgtgaccagcctgatgcagtggtatcagcagaagcccggc cagccccccaagctgctgattttcgccgccagcaacgtggaaagc ggcgtgccagccagattttccggcagcggctctggcaccgacttc accctgaccatcaaccccgtggaagccaacgacgtggccaactac tactgccagcagagccggaaggtgccctacacctttggccagggc accaagctggaaatcaagcgtacggtggccgctcccagcgtgttc atcttcccacctagcgacgagcagctgaagtccggcacagcctct gtcgtgtgcctgctgaacaacttctacccccgcgaggccaaggtg	**SEQ ID NO: 459**

	cagtggaaggtggacaatgccctgcagagcggcaacagccaggaa agcgtgaccgagcaggacagcaaggactccacctacagcctgagc agcaccctgaccctgagcaaggccgactacgagaagcacaaggtg tacgcctgcgaagtgacccaccagggcctgtctagccccgtgacc aagagcttcaaccggggcgagtgt	
Тяжелая цепь B	caggtgcacctgacacagagcggacccgaagtgcggaagcctggc acctctgtgaaggtgtcctgcaaggcccctggcaacaccctgaaa acctacgacctgcactgggtgcgcagcgtgccaggacagggactg cagtggatgggctggatcagccacgagggcgacaagaaagtgatc gtggaacggttcaaggccaaagtgaccatcgactgggacagaagc accaacaccgcctacctgcagctgagcggcctgacctctggcgat accgccgtgtactactgcgccaagggcagcaagcaccggctgaga gactacgccctgtacgacgatgacggcgccctgaactgggccgtg gatgtggactacctgagcaacctggaattctggggccagggcaca gccgtgaccgtgtcatctgacaaaacccatacccaggtgcagctg gtggaatctggcggcggagtggtgcagcctggcagaagcctgaga ctgagctgtgccgccagcggcttcaccttcaccaaggcctggatg cactgggtgcgccaggcccctggaaagcagctggaatgggtggcc cagatcaaggacaagagcaacagctacgccacctactacgccgac agcgtgaagggccggttcaccatcagccgggacgacagcaagaac accctgtacctgcagatgaacagcctgcgggccgaggacaccgcc gtgtactactgtcggggcgtgtactatgccctgagccccttcgat tactggggccagggaaccctcgtgaccgtgtctagtgataagacc cacaccgcttcgaccaagggcccatcggtgttccctctggccct tgcagcagaagcaccagcgaatctacagccgccctgggctgcctc gtgaaggactactttcccgagcccgtgaccgtgtcctggaactct ggcgctctgacaagcggcgtgcacacctttccagccgtgctccag agcagcggcctgtactctctgagcagcgtcgtgacagtgcccagc agcagcctgggcaccaagacctacacctgtaacgtggaccacaag cccagcaacaccaaggtggacaagcgggtggaatctaagtacggc cctccctgccctccttgcccagcccctgaatttctgggcggaccc tccgtgttcctgttcccccccaaagcccaaggacaccctgatgatc agccggaccccccgaagtgacctgcgtggtggtggatgtgtcccag gaagatcccgaggtgcagttcaattggtacgtggacggcgtggaa gtgcacaacgccaagaccaagcccagagaggaacagttcaacagc	**SEQ ID NO: 460**

	acctaccgggtggtgtccgtgctgaccgtgctgcaccaggactgg ctgaacggcaaagagtacaagtgcaaggtgtccaacaagggcctg cccagctccatcgagaaaaccatcagcaaggccaagggccagccc cgcgagcctcaagtgtgtaccctgccccctagccaggaagagatg accaagaaccaggtgtccctgagctgtgccgtgaaaggcttctac cccagcgacattgccgtggaatgggagagcaacggccagcccgag aacaactacaagaccacccccccctgtgctggacagcgacggctca ttcttcctggtgtccaagctgaccgtggacaagagccggtggcag gaaggcaacgtgttcagctgctccgtgatgcacgaggccctgcac aaccactacacccagaagtccctgtctctgtccctgggcaag	
Легкая цепь B	gacatcgtgatgacccagacccccctgagcctgagcgtgacacct ggacagcctgccagcatcagctgcaagagcagccagagcctggtg cacaacaacgccaacacctacctgagctggtatctgcagaagccc ggccagagcccccagtccctgatctacaaggtgtccaacagattc agcggcgtgcccgacagattctccggcagcggctctggcaccgac ttcaccctgaagatcagccgggtggaagccgaggacgtgggcgtg tactattgtggccagggcacccagtacccccttcacctttggcagc ggcaccaaggtggaaatcaaggacaaaacccataccgacttcgtg ctgacccagagcccctcacagcctgagcgtgacacctggcgagagc gccagcatcagctgcaagagcagccactccctgatccacggcgac cggaacaactacctggcttggtacgtgcagaagcccggcagatcc ccccagctgctgatctacctggccagcagcagagccagcggcgtg cccgatagattttctggcagcggcagcgacaaggacttcaccctg aagatcagccgggtggaaaccgaggacgtgggcacctactactgt atgcagggcagagagagcccctggacctttggccagggcaccaag gtggacatcaaggataagacccatacccgtacggtggccgctccc agcgtgttcatcttcccacctagcgacgagcagctgaagtccggc acagcctctgtcgtgtgcctgctgaacaacttctacccccgcgag gccaaagtgcagtggaaggtggacaacgccctgcagagcggcaac agccaggaaagcgtgaccgagcaggacagcaaggactccacctac agcctgagcagcaccctgacactgagcaaggccgactacgagaag cacaaggtgtacgcctgcgaagtgacccaccagggcctgtctagc cccgtgaccaagagcttcaaccggggcgagtgt	**SEQ ID NO: 461**
Аминокислотные последовательности связывающего белка 52		
Тяжелая	Qvqlqesgpglvkpsqtlsltctvsgfslsdygvhwvrqppgkgl	**SEQ ID**

цепь A	ewlgviwagggtnynpslksrktiskdtsknqvslklssvtaadt avyycardkgysyyysmdywgqgttvtvssastkgpsvfplapcs rstsestaalgclvkdyfpepvtvswnsgaltsgvhtfpavlqss glyslssvvtvpssslgtktytcnvdhkpsntkvdkrveskygpp cppcpapeflggpsvflfppkpkdtlmisrtpevtcvvvdvsqed pevqfnwyvdgvevhnaktkpreeqfnstyrvvsvltvlhqdwln gkeykckvsnkglpssiektiskakgqprepqvytlppcqeemtk nqvslwclvkgfypsdiavewesngqpennykttppvldsdgsff lyskltvdksrwqegnvfscsvmhealhnhytqkslslslgk	**NO: 462**
Легкая цепь A	Divltqspaslavspgqratitcrasesveyyvtslmqwyqqkpg qppkllifaasnvesgvparfsgsgsgtdftltinpveandvany ycqqsrkvpytfgqgtkleikrtvaapsvfifppsdeqlksgtas vvcllnnfypreakvqwkvdnalqsgnsqesvteqdskdstysls stltlskadyekhkvyacevthqglsspvtksfnrgec	**SEQ ID NO: 463**
Тяжелая цепь B	Qvqlvesgggvvqpgrslrlscaasgftftkawmhwvrqapgkql ewvaqikdksnsyatyyadsvkgrftisrddskntlylqmnslra edtavyycrgvyyalspfdywgqgtlvtvsssqvhltqsgpevrk pgtsvkvsckapgntlktydlhwvrsvpgqglqwmgwishegdkk viverfkakvtidwdrstntaylqlsgltsgdtavyycakgskhr lrdyalydddgalnwavdvdylsnlefwgqgtavtvssrtastkg psvfplapcsrstsestaalgclvkdyfpepvtvswnsgaltsgv htfpavlqssglyslssvvtvpssslgtktytcnvdhkpsntkvd krveskygppcppcpapeflggpsvflfppkpkdtlmisrtpevt cvvvdvsqedpevqfnwyvdgvevhnaktkpreeqfnstyrvvsv ltvlhqdwlngkeykckvsnkglpssiektiskakgqprepqvct lppsqeemtknqvslscavkgfypsdiavewesngqpennykttp pvldsdgsfflvskltvdksrwqegnvfscsvmhealhnhytqks lslslgk	**SEQ ID NO: 464**
Легкая цепь B	Dfvltqsphslsvtpgesasisckssshslihgdrnnylawyvqkp grspqlliylassrasgvpdrfsgsgsdkdftlkisrvetedvgt yycmqgrespwtfgqgtkvdikgqpkaapdivmtqtplslsvtpg qpasisckssqslvhnnantylswylqkpgqspqsliykvsnrfs gvpdrfsgsgsgtdftlkisrveaedvgvyycgqgtqypftfgsg tkveiktkgpsrtvaapsvfifppsdeqlksgtasvvcllnnfyp reakvqwkvdnalqsgnsqesvteqdskdstyslsstltlskady	**SEQ ID NO: 465**

	ekhkvyacevthqglsspvtksfnrgec	
Нуклеотидные последовательности связывающего белка 52		
Тяжелая цепь A	caggtgcagctgcaggaatctggccctggcctcgtgaagcctagc cagaccctgagcctgacctgtaccgtgtccggcttcagcctgagc gactacggcgtgcactgggtgcgccagccacctggaaaaggcctg gaatggctgggcgtgatctgggctggcggaggcaccaactacaac cccagcctgaagtccagaaagaccatcagcaaggacaccagcaag aaccaggtgtccctgaagctgagcagcgtgacagccgccgatacc gccgtgtactactgcgccagagacaagggctacagctactactac agcatggactactggggccagggcaccaccgtgaccgtgtcatcc gcgtcgaccaagggcccctcggtgttcctctggccccttgcagc agaagcaccagcgaatctacagccgccctgggctgcctcgtgaag gactactttcccgagcccgtgaccgtgtcctggaactctggcgct ctgacaagcggcgtgcacacctttccagccgtgctccagagcagc ggcctgtactctctgagcagcgtcgtgacagtgcccagcagcagc ctgggcaccaagacctacacctgtaacgtggaccacaagcccagc aacaccaaggtggacaagcgggtggaatctaagtacggccctccc tgccctccttgcccagcccctgaatttctgggcggaccctccgtg ttcctgttcccccaaagcccaaggacaccctgatgatcagccgg acccccgaagtgacctgcgtggtggtggatgtgtcccaggaagat cccgaggtgcagttcaattggtacgtggacggcgtggaagtgcac aacgccaagaccaagcccagagaggaacagttcaacagcacctac cgggtggtgtccgtgctgaccgtgctgcaccaggactggctgaac ggcaaagagtacaagtgcaaggtgtccaacaagggcctgcccagc tccatcgagaaaaccatcagcaaggccaagggccagccccgcgag cctcaagtgtataccctgccccccttgccaggaagagatgaccaag aaccaggtgtccctgtggtgtctcgtgaaaggcttctaccccagc gacattgccgtggaatgggagagcaacggccagcccgagaacaac tacaagaccacccccccctgtgctggacagcgacggctcattcttc ctgtactccaagctgaccgtggacaagagccggtggcaggaaggc aacgtgttcagctgctccgtgatgcacgaggccctgcacaaccac tacacccagaagtccctgtctctgtccctgggcaag	**SEQ ID NO: 466**
Легкая цепь A	gacatcgtgctgacacagagccctgctagcctggccgtgtctcct ggacagagggccaccatcacctgtagagccagcgagagcgtggaa tattacgtgaccagcctgatgcagtggtatcagcagaagcccggc	**SEQ ID NO: 467**

	cagcccccaagctgctgattttcgccgccagcaacgtggaaagc ggcgtgccagccagattttccggcagcggctctggcaccgacttc accctgaccatcaaccccgtggaagccaacgacgtggccaactac tactgccagcagagccggaaggtgccctacacctttggccagggc accaagctggaaatcaagcgtacggtggccgctcccagcgtgttc atcttcccacctagcgacgagcagctgaagtccggcacagcctct gtcgtgtgcctgctgaacaacttctacccccgcgaggccaaggtg cagtggaaggtggacaatgccctgcagagcggcaacagccaggaa agcgtgaccgagcaggacagcaaggactccacctacagcctgagc agcaccctgaccctgagcaaggccgactacgagaagcacaaggtg tacgcctgcgaagtgacccaccagggcctgtctagccccgtgacc aagagcttcaaccggggcgagtgt	
Тяжелая цепь B	caggtgcagctggtggaatctggcggcggagtggtgcagcctggc agaagcctgagactgagctgtgccgccagcggcttcaccttcacc aaggcctggatgcactgggtgcgccaggcccctggaaagcagctg gaatgggtggcccagatcaaggacaagagcaacagctacgccacc tactacgccgacagcgtgaagggccggttcaccatcagccgggac gacagcaagaacaccctgtacctgcagatgaacagcctgcgggcc gaggacaccgccgtgtactactgtcggggcgtgtactatgccctg agcccccttcgattactggggccagggaaccctcgtgaccgtgtct agtagccaggtgcacctgacacagagcggacccgaagtgcggaag cctggcacctctgtgaaggtgtcctgcaaggcccctggcaacacc ctgaaaacctacgacctgcactgggtgcgcagcgtgccaggacag ggactgcagtggatgggctggatcagccacgagggcgacaagaaa gtgatcgtggaacggttcaaggccaaagtgaccatcgactgggac agaagcaccaacaccgcctacctgcagctgagcggcctgacctct ggcgataccgccgtgtactactgcgccaagggcagcaagcaccgg ctgagagactacgccctgtacgacgatgacggcgccctgaactgg gccgtggatgtggactacctgagcaacctggaattctggggccag ggcacagccgtgaccgtgtcatctcggaccgccagcacaaagggc ccatcggtgttccctctggcccccttgcagcagaagcaccagcgaa tctacagccgccctgggctgcctcgtgaaggactactttcccgag cccgtgaccgtgtcctggaactctggcgctctgacaagcggcgtg cacacctttccagccgtgctccagagcagcggcctgtactctctg agcagcgtcgtgacagtgcccagcagcagcctgggcaccaagacc	**SEQ ID NO: 468**

	tacacctgtaacgtggaccacaagcccagcaacaccaaggtggac aagcgggtggaatctaagtacggccctccctgccctccttgccca gcccctgaatttctgggcggaccctccgtgttcctgttccccca aagcccaaggacaccctgatgatcagccggaccccgaagtgacc tgcgtggtggtggatgtgtcccaggaagatcccgaggtgcagttc aattggtacgtggacggcgtggaagtgcacaacgccaagaccaag cccagagaggaacagttcaacagcacctaccgggtggtgtccgtg ctgaccgtgctgcaccaggactggctgaacggcaaagagtacaag tgcaaggtgtccaacaagggcctgcccagctccatcgagaaaacc atcagcaaggccaagggccagccccgcgagcctcaagtgtgtacc ctgccccctagccaggaagagatgaccaagaaccaggtgtccctg agctgtgccgtgaaaggcttctaccccagcgacattgccgtggaa tgggagagcaacggccagcccgagaacaactacaagaccaccccc cctgtgctggacagcgacggctcattcttcctggtgtccaagctg accgtggacaagagccggtggcaggaaggcaacgtgttcagctgc tccgtgatgcacgaggccctgcacaaccactacacccagaagtcc ctgtctctgtccctgggcaag	
Легкая цепь B	gacttcgtgctgacccagagccctcacagcctgagcgtgacacct ggcgagagcgccagcatcagctgcaagagcagccactccctgatc cacggcgaccggaacaactacctggcttggtacgtgcagaagccc ggcagatccccccagctgctgatctacctggccagcagcagagcc agcggcgtgcccgatagattttctggcagcggcagcgacaaggac ttcaccctgaagatcagccgggtggaaaccgaggacgtgggcacc tactactgtatgcagggcagagagagcccctggacctttggccag ggcaccaaggtggacatcaagggccagcccaaggccgccccgac atcgtgatgacccagacccccctgagcctgagcgtgacacctgga cagcctgccagcatcagctgcaagagcagccagagcctggtgcac aacaacgccaacacctacctgagctggtatctgcagaagcccggc cagagcccccagtccctgatctacaaggtgtccaacagattcagc ggcgtgcccgacagattctccggcagcggctctggcaccgacttc accctgaagatcagccgggtggaagccgaggacgtgggcgtgtac tattgtggccagggcacccagtacccccttcacctttggcagcggc accaaggtggaaatcaagaccaagggccccagccgtacggtggcc gctcccagcgtgttcatcttcccacctagcgacgagcagctgaag tccggcacagcctctgtcgtgtgcctgctgaacaacttctacccc	**SEQ ID NO: 469**

	cgcgaggccaaagtgcagtggaaggtggacaacgccctgcagagc ggcaacagccaggaaagcgtgaccgagcaggacagcaaggactcc acctacagcctgagcagcaccctgacactgagcaaggccgactac gagaagcacaaggtgtacgcctgcgaagtgacccaccagggcctg tctagccccgtgaccaagagcttcaaccggggcgagtgt	
Аминокислотные последовательности связывающего белка 53		
Тяжелая цепь A	Qvqlqesgpglvkpsqtlsltctvsgfslsdygvhwvrqppgkgl ewlgviwagggtnynpslksrktiskdtsknqvslklssvtaadt avyycardkgysyyysmdywgqgttvtvssastkgpsvfplapcs rstsestaalgclvkdyfpepvtvswnsgaltsgvhtfpavlqss glyslssvvtvpssslgtktytcnvdhkpsntkvdkrveskygpp cppcpapeflggpsvflfppkpkdtlmisrtpevtcvvvdvsqed pevqfnwyvdgvevhnaktkpreeqfnstyrvvsvltvlhqdwln gkeykckvsnkglpssiektiskakgqprepqvytlppcqeemtk nqvslwclvkgfypsdiavewesngqpennykttppvldsdgsff lyskltvdksrwqegnvfscsvmhealhnhytqkslslslgk	**SEQ ID NO: 470**
Легкая цепь A	Divltqspaslavspgqratitcrasesveyyvtslmqwyqqkpg qppkllifaasnvesgvparfsgsgsgtdftltinpveandvany ycqqsrkvpytfgqgtkleikrtvaapsvfifppsdeqlksgtas vvcllnnfypreakvqwkvdnalqsgnsqesvteqdskdstysls stltlskadyekhkvyacevthqglsspvtksfnrgec	**SEQ ID NO: 471**
Тяжелая цепь B	Qvqlvesgggvvqpgrslrlscaasgftftkawmhwvrqapgkql ewvaqikdksnsyatyyadsvkgrftisrddskntlylqmnslra edtavyycrgvyyalspfdywgqgtlvtvssdkthtqvhltqsgp evrkpgtsvkvsckapgntlktydlhwvrsvpgqglqwmgwishe gdkkviverfkakvtidwdrstntaylqlsgltsgdtavyycakg skhrlrdyalydddgalnwavdvdylsnlefwgqgtavtvssdkt htastkgpsvfplapcsrstsestaalgclvkdyfpepvtvswns galtsgvhtfpavlqssglyslssvvtvpssslgtktytcnvdhk psntkvdkrveskygppcppcpapeflggpsvflfppkpkdtlmi srtpevtcvvvdvsqedpevqfnwyvdgvevhnaktkpreeqfns tyrvvsvltvlhqdwlngkeykckvsnkglpssiektiskakgqp repqvctlppsqeemtknqvslscavkgfypsdiavewesngqpe nnykttppvldsdgsfflvskltvdksrwqegnvfscsvmhealh nhytqkslslslgk	**SEQ ID NO: 472**

Легкая цепь B	Dfvltqsphslsvtpgesasiscksshslihgdrnnylawyvqkp grspqlliylassrasgvpdrfsgsgsdkdftlkisrvetedvgt yycmqgrespwtfgqgtkvdikdkthtdivmtqtplslsvtpgqp asisckssqslvhnnantylswylqkpgqspqsliykvsnrfsgv pdrfsgsgsgtdftlkisrveaedvgvyycgqgtqypftfgsgtk veikdkthtrtvaapsvfifppsdeqlksgtasvvcllnnfypre akvqwkvdnalqsgnsqesvteqdskdstyslsstltlskadyek hkvyacevthqglsspvtksfnrgec	SEQ ID NO: 473
Нуклеотидные последовательности связывающего белка 53		
Тяжелая цепь A	caggtgcagctgcaggaatctggccctggcctcgtgaagcctagc cagaccctgagcctgacctgtaccgtgtccggcttcagcctgagc gactacggcgtgcactgggtgcgccagccacctggaaaaggcctg gaatggctgggcgtgatctgggctggcggaggcaccaactacaac cccagcctgaagtccagaaagaccatcagcaaggacaccagcaag aaccaggtgtccctgaagctgagcagcgtgacagccgccgatacc gccgtgtactactgcgccagagacaagggctacagctactactac agcatggactactggggccagggcaccaccgtgaccgtgtcatcc gcgtcgaccaagggcccctcggtgttcctctggccccttgcagc agaagcaccagcgaatctacagccgccctgggctgcctcgtgaag gactactttcccgagcccgtgaccgtgtcctggaactctggcgct ctgacaagcggcgtgcacacctttccagccgtgctccagagcagc ggcctgtactctctgagcagcgtcgtgacagtgcccagcagcagc ctgggcaccaagacctacacctgtaacgtggaccacaagcccagc aacaccaaggtggacaagcgggtggaatctaagtacggccctccc tgccctccttgcccagcccctgaatttctgggcggaccctccgtg ttcctgttcccccccaaagcccaaggacaccctgatgatcagccgg acccccgaagtgacctgcgtggtggtggatgtgtcccaggaagat cccgaggtgcagttcaattggtacgtggacggcgtggaagtgcac aacgccaagaccaagcccagagaggaacagttcaacagcacctac cgggtggtgtccgtgctgaccgtgctgcaccaggactggctgaac ggcaaagagtacaagtgcaaggtgtccaacaagggcctgcccagc tccatcgagaaaaccatcagcaaggccaagggccagccccgcgag cctcaagtgtataccctgcccccttgccaggaagagatgaccaag aaccaggtgtccctgtggtgtctcgtgaaaggcttctaccccagc gacattgccgtggaatgggagagcaacggccagcccgagaacaac	SEQ ID NO: 474

	tacaagaccacccccccctgtgctggacagcgacggctcattcttc ctgtactccaagctgaccgtggacaagagccggtggcaggaaggc aacgtgttcagctgctccgtgatgcacgaggccctgcacaaccac tacacccagaagtccctgtctctgtccctgggcaag	
Легкая цепь A	gacatcgtgctgacacagagccctgctagcctggccgtgtctcct ggacagagggccaccatcacctgtagagccagcgagagcgtggaa tattacgtgaccagcctgatgcagtggtatcagcagaagcccggc cagccccccaagctgctgattttcgccgccagcaacgtggaaagc ggcgtgccagccagattttccggcagcggctctggcaccgacttc accctgaccatcaaccccgtggaagccaacgacgtggccaactac tactgccagcagagccggaaggtgccctacacctttggccagggc accaagctggaaatcaagcgtacggtggccgctcccagcgtgttc atcttcccacctagcgacgagcagctgaagtccggcacagcctct gtcgtgtgcctgctgaacaacttctaccccgcgaggccaaggtg cagtggaaggtggacaatgccctgcagagcggcaacagccaggaa agcgtgaccgagcaggacagcaaggactccacctacagcctgagc agcaccctgaccctgagcaaggccgactacgagaagcacaaggtg tacgcctgcgaagtgacccaccagggcctgtctagccccgtgacc aagagcttcaaccggggcgagtgt	**SEQ ID NO: 475**
Тяжелая цепь B	caggtgcagctggtggaatctggcggcggagtggtgcagcctggc agaagcctgagactgagctgtgccgccagcggcttcaccttcacc aaggcctggatgcactgggtgcgccaggcccctggaaagcagctg gaatgggtggcccagatcaaggacaagagcaacagctacgccacc tactacgccgacagcgtgaagggccggttcaccatcagccgggac gacagcaagaacaccctgtacctgcagatgaacagcctgcgggcc gaggacaccgccgtgtactactgtcggggcgtgtactatgccctg agccccttcgattactggggccagggaaccctcgtgaccgtgtct agtgacaaaacccatacccaggtgcacctgacacagagcggaccc gaagtgcggaagcctggcacctctgtgaaggtgtcctgcaaggcc cctggcaacaccctgaaaacctacgacctgcactgggtgcgcagc gtgccaggacagggactgcagtggatgggctggatcagccacgag ggcgacaagaaagtgatcgtggaacggttcaaggccaaagtgacc atcgactgggacagaagcaccaacaccgcctacctgcagctgagc ggcctgacctctggcgataccgccgtgtactactgcgccaagggc agcaagcaccggctgagagactacgccctgtacgacgatgacggc	**SEQ ID NO: 476**

	gccctgaactgggccgtggatgtggactacctgagcaacctggaa ttctggggccagggcacagccgtgaccgtgtcatctgataagacc cacaccgccagcacaaagggcccatcggtgttccctctggcccct tgcagcagaagcaccagcgaatctacagccgccctgggctgcctc gtgaaggactactttcccgagcccgtgaccgtgtcctggaactct ggcgctctgacaagcggcgtgcacacctttccagccgtgctccag agcagcggcctgtactctctgagcagcgtcgtgacagtgcccagc agcagcctgggcaccaagacctacacctgtaacgtggaccacaag cccagcaacaccaaggtggacaagcgggtggaatctaagtacggc cctccctgccctccttgcccagcccctgaatttctgggcggaccc tccgtgttcctgttcccccccaaagcccaaggacaccctgatgatc agccggaccccgaagtgacctgcgtggtggtggatgtgtcccag gaagatcccgaggtgcagttcaattggtacgtggacggcgtggaa gtgcacaacgccaagaccaagcccagagaggaacagttcaacagc acctaccgggtggtgtccgtgctgaccgtgctgcaccaggactgg ctgaacggcaaagagtacaagtgcaaggtgtccaacaagggcctg cccagctccatcgagaaaaccatcagcaaggccaagggccagccc cgcgagcctcaagtgtgtaccctgccccctagccaggaagagatg accaagaaccaggtgtccctgagctgtgccgtgaaaggcttctac cccagcgacattgccgtggaatgggagagcaacggccagcccgag aacaactacaagaccacccccccctgtgctggacagcgacggctca ttcttcctggtgtccaagctgaccgtggacaagagccggtggcag gaaggcaacgtgttcagctgctccgtgatgcacgaggccctgcac aaccactacacccagaagtccctgtctctgtccctgggcaag	
Легкая цепь B	gacttcgtgctgacccagagccctcacagcctgagcgtgacacct ggcgagagcgccagcatcagctgcaagagcagccactccctgatc cacggcgaccggaacaactacctggcttggtacgtgcagaagccc ggcagatccccccagctgctgatctacctggccagcagcagagcc agcggcgtgcccgatagattttctggcagcggcagcgacaaggac ttcaccctgaagatcagccgggtggaaaccgaggacgtgggcacc tactactgtatgcagggcagagagagcccctggacctttggccag ggcaccaaggtggacatcaaggacaaaacccataccgacatcgtg atgacccagacccccctgagcctgagcgtgacacctggacagcct gccagcatcagctgcaagagcagccagagcctggtgcacaacaac gccaacacctacctgagctggtatctgcagaagcccggccagagc	**SEQ ID NO: 477**

	ccccagtccctgatctacaaggtgtccaacagattcagcggcgtg cccgacagattctccggcagcggctctggcaccgacttcaccctg aagatcagccgggtggaagccgaggacgtgggcgtgtactattgt ggccagggcacccagtacccccttcacctttggcagcggcaccaag gtggaaatcaaggataagacccatacccgtacggtggccgctccc agcgtgttcatcttcccacctagcgacgagcagctgaagtccggc acagcctctgtcgtgtgcctgctgaacaacttctacccccgcgag gccaaagtgcagtggaaggtggacaacgccctgcagagcggcaac agccaggaaagcgtgaccgagcaggacagcaaggactccacctac agcctgagcagcaccctgacactgagcaaggccgactacgagaag cacaaggtgtacgcctgcgaagtgacccaccagggcctgtctagc cccgtgaccaagagcttcaaccggggcgagtgt	

Таблица A. Последовательности CDR связывающих белков

Ab	CDRH1	CDRH2	CDRH3	CDRL1	CDL
"a" к CD4BS	dctln (SEQ ID NO:248)	wlkprggavnyarplqg (SEQ ID NO: 249)	gkncdynwdfeh (SEQ ID NO: 250)	rtsqygsla (SEQ ID NO: 266)	sgstraa (SEQ
"b" к CD4BS	GYTFTAHI (SEQ ID NO: 251)	IKPQYGAV (SEQ ID NO: 252)	drsygdsswalda (SEQ ID NO: 253)	QGVGSD (SEQ ID NO: 269)	HTS (SEQ I
к MPER	gfdfdnaw (SEQ ID NO: 254)	itgpgegwsv (SEQ ID NO: 255)	tgkyydfwsgyppgeeyfqd (SEQ ID NO: 256)	rgdslrshyas (SEQ ID NO: 272)	gknnrps (SE
"a" вар. на V1V2	GNTLKTYD (SEQ ID NO:257)	ISHEGDKK (SEQ ID NO: 258)	cakgskhrirdyalydddgalnwavdvdyisnlefw (SEQ ID NO:259)	hslihgdrnny (SEQ ID NO: 275)	las (SEQ I
вар. на V3	SGASISDSY (SEQ ID NO: 260)	VHKSGDT (SEQ ID NO:261)	ARTLHGRRIYGIVAFNEWFTYFYMDV (SEQ ID NO: 262)	SEGSRA (SEQ ID NO: 278)	NNQ (SEQ

Ab	CDRH1	CDRH2	CDRH3	CDRL1	CDL
к CD28	GYTFTSYY (SEQ ID NO: 479)	IYPGNVNT (SEQ ID NO: 480)	trshygldwnfdv (SEQ ID NO: 481)	QNIYVW (SEQ ID NO: 488)	KAS (SEQ
к CD28	GFSLSDYG (SEQ ID NO: 482)	IWAGGGT (SEQ ID NO: 483)	ardkgysyyysmd (SEQ ID NO: 484)	ESVEYYVTSL (SEQ ID NO: 491)	AAS (SEQ

Таблица B. Последовательности CDR исходных белков

Ab	CDR_H1	CDR_H2	CDR_H3	CDR_L1	CDR_L2	CDR_L3
CD4BS "a"	DCTLN (SEQ ID NO: 248)	LKPRGGAVNYARPLQ (SEQ ID NO: 497)	GKNCDYNWDFEH (SEQ ID NO: 250)	RTSQYGSLA (SEQ ID NO: 266)	SGSTRAA (SEQ ID NO: 267)	QQYEF (SEQ ID NO: 268)
CD4BS "b"	GYTFTAHI (SEQ ID NO: 251)	IKPQYGAV (SEQ ID NO: 252)	DRSYGDSSWALDA (SEQ ID NO: 253)	QGVGSD (SEQ ID NO: 269)	HTS (SEQ ID NO: 270)	QVLQF (SEQ ID NO: 271)
MPER	GFDFDNAW (SEQ ID NO: 254)	ITGPGEGWSV (SEQ ID NO: 255)	TGKYYDFWSGYPPGEEYFQD (SEQ ID NO: 256)	SLRSHY (SEQ ID NO: 500)	GKN (SEQ ID NO: 501)	SSRDKSGSRLSV (SEQ ID NO: 274)
MPER_100W	GFDFDNAW (SEQ ID NO:	ITGPGEGWSV (SEQ ID NO:	TGKYYDFWWGYPPGEEYFQD	SLRSHY (SEQ ID NO:	GKN (SEQ ID NO:	SSRDKSGSRLSV (SEQ ID NO:

	254)	255)	(SEQ ID NO: 498)	500)	501)	274)
"a", направленное на V1/V2	GNTLKTYD (SEQ ID NO: 257)	ISHEGDKK (SEQ ID NO: 258)	CAKGSKHRLRDYALYDDDG ALNWAVDVDYLSNLEFW (SEQ ID NO: 259)	HSLIHGDRNNY (SEQ ID NO: 275)	LAS (SEQ ID NO: 276)	CMQGRESPWTF (SEQ ID NO: 277)
"b", направленное на V1/V2	QFRFDGYG (SEQ ID NO: 263)	ISHDGIKK (SEQ ID NO: 264)	CAKDLREDECEEWWSDYYD FGKQLPCAKSRGGLVGIAD NW (SEQ ID NO: 265)	TSNIGNNF (SEQ ID NO: 281)	ETD (SEQ ID NO: 282)	ATWAASLSSARV (SEQ ID NO: 283)
направленное на V3	GASISDSY (SEQ ID NO: 499)	VHKSGDT (SEQ ID NO: 261)	ARTLHGRRIYGIVAFNEWF TYFYMDV (SEQ ID NO: 262)	SLGSRA (SEQ ID NO: 278)	NNQ (SEQ ID NO: 279)	HIWDSRVPTKWV (SEQ ID NO: 280)
CD28	GYTFTSYY (SEQ ID NO: 479)	IYPGNVNT (SEQ ID NO: 480)	TRSHYGLDWNFDV (SEQ ID NO: 481)	QNIYVW (SEQ ID NO: 488)	KAS (SEQ ID NO: 489)	QQGQTYPYT (SEQ ID NO: 490)
CD28_2	GFSLSDYG (SEQ ID NO: 482)	IWAGGGT (SEQ ID NO:483)	ARDKGYSYYYSMD (SEQ ID NO: 484)	ESVEYYVTSL (SEQ ID NO: 491)	AAS (SEQ ID NO: 492)	QQSRKVPYT (SEQ ID NO: 493)
CD3	GFTFTKAW (SEQ ID NO:	IKDKSNS (SEQ ID NO:	RGVYYALSPFDY (SEQ ID NO: 487)	QSLVHNNANTY (SEQ ID NO:	KVS (SEQ ID NO:	GQGTQYP (SEQ ID NO:

	485)	486)		494)	495)	496)

Таблица C. Последовательности вариабельных доменов исходных антител

Название Ab	**V_H**	**V_L**
CD4BS "a"	QVQLVQSGGQMKKPGESMRISCRASGYEFIDCTLNWIRLAPGKRPE WMGWLKPRGGAVNYARPLQGRVTMTRDVYSDTAFLELRSLTVDDTA VYFCTRGKNCDYNWDFEHWGRGTPVIVSS (SEQ ID NO: 502)	EIVLTQSPGTLSLSPGETAIISCRTSQYGSLAWYQQRP GQAPRLVIYSGSTRAAGIPDRFSGSRWGPDYNLTISNL ESGDFGVYYCQQYEFFGQGTKVQVDIK (SEQ ID NO: 512)
CD4BS "b"	RAHLVQSGTAMKKPGASVRVSCQTSGYTFTAHILFWFRQAPGRGLE WVGWIKPQYGAVNFGGGFRDRVTLTRDVYREIAYMDIRGLKPDDTA VYYCARDRSYGDSSWALDAWGQGTTVVVSA (SEQ ID NO: 503)	YIHVTQSPSSLSVSIGDRVTINCQTSQGVGSDLHWYQH KPGRAPKLLIHHTSSVEDGVPSRFSGSGFHTSFNLTIS DLQADDIATYYCQVLQFFGRGSRLHIK (SEQ ID NO: 513)
"b" к CD4BS (Δгликан)	RAHLVQSGTAMKKPGASVRVSCQTSGYTFTAHILFWFRQAPGRGLE WVGWIKPQYGAVNFGGGFRDRVTLTRDVYREIAYMDIRGLKPDDTA VYYCARDRSYGDSSWALDAWGQGTTVVVSA (SEQ ID NO: 503)	YIHVTQSPSSLSVSIGDRVTINCQTSQGVGSDLHWYQH KPGRAPKLLIHHTSSVEDGVPSRFSGSGFHTSF***Q***LTIS DLQADDIATYYCQVLQFFGRGSRLHIK (SEQ ID NO: 514)
"b" к CD4BS (Δизомеризация D55E)	RAHLVQSGTAMKKPGASVRVSCQTSGYTFTAHILFWFRQAPGRGLE WVGWIKPQYGAVNFGGGFRDRVTLTRDVYREIAYMDIRGLKPDDTA VYYCARDRSYGDSSWALDAWGQGTTVVVSA (SEQ ID NO: 503)	YIHVTQSPSSLSVSIGDRVTINCQTSQGVGSDLHWYQH KPGRAPKLLIHHTSSVE***E***GVPSRFSGSGFHTSFNLTIS DLQADDIATYYCQVLQFFGRGSRLHIK (SEQ ID NO: 515)

"b" к CD4BS (Δизомеризация G56A)	RAHLVQSGTAMKKPGASVRVSCQTSGYTFTAHILFWFRQAPGRGLE WVGWIKPQYGAVNFGGGFRDRVTLTRDVYREIAYMDIRGLKPDDTA VYYCARDRSYGDSSWALDAWGQGTTVVVSA (SEQ ID NO: 503)	YIHVTQSPSSLSVSIGDRVTINCQTSQGVGSDLHWYQH KPGRAPKLLIHHTSSVED***A***VPSRFSGSGFHTSFNLTIS DLQADDIATYYCQVLQFFGRGSRLHIK (SEQ ID NO: 516)
"b" к CD4BS (Δгликан/Δизомеризация D55E)	RAHLVQSGTAMKKPGASVRVSCQTSGYTFTAHILFWFRQAPGRGLE WVGWIKPQYGAVNFGGGFRDRVTLTRDVYREIAYMDIRGLKPDDTA VYYCARDRSYGDSSWALDAWGQGTTVVVSA (SEQ ID NO: 503)	YIHVTQSPSSLSVSIGDRVTINCQTSQGVGSDLHWYQH KPGRAPKLLIHHTSSVE***E***GVPSRFSGSGFHTSF***Q***LTIS DLQADDIATYYCQVLQFFGRGSRLHIK (SEQ ID NO: 517)
MPER	EVRLVESGGGLVKPGGSLRLSCSASGFDFDNAWMTWVRQPPGKGLE WVGRITGPGEGWSVDYAESVKGRFTISRDNTKNTLYLEMNNVRTED TGYYFCARTGKYYDFWSGYPPGEEYFQDWGQGTLVIVSS (SEQ ID NO: 504)	ASELTQDPAVSVALKQTVTITCRGDSLRSHYASWYQKK PGQAPVLLFYGKNNRPSGIPDRFSGSASGNRASLTITG AQAEDEADYYCSSRDKSGSRLSVFGGGTKLTVL (SEQ ID NO: 518)
MPER_100W	EVRLVESGGGLVKPGGSLRLSCSASGFDFDNAWMTWVRQPPGKGLE WVGRITGPGEGWSVDYAESVKGRFTISRDNTKNTLYLEMNNVRTED TGYYFCARTGKYYDFW***W***GYPPGEEYFQDWGQGTLVIVSS (SEQ ID NO: 505)	ASELTQDPAVSVALKQTVTITCRGDSLRSHYASWYQKK PGQAPVLLFYGKNNRPSGIPDRFSGSASGNRASLTITG AQAEDEADYYCSSRDKSGSRLSVFGGGTKLTVL (SEQ ID NO: 518)
"a", направленное на V1/V2	QVHLTQSGPEVRKPGTSVKVSCKAPGNTLKTYDLHWVRSVPGQGLQ WMGWISHEGDKKVIVERFKAKVTIDWDRSTNTAYLQLSGLTSGDTA VYYCAKGSKHRLRDYALYDDDGALNWAVDVDYLSNLEFWGQGTAVT VSS (SEQ ID NO: 506)	DFVLTQSPHSLSVTPGESASISCKSSHSLIHGDRNNYL AWYVQKPGRSPQLLIYLASSRASGVPDRFSGSGSDKDF TLKISRVETEDVGTYYCMQGRESPWTFGQGTKVDIK (SEQ ID NO: 519)

"b", направленное на V1/V2	QVQLVESGGGVVQPGTSLRLSCAASQFRFDGYGMHWVRQAPGKGLE WVASISHDGIKKYHAEKVWGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRPEDTA LYYCAKDLREDECEEWWSDYYDFGKQLPCAKSRGGLVGIADNWGQG TMVTVSS (SEQ ID NO: 507)	QSVLTQPPSVSAAPGQKVTISCSGNTSNIGNNFVSWYQ QRPGRAPQLLIYETDKRPSGIPDRFSASKSGTSGTLAI TGLQTGDEADYYCATWAASLSSARVFGTGTKVIVL (SEQ ID NO: 520)
направленное на V3	QMQLQESGPGLVKPSETLSLTCSVSGASISDSYWSWIRRSPGKGLE WIGYVHKSGDTNYSPSLKSRVNLSLDTSKNQVSLSLVAATAADSGK YYCARTLHGRRIYGIVAFNEWFTYFYMDVWGNGTQVTVSS (SEQ ID NO: 508)	SDISVAPGETARISCGEKSLGSRAVQWYQHRAGQAPSL IIYNNQDRPSGIPERFSGSPDSPFGTTATLTITSVEAG DEADYYCHIWDSRVPTKWVFGGGTTLTVL (SEQ ID NO: 521)
CD28	QVQLVQSGAEVVKPGASVKVSCKASGYTFTSYYIHWVRQAPGQGLE WIGSIYPGNVNTNYAQKFQGRATLTVDTSISTAYMELSRLRSDDTA VYYCTRSHYGLDWNFDVWGKGTTVTVSS (SEQ ID NO: 509)	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCQASQNIYVWLNWYQQ KPGKAPKLLIYKASNLHTGVPSRFSGSGSGTDFTLTIS SLQPEDIATYYCQQGQTYPYTFGQGTKLEIK (SEQ ID NO: 522)
CD28_2	QVQLQESGPGLVKPSQTLSLTCTVSGFSLSDYGVHWVRQPPGKGLE WLGVIWAGGGTNYNPSLKSRKTISKDTSKNQVSLKLSSVTAADTAV YYCARDKGYSYYYSMDYWGQGTTVTVSS (SEQ ID NO: 510)	DIVLTQSPASLAVSPGQRATITCRASESVEYYVTSLMQ WYQQKPGQPPKLLIFAASNVESGVPARFSGSGSGTDFT LTINPVEANDVANYYCQQSRKVPYTFGQGTKLEIK (SEQ ID NO: 523)
CD3	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFTKAWMHWVRQAPGKQLE WVAQIKDKSNSYATYYADSVKGRFTISRDDSKNTLYLQMNSLRAED TAVYYCRGVYYALSPFDYWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO: 511)	DIVMTQTPLSLSVTPGQPASISCKSSQSLVHNNANTYL SWYLQKPGQSPQSLIYKVSNRFSGVPDRFSGSGSGTDF TLKISRVEAEDVGVYYCGQGTQYPFTFGSGTKVEIK (SEQ ID NO: 524)

Последовательности CDR подчеркнуты.

Модификации вариабельных доменов показаны жирным шрифтом и курсивом.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Связывающий белок, содержащий четыре полипептидные цепи, которые образуют три антигенсвязывающих участка, которые специфически связывают один целевой белок HIV и два целевых белка Т-клетки, где первая полипептидная цепь содержит структуру, представленную формулой:

V_{L2}-L_1-V_{L1}-L_2-C_L [I];

вторая полипептидная цепь содержит структуру, представленную формулой:

V_{H1}-L_3-V_{H2}-L_4-C_{H1}-шарнир-C_{H2}-C_{H3} [II];

третья полипептидная цепь содержит структуру, представленную формулой:

V_{H3}-C_{H1}-шарнир-C_{H2}-C_{H3} [III];

и четвертая полипептидная цепь содержит структуру, представленную формулой:

V_{L3}-C_L [IV];

где

V_{L1} представляет собой первый вариабельный домен легкой цепи иммуноглобулина;

V_{L2} представляет собой второй вариабельный домен легкой цепи иммуноглобулина;

V_{L3} представляет собой третий вариабельный домен легкой цепи иммуноглобулина;

V_{H1} представляет собой первый вариабельный домен тяжелой цепи иммуноглобулина;

V_{H2} представляет собой второй вариабельный домен тяжелой цепи иммуноглобулина;

V_{H3} представляет собой третий вариабельный домен тяжелой цепи иммуноглобулина;

C_L представляет собой константный домен легкой цепи иммуноглобулина;

C_{H1} представляет собой константный домен C_{H1} тяжелой цепи иммуноглобулина;

C_{H2} представляет собой константный домен C_{H2} тяжелой цепи иммуноглобулина;

C_{H3} представляет собой константный домен C_{H3} тяжелой цепи

иммуноглобулина;

шарнир представляет собой шарнирную область иммуноглобулина, соединяющую домены C_{H1} и C_{H2}; и

L_1, L_2, L_3 и L_4 представляют собой аминокислотные линкеры;

и где полипептид формулы I и полипептид формулы II образуют перекрестно расположенную пару легкая цепь-тяжелая цепь; и где:

(a) V_{L1} содержит CDR-L1, содержащую последовательность SEQ ID NO: 488, CDR-L2, содержащую последовательность SEQ ID NO: 489, и CDR-L3, содержащую последовательность SEQ ID NO: 490; V_{L2} comprises CDR-L1, содержащую последовательность SEQ ID NO: 494, CDR-L2, содержащую последовательность SEQ ID NO: 495, и CDR-L3, содержащую последовательность SEQ ID NO: 496; V_{L3} содержит CDR-L1, содержащую последовательность SEQ ID NO: 269, CDR-L2, содержащую последовательность SEQ ID NO: 270, и CDR-L3, содержащую последовательность SEQ ID NO: 271; V_{H1} содержит CDR-H1, содержащую последовательность SEQ ID NO: 479, CDR-H2, содержащую последовательность SEQ ID NO: 480, и CDR-H3, содержащую последовательность SEQ ID NO: 481; VH2 содержит CDR-H1, содержащую последовательность SEQ ID NO: 485, CDR-H2, содержащую последовательность SEQ ID NO: 486, и CDR-H3, содержащую последовательность SEQ ID NO: 487; и V_{H3} содержит CDR-H1, содержащую последовательность SEQ ID NO: 251, CDR-H2, содержащую последовательность SEQ ID NO: 252, и CDR-H3, содержащую последовательность SEQ ID NO: 253; или

(b) V_{L1} содержит CDR-L1, содержащую последовательность SEQ ID NO: 494, а CDR-L2, содержащую последовательность SEQ ID NO: 495, и CDR-L3, содержащую последовательность SEQ ID NO: 496; V_{L2} содержит CDR-L1, содержащую последовательность SEQ ID NO: 488, CDR-L2, содержащую последовательность SEQ ID NO: 489, и CDR-L3, содержащую последовательность SEQ ID NO: 490; V_{L3} содержит CDR-L1, содержащую последовательность SEQ ID NO: 269, CDR-L2, содержащую последовательность SEQ ID NO: 270, и CDR-L3, содержащую последовательность SEQ ID NO: 271; V_{H1} содержит CDR-H1, содержащую последовательность SEQ ID NO: 485, CDR-H2, содержащую последовательность SEQ ID NO: 486, и CDR-H3, содержащую последовательность SEQ ID NO: 487; V_{H2} содержит CDR-

H1, содержащую последовательность SEQ ID NO: 479, CDR-H2, содержащую последовательность SEQ ID NO: 480, и CDR-H3, содержащую последовательность SEQ ID NO: 481; и V_{H3} содержит CDR-H1, содержащую последовательность SEQ ID NO: 251, CDR-H2, содержащую последовательность SEQ ID NO: 252, и CDR-H3, содержащую последовательность SEQ ID NO: 253.

2. Связывающий белок по п. 1, где:

(a) V_{L1} содержит вариабельный домен легкой цепи, содержащий последовательность SEQ ID NO: 522; V_{L2} содержит вариабельный домен легкой цепи, содержащий последовательность SEQ ID NO: 524; V_{L3} содержит вариабельный домен легкой цепи, содержащий последовательность SEQ ID NO: 513; V_{H1} содержит вариабельный домен тяжелой цепи, содержащий последовательность SEQ ID NO: 509; V_{H2} содержит вариабельный домен тяжелой цепи, содержащий последовательность SEQ ID NO: 511; и V_{H3} содержит вариабельный домен тяжелой цепи, содержащий последовательность SEQ ID NO: 503; или

(b) V_{L1} содержит вариабельный домен легкой цепи, содержащий последовательность SEQ ID NO: 524; V_{L2} содержит вариабельный домен легкой цепи, содержащий последовательность SEQ ID NO: 522; V_{L3} содержит вариабельный домен легкой цепи, содержащий последовательность SEQ ID NO: 513; V_{H1} содержит вариабельный домен тяжелой цепи, содержащий последовательность SEQ ID NO: 511; V_{H2} содержит вариабельный домен тяжелой цепи, содержащий последовательность SEQ ID NO: 509; и V_{H3} содержит вариабельный домен тяжелой цепи, содержащий последовательность SEQ ID NO: 503.

3. Связывающий белок по п. 1 или п. 2, где домен C_{H3} второй полипептидной цепи содержит аминокислотные замены в положениях, соответствующих положениям 354 и 366 IgG1 человека в соответствии с EU-индексом, где аминокислотные замены представляют собой S354C и T366W; и где домен C_{H3} третьей полипептидной цепи содержит аминокислотные замены в положениях, соответствующих положениям 349, 366, 368 и 407 IgG1 человека в соответствии с EU-индексом, где аминокислотные замены представляют собой Y349C, T366S, L368A и Y407V.

4. Связывающий белок по п. 1 или п. 2, где домен C_{H3} второй полипептидной цепи содержит аминокислотные замены в положениях, соответствующих положениям 349, 366, 368 и 407 IgG1 человека в соответствии с EU-индексом, где аминокислотные замены представляют собой Y349C, T366S, L368A и Y407V; и где домен C_{H3} третьей полипептидной цепи содержит аминокислотные замены в положениях, соответствующих положениям 354 и 366 IgG1 человека в соответствии с EU-индексом, где аминокислотные замены представляют собой S354C и T366W.

5. Связывающий белок по любому из пп. 1-4, где домены C_{H3} как второй, так и третьей полипептидных цепей содержат аминокислотные замены в положениях, соответствующих положениям 428 и 434 IgG1 человека в соответствии с EU-индексом, где аминокислотные замены представляют собой M428L и N434S.

6. Связывающий белок по любому из пп. 1-5, где:

(a) длина по меньшей мере одного из L_1, L_2, L_3 или L_4 независимо составляет 0 аминокислот; или

(b) длина каждого из L_1, L_2, L_3 или L_4 независимо составляет по меньшей мере одну аминокислоту.

7. Связывающий белок по п. 6, где L_1, L_2, L_3 и/или L_4 содержат последовательность Asp-Lys-Thr-His-Thr (SEQ ID NO: 525).

8. Связывающий белок, содержащий первую полипептидную цепь, вторую полипептидную цепь, третью полипептидную цепь и четвертую полипептидную цепь, где:

(a) первая полипептидная цепь содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 305; вторая полипептидная цепь содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 304; третья полипептидная цепь содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 302; и четвертая полипептидная цепь содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 303;

(b) первая полипептидная цепь содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 313; вторая полипептидная цепь содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 312; третья полипептидная цепь содержит аминокислотную

последовательность под SEQ ID NO: 310; и четвертая полипептидная цепь содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 311;

(c) первая полипептидная цепь содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 337; вторая полипептидная цепь содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 336; третья полипептидная цепь содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 334; и четвертая полипептидная цепь содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 335; или

(d) первая полипептидная цепь содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 345; вторая полипептидная цепь содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 344; третья полипептидная цепь содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 342; и четвертая полипептидная цепь содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 343.

9. Выделенная молекула нуклеиновой кислоты, содержащая нуклеотидную последовательность, кодирующую связывающий белок по любому из пп. 1-8.

10. Вектор экспрессии, содержащий молекулу нуклеиновой кислоты по п. 9.

11. Векторная система, содержащая один или несколько векторов, кодирующих первую, вторую, третью и четвертую полипептидные цепи связывающего белка по любому из пп. 1-8.

12. Векторная система по п. 11, где векторная система содержит первый вектор, кодирующий первую полипептидную цепь связывающего белка, второй вектор, кодирующий вторую полипептидную цепь связывающего белка, третий вектор, кодирующий третью полипептидную цепь связывающего белка, и четвертый вектор, кодирующий четвертую полипептидную цепь связывающего белка.

13. Векторная система по п. 11, где векторная система содержит первый вектор, кодирующий первую и вторую полипептидные цепи связывающего белка, и второй вектор, кодирующий третью и четвертую полипептидные цепи связывающего белка.

14. Выделенная линия клеток, содержащая молекулу нуклеиновой кислоты по п. 9, вектор экспрессии по любому из пп. 11-13 или векторную систему по любому из пп. 11-13, где линия клеток представляет собой клетку млекопитающего или клетку насекомого.

15. Способ получения связывающего белка, при этом способ включает:

a) культивирование линии клетки по п. 14 в условиях, при которых клетка-хозяин экспрессирует связывающий белок; и

b) выделение связывающего белка из клетки-хозяина.

16. Применение связывающего белка по любому из пп. 1-8 для предупреждения и/или лечения инфекции, вызываемой HIV, у пациента.

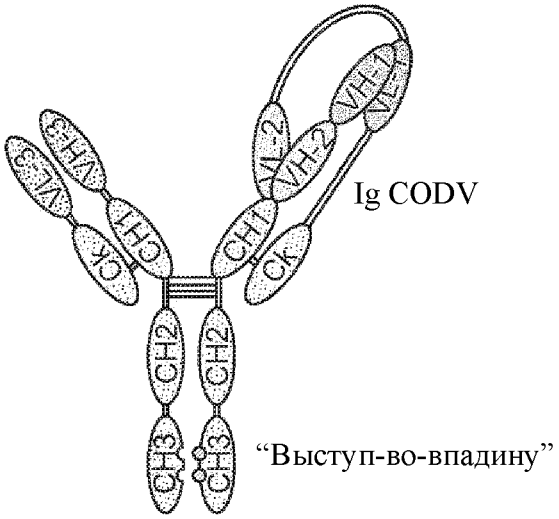
17. Применение по п. 16, где пациентом является человек.

18. Способ предупреждения и/или лечения инфекции, вызываемой HIV, у пациента, предусматривающий введение пациенту терапевтически эффективного количества по меньшей мере одного связывающего белка по любому из пп. 1-8.

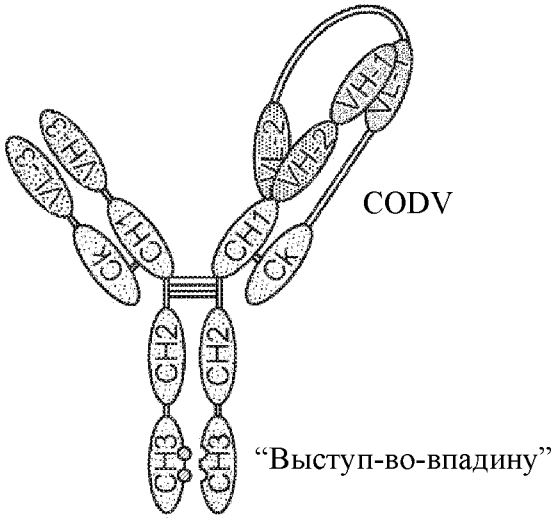
19. Способ по п. 18, где связывающий белок вводят совместно со стандартным средством для антиретровирусной терапии.

20. Способ по п. 18 или п. 19, где пациентом является человек.

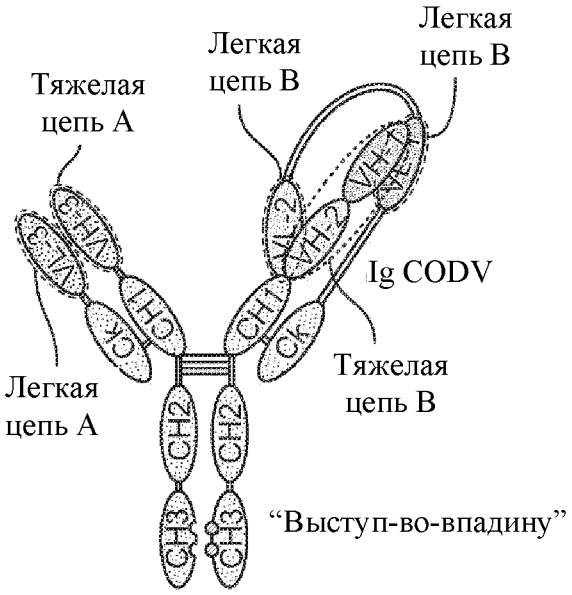
По доверенности



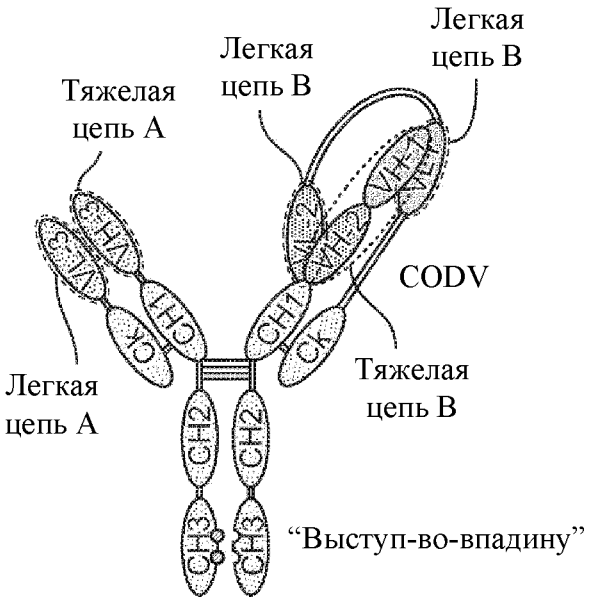
ФИГ. 1A



ФИГ. 1B



ФИГ. 1C



ФИГ. 1D

Аффинная хромат. на белке А

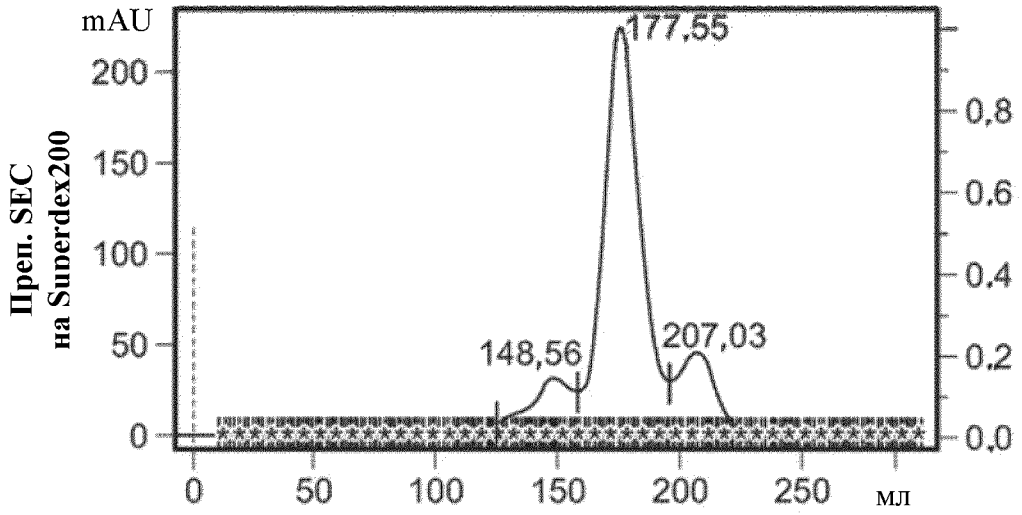
Связывающий белок 2

Связывающий белок 3

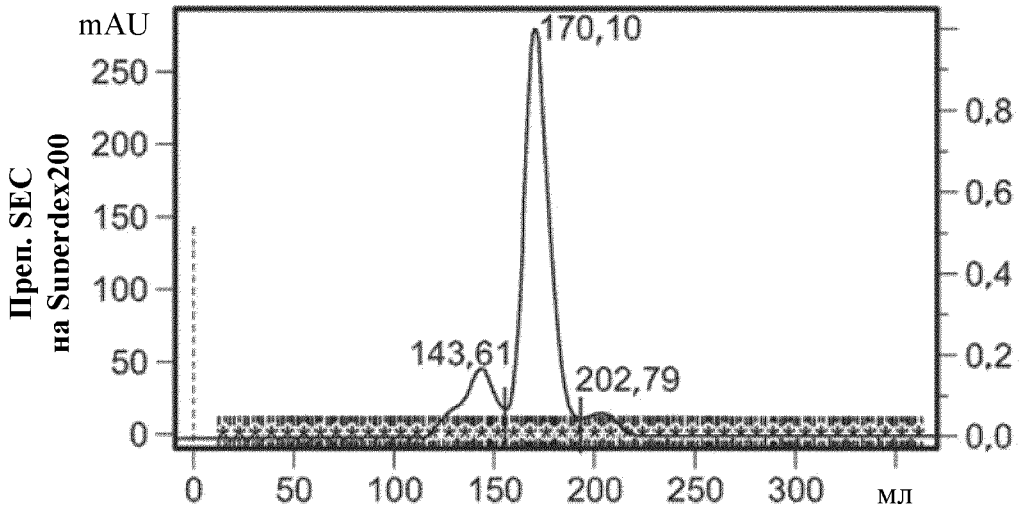
Связывающий белок 24

ФИГ. 2А

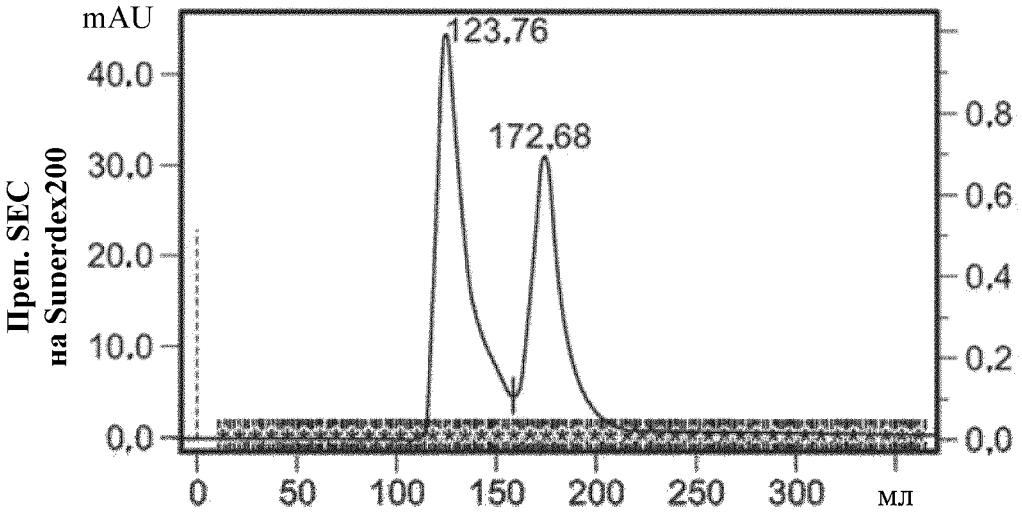
Связывающий белок 2



Связывающий белок 3

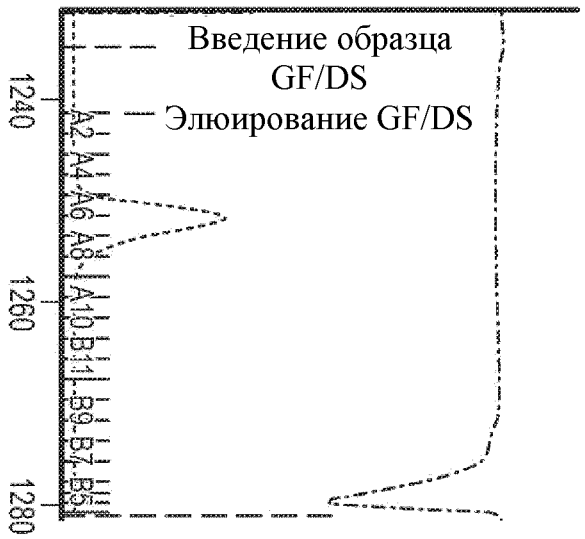


Связывающий белок 24



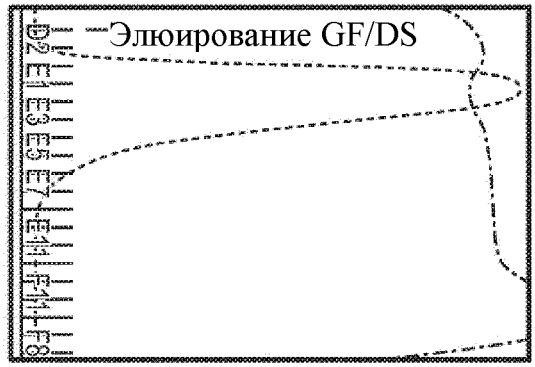
ФИГ. 2В

Аффинная хромат. на белке А

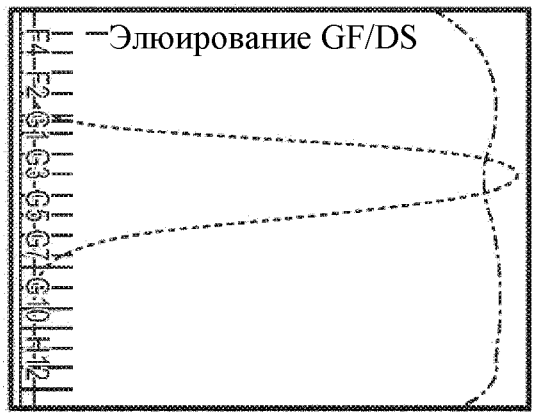


Ab к MPER

Исключение пиков холостого раствора на выходе

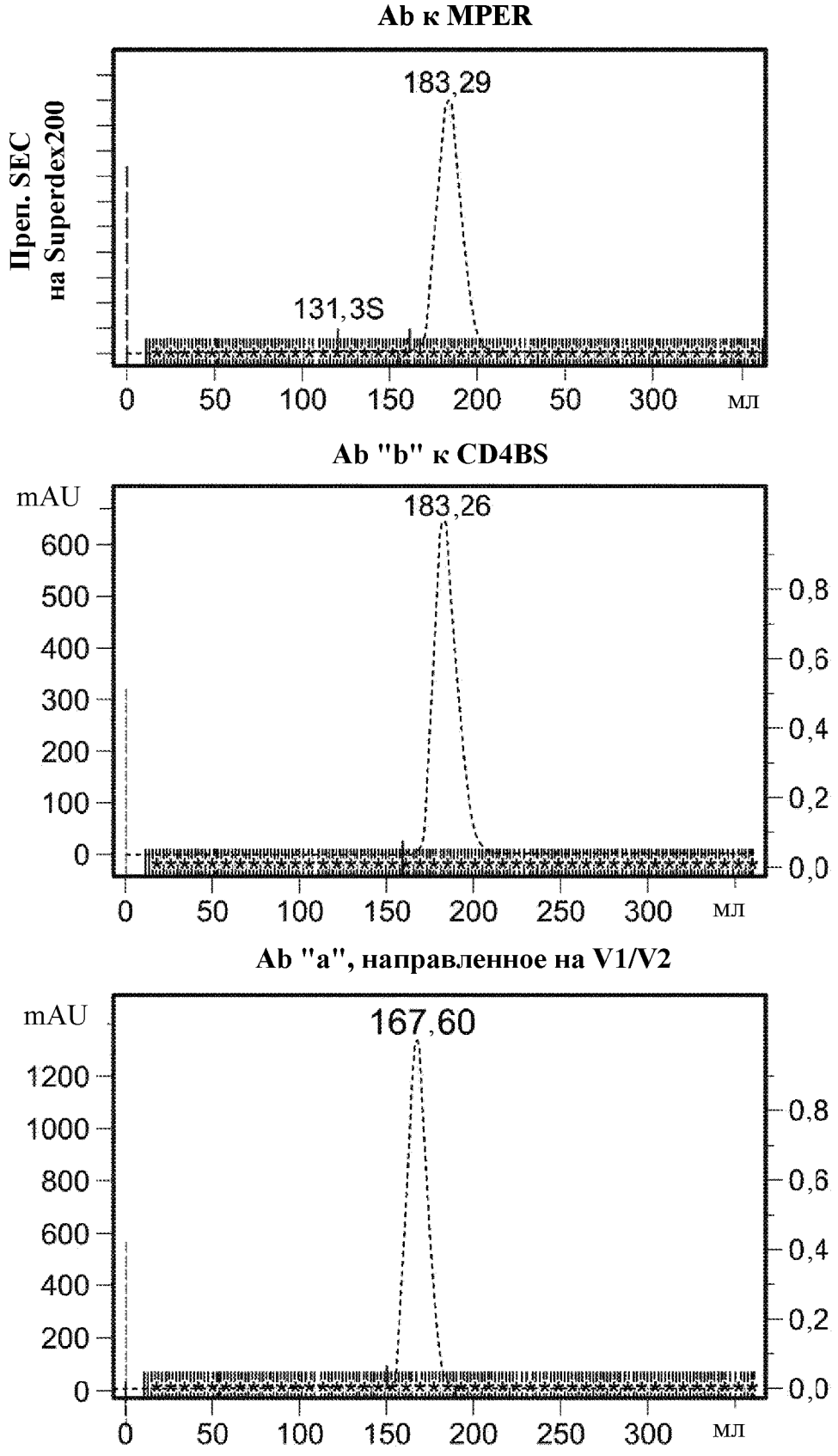


Ab "b" к CD4BS



Ab "a", направленное на V1/V2

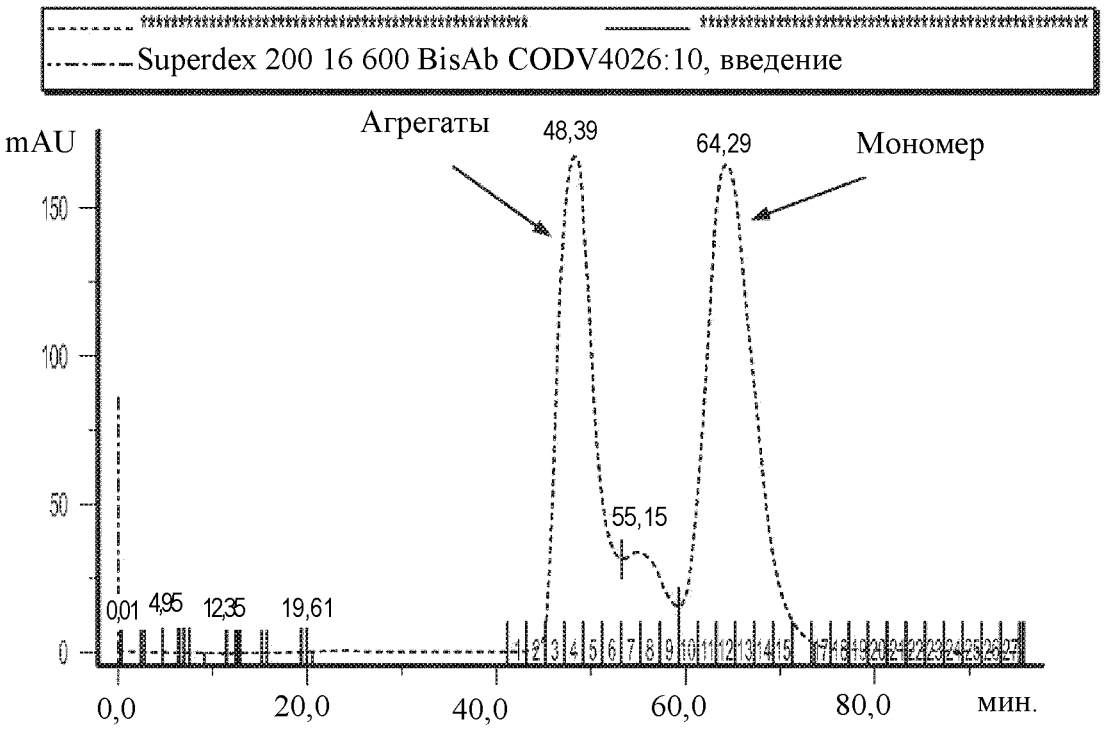
ФИГ. 3А


Ab к MPER
Преп. SEC на Superdex200
183,29
131,3S
0
50
100
150
200
50
300
мл
Ab "b" к CD4BS
mAU
183,26
600
500
400
300
200
100
0
0,8
0,6
0,4
0,2
0,0
0
50
100
150
200
250
300
мл
Ab "a", направленное на V1/V2
mAU
167,60
1200
1000
800
600
400
200
0
0,8
0,6
0,4
0,2
0,0
0
50
100
150
200
250
300
мл

ФИГ. 3В

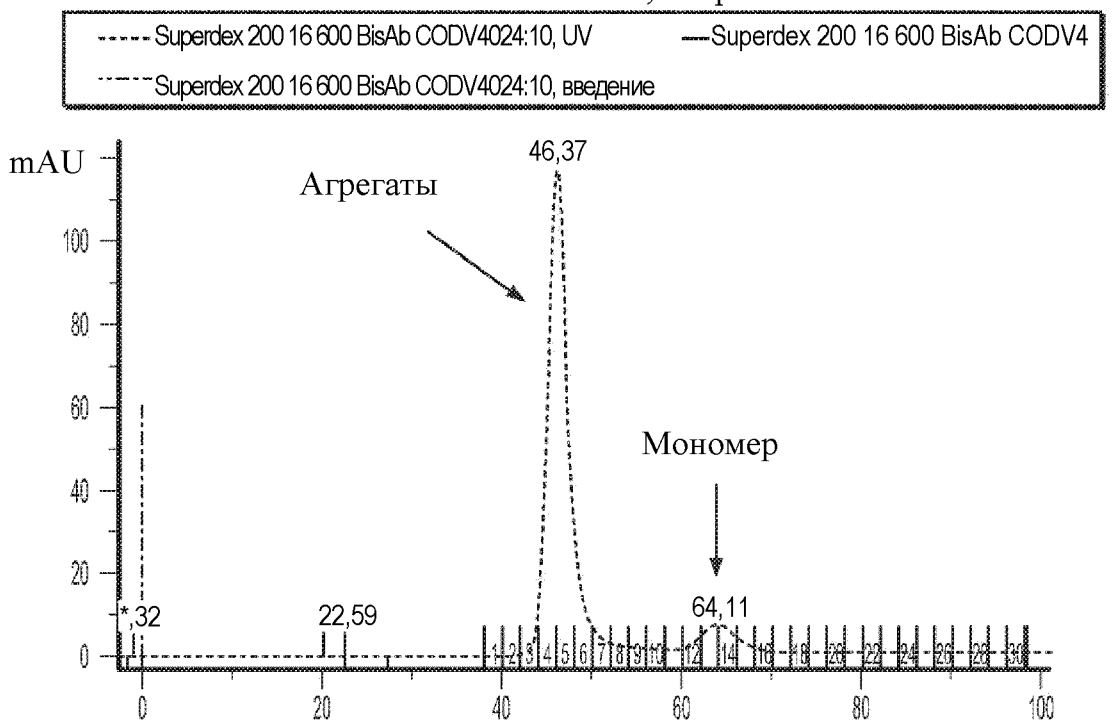
Ab “a”, направленное на MPER-V1/V2

“a”, направленное на V1/V2-Ab к MPER

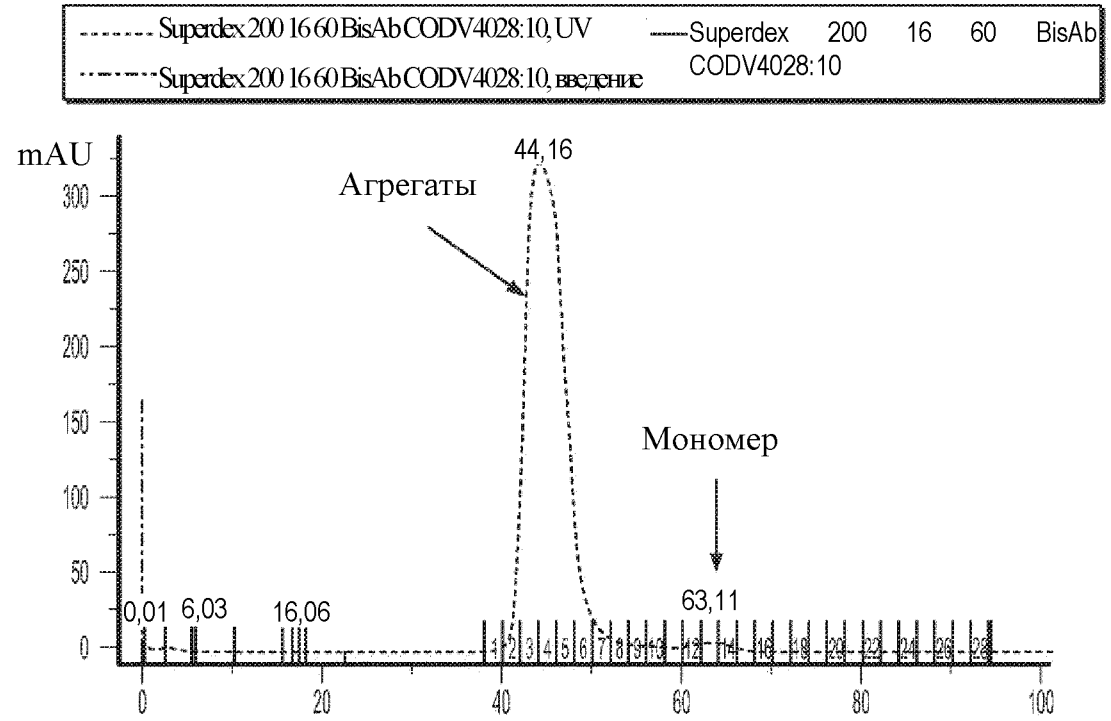


ФИГ. 4А

“b” кCD4BS “b” –Ab “a”, направленное на V1/V2

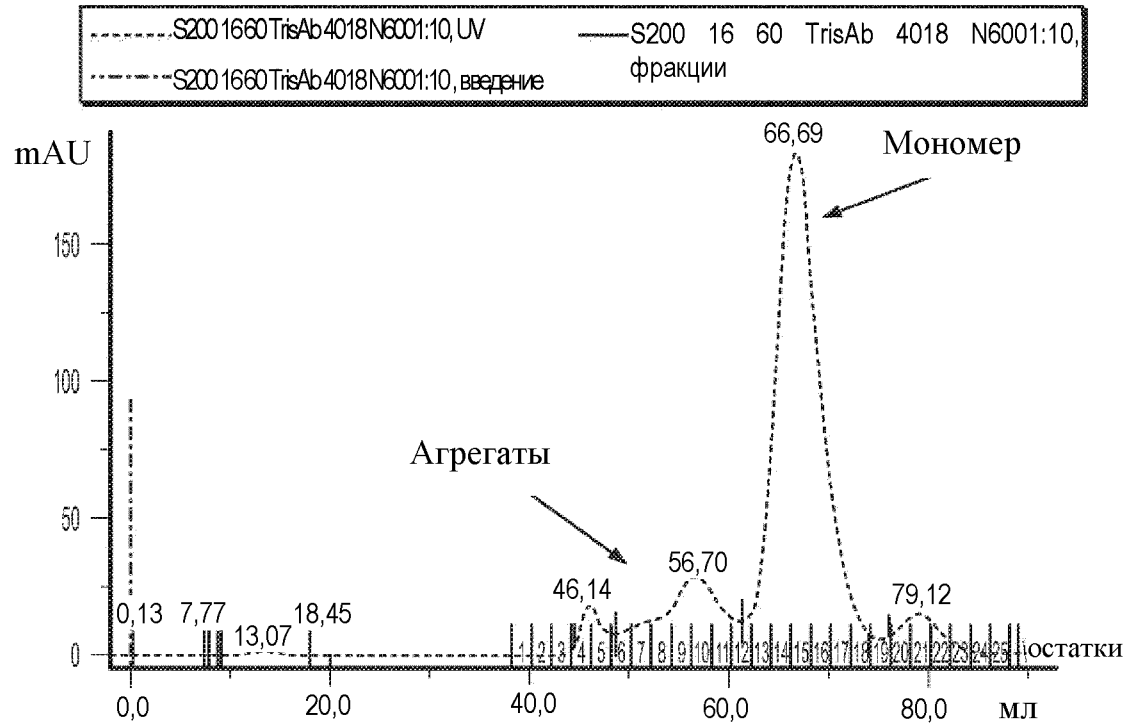


“a”, направленное на V1/V2 – Ab “b” к CD4BS

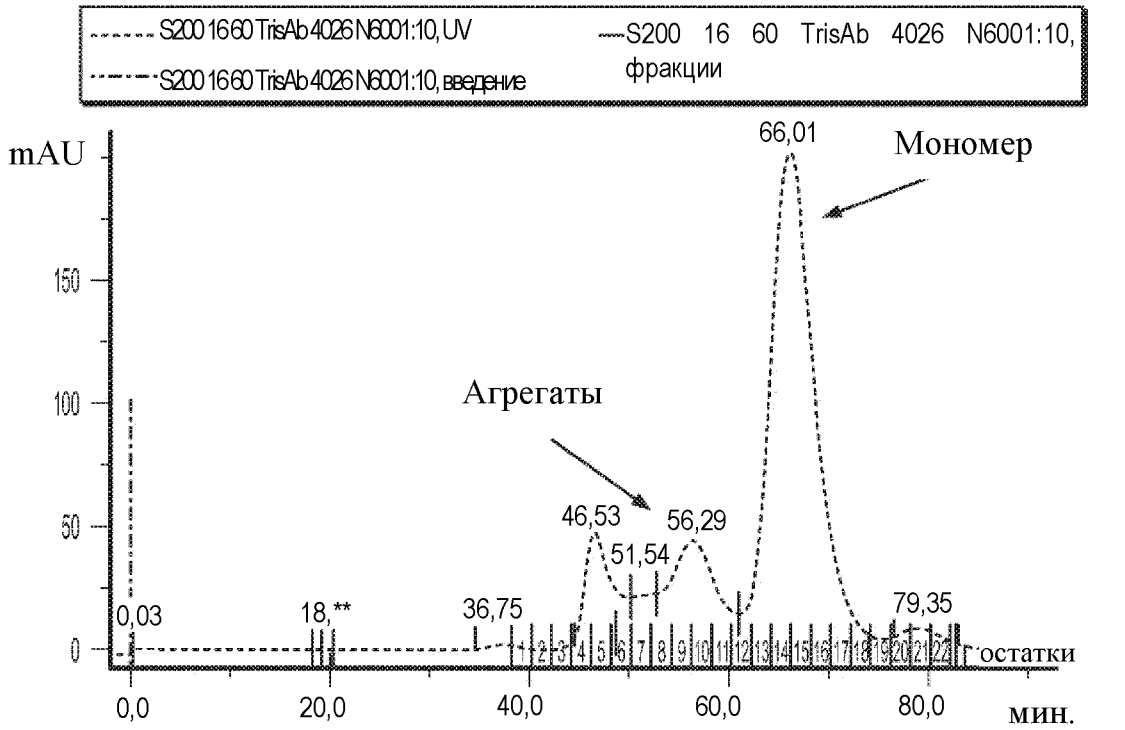


ФИГ. 4А (продолж.)

Связывающий белок 2

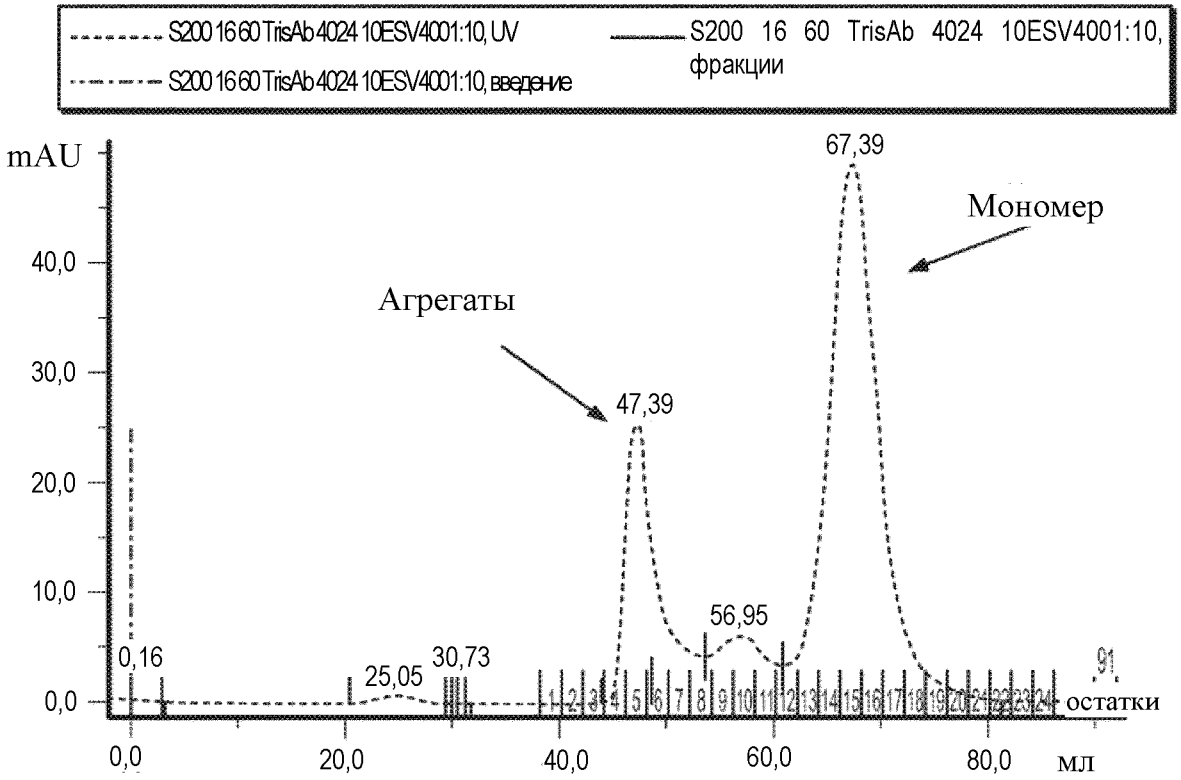


Связывающий белок 3

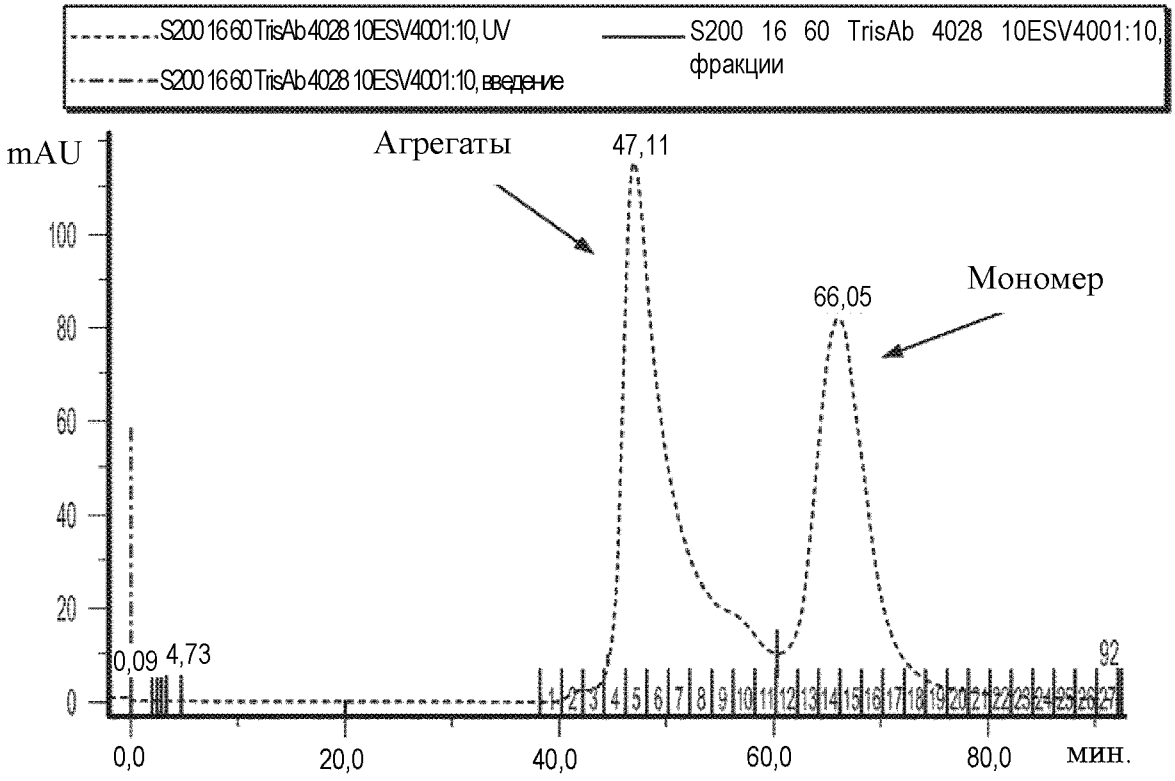


ФИГ. 4В

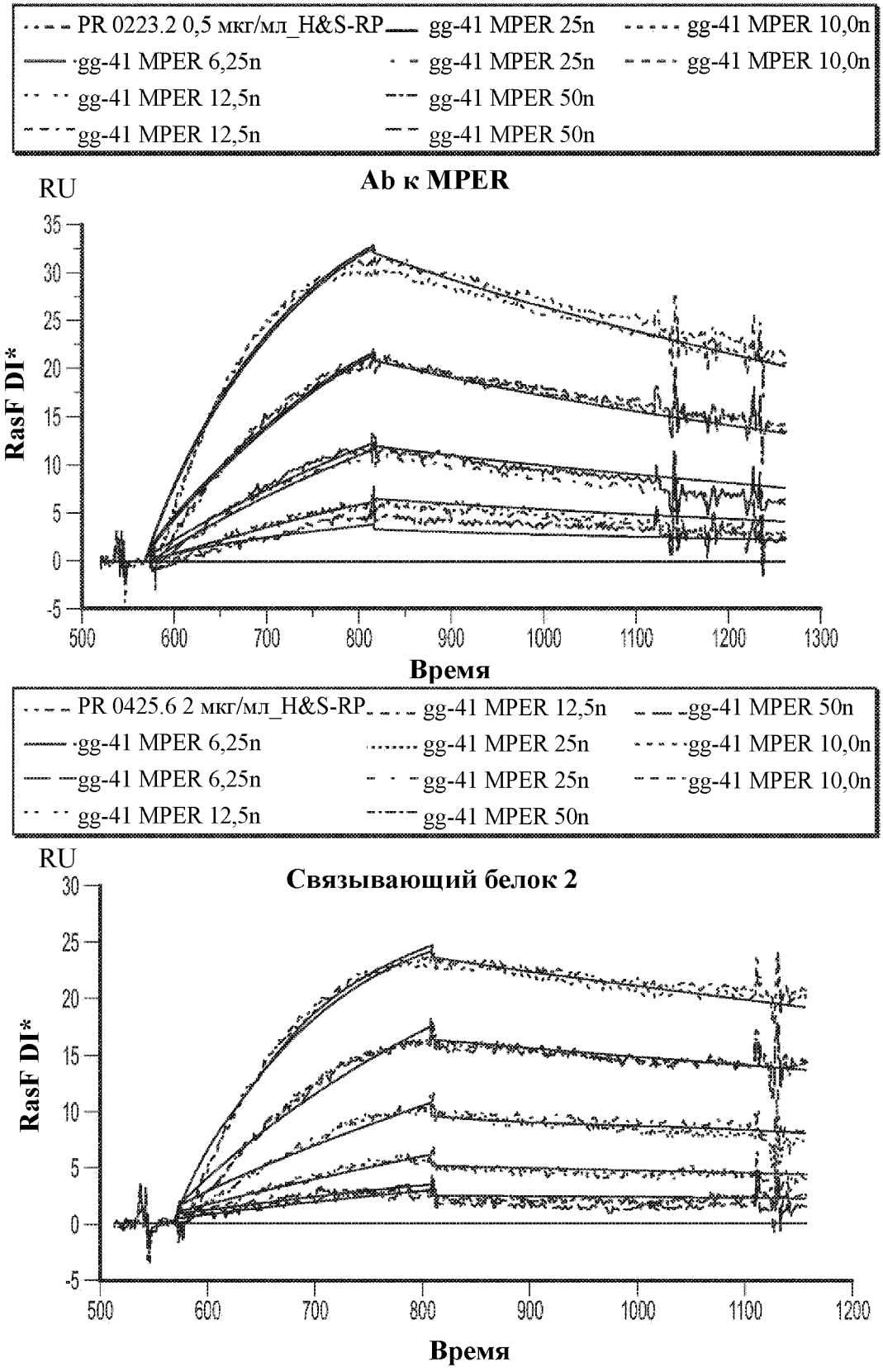
Связывающий белок 23



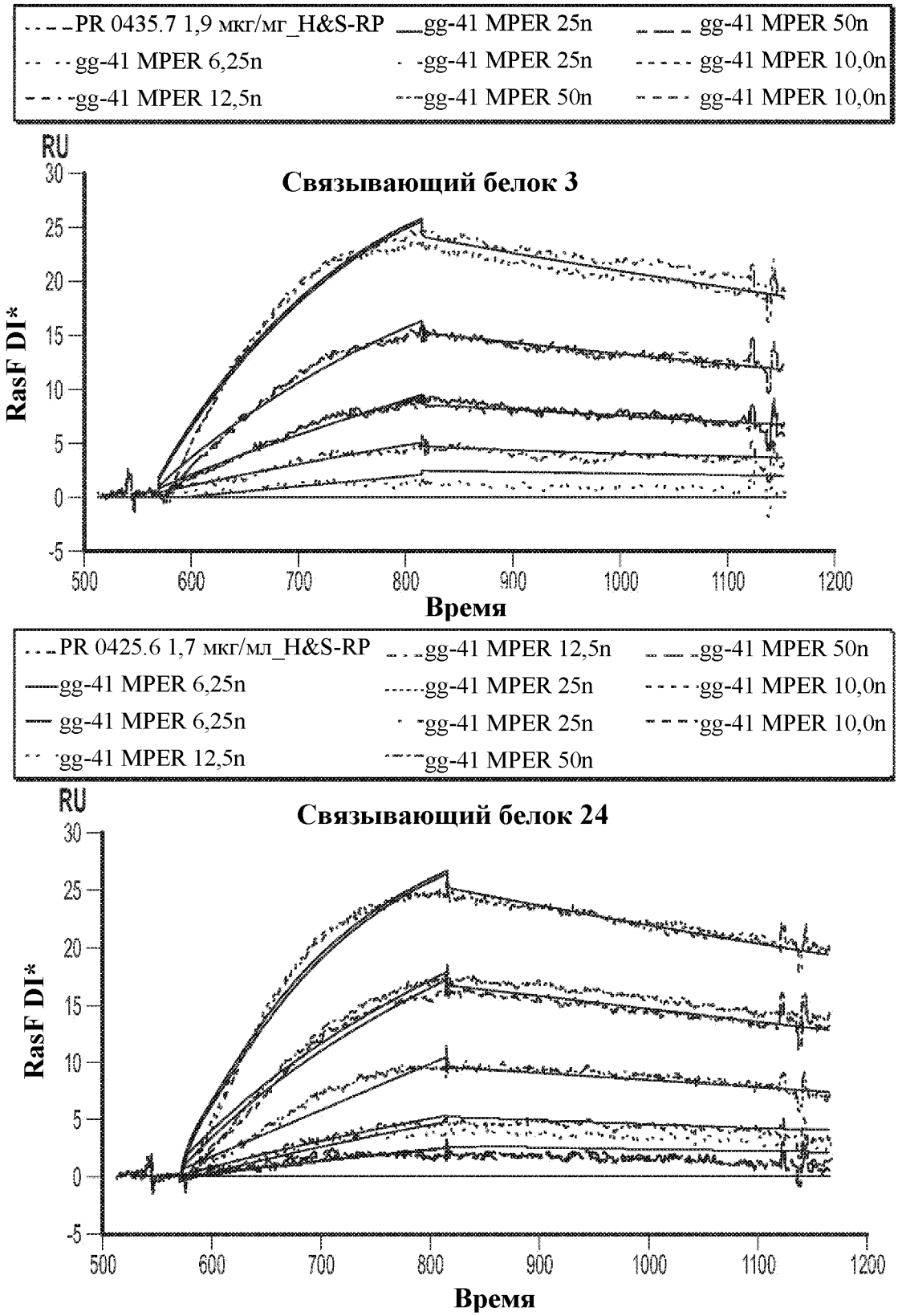
Связывающий белок 24



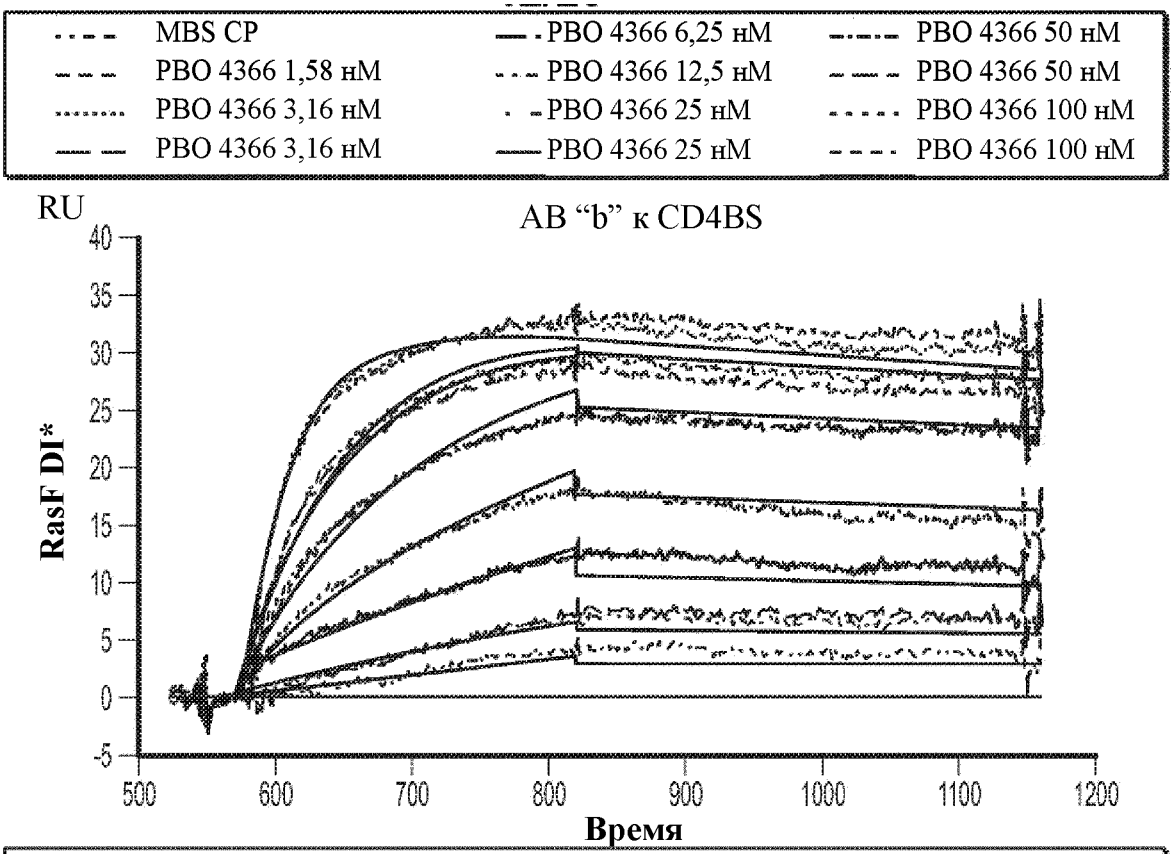
ФИГ. 4В (продолж.)


PR 0223.2 0,5 мкг/мл_H&S-RP
gg-41 MPER 6,25n
gg-41 MPER 12,5n
gg-41 MPER 12,5n
gg-41 MPER 25n
gg-41 MPER 25n
gg-41 MPER 50n
gg-41 MPER 50n
gg-41 MPER 10,0n
gg-41 MPER 10,0n
Ab к MPER
RU
RasF DI*
Время
PR 0425.6 2 мкг/мл_H&S-RP
gg-41 MPER 6,25n
gg-41 MPER 6,25n
gg-41 MPER 12,5n
gg-41 MPER 12,5n
gg-41 MPER 25n
gg-41 MPER 25n
gg-41 MPER 50n
gg-41 MPER 50n
gg-41 MPER 10,0n
gg-41 MPER 10,0n
Связывающий белок 2
RU
RasF DI*
Время

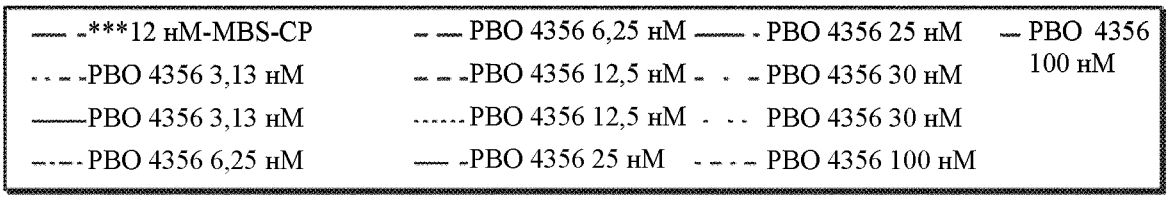
ФИГ. 5

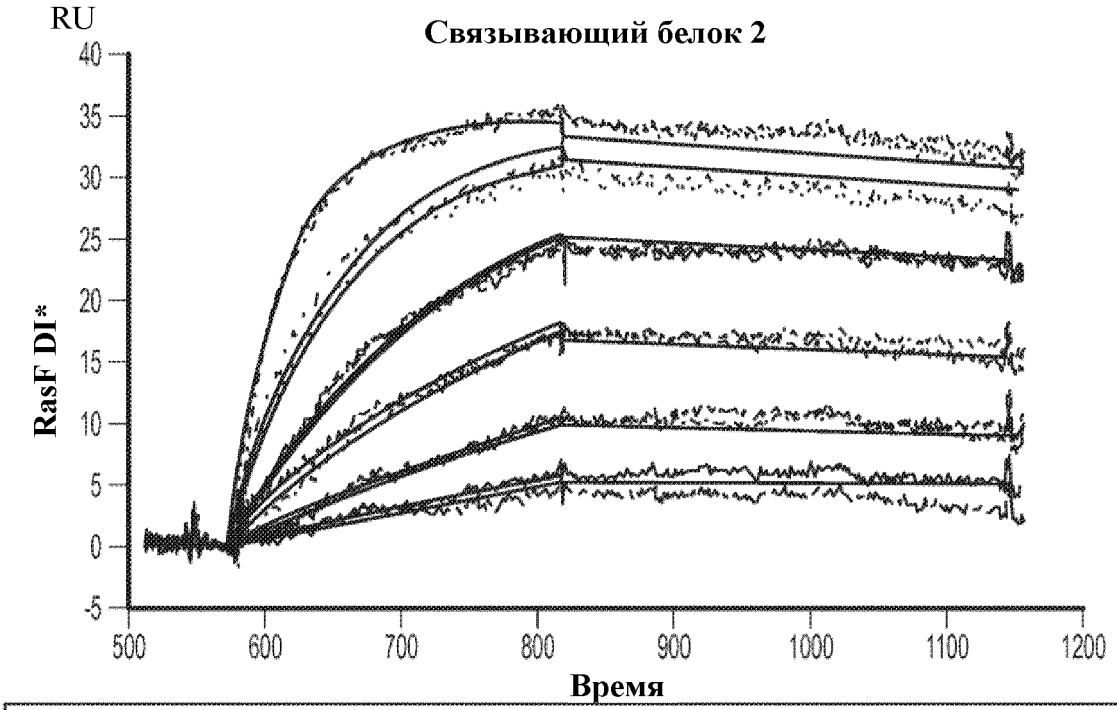


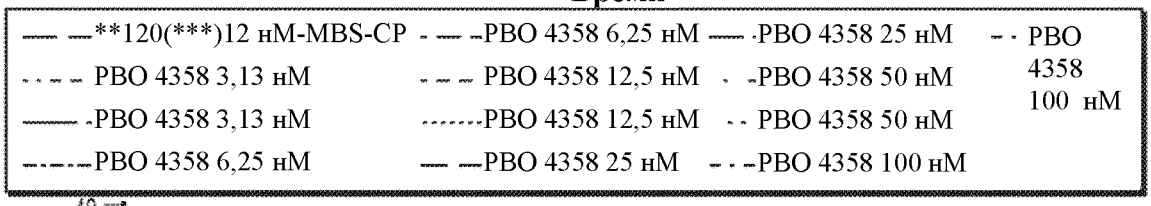
ФИГ. 5 (продолж.)

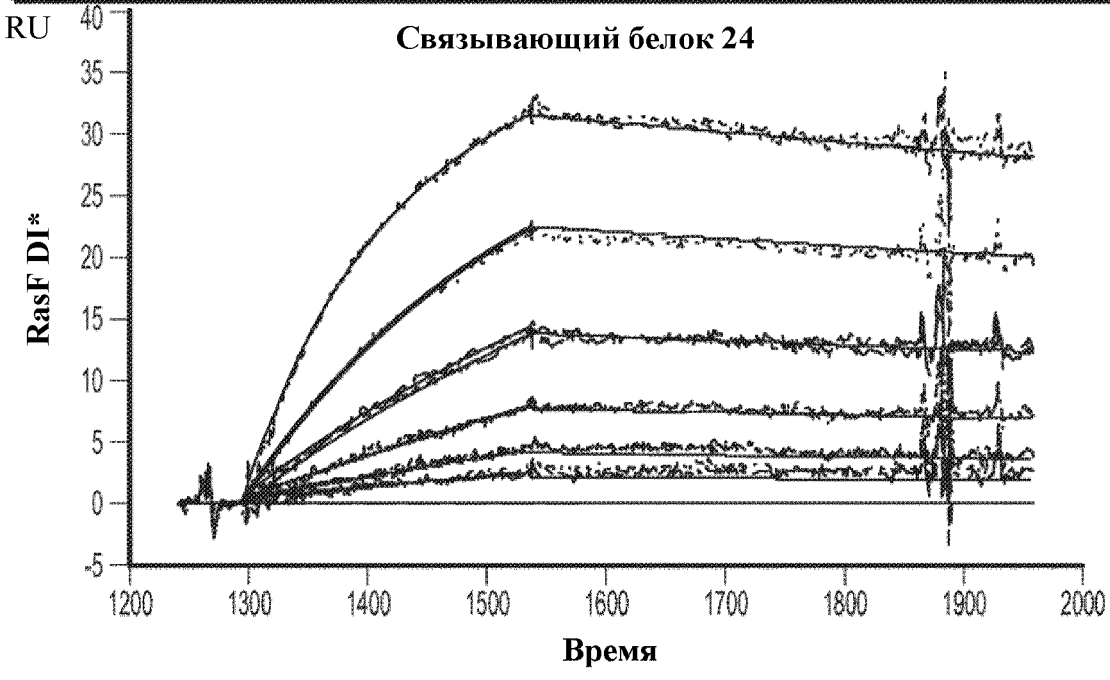

MBS CP
PBO 4366 1,58 нМ
PBO 4366 3,16 нМ
PBO 4366 3,16 нМ
PBO 4366 6,25 нМ
PBO 4366 12,5 нМ
PBO 4366 25 нМ
PBO 4366 25 нМ
PBO 4366 50 нМ
PBO 4366 50 нМ
PBO 4366 100 нМ
PBO 4366 100 нМ
RU
AB "b" к CD4BS
RasF DI*
Время
Go 120(***)12 нМ-MBS-CP
PBO 4358 6,25 нМ
PBO 4358 25 нМ
PBO 4358 100 нМ
PBO 4358 3,16 нМ
PBO 4358 12,5 нМ
PBO 4358 50 нМ
PBO 4358 3,16 нМ
PBO 4358 12,5 нМ
PBO 4358 50 нМ
PBO 4366 6,25 нМ
PBO 4358 25 нМ
PBO 4358 100 нМ
RU
Связывающий белок 3
RasF DI*
Время

ФИГ. 6



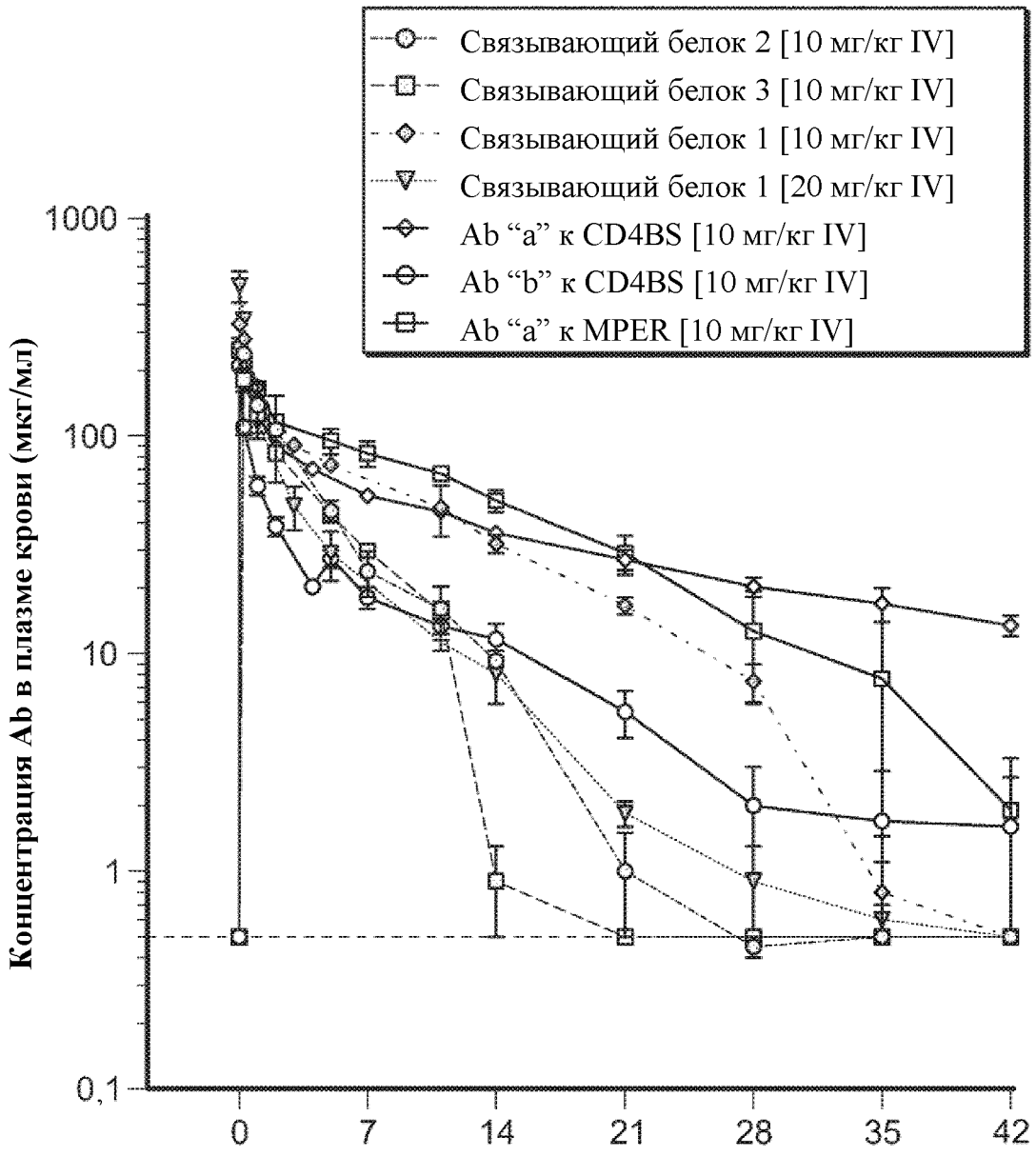




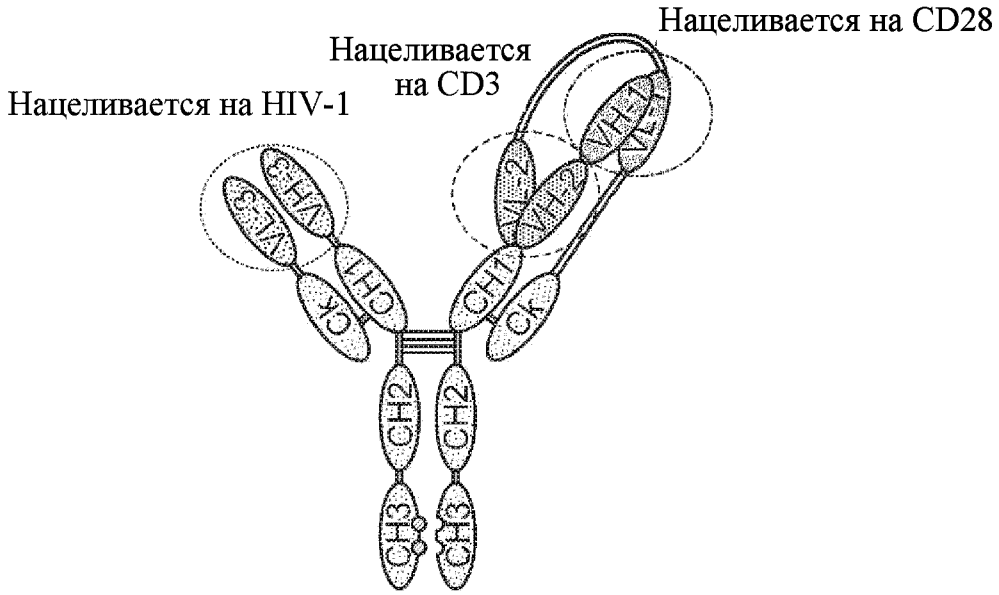


ФИГ. 6 (продолж.)

Исследование PK триспецифических белков на макаке-резус (n=2)

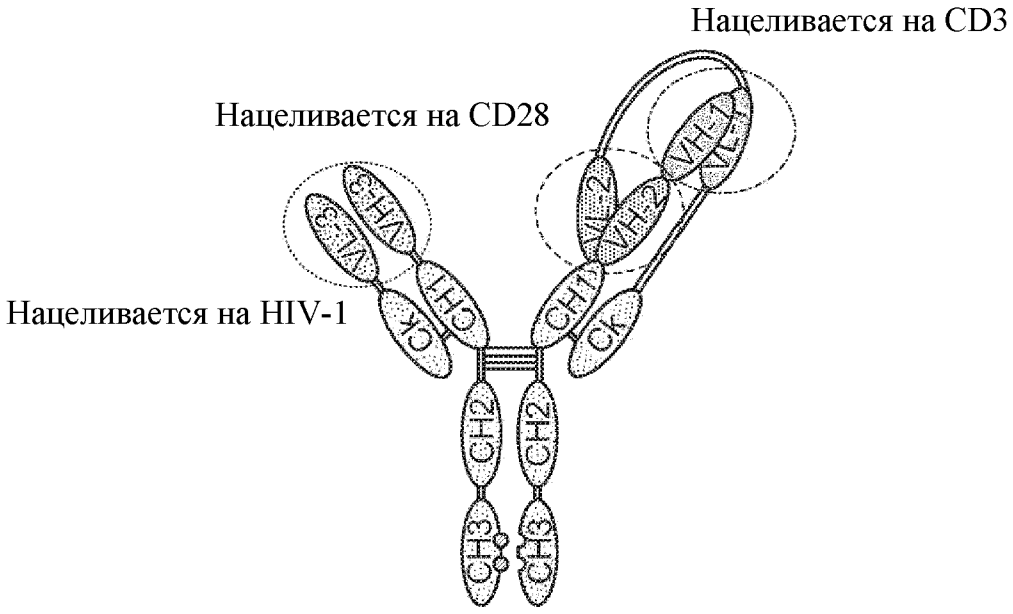


ФИГ. 7



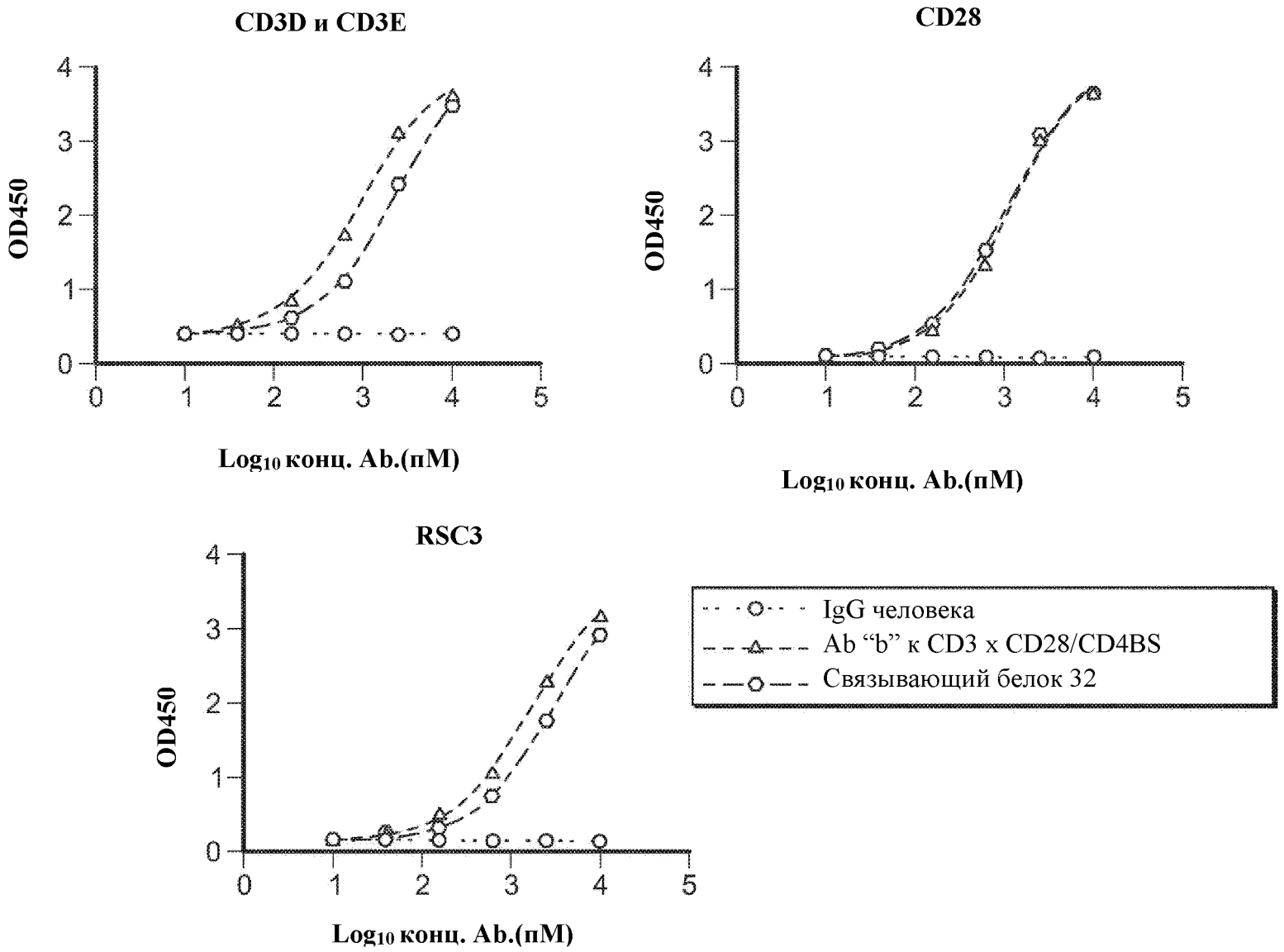
Формат – триспецифический активатор Т-клеток

ФИГ. 8А

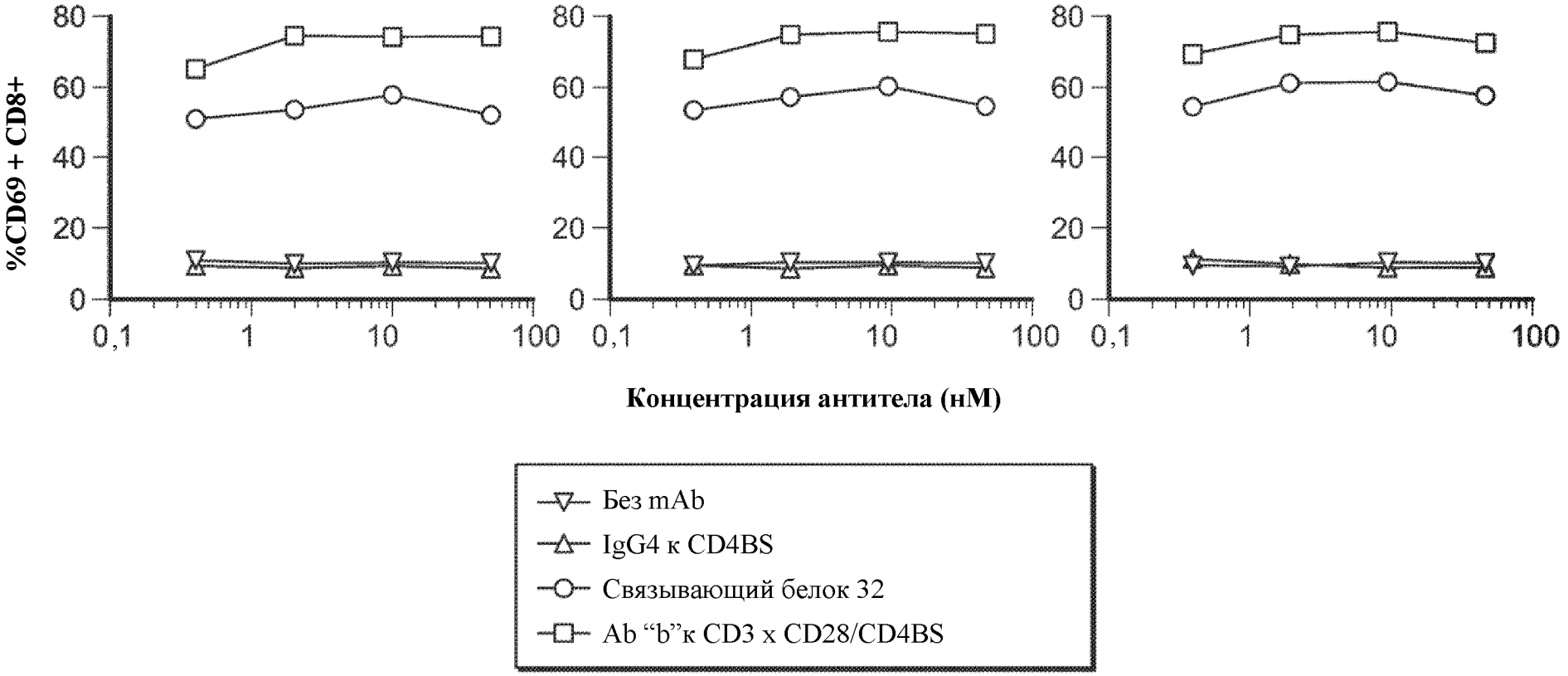


Формат – триспецифический активатор Т-клеток

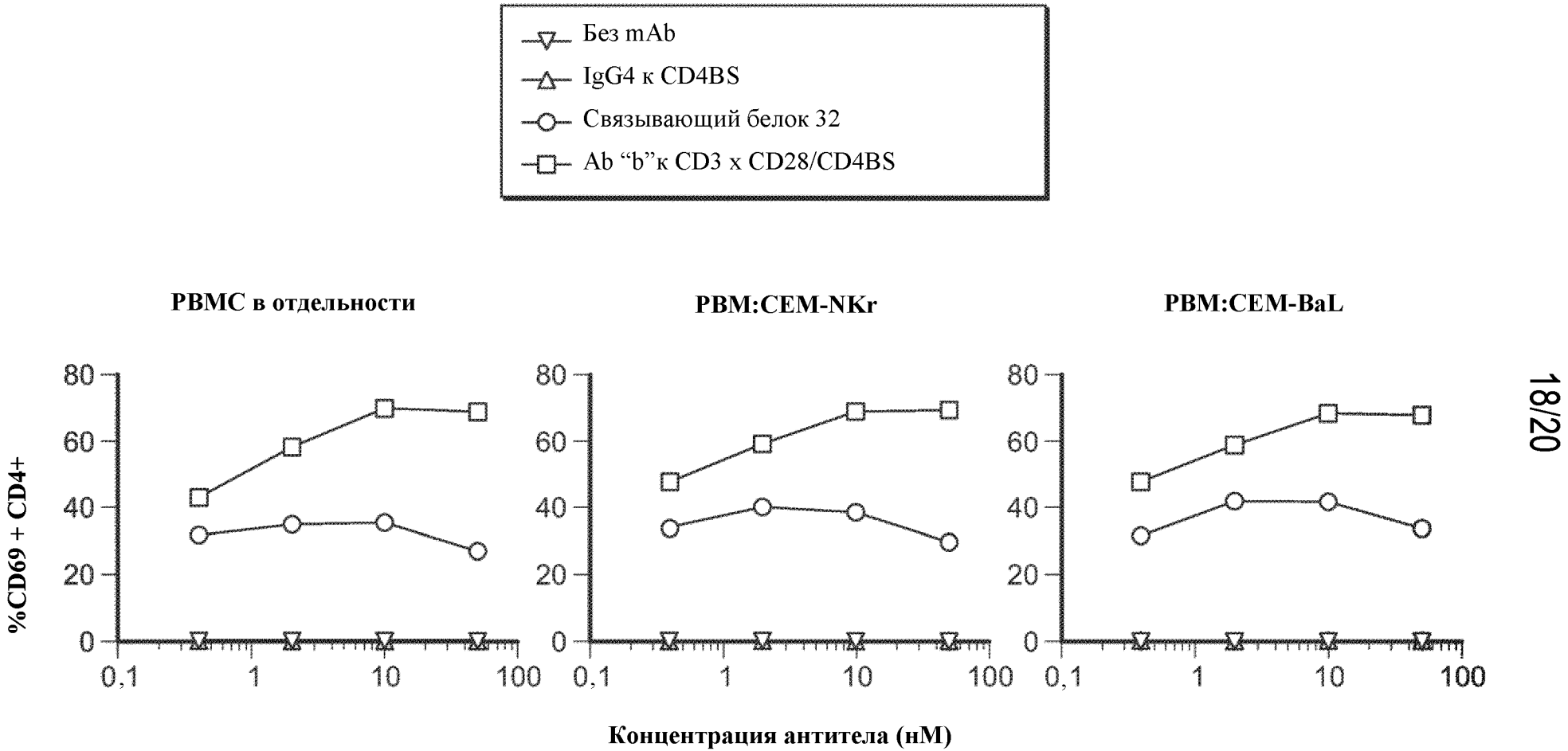
ФИГ. 8В


CD3D и CD3E
OD450
Log10 конц. Ab.(пМ)
CD28
OD450
Log10 конц. Ab.(пМ)
RSC3
OD450
Log10 конц. Ab.(пМ)
IgG человека
Ab “b” к CD3 x CD28/CD4BS
Связывающий белок 32

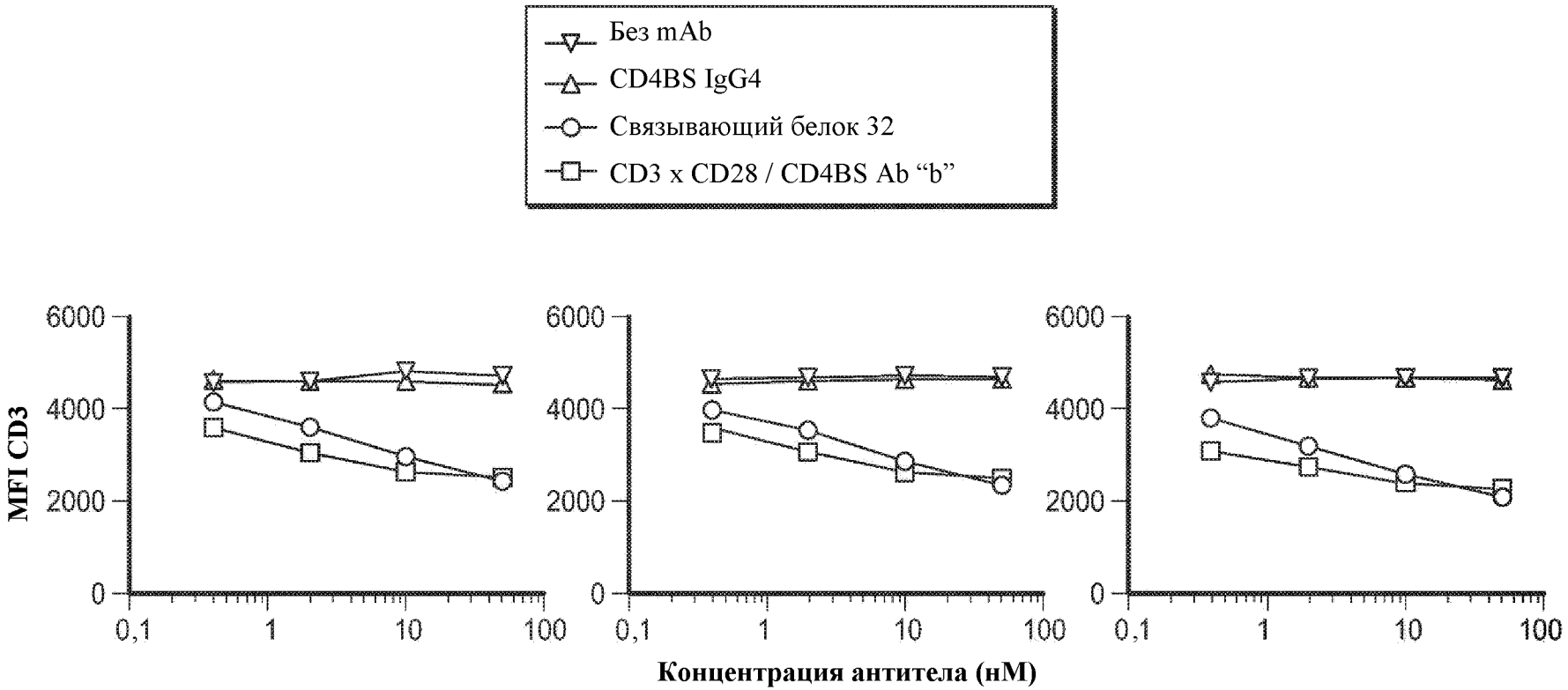
ФИГ. 9


%CD69 + CD8+
80
60
40
20
0
0,1
1
10
100
Концентрация антитела (нМ)
Без mAb
IgG4 к CD4BS
Связывающий белок 32
Ab “b”к CD3 x CD28/CD4BS

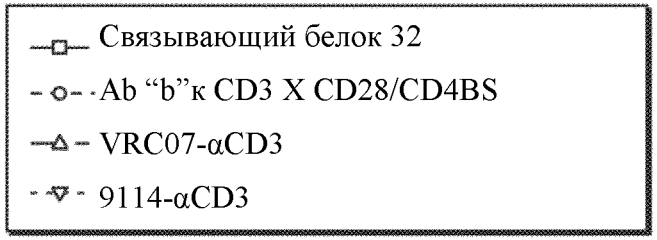
ФИГ. 10


Без mAb
IgG4 к CD4BS
Связывающий белок 32
Ab “b”к CD3 x CD28/CD4BS
PBMC в отдельности
PBM:CEM-NKr
PBM:CEM-BaL
%CD69 + CD4+
80
60
40
20
0
0,1
1
10
100
Концентрация антитела (нМ)

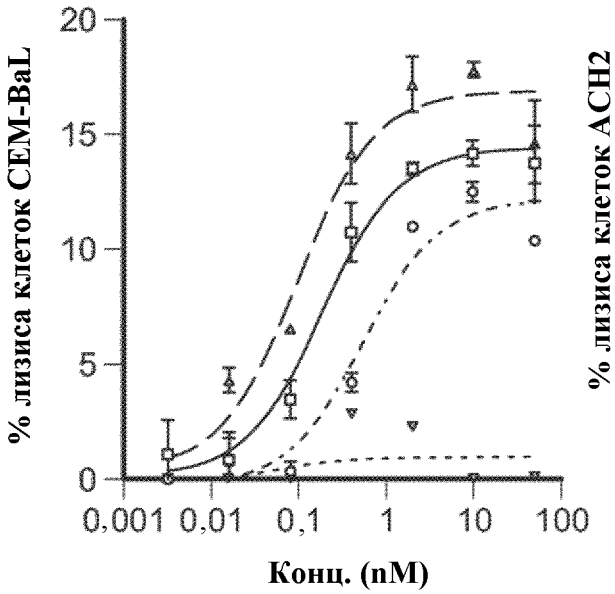
ФИГ. 11


Без mAb
CD4BS IgG4
Связывающий белок 32
CD3 x CD28 / CD4BS Ab “b”
MFI CD3
6000
4000
2000
0
0,1
1
10
100
Концентрация антитела (нМ)

ФИГ. 12

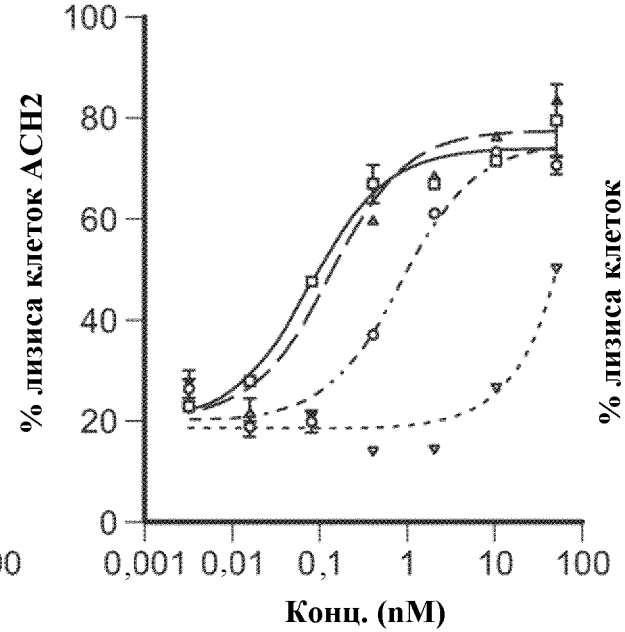


Мишень: CEM-Bal



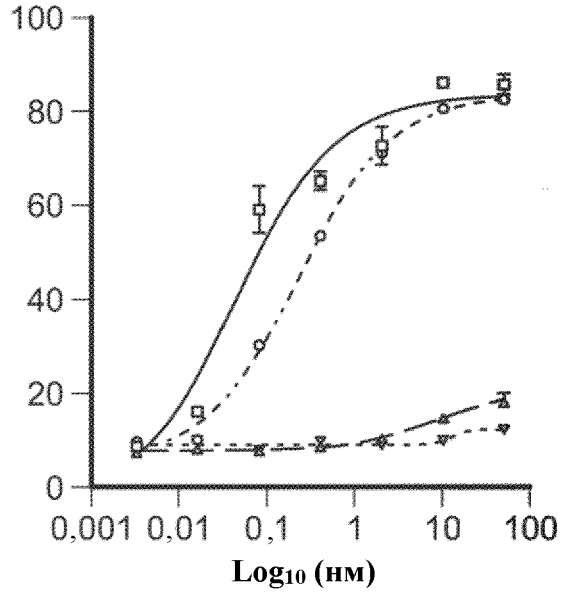
ФИГ. 13A

Мишень – ACH2



ФИГ. 13B

Мишень: J1.1



ФИГ. 13C